

VII ESQUIZOFRENIA

DR. STEVEN E. HYMAN

La esquizofrenia es el trastorno psicótico crónico más común, y afecta a alrededor de uno por ciento de la población en todo el mundo.¹ Debido a que suele comenzar a edades tempranas de la vida y causa deterioro importante y crónico en el conocimiento, el estado emocional y el comportamiento, la esquizofrenia representa un problema social de gran importancia, no solo desde el punto de vista de costos, sino también de pérdida humana potencial y estrés familiar. Para el médico general, la atención de los pacientes con esta enfermedad representa un reto porque con frecuencia estos enfermos son incapaces de referir una historia médica adecuada. Los pacientes esquizofrénicos pocas veces cumplen los tratamientos médicos, no solo por su enfermedad, sino porque muchos de ellos están desamparados o viven solos y sin ayuda económica. Se calcula que la mortalidad de los pacientes esquizofrénicos es del doble del de la población en general.²

Epidemiología y genética

Existe una marcada constancia transcultural en la prevalencia de la esquizofrenia, Numerosos estudios han corroborado que el riesgo de esquizofrenia durante toda la vida varía entre 0.4 y 2.7 por ciento, con un promedio de uno por ciento.¹

Los estudios familiares y genéticos sobre la esquizofrenia se dificultan por la heterogeneidad del padecimiento y la poca uniformidad diagnóstica. Otra dificultad en los estudios familiares y genéticos es la menor fertilidad de los individuos esquizofrénicos, los pedigrees son pequeños y, en consecuencia, los estudios genéticos tienen poco significado. En un estudio se observó que los pacientes esquizofrénicos se reprodujeron con una frecuencia de alrededor de un cuarto de los sujetos controles.³ A pesar de ello, en la mayoría de los estudios diseñados en forma adecuada, se ha observado agregación familiar de la esquizofrenia.^{4,5} Los estudios realizados en casos de adopción y con gemelos proporcionan evidencias intensas de que la transmisión familiar de la esquizofrenia tiene un componente genético.^{6,7} Sin embargo, algunos trabajos con gemelos demostraron que los factores ambientales también son importantes: la frecuencia máxima de concordancia para la esquizofrenia en pares de gemelos monocigotos (genéticamente idénticos) es de alrededor del 50 por ciento. Por lo tanto, los factores genéticos no explican por sí solos la ocurrencia de la esquizofrenia.

En muchos estudios familiares se han obtenido resultados compatibles con la hipótesis de que los genes que predisponen a la esquizofrenia pueden predisponer también a formas relacionadas de

psicopatología. Una persona con un familiar en primer grado esquizofrénico no solo tiene riesgo de este padecimiento, sino también de trastorno de personalidad esquizoide y de trastorno esquizoafectivo. Algunos estudios sugieren una relación entre la predisposición genética a la esquizofrenia y los trastornos del ánimo con rasgos psicóticos, aunque esta evidencia no es concluyente.^{3,4,8}

Fisiopatología

La esquizofrenia se caracteriza por patología macroscópica y neuropatología microscópica de la corteza cerebral prefrontal, el hipocampo y estructuras límbicas relacionadas.⁹⁻¹¹ Los estudios neurorradiológicos in vivo y los análisis cerebrales de necropsia demuestran crecimiento del sistema ventricular y pérdida de tejido en los lóbulos temporales de los pacientes con esquizofrenia. La pérdida tisular parece ser más importante en el lóbulo temporal izquierdo que en el derecho.^{12,13} Muchos estudios cuantitativos de morfología cerebral se han dificultado por las amplias variaciones existentes en la población normal control. Un estudio intentó superar este problema usando un cohorte de 15 parejas de gemelos monocigotos que eran discordantes para la esquizofrenia.¹³ En 14 de las parejas, los gemelos esquizofrénicos tuvieron una región anterior del hipocampo más pequeña del lado izquierdo, en 13 de las mismas, el gemelo esquizofrénico tuvo una región anterior del hipocampo más pequeña del lado derecho. Comparando con sus gemelos normales, 14 de los individuos con esquizofrenia tuvieron crecimiento del ventrículo lateral izquierdo y 13 del ventrículo lateral derecho. El tercer ventrículo fue también más grande en 13 de los 15 gemelos esquizofrénicos. Estas diferencias en el tamaño del hipocampo o en el volumen de los ventrículos no se repitieron en siete parejas de gemelos monocigotos sin esquizofrenia que sirvieron como sujetos controles. Este estudio demuestra que los factores no genéticos tienen un papel importante en la patogenia de la esquizofrenia, esto debido a que los gemelos afectados y no afectados tuvieron diferencias significativas en la morfología cerebral a pesar de ser idénticos desde el punto de vista genético.

Aún no es claro si estas alteraciones anatómicas tienen una relación causa-efecto con el padecimiento primario. Es significativo que no parece existir correlación entre el volumen ventricular y la duración de la enfermedad o el uso de medicamentos. Esto sugiere que las alteraciones anatómicas anteceden al inicio de los síntomas de la esquizofrenia. Tampoco se ha encontrado gliosis o células inflamatorias en los estudios neuropatológicos,^{9,10} lo que descarta un proceso neurodegenerativo activo. Al considerarse en conjunto, estos datos son compatibles con una lesión cerebral que ocurre en etapas tempranas de la vida y que se suma a una predisposición genética para producir los síntomas que aparecen en una fase más tardía. En la actualidad se investigan en forma muy intensa las posibles causas de la pérdida tisular observada. Algunos estudios sugieren que la pérdida tisular es causada por interrupción de la migración neuronal durante la morfogénesis de la corteza cerebral.^{14,15}

Los estudios neuropsicológicos y neurorradiológicos indican también que existen alteraciones en la función del lóbulo frontal. La tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés, n. del t.) y la tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés, n. del t.) de pacientes esquizofrénicos, revelan disminución del metabolismo del lóbulo frontal (denominado

hifrontalidad), que es independiente de los medicamentos recibidos.^{16,17} Cuando se indica a los pacientes realizar tareas que requieren de la activación del lóbulo frontal, como en la Tarjeta de Wisconsin, su desempeño es malo. Este correlaciona con una falla de las neuronas del lóbulo frontal para activarse en forma normal en respuesta a la realización de la tarea asignada.^{18,19}

La corteza prefrontal y las estructuras límbicas implicadas por estos estudios anatómicos y funcionales están inervadas en forma muy abundante por vías mediadas por dopamina. Este dato ayuda a explicar la eficacia de los medicamentos antipsicóticos que actúan como antagonistas de los receptores de dopamina, aunque no se conoce el mecanismo preciso por el que disminuyen los síntomas de la esquizofrenia.

Por medio de clonación molecular se han identificado nuevos subtipos de receptores de dopamina. Uno de éstos, el receptor de dopamina D₄, parece ser un sitio de acción crucial del medicamento antipsicótico atípico clozapina. Evidencias indirectas provenientes de estudios de necropsia indican que puede existir un aumento de hasta seis veces en la densidad de receptores de dopamina D₄ en los cerebros de los individuos con esquizofrenia.²⁰ Aunque aún debe confirmarse, este dato sugiere que las alteraciones en los receptores de dopamina participan no solo en el tratamiento de la esquizofrenia, sino también en su patogenia.

Diagnóstico

Según se define en los criterios diagnósticos de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, n. del t.) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría de los EUA,²¹ las características esenciales de la esquizofrenia son la presencia de síntomas psicóticos durante alguna fase de la enfermedad, una evolución crónica y deterioro en la función [ver tabla 1]. Ninguna combinación de síntomas o signos es, por sí misma, patognomónica de esquizofrenia; también debe tenerse en cuenta la evolución de la enfermedad [ver adelante, Diagnóstico diferencial]. Para el diagnóstico de esquizofrenia el DSM-IV exige una duración de la enfermedad de por lo menos seis meses y un deterioro de la función (tomando como referencia el mayor nivel antes del padecimiento). Aunque el criterio de seis meses es arbitrario, el requerimiento de cronicidad mejora la validez del diagnóstico por la necesidad de un seguimiento a largo plazo.²² Pocos médicos consideran que los criterios del DSM-IV y del DSM-III identifiquen una entidad diagnóstica homogénea; sin embargo, los criterios han demostrado ser bastante confiables para uso clínico y han permitido a los investigadores identificar algunas poblaciones depuradas para estudios familiares, de diagnóstico, de tratamiento y de evolución.

Tabla 1 Criterios del DMS-IV para esquizofrenia

- A. Síntomas característicos: por lo menos dos de los siguientes, cada uno presente una porción significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito):
1. Deluciones.
 2. Alucinaciones.
 3. Lenguaje desorganizado (v.gr., desvío frecuente o incoherencia).
 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
 5. Síntomas negativos (v. gr., aplanamiento afectivo, alogia o abolición).
- (Nota: solo se requiere un síntoma de A si las deluciones son bizarras o si las alucinaciones consisten en una voz que comenta sobre el comportamiento o pensamiento de la persona, o consisten en dos o más voces conversando entre sí).
- B. Disfunción social u ocupacional: que durante una porción importante de tiempo desde el inicio del trastorno, una más áreas importantes de función, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, se encuentren muy por debajo del nivel previo a la enfermedad (o cuidado el inicio es en la infancia o adolescencia, que no se logre el nivel interpersonal, académico o laboral esperado).
- C. Duración: signos continuos de trastorno por lo menos durante 6 meses. Este periodo debe incluir por lo menos uno de los síntomas del criterio A (i.e., síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de pródromos o síntomas residuales. Durante éstos el transtorno puede manifestarse solo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de los mencionados en el criterio A en forma atenuada (v. gr., creencias extrañas, experiencias perceptuales poco habituales)
- D. Exclusión de trastornos esquizoafectivos o del ánimo: éstos se habrán descartado por (1) ausencia de episodios depresivos o maníacos importantes concomitantes a los síntomas de fase activa, o (2) episodios de trastornos de ánimo que ocurrieron durante los síntomas de fase activa pero que tuvieron una duración breve en relación con la duración del periodo activo y residual.
- E. Exclusión de sustancias o enfermedades: el trastorno no se debe a efectos directos de una sustancia (v.gr., abuso de drogas, medicamentos) o a una enfermedad orgánica.

El DSM-IV describe cuatro subtipos de esquizofrenia: catatónica, desorganizada, paranoide e indiferenciada. Estos subtipos tradicionales parecen tener poca validez diagnóstica, tienen poca validez con el tiempo²³ y no son reproducibles.²⁴

Los síntomas psicóticos que caracterizan a la esquizofrenia incluyen alteraciones en la percepción, anomalías en el contenido del pensamiento y trastornos en la forma de pensamiento. Las alteraciones perceptuales consisten en alucinaciones e ilusiones. Las alucinaciones son percepciones falsas que se

presentan en ausencia de un estímulo adecuado. En la esquizofrenia las alucinaciones pueden ser sensoriales de cualquier tipo, pero las auditivas (v.gr., ruido, voces o música) son las más frecuentes. Las ilusiones difieren de las alucinaciones en que existe un estímulo sensorial que se interpreta mal.

En la esquizofrenia son frecuentes los trastornos del afecto. Los pacientes muestran afectos inadecuados: una emoción que no suele ser compatible con los pensamientos o situación del paciente (v.gr., risa histérica mientras se describe la muerte de un familiar). Otros pacientes pueden tener bloqueo o disminución del afecto: una reducción marcada en la respuesta a otras personas y al ambiente. Este bloqueo del afecto puede también ser secundario al tratamiento excesivo con medicamentos antipsicóticos o a una depresión concomitante.

Los trastornos en el contenido del pensamiento incluyen deluciones e ideas de referencia. Las deluciones son creencias fijas, inapropiadas desde el contexto cultural, que el paciente sostiene a pesar de todas las evidencias contrarias. Tradicionalmente se pensó que las deluciones bizarras (v.gr., la creencia de que una fuerza externa inserta pensamientos en la mente del paciente) eran características de la esquizofrenia, pero también ocurren en otros trastornos psicóticos. Además, muchos pacientes esquizofrénicos no sufren estas deluciones bizarras.²⁵ Las deluciones no bizarras incluyen ideas persecutorias o paranoicas, deluciones de celos y deluciones de referencia, que son creencias de que los eventos ordinarios tienen un significado especial para el individuo (v.gr., que una canción que tocan en el radio contiene un mensaje secreto para el paciente). Las deluciones de referencia, que suelen ser menos intensas, se conocen como ideas de referencia. Las deluciones somáticas son también comunes en la esquizofrenia y consisten en un énfasis en la enfermedad o en alteraciones de alguna parte del cuerpo. También ocurren deluciones somáticas en la depresión con rasgos psicóticos. Cuando las deluciones somáticas se presentan como síntoma aislado, se diagnostican como dismorfofobia. Pueden ocurrir también deluciones de grandeza (v.gr., la creencia de que se tiene un poder o una misión especiales), aunque son más características de la manía.

Las alteraciones en la forma del pensamiento (también llamadas trastornos del pensamiento formal) consisten en trastornos cognoscitivos que se manifiestan por un lenguaje o razonamiento ilógicos, por ejemplo vago, disgregante o elaborado en exceso. Se aplica el término de tangencialidad cuando las preguntas son contestadas en forma oblicua de modo que con el tiempo las respuestas se relacionan cada vez menos con la pregunta original. La pérdida de asociación es el término que describe al paciente cuyo lenguaje está compuesto de ideas que no tienen una conexión aparente entre sí. En los casos extremos de pérdida de asociación el lenguaje del paciente puede ser totalmente incoherente y en ocasiones se describe como una ensalada de palabras. Cuando las conexiones en el lenguaje del paciente se basan en semejanza en el sonido de las palabras, el lenguaje se describe como resonante. Otras manifestaciones del trastorno en el pensamiento formal incluyen la pobreza del contenido del lenguaje (i.e., charla que contiene muy poca información a pesar de que sea más o menos coherente), la latencia prolongada antes de responder preguntas y el bloqueo, en el que se detiene el flujo del lenguaje y el individuo es incapaz de continuar la línea de pensamiento, a pesar de que se le indiquen claves. Los pacientes esquizofrénicos pueden también sufrir mutismo ocasional. Otro síntoma de trastorno en el pensamiento formal es la

incapacidad para realizar abstracciones, por ejemplo, cuando se les solicita que interpreten un proverbio, los pacientes esquizofrénicos no pueden ser demasiado concretos.

Los síntomas de la esquizofrenia pueden dividirse en síntomas positivos y síntomas negativos. Los síntomas positivos son los pensamientos, percepciones, emociones y comportamientos que no existen en la población humana normal (v.gr., alucinaciones). Los síntomas negativos describen la ausencia de respuestas y comportamientos normales (v.gr., aislamiento social, menor motivación). Con frecuencia los síntomas negativos son más incapacitantes que los positivos. La mayoría de los enfermos esquizofrénicos experimentan ambos tipos de síntomas. Aunque los síntomas positivos suelen responder mejor al tratamiento con medicamentos antipsicóticos, también los síntomas negativos pueden mejorar.²⁶

Aunque la evolución de la esquizofrenia es variable, el inicio es más frecuente en la adolescencia tardía o al principio de la edad adulta; rara vez ocurre en fases más tardías de la vida. Puede existir mayor incidencia general en varones,²⁷ y las mujeres tienen por lo general un inicio más tardío y un mejor pronóstico en términos de función global.²⁸ La enfermedad se caracteriza por periodos de exacerbación de los síntomas psicóticos floridos seguida de remisión. Son frecuentes los intentos suicidas y los episodios de depresión durante la evolución de la enfermedad.²⁹ La función cognoscitiva y social suele deteriorarse durante varios años y después estabilizarse. Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con esquizofrenia tienen mala evolución por la frecuencia y severidad de las recaídas, los síntomas persistentes y la función en general.²⁹

Diagnóstico diferencial

Los síntomas psicóticos, a pesar de que sean floridos y bizarros, no son por sí mismos diagnósticos de esquizofrenia.²² Esto se debe a que pueden ocurrir durante la evolución de la manía, la depresión y diversos trastornos psicóticos menos bien caracterizados, como el trastorno esquizoafectivo. Los síntomas psicóticos pueden también ser ocasionados por trastornos metabólicos, lesiones cerebrales estructurales u otros trastornos médicos [*ver tabla 2*] o por toxicidad de medicamentos [*ver tabla 3*].

Tabla 2 Padecimientos asociados con síntomas psicóticos

Cáncer y neoplasias hematológicas

Neoplasia del SNC
Síndromes de hiperviscosidad (por neoplasias hematológicas)
Síndromes paraneoplásicos (v. gr., encefalitis límbica)

Cardiovascular

Encefalopatía anóxica y posisquémica
Encefalopatía hipertensiva

Infecciones y secuelas

Encefalopatía por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
Encefalitis, meningitis y absceso cerebral
Enfermedad de Lyme
Neurosífilis

Trastornos metabólicos y endócrinos

Porfiria aguda intermitente
Enfermedad de Addison
Enfermedad de Cushing
Encefalopatía hepática
Hipocalcemia e hipercalcemia
Hipoglucemia
Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Trastornos neurológicos

Enfermedad de Alzheimer
Convulsiones parciales complejas
Corea de Huntington (enfermedad de Huntington)
Esclerosis múltiple
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad de Wilson

Deficiencias nutricionales

Deficiencia de ácido fólico
Pelagra (deficiencia de niacina)
Deficiencia de vitamina B₁₂

Trastornos reumatológicos

Cerebritis lúpica

Tabla 3 Drogas y medicamentos que se asocian con frecuencia con síntomas psicóticos

Abuso de drogas

- Alcohol (alucinaciones alcohólicas y por privación)
- Cocaína en dosis altas (en especial la base libre o el crack) o anfetaminas
- Marihuana (reacción de pánico)
- Fenilciclídina (PCP) y alucinógenos (intoxicación aguda y retrocesos)
- Sedantes hipnóticos (suspensión)

Analgésicos

- Meperidina (metabolito tóxico)
- Antiinflamatorios no esteroides
- Pentazocina y otros opiáceos mixtos agonistas-antagonistas

Antibióticos

- Antifímicos (v. gr., cicloserina, isoniacida, rifampicina)
- Muchos otros

Anticolinérgicos

- Antiparkinsonianos (v. gr., difenhidramina)
- Atropina y sus derivados
- Antidepresivos tricíclicos
- Medicamentos antipsicóticos de baja potencia (v.gr., tioridacina, clozapina)
- Meclicina
- Escopolamina

Medicamentos cardiovasculares

- Antiarrítmicos (a.gr., amiodarona, digital, procainamida)
- Captopril

Agonistas dopaminérgicos

- Amantadina
- Angonistas de los receptores de dopamina D₂ (v.gr., bromocriptina, pergolide)
- Levodopa

Medicamento endócrinos

- Estrógenos, testosterona
- Esteroides y hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
- Remplazo tiroideo (sobredosis)

Antagonistas de los receptores H₂

- Cimetidina, ranitidina

Estimulantes y simpaticomiméticos

- Dextroanfetamina
- Metilfenidato
- Descongestivos (v. gr., pseudoefedrina), anorexigénicos y antiácidos, que se expenden sin receta médica

Siempre que un médico se enfrente a un paciente psicótico nuevo o que sufre una recaída, debe descartar abuso de drogas, reacciones medicamentosas o enfermedades, como causa de la psicosis.

Diversos trastornos psiquiátricos pueden semejar esquizofrenia. Los síntomas psicóticos son frecuentes durante los episodios de manía. Aunque suelen ser más congruentes con ánimo elevado (v.gr., deluciones de grandeza), algunos pacientes, en especial los adolescentes, pueden tener síntomas psicóticos floridos como deluciones bizarras (que en alguna ocasión se consideraron patognomónicas de esquizofrenia).^{22,30} Algunos pacientes maníacos tienen poca o ninguna euforia o están eufóricos solo al inicio del episodio maníaco. Estos pacientes pueden ser muy irritables, paranoicos y disfóricos, y pueden diagnosticarse de modo equívoco como esquizofrénicos o deprimidos. Debido a que los síntomas de estos diferentes trastornos se traslapan, el diagnóstico debe basarse en la evolución de la enfermedad (el inicio agudo y evolución episódica de la manía contra el inicio insidioso y evolución crónica de la esquizofrenia) y en la presencia de síntomas neurovegetativos, como la menor necesidad de sueño en la manía.

Se diagnostica un trastorno esquizoafectivo cuando los pacientes sufren un síndrome maníaco o depresivo durante la evolución de la enfermedad pero tienen síntomas psicóticos cuando no existe un trastorno importante de ánimo. La validez de este diagnóstico ha sido puesta muy en duda. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico del trastorno esquizoafectivo identifica un grupo de pacientes con una evolución peor que la de la mayoría de los pacientes con depresión bipolar y mejor que la de la mayoría de los pacientes esquizofrénicos.^{2,31} Los pacientes con trastorno esquizoafectivo suelen requerir tanto tratamiento antipsicótico como tratamiento estabilizador del ánimo.

Cuando los pacientes tienen síntomas psicóticos de menos de seis meses de duración en ausencia de síntomas prominentes de trastorno de ánimo suelen clasificarse como con un trastorno esquizofreniforme. Estos enfermos representan un grupo heterogéneo, algunos tienen presentaciones atípicas de un trastorno del ánimo, mientras que otros evolucionan hacia una esquizofrenia típica.³²

Tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia se basa en el uso de medicamentos antipsicóticos, el mantenimiento de un ambiente seguro y predecible y la aplicación de psicoterapias de apoyo dirigidas a mejorar las destrezas sociales y de adaptación. Los medicamentos antipsicóticos se administran en dosis más altas (equivalentes a alrededor de 10 mg de haloperidol al día) para tratar las exacerbaciones^{33,34} y en dosis menores (equivalentes a 2 a 5 mg de haloperidol diario) durante los periodos de remisión. La administración continua de medicamentos antipsicóticos disminuye en forma significativa las recaídas en la esquizofrenia.³⁵ En la actualidad existen evidencias suficientes de que el medicamento antipsicótico atípico clozapina es superior a los medicamentos típicos semejantes al haloperidol para el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de los pacientes con esquizofrenia.³⁶ La clozapina se considera un medicamento antipsicótico atípico por su falta de efectos extrapiramidales y su relativa baja afinidad para los receptores de dopamina D₂. El uso de clozapina se complica por la ocurrencia idiosincrática de agranulocitosis, lo que obliga a realizar vigilancia semanal de la cuenta de leucocitos.

La reducción del estrés en los pacientes con esquizofrenia puede también prolongar el tiempo entre las recaídas. Los pacientes tienen recaídas más frecuentes cuando viven con familias entrometidas que expresan respuestas de enojo o tensión ante los síntomas del paciente, dudan sobre la veracidad de la enfermedad o tienen poca tolerancia hacia el comportamiento del paciente. Parece ser que el tratamiento familiar dirigido a disminuir este tipo de respuestas, así como a mejorar las destrezas sociales del paciente, mejora la evolución de la enfermedad.³⁷⁻³⁹

Bibliografía

1. Eaton WW: Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev* 7:105, 1985
2. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA: Long-term outcome of major psychoses: I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 36:1295, 1979
3. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al: The Roscommon family study. *Arch Gen Psychiatry* 50:527, 1993
4. Baron M, Gruen R, Rainer JD, et al: A family study of schizophrenic and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142:447, 1985

5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT: Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142:827, 1985
6. Kendler KS: Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 140:1413, 1983
7. Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II: Twin concordance for *DSM III* schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:634, 1987
8. Siever LJ, Silverman JM, Horvath TB, et al: Increased morbid risk of schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Arch Gen Psychiatry* 47:634, 1990
9. Benes FM, McSparren J, Bird ED, et al: Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48:996, 1991
10. Heckers S, Heinsen H, Geiger B, et al: Hippocampal neuron number in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:1002, 1991
11. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, et al: Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:625, 1991
12. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al: Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med* 327:604, 1992
13. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, et al: Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322:789, 1990
14. Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG, et al: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50:169, 1993
15. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, et al: Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen*

Psychiatry 50:178, 1993

16. Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, et al: Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 49:927, 1992
17. Buchsbaum Ms, Haier RJ, Potkin SG, et al; Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 49:935, 1992
18. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, et al: Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 149:890, 1992
19. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 43:114, 1986
20. Seeman P, Guan H-C, Van Tol HHM: Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. Nature 365:441, 1993
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
22. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr: Diagnosis in schizophrenia and manicdepressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. Arch Gen Psychiatry 35:811, 1978
23. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT: Psychiatric illness in first degree relatives of schizophrenic and surgical control patients: a family study using DSM-III criteria. Arch Gen Psychiatry 42:770, 1985
24. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT: A family study of the subtypes of schizophrenia. Am J Psychiatry 145:57, 1988
25. Goldman D, Hien DA, Haas GL, et al: Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. Am J Psychiatry 149:494, 1992

26. Breier A, Wolkowitz OM, Doran AR, et al: Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144:1549, 1987
27. Iacono WG, Beiser M: Are males more likely than females to develop schizophrenia? *Am J Psychiatry* 149:1070, 1992
28. Angermeyer MC, Goldstein JM, Kuehn L: Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 19:365, 1989
29. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, et al: National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:239, 1991
30. Ballenger JC, Reus VI, Post RM: The "atypical" clinical picture of adolescent mania. *Am J Psychiatry* 139:602, 1982
31. Grossman LS, Harrow M, Goldberg JF, et al: Outcome of schizoaffective disorder at two long-term follow-ups: comparisons with outcome of schizophrenia and affective disorders. *Am J Psychiatry* 148:1359, 1991
32. Coryell W, Tsuang MT: Outcome after 40 years of DSM-III schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43:324, 1986
33. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B, et al: Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:166, 1991
34. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: a controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 48:739, 1991
35. Davis JM, Andriukaitis S: The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psychopharmacol* 6:25, 1986

36. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:20, 1994
37. Falloon IRH, Boyd JL, McGill CW, et al: Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia: a controlled study. *N Engl J Med* 306:1437, 1982
38. Vaughn CE, Snyder KS, Jones S, et al: Family factors in schizophrenic relapse. *Arch Gen Psychiatry* 41:1169, 1984
39. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, et al: Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43:633, 1986