

# A Disfunção Dopaminérgica Mesolímbica na Psicose: Uma Revisão da Literatura

## *The Mesolimbic Dopaminergic Dysfunction in Psychosis: A Review of the Literature*

Pedro Alves de Moura\*<sup>✉</sup>, Frederico Couto\*, Manuela Abreu\*, João Vian\*, Teresa Moura\*\*, Patrícia Frade\*, Pedro Levy\*

### RESUMO

**Introdução:** Desde há algumas décadas que se pensa que uma hiperactividade dopaminérgica da via mesolímbica esteja implicada na génese dos sintomas positivos da esquizofrenia.

**Objectivos:** Nesta revisão da literatura procurámos interligar as várias áreas do conhecimento actual, procurando fazer a ponte com a prática clínica.

**Métodos:** Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura em inglês, até Abril de 2014 através da *PUBMED* utilizando como termos *MeSH (medical subject headings)* “*mesolímbic*” e “*psychosis*”, tendo-se incluído revisões da literatura.

**Resultados e Conclusões:** Foram encontrados 111 artigos, tendo-se excluído 56 por, após leitura do resumo, se concluir que não estavam relacionados com o tema. Dos restantes 55 foram seleccionados 14 artigos ten-

do sido mantidas as abreviaturas em inglês para facilitar a sua consulta posterior. São apresentadas evidências sobre o papel desempenhado por vários sistemas reguladores no desenvolvimento dos sintomas positivos associados não apenas a esta doença mas às várias perturbações em que ocorrem, assim como a possível relação entre esses vários factores. Entre os vários sistemas discutidos conta-se a influência do neurodesenvolvimento, da regulação pelos receptores nicotínicos da acetilcolina, a influência dos canais de potássio KCNQ, a regulação por péptidos neurotransmissores, pela adenosina e pela fosfodiesterase 10A, assim como avanços na compreensão da etiologia da esquizofrenia. Trata-se, portanto, de um enunciado do subtrato neurobiológico dos sintomas positivos.

**Palavras-Chave:** Canais de Potássio KCNQ; Esquizofrenia; Fosfodiesterase 10A; Péptidos Neurotransmissores; Psicose; Receptores Nicotínicos da Acetilcolina; Sistema Dopaminérgico; Via Mesolímbica.

\* Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do CHLN - Hospital de Santa Maria, Lisboa. ✉ [pedro108@gmail.com](mailto:pedro108@gmail.com).

\*\* Hospital de Cascais Dr. José de Almeida.

Recebido / Received: 23.10.2014 - Aceite / Accepted: 19.07.2015.

## ABSTRACT

**Background:** For several decades now it is thought that dopamine hyperactivity on the mesolimbic pathway is implied on the genesis of schizophrenic psychotic symptoms.

**Aims:** In this review we sought to interconnect the various areas of current knowledge, seeking to relate them to clinical practice.

**Methods:** A systematic English language PUBMED search was done, using MeSH (medical subject headings) terms “mesolimbic” and “psychosis”, until April 2014, including reviews.

**Results and Conclusions:** We found 111 papers, and excluded 56 after an abstract review. We selected 14 papers of the remaining 55. We present evidence on the part played by the neurodevelopment, acetylcholine nicotinic receptor regulation, influence of KCNQ potassium channels, neurotransmitter peptides, adenosine and phosphodiesterase 10A, as well as advances on understanding the etiology of schizophrenia on the development of psychotic symptoms associated not only with this disease but also with several disturbances on which they can occur, as well as a possible relation between these various influences, where it has been possible to do so. It is, therefore, an enunciation of the neurobiological substrate underlying psychotic symptoms.

**Key-Words:** Acetylcholine Nicotinic Receptors; Dopamine System; KCNQ Potassium Channels; Mesolimbic Pathway; Neurotrans-

mitter Peptides; Psychosis; Phosphodiesterase 10A; Schizophrenia.

## INTRODUÇÃO

No cérebro dos mamíferos o sistema dopaminérgico (DA) desempenha um papel fundamental no controlo e modulação do movimento, cognição e memória, assim como nos comportamentos afectivos e de recompensa<sup>1</sup>. As principais projecções ascendentes dopaminérgicas (DA) têm os corpos celulares neuronais localizados em dois núcleos distintos mesencefálicos: a *substantia nigra pars compacta* (SNc) e a área ventral tegmental (VTA)<sup>2</sup>. Actuam nos receptores dopaminérgicos, D1 a D5, sendo os D1 predominantemente corticais, os D2 predominantemente sub-corticais; D2, D3 e D4 pré e pós-sinápticos e os D1 e D5 apenas pós-sinápticos<sup>3</sup>.

Os neurónios da VTA projectam-se essencialmente para o corpo estriado ventral (composto pelo núcleo *accumbens* – Nac – e pelo tubérculo olfactivo), compondo a via mesolímbica, e para o córtex pré-frontal (PFC), formando a via mesocortical; enviam também conexões ascendentes para o septo, amígdala e hipocampo<sup>2</sup>. Há várias décadas que se pensa que uma hiperactividade dopaminérgica da via mesolímbica esteja implicada no substrato biológico dos sintomas psicóticos da esquizofrenia<sup>4</sup>. Pela forte associação dos sintomas psicóticos a essa doença, ela irá ser bastantes vezes referida neste trabalho; no entanto sê-lo-á como um exemplo de doença que se manifesta por sintomas psicóticos e não como modelo da psicose em si.

Os neurónios DA mesolímbicos estão amplamente interconectados com outros sistemas

neurónios formando um circuito bastante complexo. Os neurónios dopaminérgicos no estriado e mesencéfalo interagem com outros sistemas neurotransmissores, incluindo: 1) projecções glutamatérgicas do córtex, núcleo pedunculo pontino tegmentar (a projecção para a VTA parece estar envolvido na mediação da recompensa induzida pela nicotina) e núcleo sub-talâmico, 2) transmissão GABAérgica e outros péptidos neurotransmissores do corpo estriado, 3) transmissão GABAérgica do *globus pallidus*, 4) transmissão serotoninérgica do núcleo da rafe dorsal, 5) transmissão noradrenérgica do *locus coeruleus* e 6) transmissão colinérgica do tronco cerebral, para além da interacção com interneurónios GABAérgicos e colinérgicos locais<sup>5</sup>. Os receptores da dopamina são, ainda, regulados pelos receptores da adenosina, em particular no estriado, onde estes são mais abundantes<sup>6</sup>. A região do Nac pode ser considerada como uma das principais interfaces estratégicas para a integração dos sinais límbicos, uma vez que recebe projecções glutamatérgicas excitatórias do PFC, da amígdala (região basolateral) e do hipocampo. Envia informação emocional de volta ao PFC por um circuito envolvendo a chamada via GABAérgica ventral estriado-pálida, a projecção GABAérgica ventral pálido-núcleo talâmico médio-dorsal e a projecção glutamatérgica média-dorsal do núcleo talâmico para o córtex pré-frontal. O Nac também envia projecções de volta à VTA e à *substantia nigra* (SN), desta forma influenciando as funções motoras<sup>7</sup>.

## MÉTODOS

Nesta revisão da literatura procurámos interligar as várias áreas do conhecimento actual,

procurando fazer a ponte com a prática clínica. Trata-se, portanto, de um enunciado do substrato neurobiológico dos sintomas psicóticos. O envolvimento da via mesolímbica nos circuitos de recompensa e sensibilização às drogas de abuso está fora do âmbito desta revisão, assim como outras influências nesta via não relacionadas na literatura com a psicose. Para a realização desta revisão foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura em Inglês, até Abril de 2014, através da PUBMED utilizando como termos MeSH (medical subject headings) “mesolimbic” e “psychosis”, tendo-se incluído revisões da literatura.

## RESULTADOS

Foram encontrados 111 artigos, tendo-se excluído 56 por, após leitura do resumo, se concluir que não estavam relacionados com o tema. Após a leitura dos restantes 55, foram seleccionados 14 artigos de acordo com os critérios de maior relevância para o tema, sistematização da revisão, globalidade e abordagem holística do tema e número de referências na literatura. Foram mantidas as abreviaturas em inglês para facilitar a sua consulta posterior.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

### Ontogenia do Sistema Dopaminérgico Mesodiencefálico

#### Introdução

Os neurónios dopaminérgicos localizados no diencefalo ventral são essenciais para o controlo dos comportamentos motores e cognitivos e estão associados a múltiplas perturbações psiquiátricas e neurodegenerativas.

Foram identificados três sub-grupos distintos, funcional e anatomicamente, de neurónios dopaminérgicos mesodiencefálicos (mdDA)<sup>8</sup>; o grupo lateral A9 corresponde aos neurónios da SNc, os quais apresentam projecções proeminentes para o corpo estriado dorsal (a chamada via nigroestriada ou mesoestriada e estão envolvidos no controlo dos movimentos voluntários); os grupos mediais A10 e A8 definem a VTA e o campo retrorubal (RRF), respectivamente. Neurónios destas áreas inervam proeminentemente o corpo estriado ventro-mediano e o PFC, como parte do sistema meso-córtico-límbico, estando envolvidos na regulação das emoções e recompensa<sup>9</sup>.

O número estimado de neurónios no sistema mdDA varia entre 20.000-30.000 em ratinhos e 400.000 a 600.000 nos seres humanos. Estes dão origem a numerosas projecções prosencefálicas e recebem aflúncias de várias outras regiões cerebrais<sup>10</sup>. Nesta secção tenta-se rever o conhecimento da conectividade do sistema mdDA a nível embrionário, com ênfase nas projecções ascendentes da via mesolímbica. A informação sumarizada em baixo deriva de estudos realizados essencialmente em ratinhos, usando anti-corpos anti-DA para detectar as fibras mdDA. É de ressaltar, no entanto, que existem pequenas discrepâncias entre estudos usando diferentes marcadores<sup>10</sup>.

Pensa-se que alterações nestes circuitos neuronais estejam implicadas, pelo menos em parte, na etiopatogénese de várias doenças psiquiátricas e neurológicas, como a esquizofrenia e a doença de Parkinson. Embora estudos genéticos tenham implicado sinais de *guidance* axonal (ou seja, o processo pelo qual os neurónios enviam axónios de forma a

atingir os seus alvos específicos de inervação) nessas doenças, ainda está por demonstrar a contribuição destes sinais na sua etiologia e/ou progressão<sup>9</sup>.

### Crescimento Axonal e Guidance

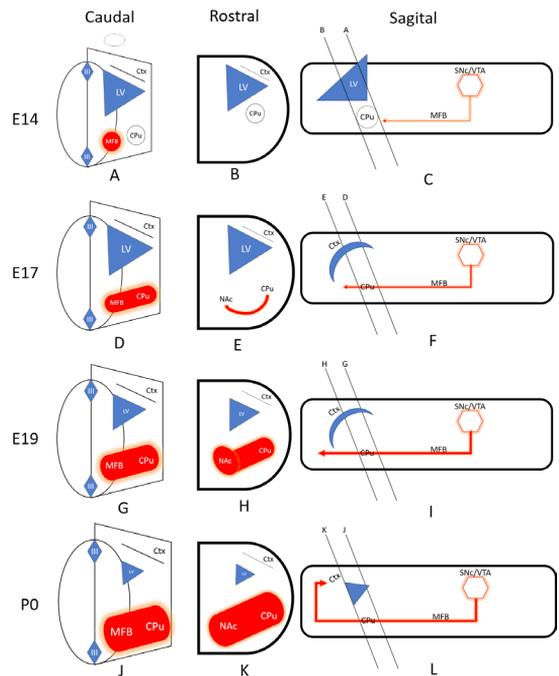
Nos ratinhos, os primeiros neurónios mdDA aparecem por volta do 12º dia de gestação (E12) e começam a estender processos axonais em E13<sup>11</sup>, tomando inicialmente uma orientação dorsal no mesencéfalo mas deflectindo depois rostralmente em direcção ao prosencefalo, numa orientação ventro-rostral no diencéfalo em direcção ao telencefalo<sup>12</sup>. À saída do mesencéfalo, os axónios individuais mdDA agrupam-se em dois grandes feixes prosencefálicos mediais (MFBs), que também contêm projecções não-mdDA, projectando-se para diferentes regiões prosencefálicas como o corpo estriado e o córtex cerebral, para além de outras regiões do sistema nervoso central (CNS) como o hipocampo, habénula lateral e a amígdala, embora pouco se conheça acerca da ontogenia específica destas últimas projecções.

No corpo estriado, as fibras do MFB começam a sua inervação no E14 e em E15 estão no Nac primordial. Em E17, os grandes MFB começam a penetrar no *Putamen* Caudado (Cpu) e procedem parcialmente em direcção ao córtex<sup>9</sup>; aqui parecem seguir um gradiente temporo-espacial, ou seja, os neurónios dopaminérgicos mais maduros contactam primeiro os neurónios estriados mais maduros<sup>13</sup>. Em E19, ambas as porções caudais e rostrais do corpo estriado estão fortemente inervadas por axónios mdDA, embora restringidos às porções laterais que contêm células estriadas mais di-

ferenciadas, chegando às regiões mediais na altura do nascimento (P0). Durante a primeira semana de vida, a inervação das regiões mediais adjacentes ao ventrículo lateral aumenta, com vários feixes tornando-se mais visíveis por todo o corpo estriado. A partir da terceira semana, muitos feixes são substituídos por uma inervação difusa, persistindo feixes no CPU e Nac<sup>13</sup>. O corpo estriado adulto é densamente inervado por axónios originários da SN e VTA e, em menor grau, do RRF.

Torna-se cada vez mais evidente que, dentro do agrupamento anatómico ou neuroquímico dos neurónios mdDA, existem sub-grupos com características funcionais e moleculares distintas<sup>14</sup>, como ilustrado na degeneração selectiva de neurónios com origem na SNc em doentes com doença de Parkinson ou na influência dos receptores opióides  $\kappa$  na via meso-cortical e não na via meso-límbica, ambas originárias na VTA<sup>15</sup>. Isto aponta também para a possibilidade de modulação independente de sub-grupos de neurónios do sistema mdDA.

Na idade adulta, verifica-se que muitas vezes os neurónios mdDA dão origem a projecções complexas que não aderem de forma específica às três vias classicamente descritas, por exemplo, neurónios originários do RRF e da SNc também se projectam para regiões corticais e límbicas e não apenas os originários da VTA. Os níveis de



**Figura 1.** Ontogenia das projecções mesoestriadas.

Representações esquemáticas ilustrando a distribuição espaço-temporal dos axónios mesodiencefálicos dopaminérgicos (mdDA) no *corpo estriado* caudal (A, D, G e J), rostral (B, E, H e K) e num corte sagital (C, F, I e L) durante o desenvolvimento. Os níveis rostrocaudais representados pelos painéis A, B, D, E, G, H, J e K são indicados nos painéis C, F, I e L. (A-C) Em E14, os axónios mdDA atingem uma região ventro-lateral em relação ao *putamen* caudado (CPU) no prosencefalo caudal. Não se detectam axónios mdDA em níveis mais rostrais. (D-F) Nos dias seguintes, os axónios mdDA continuam a acumular-se ventro-lateralmente em relação ao CPU e, por volta de E17, começam a inervar o estriado e a estenderem-se ainda mais rostralmente. (G-I) Em E19, ambas as porções caudal e rostral do estriado estão fortemente inervadas por axónios mdDA. A inervação mdDA está restrita a regiões mais laterais do estriado que contêm as células estriadas mais diferenciadas. (J-L) Em P0, a diferenciação do estriado continua e os axónios mdDA chegam a porções mais mediais do estriado, na proximidade do ventrículo lateral (LV). Para mais detalhes, ver o texto correspondente. III, terceiro ventrículo; AQ, aqueducto mesencefálico; Ctx, córtex; MFB, feixe prosencefálico medial; NAc, núcleo *accumbens*; SNc/VTA, substância *nigra pars compacta*/área ventral tegmentar.

complexidade também aumentam quando entramos em conta com a colateralização; crê-se que neurónios individuais originários da SNC e, em menor grau, da VTA se projectem para mais do que uma área terminal. Menos ainda se sabe acerca das conexões de neurónios mdDA a outras regiões do CNS<sup>9</sup>.

#### Bases Celulares do *Guidance* e *Pruning* Axonal

O *pruning* axonal é muitas vezes utilizado para remover selectivamente ramos neuronais exuberantes e conexões no sistema nervoso imaturo, de forma a assegurar a formação de um circuito funcional<sup>16</sup>. Durante a fase embrionária, os colaterais dos axónios originários da VTA (estriado ventral) e da SNC embrionárias não demonstram preferência pelo corpo estriado ventral ou dorsal, ao contrário do que ocorre com a fase adulta. Essa especificidade topográfica é atingida no final do período embrionário e no período pós-natal, pela eliminação selectiva da inervação anómala, i.e. da VTA para o CPu (estriado dorsal) e da SNC para o Nac (estriado ventral). Os sinais moleculares que regulam esse *pruning* selectivo continuam por identificar<sup>9</sup>.

As bases celulares do *guidance* axonal em neurónios mdDA podem ser explicados quer por efeitos quimioatractivos e quimiorepulsivos em longas distâncias, quer por interações neurónio-neurónio e neurónio-glia, para curtas distâncias; este conhecimento deriva essencialmente de experiências com culturas de tecidos<sup>9</sup>. Em primeiro lugar, existe uma actividade quimio-repulsiva que emerge do tronco cerebral caudal, guiando o crescimento axonal mdDA em direcção ao telencéfalo<sup>12</sup>. Depois, um gradiente de sinais no mesencéfalo dorsal

instruem-nos a deflectirem-se rostralmente. A região do feixe prosencefálico medial (MFB) exerce um efeito quimio-atractivo temporalmente restrito, facilitando a sua trajectória no telencéfalo<sup>12</sup>. Uma atracção mantida pela região MFB durante a embriogénese tardia iria aprisionar os neurónios mdDA nessa região e impedi-los de inervar os seus alvos prosencefálicos.

Demonstrou-se que a região do tálamo é não-permissiva para o crescimento axonal mdDA e pode contribuir para a posição ventro-lateral da região MFB. De E14 a E17, existe acumulação axonal ventro-lateralmente em relação ao corpo estriado, possivelmente devido à falta de sinais quimio-atractivos deste último e a efeitos quimio-repulsivos por parte do córtex<sup>12</sup>. Após esta fase, quer o corpo estriado quer o córtex exercem efeitos quimio-atractivos; com a excepção das regiões deste último que não são alvo de inervação, que continuam a exercer efeito quimio-repulsivo, impedindo que exista inervação inadequada. A caracterização dessas regiões continua por fazer. Para além disso, a distinção entre SNC e VTA em fases embrionárias precoces é difícil de fazer, dificultando a caracterização dos efeitos quimio-atractivos nestas duas áreas<sup>9</sup>.

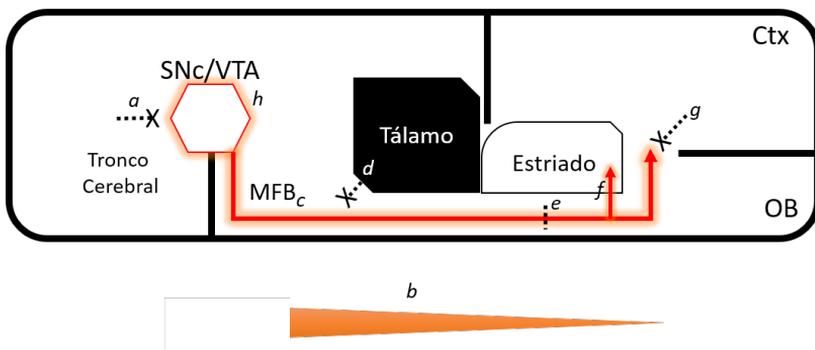
Para curtas distâncias, foi caracterizada a interacção entre os axónios mdDA e neurónios do corpo estriado, quer ao nível do reconhecimento do alvo de inervação, quer na própria interacção dos axónios mdDA com as células da glia do corpo estriado. Estas providenciam um substrato de crescimento permissivo ou sinalizam quimio-atracção.

Essa interacção é também específica para cada região, por exemplo, os processos dendríticos

proliferam em maior abundância sob a influência dos astrócitos mesencefálicos do que com astrócitos do corpo estriado<sup>9</sup>. A interacção com os astrócitos depende também da sub-população em questão, por exemplo astrócitos tipo II positivos para a proteína do ácido glial fibrilhar (GFAP) promovem o alongamento e o crescimento axonal, enquanto que os astró-

citoss tipo I S100-positivos promovem a ramificação axonal<sup>17</sup>.

Apesar dos vários avanços nesta área, ainda bastante permanece por conhecer nestas interacções, bem como o tipo de moléculas envolvidas.



**Figura 2.** Influências celulares durante o crescimento axonal mdDA.

Representação esquemática ilustrando as diferentes regiões cerebrais que providenciam informação quimiotrófica para o crescimento de axónios mesodiencefálicos dopaminérgicos (mdDA) durante o desenvolvimento embrionário. (a). Foi proposto que uma actividade quimio-repulsiva que emerge do tronco cerebral caudal guie os axónios mdDA numa direcção rostral em direcção ao telencefalo. (b). Um gradiente de sinais de *guidance* axonais rostral-caudal ou caudal-rostral no mesencefalo dorsal instrui os axónios mdDA a deflectirem-se rostralmente. (c). A região dos feixes prosencefálicos mediais (MFB) exerce um efeito quimioattractivo, restrito temporalmente, nos axónios mdDA, facilitando a sua trajectória rostral no telencefalo. (d). O tálamo não é permissivo para o crescimento axonal mdDA e pode contribuir para a posição ventro-lateral do MFB. (e). De E14 a E17 os axónios mdDA acumulam-se ventro-lateralmente em relação ao *corpo estriado*. Efeitos quimiorepulsivos por parte do córtex e falta de efeitos quimioattractivos pelo estriado podem ajudar a manter um “período de espera”. (f). Começando nos estádios embrionários médios, o estriado liberta moléculas quimioattractivas que atraem os axónios mdDA. (g). O córtex tem uma influência quimiorepulsiva nos axónios mdDA, o que pode evitar que invorem áreas corticais inapropriadas. (h). Para além dos efeitos quimiotróficos para longas distâncias, as interacções para curtas distâncias neurónio-neurónio e neurónio-glia também estão envolvidas na formação das conexões mdDA. OB, bulbo olfativo; SNC, substância *nigra* pars compacta; VTA, área ventral tegmental.

### Bases Moleculares do *Guidance* Axonal

A formação de circuitos neuronais durante o desenvolvimento depende de uma série precisa de acontecimentos celulares e moleculares, não só do *guidance* e crescimento axonal e dendrítico mas também da sua subsequente

ramificação e *pruning*. Dado o estado rudimentar do conhecimento em relação a estas duas últimas áreas<sup>9</sup>, focar-nos-emos, nesta secção, unicamente nas primeiras.

Durante o desenvolvimento embrionário, axónios e dendritos utilizam uma estrutura extre-

mamente móvel e sensível chamada *cone de crescimento* para orientar o seu crescimento. Na sua superfície celular existem complexos de receptores que detectam moléculas de *guidance* existentes no ambiente extracelular, desencadeando cascatas de sinalização intracelular que afectam o seu crescimento e a direcção do mesmo. Essas moléculas podem actuar como atractores ou repulsores de determinadas regiões. Foram identificadas várias famílias dessas moléculas, com destaque para as efrinas, netrinas, semaforinas e *slits*<sup>18</sup>.

As efrinas são ligandos ancorados à superfície celular dos receptores Eph, a maior família de receptores ligados à tirosina-cinase. Tipicamente, nos mamíferos, os EphA (A1-A8) ligam-se à maioria ou a todas as efrinas A (A1-A5), ancorados à membrana celular por uma molécula de glicofosfatidilinositol (GPI), enquanto os EphB (EphB1-B4, B6) se ligam à maioria ou a todas as efrinas B, que são proteínas transmembranares. Resultados mais convincentes foram demonstrados em estudos com EphAs e efrinas A na formação e manutenção da conectividade neuronal mdDA<sup>19</sup>.

As netrinas são sinais de *guidance* multifuncionais que permitem desencadear crescimento axonal, por processos de atracção ou repulsão. A estas moléculas estão associadas duas famílias de receptores: proteínas DCC (*deleted in colorectal cancer*) e Unc5; esta última só medeia a repulsão, sozinha ou em conjunção com DCC<sup>20</sup>. A interacção da netrina-1 com DCC foi a que demonstrou um maior nível de evidência, quer na formação de ligações neuronais mdDA durante a embriogénese, quer na sua estabilização e plasticidade na idade adulta<sup>9</sup>.

As semaforinas são uma grande família de proteínas secretadas e associadas a membrana, associadas a duas famílias de receptores: plexinas e neuropilinas. Uma das semaforinas implicadas no *guidance* de neurónios mdDA é a semaforina secretada classe 3 (Sema3A), implicada nalguns estudos como repulsora, mantendo a trajectória ipsilateral de MFB e, noutros, como promotora do crescimento neuronal. As fibras MFB podem também desempenhar um papel, ao expressar L1, uma subunidade moduladora de receptor Sema3A, envolvida em alterar a função repulsora para atractora. Existe também evidência para um papel da semaforina Sema7A e uma das suas proteínas de ligação, plexinaC1, na formação e manutenção de conectividade mdDA<sup>9</sup>.

Num exemplo de pleiotropia na Psiquiatria, variantes da plexina A2 (PLXNA2), situada no cromossoma 1q32, foram recentemente associadas, de forma independente, à susceptibilidade à esquizofrenia e à ansiedade<sup>21</sup>.

Proteínas *slit* podem repelir axónios em crescimento e a ramificação axonal sensorial. Nos mamíferos foram identificadas três (*Slit* 1, 2 e 3), sendo que todas se ligam aos receptores *roundabout* (Robo 1, 2 e 3/Rig1). Robo 1 é expressado quer na SN quer na VTA, enquanto Robo 2 o é predominantemente na VTA. Ambos são expressos no corpo estriado e regiões adjacentes<sup>22</sup>. Pensa-se que as proteínas *slit* 1 e 3 contribuem para evitar a extensão aberrante dos neurónios mdDA nas direcções dorsal e caudal, favorecendo a sua trajectória rostro-ventral característica durante a embriogénese, e também na estabilização das ligações na idade adulta pelas proteínas *slit* 3<sup>9</sup>.

Outros factores são também implicados na formação e manutenção das vias mdDA: factores neurotróficos, como o factor neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF); morfogénios, incluindo proteínas das vias de sinalização Wnt, proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) e SHH (*sonic hedgehog*); factores de transcrição, como engrailed-2; proteoglicanos; proteínas de repetição ricas em leucina (como LRRK2 e LINGO-1, implicada na doença de Parkinson); neurotransmissores, como o glutamato e a dopamina, especialmente nos estádios finais de crescimento axonal e inervação de regiões-alvo<sup>9</sup>. Todos estes dados sugerem que são necessários múltiplos e distintos sinais de *guidance* para a formação apropriada das ligações no sistema neuronal mdDA.

### Regulação Nicotínica

A nicotina é o agonista fisiológico dos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR). Sabe-se que induz o aumento da frequência e quantidade de libertação de dopamina em todos os grandes sistemas dopaminérgicos, mais no Nac que no CPu<sup>23</sup> e existe maior amplitude de corrente evocada pela nicotina na VTA em relação à SN<sup>24</sup>. De facto, pensa-se que a maioria dos efeitos na transmissão mesolímbica por parte da nicotina ocorram através dos receptores somatodendríticos na VTA<sup>25</sup>.

Os nAChR são canais iónicos com abertura ligando-dependente compostos por combinações pentaméricas de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\beta 2$  parece essencial para a activação celular dopaminérgica, enquanto a subunidade  $\alpha 7$ , localizada nos neurónios glutamatérgicos, parece modular essa actividade, numa fase posterior, através da activação dos

receptores NMDA do glutamato<sup>26</sup>. Os receptores que contêm  $\alpha 7$  existem em maior quantidade na VTA<sup>27</sup>.

A nicotina também medeia a libertação de GABA através dos receptores nAChR que contêm  $\alpha 7$  e  $\alpha 4\beta 2$  (o sub-tipo mais abundante no cérebro)<sup>28</sup>, embora possa ocorrer uma libertação indirecta de GABA através da indução da libertação de outros neurotransmissores como a dopamina e serotonina (5-HT)<sup>29</sup>. Na transmissão glutamatérgica ( $\alpha 7$ ) os nAChR parecem ter uma taxa de dessensibilização mais baixa do que aqueles que medeiam a libertação GABAérgica e dopaminérgica, o que explica a observação comum de uma potenciação da libertação dopaminérgica mesolímbica com a duração de horas, mediando recompensa, após fumar tabaco, quando os nAChR nos neurónios dopaminérgicos se dessensibilizam em segundos ou minutos. Os nAChR no CPu também parecem mais facilmente dessensibilizados que os nAChR no Nac<sup>5</sup>.

Embora os doentes com esquizofrenia tenham um aumento da incidência de consumo de tabaco, descobriu-se que de facto têm níveis reduzidos de nAChR, quer de alta ( $\alpha 4\beta 2$ ), quer de baixa afinidade ( $\alpha 7$ ), em várias regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, corpo estriado e córtex cerebral<sup>30</sup>. Ensaios clínicos recentes indicam que a galantamina, um inibidor da acetilcolinesterase usado no tratamento sintomático da doença de Alzheimer, reduz os sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia, em baixas doses, através da modulação alostérica positiva dos nAChR levando, por seu turno, ao aumento da libertação de dopamina na via mesolímbica/mesocortical<sup>31,32</sup>. Por seu turno, também se descobriu que a resposta

clínica à clozapina (um antipsicótico atípico) melhorou em doentes que fumavam antes do início do tratamento, comparados com os que não fumavam<sup>33</sup>. A clozapina tem um efeito normalizador do défice de “*sensory gating*” associado à esquizofrenia, sendo que modelos animais indicam que esse efeito se processou através da estimulação dos nAChR  $\alpha 7$ <sup>34</sup>, o que implica um papel dos agonistas nAChR  $\alpha 7$  no tratamento das alterações cognitivas e da percepção na esquizofrenia<sup>35</sup>, encontrando-se já alguns em ensaios clínicos<sup>36</sup>. Trabalhos com a epibatidina, o agonista dos nAChR mais potente que se conhece, levam a concluir por um efeito diferente nas várias vias dopaminérgicas, com um aumento da libertação de dopamina no CPU e uma diminuição no Nac, o que poderá levar ao desenvolvimento de novos compostos antipsicóticos<sup>5</sup>.

### Fosfodiesterase 10A

As fosfodiesterases (PDE) são uma super-família de enzimas, codificadas por 21 genes, que inactivam metabolicamente os segundos-mensageiros intracelulares AMPc e GMPc. A PDE10A é primariamente uma PDE ligada à membrana celular; é altamente expressa no corpo estriado ventral e dorsal e, em menor grau, noutras regiões cerebrais, incluindo o córtex e o hipocampo<sup>37,38</sup>. No corpo estriado, a sua imunoreactividade encontra-se restrita aos neurónios espinhosos mediais (MSNs), que representam 80-90% dos neurónios estriados<sup>38,39</sup> e não é expressa nos interneurónios<sup>40</sup>. Dados recentes suportam um papel antipsicótico para o inibidor da PDE10A, papaverina<sup>41</sup>. Os MSNs parecem segregados em duas populações distintas, dando lugar a duas vias

com funções opostas. A via directa, que leva a activação comportamental, é activada por um aumento da DA em receptores D1. O aumento da actividade DA D2 na via indirecta leva a inibição comportamental<sup>42</sup>. Em condições de tónus DA aumentado no Nac, a actividade dos neurónios DA mesencefálicos é reprimida pelas chamadas vias longas de feedback negativo, que envolvem quer a via directa, quer indirecta dos MSNs<sup>43</sup>.

Os receptores D1 estão positivamente acoplados à adenilato-ciclase, sendo que um tónus DA aumentado aumenta os níveis de AMPc e a actividade dos MSNs que expressam D1. Por seu turno, os receptores D2 estão negativamente acoplados à adenilato-ciclase, e um tónus DA aumentado leva a uma diminuição dos níveis de AMPc e actividade dos MSNs que expressam D2, que de outra forma teriam actividade tónica. Em condições de tónus DA aumentado no Nac, a inibição de PDE10A, ao elevar os níveis de nucleótidos cíclicos, leva a uma oposição da acção dos receptores D2, fomentando os efeitos dos receptores D1 na actividade dos MSNs. Para além desta modulação directa da sinalização DA nos MSNs, os inibidores da PDE10A podem também modulá-la indirectamente por vias de *feedback* para os corpos celulares dos neurónios DA<sup>44,45</sup>. Um estudo recente, em modelo animal, confirmou a modulação pós-sináptica da sinalização DA em condições basais pela inibição de PDE10A. Essa modulação ocorre principalmente pelas vias de feedback reguladas pelos receptores D1, quando a transmissão DA está aumentada, enquanto os efeitos inibitórios mediados pelos receptores D2 tomam conta em condições basais (fisiológi-

cas) de transmissão DA. Isto sugere um papel fundamental da via longa de feedback regulada por receptores D1 na inibição do tónus de transmissão DA aumentada por inibidores PDE10A<sup>45</sup>. Alguns destes estão actualmente em desenvolvimento clínico<sup>46</sup>.

### Canais de Potássio KCNQ

Os canais KCNQ são canais de potássio dependentes da voltagem compostos por complexos de cinco subunidades KCNQ (KCNQ1-5) homo e heterotetraméricas. À excepção de KCNQ1, todos são expressos fortemente no tecido neuronal, incluindo o neocórtex e hipocampo<sup>47</sup>. A sua activação é responsável pela geração da corrente M, uma corrente de potássio inibitória que regula as descargas repetitivas de potencial de acção, modulando a excitabilidade neuronal<sup>48</sup>. A retigabina foi o primeiro fármaco conhecido com acção na abertura destes canais, encontrando-se actualmente em estudos clínicos de fase III para tratamento da epilepsia<sup>49</sup>.

Estes canais KCNQ estão associados funcionalmente aos autoreceptores D2, que diminuem a quantidade de dopamina libertada. Parece que a retigabina, pela activação dos KCNQ (através das subunidades KCNQ2 e/ou KCNQ4), diminui a quantidade de dopamina libertada<sup>50,51</sup>.

Um estudo recente sugere que a abertura dos canais KCNQ atenua a transmissão dopaminérgica no sistema mesolímbico, particularmente em condições de excessiva actividade DAérgica e esse potencial efeito anti-psicótico foi demonstrado por estudos em modelos animais, quer de esquizofrenia, quer em modelos comportamentais preditivos de eficácia anti-psicótica; con-

figurando assim a possibilidade de uma nova classe de agentes anti-psicóticos<sup>49</sup>.

Notou-se também que essa modulação da transmissão DAérgica seria maioritariamente por alteração do padrão de “disparo” sináptico, e não tanto por alterar a taxa de “disparo” dos neurónios dopaminérgicos, ou seja, o disparo por “salvas”, mais potente para libertar DA e mais associado na literatura à neurotransmissão patológica excessiva, foi mais fortemente inibido pela retigabina do que a libertação dopaminérgica tónica regular. Estes efeitos foram contrariados pelo bloqueador selectivo dos canais KCNQ XE-991, o que aponta para que os efeitos descritos se devam à acção da retigabina nos canais KCNQ<sup>49</sup>.

Os efeitos da retigabina na transmissão excessiva DA mesolímbica podem dever-se a uma acção a nível do Nac; no entanto, como os canais de KCNQ também são expressos por neurónios DA na VTA<sup>50</sup>, essa modulação pode também dar-se pela via longa de *feedback*, referida no capítulo anterior<sup>52</sup>. Alternativamente, essa acção no Nac pode dar-se por mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos<sup>53,54</sup>.

A acção dos fármacos antipsicóticos faz-se, na maioria dos casos, por um bloqueio dos receptores D2 dopaminérgicos (bloqueando o excesso de transmissão), agindo pós-sinápticamente mas, ao agir pré-sinápticamente, agravam o estado hiperactivo dos neurónios DA, o que pode atenuar a sua eficácia clínica. Este potencial novo mecanismo de acção antipsicótico pode oferecer um melhor perfil de eficácia e, ao evitar o bloqueio D2, um benefício potencial em termos de efeitos extra-piramidais. A modulação de efeitos noutras siste-

mas monoaminérgicos (nomeadamente a NA e 5-HT) não pode ser inteiramente excluída<sup>49</sup>.

### Regulação por Péptidos Neurotransmissores

As taquicininas endógenas libertadas na VTA activam quer os receptores da neurocinina-1 (NK1) quer os da neurocinina 3 (NK3), pensando-se que este último desempenha um papel na esquizofrenia, por um mecanismo antipsicótico ainda desconhecido, mas que pode envolver um bloqueio da transmissão dopaminérgica dependente da activação dos receptores NK3 na via mesocortical ou mesolímbica<sup>55,56</sup>. Os receptores NK3 estão presentes nos neurónios dopaminérgicos e não-dopaminérgicos da VTA, estes últimos possivelmente GABAérgicos somatodendríticos, e descobriu-se que a sua estimulação conduz a um aumento da transmissão dopaminérgica nessa área. A distribuição dos receptores NK1 e NK3 nas projecções da VTA foi descrita num estudo recente, com uma predominância dos receptores NK1 na via mesolímbica e NK3 na via mesocortical<sup>57</sup>. No entanto, estes resultados não foram replicados.

Os receptores NK3 são membros da família dos receptores acoplados à proteína-G (GPCR) que participam também na regulação da transcrição génica, uma área de investigação alternativa para o papel destes receptores<sup>57</sup>. A evidência aponta para um papel dos receptores NK3 na estimulação da libertação tónica dopaminérgica no Nac<sup>57</sup>, sugerindo um papel terapêutico dos antagonistas NK3, osanetant e talnetant, actualmente em ensaios clínicos de fase II para a esquizofrenia<sup>56</sup>. Essa estimulação também pode ser ex-

plificada por via da activação GABAérgica, por via de interneurónios locais ou paralela da VTA para o Nac<sup>57</sup>.

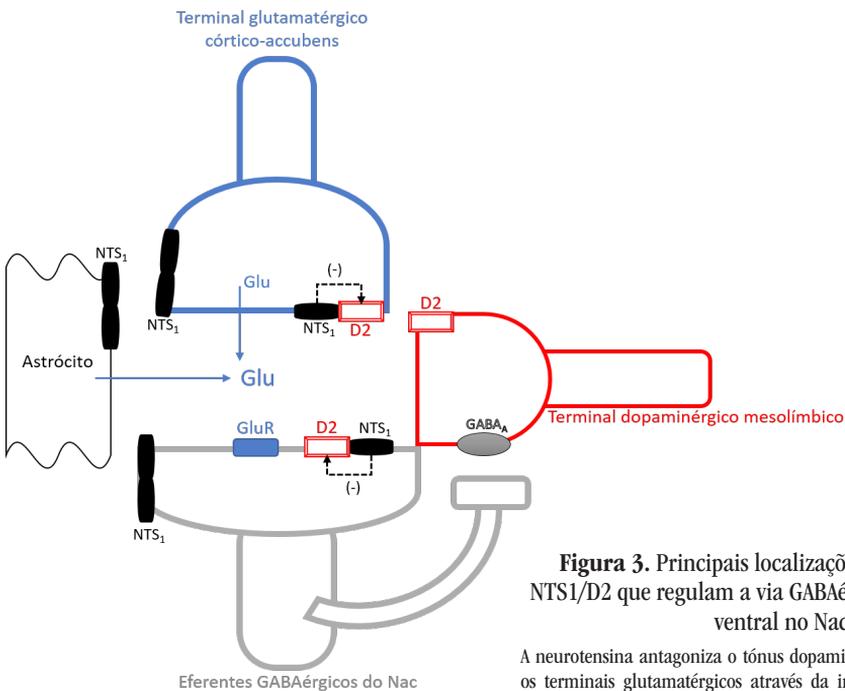
O tridecapéptido neurotensina (NT) actua no cérebro dos mamíferos como neurotransmissor primário ou modulador de outros neurotransmissores. Foi descoberto que a NT está co-localizada com a DA nos neurónios mesocorticais mas não mesolímbicos ou nigrostriados<sup>58</sup>. Com base nisto, um potencial perfil antipsicótico foi sugerido para os agonistas da NT com base na sua capacidade para bloquear a transmissão DA mediada pelos receptores D2 pós-juncionais no Nac, sem aumentar a libertação de DA<sup>59</sup>. Isto seria conseguido através da acção antagonista dos receptores da NT NTS1 sobre os receptores D2 (interacção heterostática receptor-receptor, que parece específica para o sítio de ligação dos receptores D2) nas projecções glutamatérgicas cortico-accumbens, levando à libertação de GABA no Nac<sup>2</sup>. Isto levaria à diminuição da libertação DA nos terminais dopaminérgicos mesolímbicos.

Os receptores DA estão localizados em neurónios espinhosos GABAérgicos pós-juncionais, de tamanho médio, e nos aferentes glutamatérgicos pré-fronto-accumbens no Nac que se projectam para o *corpus pallidum* ventral; os aferentes DA mesolímbicos exercem uma regulação tónica inibitória na transmissão GABAérgica estriado-pálido ventral. Alguns estudos acerca da patofisiologia da esquizofrenia relacionam um aumento da actividade neuronal dopaminérgica mesolímbica (hiperdopaminergia) com uma diminuição da transmissão glutamatérgica tálamo-cortical (hipoglutamatergia). Assim, o bloqueio dos receptores *D2-like* (D2, D3 e D4) e a consequente activação desta transmissão

parece ser um efeito comum dos agentes anti-psicóticos, o que levaria, hipoteticamente, ao restabelecimento da actividade excitatória glutamatérgica das projecções tálamo-pré-frontais, que parece estar diminuída nos doentes esquizofrénicos<sup>60</sup>.

A libertação de glutamato induzida pela NT pode também ser conseguida pela activação de astrócitos, por um mecanismo de transmissão por volume, que consiste no estabelecimento

de um gradiente de concentração que leva à difusão do aminoácido por distâncias relativamente longas, com activação dos receptores glutamatérgicos extra-sinápticos nas células-alvo<sup>61</sup>. Para além disso, pode também haver uma acção antagonista directa dos receptores NTS1 sobre os receptores D2 nos neurónios GABAérgicos estriado-pálido ventrais, levando à libertação de GABA, embora este efeito seja provavelmente menor dada a pouca quanti-



**Figura 3.** Principais localizações das interações NTS1/D2 que regulam a via GABAérgica estriado-pálido ventral no Nac.

A neurotensina antagoniza o tónus dopaminérgico D2 inibitório sobre os terminais glutamatérgicos através da interacção receptor-receptor NTS1/D2, o que leva a um aumento da libertação de glutamato. Esse aumento leva, depois, a uma activação da sinalização GABAérgica inibitória, o que levaria, através de um colateral, à redução da libertação de DA nos terminais dopaminérgicos mesolímbicos. Contudo, não pode ser excluído um envolvimento directo dos NTS1 localizados nos neurónios GABAérgicos. A possibilidade dos NTS1 modularem a libertação de glutamato pelos astrócitos também está representada. D2, receptor da dopamina 2; GABA, ácido gama-aminobutírico; Glu, glutamato; Nac, núcleo accubens; NTS1, receptor da neurotensina 1.

dade de receptores NTS1 nesta via, em comparação com as projecções glutamatérgicas descritas acima<sup>2</sup>.

### Regulação pela Adenosina

A adenosina não é armazenada nem libertada como os neurotransmissores clássicos, actuando através da activação dos seus receptores, que modulam outros sistemas, participando de forma subtil e complexa na regulação das sinapses, num processo chamado regulação fina (*fine-tuning*)<sup>62</sup>.

Existem receptores da adenosina de alta (A1 e A2A) e baixa afinidade (A2B e A3), encontrando-se distribuídos por todo o sistema nervoso central, embora o estriado seja o local mais estudado e onde existem em maior densidade. Uma das funções mais importantes e mais extensamente estudada é a regulação dos receptores dopaminérgicos.

A estimulação dos receptores A2A leva à diminuição da afinidade dos receptores D2 da dopamina para este neurotransmissor, com diminuição dos comportamentos tipo psicótico em modelos animais de psicose, havendo uma relação semelhante entre os receptores A1 e os D1<sup>63</sup>. Os antagonistas A2A têm sido usados em ensaios clínicos para a doença de Parkinson<sup>64</sup> e há pelo menos um estudo em que a adição de um inibidor da recaptção da adenosina, o dipiridamol, promove uma diminuição dos sintomas psicóticos em doentes com esquizofrenia<sup>65</sup>.

### Avanços na Compreensão da Etiologia da Esquizofrenia

#### Imagiologia Neuroquímica

A função dopaminérgica pré-sináptica do corpo estriado pode ser estudada usando L-dopa

radiomarcada, a qual é convertida em dopamina e armazenada nas terminações nervosas dopaminérgicas estriadas, pronta para ser libertada<sup>66</sup>. A maioria dos estudos em doentes com esquizofrenia, usando PET *scan* (tomografia por emissão de positrões), encontraram uma capacidade de síntese dopaminérgica estriada pré-sináptica elevada e os estudos com doentes durante um episódio psicótico agudo mostraram um aumento da disponibilidade dopaminérgica estriada pré-sináptica, sendo esta a anomalia dopaminérgica cerebral mais amplamente reproduzida na esquizofrenia<sup>67</sup>. Em relação ao passo seguinte na transmissão dopaminérgica, a libertação de dopamina, os estudos usando PET scan e SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fotão único) mostraram um aumento para o dobro nos doentes com esquizofrenia quando comparados com o controlo (indivíduos sem esquizofrenia)<sup>67</sup>.

A nível dos receptores dopaminérgicos, três meta-análises<sup>68-70</sup> concluíram que existe apenas um ligeiro aumento (10-20%) na densidade dos receptores D2/3 estriados na esquizofrenia, independente dos efeitos da medicação antipsicótica. Esta elevação parece ser específica para a região do corpo estriado, uma vez que não se observa noutras regiões<sup>69,70</sup>. No tálamo e no córtex cingulado anterior parece existir uma diminuição da densidade de receptores D2/3. Existem algumas dificuldades nestes estudos, que envolvem a difícil diferenciação entre receptores D2 e D3 com os marcadores usados e a possibilidade de existir um desequilíbrio entre os dois estados do receptor D2 (alta e baixa afinidade) na esquizofrenia, ainda por comprovar<sup>67</sup>.

Existe muitas evidências de que a acção anti-psicótica por fármacos está relacionada com a ocupação dos receptores D2 estriados e, mais recentemente, pensa-se que o início de acção antipsicótica por fármacos é precoce. Essa ocupação, tão precoce como às 48 horas, prediz a resposta ao tratamento nas duas semanas seguintes, o que vem ultrapassar questões relacionadas com dados anteriores que apontavam para um atraso na resposta ao tratamento de duas a três semanas<sup>71-73</sup>.

O córtex entorrinal constitui a porção anterior do lobo temporal medial<sup>74</sup>. Estudos *post-mortem* mostraram anomalias na citoarquitettura do córtex entorrinal na esquizofrenia, como diminuição do tamanho dos neurónios, invaginação aberrante da superfície e ruptura das camadas corticais, sugerindo um defeito no neurodesenvolvimento<sup>75</sup>. Sabe-se que o córtex entorrinal envia projecções importantes para o Nac, modulando a libertação DA no sistema mesolímbico<sup>76</sup>. Um estudo recente demonstrou diminuição do volume do córtex entorrinal em doentes com esquizofrenia, quando comparados com controlos sem esquizofrenia; demonstrou também uma correlação positiva entre a área de superfície do córtex entorrinal esquerdo e o índice de *foldings* e a gravidade dos sintomas psicóticos. Por outro lado, não foi encontrada correlação destes resultados com medicação antipsicótica prévia<sup>77</sup>. Uma vez que o *foldings* cortical é um parâmetro neuroanatômico estável, completado em estádios neonatais precoces, estes dados apontam para que a vulnerabilidade para desenvolver sintomas psicóticos se manifeste num nível precoce do desenvolvimento cerebral<sup>77</sup>.

### Genética e a sua Relação com os Factores Ambientais

Não parece existir “um único gene” que codifique a esquizofrenia, mas sim vários e com um pequeno *effect size* individual, um factor em comum desta com outras doenças complexas. A evidência preliminar sugere também que se restringem a susceptibilidades familiares que não explicam mais que uma pequena percentagem do total dos casos afectados<sup>78</sup>. Dos genes que codificam elementos da transmissão dopaminérgica aqueles em que foi encontrada uma associação mais forte foram o gene SLC6A3 (que codifica o transportador da dopamina DAT), o gene que codifica o receptor D3 da dopamina, o gene que codifica a Catecol-O-Metil-Transferase (COMT – uma das enzimas que metabolizam as catecolaminas) e o gene SLC18A2 (que codifica a VMAT2 – transportador vesicular das monoaminas 2 - uma proteína membranar que transporte as monoaminas para o interior das vesículas sinápticas, onde ficam armazenadas)<sup>79</sup>. Os estudos mais recentes de associação sistemática de todo o genoma (GWA) implicaram genes não relacionados directamente com a regulação dopaminérgica, embora não se possa excluir que possam actuar indirectamente através da influência noutros neurotransmissores; para além disso, apenas uma pequena parte de todas as variantes genéticas foi identificada e muitas mais podem vir a sê-lo nos estudos GWA futuros<sup>80</sup>. Oferecemos de seguida alguns exemplos para os quais existe pelo menos uma explicação parcial do seu mecanismo de acção ou da sua interacção com os factores ambientais.

O cromossoma 6p é uma das regiões mais susceptíveis em estudos de *linkage*. Variantes genéticas de um gene em 6p22.3, que codifica a

disbindina (DTNBP1), uma proteína que interage com as distrobrevinas<sup>81</sup>, foram associadas à esquizofrenia<sup>82</sup>. A diminuição de disbindina foi associada a um aumento da transmissão dopaminérgica mesencefálica, possivelmente através de um aumento da expressão de SNAP25, um componente dos receptores proteicos envolvidos na transmissão vesicular sináptica de neurotransmissores, e não através de uma influência directa na síntese de dopamina<sup>83</sup>; são, no entanto, necessários mais estudos para confirmar estes resultados.

A FEZ1 (proteína de fasciculação e alongação zeta 1), é uma proteína implicada no neurodesenvolvimento que interage com DISC1 (*disrupted in schizophrenia* 1), um gene de susceptibilidade para a esquizofrenia e, por um processo ainda pouco claro, parece que uma perturbação no funcionamento de FEZ1 leva a uma hiperactividade dopaminérgica na via mesolímbica e associação à patogenia dessa doença<sup>84</sup>.

Descobriu-se que um polimorfismo funcional no gene COMT, val158met, medeia a influência do uso de canabinóides na adolescência com o desenvolvimento de psicose no adulto. Portadores do alelo COMT val 158 têm maior probabilidade de desenvolver sintomas psicóticos e de desenvolver perturbação esquizofreniforme quando consomem canabinóides. Essa influência adversa não se verificou nos indivíduos com duas cópias do alelo COMT met 158<sup>85</sup>. Um estudo recente também relacionou o consumo de canabinóides e a variante COMT val 158 com a diminuição da idade de início de sintomas e com um aumento da duração de psicose não-tratada (DUP) em doentes com primeiro episódio de psicose não-afectiva<sup>86</sup>.

Uma revisão recente também avançou com a hipótese de uma relação entre variações polimórficas nos genes COMT e BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) e o *stress* psicossocial, na produção de sintomas psicóticos<sup>87</sup>. Pensa-se que o papel do *stress* psicossocial seja em parte explicado por uma desregulação no eixo hipotálamo-hipófise, particularmente na exposição cumulativa, compatível com o modelo de sensibilização comportamental<sup>87,88</sup>. Existe evidência, embora o mecanismo seja ainda obscuro, que o aumento da secreção de glicocorticóides leva a um aumento da dopamina em determinadas regiões cerebrais, em particular na via mesolímbica<sup>89</sup>, sendo que um aumento do cortisol está implicado no mecanismo de acção de vários factores de risco para psicose e esquizofrenia<sup>87</sup>. São necessários mais estudos até compreendermos a relação exacta entre genes e ambiente na etiologia da psicose.

#### Factores de Risco Ambientais

Um grande número de factores ambientais contribui para um risco aumentado de desenvolvimento de esquizofrenia, tendo sido relacionados com hiperactividade dopaminérgica<sup>67</sup>. Destes, para os factores relacionados com isolamento social e comportamento de subordinação<sup>90,91</sup> e para os relacionados com complicações durante a gestação e obstétricas<sup>92,93</sup>, existem essencialmente dados de modelos animais. Nesses, é aparente que uma disfunção estrutural temporal ou frontal pode levar a um aumento da libertação dopaminérgica estriada.

Nos seres humanos, trabalhos recentes com imagiologia por PET *scan* demonstraram

que a sensibilização por anfetaminas levando a uma libertação de dopamina aumentada e prolongada no tempo, pode ocorrer mesmo com poucas doses e após vários meses de abstinência<sup>94</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos com consumidores de *cannabis*, através de um mecanismo ainda pouco claro, mas que aponta para uma regulação da libertação de dopamina no corpo estriado por receptores canabinóides CB1 nos terminais GABAérgicos e glutamatérgicos quer no Nac, quer na VTA<sup>95</sup>. Estes dados indicam que substâncias psico-activas que não actuam directamente no sistema dopaminérgico podem ter um impacto por via indirecta.

Nos últimos anos têm surgido muitos dados acerca dos sintomas iniciais, ou “pródromos”, da esquizofrenia e da manifestação de sintomas subtis em membros da mesma família e na população em geral; indivíduos com critérios clínicos para um elevado risco de psicose, por exemplo, têm um risco aumentado em quarenta vezes de vir a desenvolver doenças psicóticas, particularmente esquizofrenia<sup>96</sup>. Estes, mostram níveis elevados de acumulação de [F]-dopa, associada positivamente a maior gravidade dos sintomas e que se aproximam dos níveis de doentes esquizofrénicos<sup>97</sup>. Elevações da função dopaminérgica estriada pré-sináptica são também observadas em familiares de doentes esquizofrénicos<sup>98</sup>. Nestes, verificou-se uma associação entre o aumento dos metabolitos da dopamina e medidas psicométricas de predisposição à psicose (desencadeadas por teste provocatório através de *stress* metabólico), anomalias intermédias em relação aos doentes esquizofrénicos<sup>99</sup>. Estes dados sugere-

rem que as anomalias dopaminérgicas podem estar subjacentes a uma predisposição para a psicose. Indivíduos com sinais prodrómicos<sup>100</sup>, familiares de doentes<sup>101</sup> e indivíduos com características esquizotípicas<sup>102</sup>, também apresentam defeitos cerebrais estruturais semelhantes aos doentes esquizofrénicos, embora em grau mais ligeiro; estes defeitos localizam-se nas regiões fronto-temporais, as mesmas áreas onde lesões em animais resultam em anomalias dopaminérgicas estriadas<sup>103</sup>. O padrão de perturbação neurocognitiva também parece ser semelhante, embora novamente num grau menor<sup>104,105</sup>. Em indivíduos com pródromos parece haver uma associação entre o aumento dos níveis de transmissão dopaminérgica estriada com um pior funcionamento neuro-cognitivo e com activação frontal cortical alterada durante a tarefa avaliada<sup>97</sup>.

Um estudo demonstrou também uma correlação positiva entre a diminuição do volume do córtex entorrinal e sintomas psicóticos, em doentes com primeiro surto psicótico<sup>106</sup>.

### Implicações Clínicas

O aumento da transmissão dopaminérgica no corpo estriado não é observado na mania, na depressão nem noutras perturbações sem psicose<sup>107-111</sup> e não está relacionada com medidas de ansiedade ou de depressão em pessoas com sintomas psicóticos<sup>97</sup>. Aparenta, assim, ser um indicador de psicose ou de predisposição para a mesma, o que parece ser corroborado pela eficácia dos agentes anti-psicóticos nas várias perturbações psiquiátricas que também apresentam sintomas psicóticos e não apenas na esquizofrenia<sup>67</sup>.

Cerca de 8% da população em geral relata experiências psicóticas e em cerca de 4% é acompanhada de mal-estar e algum tipo de disfunção. Para além disso, a distinção entre psicose clínica e sub-clínica pode reflectir tanto factores pessoais e sócio-culturais interactuantes como factores biológicos<sup>112</sup>.

O desenvolvimento das neurociências tem providenciado evidência do papel da dopamina na relevância dos estímulos motivacionais (em todos os humanos, quando perante vários estímulos, atribuem uma relevância particular, e um significado, apenas a alguns deles). De acordo com uma extensão da hipótese dopaminérgica, a libertação excessiva aberrante dopaminérgica leva a uma atribuição aberrante de relevância a estímulos inócuos (p.ex. a um olhar furtivo é atribuído um significado ameaçador), pensando-se que os sintomas psicóticos emergem ao longo do tempo modulados pela explicação individual da experiência de *relevância aberrante*, permitindo assim que a mesma alteração neuroquímica tenha expressão clínica diferente em ambientes sócio-culturais diferentes<sup>113,114</sup>. Esta hipótese, que integra múltiplas influências numa via final comum da psicose – desregulação mesolímbica dopaminérgica a nível pré-sináptico –, foi apelidada por alguns autores como a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, versão III<sup>67</sup>, em oposição ao que chamam a versão II<sup>3</sup>. Nessa versão III, é argumentado que existem alterações em múltiplos sistemas neurotrans-

missores, que estão subjacentes às dimensões de sintomas negativos e cognitivos da doença, e que em muitos casos precedem o início dos sintomas psicóticos, que ocorrem quando a conjugação de outras influências biológicas e ambientais levam a uma hiperfunção dopaminérgica estriada. Está por testar se esta hipótese se aplica à psicose na esquizofrenia ou também à psicose noutras perturbações.

## CONCLUSÃO

Existe um corpo considerável de novas evidências apontando para uma multiplicidade de influências que levam a disfunção da via mesolímbica na psicose. De facto, esta parece ser a via final comum de perturbações na neurogénese, genéticas, funcionais e estruturais cerebrais e ambientais, que se manifestam por hiperactividade nessa via, levando aos sintomas clínicos de psicose, possivelmente por um processo de *relevância aberrante*. São necessários mais estudos para confirmar se estas interacções ocorrem na psicose associada às várias perturbações mentais ou apenas na esquizofrenia.

Dado que o foco actual da terapêutica antipsicótica assenta na contenção da hiperactividade nesta via final comum, parece importante que a investigação farmacológica futura se deva focar nos vários sistemas que levam a essa alteração. Vários exemplos actualmente em curso foram dados em cada uma das secções deste artigo.

**Quadro I.** Relação das várias abreviaturas por ordem de aparecimento no texto.

sistema dopaminérgico (DA)
substantia nigra pars compacta (SNc)
área ventral tegmental (VTA)
córtex pré-frontal (PFC)
núcleo accumbens (Nac)
substantia nigra (SN)
neurónios dopaminérgicos mesodiencefálicos (mdDA)
campo retrorubal (RRF)
feixes prosencefálicos mediais (MFBs)
sistema nervoso central (CNS)
putamen caudado (Cpu)
proteína do ácido glial fibrillar (GFAP)
factor neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF)
serotonina (5-HT)
receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR)
fosfodiesterases (PDE)
neurónios espinhosos mediais (MSNs)
neurocinina-1 (NK1)
neurocinina 3 (NK3)
receptores acoplados à proteína-G (GPCR)
neurotensina (NT)
tomografia por emissão de positrões (PET scan)
tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)
catecol-o-metil-transferase (COMT)
transportador vesicular das monoaminas 2 (VMAT2)
associação sistemática de todo o genoma (GWA)
disbindina (DTNBP1)
proteína de fasciculação e alongação zeta 1 (FEZ1)
disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)
duração de psicose não-tratada (DUP)
brain derived neurotrophic factor (BDNF)

**Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:***

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

*The authors have declared no competing interests exist.*

**Fontes de Financiamento / *Funding:***

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*The authors have declared no external funding was received for this study*

**BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES***

1. Wise RA: Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5(6):483-494.
2. Ferraro F, Tomasini MC, Fuxe K, Agnati LF, Mazza R, Tanganelli S, et al: Mesolimbic dopamine and cortico-accumbens glutamate afferents as major targets for the regulation of the ventral striato-pallidal GABA pathways by neurotensin peptides. *Brain Res Rev.* 2007; 55(1):144-54.
3. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and re-conceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148(11):1474-86.
4. Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28(4):415-431.
5. Janhunen S, Ahtee L. Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31(3):287-314.
6. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20 Suppl 1:S3-15.
7. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P: Convergence and segregation of ventral stri-

- tal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 877:49-63.
8. Carlsson A, Falck B, Hillarp NA: Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1962; 56(196):1-28.
  9. Van den Heuvel DM, Pasterkamp RJ: Getting connected in the dopamine system. *Prog Neurobiol.* 2008; 85(1):75-93.
  10. Bjorklund A, Dunnett SB: Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007; 30(5):194-202.
  11. Smidt MP, Burbach JP: How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(1):21-32.
  12. Gates MA, Coupe VM, Torres EM, Fricker-Gates RA, Dunnett SB: Spatially and temporally restricted chemoattractive and chemorepulsive cues direct the formation of the nigro-striatal circuit. *Eur J Neurosci.* 2004; 19(4):831-44.
  13. Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ: The pre and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience* 1988; 25(3):857-887.
  14. Smits SM, Burbach JP, Smidt MP: Developmental origin and fate of mesodiencephalic dopamine neurons. *Prog Neurobiol.* 2006; 78(1):1-16.
  15. Margolis EB, Lock H, Chefer VI, Shippenberg TS, Hjelmstad GO, Fields HL: Kappa opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(8):2938-2942.
  16. Luo L, O'Leary DD: Axon retraction and degeneration in development and disease. *Annu Rev Neurosci.* 2005; 28:127-156.
  17. Johansson S, Strömberg I: Guidance of dopaminergic neuritic growth by immature astrocytes in organotypic cultures of rat fetal ventral mesencephalon. *J Comp Neurol.* 2002; 443(3):237-249.
  18. Huber AB, Kolodkin AL, Ginty DD, Cloutier JF: Signaling at the growth cone: ligand-receptor complexes and the control of axon growth and guidance. *Annu Rev Neurosci.* 2003; 26:509-63.
  19. Cooper MA, Zhou R: Ephrin-A/EphA interaction regulates the formation of the ascending midbrain dopaminergic pathways. *Soc Neurosci. Abstr.* 2006; 36:621-29.
  20. Round J, Stein E: Netrin signaling leading to directed growth cone steering. *Curr Opin Neurobiol.* 2007; 17(1):15-21.
  21. Mah S, Nelson MR, Delisi LE, Reneland RH, Markward N, James MR, et al.: Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):471-478.
  22. Marillat V, Cases O, Nguyen-Ba-Charvet KT, Tessier-Lavigne M, Sotelo C, Chédotal A: Spatiotemporal expression patterns of slit and robo genes in the rat brain. *J Comp Neurol.* 2002;442(2):130-155.
  23. Garris PA, Wightman RM: Different kinetics govern dopaminergic transmission in the amygdala, prefrontal cortex, and striatum: an in vivo voltammetric study. *J Neurosci.* 1994; 14(1):442-50.
  24. Klink R, de Kerchove d'Exaerde A, Zoli M, Changeux JP: Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci.* 2001; 21(5):1452-63.
  25. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH: Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat

- nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*. 1994; 16:36-44.
26. Nomikos GG, Schilström B, Hildebrand BE, Panagis G, Grenhoff J, Svensson TH: Role of alpha7 nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness. *Behav Brain Res*. 2000; 113(1-2):97-103.
  27. Wooltorton JR, Pidoplichko VI, Broide RS, Dani JA: Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci*. 2003; 23(8):3176-3185.
  28. Alkondon M, Albuquerque EX: Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 and alpha4beta2 subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *J Neurophysiol*. 2001; 86(6):3043-3055.
  29. Neal MJ, Cunningham JR, Matthews KL: Activation of nicotinic receptors on GABAergic amacrine cells in the rabbit retina indirectly stimulates dopamine release. *Vis Neurosci* 2001; 18(1):55-64.
  30. Durany N, Zochling R, Boissl KW, et al: Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*. 2000; 287(2):109-12.
  31. Bora E, Veznedaroglu B, Kayahan B: The effect of galantamine added to clozapine on cognition of five patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2005; 28(3):139-141.
  32. Schilstrom B, Ivanov VB, Wiker C, et al: Galantamine enhances dopaminergic neurotransmission in vivo via allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(1):43-53.
  33. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH: Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(1):125-129.
  34. Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, et al: Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(10):1822-1828.
  35. Martin LF, Kem WR, Freedman R: Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174(1):54-64.
  36. Mazurov A, Hauser T, Miller CH: Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligands. *Curr Med Chem*. 2006; 13(13):1567-84.
  37. Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA: Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(12):7071-7076.
  38. Seeger TF, Bartlett B, Coskran TM et al: Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. *Brain Res*. 2003; 985(2):113-126.
  39. Coskran TM, Morton D, Menniti FS, et al: Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54(11):1205-13.
  40. Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, et al: Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience*. 2006; 139(2):597-607.
  41. Siuciak JA, Chapin DS, Harms JF, et al: Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: a novel approach to the treatment of psychosis. *Neuropharmacology*. 2006; 51(2):386-396.
  42. Nicola SM: The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 191(3):521-550.

43. Rahman S, McBride WJ: D1-D2 dopamine receptor interaction within the nucleus accumbens mediates long-loop negative feedback to the ventral tegmental area (VTA). *J. Neurochem.* 2001; 77(5):1248-1255.
44. Colwell CS, Levine MS: Excitatory synaptic transmission in neostriatal neurons: regulation by cyclic AMP-dependent mechanisms. *J Neurosci.* 1995; 15(3Pt1):1704-13.
45. Sotty F, Montezinho LP, Steiniger-Brach B, et al: Phosphodiesterase 10A inhibition modulates the sensitivity of the mesolimbic dopaminergic system to D-amphetamine: involvement of the D1-regulated feedback control of midbrain dopamine neurons. *J Neurochem.* 2009; 109(3):766-775
46. Höfgen N, Stange H, Schindler R, et al: Discovery of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e] pyrazines as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors. *J Med Chem.* 2010; 53(11):4399-411.
47. Jentsch TJ: Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nat Rev Neurosci.* 2000; 1(1):21-30.
48. Delmas P, Brown DA: Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6(11):850-62.
49. Sotty F, Damgaard T, Montezinho LP, et al: Antipsychotic-Like Effect of Retigabine [N-(2-Amino-4-(fluorobenzylamino)-phenyl)carbamate Ester], a KCNQ Potassium Channel Opener, via Modulation of Mesolimbic Dopaminergic Neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 328(3):951-962.
50. Hansen HH, Ebbesen C, Mathiesen C, et al: The KCNQ channel opener retigabine inhibits the activity of mesencephalic dopaminergic systems of the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318(3):1006-19.
51. Ljungstrom T, Grunnet M, Jensen BS, et al: Functional coupling between heterologously expressed dopamine D(2) receptors and KCNQ channels. *Pflugers Arch.* 2003; 446(6):684-94.
52. Shi WX, Pun CL, Smith PL, et al: Endogenous DA-mediated feedback inhibition of DA neurons: involvement of both D(1)- and D(2)-like receptors. *Synapse.* 2000; 35(2):111-119.
53. Martire M, D'Amico M, Panza E, et al: Involvement of KCNQ2 subunits in [3H]dopamine release triggered by depolarization and pre-synaptic muscarinic receptor activation from rat striatal synaptosomes. *J Neurochem.* 2007; 102(1):179 -193.
54. Shen W, Hamilton SE, Nathanson NM, et al: Cholinergic suppression of KCNQ channel currents enhances excitability of striatal medium spiny neurons. *J Neurosci.* 2005; 25(32):7449-7458.
55. Tzschentke TM: Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol.* 2001; 63(3):241-320.
56. Spooren W, Riemer C, Meltzer H: Opinion: NK3 receptor antagonists: The next generation of antipsychotics?. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(12):967-975.
57. Lessard A, Savard M, Gobeil FJr, et al: The Neurokinin-3 (NK3) and the Neurokinin-1 (NK1) Receptors are Differentially Targeted to Mesocortical and Mesolimbic Projection Neurons and to Neuronal Nuclei in the Rat Ventral Tegmental Area. *Synapse.* 2009; 63(6):484-501.
58. Studler JM, Kitabgi P, Tramu G, et al: Extensive co-localization of neurotensin with dopamine in rat meso-cortico-frontal dopaminergic neurons. *Neuropeptides.* 1988; 11(3):95-100.

59. Cáceda R, Kinkead B, Nemeroff CB: Neurotensin: role in psychiatric and neurological diseases. *Peptides*. 2006; 27(10):2385-404.
60. O'Connor WT: Functional neuroanatomy of the ventral striopallidal GABA pathway. New sites of intervention in the treatment of schizophrenia. *J. Neurosci. Methods*. 2001; 109(1):31-39.
61. Agnati LF, Leo G, Zanardi A, et al: Volume transmission and wiring transmission from cellular to molecular networks: history and perspectives. *Acta Physiol*. 2006; 187(1-2):329-344.
62. Sebastião AM, Ribeiro JA: Fine-tuning neuromodulation by adenosine. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21(9):341-6.
63. Rimondini R, Ferré S, Giménez-Llort L, Ogren SO, Fuxe K: Differential effects of selective adenosine A1 and A2A receptor agonists on dopamine receptor agonist-induced behavioural responses in rats. *Eur J Pharmacol*. 1998; 347(2-3):153-8.
64. Shah U, Hodgson R: Recent progress in the discovery of adenosine A(2A) receptor antagonists for the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2010; 13(4): 466-80.
65. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, et al: Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25(2):131-7.
66. Moore RY, Whone AL, McGowan S, et al: Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an 18F-DOPA PET study. *Brain Res*. 2003; 982(2):137-145.
67. Howes OD, Kapur S: The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009; 35(3): 549-62.
68. Zakzanis KK, Hansen KT: Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res*. 1998; 32(3):201-206.
69. Laruelle M: Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998; 42(3):211-21.
70. Kestler LP, Walker E, Vega EM: Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behav Pharmacol*. 2001; 12(5):355-71.
71. Leucht S, Busch R, Hamann J, et al: Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(12):1543-9.
72. Agid O, Mamo D, Ginovart N, et al: Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response - a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(6):1209-1215.
73. Catafau AM, Corripio I, Pérez V, et al: Dopamine D2 receptor occupancy by risperidone: implications for the timing and magnitude of clinical response. *Psychiatry Res*. 2006; 148(2-3):175-83.
74. Fyhn M, Molden S, Witter MP, et al: Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*. 2004; 305(5688):1258-64.
75. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, et al: Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(7):625-632.
76. Totterdell S, Meredith GE: Topographical organization of projections from the entorhinal cortex to the striatum of the rat. *Neuroscience*. 1997; 78(3):715-729.
77. Schultz CC, Koch K, Wagner G, et al: Psychopathological correlates of the entorhinal cortical shape in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry*

- Clin Neurosci. 2010 Jun;260(4):351-8. doi: 10.1007/s00406-009-0083-4. Epub 2009 Nov 7.
78. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, et al: Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* 2008; 40(7):827-834.
79. Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, et al: A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(5):747-758.
80. Nieratschker V, Nöthen MM, Rietschel M: New genetic findings in schizophrenia: is there still room for the dopamine hypothesis of schizophrenia?. *Front Behav Neurosci.* 2010; 11:4-23.
81. Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, et al: Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J Biol Chem.* 2001; 276(26): 24232-41.
82. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, et al: Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(2):337-348.
83. Kumamoto N, Matsuzaki S, Inoue K, et al: Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 345(2):904-909.
84. Sakae N, Yamasaki N, Kitaichi K, et al: Mice lacking the schizophrenia-associated protein FEZ1 manifest hyperactivity and enhanced responsiveness to psychostimulants. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(20): 3191-3203.
85. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al: Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(10):1117-27.
86. Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al: Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: Clinical-onset implications. *Psychiatry Research.* 2010; 179(3):291-6.
87. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I: Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of the Neurobiological Mechanisms and the Evidence for Gene-Stress Interaction. *Schizophr Bull.* 2008; 34(6):1095-1105.
88. Walker E, Mittal V, Tessner K: Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008; 4:189-216.
89. Marinelli M, Rudick CN, Hu XT, White FJ: Excitability of dopamine neurons: modulation and physiological consequences. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006; 5(1):79-97.
90. Tidey JW, Miczek KA: Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 1996; 721(1-2):140-149.
91. Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW: Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse.* 1999; 32(1):37-43.
92. Cannon M, Jones PB, Murray RM: Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(7):1080-92.

93. Boksa P: Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(1):1-17.
94. Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al: Modeling sensitization to stimulants in humans: an [<sup>11</sup>C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(12):1386-95.
95. Lupica CR, Riegel AC, Hoffman AF: Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *Br J Pharmacol.* 2004; 143(2):227-34.
96. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(1):28-37.
97. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al: Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 66(1):13-30.
98. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, et al: Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008 1;63(1):114-7.
99. Brunelin J, d'Amato T, van Os J, et al: Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophr Res.* 2008; 100(1-3):206-11.
100. Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, et al: Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull.* 2008; 34(2):322-329.
101. Boos HB, Aleman A, Cahn W, et al: Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(3):297-304.
102. Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME: The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. *Harv Rev Psychiatry.* 2002; 10(1):1-15.
103. Lodge DJ, Grace AA: Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci.* 2007; 27(42):11424-30.
104. Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, et al: Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull.* 2006; 32(3):538-55.
105. Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al: Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull.* 2007; 33(3):761-771.
106. Prasad KM, Patel AR, Muddasani S, et al: The entorhinal cortex in first-episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(9):1612-1619.
107. Turjanski N, Sawle GV, Playford ED, et al: PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(6):688-692.
108. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al: Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet.* 1997; 350(9078):638.
109. Martinot M, Bragulat V, Artiges E, et al: Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(2):314-316.

110. Parsey RV, Oquendo MA, Zea-Ponce Y, et al: Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(5):313-322.
111. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, et al: PET study of [(18)F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(5):768-774.
112. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al: A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95.
113. Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(1):13-23.
114. Kapur S, Mizrahi R, Li M: From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*. 2005; 79(1):59-68.