

BASES BIOLÓGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS NEUROQUÍMICOS Y NEUROANATÓMICOS

Jordi E. Obiols¹ y Marta Carulla
Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

La investigación en el campo de la esquizofrenia ha propuesto múltiples factores relacionados con su etiología y su clínica: psicológicos, víricos, metabólicos, anatomopatológicos, bioquímicos, genéticos y ambientales. Entre las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, la disfunción dopaminérgica y serotoninérgica son las más consistentes a lo largo de la literatura; su interrelación con otros neurotransmisores, como la noradrenalina GABA y el glutamato, y también con algunos neuropéptidos, debería aproximarnos a una visión más integrada de la función cerebral. Los estudios neuroanatómicos han mostrado dilatación ventricular y disminución del volumen de los lóbulos frontal y temporal en algunos pacientes. Las alteraciones detectadas se localizan especialmente en estructuras temporolimbicas.

PALABRAS CLAVE: *Esquizofrenia, neuroquímica, neuroanatomía.*

Abstract

Research on schizophrenia has revealed a number of factors related to its etiology and its clinics: psychological, virological, metabolic, pathological, biochemical, genetic and environmental. Amongst the neurotransmitter systems disorders, dopamine and serotonin dysfunction are the most frequently mentioned in the literature; their interplay with other neurotransmitter substances, such as noradrenaline, GABA and glutamate, and also with some neuropeptides, should provide us a more integrated view of brain function. Neuroanatomical data have revealed ventricular enlargement and diminished frontal and temporal lobe volume in some patients. These findings are concentrated particularly in temporolimbic structures.

KEY WORDS: *Schizophrenia, neurochemistry, neuroanatomy.*

¹ *Correspondencia:* Jordi E. Obiols, Departamento de Psicología de la Salud y Psicología Social, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Edificio B. 08193 Bellaterra, Barcelona (España).

Introducción

Desde el nacimiento de la esquizofrenia como entidad nosológica, a principios de siglo, los investigadores han postulado la existencia de un trastorno bioquímico como responsable de esta enfermedad. A medida que las técnicas han ido evolucionando y ha sido posible el estudio en profundidad de las sustancias transmisoras, han aparecido múltiples hipótesis implicando a diversas sustancias químicas en las alteraciones conductuales de los pacientes esquizofrénicos. Muchas de ellas han sido de difícil comprobación debido a las divergencias metodológicas utilizadas en su estudio. Otros problemas han sido la propia heterogeneidad de la esquizofrenia y, obviamente, la falta de conocimiento sobre la fisiología básica del cerebro.

En la primera parte de este artículo revisaremos algunas de las hipótesis bioquímicas de la esquizofrenia, centrándonos en el estado actual de cada una de ellas. Además del enfoque neuroquímico, la etiología de la esquizofrenia se ha ido acotando a través de las aportaciones de otras disciplinas: neuroanatomía, neurofisiología, genética, neuroendocrinología, etc. En la segunda parte del artículo revisaremos los conocimientos que se tienen hasta la fecha sobre alteraciones estructurales en el cerebro del esquizofrénico.

Mecanismos monoaminérgicos y esquizofrenia

Las monoaminas de mayor interés en relación con la esquizofrenia son la dopamina (DA), la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT). Se han propuesto hipótesis etiológicas involucrando a cada una de estas aminas así como a su enzima de degradación, la monoaminoxidasa (MAO).

Dopamina

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha persistido como la predominante a lo largo de las tres últimas décadas. La convicción creciente de que los agentes antipsicóticos actúan terapéuticamente disminuyendo la transmisión dopaminérgica central condujo a la teoría dopamínica de la esquizofrenia. En su forma más simple, esta teoría explica la esquizofrenia como una hiperactivación de las vías dopaminérgicas cerebrales. Sin embargo, aunque existen multitud de resultados que respaldan este planteamiento, en la actualidad no disponemos de evidencia experimental de un exceso de actividad dopamínica o de un aumento de niveles de DA en las sinapsis centrales de los sujetos esquizofrénicos.

Esta hipótesis se basa en la idea de que los efectos terapéuticos de los fármacos antipsicóticos son debidos a su acción sobre los receptores dopaminérgicos, bloqueándolos y, por tanto, reduciendo la transmisión dopaminérgica. El grado y potencia de este bloqueo es paralelo a su eficacia clínica. El concepto de un sistema dopaminérgico hiperactivado viene avalado también por la acción de sustancias agonistas dopaminérgicas, que agravan o inducen cuadros psicóticos; entre estos agonistas se encuentra la anfetamina, la L-DOPA, el disulfiram, el metilfenidato o la

fenciclidina (Connell, 1958; Randrup y Munkvad, 1965; Snyder, 1973; Angrist *et al.*, 1974; Meltzer y Stahl, 1976; Tatetsu, 1976). Asimismo, se observó que la medicación antipsicótica aumentaba el nivel de uno de los metabolitos de la DA, la 3-metoxitiramina (Carlsson y Lindquist, 1963), lo que sugería una intervención de los antipsicóticos en el aumento del "turnover" cerebral de la DA.

Desde la primera formulación de la hipótesis dopaminérgica han sido innumerables los estudios que han intentado corroborar la hiperactividad de la DA en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. Los resultados obtenidos no han ido siempre en esta dirección, hecho que ha permitido afianzar la noción progresiva de la enorme complejidad de la transmisión dopaminérgica en el cerebro.

La hipótesis dopaminérgica se ha visto enriquecida por aportaciones recientes de otros campos de estudio, como la neuropatología, la neuroquímica de otros neurotransmisores, la neurofisiología, etc.

Estudios postmortem

Estos estudios han aportado sólo un limitado respaldo a la hipótesis de la DA. Se basan en el examen de las concentraciones de receptores dopaminérgicos, de DA y de sus metabolitos (ácido homovanílico, especialmente) en el cerebro de sujetos esquizofrénicos. El incremento de DA y ácido homovanílico (HVA) postmortem no ha podido ser corroborado experimentalmente. Los hallazgos han sido variados según la región cerebral estudiada (núcleo accumbens, caudado, putamen...), el grado de medicación antipsicótica al que habían sido sometidos durante su vida, y los métodos utilizados en este análisis (Crow *et al.*, 1979; Toru *et al.*, 1988).

En la década de los 80, los estudios postmortem se han centrado en la búsqueda de variaciones en las concentraciones de receptores de DA. Se parte de la idea de que la supuesta hiperactividad dopaminérgica no es debida a un exceso de DA, sino que podría tratarse de un exceso de receptores o de una hipersensibilidad de éstos. En el SNC se conocen actualmente cinco subtipos de receptores de DA, ya secuenciados y clonados, de los cuáles los mejor estudiados son los receptores D1 y D2 (Civelli *et al.*, 1991; Sunahara *et al.*, 1991). Los receptores D1 están acoplados a una proteína G_s y los D2 a una proteína G_i, estimulando e inhibiendo el sistema adenilatociclasa, respectivamente. Se localizan principalmente en áreas que reciben proyecciones dopaminérgicas, como son la corteza prefrontal, el sistema límbico o los núcleos estriados. Los receptores D2 son autorreceptores que se localizan en el terminal presináptico de neuronas que contienen DA, provocando una inhibición de su liberación.

En los estudios postmortem se ha encontrado un aumento de la densidad de receptores D2, no a nivel global, sino centrado en algunas estructuras subcorticales como putamen, núcleo accumbens o sustancia negra. Se ha objetado que este incremento podría deberse al tratamiento prolongado con neurolépticos de los pacientes antes de su muerte. No obstante, existen estudios positivos con pacientes nunca medicados y no se ha descrito un aumento de receptores D2 en cerebros de enfermos de Alzheimer o corea de Huntington tratados con antipsicóticos.

Un hallazgo que suscitó un notable interés fue el generado por el estudio de Reynolds (1983), quien encontró una superior concentración de DA en la amígdala

izquierda de esquizofrénicos comparándola con la derecha, pero no en los sujetos controles. Esta asimetría era exclusiva de la DA: estas diferencias no se hallaron en la NA. Reynolds sugirió que sus resultados apoyaban la idea de que la esquizofrenia estaba relacionada con una disfunción del lóbulo temporal izquierdo.

Estudios de HVA en LCR y en plasma

El HVA, el principal metabolito de la DA, refleja la actividad dopaminérgica central. Aunque no sabemos en qué medida, existen diversos factores que pueden afectar los niveles de HVA en LCR: talla, peso y variaciones circadianas y estacionales (Issa *et al.*, 1994a). En estos trabajos se parte de la idea de que el recambio de DA constituye un reflejo de su neurotransmisión y que lo que sucede en el plasma y LCR es representativo de lo que está ocurriendo en el cerebro (Kahn y Davidson, 1993).

En la mayoría de los estudios no se han hallado diferencias significativas en los niveles de HVA en LCR entre pacientes no medicados y sujetos control, aunque en alguno de ellos se ha observado una disminución de HVA en el grupo de esquizofrénicos (Bjerkenstedt *et al.*, 1985). Pickar, Breier y Hsiao (1990) encontraron una correlación significativa negativa entre HVA en LCR y puntuación en la "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS). Resultados similares han sido igualmente descritos en el estudio de Hsiao *et al.* (1993). Por su parte, Issa *et al.* (1994b) no encontraron correlación alguna entre HVA en LCR y puntuación media en la "Psychiatric Symptoms Assessment Scale". Estos resultados dispares también fueron encontrados al intentar relacionar HVA en plasma y psicopatología.

Estudios de PET y SPET

Mediante la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), técnicas de neuroimagen funcional de reciente desarrollo (Sedvall *et al.*, 1986), se obtienen imágenes que muestran el distinto grado de activación metabólica de diferentes áreas del cerebro. Aunque estas técnicas posibilitan la realización de estudios "in vivo" de las densidades de receptores D2 en esquizofrénicos, no han resuelto la controversia acerca del estado del receptor D2 en esta enfermedad. Crawley *et al.* (1986), usando el SPECT con bromoespiperona (Br77) como ligando, detectaron un aumento escaso, pero significativo, del número de receptores D2 en el estriado de pacientes no medicados. Wong *et al.* (1986), usando el PET, encontraron un incremento significativo de receptores D2 tanto en esquizofrénicos no medicados como en los tratados con neurolépticos. En la misma línea, Pearlson *et al.* (1993) hallaron aumentos similares en pacientes con esquizofrenia de aparición tardía. Por otro lado, en los estudios con PET de Farde *et al.* (1990), usando raclopride (C11), y en los de Martinot *et al.* (1990, 1991), empleando bromoespiperona (Br76) como ligando, no se encontraron diferencias significativas en el número de receptores D2 entre los controles y los esquizofrénicos no medicados.

Los resultados de Seeman, Hong-Chang y Van Toel (1993) sugieren una alteración funcional en la proteína G acoplada al receptor dopaminérgico en la esquizofrenia, afectando a la función del segundo mensajero. Los segundos mensajeros

que estarían ligados al receptor de la DA son el AMP-C, el diacilglicerol y el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), es decir, el sistema de la adenilato ciclasa y el de la fosfolipasa C de fosfoinositidos. El IP3 libera el Ca^{2+} de los reservorios intracelulares, con lo que una señal que incida en el receptor es transducida a un cambio en la concentración de Ca^{2+} citosólico. Los estudios realizados en este campo, como el de Essali *et al.* (1992), concluyen que la acción de los neurolépticos sobre los receptores de DA, podría subyacer en el restablecimiento de una conexión anómala entre el receptor y el calcio citosólico. Es posible que el sistema de la fosfolipasa C esté involucrado en el mecanismo de acción tanto de los neurolépticos como de las sales de litio (Baraban, Worley y Snyder, 1989; Das *et al.*, 1992).

Mediante técnicas de biología molecular se han podido estudiar los RNAm de los receptores dopaminérgicos. Los resultados obtenidos tienen un particular interés, ya que aunque se ha constatado que la administración crónica de neurolépticos en animales puede provocar un aumento del número de receptores D2 cerebrales, aún no está claro si existe un aumento correspondiente de RNAm (Angulo *et al.*, 1991; Roberts *et al.*, 1993). Recientemente, Schmauss *et al.* (1993), investigando en la expresión del RNAm del receptor D3, encontraron una pérdida selectiva de su expresión en la corteza parietal y motora en esquizofrénicos crónicos.

La hipótesis dopaminérgica en la actualidad

No existe aún evidencia concluyente de un aumento de DA en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. En la clínica existen aproximadamente un 30 % de pacientes que no responden al tratamiento tradicional con fármacos antipsicóticos, hecho que apunta a que el bloqueo de D2, y la consecuente hiperactividad dopaminérgica, no sean los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en estos pacientes. Todo ello ha llevado a que, en el último decenio, estemos asistiendo a un intento de formulación de nuevas hipótesis que vayan más allá de la teoría dopaminérgica clásica, intentando cubrir los distintos fenotipos y síntomas de la enfermedad.

Los estudios de Mesulam (1986) han planteado la idea de que la esquizofrenia podría ser una expresión de una hipofunción del lóbulo frontal. Los sujetos esquizofrénicos muestran una falta de activación de la corteza prefrontal, concretamente de la región dorsolateral, cuando son estimulados con pruebas que en sujetos normales activarían esta área (Weinberger, Berman y Illowsky, 1988; Andreasen *et al.*, 1992; Buchsbaum *et al.*, 1992).

Una de las hipótesis sobre la disregulación de las vías dopaminérgicas cortical y mesolímbica ha sido enunciada por Davis *et al.* (1991). Se ha propuesto que una lesión en el área prefrontal dorsolateral sería la responsable de la hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical, que daría cuenta del deterioro y alteración de la función cognitiva en la esquizofrenia. Esta lesión afectaría la regulación cortical de tipo inhibitorio sobre la vía dopaminérgica mesolímbica convirtiéndola en hiperfuncional, lo que explicaría los síntomas positivos de la enfermedad. Esta hipótesis está sustentada por la hipofrontalidad detectada a través del PET, y el aumento del flujo sanguíneo observado en la región frontal, tras la administración de agonistas dopaminérgicos (Daniel, Berman y Weinberger, 1989; Daniel *et al.*, 1991).

Otro enfoque de la teoría dopaminérgica propone que la hipofunción de DA en la corteza prefrontal es la responsable de algunos de los síntomas prodrómicos antes de la primera fase aguda, y de los síntomas deficitarios de la esquizofrenia (Wyatt, 1986). El estrés, que forma parte de los aspectos clínicos de la recaída, sería el responsable de esta disminución funcional de la DA. De hecho, el estrés aumenta el "turnover" de DA, y podría tener un efecto neurotóxico sobre los sistemas de catecolaminas de la corteza prefrontal.

Noradrenalina

Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se localizan principalmente en el locus coeruleus. La NA es producida a partir de la DA a través del enzima DBH (Dopamina-β-hidroxilasa).

Stein y Wise (1971) formularon la teoría de que existe una pérdida de neuronas noradrenérgicas que conduce al deterioro y a los síntomas negativos de la esquizofrenia. Estos mismos autores encontraron una disminución significativa en la actividad de DBH en muestras postmortem de cerebros enfermos, comparándolas con muestras control (Wise y Stein, 1973).

Posteriormente, Hartmann (1976) sugirió que un descenso en la actividad de DBH conducía a un aumento de DA y una disminución de NA, y que la base neuroquímica de la esquizofrenia residía en este desajuste en el balance de concentraciones. En este sentido, Van Kammen *et al.* (1983) hallaron una disminución de DBH en el LCR de esquizofrénicos y lo correlacionaron con los síntomas negativos y con la reducción ventrículo-cerebro (VBR) observada también en estos pacientes.

Se conocen dos subtipos de receptores noradrenérgicos: alfa-receptores (1 y 2), y beta-receptores (1 y 2). Los fármacos antipsicóticos exhiben una elevada capacidad de unión a los receptores alfa-1 (postsinápticos) y alfa-2 (presinápticos), habiéndose correlacionado este hecho con su eficacia clínica (Cohen *et al.*, 1988). Asimismo, se han detectado alteraciones en la distribución de los receptores NE en el sistema límbico de los enfermos (Joyce *et al.*, 1992).

Se ha observado aumento de noradrenalina en:

- LCR (Lake *et al.*, 1980; Kemali, Del Vecchio y Maj, 1982).
- Plasma (Albus *et al.*, 1982; Bogerts, Häntsch y Herzer, 1983; Naber *et al.*, 1985).
- Cerebros postmortem (Carlsson, 1978; Crow *et al.*, 1979; Bridge *et al.*, 1985).

Los resultados existentes, en ocasiones contradictorios, reflejan una evidencia débil de la participación de la NA en la esquizofrenia, pero sugieren que está involucrada en el estrés y ansiedad subyacentes a la enfermedad. Posiblemente, los cambios en la niveles de NA sean predictores tempranos de deterioro y recaída en la esquizofrenia.

Serotonina

Wooley y Shaw (1954) fueron los primeros en hipotetizar que la esquizofrenia podría resultar de una deficiencia en la función serotoninérgica en el sistema nervioso central. La base de su propuesta radicaba en el hecho de que drogas alucinógenas como la bufotenina o la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), con gran

semejanza estructural con la 5-HT, podían causar una psicosis similar a la que se observaba en la esquizofrenia. No obstante, resultados de esa época que informaban de concentraciones reducidas del principal metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), no han sido confirmados en estudios posteriores (Ashcroft *et al.*, 1966; Bowers, Heninger y Gerbode, 1969; Post, Fink y Carpenter, 1975; Nyback *et al.*, 1983; Potkin *et al.*, 1983).

Aunque las concentraciones plasmáticas de triptófano, el precursor de la 5-HT, se encuentran reducidas en los sujetos esquizofrénicos (Manowitz, Gilmour y Racevskis, 1973; Domino y Krause, 1974), no se han observado mejoras consistentes en los síntomas de la enfermedad tras su administración oral (Bowers, 1970; Wyatt *et al.*, 1972; Gillin, Kaplan y Wyatt, 1976). En este contexto, Pollin, Cardin y Kety (1961) observaron que dosis orales de triptófano juntamente con la administración de un inhibidor de la enzima MAO (IMAO), que en principio deberían evitar la inactivación cerebral de la 5-HT, empeoraban significativamente los síntomas de algunos esquizofrénicos. Este hecho sugirió que en algunos pacientes la enfermedad podría estar asociada a un aumento, más que a una disminución, de la función serotoninérgica cerebral. Es interesante remarcar que muchos de los neurolépticos se comportan no sólo como antagonistas dopaminérgicos sino también como antagonistas serotoninérgicos (Leysen *et al.*, 1978).

El papel de la 5-HT en la esquizofrenia también ha sido examinado en tejido cerebral postmortem. Así, se han medido las concentraciones de triptófano, 5-HT y 5-HIAA, y no se han observado diferencias significativas en el metabolismo de la 5-HT en los esquizofrénicos respecto a sujetos control (Joseph *et al.*, 1979; Toru *et al.*, 1988).

Los estudios de "binding" con ligandos de receptores serotoninérgicos han ofrecido resultados equívocos (Bennet *et al.*, 1979; Whitaker, Crow y Ferrier, 1981). Actualmente se han caracterizado ya siete categorías de receptores 5-HT, habiéndose descrito múltiples subtipos de éstos. Los primeros estudios de detección de receptores 5-HT en tejido cerebral postmortem de esquizofrénicos fueron poco específicos y sus resultados poco interpretables.

Hashimoto *et al.* (1991) encontraron un aumento del número de receptores 5-HT_{1a} en la corteza prefrontal y temporal de muestras de pacientes esquizofrénicos. Por su parte, Mita *et al.* (1986) describieron una disminución significativa de 5-HT₂ en la corteza prefrontal. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por Arora y Meltzer (1991) y Laruelle *et al.* (1993). Estos últimos autores cuantificaron también la tasa de recaptación serotoninérgica y observaron una disminución en muchas regiones cerebrales de los esquizofrénicos, concluyendo que en algunos pacientes existía una alteración de los receptores de 5-HT pre y postsinápticos. Por otro lado, Joyce *et al.* (1993) encontraron un aumento de la recaptación serotoninérgica en el putamen dorsal y el núcleo caudado de los esquizofrénicos y, al igual que Laruelle *et al.* (1993), apreciaron una marcada disminución de la recaptación de dicho neurotransmisor en la corteza frontal.

Se ha examinado, además, la 5-HT plaquetaria y la actividad de la MAO en esquizofrénicos como reflejo de la actividad serotoninérgica cerebral. En la mayoría de los estudios, se ha comprobado la existencia de un aumento de 5-HT en plaquetas y en sangre total (DeLisi *et al.*, 1981; King *et al.*, 1985).

La MAO es una enzima que interviene en el proceso de catabolización de la 5-HT, transformándola en 5-HIAA. Se ha investigado su actividad ya que se ha considerado que la disminución de esta enzima podría representar un marcador para la enfermedad, y por tanto, podría dar cuenta del aumento de 5-HT plaquetario (Wyatt *et al.*, 1973). En general, se ha descrito un descenso de la actividad de la MAO plaquetaria (Wyatt, Potkin y Murphy, 1979) en la esquizofrenia crónica, congruente con la idea de que un déficit de la MAO conllevaría la acumulación intracerebral, y, por lo tanto, la hiperfunción de sustancias como la DA, la NA y la 5-HT.

Diversos estudios publicados en los años 80 han detectado la presencia de una fuerte correlación entre síntomas negativos de la esquizofrenia y actividad MAO plaquetaria en esquizofrénicos varones no medicados. El hallazgo de altos niveles de MAO plaquetaria en este subgrupo tendería a indicar un mal pronóstico. Sin embargo, la actividad MAO plaquetaria no puede ser considerada como un marcador para la esquizofrenia, ya que se han observado alteraciones de sus valores en otros trastornos psiquiátricos o incluso en sujetos normales.

Interacción serotonina-dopamina

Las neuronas serotoninérgicas se originan principalmente en los núcleos del rafe medial y dorsal e inervan directamente a las neuronas dopaminérgicas del estriado y sustancia negra, donde ejercen un efecto modulador de tipo inhibitorio (Jenner, Sheehy y Marsden, 1983).

Ohouha, Hyde y Kleinman (1993) han revisado recientemente el papel de la 5-HT en la esquizofrenia, sugiriendo que las alteraciones en los mecanismos serotoninérgicos en la corteza prefrontal de los esquizofrénicos representan una inhibición subcortical subyacente, resultando todo ello en una hiperfunción dopaminérgica.

La hipótesis de la interacción entre dopamina-serotonina se fundamenta principalmente en dos tipos de datos: (1) La 5-HT puede actuar como modulador de la transmisión dopaminérgica, y (2) el efecto beneficioso sobre los síntomas esquizofrénicos que aparece tras la administración de clozapina, un neuroléptico que actúa sobre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos (Meltzer, 1990; Duinkerke *et al.*, 1993).

Inhibición serotoninérgica de la función dopamínica en el cerebro medio

Las proyecciones serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe inervan directamente a la sustancia negra e inhiben el disparo de las neuronas dopaminérgicas en esta región. Muchas de las neuronas rafe - sustancia negra se originan como colaterales de las neuronas rafe - estriado, proporcionando así la base neuronal para coordinar la modulación de la función dopamínica en el cerebro medio. Esta regulación inhibitoria parece estar controlada a través de los receptores 5-HT₂, localizados en la superficie somatodendrítica de las neuronas DA. Lesiones anatómicas o químicas que interrumpen la proyección del núcleo dorsal del rafe a la sustancia negra, o la administración de antagonistas de los receptores 5-HT₂, darían lugar a una desinhibición bioquímica y funcional del sistema dopaminérgico (Ugedo, Grenhoff y Svensson, 1989).

Inhibición serotoninérgica de la función dopaminérgica en el cerebro anterior

Varios estudios han demostrado que las neuronas serotoninérgicas originarias en el núcleo dorsal del rafe proyectan sin interrupción hacia el núcleo estriado y la corteza cerebral (Jacobs y Azmitia, 1992). La estimulación de estas neuronas rafe-estriado, o la administración de agonistas serotoninérgicos en el estriado, produciría una inhibición del disparo de las neuronas del estriado, presumiblemente a través de la disminución de dopamina disponible en la sinapsis. Este efecto parece estar modulado por los receptores 5-HT₂, produciendo un descenso de la síntesis de DA o bien de su liberación. Estos hallazgos se han visto apoyados por investigaciones con PET en animales de laboratorio donde, tras la administración de altenserina, un antagonista de los receptores 5-HT₂, aumentaba la liberación de DA endógena, mientras que la inyección de inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica la disminuían (Nyberg *et al.*, 1993).

De acuerdo con esta influencia inhibitoria de la 5-HT sobre el sistema dopaminérgico, las lesiones de las proyecciones serotoninérgicas desinhibirían el sistema de la DA, y aumentarían los niveles de DA en el estriado. De modo similar, los antagonistas de 5-HT₂ bloquearían la acción inhibitoria de la 5-HT y producirían el mismo efecto anterior (Farde *et al.*, 1995; Svensson *et al.*, 1995).

Neurotransmisores aminoacidérgicos y esquizofrenia

GABA

Las neuronas GABAérgicas inhiben directamente a las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales. En 1972, Roberts propuso que el sistema GABAérgico se encontraba alterado en la esquizofrenia, y que podría ser el responsable de la hipotética hiperactividad dopaminérgica asociada a esta enfermedad. Las interacciones entre el GABA y la DA en el núcleo estriado y sistema límbico han sido motivo de trabajos experimentales (Santiago, Machado y Cano, 1993) y se considera plausible la hipótesis de una deficiencia GABAérgica en la esquizofrenia. Los estudios post-mortem de receptores no han revelado diferencias significativas entre controles y esquizofrénicos (Owen *et al.*, 1981), aunque recientemente se ha detectado un incremento en la unión a receptores en la corteza prefrontal, el núcleo caudado y el cíngulo (Benes *et al.*, 1992) de los esquizofrénicos.

Glutamato

El ácido glutámico es el neurotransmisor excitador más extendido en el cerebro humano. La hipótesis glutaminérgica de la esquizofrenia fue formulada por Kim *et al.* (1980). Los pilares de esta teoría se remontan a finales de los años 50 (Luby *et al.*, 1959), cuando se propuso un modelo de esquizofrenia basado en los efectos psicoticomiméticos de la fenciclidina (PCP), una sustancia que inducía tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Los efectos

de la PCP están mediados por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que constituyen uno de los subtipos de receptores del ácido glutámico. La PCP actúa como un antagonista no competitivo, uniéndose en un lugar distinto del receptor y bloqueando así los canales iónicos del glutamato. Así pues, la administración de PCP a esquizofrénicos puede exacerbar los síntomas psicóticos (Luby *et al.*, 1959; Domino y Luby, 1981).

La hipótesis de la interacción DA-glutamato se basa en los siguientes puntos: (1) La PCP proporciona un modelo muy idóneo de la enfermedad; (2) Los receptores glutamatérgicos se encuentran distribuidos de modo no homogéneo en el cerebro. Se hallan en mayor concentración en las áreas que se han relacionado con la esquizofrenia como la corteza entorrinal, el hipocampo, la corteza frontal y el núcleo estriado, y (3) en algunas regiones, como en el estriado, el sistema glutaminérgico actúa antagonicamente con el dopaminérgico; la DA inhibiría la actividad de las células del estriado y el glutamato las excitaría.

Finalmente, se ha planteado la existencia de una disfunción de los receptores NMDA en la aparición de síntomas negativos de la esquizofrenia. La glicina, aminoácido que actúa como modulador alostérico de los receptores NMDA, administrada en dosis altas, mejora los síntomas negativos de la enfermedad.

Neuropéptidos y esquizofrenia

En los últimos años han sido identificados más de 40 péptidos neuroactivos. El estudio de estos neuropéptidos en relación con la esquizofrenia proviene del hecho que algunos de ellos muestran efectos similares a los de la medicación antipsicótica. Los trabajos sobre neuropéptidos en la esquizofrenia se han centrado fundamentalmente en tres aspectos: (1) Medición postmortem de neuropéptidos y de sus receptores en cerebros de esquizofrénicos; (2) cuantificación de neuropéptidos en LCR, y (3) ensayos clínicos con neuropéptidos o con sus antagonistas.

Endorfinas

Se ha propuesto que en la esquizofrenia existe un exceso de endorfinas. Esta hipótesis se basaba en el hallazgo de que algunos esquizofrénicos mejoraban al eliminarles sustancias endorfinicas a través de hemodiálisis. Además, se han publicado pruebas terapéuticas positivas que sugerían la eficacia clínica de la naloxona, un antagonista de los receptores opiáceos cerebrales. Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser replicados posteriormente (Wagemaker y Code, 1977).

Otros autores han postulado la presencia de una alteración de los niveles de las β -endorfinas y del funcionamiento del sistema de la proopiomelanocortina (De Wied, 1983). En el cerebro de rata se han localizado lugares de unión de la β -endorfina en la corteza orbital, entorrinal, corteza del cíngulo, amígdala y núcleo accumbens. Ensayos clínicos con β -endorfina sustentan la idea de que podría resultar de ayuda como tratamiento coadyuvante a la medicación tradicional.

Colecistokininas (CCK)

Son neuropéptidos ampliamente distribuidos por el SNC. Se aislaron en el tubo digestivo, pero también se sintetizan a nivel cerebral. Se han identificado lugares de unión para CCK en corteza cerebral, hipotálamo y ganglios basales (Geola *et al.*, 1985). La CCK se localiza, además, en las neuronas DA del área tegmental ventral y la sustancia negra.

En experimentos con mamíferos, se ha demostrado que la CCK reduce el "turnover" de DA en el núcleo accumbens y que la alteración dopaminérgica estimula la producción de CCK en el neocórtex. Todo ello permite pensar que un déficit de CCK podría conllevar una hiperactividad dopaminérgica. Sin embargo, en sujetos humanos, se han hallado resultados claramente contradictorios, tanto en estudios postmortem (Ferrier *et al.*, 1983) como en los ensayos clínicos realizados (Nair, Lal y Bloom, 1986).

Neuroanatomía/neuropatología de la esquizofrenia

El resurgimiento de los estudios neuroanatómicos y neuropatológicos de la esquizofrenia se fundamenta en dos pilares básicos:

1) El notable avance en las técnicas de neuroimagen: en la actualidad se dispone de potentes técnicas de neuroimagen estructural, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computerizada (TAC), así como de técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET), la tomografía computerizada por emisión de fotones simple (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMf). Mediante estas técnicas se ha demostrado la existencia de alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro del paciente esquizofrénico.

Igualmente, ha jugado un papel importante la utilización de nuevas tinciones especiales y del microscopio electrónico. Se ha obtenido, además, un mayor rigor en la selección de muestras de pacientes, tanto en el aspecto del diagnóstico como en el control de posibles artefactos producidos por fenómenos de preparación y conservación de los cortes histológicos, etc.

2) La demostración "in vivo", mediante TAC craneal, de dilatación ventricular y de atrofia cortical en la esquizofrenia. Ha quedado establecido que las lesiones estructurales más frecuentes no son progresivas y que son el resultado de una alteración precoz en el neurodesarrollo, consecuencia de una hipoplasia y de alteraciones en la arquitectura celular del cerebro.

Los pacientes esquizofrénicos con dilatación ventricular y disminución del volumen cortical muestran alteraciones en los dermatoglifos y anomalías físicas menores, además de déficits cognitivos, conductuales y psicomotores (Murray, 1994). Este hecho corroboraría la idea de que la patogenia de la esquizofrenia se iniciaría en un momento temprano del neurodesarrollo; tanto si se enfocan como un defecto genético o como el producto de una agresión ambiental, las anomalías siempre se darían precozmente en el desarrollo. En este contexto, se ha relacionado también el origen de la esquizofrenia con una alteración que implicaría al ectodermo. Al no desarrollarse

correctamente el ectodermo, se producirían anomalías en los procesos de migración y eliminación axonal, con las consiguientes lesiones estructurales en el cerebro.

En algunos estudios anatomopatológicos no se han encontrado gliosis en muestras de cerebro postmortem (Roberts *et al.*, 1987). Este hecho apoyaría igualmente la noción de un trastorno precoz del desarrollo cerebral, seguramente en el período fetal, ya que el fenómeno de gliosis sólo se produce en cerebros maduros tras una degeneración neuronal.

Los hallazgos anatomopatológicos más prominentes en la esquizofrenia incluyen la existencia de: (1) Alteraciones cerebrales globales; (2) dilatación ventricular y ensanchamiento de surcos y cisuras; (3) patología en el sistema límbico (reducción de los componentes del tejido, citoarquitectura alterada); (4) patología talámica (reducción del volumen, pérdida celular); (5) cambios citoarquitectónicos en áreas frontal y temporal, y (6) ausencia de la asimetría estructural normal en algunas regiones corticales.

Alteraciones cerebrales globales

Los principales hallazgos han sido los siguientes: (1) Disminución del volumen craneal; (2) Disminución del volumen de sustancia gris; (3) Disminución del volumen cerebral; (4) Disminución del volumen frontal; (5) Disminución del volumen temporal, y (6) Disminución de la densidad tisular.

Pakkenberg (1987), y Bruton *et al.* (1990), encontraron una leve disminución en el peso de cerebros con esquizofrenia, y Crow *et al.* (1989) y Bruton *et al.* (1990) describieron una reducción significativa en la longitud antero-posterior cerebral. No obstante, en el trabajo de Heckers *et al.* (1991a), y en seis estudios más, se hallaron pesos y volúmenes cerebrales que no diferían de los de los sujetos controles. La disminución cerebral obtenida por los primeros sería consecuencia de una posible hipoplasia secundaria a un defecto en el desarrollo del sistema nervioso. Otros autores han observado disminuciones en zonas muy concretas del cerebro, especialmente en la corteza frontal. Esta reducción frontal podría explicar algunos aspectos psicopatológicos de la esquizofrenia, como los síntomas negativos y el déficit cognitivo.

De 21 trabajos revisados que han empleado TAC o RM, 14 no encontraron diferencias significativas en relación al volumen cerebral o hemisférico. Sin embargo, en algunos estudios sí se ha constatado la existencia de una reducción del área cerebral y craneal, así como del volumen hemisférico y cerebral (Andreasen *et al.*, 1986; Johnstone *et al.* 1989; Zipursky, Lim y Pfefferbaum, 1991).

Dilatación ventricular

Los principales resultados derivados de los estudios llevados a cabo con TAC y RM han sido los siguientes: (1) Aumento del volumen de los ventrículos laterales; (2) aumento del tamaño del asta temporal de los ventrículos laterales, e (3) incremento del volumen del tercer ventrículo.

La dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales ya había sido descrita en los años veinte utilizando pneumoencefalografía. El aumento del tamaño

del sistema ventricular en esquizofrénicos constituye, quizás, el hallazgo de la psiquiatría biológica más ampliamente replicado desde el trabajo pionero de Johnstone *et al.* (1976). De los más de 50 estudios realizados con TAC, entre los que se incluye nuestra aportación (Obiols, Rusalleda y Masferrer, 1986), aproximadamente un 80% muestran la existencia de un aumento del tamaño ventricular en la esquizofrenia. Sin embargo, este hallazgo no es específico de esta enfermedad, ya que también ha sido descrito en otras entidades patológicas: anorexia nerviosa, Alzheimer, alcoholismo, psicosis afectivas, envejecimiento normal, etc. (Parellada, Bernardo y Lomeña, 1993). Aparece como consecuencia de una pérdida del tejido nervioso adyacente a la cavidad ventricular, que se "rellena" con LCR. Se ha correlacionado con síntomas deficitarios y deterioro cognitivo, así como con una baja respuesta a los tratamientos (Nasrallah *et al.*, 1983). Las lesiones de tejido adyacente a la cavidad ventricular podrían afectar al hipocampo, amígdala o ganglios basales. Para el estudio de la dilatación ventricular se ha usado preferentemente el denominado "Índice Cociente Ventricular/Cerebral" (VBR), como medida porcentual de área ventricular máxima por área cerebral máxima. De las investigaciones revisadas de la década de los 90 sobre ensanchamiento ventricular, 19 informan de un aumento del volumen de los ventrículos laterales y/o del tercer ventrículo, mientras que en ocho de estos trabajos no se encontraron diferencias significativas con los controles.

Lim *et al.* (1996) observaron un déficit significativo en la sustancia gris cortical y un ensanchamiento ventricular lateral en pacientes esquizofrénicos. Este descenso fue hallado también en la fase premórbida, hecho que avala la existencia de déficit estructurales en el cerebro previos a la aparición de la clínica de la esquizofrenia.

Ensanchamiento de surcos y cisuras

El ensanchamiento de cisuras y surcos cerebrales es un rasgo ampliamente contrastado en pacientes esquizofrénicos, y va acompañado de una reducción del tamaño cerebral. El patrón de surcos anormal refleja una pérdida de tejido nervioso central y el consecuente "relleno" de LCR.

Aunque Zipursky *et al.* (1992) han localizado este ensanchamiento básicamente en la región temporoparietal y frontotemporal, otros trabajos apoyan la idea de un patrón difuso que afectaría a todos los surcos corticales.

Patología temporolímbica

En los últimos veinte años se han publicado alrededor de 50 estudios neuroanatómicos postmortem en la esquizofrenia. La mayoría han demostrado la presencia de diversas alteraciones en distintas estructuras límbicas, incluyendo hipocampo, cíngulo, circunvolución parahipocampal, amígdala, septum y corteza entorrinal. Los hallazgos más significativos han sido los siguientes:

(1) Reducción de volumen y del área transversal del hipocampo, amígdala y circunvolución parahipocampal (Bogerts *et al.*, 1985, 1990; Falkai, Bogerts y Rozumek, 1988; Jeste y Lohr, 1989).

(2) Ensanchamiento de áreas del sistema ventricular (asta temporal), especialmente en el hemisferio izquierdo, compatible con una pérdida de tejido de estructuras adyacentes al área límbica (Bogerts *et al.*, 1985; Crow *et al.*, 1989).

(3) Descenso del número de células y de su tamaño en el hipocampo, circunvolución parahipocampal y corteza entorrinal (Falkai *et al.*, 1988; Jeste y Lohr, 1989; Benes, Sorensen y Bird, 1991).

(4) Reducción de la sustancia blanca de los axones aferentes y eferentes del hipocampo, circunvolución parahipocampal y corteza entorrinal (Heckers *et al.*, 1991b).

(5) Alteración en la citoarquitectura y disposición espacial de las células en hipocampo, circunvolución parahipocampal, corteza entorrinal y áreas frontales y temporales (Conrad *et al.*, 1991).

(6) Mayor incidencia de una cavidad en el septum pelúcido (Degreef *et al.*, 1992).

(7) Descenso del número de interneuronas pequeñas y aumento del número axones verticales en el cíngulo.

De los 24 trabajos revisados desde mediados de los 80 que utilizaron muestras de tejido postmortem, en 21 se obtuvieron resultados positivos y en tres resultados negativos. Y de los 14 estudios anatómicos de estructuras límbicas realizados con RM, todos ellos en la década de los 90, en diez se obtuvieron resultados positivos, mientras que cuatro fueron negativos.

Los déficits estructurales hallados en la región límbica y paralímbica podrían estar relacionados con la existencia de déficits funcionales en áreas de integración y asociación, hecho que conduciría a la interpretación distorsionada de la realidad que presentan los sujetos esquizofrénicos.

Los resultados de un estudio reciente (Zaidel, Esiri y Harrison, 1997) confirman que la medida de las neuronas hipocampales es menor en la esquizofrenia y que su forma se encuentra alterada. Este trabajo apoya la idea de que anomalías en la citoarquitectura hipocampal podrían formar parte del sustrato cerebral de la esquizofrenia. Asimismo, proporciona evidencia de que dichas alteraciones podrían hallarse localizadas y lateralizadas.

Patología talámica

El hallazgo principal es una disminución del volumen y el número de neuronas talámicas. Lesch y Bogerts (1984) encontraron una reducción de la sustancia gris periventricular talámica, alrededor del tercer ventrículo. Por su parte, Pakkenberg (1990) observó un decremento del número de neuronas en el núcleo dorsomedial del tálamo en esquizofrénicos, habiéndose descrito también un descenso en el volumen talámico global (Bogerts *et al.*, 1993).

En un estudio reciente, Buchsbaum *et al.* (1996) detectaron una disminución del metabolismo talámico en esquizofrénicos, especialmente en el tálamo derecho y en la región anterior izquierda, que incluye el núcleo ventral anterior y tiene conexiones con la corteza frontal, cíngulo y corteza parietal, así como con áreas temporales mediales.

Alteraciones cerebelosas

Se han intentado valorar las posibles alteraciones en esta estructura debido a los trastornos motores y del habla presentes en los sujetos enfermos. Los hallazgos más relevantes incluyen una atrofia-hipoplasia del vermix (constatada a través de TAC) y un incremento del cuarto ventrículo. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en una investigación reciente en la que no se encontraron alteraciones significativas en el cerebelo de esquizofrénicos (Flaum *et al.*, 1995).

Alteraciones en el cuerpo calloso

Hemos encontrado 15 trabajos (que abarcan desde la década de los 80 hasta la actualidad) en los que se refiere la existencia de cambios en la estructura del cuerpo calloso en la esquizofrenia, mientras que otros 7 no se han encontrado alteraciones en dicha comisura. Aunque Woodruff, McMamus y David (1995) observaron que en los esquizofrénicos esta estructura mostraba un mayor tamaño también existen estudios que indican una disminución del cuerpo calloso en la esquizofrenia.

Ausencia del patrón de asimetría cerebral normal

Las asimetrías normales del cerebro humano se encuentran establecidas al final del periodo fetal, y se considera que se desarrollan entre el primer y segundo trimestre de la vida embrionaria. Se ha sugerido que la etiología de la esquizofrenia estaría relacionada con un desarrollo anómalo de la asimetría cerebral, especialmente en el lóbulo temporal (Crow, 1990). Asimismo, se ha observado una asimetría anormal en estructuras mesotemporales, lóbulo frontal (Bilder *et al.*, 1994) y cisura de Silvio (Falkai *et al.*, 1992).

Conclusiones

Las distintas líneas de investigación coinciden en señalar la enorme complejidad de las alteraciones neuroquímicas subyacentes a la esquizofrenia, y en que ésta no se puede reducir a un único sistema de neurotransmisión. En la primera parte de este trabajo hemos revisado las hipótesis bioquímicas más ampliamente estudiadas en relación con la esquizofrenia. La dopamina sigue siendo el neurotransmisor en el que se centran la mayoría de los estudios. Sin embargo, a medida que se avanza en el conocimiento de la neuroquímica del cerebro, se observa que los distintos sistemas de neurotransmisores se hallan fuertemente interrelacionados y la alteración de un sistema tiene repercusiones sobre el resto. Por lo tanto, una evidencia como la existente de afectación del sistema dopaminérgico, tanto puede explicarse como causa primaria o como un efecto secundario a la alteración de otros sistemas de neurotransmisión. En este sentido, los neurotransmisores aminoácidos, especialmente el glutamato, cada vez cobran una mayor relevancia. Se ha reconocido que la modulación de los sistemas glutamatérgicos tiene un potencial terapéutico en

esta enfermedad. En consecuencia, los mecanismos cerebrales que involucran al glutamato recibirán presumiblemente una atención creciente en futuras investigaciones.

La investigación en el campo de los neuropéptidos en la esquizofrenia ha generado resultados dispares. No obstante, desde que se estableció que algunos de estos péptidos interactúan con la dopamina y coexisten con ella en algunas neuronas, parece que la investigación sobre neuropéptidos en relación con la esquizofrenia ha recibido un renovado impulso.

Por otro lado, el conocimiento de la neuropatología/neuroanatomía de la esquizofrenia ha experimentado un progreso sustancial en la última década. Los estudios con tejido cerebral postmortem de sujetos esquizofrénicos, y las nuevas técnicas de neuroimagen cerebral, han posibilitado la descripción de una amplia variedad de cambios morfológicos en distintas estructuras cerebrales. Las alteraciones en el sistema límbico, especialmente en el hipocampo, el cíngulo y la circunvolución parahipocámpal, son las más consistentes en la literatura. No obstante, parecen estar afectadas otras estructuras tales como el tálamo, la corteza frontal y temporal, y los ganglios basales. Estos trabajos apoyan la idea de que nos encontramos ante una patología cerebral bastante localizada, más que ante una afectación difusa.

En la mayoría de los pacientes estos cambios no son progresivos y cada vez es más evidente que su origen radica en un periodo precoz del neurodesarrollo. Uno de los indicadores de esta génesis temprana de la enfermedad es la lateralización cerebral alterada, hallada en la mayoría de pacientes.

A pesar del creciente número de estudios postmortem y del auge de las técnicas de neuroimagen estructural que evidencian sutiles anomalías cerebrales en la esquizofrenia, aún no ha sido posible la verificación de un sustrato anatomopatológico identificable en todos los sujetos diagnosticados como esquizofrénicos. Estos cambios en la estructura cerebral de los esquizofrénicos son sutiles y no se pueden comparar con los hallados en otras enfermedades neurodegenerativas. Deben ser interpretados por el momento como marcadores de vulnerabilidad de la enfermedad.

Referencias

- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R.R. y Muller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 6, 361-370
- Andreasen, N., Nasrallah, H.A., Dunn, V., Olson, S.C., Grove, W.M., Ehrhardt, J.C., Coffman, J.A. y Crosssett, J.H.W. (1986). Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 43, 136-144.
- Andreasen, N.C., Rezaï, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. y O'Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.
- Angrist, B., Sathanathan, G., Wilk, S. y Gershon, S. (1974). Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *Journal of Psychiatry Research*, 11, 13-23.
- Angulo, J.A., Coirini, H., Ledoux, M. y Schumacher, M. (1991). Regulation by dopaminergic neurotransmission of dopamine D2 mRNA and receptor levels in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Molecular Brain Research*, 11, 161-166.

- Arora, R.C. y Meltzer, H.Y. (1991). Serotonin-2 (5-HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *Journal of Neural Transmission*, 85, 19-29.
- Ashcroft, G.W., Crawford, T.B.B., Eccleston, D., Sharman, D.F., Mac Dougall, E.J., Stanton, J.B. y Binns, J.K. (1966) 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological disease. *Lancet*, ii, 1049-1052.
- Baraban, J.M., Worley, P.F. y Snyder, S.H. (1989). Second messenger systems and psychoactive drug action: focus on the phosphoinositide system and lithium. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1251-1260.
- Benes, F.M., Sorensen, I. y Bird, E.D. (1991). Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 597-608.
- Benes, F.M., Sorensen, I., Vincent, S.L., Bird, E.D. y Sathi, M. (1992). Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cerebral Cortex*, 2, 503-512.
- Bennet, J.P., Enna, S.J., Bylund, D.B., Gillin, J.C. y Wyatt, R.J. (1979). Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 36, 927-934.
- Bilder, R.M., Wu, H., Bogerts, B., Degreef, G., Ashtari, M., Alvir, J.M., Snyder, P.J. y Lieberman, J.A. (1994). Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1437-1447.
- Bjerkenstedt, L., Edman, G., Hagenfeldt, L., Sedvall, G. y Wiesel, F.A. (1985). Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls. *British Journal of Psychiatry*, 147, 276-282.
- Bogerts, B., Häntsch, J. y Herzer, M. (1983). A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 18, 951-969.
- Bogerts, B., Meertz, E. y Schönfeldt-Bausch, R. (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 42, 784-791.
- Bogerts, B., Falkai, P., Haupts, M., Greve, B., Ernst, S., Tapernon-Franz, U. y Heinzmann, U. (1990). Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 295-301.
- Bogerts, B., Falkai, P., Greeve, B., Pfeiffer, U. y Schneider, T. (1993). Volumes of thalamic, limbic structures and basal ganglia in chronic schizophrenia. A controlled post-mortem study from the New Düsseldorf Brain Collection. *Schizophrenia Research*, 9, 146-147.
- Bowers, M.B., Heninger, G.R. y Gerbode, F.A. (1969). Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid in psychiatric patients. *International Journal of Neuropharmacology*, 8, 225-262.
- Bowers, M.B. Jr (1970). Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoles and behaviour after L-tryptophan and pyridoxine administration to psychiatric patients. *Neuropharmacology*, 9, 599-604.
- Bridge, T.P., Kleinman, J.E., Karoum, F. y Wyatt, R.J. (1985). Postmortem central catecholamines and antemortem cognitive impairment in elderly schizophrenics and controls. *Neuropsychobiology*, 14, 57-61.
- Bruton, C.J., Crow, T.J., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C. y Roberts, G.W. (1990). Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychological Medicine*, 20, 285-304.
- Buchsbaum, M.S., Haier, R.J., Potkin, S.G., Nuechterlein, K., Bracha, H.S., Katz, M., Lohr, J., Wu, J., Lottenberg, S., Jerabek, P.A., Trenary, M., Tafalla, R., Reynolds, C. y Bunney, W.E. (1992). Frontostriatal disorder in cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 49, 935-942.
- Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., Abel, L., Chin, S., Najafi, A., Haier, R.J., Wu, J. y Bunney, W.E. Jr. (1996). PET and MRI of the thalamus in never medicated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 191-199.

- Carlsson, A. y Lindquist, A. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20, 140-144.
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135, 164-173.
- Civelli, O., Bunzow, J.R., Grawdy, D.K., Zhou, Q.Y. y Van Tol, H.H.M. (1991). Molecular biology of the dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 207, 277-286.
- Cohen, R.M., Semple, W.E., Gross, M., Nordahl, T.E., Holcomb, H.H., Dowling, M.S. y Pickar, D. (1988). The effect of neuroleptics on dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sciences*, 43, 1141-1150.
- Connell, P.H. (1958). Amphetamine psychosis. *Maudsley Monograph*, 5. London: Chapman & Hall.
- Conrad, A.J., Abebe, T., Austin, R., Forsythe, S. y Scherbel, A.B. (1991). Hippocampal cell disarray in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48, 413-417.
- Crawley, J.C.W., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Oldland, S.R.D., Owen, F., Owens, D.G.C., Poulter, M., Smith, T., Veall, N. y Zanelli, G.D. (1986). Dopamine D2 receptors in schizophrenia studied in vivo. *Lancet*, ii, 224-225.
- Crow, T.J., Baker, H.F., Cross, A.J., Joseph, M.H., Lofthouse, R., Longden, A., Owen, F., Riley, G.J., Glover, V. y Killpack, W.S. (1979). Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: postmortem neurochemical findings. *British Journal of Psychiatry*, 134, 249-256.
- Crow, T.J., Ball, J. Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C. y Roberts, G.W. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1145-1150.
- Crow, T.J. (1990). Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 434-443.
- Daniel, D.G., Berman, K.F. y Weinberger, D.R. (1989). The effect of apomorphine on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry*, 1, 377-384.
- Daniel, D.G., Weinberger, D.R., Jones, D.W., Zigun, J.R., Coppola, R., Handel, S., Bigelow, L.B., Goldberg, T.E., Berman, K.F. y Kleinman, J.E. (1991). The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *Journal of Neurosciences*, 11, 1907-1917.
- Das, I., Essali, M.A., de Belleruche, J. y Hirsch, S.R. (1992). Inositol phospholipid turnover in platelets of schizophrenic patients. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 46, 65-66.
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G.N. y Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.
- Degreef, G., Bogerts, B., Falkai, P., Greeve, B., Lantos, G., Ashtari, M. y Lieberman, J. (1992). Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in MRI scans and postmortem brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 45, 1-13.
- De Lisi, L.E., Neckers, L.M., Weinberger, D.R. y Wyatt, R.J. (1981). Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry*, 17, 471-477.
- De Wied, D. (1983). Neuropeptides and adaptative behavior. En H. Endroczi (dir.), *Integrative neurohumoral mechanisms*. Amsterdam: Elsevier.
- Domino, E.F. y Krause, R.R. (1974). Free and bound serum tryptophan in drug-free normal controls and chronic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 8, 265-279.
- Domino, E.F. y Luby, E.D. (1981). Abnormal mental states induced by phencyclidine as a model of schizophrenia. En Domino, E.F. *PCP: Historical and Current Perspectives*. Ann Arbor, MI: NPP Books.

- Duinkerke, S.J., Botter, P.A., Jansen, A.A.I., Van Dongen, P.A.M., Van Haafden, A.J., Boom, A.J., Van Laarhoven, J.H.M. y Busard, H.L.S.M. (1993). Ritanserin, a selective 5-HT₂/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double blind trial. *British Journal of Psychiatry*, *163*, 451-455.
- Essali, M.A., Das, I., de Belleruche, J. y Hirsch, S.R. (1992). Calcium mobilization in platelets from schizophrenic and healthy subjects. Regulation by lithium and neuroleptics. *Journal of Psychopharmacology*, *6*, 389-394.
- Falkai, P., Bogerts, B. y Rozumek, M. (1988). Cell loss and volume reduction in the entorhinal cortex of schizophrenics. *Biological Psychiatry*, *24*, 515-521.
- Falkai, P., Bogerts, B., Greeve, B., Pfeiffer, U., Machus, B., Folsch-Reetz, B., Majtenyi, C. y Ovary, I. (1992). Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research*, *7*, 23-32.
- Farde, L., Wiesel, F.A., Hall, H., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nördstrom, A.L. y Sedvall, G. (1990). D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients: a positron emission tomography study with (11C) raclopride. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 213-219.
- Farde, L., Nyberg, S., Oxenstierna, G., Nakashima, Y., Halldin, C. y Ericsson, B. (1995). Positron emission tomography studies on D₂ and 5-HT₂ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *15* (supl. 1), 19-23.
- Ferrier, I.N., Roberts, G.W., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Owens, D.G., Lee, Y. C., O'Shaughnessy, D., Adrian, T.E., Polak, J.M. y Bloom, S.R. (1983). Reduced cholecystokinin and somatostatin-like immunoreactivity in limbic lobe is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sciences*, *33*, 475-482.
- Flaum, M., Swayze, V.W., O'Leary, D.S., Yuh, W.T.C., Ehrhardt, J.C., Arndt, S.V. y Andreasen, N.C. (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 704-714.
- Geola, F.L., Hershman, J.M., Warwick, R., Reeve, J.R., Walsh, J.H. y Tourtellotte, W.W. (1985). Regional distribution of cholecystokinin-like immunoreactivity in the human brain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *53*, 270-275.
- Gillin, J.C., Kaplan, J.A. y Wyatt, R.J. (1976). Clinical effects of tryptophan in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *11*, 635-639.
- Hartmann, E. (1976). Schizophrenia: a theory. *Psychopharmacology*, *49*, 1-15.
- Hashimoto, S., Nishino, N., Nakai, H. y Tanaka, C. (1991). Increase in serotonin 5HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sciences*, *48*, 355-363.
- Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y. y Beckman, H. (1991a). Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric post mortem study. *Biological Psychiatry*, *29*, 556-566.
- Heckers, S., Heinsen, H., Geiger, B. y Beckmann, H. (1991b). Hippocampal neuron number in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 1002-1008.
- Hsiao, J.K., Colison, J., Bartko, J.J., Doran, A.R., Konicki, P.E., Potter, W.Z. y Pickar, D. (1993). Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 606-614.
- Issa, F., Gerhardt, G.A., Bartko, J.J., Suddath, R.L., Lynch, M., Gamache, P.H., Freedman, R., Wyatt, R.J. y Kirch, D.G. (1994a). Cerebrospinal fluid biogenic amine analysis in schizophrenia, a multidimensional approach, I: comparisons with nonpsychiatric control subjects and off versus on neuroleptic matched pairs analyses. *Psychiatry Research*, *52*, 237-249.
- Issa, F., Kirch, D.G., Gerhardt, G.A., Bartko, J.J., Suddath, R.L., Freedman, R. y Wyatt, R.J. (1994b). Cerebrospinal fluid biogenic amine analysis in schizophrenia, a multidimensional approach, II: correlations with psychopathology. *Psychiatry Research*, *52*, 251-258.

- Jacobs, B.L. y Azmitia E.C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72, 165-229.
- Jenner, P., Sheehy, M. y Marsden, C.D. (1983). NA and 5-HT modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 15 (supl. 2), 277s-289s.
- Jeste, D.V. y Lohr, J.B. (1989). Hippocampal pathologic findings in schizophrenia: a morphometric study. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1019-1024.
- Johnstone, E.C., Owens, D.G.C., Crow, T.J., Frith, C.D., Alexandropoulos, K., Bydder, G. y Colter, N. (1989). Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52, 736-741.
- Joseph, M.H., Baker, H.F., Crow, T.J., Riley, G.J. y Risby, D. (1979). Brain tryptophan metabolism in schizophrenia: a post-mortem study of metabolites of the serotonin and kynurenic pathways in schizophrenic and control subjects. *Psychopharmacology*, 62, 279-285.
- Joyce, J.N., Lexow, N., Kim, S.J., Artymyshyn, R., Senzon, S., Lawrence, D., Casanova, M.F., Kleinman, J.E., Bird, E.D. y Winokur, A. (1992). Distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in human post-mortem brain: alterations in limbic regions of schizophrenics. *Synapse*, 10, 228-246.
- Joyce, J.N., Shane, A., Lexow, N., Winokur, A., Casanova, M.F. y Kleinman, J.E. (1993). Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in limbic systems of schizophrenics. *Neuropharmacology*, 8, 315-316.
- Kahn, R.S. y Davidson, M. (1993). On the value of measuring dopamine, norepinephrine and their metabolites in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 8, 93-95.
- Kemali, D., Del Vecchio, M. y Maj, M. (1982). Increased noradrenaline levels in CSF and plasma of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 17, 711-717.
- Kim, J.S., Kornhuber, H.H., Schmid-Burgk, W y Holzmuller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 20, 379-383.
- King, R., Faull, K.F., Stahl, S.M., Mefford, I.N., Thiemann, S., Barchas, J.D. y Berger, P.A. (1985). Serotonin and schizophrenia: correlations between serotonergic activity and schizophrenic motor behavior. *Psychiatry Research*, 14, 235-240.
- Lake, C.R., Sternberg, D.E., van Kammen, D.P., Ballenger, J.C., Ziegler, M.G., Post, R.M., Kopin, I.J. y Bunney, W.E. (1980). Schizophrenia: elevated cerebrospinal fluid norepinephrine. *Science*, 207, 331-333.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Casanova, M., Toti, R., Weinberger, D.R. y Kleinman, J.E. (1993). Selective abnormality of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia: a post-mortem study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 810-818.
- Lesch, A. y Bogerts, B. (1984). The diencephalon in schizophrenia: evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 234, 212-219.
- Leysen, J.E., Niemegeers, C.J.E., Tollenaere, J.P. y Laduron, P.M. (1978) Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature*, 272, 168-171.
- Lim, K.O., Tew, W. Kushner, M., Chow, K., Matsumoto, B. y De Lisi, L.E. (1996). Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1548-1553.
- Luby, E.D., Cohen, B.D., Rosenbaum, G., Gottlieb, J.S. y Kelley, R. (1959). Study of a new schizophrenomimetic drug, Sernyl. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 81, 363-369.
- Manowitz, P., Gilmour, D.G. y Racevskis, J. (1973). Low plasma tryptophan levels in recently hospitalized schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 6, 109-118.

- Martinot, J.L., Peron-Magnan, P., Huret, J.D., Mazoyer, B., Baron, J.C., Boulenger, J.P., Loc'h, C., Maziere, B., Caillard, V., Loo, H. y Syrota, A. (1990). Striatal D2 dopaminergic receptors assessed with positron emission tomography and (76Br) bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 147, 44-50.
- Martinot, J.L., Paillère-Martinot, M.L., Loc'h, C., Hardy, P., Poirier, M.F., Mazoyer, B., Beaufile, B., Maziere, B., Allilaire, J.F. y Syrota, A. (1991). The estimated density of D2 striatal receptors in schizophrenia: a study with positron emission tomography and 76Br-bromolisuride. *British Journal of Psychiatry*, 158, 346-350.
- Meltzer, H.Y. y Stahl, S.M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 19-76.
- Meltzer, H.Y. (1990). Clozapine: mechanism of action in relation to its clinical advantages. En A. Kales (dir.), *Recent advances in schizophrenia* (pp. 237-256). Berlin: Springer-Verlag.
- Mesulam, M. (1986). Frontal cortex and behavior (editorial). *Annals of Neurology*, 19, 320-325.
- Mita, T., Hanada, S., Nishino, N., Kuno, T., Nakai, H., Yamadori, T., Mizoi, Y. y Tanaka, C. (1986). Decreased serotonin 5HT2 and increased dopamine D2 in chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 21, 1407-1414.
- Murray, R.M. (1994). Neurodevelopment schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox. *British Journal of Psychiatry*, 165, 6-12.
- Naber, D., Albus, M., Burke, H., Muller-Spahn, F., Munch, U., Reinertshofer, T., Wissmann, J. y Ackenheil, M. (1985). Neuroleptic withdrawal in chronic schizophrenia: CT and endocrine variables relating to psychopathology. *Psychiatry Research*, 16, 207-219.
- Nair, N.P.V., Lal, S. y Bloom, D.M. (1986). Cholecystokinin and schizophrenia. *Progress in Brain Research*, 65, 237-258.
- Nasrallah, H.A., Kupeeman, S., Hamra, B.J. y McCalley-Whitters, M. (1983). Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 407-409.
- Nyback, H., Berggren, B.M., Hindmarsch, T., Sedvall, G. y Wiesel, F.A. (1983). Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 9, 301-308.
- Nyberg, S., Farde, L., Eriksson, L., Halldin, C. y Eriksson, B. (1993). 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy in the living human brain: a PET study with risperidone. *Psychopharmacology*, 110, 265-272.
- Obiols, J.E., Rusalleda, J. y Masferrer, M. (1986) Ventricular enlargement in young chronic schizophrenics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73, 42-44.
- Ohouha, D.C., Hyde, T.M. y Kleinman, J.E. (1993). The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacology*, 112, S5-S15.
- Owen, F., Cross, A.J., Crow, T.J., Lofthouse, R. y Poulter, M. (1981). Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 63, (supl. 291), 20-28.
- Pakkenberg, B. (1987). Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *British Journal of Psychiatry*, 151, 744-752.
- Pakkenberg, B. (1990). Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1023-1028.
- Parellada, E., Bernardo, M. y Lomeña, F. (1993). Neuroimagen y esquizofrenia. *Medicina Clínica*, 101, 227-236.
- Pearlson, G.D., Tune, L.E., Wong, D.F., Aylward, E.H., Barta, P.E., Powers, R.E., Tien, A.Y., Chase, G.A., Harris, G.J. y Robins, P.V. (1993). Quantitative D2 dopamine receptor PET and structural MRI changes in late-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 783-795.

- Pickar, D., Breier, A. y Hsiao, J.K. (1990). Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis: implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 641-648.
- Pollin, W., Cardin, P.V. y Kety, S.S. (1961). Effects of amino acid feedings in schizophrenic patients treated with isoniazid. *Science*, *133*, 104-105.
- Post, R.M., Fink, E. y Carpenter, W.T. (1975) Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *32*, 1063-1069.
- Potkin, S.G., Weinberger, D.R., Linnoila, M. y Wyatt, R.J. (1983) Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged ventricles. *American Journal of Psychiatry*, *140*, 21-25.
- Randrup, A. y Munkvad, I. (1965). Special antagonism of amphetamine induced abnormal behavior: inhibition of stereotyped activity with increase of some normal activities. *Psychopharmacologia*, *7*, 416-420.
- Reynolds, G.P. (1983). Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature*, *305*, 527-528.
- Roberts, D.A., Balderson, D.J., Deakin, J.W.F. y Owen, F. (1993). The abundance of D2 receptor mRNA isoforms in brain samples from controls and schizophrenics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *36*, 491.
- Roberts, E. (1972). An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neuroscience Research Program Bulletin*, *10*, 468-482.
- Roberts, G.W., Colter, N., Lofthouse, R., Johnstone, E.C. y Crow, T.J. (1987). Is there gliosis in schizophrenia?. Investigations of the temporal lobe. *Biological Psychiatry*, *22*, 1459-1468.
- Santiago, M., Machado, A. y Cano, J. (1993). Regulation of the prefrontal cortical dopamine released by GABA_A and GABA_B receptor agonists and antagonists. *Brain Research*, *630*, 28-31.
- Schmauss, C., Haroutunian, V., Davis, K.L. y Davidson, M. (1993). Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*, 8942-8946.
- Sedvall, G., Farde, L., Persson, A. y Wiese, F.A. (1986). Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 995-1005.
- Seeman, P., Hong-Chang, G. y Van Tol, H.H.M. (1993). Dopamine D4 receptors are elevated in schizophrenia. *Nature*, *365*, 441-445.
- Snyder, S.H. (1973). Amphetamine psychosis: a model of schizophrenia mediated by catecholamines. *American Journal of Psychiatry*, *130*, 61-67.
- Stein, L. y Wise, C.D. (1971). Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science*, *171*, 1032-1036.
- Sunahara, R.K., Guan, H.C., O'Dowd, B.F., Seeman, P., Laurier, L.G., Gordon, N.G., George, S.R., Torchia, J., Van Tol, H.H.M. y Niznik, H.B. (1991). Cloning a human dopamine D5 gene with higher affinity for dopamine than D1. *Nature*, *350*, 614-617.
- Svensson, T.H., Mathe, J.M., Andersson, J.L., Nomikos, G.G., Hildebrand, B.E. y Marcus, M. (1995). Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: Role of 5-HT₂ receptor alfa-1 adrenoceptor antagonism. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *15* (supl. 1), 11-18.
- Tatetsu, S. (1976). Schizophrenia and methamphetamine psychosis: histopathological comparison. En Fukuda, T. y Mitsuda, H. *World Issues in the Problems of Schizophrenia Psychoses* (pp 109-114). Nueva York: Igaku-Shoin.
- Toru, R.W., Watanabe, S., Shibuia, H., Nishikawa, T., Noda, K., Mitsushio, H., Ichikawa, H., Kurumaji, A., Takashima, M., Mataga, N. y Ogawa, A. (1988). Neurotransmitters, receptors and neuropeptides in post-mortem brains of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *78*, 121-137.

- Ugedo, L., Grenhoff, J. y Svensson, T.H. (1989). Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology*, *98*, 45-50.
- Van Kammen, D.P., Mann, L.S., Sternberg, D.E., Scheinin, M., Ninan, P.T., Marder, S.R., Van Kammen, W.B., Rieder, R.O. y Linnoila, M. (1983). Dopamine- β -hydroxylase activity and homovanillic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy. *Science*, *220*, 974-977.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F. y Illowsky, B.P. (1988). Physiological dysfunction of the dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, *45*, 609-615.
- Wagemaker, H.Jr. y Code, R. (1987). The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *134*, 684-685.
- Whitaker, P.M., Crow, T.J. y Ferrier, I.N. (1981). Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *38*, 278-280.
- Wise, C.D. y Stein, L. (1973). Dopamine β -hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. *Science*, *181*, 344-347.
- Wong, D.F., Wagner, H.N.Jr., Tune, L.E., Dannals, R.F., Pearlson, G.D., Links, J.M., Tamminga, C.A., Broussolle, E.P., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Toung, J.K.T., Malat, J., Williams, J.A., O'Tuama, L.A., Snyder, S.H., Kuhar, M.J. y Gjedde, A. (1986). Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, *234*, 1558-1562.
- Woodruff, P.W., McMamus, I.C. y David, A.S. (1995). Meta analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *58*, 457-461.
- Wooley, D.W. y Shaw, E. (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *40*, 228-231.
- Wyatt, R.J., Vaughan, T., Calanter, M., Kaplan, J. y Green, R. (1972). Behavioural changes of chronic schizophrenic patients given L-5-hydroxytryptophan. *Science*, *177*, 1124-1126.
- Wyatt, R.J., Murphy, D.L., Belmaker, R., Cohen, S., Donnelly, C.H. y Pollin, W. (1973). Reduced monoamine oxidase activity in platelets. A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science*, *179*, 916-918.
- Wyatt, R.J., Potkin, S.G. y Murphy, D.L. (1979). Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia: a review of the data. *American Journal of Psychiatry*, *136*, 377-383.
- Wyatt, R.J. (1986). The dopamine hypothesis: Variations on a theme (II). *Psychopharmacology Bulletin*, *22*, 923-927.
- Zaidel, D.W., Esiri, M.M. y Harrison, P.J. (1997). Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 812-818.
- Zipursky, R.B., Lim, K.O. y Pfefferbaum, A. (1991). Brain size in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 179-180.
- Zipursky, R.B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., Brown, B.W. y Pfefferbaum, A. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 195-205.