

Teorías dopaminérgicas de la esquizofrenia

C. G. GOETZ y H. L. KLAWANS *

Notas introductorias: La nueva Neuropsiquiatría, ¿neurología de la conducta?

F. BERMEJO **

En este país la Neuropsiquiatría (como suma de la Neurología y la Psiquiatría) y con mayor precisión, los neuropsiquiatras de los Ambulatorios de la S. S. constituyen un vestigio del pasado, obsoleto y casi decimonónico. A partir del primer cuarto de este siglo la Neurología, sobre todo la anglosajona, se separó de la Psiquiatría y de los nosocomios, y se integró en los hospitales generales junto a la medicina interna. Desgraciadamente, creo, en España la Psiquiatría quedó en gran parte relegada al manicomio (en otros lugares como en Inglaterra ha continuado en los hospitales generales).

Sería tarea extensa analizar si las causas de esta separación son científicas, socio-culturales o políticas. Pero es un hecho incontestable que esta separación se ha establecido en la casi totalidad de los países. Sin embargo, la conducta humana es indivisible, y la dicotomía «alteración orgánica» versus «alteración funcional» que subyace en esta separación tiene cada día una frontera menos delimitada. Sobre todo desde que en las dos últimas décadas existen fármacos claramente psicoactivos que manipulan la conducta. Paralelamente el concepto de neurotransmisión ha cambiado. La información en el SNC no se concibe ya como una resultante de un circuito eléctrico complejo sino más bien como un intercambio de moléculas (transmisores) que son analizados por otras moléculas (receptores) y que son ambos manipulables farmacológicamente. Si el pensamiento es un trasiego de moléculas, ¿el pensamiento enfermo: ¿es un trasiego de moléculas alteradas?, ¿qué tipo de alteración es esa?, ¿funcional o estructural?, ¿es la esquizofrenia una enfermedad funcional o existen moléculas orgánicamente anómalas? Es posible que lo que no supo contestar el microscopio lo responda la bioquímica molecular o la farmacología.

En suma, los nuevos conocimientos en el campo de las neurociencias han ensanchado la zona intermedia entre la Neurología y la Psiquiatría, entre los trastornos orgánicos y los funcionales, entre lo que es biología y lo que es ambiente (socio-cultural). El término Neuropsiquiatría renovado de contenido persiste¹, y se ha acuñado otro más novedoso, «neurología de la conducta»² para estudiar los trastornos de conducta de epilépticos, esquizofrénicos o pacientes que sufren movimientos anómalos; y un largo bagaje de funciones neuropsicológicas complejas: lenguaje, sueños y hasta el gesto³. Lo cierto es que hoy la formación del psiquiatra tiene un mayor contingente de conocimientos biológicos, y la del neurólogo interesa de forma más importante a los problemas de la conducta.

Esta Revista no puede ser ajena a esta situación y pretende incorporar de forma sistemática la revisión de las bases biológicas del comportamiento y/o temas estrictamente neuropsiquiátricos. GOETZ y KLAWANS nos explican en este número la controvertida hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

Los intentos de encontrar una explicación farmacológica única y global de la esquizofrenia, sólo han tenido un éxito parcial. Nosotros mismos y otros autores hemos discutido, con anterioridad, de

manera extensa, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, sugiriendo que los síntomas y signos de este trastorno estaban relacionados con una hiperfunción de los sistemas dopaminérgicos cen-

¹ TRIMBLE, M. R. «Neuropsychiatry». Wiley and Sons, Chichester 1981.

² PINCUS, J. H. y TUCKER, G. «Behavioral Neurology». Oxford University Press, N. Y. 1974.

³ ZIEGLER, D. K. «Presidential address» (1981). Thinking in the brain. Neurology. 1984. 32: 276-279.

(*) Departamento de Ciencias Neurológicas. Rush-Presbyterian St. Lukes Medical Centre. Chicago, IL 60612 (EE. UU.).

(**) S. Neurología. C. S. «1.º de Octubre», de la S. S. Madrid.

trales (7, 15, 30). Este concepto, que puede considerarse un hito de la farmacología resulta hoy, obviamente, simplista dado que estudios recientes indican que los diversos aspectos conductuales de la esquizofrenia pueden ser farmacológicamente diferentes. Así, los síntomas *positivos* de la esquizofrenia, alucinaciones, ilusiones e hipercesias se pueden, verosímilmente, relacionar con un incremento de la actividad de los sistemas dopaminérgicos centrales, mientras que los síntomas *negativos* que incluyen la pobreza emocional, embotamiento afectivo y anhedonia pueden corresponder a otra farmacología (17). Es más, distintos subgrupos clínicos de esquizofrénicos pueden ser, también, farmacológicamente diferentes. En este trabajo se presenta, en primer lugar, los aspectos farmacológicos más relevantes de la hipótesis dopaminérgica, discutiéndose después los nuevos datos y conceptos que necesitan, aún, ser integrados para lograr una mayor comprensión de la farmacología de este trastorno.

EL MODELO FARMACOLOGICO

En un padecimiento en el que, verosímilmente, diversos factores patogénéticos desempeñan un rol, resulta útil reducir, en principio, todos los datos en un modelo farmacológico básico. Así, por ejemplo, una molécula pequeña (neurotransmisor, toxina o fármaco) actúa sobre una molécula grande (receptor) para producir una respuesta determinada: La respuesta de cualquier célula es un potencial post-sináptico excitatorio o inhibitorio y la suma de todos los influjos excitatorios o inhibitorios individuales sobre una neurona dada determinará que la neurona descargue o no. El complejo entramado de influencias semejantes sobre amplias poblaciones neuronales ocasionará la respuesta final del organismo. Con este esquema de modelo se puede comprender

que las respuestas pueden ser alteradas farmacológicamente tanto por modificaciones en las moléculas pequeñas como en las grandes.

TEORIAS SOBRE LAS MOLECULAS PEQUEÑAS EN LA HIPOTESIS DOPAMINERGICA

Las teorías sobre las moléculas pequeñas en la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se centran en el intento de identificar un exceso de dopamina o un análogo dopaminérgico endógeno potente en la esquizofrenia. La tesis de los estudios de este género es que la esquizofrenia es una reacción conductual normal a una intoxicación, y que con la exposición a un tóxico apropiado cualquiera tiene la posibilidad de convertirse en un esquizofrénico. El mecanismo de acción de una molécula pequeña estructuralmente anormal puede actuar sobre uno o varios de los siguientes puntos:

- a) La molécula anormal pudiera ser un agonista más efectivo sobre un receptor específico que la misma dopamina. Teóricamente aquella también podría actuar como un agonista parcial o antagonista del neurotransmisor normal. Dado que el tratamiento más efectivo de la esquizofrenia lo constituyen fármacos que actúan como antagonistas a nivel del receptor dopaminérgico, la molécula anormal debe considerarse como un agonista.
- b) La molécula normal no puede ser detoxificada rápidamente por el proceso enzimático normal y, por lo tanto, ejerce su acción en el lugar del receptor específico por períodos muy prolongados.
- c) Pudieran fallar los mecanismos de captación neuronal, de forma que la molécula pequeña (neurotransmisor falso) ejerciera su actuación por períodos más prolongados que la dopamina.
- d) Podría no producirse un control de retroalimentación en la síntesis de la mo-

lécula pequeña anormal; de esta forma no disminuiría la concentración de la toxina en los lugares de estimulación del receptor.

Numerosas observaciones sugieren que la dopamina o una toxina que estimule de manera anormal el sistema dopaminérgico desempeñarían un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia. Así, en primer lugar, BIRD ha encontrado postmortem niveles aumentados de dopamina en el núcleo accumbens, una proyección primaria del tracto dopaminérgico mesolímbico, en los pacientes esquizofrénicos comparados con controles. Esto resultó cierto no sólo para aquellos con historia de terapia con neurolépticos sino también para los esquizofrénicos no tratados (5).

En segundo lugar, los agonistas y precursores dopaminérgicos se asocian con la inducción de conductas psicóticas, especialmente si el tratamiento es crónico (ver más adelante). La levodopa, el aminoácido precursor de la dopamina, la bromocriptina, un derivado ergotamínico que tiene propiedades agonistas, y la anfetamina y el metilfenidato, ambos agonistas dopaminérgicos indirectos, pueden todos ellos originar alucinaciones y dar lugar a una conducta psicótica (19, 27). En tercer lugar, el enzima metabolizador de la dopamina, la monoamino-oxidasa, se ha descrito que está disminuido en las plaquetas de los esquizofrénicos y de otros enfermos mentales (35). Este enzima es compartido por la norepinefrina, dopamina, serotonina y es importante en el catabolismo de otros compuestos endógenos farmacológicamente activos como la octopamina, tiramina y feniletilamina. Esta última sustancia, relacionada estructuralmente con la anfetamina, puede modificar la función dopaminérgica neuronal. Otros estudios enzimáticos demuestran que agentes como el disulfiram y el ácido furásico que inhiben la dopamina beta hidroxilasa y por lo tanto impiden la transformación de dopamina en norepinefrina exacerban de forma marcada la conducta

psicótica (25, 10). La dopamina beta hidroxilasa es un enzima dependiente de la vitamina C y los enfermos con esquizofrenia pueden tener niveles reducidos de esta vitamina. Se ha descrito un nivel disminuido de dopamina beta hidroxilasa en estudios postmortem en cerebros de esquizofrénicos, aunque los niveles en L.C.R. de este enzima no difieren entre un grupo de esquizofrénicos vivos y ambulatorios, y controles (33). Sólo el subgrupo de esquizofrénicos con atrofia cortical y aumento del tamaño ventricular diagnosticados mediante la TAC cerebral mostró una actividad disminuida de esta enzima estadísticamente significativa. Los investigadores indican que la disminución de actividad de la dopamina beta hidroxilasa puede indicar un incremento de vulnerabilidad a la descompensación psicótica, aunque no cause esquizofrenia de forma específica. En el subgrupo con alteraciones patentes en la TAC cerebral, el papel de esta deficiencia enzimática puede ser más directo. Finalmente, el mecanismo de acción de los fármacos neurolépticos utilizados para tratar a los esquizofrénicos se ha empleado para cimentar el concepto de que un exceso o hiperactividad de principios con actividad dopaminérgica está relacionado con la fisiopatología de la esquizofrenia. Aunque estos agentes varían ampliamente en su estructura química todos tienen el rasgo común que disminuyen la actividad de la dopamina a nivel de los receptores dopaminérgicos (26). La reserpina el primer neuroléptico utilizado actúa presinápticamente depleccionando de dopamina, norepinefrina y serotonina. Las fenotiacinas y butirofenonas con actividad antipsicótica bloquean los receptores dopaminérgicos y por consiguiente disminuyen la actividad dopaminérgica. La eficacia de estos compuestos indican una participación dopaminérgica en la esquizofrenia sin que se pueda dilucidar cuál es el componente de este modelo que se afecta de forma primaria una molécula grande o una molécula pequeña.

Se ha propuesto que otros compuestos como el metilado, 3, 4-dimetoxifenil-etilamina (DMPEA), dimetiltriptamina (DMT) y el adenocromo como posibles sustancias endógenas que actúan como moléculas pequeñas, envenenando el sistema nervioso central y precipitando la conducta esquizofrénica (11, 14).

Si tipos o cantidades anormales de dopamina estuvieran involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia, sería posible identificar concentraciones elevadas de las toxinas o de sus metabolitos en el sistema nervioso central de los esquizofrénicos en comparación con los sujetos normales. Este hallazgo no ha sido nunca documentado de manera concluyente: de hecho BOWERS (6) encontró que los esquizofrénicos tenían valores inferiores de ácido homovanílico que los pacientes con trastornos afectivos, y que aquéllos que tenían un pronóstico peor exhibían los niveles más bajos. Estos datos han sugerido a los proponentes de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia que la hiperfunción dopaminérgica que constituye la base de la esquizofrenia no está relacionada directamente con un exceso de dopamina. Por este motivo se ha recalcado el papel desempeñado por las moléculas grandes o las alteraciones a nivel de receptores que pueden actuar facilitando la actividad dopaminérgica en los esquizofrénicos.

TEORIA DE LAS MOLECULAS GRANDES

El concepto de que una molécula de gran tamaño, proteína o receptor es la alteración básica en la esquizofrenia implica que el cerebro en los esquizofrénicos está, de hecho, estructuralmente enfermo. Los siguientes hechos indican una proliferación o hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos: primero, LEE y SEEMAN que estudiaron el estado funcional de los receptores en el cerebro de esquizofrénicos (incluyendo varios sin trata-

miento neuroléptico previo), encontraron un aumento significativo de los receptores dopaminérgicos en el estriado de estos enfermos comparado con los controles (16). En segundo lugar, en la corea de HUNTINGTON en la que existe evidencia de una hiperfunción dopaminérgica de los sistemas estriatales, aparente degeneración celular en el estriado y niveles normales de los metabolitos de la dopamina, una conducta tipo «schizophrenic-like» es una característica que frecuentemente acompaña a esta devastadora enfermedad (9). De hecho, PAULSON (comunicación personal) ha sugerido que aproximadamente un tercio de todos los pacientes con corea de HUNTINGTON internados en hospitales de enfermos crónicos fueron admitidos con el diagnóstico inicial de esquizofrenia. En tercer lugar, la psicosis anfetamínica que se asemeja a la esquizofrenia no es habitualmente una intoxicación aguda sino que aparece sólo cuando el sujeto ha sido sometido a un tratamiento crónico con este agente (19). Es más, los sujetos que desarrollan una psicosis anfetamínica pueden permanecer exquisitamente sensibles a las alucinaciones de este fármaco con la reexposición a pequeñas dosis del mismo. Estos hechos indican que la psicosis anfetamínica no está relacionada directamente con el preparado anfetamina sino con el hecho de que tras una exposición crónica al mismo los receptores cerebrales se han vuelto más sensibles. De forma análoga cuando fármacos dopaminérgicos inducen una psicosis en otro proceso, la enfermedad de PARKINSON, esta psicosis es una complicación tardía que se observa tras años de terapia crónica y no es un fenómeno resultante de una intoxicación precoz (27). No obstante, no todos los receptores dopaminérgicos están, verosíblemente, comprometidos en la esquizofrenia. El hecho de que la enfermedad de PARKINSON, cuya relación con una deficiencia de la actividad dopaminérgica nigroestriatal es bien conocida y la esquizofrenia no sean enfermedades mutuamente excluyentes indica que no se produce una hiperfun-

ción dopaminérgica de carácter difuso. Se ha sugerido que el sistema dopaminérgico mesolímbico es el que se afecta primariamente en la esquizofrenia, aunque los datos de LEE y SEEMAN sobre los receptores estriatales indican que la enfermedad puede no encontrarse circunscrita a las proyecciones límbicas.

PROBLEMAS DE LA HIPOTESIS DOPAMINERGICA

A pesar de la significativa contribución hecha por la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, existen ciertas incongruencias de la misma que son aparentes. Hay una escasa correlación entre el tiempo en que se produce un bloqueo dopaminérgico máximo y el momento en que aparecen los efectos terapéuticos sobre la psicosis. De los estudios en animales se desprende que los receptores dopaminérgicos son bloqueados en cuestión de días y la mejoría clínica en la esquizofrenia sólo se produce después de varias semanas (2). De hecho, la eficacia terapéutica de los neurolepticos persiste a pesar de que la sinapsis dopaminérgica se haya adaptado a los efectos agudos de los neurolepticos. También incongruente con una teoría hiperdopaminérgica simplista de la esquizofrenia es el hecho de que muchos pacientes mejoren cuando se les administra levodopa. Esta observación indica que algunos aspectos de la conducta esquizofrénica no están relacionados con una hiperfunción dopaminérgica. Así, con dosis moderadas de l-dopa las alucinaciones pueden aumentar inicialmente, pero la inhibición, la apatía y la pobreza de lenguaje pueden mejorar. ALPERT y cols. (2) encuentran que, de hecho, la l-dopa no exacerba las alucinaciones y los trastornos del pensamiento de forma específica sino que induce una encefalopatía global asociada a una disminución de las funciones clínicas (3). Dado que los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia pueden tener una

fisiopatología y patofarmacología diferentes, en un futuro la toma de datos al respecto debe diferenciar los efectos farmacológicos sobre ambos tipos de síntomas, y sobre las funciones globales no relacionadas directamente con la esquizofrenia. De forma análoga, la d-anfetamina mejora a algunos de los pacientes con esquizofrenia y empeora a otros (28).

OTROS SISTEMAS FARMACOLOGICOS SECUNDARIOS

Otros dos sistemas farmacológicos pueden modificar la función dopaminérgica aunque no actúen sobre la dopamina o los receptores. Van en aumento los datos que indican que las prostaglandinas y las endorfinas pueden desempeñar roles de modulación en las manifestaciones de la esquizofrenia. En la actualidad, los fármacos que actúan sobre estos sistemas no tienen utilidad, pero en un futuro podrían tener importancia en la terapia de estos pacientes.

Las prostaglandinas son ácidos grasos insaturados sintetizados a partir de los constituyentes de la dieta y de los lípidos de las membranas celulares. Su papel en diversas funciones somáticas tales como la fiebre y la sensibilidad al dolor han sido estudiadas in extenso. Las variedades PGE y PGF de prostaglandinas se encuentran en el cerebro, y ABDULLA y HAMADAH han indicado una deficiencia significativa de PG₁ en esquizofrénicos (1) basados en las siguientes observaciones: los niveles plaquetarios de PGE en esquizofrénicos son menores que en normales, la artritis reumatoide asociada con valores elevados de PGE₁ prácticamente no se presenta en los esquizofrénicos, y los fármacos antipsicóticos que estimulan la secreción de prolactina también favorecen la síntesis de prostaglandinas (12). La interrelación entre dopamina y prostaglandinas se ha investigado en animales de experimentación y ambos principios parecen actuar de forma antagonista en algunos sistemas

de receptores. De esta forma, modificaciones importantes en la función de uno de estos principios determinarían efectos opuestos en el otro. Se ha indicado que la PGE que actúa a nivel presináptico sobre los autoreceptores de las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens; una disminución de esta prostaglandina disminuiría a su vez la inhibición presináptica y conllevaría un incremento de la actividad dopaminérgica postsináptica. Un hecho que limita esta hipótesis consiste en que los fármacos que alteran la síntesis de prostaglandinas no tienen consecuencias aparentes sobre la esquizofrenia (8).

Se ha realizado un intento análogo para integrar las endorfinas en la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Las alteraciones en las endorfinas, tanto por exceso como por defecto así como la presencia de endorfinas «tóxicas» han sido involucradas en la fisiopatología de esta afección. Los estudios farmacológicos relacionados con las endorfinas incluyen la desaparición de las alucinaciones esquizofrénicas con altas dosis de naloxona un antagonista de los opiáceos (23). Además, la identificación de una molécula endógena DT-Gamma, que tiene actividad neuroléptica en el núcleo de animales de experimentación y propiedades antipsicóticas en pacientes con algunas formas de esquizofrenia indican un papel de estos compuestos en la farmacología de la esquizofrenia (31, 32). Según esto, las endorfinas también pueden, como las prostaglandinas, actuar a nivel presináptico de las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens, una disminución en aquel principio podría determinar una hiperactividad de la función dopaminérgica. Datos conductuales utilizando la actividad locomotora como un índice de la función dopaminérgica a nivel del n. accumbens muestran que un antisuero gamma endorfinico inyectado en ese núcleo produce hiperactividad (30). No se ha descrito una disminución del nivel de met-enkefalina en el L.C.R. de esquizofrénicos comparados con controles (34). Pero la identifica-

ción en productos de dializados de varios compuestos endorfinicos ha propiciado las hipótesis que enfatizan la importancia de toxinas anormales o excesos de productos endorfinicos.

Como la metionina se encuentra frecuentemente en las cadenas endorfinicas, se ha reavivado el interés por la primitiva hipótesis metionínica de las alucinaciones (22). Estos estudios datan de los trabajos de HOFFER y cols., y POLLIN, este último demuestra que la administración de donantes de grupos metilos pueden aumentar las manifestaciones esquizofrénicas en más de la mitad de los casos estudiados (21, 24). En un principio la metionina se administró como un donante de grupos metilos asociada a un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) a esquizofrénicos crónicos con la suposición de que las aminas metiladas, tales como la dimetiltriptamina o la bufotenina, pudieran producirse por la ingestión de metionina y tener propiedades psicomiméticas como las de la mescalina o LSD. Dado que la MAO es en enzima primariamente responsable de la degradación de los neurotransmisores normales, los inhibidores de la MAO fueron empleados para prolongar la vida de las aminas endógenas (norepinefrina, dopamina y serotonina) y de esta forma incrementar la posibilidad de que éstas pudieran ser metiladas de forma anormal. Desgraciadamente, estos experimentos no podían diferenciar los efectos de los metabolitos anormalmente metilados y de las cantidades anómalas de los neurotransmisores normales que la administración simultánea de inhibidores de la MAO produce.

ANTUNY y cols. (4) dan sólo metionina a 11 esquizofrénicos, y siete de ellos responden con una exacerbación severa de su conducta psicótica que mejora rápidamente al suprimir el fármaco (4). No obstante, la imposibilidad de identificar compuestos específicos metilados en los esquizofrénicos que pudieran representar la toxina «psicodélica» ha incrementado las dudas sobre si la metilación de neuro-

transmisores endógenos está directamente relacionada con la fisiopatología de este trastorno. Desde una perspectiva farmacológica, la metionina y los donantes de grupos metilo se deben evitar en los esquizofrénicos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La necesidad de modificar la hipótesis dopaminérgica ha llevado a nuevas investigaciones y ha dirigido la atención a otros neurotransmisores. Recientemente, se ha prestado interés al papel de la norepinefrina por las alteraciones de su enzima sintetizador, la dopamina beta hidroxilasa, y por la constatación de trastornos autónomos en muchos esquizofrénicos.

Dado que las prostaglandinas también participan en la función noradrenérgica, se ha vuelto a renovar el interés por estos ácidos. Con la constatación de múltiples receptores para cada neurotransmisor, se ha derivado la atención desde las teorías que estudian grupos de neurotransmisores a las que analizan subcategorías de receptores individualizados. La distinción clínica entre síntomas positivos y negativos y las diferencias bioquímicas entre subcategorías de esquizofrénicos ponen de manifiesto que la esquizofrenia es un trastorno heterogéneo en el que la simple hipo o hiperactividad de un sistema de neurotransmisión no es verosímil que determine todos los síntomas y subtipos.

(Traducción: F. BERMEJO)

BIBLIOGRAFIA

1. ABDULLA, Y. H.; HAMADAH, K.: «Effect of ADP on PGE in blood platelets from patients with depression, mania and schizophrenia». *Br. J. Psychiat.* 127: 1975. 591-595.
2. ALPERT, M.; FRIEDHOFF, A. J.: «An un-dopamine hypothesis of schizophrenia». *Schizophrenia Bull.* 6: 1980. 387-390.
3. ALPERT, M.; FRIEDHOFF, A. J.; MARCOS, L. R.; DIAMOND, F.: «Paradoxical reaction of L-dopa in schizophrenic patients». *Am. J. Psychiat.* 135: 1978. 1329-1332.
4. ANTUN, F. T.: «The effects of L-methionine without monoamine inhibition in schizophrenia». *J. Psych. Tes.* 8: 1971. 63-71.
5. BIRD, E. D.: «Neurochemical findings in the postmortem schizophrenic brain». In, *Hemmings, G., Hemmings, W. A. (eds.): Biological Basis of Schizophrenia*. Baltimore. North Park Press. 1978.
6. BOWERS, M. B., JR., STUDY, R. E.: «Cerebrospinal fluid cyclic AMP and acid monoamine metabolites following probenecid: Studies in psychiatric patients». *Psychopharmacology.* 62: 1979. 17-22.
7. BUNNEY, W. E. Jr.: «Drug therapy and psychobiological research advances in the psychoses in the past decade». *Am. J. Psych.* 135 (supp.): 1978. 8-13.
8. FALLOON, I.; WATT, D. C.; LUBBE, K. et al.: «N-acetyl-p-aminophenol (paracetamol, acetaminophen) in the treatment of acute schizophrenia». *Psychol. Med.* 8: 1978. 495-499.
9. GOETZ, C. G.; WEINER, W. J.: «Huntington's Disease: Current concepts of therapy». *J. Am. Ger. Soc.* 17: 1979. 23-26.
10. HEATH, R. G.; NESSELHOF, W.; BISHOP, M. R., et al.: «Behavioral and metabolic changes associated with administration of tetraethylthiuran disulfide (Antabuse)». *Dis. Nerv. Syst.* 26: 1965. 99-105.
11. HOLLISTER, L. E.; FRIEDHOFF, A. J.: «Effect of 3, 4-dimethoxy phenylethylamine in man». *Nature.* 210. 1966. 1377-1378.
12. HORROBIN, D. F.: «Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease». *Lancet.* 1: 1977. 936-937.
13. INANAGA, K.; NAKAZAWA, Y.; INOUE, K.; TACHIBANA, H.; OSHIMA, M.; KOTORII, T.: «Double-blind controlled study of L-dopa therapy in schizophrenia». *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica.* 19: 1975. 123-143.
14. JOHNSON, FRIEDHOFF, A. J.; ALPERT, A.; MARCHITELLO, J.: «Effects of a n-acetyl dimethoxyphenethylamine (NADMPEA) in man». *Psychopharmacology.* 17: 1970. 434-438.
15. KLAUWANS, H. L.; GOETZ, C.; WESTHEIMER, R.: «Pathophysiology of schizophrenia and the striatum». *Dis. Ner. Syst.* 35: 1972. 711-719.
16. LEE, T.; SEEMAN, P.: «Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia». *Am. J. Psych.* 137: 1980. 191-197.
17. MACKAY, A. V. P.: «Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine». *Br. J. Psychiat.* 137: 1980. 379-383.

18. MATHE, A. A.; SEDVALL, G.; WIESEL, F. A.: «Increased content of immunoreactive prostaglandin E in CSF of patients with schizophrenia». *Lancet*. 1: 1980. 16-17.
19. NAUSIEDA, P. A.: «Central stimulant toxicity», in P. J. Vinken, G. W. Bruyn. *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland Press. Amsterdam. 1979. 223-298.
20. NOLL, K. M.; DAVIS, J. M.: «Biological theories in schizophrenia», in *Schizophrenia and Affective Disorders*. Ed. A. Rifkin. John Wright Publishers. Boston. 1983.
21. OSMOND, H.; SMYTHIES, J.: «Schizophrenia: A new approach». *J. Ment. Sci.* 98: 1952. 309-315.
22. PALMOUR, R. M.; ERVIN, F. R.; WAGEMAKER, H. et al.: «Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients». *Abstr. Soc. Neurosci.* 7: 1977. 32.
23. PICKAR, D.; VARTANIAN, F.; BUNNEY, W. E., Jr., et al.: «Short-term naloxone administration of schizophrenic and manic patients; a World Health Organization Collaborative Study». *Arch. Gen. Psychiat.* 39: 1982. 313-319.
24. POLLIN, W.: «The pathogenesis of schizophrenia». *Arch. Gen. Psych.* 27: 1972. 29-37.
25. SACK, R. L.; GOODWIN, F. K.: «Inhibition of dopamine-B-hydroxylase in manic patients: A clinical trial with fusaric acid». *Arch. Gen. Psychiat.* 31: 1974. 649-654.
26. SYNDER, S. H.; BANERJEE, S. P.; YAMAMURA, H. I.; GREENBERG, D.: «Drugs, neurotransmitters and schizophrenia». *Science* 184: 1974. 1243-1253.
27. TANNER, C. M.; GOETZ, C. G.; KLAWANS, H. L.: «Mental changes in Parkinson disease». *Neurologic Consultant*. 2: 1984. 19-34.
28. VAN KAMMEN, D. P.; BUNNEY, W. E.; DOCHERTY, D. P. et al.: «D-amphetamine-induced heterogeneous changes in psychiatric behavior in schizophrenia». *Am. J. Psych.* 139: 1982. 991-997.
29. VAN KAMMEN, D. P.; MANN, L. S.; STERNBERG, D. E.: «Dopamine beta hydroxylase activity and homovanillic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy». *Science*. 220: 1983. 974-977.
30. VAN REE, J. M.; WOLTERINK, G.; FEKETE, M.; DEWIED, D.: «Non opiate B-endorphin fragments and dopamine». *Neuropharmacology* 21: 1982. 1119-1127.
31. VERHOEVEN, W. M. A.; VAN REE, J. M.; BENTUM, A. H., et al.: «Antipsychotic properties of des-enkephalin-gamma-endorphin in treatment of schizophrenic patients». *Arch. Gen. Psych.* 39: 1982. 648-654.
32. VERHOEVEN, W. M. A.; WESTENBERG, H. G. M.; GERRITSEN, T. W., et al.: «(Des-tyrosine)-gamma-endorphin in schizophrenia: Clinical, biochemical and hormonal aspects. *Psychiatry Res.* 5: 1981. 293-309.
33. STERNBERG, D. E.; VAN KAMMEN, D. P.; LERNER, P.: «CSF dopamine beta hydroxylase in schizophrenia». *Arch. Gen. Psych.* 40: 1983. 743-747.
34. WEN, H. L.; LO, C. W.; HO, W. K. K.: «met-enkephalin level in CSF of schizophrenia patients». *Clin. Chim. Acta.* 128: 1983. 367-371.
35. WYATT, R. J.; POTKIN, S. F.; MURPHY, D. L.: «Platelet MAO activity in schizophrenia: A review of the data». *Am. J. Psych.* 136: 1979. 377-385.