



¿Es el sistema visual la clave epigenética para la esquizofrenia?

Teoría de la visión.



Dr.C. José Alberto González Hernández

Tesis para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias

La Habana

2007

Nota aclaratoria

Este documento hace una compilación de datos tomando como fuentes principales los resultados originales más relevantes publicados por el autor sobre el tema y la literatura en general en los últimos años. Se enuncia la **teoría de la visión** en la **esquizofrenia** y el **mecanismo** por el cual puede concretarse dicho efecto. El documento no pretende describir exhaustivamente todos los hallazgos presentes en cada publicación del autor (todos los trabajos están adjuntos), sino se concentra en una generalización basada en un análisis diferente. Por tanto se discuten a profundidad sólo un grupo de estos resultados que son definitorios para enunciar la teoría. Los trabajos originales del autor no están citados como el resto de la bibliografía. Estos están referidos en el texto como **Art. 1, Art. 2, Art. 6,** y a su vez intercalados para facilitar la lectura del documento. No conservan la secuencia de páginas del resto del documento.

Una parte importante de las investigaciones del autor aquí resumidas merecieron el Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba (2003) y Premio Anual de Salud (2004) (Categoría Artículo Científico). El enunciado de la teoría de la visión y su publicación fue posterior a esta etapa.

SÍNTESIS

Datos moleculares, datos sobre expresión de genes y más recientemente de genes mitocondriales, así como la posible regulación por genes que no codifican proteínas están revolucionando nuestra visión sobre la esquizofrenia. Similar impacto ha tenido el conocimiento de que los mecanismos genéticos y epigenéticos son desencadenados por interacciones intercelulares y por estímulos externos. Un número de observaciones clínicas y moleculares indican que factores epigenéticos pueden ser determinantes en el origen de la enfermedad. Basados en los datos moleculares, perfiles de expresión de genes y regulación epigenética de genes, retomamos la neurofisiología (oscilaciones cerebrales) y revisamos las potencialidades de la experiencia visual, es decir estímulo visual, como factor epigenético. Las evidencias funcionales proporcionadas aquí, permiten establecer un vínculo directo entre la corteza visual primaria y asociativa (unimodal), y la neurobiología de la esquizofrenia. Este resultado sustenta de manera consistente el rol potencial de la experiencia visual, **teoría de la visión**, como factor epigenético que contribuiría a desencadenar y/o mantener la progresión de la enfermedad. En este contexto, la estrategia de búsqueda de genes sensibles necesita ser revisada y reorientada hacia genes relacionados al sistema visual. Las investigaciones combinando psicofísica, neuroimágenes y electrofisiología resultan prometedoras para la búsqueda de genes candidatos a través de los estudios de asociaciones funcionales en la esquizofrenia. Todo esto debe contribuir al conocimiento y posible control de una enfermedad devastadora y que afecta al 1 % de la población general.

ÍNDICE	Pág.
INTRODUCCIÓN	4
• Regulación epigenética y redes neurales	5
• Redes neurales y oscilaciones cerebrales	7
• Oscilaciones cerebrales y generadores corticales	10
RESULTADOS DEL AUTOR	14
• Función cognitiva y oscilaciones inducidas	14
• Oscilaciones en el reposo o condición sin 'carga' cognitiva	16
• Función cognitiva y oscilaciones inducidas en la esquizofrenia	18
• Función cognitiva y oscilaciones evocadas en la esquizofrenia	20
• Simetría cortical y oscilaciones evocadas en la esquizofrenia	22
• Resumen de los resultados	23
DISCUSIÓN GENERAL	24
• Generadores corticales y neuroanatomía funcional	24
• Mecanismos epigenéticos y visión en la esquizofrenia	26
• <i>Teoría de la visión</i>	30
• Consideraciones adicionales	31
CONCLUSIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DEL AUTOR	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS GENERALES	35

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano es un órgano extraordinariamente especial, de tan solo 1.2 Kg. de peso, con cien billones de células nerviosas, donde ninguna por separado tiene la idea de *quienes* o *qué* somos. Estas células altamente especializadas evolucionaron de la capa más externa de los organismos primitivos: el ectodermo, la cual estaba expuesta al mundo exterior. Dicho proceso filogenético se recapitula durante el desarrollo ontogenético del hombre. A pesar de la complejidad de este proceso de desarrollo, cada célula individual es una entidad muy simple para ser el asiento de los procesos conscientes, los que en realidad derivan no de una célula sino de la comunicación entre ellas a través de cien trillones de interconexiones o sinapsis (1).

Este dialogo entre sinapsis genera el lenguaje que media entre todas las regiones cerebrales y cuyo vehículo o portador material son las denominadas oscilaciones cerebrales o simplemente actividad eléctrica cerebral. Dicho lenguaje está modulado además de por el diálogo entre sinapsis por el diálogo que se establece entre sinapsis y genes. Por tanto si investigamos las oscilaciones cerebrales estaremos adentrándonos en la organización funcional del cerebro durante los procesos fisiológicos y/o patológicos en especial los psicopatológicos, uno de los cuales: la esquizofrenia, es la razón de este trabajo.

Para una mejor comprensión de estas interacciones que llevan al antes mencionado diálogo funcional se hace necesario revisar por separado en la esquizofrenia las relaciones entre: regulación epigenética y redes neurales, redes

neurales y oscilaciones cerebrales, y oscilaciones cerebrales y generadores corticales

. Regulación epigenética y redes neurales

En la actualidad existen importantes evidencias, aunque aún indirectas, sobre la participación de mecanismos epigenéticos en la patogenia de la esquizofrenia. (2-4). Por otro lado, estudios sobre expresión génica, han vinculado nuevos genes relacionados con la plasticidad cerebral a la esquizofrenia (5) y en particular genes relacionados con neurotransmisores convencionales que incluyen los sistemas dopaminérgicos, glutamatergicos y GABAérgicos, neurotransmisores no convencionales como los neuroesteroides, así como genes relacionados con la neuromodulación y el neurodesarrollo (6-8). Estos sistemas están extensamente distribuidos por la corteza cerebral pero con predominio en las regiones prefrontales, núcleos basales y corteza visual (9-11). Hasta el presente la mayoría de los genes candidatos para asociaciones funcionales derivan de investigaciones en neurofarmacología (12). Sin embargo, estudios epidemiológicos, clínicos, neuropsicológicos y neurofisiológicos han aportado evidencias sustanciales a la comprensión de la patogenia de la esquizofrenia convirtiéndose en fuentes potenciales para la búsqueda de evidencias epigenéticas.

Genómicamente, la función del cerebro es codificada de forma muy similar entre especies, y de forma básicamente idéntica entre individuos de una misma especie; sin embargo la complejidad de los circuitos neuronales puede diferir de forma radical como resultado de la experiencia personal que accede, a través de las vías

aferentes, a los procesos de plasticidad funcional y estructural del cerebro (13). Esta continua reorganización tiene una dimensión especial cuando los circuitos neuronales involucrados pertenecen a las áreas visuales primarias y asociativas. El hombre, al igual que los primates, es un ser eminentemente visual. El sistema visual aporta la mayor cantidad de información de los sistemas sensorio-preceptuales, ocupa un área cortical extensa, aproximadamente 1/3 del cerebro (14), y está interconectada con la mayoría (si no todas, al menos indirectamente) de las restantes áreas corticales (14, 15). En este contexto es significativo el número creciente de investigaciones que han encontrado alteraciones en el procesamiento de la información visual en pacientes esquizofrénicos (16-19), involucrando tanto las primeras etapas como las etapas más avanzadas y/o complejas de los procesos visuales. A esto se une el hecho no casual, pero poco conciente, de que los marcadores biológicos electrofisiológicos descritos para la esquizofrenia, involucran de diferentes maneras y a diferentes niveles el sistema visual. Dichos marcadores están en fases de introducción en la clínica, pero no tienen todavía un valor diagnóstico definitivo (20).

Entre los marcadores electrofisiológicos más estudiados se encuentran a nivel conductual: recuperación de listas de números con o sin un distractor, test de atención continua, y test de enmascaramiento visual (21, 22). A nivel de vías fisiológicas se describen la incapacidad de seguir un blanco visual en movimiento que define el trastorno de movimiento visual uniforme, la desinhibición de movimientos oculares sacádicos y la prueba psicofisiológica denominada P300 (23, 24). La combinación de estos test con las herramientas actuales de

neuroimágenes permite visualizar las redes neurales relacionadas con la ejecución de cada uno de ellos (25), lo que aumenta de forma importante el valor de la información que aportan.

Todos estos test están relacionados con los procesos atencionales visuales los que se remontan hasta las primeras descripciones de Bleuler y Kraepelin sobre la distractibilidad como síntoma de la entonces denominada demencia precoz (26). En la actualidad los investigadores tratan de asociar dichos marcadores a rasgos y/o estados específicos de la enfermedad asociándolos con estudios de genes candidatos en pacientes y familiares de distintos grados de consanguinidad. En otras palabras, a través del sistema visual estamos intentando acercarnos a los mecanismos genéticos de la enfermedad.

. Redes neurales y oscilaciones cerebrales

En la última década un número cada vez mayor de trabajos reconociendo las oscilaciones cerebrales como el soporte neural de la percepción, cognición y memoria han sido publicados (27-30). Para muchos investigadores esto no pasaría de ser un hallazgo que enriquece el conocimiento general en la neurobiología. Sin embargo, si se profundiza en este concepto se notará que se trata de una herramienta objetiva para medir la interfase mente-cerebro, es decir, la interfase entre el nivel molecular y mental.

La esquizofrenia es el ejemplo típico de desorganización mental, en la cual un gran número de anomalías recaen sobre dicha interfase (31). Por tanto la

contribución que se genera del estudio de las oscilaciones cerebrales podría ser ilustrada a través de la esquizofrenia. Sin embargo, cabe preguntarse: ¿puede ser verdaderamente útil para la comprensión de la esquizofrenia el análisis de las oscilaciones cerebrales?

Para comenzar con este análisis, es imprescindible mencionar dos aspectos claves en la búsqueda de nexos entre las oscilaciones cerebrales y la esquizofrenia. Primero, los procesos de sincronización de las oscilaciones cerebrales constituyen una forma de ‘comunicación’ entre las redes neurales durante la actividad mental y de reposo (27), y segundo, un defecto en la conectividad neuronal, es decir, la ‘comunicación’ interneuronal, más que un déficit neuronal, es responsable del tipo de disfunción funcional observado en la esquizofrenia (32-34). En esta comunicación o dialogo interneuronal, los potenciales post sinápticos son los responsables de la generación de las oscilaciones cerebrales (35) en los diferentes procesos mentales y el reposo.

Durante la ejecución de una tarea, múltiples redes neurales simultáneamente activadas ocupan diferentes áreas corticales produciendo oscilaciones cerebrales con un complejo patrón temporoespacial (30). Las oscilaciones más estudiadas son las que se concentran dentro del espectro de frecuencias convencionales usadas en la práctica clínica o la investigación y que se denominan: delta (δ), teta (θ), alfa (α), beta (β), beta-2 (β -2) y gamma (γ). Esto ha permitido el establecimiento de algunas relaciones funcionales entre un rango particular de oscilaciones y procesos cognitivos específicos.

Una interacción bien documentada es la actividad delta y teta generada por los procesos de memoria de corta duración en específico la memoria de trabajo (36-38). Por otro lado, las oscilaciones alfa reflejan los cambios dinámicos de las diferentes demandas atencionales durante el procesamiento de información, mientras las oscilaciones beta y gamma han sido relacionadas con los procesos sensoroperceptuales y por consiguiente también con el procesamiento de información, sobre todo visual, de corta duración (28, 39).

Todas estas asociaciones funcionales están circunscritas a zonas o redes neurales específicas que son las responsables de la generación de dichas oscilaciones. La memoria de trabajo se asocia a las áreas frontales, los procesos atencionales a la corteza asociativa unimodal preferentemente en regiones parietales, así como la actividad lenta delta y teta se asocia a las regiones temporales, específicamente hipocampo, durante los procesos de memoria. Anormalidades en estos procesos han sido descritas en la esquizofrenia (25).

Técnicas modernas para el estudio del cerebro han permitido postular la hipótesis de la esquizofrenia como la “enfermedad de las sinapsis” o de la comunicación interneuronal (10, 11, 40). Dichos estudios han demostrado la disminución significativa de transcritos (RNA) que codifican proteínas reguladoras de la función sináptica. Este modelo postula que anomalías de la transmisión sináptica durante la infancia y la adolescencia resultan en el establecimiento de sinapsis anormales o anormales arborizaciones sinápticas o ambos. Esta formulación es consistente con estudios de imágenes que describen una pérdida

relativa y progresiva de sustancia gris durante la adolescencia y hasta la adultez (40). Por lo tanto los procesos fisiopatológicos de la esquizofrenia no deben ser restringidos a las etapas prenatal y perinatal, lo que concuerda con la teoría de ser una patología del neurodesarrollo (40).

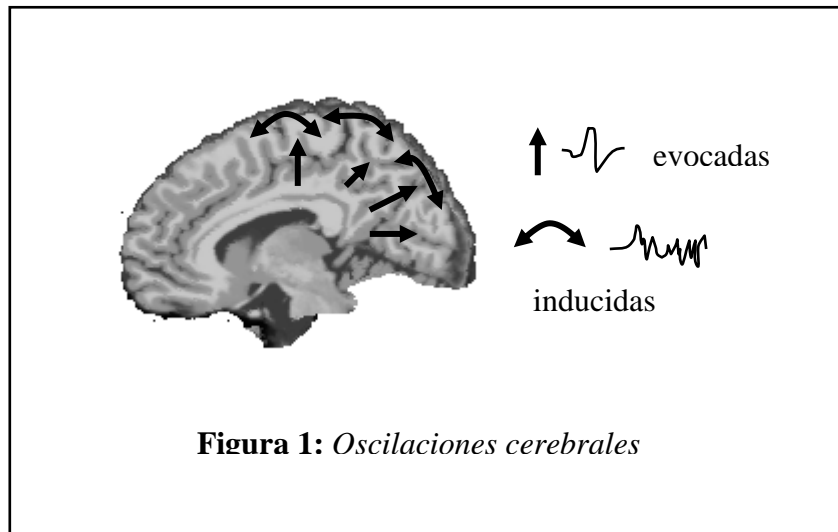
Basados en estos dos aspectos: dialogo interneuronal y sinapsis, abordados de forma independiente pero convergentes en esta patología la investigación de las oscilaciones cerebrales en la esquizofrenia se hace obligatoria.

. *Oscilaciones cerebrales y generadores corticales*

Es conocido de registros electrofisiológicos que los flujos de corrientes dentro del cerebro se pueden agrupar de forma general en dos direcciones principales: paralelos y perpendiculares a la corteza (41) y se pueden clasificar, además del reposo, como evocadas e inducidas (Figura 1). Las oscilaciones evocadas pertenecen a las actividades transitorias que se extienden entre los 10 y 300 ms aproximadamente y están estrechamente vinculadas con información sensorial y perceptual ascendente, perpendicular, que llega a corteza (41). Las oscilaciones inducidas son activaciones transitorias pero más duraderas alcanzando hasta los 1000 ms y distribuidas a través de la corteza en dirección horizontal, paralela, semejante a la actividad asociativa.

Ambos tipos de oscilaciones son registradas después de la aplicación de un estímulo específico, antecediendo las oscilaciones evocadas a las inducidas. Un complejo sistema neuroanatómico (estructuras basales, límbicas, talámicas, y

corticales) regula la homeostasis de estos procesos utilizando todos los sistemas de neurotransmisores (35).



Cambios en dichos sistemas pueden modificar por tanto la actividad de reposo como la actividad mental específica: evocada/inducida. Precisamente disfunciones de los sistemas neurotransmisores (42, 43) y alteraciones de las oscilaciones inducidas gamma-40 Hz (33, 44-46) han sido identificados desde hace algún tiempo en la esquizofrenia pero aún están lejos de ser totalmente comprendidos. En este trabajo nos concentraremos en nuestras investigaciones sobre las oscilaciones anormales, evocada/inducida, en la esquizofrenia vinculadas de forma directa con las disfunciones cognitivas, pero en un contexto totalmente diferente que merita una atención diferente.

La serie de investigaciones que se describen a continuación, cada una por separado, aborda aspectos específicos y bien definidos que contribuyen a la mejor comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, sólo el

análisis de todos los experimentos en su conjunto aporta los datos que permiten profundizar en la relación o interacción del sistema visual con la esquizofrenia, más allá de procesos cognitivos específicos que por demás hasta la fecha han presentado una asociación poco relevante con los síntomas que definen la enfermedad. En la Figura 2 se resumen todas las relaciones descritas en esta sección y cómo se vinculan con los diseños experimentales.

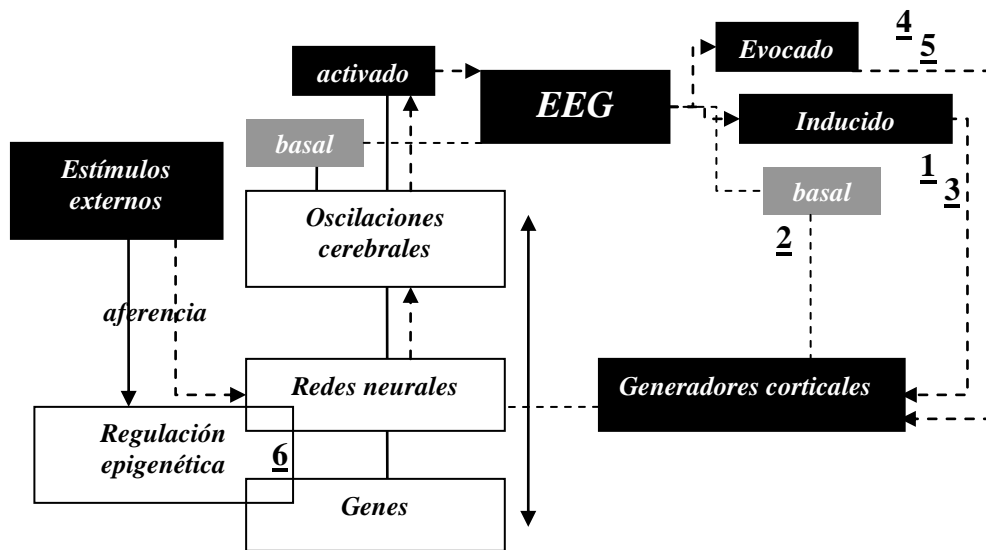


Figura 2: Muestra los diferentes niveles de interacciones que comprometen tanto a los factores genéticos como la experiencia (estímulo externo) en la generación de oscilaciones. El estudio de dichas oscilaciones permite establecer nexos funcionales específicos de los estados mentales en los cuales se generan. Las líneas discontinuas muestran la secuencia de eventos relacionadas a los experimentos realizados y denotados con los números: 1 al 6.

Una visión integradora que unifica oscilaciones cerebrales, moléculas, vías anátomo-funcionales, ontogenia y conceptos epigenéticos, será desarrollada

como resultado de las secciones siguientes con la finalidad de dar respuesta a la interrogante: ¿es el sistema visual la clave epigenética para la esquizofrenia?

RESULTADOS DEL AUTOR

. Experimento 1: Función cognitiva y oscilaciones inducidas

Art. 1: *The Wisconsin Card Sorting Test synchronizes the prefrontal, temporal and posterior association cortex in different frequency ranges and extensions.*

(Human Brain Mapping).

El test de Sorteó de Cartas de Wisconsin (WCST, siglas en inglés) (**Art.1, Figura 1**) involucra diferentes funciones cognitivas y una extensa cantidad de regiones corticales comenzando por la corteza visual primaria con el procesamiento de la aferencia sensorial. Después la información se traslada a otras regiones corticales superiores conformando una compleja red neural a lo largo de la corteza con nodos funcionales bien conocidos (**Art. 1, Tablas II/III y Figuras 2-5**). De hecho, el éxito en la tarea se evalúa por funciones que asientan principalmente en la corteza prefrontal, fuertemente interconectada con las cortezas temporal y parietal (47-50).

A nivel molecular, los neurotransmisores glutamato y GABA podrían estar involucrados en procesos que sustentan las demandas cognitivas generadas por este test. Ambos neurotransmisores han sido relacionados con procesos de memoria de trabajo, una memoria de corta duración, (10, 11), lo que concuerda con una de las funciones más importantes evaluadas por este test. Además estos sistemas neurotransmisores han sido identificados en áreas prefrontales (10, 11).

El WCST provoca una respuesta cortical en una amplia gama de frecuencias con características temporo-espaciales que se corresponden con los diferentes

procesos mentales desencadenados en diferentes momentos del procesamiento global. Todos estos datos relativos a la evaluación conjunta del WCST y oscilaciones cerebrales inducidas en sujetos sanos están ilustrados por primera vez en la literatura en la investigación recogida en nuestro trabajo.

. Experimento 2: Oscilaciones en el reposo o condición sin ‘carga’ cognitiva

Art.2: A pre-task resting condition neither baseline nor zero.

(Neuroscience Letters)

Un aspecto previo a la evaluación de las oscilaciones cerebrales en la condición de activado y que atañe a los diseños experimentales en general es la selección de la condición que se usará como referencia y que se denomina condición de reposo o basal. En el trabajo anterior se propone la existencia de una condición previa común independiente de las condiciones basales escogidas lo cual ha sido motivo de múltiples controversias y utilizado como la razón de diferentes resultados. Nuestros resultados demuestran la existencia de una condición pre-tarea al parecer único e independiente del estado mental del sujeto.

En este trabajo se explora de forma novedosa esta condición y se comprueba su diferencia con una condición lo más cercano posible al reposo. Se sugieren las bases fisiológicas de esta condición pre-tarea (**Art. 2, Tabla 1 y Figura 1**) y una solución posible para controlar este fenómeno que atañe a todas las Neuroimágenes, incluyendo la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), y la Resonancia Magnética funcional (RMf). Esta condición basal común es extensible a los pacientes esquizofrénicos (datos recogidos en el artículo siguiente) pues no difiere de lo encontrado en los sujetos sanos.

Además extiende parte de los resultados del experimento 1, donde se usaron tres condiciones basales diferentes previas al WCST, sin encontrar diferencias entre

ellos, lo que confirma la posibilidad de una condición común inespecífico previo a la ejecución de una tarea.

. **Experimento 3: Función cognitiva y oscilaciones inducidas en la esquizofrenia**

Art. 3: Induced oscillations and the distributed cortical sources during the Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenics: new clues to neural connectivity.

(International Journal Psychophysiology).

Regresando a la condición de activado durante el WCST, el análisis de las oscilaciones del registro simultáneo de EEG en la esquizofrenia mostró tanto oscilaciones evocadas como inducidas anormales en diferentes rangos de frecuencias a lo largo de la corteza cerebral en regiones corticales bien definidas. Las regiones y oscilaciones encontradas durante el análisis de la actividad inducida no reproducen los del análisis de la actividad evocada incluyendo la comparación inter-hemisféricas de estas últimas. Por tanto cada diseño tiene su propia contribución.

Este trabajo pone al descubierto las oscilaciones inducidas anormales resultantes en la esquizofrenia que comprenden los 11.5, 5 y 30 Hz y fueron localizadas en la corteza motora suplementaria (CMS), región occipitotemporal izquierda (OT), y región frontotemporal izquierda (RFT), respectivamente (**Art. 3, Tabla 4 y Figura 3**). Estas áreas críticas podrían generar dificultades en la coordinación y/o seguimiento de la entrada/salida de información en las redes prefrontales –CMS-, y retraso de la información en los procesos de memoria – RFT, ambos precedidos o simultaneados por un déficit en el procesamiento de la información visual –OT.

Además la ausencia de diferencias en la condición previa a la tarea, respecto a los sujetos sanos, confirma la existencia de una condición pre-tarea propuesta en el trabajo anterior.

.Experimento 4: Función cognitiva y oscilaciones evocadas en la esquizofrenia

Art. 4: *Dynamic event-related potentials and rapid source analysis reveals an intermittent short-lasting dysfrontality in schizophrenia.*

(NeuroImage).

En este trabajo se introdujo un modelo novedoso para estudiar las oscilaciones evocadas, que permitiera aumentar su resolución espectral y por tanto la obtención de datos a partir del mismo estudio. La interpretación de los mismos conllevó un análisis dinámico diferente y más allá de las formas convencionales.

El estudio de las oscilaciones evocadas realizadas en este trabajo reveló alteraciones en los rangos de frecuencia gamma/teta, y alfa/beta-2 en las regiones frontales (orbitofrontal medial, cíngulo anterior, frontolateral inferior) y región occipitoparietal (precuneous) respectivamente (**Art. 4, Figuras 2, 3**).

Un desequilibrio funcional entre las regiones frontales y las posteriores fue evidenciado y por primera vez en la literatura se demuestra una deficiencia funcional intermitente de la corteza prefrontal en la esquizofrenia durante una actividad mental específica (**Art. 4, Figura 4**). Esto permitió identificar dos vías neurales capaces de llevar información deficiente a la corteza frontal, proveniente de las regiones visuales.

Utilizando la metodología previamente desarrollada en este trabajo, se realizó una nueva investigación sobre la actividad evocada pero esta vez evaluando sus

diferencias interhemisféricas durante la solución del WCST, basados en la 'vieja' idea de asimetría funcional o lateralización anormal de procesos mentales en la esquizofrenia.

. Experimento 5: Simetría cortical y oscilaciones evocadas en la esquizofrenia

Art. 5: Abnormal functional asymmetry in occipital areas may prevent frontotemporal regions from achieving functional laterality during the WCST performance in patients with schizophrenia.

Schizophrenia Research).

Como su propio título indica, la comparación interhemisférica de regiones homologas en pacientes esquizofrénicos durante la solución del WCST, reveló una asimetría funcional pero que apareció de forma inesperada en regiones occipitales y que antecede la actividad evocada de regiones frontales (**Art. 5, Figura 1**). Esto sugiere un defecto en los primeros estados del procesamiento sensorial lo que podría privar a las regiones frontales de alcanzar la posterior lateralización funcional observada en sujetos sanos durante el WCST. Este resultado traslada a las regiones posteriores del cerebro la causalidad de la lateralización anormal de procesos mentales en la esquizofrenia, y compromete el procesamiento de información visual por encima de procesos ulteriores más complejos realizados en otras áreas y basados en dicha información.

.Resumen general de los resultados

Después de hacer un análisis revisando todas las anomalías descritas hasta aquí, solo las áreas visuales, primarias/asociativas, fueron disfuncionales en todos los estudios y con alteraciones en los dos tipos de actividad evocada e inducida. Los polos occipitales (V1), la región occipitotemporal izquierda (OT) y el precuneus (áreas intraparietal visual: V2, V3a) presentan oscilaciones anormales de diferentes maneras. Los polos occipitales fallan al tratar de alcanzar los niveles de activación evocados adecuados dentro de las bandas teta, alfa, beta-2 y gamma, en los primeras etapas del procesamiento visual provocando una asimetría occipital no encontrada en sujetos sanos. De igual manera la región del precuneus también presenta oscilaciones evocadas anormales en los rangos alfa y gamma y ocurren en una ventana de tiempo posterior al fallo occipital. La tercera región, la corteza OT izquierda presentó oscilaciones inducidas anormales en el rango teta.

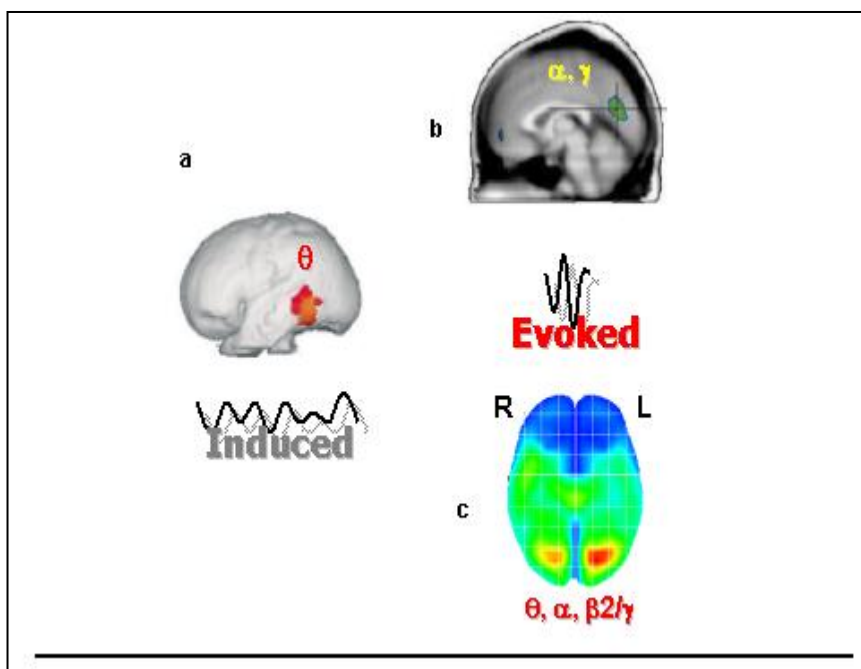


Figura 3: Resume las alteraciones funcionales comunes al sistema visual. a) región OT izquierda, b) precuneus y c) polos occipitales. R: derecho, L: izquierdo. (Tomado de: González-Hernández, et al, 2006; Art. 6).

DISCUSIÓN GENERAL

. Generadores corticales y neuroanatomía funcional

Si miramos los resultados anteriores con una visión integradora, notaremos un grupo de hechos que van más allá de ser una simple coincidencia entre los hallazgos expuestos y las redes neurales que sustentan las principales vías visuales, las cadenas dorsal y ventral, descritas en humanos. Ante todo, el WCST es un test aplicado a través de la vía visual. Además, es necesario conocer, aunque de forma breve, como funciona el test (versión completa en el **Art. 1**). La ejecución puede dividirse hipotéticamente en dos etapas, cada una involucrando diferente actividad mental, aunque en realidad todo el procesamiento es continuo. En la etapa 1 los sujetos necesitan concentrarse en una de tres características de la carta: color, forma o cantidad de elementos presentes. A continuación en la etapa 2, los sujetos necesitan encontrar 'espacialmente' la carta que se corresponde con la carta diana. Esta es una explicación extremadamente simplificada de una tarea de alta complejidad, restringida a los aspectos psicofísicos del test, pero a su vez suficiente para entender las asociaciones funcionales ulteriores.

Las funciones de la cadena visual ventral son básicamente el reconocimiento de características de los objetos tales como: color, forma y frecuencia espacial. Esta cadena recibe su mayor aferencia del sistema parvocelular que deriva del núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo, alcanzando la corteza visual primaria (51, 52). Estas funciones coinciden exactamente con las características que deben ser identificadas en las cartas dianas durante la primera etapa de la solución del test.

A esta cadena visual pertenece la región OT que presenta actividad anormal en los esquizofrénicos. La cadena visual dorsal esta relacionada principalmente con localización espacial y detección de movimientos de los objetos recibiendo la aferencia principal del sistema magnocelular, que desde el tálamo (NGL) también alcanza la corteza visual primaria (51, 52). Sus funciones coinciden con la segunda etapa de la solución del test, relacionadas con la colocación espacial de la carta diana. La región del precuneo es uno de los componentes principales de esta cadena visual siendo a su vez otra de las áreas anormales en la esquizofrenia. La disfunción de los polos occipitales debe involucrar los procesos visuales en las primeras etapas (53), antes de la segregación de información hacia ambas cadenas visuales ventral y dorsal. Por tanto este es un fallo adicional que precede los anteriores. Esto podría limitar ambas cadenas visuales para alcanzar un nivel de activación adecuado.

La cadena visual dorsal, también denominado sistema de acción, realiza su mayor trabajo 'online'; este sistema necesita actualizar la información aferente casi de forma continua (52). Precisamente las oscilaciones anormales encontradas en este sistema son las evocadas, las cuales satisfacen las exigencias funcionales de esta cadena visual: oscilaciones de muy corta duración similar a una actividad fásica. La cadena ventral o sistema perceptual, realiza su trabajo mayormente en 'offline' (52). El procesamiento de información tiene mayor duración, lo que recuerda una actividad tónica similar a las oscilaciones inducidas, coincidiendo con las oscilaciones anormales encontradas en esta cadena visual. Además las oscilaciones inducidas en el rango teta han sido propuestas como el sustrato

neural de los procesos de memoria a corto plazo (Ej. procesamiento perceptual visual), mientras la actividad evocada rápida ha sido vinculada al procesamiento general de la información visual (28). Estos datos complementan las asociaciones neuroanatómica y funcionales expuestas en esta sección.

. *Mecanismos epigenéticos y visión*

Art. 6: *From genes to brain oscillations: Is the visual pathway the epigenetic clue to schizophrenia?*

(Medical Hypothesis)

Las evidencias funcionales aportadas aquí, y que se recogen en este trabajo, establecen un vínculo directo entre la corteza visual primaria y la corteza visual asociativa (unimodal), como las áreas críticas o disfuncionales, y la neurobiología de la esquizofrenia. La corteza visual es la vía para todos los procesamientos visuales, lo que produciría un flujo de información ‘distorsionada’ hacia un gran número de áreas corticales incluyendo las regiones frontales (**Art. 6, Figura 3**), interfiriendo con sus propias funciones. Estudios en primates revelan que todas las áreas corticales están conectadas de forma directa o indirecta con la corteza visual (15).

Si consideramos la organización columnar de la corteza en las regiones parietales, temporal medial, temporal inferior y prefrontal, estas pertenecen a las áreas corticales homotípicas, es decir áreas corticales de asociación. En dichas áreas factores que la definen (arquitectura) son generados en parte dentro de la propia

corteza (epigenética), sugiriendo que sus propiedades pueden ser modificadas por la experiencia (plasticidad) (14).

Existen pruebas (54, 55) sobre la diferencia en la ontogenia de los eventos neuroanatómicos postnatales entre las corteza visual primaria y la corteza frontal en humanos, donde la última alcanza características funcionales de maduración en un período considerablemente tardío (más de 10 años entre ambos procesos) respecto a la corteza visual. Actualmente existe un consenso acerca de que muchos aspectos del desarrollo cortical son extremadamente sensibles al efecto de la experiencia (4, 56). En otras palabras, la información epigenética sería remodelada en respuesta a otros eventos genéticos (internos) y/o estímulos ambientales (externos) (57, 58).

La aferencia visual desde la corteza visual tendría lugar a lo largo de la maduración cerebral hasta un punto en que los mecanismos epigenéticos para la remodelación cortical que responden a la experiencia visual comienzan a fallar. Durante la maduración este mecanismo 'tutorea' o selecciona la aferencia adecuada para regiones específicas, pero de alguna manera aún desconocida por nosotros, en un período dado va perdiendo efectividad. En este período crítico la experiencia visual se convierte entonces en un 'insulto', tiene un efecto lesivo. Petronis (3) señala que la estabilidad epigenética parcial en la regulación de genes, como lo sugerido anteriormente, es consistente con algunas irregularidades no mendelianas de la esquizofrenia.

Se ha postulado que factores ambientales en etapas tempranas de la vida pueden modificar la estructura de la cromatina y a su vez alterar de forma estable la expresión de genes en la madurez, es decir el genoma reacciona a sus experiencias (59). Por tanto si la expresión genética es alterada a través de mecanismos epigenéticos por medio del 'insulto' visual, este puede permanecer alterado de por vida en el sujeto y potencialmente causar la enfermedad por expresión anómala de proteínas (57). Dicho proceso en la esquizofrenia podría ser responsable de la disminución de las arborizaciones sinápticas (32), que permitirá establecer un daño de la '*comunicación*' interneural duradero. De hecho esta alteración tendría consecuencias negativas de importancia para conductas guiadas o basadas en procesos visuales como ocurre en la esquizofrenia (16-19).

Mientras la imagen clásica para entender la relación entre desarrollo cerebral y conducta ha sido la de asumir que el cerebro causa, o al menos permite, la existencia de la segunda; recientemente se ha hecho evidente que la conducta puede afectar el desarrollo cerebral de forma importante (60, 61). En otras palabras sistemas neurocognitivos son capaces de modelar y remodelar redes neurales. Estos procesos responden por el establecimiento de las conexiones intercelulares, arborizaciones sinápticas, que hacen del cerebro un órgano maduro. Consideramos que en la esquizofrenia la idea clásica unidireccional es necesaria pero no suficiente, por lo que el rol de los sistemas neurocognitivos, en específico los relacionados con la experiencia visual, como factor epigenético son centrales en el desencadenamiento y/o mantenimiento de la progresión de la enfermedad.

Esta hipótesis conlleva a realizar varias consideraciones. Primero, genes candidatos para el 'insulto' visual podrían estar tanto en la corteza visual primaria como en la corteza visual asociativa, mientras que la integridad de las vías visuales es preservada. Segundo, el mismo efecto puede ser percibido si los genes alterados están dentro de la vía visual, las cuales son más propensas a daños pre y postnatal que la corteza propiamente dicha (14). Si este proceso afecta la expresión de genes en estas regiones un insulto visual permanente penetra la corteza visual y se expande a múltiples regiones corticales desde etapas tempranas de la maduración. Si este es el caso, entonces la estrategia de búsqueda de genes relacionados a la esquizofrenia debe ser reorientada e incluir las vías visuales incluyendo la retina. Tercero, existen diversos hallazgos que también confirman la relación entre la visión y la esquizofrenia (63-66). En individuos ciegos la esquizofrenia ocurre con relativa infrecuencia (67). En otras palabras, la ausencia de experiencia visual en etapas tempranas del desarrollo disminuye o anula el riesgo de la enfermedad (68). Aún cuando el efecto 'protector' sea aparente producto de dificultades para el diagnóstico, debido a cambios en la presentación de la enfermedad, esto apunta a la capacidad de la experiencia visual para modificar la sintomatología.

Estudios de privación del estímulo visual con un ruido blanco produce alteraciones mentales en sujetos sanos, mientras tiene un efecto sedante o relajante en pacientes esquizofrénicos (69). A pesar de las contradicciones que puedan existir, los datos anteriores están a favor de la idea del estímulo visual como condición necesaria para el desarrollo de la enfermedad. Finalmente, el hallazgo de la

experiencia visual con efectos epigenéticos debe de hecho contribuir a explicar el complejo rol y el alcance de los factores ambientales y hereditarios en la etiología de la esquizofrenia.

. Teoría de la visión

Todo lo expuesto anteriormente permite postular de manera consistente a:

‘la experiencia visual, devenida en un ‘insulto’ para el sistema nervioso durante el neurodesarrollo, como el factor epigenético central involucrado en la etiología de la esquizofrenia’.

Consideraciones adicionales

Las oscilaciones en el cerebro no son procesos aislados, por el contrario están sustentadas por mecanismos moleculares complejos que generan y modulan los flujos de corrientes. La sincronización de estos flujos de corrientes entre las diferentes neuronas genera la actividad eléctrica que se recoge en el EEG (70). Cualquier modificación en los primeros niveles del proceso, es decir, alteraciones en los neurotransmisores, modificaría las oscilaciones resultantes. Existen dos sistemas neurotransmisores bien conocidos como candidatos posibles para las disfunciones del sistema visual aquí propuestas. El primero es el glutamato, que se distribuye extensamente en las áreas visuales y ha sido discutido extensamente en otros trabajos (33). Su efecto puede ser considerado directo, es decir, afectando las neuronas en dichas áreas. Sin embargo la dopamina o sistema dopaminérgico, parece ser el mejor candidato dentro del contexto de la teoría postulada en este trabajo.

Este podría ser la clave entre la esquizofrenia (teoría dopaminérgica) (9), ruptura del sistema frontal protector del estrés (71), y un estrés 'visual' adicional en las áreas occipitales que supera la maduración normal de esta región como ha sido sugerido en las secciones anteriores. Esta propuesta está basada en los efectos de la dopamina a distintos niveles de la vía visual, más allá de sus clásicas descripciones en los núcleos basales del cerebro y las regiones frontales. El papel de la dopamina en el sistema nervioso central ha sido profundamente investigada (6, 71). Investigaciones recientes en mamíferos examinaron el efecto de la dopamina sobre la función de la retina y en la modulación de la aferencia visual a

nivel del NGL, la principal estación de relevo subcortical de la información proveniente de la retina, antes de alcanzar la corteza visual primaria (**Art. 6, Figura 4**). Las neuronas dopaminérgicas de la retina aparecen en etapas tempranas del desarrollo y se vuelven funcionales antes de la primera experiencia visual. La dopamina se convierte en una señal de adaptación a la luz que sensibiliza la retina (72). Además tiene un efecto modulador sobre la respuesta de las células del NGL (73). Alteraciones en estos dos niveles importantes de la vía, involucrando el denominado período crítico del desarrollo, pueden desencadenar y/o mantener la cascada de eventos anormales sugerida en la sección de hipótesis. Aunque aún de naturaleza especulativa, la disfunción de los genes no codificadores relacionados a la dopamina (control epigenético) podría causar alteraciones en la regulación temporal y el nivel de producción de proteínas en el denominado período crítico. Una vez maduro el cerebro el daño o desorganización de las áreas visuales se establece totalmente, pero esto no impediría la posibilidad de corregirlo o minimizar el daño con intervenciones tempranas.

CONCLUSIONES

El análisis de la interfase mente-cerebro, es decir, las oscilaciones cerebrales, en la esquizofrenia permitió construir uno de los argumentos dinámicos más completos de la disfunción del sistema visual en dicha enfermedad. Además, sustenta de manera importante el rol potencial del insulto visual como factor epigenético responsable del origen/desarrollo de la enfermedad -Teoría de la visión. Este enfoque diferente puede permitir la apertura de nuevas líneas de investigación de otros marcadores biológicos para identificar el riesgo, o la propia enfermedad en los primeros estadios, facilitando intervenciones profilácticas y/o terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL AUTOR

- 1- González-Hernández JA, Pita-Alcorta C, Cedeño I, Bosch-Bayard J, Galán L, Scherbaum WA, Figueredo-Rodríguez P, **2002**. The Wisconsin Card Sorting Test synchronizes the prefrontal, temporal and posterior association cortex in different frequency ranges and extensions. **Hum. Brain Map.** 17 (1), 37-47.
- 2- González-Hernández JA, Céspedes-García Y, Campbell K, Scherbaum Wa, Bosch-Bayard J, Figueredo-Rodríguez P, **2005**. A pre-task resting condition neither baseline nor zero. **Neurosci. Letters** 391: 43-47.
- 3- González-Hernández JA, Pita-Alcorta C, Cedeño I, Galán L, Aubert E, Figueredo-Rodríguez P, **2003**. Induced oscillations and the distributed cortical sources during the Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenics: new clues to neural connectivity. **Int. J. Psychophysiol.** 48 (1), 11-24.
- 4- González-Hernández JA, Cedeño I, Pita-Alcorta C, Díaz-Comas L, Galán L, Figueredo-Rodríguez P, **2003**. Dynamic event-related potentials and rapid source analysis reveals an intermittent short-lasting dysfrontality in schizophrenia. **Neuroimage** 19:1655-1663.
- 5- González-Hernández JA, Pita-Alcorta C, Cedeño I, Días-Comas L, Figueredo-Rodríguez P, **2003**. Abnormal functional asymmetry in occipital areas may prevent frontotemporal regions from achieving functional laterality during the WCST performance in patients with schizophrenia. **Schizophr Res.** 61: 229-233.
- 6- González-Hernández JA, Pita-Alcorta C, Cedeño I, **2006**. From genes to brain oscillations: Is the visual pathway the epigenetic clue to schizophrenia? **Med. Hypoth.** 66: 300-308.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS GENERALES

1. O'Shea M. The brain. A very short introduction. Oxford University Press, 2005.
2. Sharma RP. Schizophrenia, epigenetics and ligand-activated nuclear receptors: a framework for chromatin therapeutics. *Schizophr Res.* 2005, 72(2-3):79-90.
3. Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry.* 2004, 55(10):965-70.
4. Singh SM, McDonald P, Murphy B, O'Reilly R. Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involving pigenetics and development. *Clin Genet.* 2004, 65(6):435-40.
5. Arnold SE, Talbot K, Hahn CG. Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Prog Brain Res.* 2004, 147: 319-45.
6. Moghaddam B, Jackson M. Effect of stress on prefrontal cortex function. *Neurotox Res.* 2004, 6(1):73-8.
7. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* 2004, 9: 17-24.
8. Golubchik P, Lewis M, Waayan R, Sever J, Strous R, Weizman A. Neurosteroid in child and adolescent psychopathology. *E Neuropsychopharmacol.* 2007, 17: 157-164.
9. Healy DJ, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ, et al. AMPA receptor binding and subunit mRNA expression in prefrontal cortex and striatum of elderly schizophrenics. *Neuropsychopharmacology.* 1998, 19(4): 278-286.

10. Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA.. Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons. *Ann N Y Aca. Sci.* 2003, 1003: 102-112.
11. Lewis DA, Cruz D, Eggen S, Erickson S. Postnatal development of prefrontal inhibitory circuits and the pathophysiology of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2004, 1021: 64-76.
12. Licinio J, Wong ML. Back to where it all started: monoamines and behavior--from drug responses to genes. *Mol Psychiatry* 2004, 9(5):427.
13. Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998, 282: 1062-1063.
14. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997, 120: 701-722.
15. Kötter R, Stephan KE, Palomero-Gallagher, Geyer S, Scheicher A, Zilles K. Multimodal characterization of cortical areas by multivariate analyses of receptor binding and connectivity data. *Anat Embryol.* 2001, 204: 333-350.
16. Schechter I, Butler PD, Silipo G, Zemon V, Javitt DC. Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003, 64(2-3): 91-101.
17. Butler, P., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S., Greenstein, V., Gordon, J., et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, 158 (7): 1126-1133.
18. Murray MM, Foxe JJ, Higgins BA, Javitt DC, Schroeder CE. *Neuropsychologia* 2001, 39: 828-844.

19. Doniger GM, Silipo G, Rabinowicz EF, Snodgrass JG, Javitt DC. Impaired sensory processing as a basis for object-recognition deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, 158: 1818-1826.
20. van der Stelt, O., Belger, A. Application of Electroencephalography to the Study of Cognitive and Brain Functions in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007, Mar 15; [Epub ahead of print].
21. Heinrichs RW. Marks of madness. Published in: *In search of madness: Schizophrenia and neuroscience.* Oxford University Press. 2001, 56-85
22. Liu SK, Chiu C-H, Chang C-J, Hwang T-J, Hwu M-G, Chen W-J. Deficits in sustained attention in Schizophrenia and Affective disorders: stable versus state dependent markers. *Am J Psychiatry* 2002, 159: 975-982.
23. Tamminga CA. Schizophrenia. Risk markers. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1578.
24. Kathmann N, Hochrein A, Uwe R, Bondy B. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorders patients and they unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 2003, 160:696-702.
25. Sharma T. 2003. Insight and treatment options for psychiatric disorders guided by functional MRI. *Journal Clinical Investigation* 2003, 112, 10-18.
26. Sadock B & Sadock V. 2004. Esquizofrenia. Publicado en Kaplan-Sadock: *Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta/Psiquiatría clínica.* Waverly Hispanica SA. 2004, 471-504.
27. Von der Malsburg, C. Binding in model of perception and brain function. *Curr Opin Neurobiol* 1995, 5: 520-526.

28. von Stein, A., Sarnthein, J. Different frequencies for different scale of cortical integration : from local gamma to long range alpha/thetas synchronization. *Int J Psychophysiol* 2000, 38: 301-313
29. Bressler SL, Coppola R, Nakamura R. Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature* 1993, 366: 153-156
30. Harmony T, Fernandez T, Gersenowies J, Galan L, Fernandez-Bouzas A, Aubert E, et al. Specific EEG frequencies signal general common cognitive processes as well as specific task processes in man. *Int J Psychophysiol.* 2004, 53(3):207-16.
31. Spencer KM, Nestor PG, Perimutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Rumin M, Shenton ME, McCarley RW. 2004. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101: 17288-93.
32. Selemon, LD. Regionally diverse cortical pathology in schizophrenia: clues to the etiology of the disease. *Schizophr Bull* 2001, 27 (3): 349-377.
33. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia *J Neurosci* 2003, 23 (19): 7407-7411.
34. Frankle WG, Lerma J, Laruelle M. The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron.* 2003, 39: 205-216.
35. John ER. The neurophysics of consciousness. *Brain Res Rev.* 2002, 39: 1-28
36. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol* 196, 24:61–100.

37. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T. Theta band power in the human scalp EEG and encoding of new information. *Neuroreport* 1996, 7:1235–1240.
38. Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw G.L, von Stein A. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:7092–7096.
39. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. Induced gamma band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 1998, 18:4244–4254.
40. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Molecular Psychiatry* 2005, 1-16.
41. Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, FH. Event related EEG/MEG synchronization and resynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999, 110: 1842-1857.
42. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society *Neurology*. 1997, 49(1):277-92.
43. Galderisi S. Clinical applications of pharmaco-EEG in psychiatry: the prediction of response to treatment with antipsychotics *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002, 24 Suppl C: 85-9.
44. Lee KH, Williams LM, Breakspear M, Gordon E. Synchronous Gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia *Brain Res Review* 2003, 41: 57-78.

45. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, et al. Neuronal synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *PNAS* 2004, 101 (49): 17288-17293.
46. Kissler J, Muller M M, Fehr T, Rockstroh B, Elbert T. MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. *Clinical Neurophysiology* 2000, 111(11): 2079-2087.
47. Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Konishi J, Shibasaki H, et al. Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain* 1996, 119:1667–1675.
48. Nagahama Y, Sadato N, Yamauchi H, Katsumi Y, Hayashi T, Fukuyama H, et al. Neural activity during attention shifts between object features. *Neuroreport* 1998, 9:2633–2638.
49. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995, 33:1027–1046.
50. Barcelo, F., Santome-Calleja, A. A critical review of the specificity of the Wisconsin card sorting test for the assessment of prefrontal function. *Rev. Neurol.* 2000, 30(9): 855–864.
51. Livingstone, MS., Hubel, D. Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science* 1988, 240: 740-749.
52. Lamme, V. and Roelfsema, PR. The distinct mode of vision offered by feedforward and recurrent processing. *T Neurosci.* 2000, 23: 571-579.

53. Gotoa, Y., Taniwaki, T., Kinukawa, N., Tobimatsu, S. Interhemispheric functional synchronization at the first step of visual information processing in humans. *Clinical Neurophysiology* 2004, 115: 1409–1416.
54. Huttenlocher, PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990, 28: 517-527.
55. Gogtay, N., Giedd, JN., Lusk, L., Hayashi, KM., Greenstein, D., Vaituzis, AC., et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *PNAS* 2004, 101 (21): 8174-8179.
56. Johnson, MH. Cortical maturation and the development of visual attention in early infancy. *J Cogn Neurosci* 1992, 81-95.
57. Perkins DO, Jeffries C, Sullivan P. Expanding the 'central dogma': the regulatory role of non protein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005, 10: 69-78.
58. Gottesman II, Hanson DR. Human Development: Biological and Genetic Processes. *Annu Rev Psychol.* 2004, Jul 21; [Epub ahead of print] .
59. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrate intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003, 33 (suppl): 245-254.
60. Johnson, MH., Morton, J. *Biology and cognitive development: the case of face recognition.* Blackwell, Oxford. 1991
61. Johnson, MH. Cognition and development: Four contentions about the role of visual attention. In D.J. Stein & J.E. Young (Eds.), *Cognitive Science and Clinical Disorders.* Academic Press., New York, 1992: 45-62.

62. Vianin, P., Posada, A., Hugues, E., Franck, N., Boret, P., Parnas, J., et al. Reduced p300 amplitude in a visual recognition task in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 2002, 17 (2): 911
63. Brenner, E., Lysaker, P., Wilt, M., O'Donnell, B. Visual processing and neuropsychological function in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Psychiatric Res* 2002, 111 (2-3): 125.
64. Korn H. The somatic component of schizophrenia: a dissociation of the goals of visual attention and bifoveal fixation? *Med Hypotheses* 1999, 52(2): 163-170.
65. Korn H. Further evidence for a reversed crossing of foveal projections in schizophrenic vulnerability. *Med Hypotheses* 2002, 58(4): 305-311.
66. Korn H. Schizophrenia and eye movement – a new diagnostic and therapeutic concept. *Med Hypotheses* 2004, 62: 29-34.
67. Horrobin DF. Schizophrenia: reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opioid concepts and the role of the pineal. *Lancet* 1979, March 10: 529-531.
68. Riscalla LM. Blindness and schizophrenia. *Med Hypotheses* 1980, 6: 1327-1328.
69. Wittling W. Einführung in die Psychologie der Wahrnehmung. Hamburg: Hoffman & Campe, 1976.
70. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990, 76:481–508.
71. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry*. 2000, 5(1):14-21.

72. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica* 2004, 108: 17-40.

73. Zhao Y, Kerscher N, Eysel Ulf, Funke K. D₁ and D₂ receptor-mediated dopaminergic modulation of visual responses in cat dorsal lateral geniculate nucleus. *J Physiology* 2002, 531.1: 223-238.