

ACTUALIZACION POR TEMAS

Estudios Postmortem de Pacientes Esquizofrénicos

Una revisión de la Literatura Internacional

Dr. Hector A. Ortega Soto*

Summary

Schizophrenia still remains as one of the major problems in Psychiatry. Biological investigation in this field has too many approaches; one of these are postmortem studies. The history of this kind of studies is divided into two stages. The findings during the first stage were judged as irrelevant at the First International Congress in Neuropathology, in 1952, because they were inespecific. These studies were plagued with methodological deficits, they missed specific diagnostic criteria, controls and anatomical regions were poorly defined, etc. The second stage is characterized by the improvement in methodological design and the elaboration of etiologic or physiopathological hypothesis from the findings, although these are inespecific. Moreover, technological performance has permitted a widening in the possibilities of these studies, so that immuno histochemistry has permitted investigations at a molecular level in brain areas which could be implicated in schizophrenic illness, to become a reality.

Some anatomopathological studies had reported changes which suggested neuronal metabolic alterations. Among these are: swelling of axonal and dendritic prolongations of frontal cortex neurons; alterations in membranous structures; avascular synapses and granular material of high density in the axonal-oligodendroglia interface.

Other findings resemble a precocious aging process such as: a particular vacuolar degeneration of some neurons, neuronal losses in profound cortical layers, hypotrophy of glial and neuronal cells within substantia nigra and ventral tegmental area; hypotrophy of cerebellar vermis with losses of Purkinje's cells and thinness of granular and molecular layers of cerebellar cortex. Evidences which support the hypothesis of a process of chronic brain damage, probably secondary to a viral infection, are frequently reported. Limbic, striatal and callosum gliosis has been found in many studies. On the other hand, the presence of viral antigens in schizophrenics' brains has not been demonstrated, although it has been attempted.

Neurochemical approachement has become very important. Since the beginning, when it was directed towards the investigation of monoaminergic systems, specially dopaminergic ones, it had expanded into the exploration of peptidergic and aminoacid neuronal systems.

The density of naloxone receptors appears to be diminished at caudate nucleus. Colecistokinnine (CCK) concentrations within some encephalic regions seem to vary according to the clinical picture. Patients with a psychosis characterized by productive symptoms showed low peptic levels exclusively at temporal cortex. Meanwhile, those who presented negative symptoms were found to have lower CCK levels at temporal cortex, amigdaloid nuclei and hypothalamus.

Neurotensin, a peptid which probably is a dopaminergic modulator, appears to be high at Brodmann's area 32 and thalamus. And below control levels at hypothalamus, amigdaloid nucleus, caudate nucleus and Brodmann's areas 12 and 24.

There are some evidences which indicate that somas-

totatine (SS) is increased at Brodmann's 12 and 32 areas at a level above control, while in the hippocampus of patients with negative symptomatology, it decreases. Thyrotrophin releasing hormone (TRH) shows similar alterations at the same regions.

Gamma aminobutiric acid (GABA) is the unique aminoacid type of neurotransmitter that has been evaluated in schizophrenics' brains. Reports indicate: low activity of synthesis enzyme at Brodmann's area 7, insula and calcarian region; neurotransmitter concentration is diminished at accumbens; density of GABA receptors is elevated at caudate nuclei and is normal at cerebral cortex and putamen. Benzodiazepine receptors seem to be unaltered.

Findings referring to cholinergic systems are inconsistent. There are reports of activity levels of synthesis and degradation enzymes at normal, below and above control values. Muscarinic receptors have been found to increase at putamen, but seem to be normal at caudate and frontal cortex. In a similar fashion, information regarding serotonergic systems is contradictory. Serotonin (5HT) and metabolites concentrations have been reported at high, low and normal levels. Receptors of the S1 type are normal at caudate and putamen. Those of the S2 type show an increase at accumbens nucleus. At frontal cortex they had been reported as diminished and below normal levels.

One of the most constant findings is an increase of norepinephrine levels at mesodiencephalic structures of paranoid schizophrenics. This fact is consistent with some findings of in vivo research.

Investigations of cerebral dopamine (DA) concentrations have generated contradictory data, but recent reports suggest that this could be explained because it seems that DA levels could be asymmetrical in the same schizophrenic brain, and because initiation age could be related —only patients who initiated symptomatology younger than 25 show increased levels of the amine. Dopaminergic hypothesis has received its stronger support from dopaminergic receptors studies. Except for 2 groups, all other investigators have found an increased density of receptors of the D2 type, at striatum and accumbens nucleus. This fact is usually interpreted as indicating a postsynaptic dopaminergic hyperfunction.

There are many evidences in agreement with Crow's clinical classification of schizophrenic illness. One group of patients with productive symptomatology, probably with neurochemical abnormalities particularly in the dopaminergic systems, is likely to respond to neuroleptics. Another group, the one showing negative symptomatology, probably the one with brain plastic changes, must not be modified with antipsychotic drugs.

Resumen

Se revisan los estudios anatomopatológicos y neuroquímicos realizados durante los últimos 15 años en cerebros de pacientes esquizofrénicos, analizando su relación con las hipótesis biológicas acerca de la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Las lesiones anatomopatológicas más frecuentemente reportadas son la gliosis y los cambios inespecíficos compatibles con el daño crónico. Las alteraciones neuroquími-

*Clínica de Estudios Especiales, IMP.

cas que parecen más sólidas son un aumento en las concentraciones cerebrales de norepinefrina en los pacientes esquizofrénicos paranoides, y un aumento en la densidad de receptores a la dopamina D2, en el cuerpo estriado y en el núcleo *accumbens* de grupos heterogéneos de esquizofrénicos. Se resumen y consideran, por primera vez, las evidencias *postmortem* de alteraciones en los sistemas peptidérgicos centrales en la esquizofrenia.

Introducción

Hoy en día, la esquizofrenia sigue siendo uno de los grandes problemas de la psiquiatría. A pesar de los múltiples esfuerzos por aclarar sus orígenes, establecer su sustrato biológico, y definir con más claridad su psicopatología, aún no sabemos con precisión qué ocurre en el cerebro de estos enfermos, que según la OMS, prevalecen en la población general en una tasa aproximada del 1%.

Los estudios histopatológicos cerebrales en estos enfermos constituyeron una de las líneas de investigación más importantes en el campo de la biología de las enfermedades mentales durante la primera mitad del siglo. Sin embargo, tuvieron en general muy poca trascendencia. Las técnicas empleadas eran poco precisas, los enfermos se diagnosticaban sin criterios explícitos, las regiones cerebrales estudiadas no estaban suficientemente caracterizadas, y en la mayoría de los trabajos no se utilizaron controles. Por lo anterior, y porque las alteraciones reportadas por los diversos investigadores eran totalmente inespecíficas, en el I Congreso Internacional de Neuropatología, celebrado en 1952, se llegó a la conclusión de que era poco probable que los estudios histopatológicos en este tipo de enfermedades aportaran conocimientos en relación a su etiopatogenia (97). Casi simultáneamente ocurrió el desarrollo y la comercialización de los fármacos neurolépticos, cuya eficacia terapéutica determinó en buena medida que el interés de los investigadores en esta área se apartara de la histopatología y se concentrara más en la psicofarmacología.

Recientemente, la posibilidad de contar con mejores técnicas de laboratorio, de diagnosticar con más precisión a los enfermos, de contar con controles adecuados, etc., ha propiciado el resurgimiento de los estudios *postmortem*, los cuales no se limitan a la búsqueda de alteraciones histológicas sino que permiten conocer, mediante técnicas de inmunohistoquímica, cambios sutiles a nivel molecular en regiones cerebrales muy específicas, que pueden estar implicadas funcionalmente en las esquizofrenias.

Estudios anatomopatológicos

Durante la segunda mitad de este siglo, que puede considerarse como la segunda era de la investigación neuropatológica en esquizofrenia, los estudios se han caracterizado por una definición más rigurosa de las estructuras anatómicas, el empleo de preparaciones y tinciones tisulares más variadas y por la búsqueda, ya no de una lesión patognomónica, sino de alteraciones que, aunque inespecíficas, proporcionen alguna pista sobre factores etiológicos (97).

Algunos autores han encontrado alteraciones encefálicas que consideran compatibles con un compromiso metabólico. Tatesu (90), en su estudio de corteza prefrontal en 40 esquizofrénicos y 55 controles con tinciones de plata, reporta engrosamiento de axones y dendritas los cuales, además, son hiperargirófilos. Otro estudio, el único que se ha efectuado en biopsias cerebrales y con microscopía electrónica (58), evidenció una mayor frecuencia de anomalías intraneuronales e intragliales en el grupo esquizofrénico, comparado con controles sin enfermedad mental (SEM). Las anomalías observadas fueron: alteración de las estructuras membranosas, sinapsis avesiculares y material granular denso en la interfase axón-oligodendroglia. No está claro cuáles procesos metabólicos influyen en la génesis de estas alteraciones ni cómo éstas determinan la sintomatología.

Otros datos sugieren un proceso de envejecimiento precoz del SNC en la esquizofrenia. En un estudio del núcleo *ansae peduncularis* (2) en cerebros de sujetos fallecidos por: 45 con Enfermedad de Huntington, 7 con Alzheimer, 13 con esquizofrenia y 35 sin enfermedad mental, se encontró un tipo particular de degeneración vacuolar en casi todos los casos de padecimientos degenerativos, en dos controles sin enfermedad mental pero mayores de 65 años y en 11 esquizofrénicos, todos menores de 62 años. Puesto que este núcleo forma parte de la sustancia innominada, región poco definida de la parte lateral de la comisura anterior que está estrechamente relacionada con el sistema límbico (80), el autor (2) concluyó que la esquizofrenia pudiera ser secundaria a un envejecimiento prematuro de las neuronas del sistema límbico. Por otro lado, Wildi y col. (99) reportan que aunque en los cerebros de esquizofrénicos se encuentran con frecuencia datos de atrofia, especialmente menor peso y tamaño, o ventrículos laterales grandes, la frecuencia de las lesiones típicas del envejecimiento, tales como hialinosis arteriolar, placas seniles y lesiones neurofibrilares, es menor que en los controles. Aunque en este reporte no se esclarece el factor responsable de las alteraciones morfológicas gruesas, se han reportado pérdidas neuronales significativas de las capas corticales profundas (15) y reducción del 20% tanto en el volumen de las dos terceras partes laterales de la sustancia nigra como del volumen del área tegmental ventral (12). En el primer caso, la reducción es a expensas de una disminución en el volumen de las células gliales. En el segundo, a expensas de una hipotrofia de las neuronas dopaminérgicas. Estos hallazgos no demuestran ni descartan al proceso de envejecimiento como factor importante en la génesis de la enfermedad, solamente nos permiten reconocer el sustrato histológico de las alteraciones encontradas por Wildi y col. en su estudio *postmortem* mencionado, así como el de las alteraciones tomográficas recientemente reportadas (102). El hallazgo de una hipotrofia de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, cuyo cuerpo se localiza en el área tegmental ventral, aunque a primera vista pareciera incongruente con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, se torna compatible con ella si se piensa en que esta hipoactividad puede desembocar en una hipersensibi-

lidad por denervación, la cual se expresaría con un aumento en el número de receptores postsinápticos, hecho que se ha reportado con frecuencia (*vide infra*).

También relacionado con un proceso posiblemente degenerativo es el hallazgo tomográfico de la hipotrofia cerebelar (52, 95). Anatomopatológicamente se ha descrito en cerebelos de esquizofrénicos menores de 50 años, una hipotrofia del vermis similar a la que presentan individuos mayores de 65 años. Histológicamente se reconoce una pérdida de células de Purkinje y un adelgazamiento de las capas granular y molecular de la corteza cerebelar (96). Al parecer, esta alteración se acompaña de una asimetría hemisférica cerebral normal, en tanto que en el grupo de esquizofrénicos sin alteraciones cerebelosas el patrón de asimetría cerebral está invertido (51). Heath (36) considera que las alteraciones cerebelares juegan un papel sumamente importante en la génesis de los síntomas, por lo menos en un grupo de esquizofrénicos; esto es, los cambios atróficos producen una disritmia cerebelar que perturba el funcionamiento del sistema límbico. Bajo esta premisa ha llegado a utilizar marcapasos cerebelares, con éxito aparente, en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros manejos.

Los datos de los estudios *postmortem*, que sugieren que los pacientes con esquizofrenia, o al menos un grupo de éstos, sufren de un proceso adquirido de origen probablemente viral, son los que han mostrado una mayor consistencia. Aunque ya en la primera mitad del presente siglo se habían reportado alteraciones neuropatológicas compatibles con esta hipótesis (97, 85, 86), se les desechó en vista de ser inespecíficas. En 1972, Nieto y Escobar (65) reportan gliosis de diversos grados en el hipotálamo medial y anterior, la formación reticular, el septum, la sustancia gris periacueductal y el hipocampo, sugiriendo que esta podría ser secundaria a un proceso inflamatorio crónico, aunque sin descartar la posibilidad de que se tratase de un proceso degenerativo. Estudios posteriores (29, 85) reportan lesiones similares, las cuales han sido comparadas a las que se encuentran en las encefalitis por herpes zoster (29). El estudio de Stevens (85), uno de los metodológicamente más rigurosos, muestra una asociación entre gliosis periventricular, límbica e hipotalámica con conducta agresiva, aplanamiento afectivo, catatonía y aislamiento. Los trastornos del discurso estuvieron asociados con cambios patológicos en el *globus pallidus* y en el sistema límbico, y finalmente, las estereotipias con cambios hipotalámicos e hipocámpicos. También se ha reportado una mayor cantidad de gliosis en el cuerpo caloso de cerebros de esquizofrénicos, en comparación con sujetos sin enfermedad mental. Aún más, la severidad de ésta es inversamente proporcional a la edad de inicio de la sintomatología (6, 61), lo cual apoya fuertemente la idea de que la gliosis pudiera ser la consecuencia tardía de una infección viral.

Con base en estos hallazgos y en los reportes (1, 92) sobre los niveles elevados de inmunoglobulinas G y M anticitomegalovirus en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos, el grupo de Stevens realizó un estudio *postmortem* buscando evidencia directa

de la supuesta infección viral, esto es, la presencia de antígenos virales. El estudio piloto (87) mostró inmunorreactividad para los antígenos de citomegalovirus en el hipotálamo y la sustancia innominada en 4 de 6 esquizofrénicos. Sin embargo, en el estudio definitivo en el cual la autora utiliza antisueros más específicos y una muestra mucho mayor, no logró reproducir sus resultados iniciales (88). Esto no descarta del todo la posibilidad de que existiera la infección, pues la expresión del antígeno viral depende de la actividad de los ácidos nucleicos virales y ésta puede ser intermitente (50), de tal manera que no fuera detectable en el momento estudiado y sí en otros. Otra posibilidad es que el antígeno viral estuviese neutralizado por anticuerpos previamente a la muerte del sujeto, haciéndolo, por tanto, inaccesible a los anticuerpos del suero heterólogo.

Tanto el grupo de Stevens (85, 86) como el de Crow (18) han propuesto que la infección se podría manifestar como un cuadro de hiperactividad dopaminérgica caracterizado por síntomas productivos, o bien como un cuadro deficitario, esto es, con síntomas negativos. El primero, llamado esquizofrenia tipo I por Crow (18), podría ser consecuencia de algún tipo de relación virus/receptor dopaminérgico todavía no determinado y que, por tanto, responde a los neurolépticos. El negativo, o esquizofrenia tipo II, sería consecuencia de los cambios gliósicos producidos por el proceso inflamatorio desencadenado por el virus y que, por tanto, no responde a los antipsicóticos.

Un tipo no excluye al otro, pudiendo coexistir ambos en un mismo paciente. Estas hipótesis se han visto apoyadas por la evidencia de que el receptor dopaminérgico D2 funciona también como receptor de los virus del grupo herpes (50).

Han aparecido reportes anatomopatológicos cuyos hallazgos no encajan dentro de los apartados esbozados y para los cuales no existe hasta el momento una interpretación satisfactoria. En el hipocampo, en particular en el asta de Ammon, Scheibel y Kovelman (77) describieron desviaciones en la orientación normal de las prolongaciones dendríticas de las células piramidales. Sin embargo, otro grupo (97) no encontró alteraciones en esta misma región. En el núcleo *accumbens*, una de las regiones más estudiadas desde el punto de vista neuroquímico e integrante del circuito límbico, únicamente se ha encontrado una disminución en el diámetro de los axones de las neuronas Golgi II (23).

Estudios neuroquímicos

La línea de investigación que se refiere a los estudios neuroquímicos en el tejido cerebral proveniente de autopsias de esquizofrénicos, ha recibido gran atención, particularmente porque se desprende de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia (14, 20). Sin embargo, no se han limitado a explorar esta única posibilidad. De hecho se han analizado no sólo los neurotransmisores (NT) mejor conocidos, sino también algunos cuyos efectos fisiológicos no son del todo claros.

A primera vista parecería muy complicado realizar este tipo de estudio en cerebros obtenidos por autopsia.

Se antojaría primordial realizar las mediciones enzimáticas, de los neurotransmisores y sus metabolitos o receptores en el momento inmediato a la muerte del sujeto; sin embargo, esto no es necesario. Varios autores han demostrado que con el manejo adecuado de los cadáveres primero, y de los cerebros después, los resultados no se alteran en forma significativa (7, 25, 100). Actualmente existen bancos de cerebros en posibilidad de proporcionar material adecuado para realizar este tipo de investigaciones (7).

Con el fin de facilitar la comprensión y análisis de la información se presentará ésta en apartados para cada uno de los NT que han sido investigados.

Neuropéptidos y aminoácidos

Con mucho, las monoaminas son los neurotransmisores más investigados y, por tanto, mejor conocidos y, sin embargo, sólo los contienen entre el 5 y el 20% de las neuronas centrales; en cambio, a los aminoácidos (glutamato, aspartato, gamma-aminobutirato [GABA] y glicina) se les encuentra en cerca del 90% de las neuronas centrales, y los neuropéptidos son liberados por el 5% de las neuronas del SNC (57). Recientemente Iversen (70) ha llamado la atención acerca de la importancia de los péptidos y los aminoácidos en el funcionamiento del SNC. A excepción del GABA, los otros aminoácidos no han sido investigados en cerebros de esquizofrénicos; de los neuropéptidos se han investigado las endorfinas, la neurotensina (Nt), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la colecistoquinina (CCK), la somatostatina (SS) y el factor liberador de la tirotrona (TRH).

Endorfinas. Ante la evidencia de umbrales nociceptivos anormales en los sujetos esquizofrénicos, de la capacidad de los antagonistas de la morfina para producir síntomas psicóticos, y del descubrimiento de los opioides endógenos, se pensó que estas sustancias podrían estar alteradas en los pacientes esquizofrénicos (33). No revisaremos las evidencias a favor o en contra de esta supuesta alteración del sistema opioide endógeno, sólo mencionaremos que actualmente se experimenta con la administración de gamma endorfina y que ésta parece producir una mejoría significativa en la sintomatología esquizofrénica (59, 83). En el terreno de los estudios *postmortem* se ha reportado una disminución en la densidad de receptores para naloxona en el núcleo caudado y cantidades normales en el putamen y en la corteza frontal (70). Esto se ha interpretado como evidencia de una hiperactividad endorfinérgica; es decir, con base en los reportes previos de niveles altos de endorfinas en el LCR de pacientes esquizofrénicos (83), los autores piensan que por un fenómeno de regulación disminuye la síntesis de receptores en el núcleo caudado. Esta misma hiperactividad endorfinérgica podría aumentar la actividad de los sistemas dopaminérgicos. Sin embargo, es difícil explicar la limitación de los efectos al núcleo caudado y, por otro lado, deberán demostrarse alteraciones similares en otras regiones, especialmente en el sistema límbico, o por lo menos deberán correlacionarse con alteraciones del sistema dopaminérgico.

La Colecistoquinina (CCK). Este péptido se ha encontrado coexistiendo con la dopamina (DA) en algunas neuronas, y se piensa que modula la liberación de la amina (37). Perry y col. (68) reportaron concentraciones elevadas en la corteza entorrinal de los cerebros de pacientes esquizofrénicos. Contrariamente, Ferrier y col. (28) encontraron concentraciones bajas del péptido en diversas regiones encefálicas, dependiendo del tipo de sintomatología. Los pacientes esquizofrénicos que mostraban en vida un cuadro tipo II de Crow (18), en el que predominaban los síntomas negativos, mostraron niveles bajos de CCK en la corteza temporal, en el hipocampo y en la amígdala. Los pacientes que habían mostrado una sintomatología productiva (esquizofrenia tipo I de Crow, 68), tuvieron niveles bajos del péptido solamente en la corteza temporal. Los autores interpretan sus hallazgos como la evidencia de un proceso degenerativo en los pacientes con sintomatología negativa, ya que, además, éstos mostraron niveles significativamente bajos de somatostatina en el hipocampo. De acuerdo con la hipótesis de Crow (18), es muy probable que los pacientes con un cuadro esquizofrénico tipo II tengan alteraciones cerebrales plásticas severas y no un hiperfuncionamiento dopaminérgico. En este sentido vale la pena señalar que los sitios en los que se ha encontrado una disminución en la concentración de CCK no son sitios con una innervación dopaminérgica importante (núcleo medial amigdalino e hipocampo), por lo que la hipótesis se ve apoyada indirectamente. Las diferencias en los hallazgos de los dos estudios sólo parecen explicarse por las distintas regiones estudiadas, y ambos requieren ser repetidos.

La Neurotensina (NT). Es un tridecapéptido que se encuentra en altas concentraciones en el núcleo del trigémino, el hipotálamo, el núcleo *accumbens*, el área preóptica y la amígdala y que parece modular, entre otros, al sistema dopaminérgico mesolímbico (63). Se han reportado niveles altos de neurotensina en corteza, área 32 de Brodmann (55, 69), y tálamo (3); niveles normales en el hipotálamo, la amígdala, el núcleo *accumbens*, el n. caudado y las áreas 12 y 24 de Brodmann (55, 64) de pacientes esquizofrénicos. Quirion y col. (69) reportaron un aumento en el número de receptores para la Nt en la corteza y el estriado, y Uhl y Kuhar (93) los encontraron también elevados en la sustancia *nigra* de pacientes esquizofrénicos que recibían NLP. Desgraciadamente no los comparan con esquizofrénicos que no hubiesen recibido tratamiento. De hecho atribuyen su hallazgo a los antipsicóticos. Se desconoce la relevancia de las alteraciones detectadas en relación a este péptido; sin embargo, Nemeroff (62) ha propuesto que la Nt pudiera ser un antipsicótico endógeno.

La Somatostatina (SS). Este péptido se encuentra en cantidades apreciables en el hipocampo, la amígdala y la corteza temporal (28), y satisface los criterios para considerarlo un neurotransmisor (40) aunque se desconocen con detalle sus efectos fisiológicos en el SNC. Se le ha reportado como disminuido en el hipocampo de sujetos con esquizofrenia tipo II (28), y aumentado en las áreas corticales 12 y 32 de Brodmann (64). No se

conoce el significado de estos hallazgos. Para Ferrier y col. (42), el que se encuentre disminuido en el hipocampo de los pacientes con sintomatología negativa es una evidencia de un proceso degenerativo.

El factor liberador de la tiropropina (TRH). Su localización en el SNC es similar al anterior (64) y también satisface los criterios para considerarse como neurotransmisor (40). Las alteraciones reportadas en relación a este NT son paralelas a las de la SS (64).

El péptido intestinal vasoactivo (VIP). Se le ha reportado normal en la corteza entorrinal (68). Finalmente mencionaremos que Arregui y col. (3) han reportado que la enzima convertidora de angiotensina se encuentra disminuida en el estriado de pacientes esquizofrénicos que iniciaron la sintomatología en edades tempranas, ignorándose hasta el momento el significado del hallazgo.

GABA. Ante la evidencia de alteraciones en el sistema gabaérgico de pacientes con enfermedad coreica (8), así como la demostrada relación del sistema gabaérgico con la liberación de dopamina (DA) por las fibras nigroestriadas (43), varios autores han investigado el compuesto en cerebros de esquizofrénicos. Bird y col. (7) han encontrado que la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (DAG), enzima involucrada en la síntesis del GABA, en los cerebros de autopsia se relaciona con las condiciones *premortem* de los sujetos, y que bajo condiciones de enfermedad física prolongada su actividad disminuye. Inicialmente, en sus estudios con cerebros de esquizofrénicos (9) la reportaron disminuida; sin embargo, al corregirlos de acuerdo a las condiciones *premortem*, desaparecieron las diferencias con los controles (7). McGeer y McGeer (56) reportaron una disminución de la actividad de la enzima en el área 7 de Brodmann, la cisura calcarina y la ínsula. La concentración de GABA se ha reportado disminuida en el núcleo *accumbens* (84) de pacientes que habían iniciado la enfermedad antes de los 25 años. En este mismo grupo de pacientes se encontró un aumento en los niveles de DA en la misma región y en el caudado (54). Estos datos son congruentes con el supuesto de que hay una hiperactividad dopaminérgica a nivel límbico, condicionada por un incremento en la concentración y liberación de dopamina más que por una hipersensibilidad del receptor a la DA. Los receptores al GABA se encuentran aumentados en el núcleo caudado (66) y normales en la corteza frontal (5) y en el putamen (66). Los receptores a la benzodiazepina parecen ser normales en el caudado y en el putamen (56).

Monoaminas

Acetilcolina. Algunos autores han propuesto a la acetilcolina (ACh) como uno de los neurotransmisores involucrados en la producción de la sintomatología esquizofrénica (56, 81, 82, 22). McGeer y McGeer (56) encontraron niveles elevados de actividad colina-acetiltransferasa (CAT) y colinesterasa, enzimas de síntesis y degradación, respectivamente, en la amígdala, el caudado y el putamen de pacientes esquizofrénicos. Esto los lleva a pensar que pudiera existir una disminución en el

número de receptores colinérgicos centrales que condicionara el aumento compensatorio en la síntesis, liberación y degradación de la ACh, como en la corea de Huntington; sin embargo, los resultados de otros investigadores no apoyan su hipótesis. Los niveles de CAT se han reportado como altos (24) o disminuidos (7, 9), y los estudios de los receptores muscarínicos han mostrado un incremento en el número —aproximadamente el 20%— en el putamen (60) y densidades normales en el caudado (66) y en la corteza frontal (5). Así las cosas, hasta el momento los datos en los estudios *postmortem* no apuntan hacia un involucramiento importante del sistema colinérgico en la esquizofrenia.

Serotonina (5HT). Los investigadores que han centrado su atención en la 5HT parten de la evidencia de que la ingestión de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), agente serotoninomimético (49), produce un cuadro similar al de la esquizofrenia (83) y suponen que un aumento en la actividad serotoninérgica pudiera ser el factor clave en la génesis del cuadro esquizofrénico. Wimble y col. (101) han encontrado concentraciones bajas de 5HT en regiones tales como el hipotálamo, el hipocampo y el bulbo raquídeo; sin embargo, los autores no descartan del todo que los resultados sean producto del tratamiento neuroléptico o de la dieta. Otros autores (27, 19) reportan un aumento en las concentraciones de 5HT y del ácido 5 hidroxindolacético (5HIAA) en el putamen, en el *n. accumbens*, en el *globus pallidus*, en el área olfatoria medial y en el hipotálamo lateral. Crow y col. (19) consideran que sus datos son poco relevantes porque todos los pacientes tomaban NLP, en tanto que Farley y col. (77) proponen que esta alteración está involucrada en el aumento de sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, aunque el mecanismo queda poco claro. En otras regiones, las concentraciones del precursor, del 5TH, del 5HIAA y de otro metabolito de la vía alterna, la Kinurenina, son semejantes a las de los cerebros de sujetos SEM (41). Los receptores marcados con 5HT tritizada, S1 (49) son normales en el caudado y en el putamen (56). Los analizados con el desplazamiento de spiroperidol por cinancerina, S2 (41), se han reportado como aumentados en el *n. accumbens* (53). Los que se unen al LSD, probablemente S2 (49), en la corteza frontal, se han referido como disminuidos en cerca del 50% en un estudio (5), y como aumentados en otro (98), aunque debe señalarse que no se exploraron exactamente las mismas regiones en ambos y que en el primero las modificaciones eran similares en los pacientes con y sin tratamiento NLP, en tanto que en el segundo las alteraciones se presentaron en sujetos que no habían recibido NLP. La densidad de este tipo de receptores en el caudado y en el putamen parece ser normal (66). Es evidente que no existe una congruencia en los resultados que nos permita aceptar o rechazar la hipótesis serotoninérgica.

Norepinefrina (NE). En 1973, Wise y Stein (100), partiendo del supuesto de que las vías noradrenérgicas centrales están relacionadas con el placer y, por tanto, con la conducta y el pensamiento propositivo, y del conocimiento de que dos de los síntomas cardinales de la esquizofrenia son la anhedonia y las alteraciones

de conductas propositivas, elaboraron una hipótesis acerca del deterioro progresivo de estas vías en la esquizofrenia. Para apoyarla estudiaron la actividad de la dopamino-beta-hidroxilasa (DBH), última enzima en la síntesis de la NE, en cerebros de esquizofrénicos. Encontraron una reducción significativa de la actividad DBH en cerebros de 18 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia crónica, en comparación con la de 12 sujetos SEM. Estos resultados apoyaban su teoría, sin embargo, no se han logrado reproducir sus hallazgos (103, 19). Por el contrario, se han reportado de manera mas o menos constante concentraciones elevadas de NE en regiones tales como *n. accumbens*, *septum ventralis* y núcleo del lecho de la estría terminal (27, 26, 45, 106). En el hipotálamo se han reportado concentraciones altas (102) o normales (101, 19, 10, 11). Casi todos los autores están de acuerdo en que las diferencias regionales en las concentraciones de NE pueden ser debidas a técnicas diferentes en la recolección del material, especialmente en la delimitación de los núcleos. El aumento de las concentraciones cerebrales de NE es compatible con los reportes de niveles elevados de NE en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes esquizofrénicos (34, 32, 31). Debe recalarse que estas alteraciones solamente se hallan en pacientes con esquizofrenia paranoide.

En lo que respecta a la monoaminooxidasa que degrada a las catecolaminas intraneuronamente, los hallazgos de los estudios *postmortem* no son los que esperaríamos si nos basáramos en los múltiples reportes acerca de la disminución de la actividad de la enzima a nivel plaquetario en los pacientes esquizofrénicos (104). Exceptuando el reporte de Fowler y col. (30) acerca del aumento en la relación de actividad MAO B/ MAO A en cerebros de esquizofrénicos comparados con normales, no se han encontrado alteraciones significativas en la actividad de estas enzimas (75, 74, 19) en ninguna de las regiones exploradas, aun cuando se utilizaron varios sustratos.

En cuanto a los receptores adrenérgicos, parece existir únicamente un estudio al respecto, el cual no encuentra diferencias cualitativas ni cuantitativas entre los esquizofrénicos y las personas normales en los receptores beta adrenérgicos cerebrales (5). Llama la atención el escaso número de investigaciones al respecto, ya que algunos autores (38, 94) consideran a la NE como el NT más importante en la génesis de la sintomatología esquizofrénica. Recientemente, Kafka y Van Kammen (42) reportaron densidades normales de receptores alfa adrenérgicos plaquetarios en esquizofrénicos.

Dopamina. Los estudios a este respecto son, sin duda, los más numerosos. Ni las enzimas involucradas en su síntesis ni en su catabolismo parecen tener una actividad diferente en los cerebros de pacientes esquizofrénicos comparados con los de sujetos SEM (83, 19, 74, 71, 30). En cuanto a los niveles de la amina en tejidos cerebrales de pacientes esquizofrénicos, la información es contradictoria, pues mientras que algunos autores encontraron concentraciones significativamente altas en el *n. accumbens* (9, 7, 10, 11), en el *n. caudado* (19), en la sustancia perforada anterior (11, 7) y en el *septum ventral* (27), otros las encontraron normales en

estas mismas regiones (9, 67, 27, 101). Mackay y col. (55) detectaron concentraciones elevadas de DA en el *n. accumbens* y en el caudado sólo en el grupo de pacientes en quienes apareció la enfermedad antes de los 25 años. Recientemente Reynolds (72) reporta que, a diferencia de lo que sucede con otros NT, las concentraciones de la amina en los cerebros de esquizofrénicos no son simétricas. Específicamente, las concentraciones en la amígdala izquierda de los cerebros de esquizofrénicos son significativamente más altas que las que se encuentran en la misma región en cerebros de sujetos SEM; en cambio, la diferencia en las concentraciones de DA en la amígdala derecha entre ambos grupos es baja. En contraste, las concentraciones de DA en el cuerpo estriado, o de NE en esta misma región y amígdala, no presentan este patrón asimétrico. El autor piensa que sus datos apoyan la hipótesis de Flor-Henry acerca del involucramiento de un lóbulo temporal izquierdo disfuncional en la génesis de la esquizofrenia. Estos hallazgos, además, son congruentes con la evidencia neurofisiológica y neuropsicológica (91) de patrones asimétricos de respuesta en estos pacientes y con los reportes de una aparente acción selectiva de los NLP en el hemisferio izquierdo (39). Tanto los datos de Mackay y col. (54) como los de Reynolds (72) pueden explicar las incongruencias en los resultados de investigaciones anteriores. Los niveles de los metabolitos depaminérgicos, del ácido homovanílico (HVA) y del desoxifenilacético (DOPAC) en los cerebros de esquizofrénicos se han encontrado normales (27, 101, 67) o disminuidos (4).

Sin lugar a dudas, uno de los aspectos más interesantes de la investigación neuroquímica en cerebros de esquizofrénicos es el concerniente al receptor dopaminérgico. Actualmente se sabe que existen tres tipos de receptores a la DA en el SNC de los mamíferos (16, 35, 89). Su denominación y principales características son: D1: asociado a la adenilciclase; baja afinidad para agonistas y antagonistas; postsináptico en las neuronas intraestriales; se desconoce su función en el SNC; se marca con tioxantenos radioactivos. D2: inhibe o no modifica a la adenilciclase; alta afinidad para los antagonistas; un componente de baja afinidad y otro de alta afinidad para los agonistas (en ocasiones llamado D4 por otros autores, 76, 79); inhibe la liberación de prolactina por la hipófisis; media las respuestas conductuales dopaminérgicas y su antagonismo por los NLP; se le encuentra en neuronas intraestriales, fibras corticoestriadas y estructuras límbicas; se marcan con butirofenonas y benzamidas. D3: no modifica la adenilciclase; afinidad alta para agonistas y baja para antagonistas; se discute su papel autorregulatorio de las neuronas dopaminérgicas; se le encuentra en neuronas intraestriales y fibras nigroestriadas.

El primer estudio de receptores en cerebros de esquizofrénicos se realizó en 1975 por Carenzi y col. y precisamente se refiere a receptores dopaminérgicos. Estudiaron la producción de AMP-cíclico, activada por DA en homogeneizados de núcleo caudado, en 9 pacientes esquizofrénicos y 7 controles, no encontrando diferencias. A partir de entonces se sucedieron con rapidez varios estudios con ligandos radioactivos. Los resulta-

dos de éstos no han sido del todo concordantes. Por un lado, los primeros estudios prestaban poca atención al manejo farmacológico *premortem*, y aunque posteriormente casi todos los estudios dividieron sus grupos de esquizofrénicos en grupos que tomaban neurolépticos (NLP +) y grupos que no los tomaban (NLP-), la definición de estos últimos ha sido variable con periodos que oscilan entre un mes previo al fallecimiento, un año, o con ausencia total de exposición al neuroléptico. Es importante este dato porque los estudios en animales han demostrado un aumento en el número de receptores a la DA (D2) con la administración crónica de neuroléptico, incremento que puede persistir hasta un mes después de suspendido el fármaco (60).

La mayor parte de los autores ha reportado un incremento en la densidad de receptores D2 en el núcleo caudado, en el putamen y en el *n. accumbens* en cerebros de esquizofrénicos (66, 19, 48, 47, 46, 17, 67), tanto en los cerebros de los pacientes NLP- como en los de los NLP + (67, 47, 46, 17). Sin embargo, Mackay y col. (53, 42) sólo encontraron un incremento en el grupo NLP +, mientras que Reynolds y col. (73) los reportan disminuidos en el putamen de pacientes NLP-, y normales en el de los NLP +. Se ha intentado explicar estas incongruencias (78) arguyendo que estos dos últimos grupos pudieran tener defectos en la técnica de preparación de las muestras, vg. degradación *postmortem* de receptores y uso de desplazadores no radiactivos inadecuados.

El grupo inglés de T. J. Crow es el único que ha realizado estudios de unión a receptores D1 en cerebros de esquizofrénicos (17, 21), no encontrando diferencias entre éstos y los de sujetos SEM.

Por otra parte, a pesar de que existe una aceptación casi universal acerca de la hipótesis de la disquinesia tardía como un fenómeno de hipersensibilidad dopaminérgica secundario al uso crónico de NLP (44), no existe más de un estudio *postmortem* en cerebros de pacientes esquizofrénicos con esta complicación (21). En éste, se comparan las densidades de receptores D1 y D2 en el cuerpo estriado de un grupo de 12 esquizofrénicos (6 con disquinesia tardía y 6 sin ella) y un grupo control SEM y sin movimientos anormales. Los subgrupos esquizofrénicos con y sin disquinesia no se diferenciaron entre sí, pero ambos grupos mostraron un aumento en el número de receptores D2 en relación a los controles.

Es evidente que los resultados de los estudios neuro-

químicos en cerebros de esquizofrénicos no han mostrado la consistencia necesaria para solucionar las interrogantes acerca de la etiología y fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, algunos puntos parecen mas sólidos: las altas concentraciones de NE en las estructuras límbicas de los esquizofrénicos paranoides, y el aumento en la densidad de receptores D2 en el cuerpo estriado y en el *n. accumbens* de los esquizofrénicos en general. Por otro lado, las evidencias de que las concentraciones de neurotransmisores y sus metabolitos pueden ser distintas en los individuos esquizofrénicos dependiendo de la edad de inicio de la sintomatología, o que pueden no ser simétricas en ambos hemisferios, pueden ayudar a explicar las incongruencias en los resultados. Además, es posible que las alteraciones encontradas en los sistemas monoaminérgicos sean sólo un epifenómeno resultante de alteraciones en los sistemas peptidérgicos o en los que utilizan aminoácidos como NT, los cuales apenas empiezan a ser explorados.

Conclusiones

La alteración anatomopatológica más frecuentemente reportada es la gliosis, seguida por otros cambios inespecíficos compatibles con un proceso de daño crónico. Las anormalidades neuroquímicas más constantemente referidas son el aumento de la concentración de NE cerebral en los esquizofrénicos paranoides y el aumento en la densidad de receptores D2 en el cuerpo estriado y en el *n. accumbens*. Las evidencias revisadas apoyan fuertemente la idea de que probablemente lo que denominamos genéricamente como esquizofrenia sea un grupo heterogéneo de entidades que se manifiestan con una sintomatología común. El modelo propuesto por T.J. Crow (18), que clasifica a la esquizofrenia en tipo I y II con sintomatología positiva y negativa, respectivamente, es convincentemente congruente con los datos mas sólidos aportados por los estudios *postmortem*; esto es, el tipo I con síntomas productivos se puede explicar por un hiperfuncionamiento dopaminérgico que, por tanto, responde a los NLP; en tanto que el tipo II, explicado por las lesiones gliósicas y degenerativas, es insensible a los medicamentos. Ambos tipos pueden coexistir en un mismo paciente. Sin embargo, faltan por explorar muchos otros sistemas de neurotransmisión que bien pudieran explicar la heterogeneidad neuroquímica, neuropatológica y clínica de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRECHT D, TORREY E F, BOONE E, HICKS J T, DAVID N: Raised cytomegalovirus antibody level in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Lancet* 2:769-772, 1980.
2. AVERBACH P: Lesions of the Nucleus Ansae Peduncularis in Neuropsychiatric Disease. *Arch Neurol* 38: 230-235, 1981.
3. ADRIAN T E: 1982. Citado en (45).
4. BACOUPOULOS N C, SPOKES E G, BIRD E D, ROTH: Antipsychotic Drug Action in Schizophrenic Patients. Effect on Cortical Dopamine Metabolism After Long Term Treatment. *Science* 205: 1405-1407, 1979.
5. BENNETT J P, ENNA S J, BYLUND D V, GILLIN J C, WYATT R J, SNYDER S H: Neurotransmitters Receptors in Frontal Cortex of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 36: 927-934, 1979.
6. BIGELOW L B, NASRALLAH H A, RAUSCHER F P: Corpus Callosum Thickness in Chronic Schizophrenia. *Brit J Psychiat* 142: 284-287, 1983.

7. BIRD E D: A brain tissue resource center to promote research in schizophrenia. En: *Perspective in Schizophrenia Research*. Baxter and Melnechuk ed. Raven Press Nueva York, pp. 401-419, 1980.
8. BIRD E D, IVERSEN L L: Huntington Chorea: Postmortem Measurement of Glutamic Acid Decarboxylase, Choline-acetyltransferase and Dopamine in Basal Ganglia. *Brain* 97: 457-472, 1974.
9. BIRD E D, BARNES J, IVERSEN L L, SPOKES E G, MACKAY A V, SHEPERD M: Increased brain DA and reduced glutamic acid decarboxylase and choline-acetyl-transferase activity in schizophrenia and related psychoses. *Lancet* 2: 1157-1159, 1977.
10. BIRD E D, SPOKES E G, IVERSEN L L: Brain Norepinephrine and Dopamine in Schizophrenia. *Science* 204: 93-94, 1979.
11. BIRD E D, SPOKES E G, IVERSEN L L: Increased Dopamine Concentration in Limbic Areas of Brain from Patients Dying with Schizophrenia. *Brain* 102: 347-360, 1979.
12. BOGERTS B, HANTSCH J, HERZER M: A morphometric Study of the Dopamine Containing Cell Groups in the Mesencephalon of Normals, Parkinson Patients and Schizophrenics. *Biol Psychiat* 18: 951-969, 1983.
13. CARENZI A, GILLIN J C, GUIDOTTI A, SCHWARTZ M A, TRABUCCHI M, WYATT R J: Dopamine-Sensitive Adenylcyclase in Human Caudate Nucleus. *Arch Gen Psychiatry* 32: 1056-1059, 1975.
14. CARLSSON A: Does dopamine play a role in schizophrenia?. *Psychol Med* 7: 583-597, 1977.
15. COLON E J: Quantitative cytoarchitectonics of the cerebral cortex in schizophrenic dementia. *Acta Neuropathol* 20: 1-10, 1972.
16. CREESE I, LEFF S E: Dopamine Receptors: A classification. *J Clin Psychopharmacol* 2: 329-335, 1982.
17. CROSS A J, CROW T J, OWEN F, Y COLS: 3H-Flupenthixol in Postmortem Brains of Schizophrenics: Evidence for a Selective Increase in Dopamine D2 Receptors. *Psychopharmacol* 74: 122-124, 1981.
18. CROW T J: The Biology of Schizophrenia. *Experientia* 38: 1275-1282, 1982.
19. CROW T J, BAKER H F, CROSS A J, JOSEPH H M, LOFTHOUSE R, LONGDEN A, OWEN F, RILEY G J, GLOVER V, KILLPACK W S: Monoamine Mechanism in Chronic Schizophrenia: Postmortem Neurochemical Findings. *Br J Psychiat* 134: 249-256, 1979.
20. CROW T J, JOHNSTONE E C, DEALKIN J P, LONGDEN A: Dopamine and Schizophrenia. *Lancet* 2: 563-566, 1976.
21. CROW T J, CROSS A J, JOHNSTONE E C, OWEN F, OWENS D G, WADDINGTON J L: Abnormal Involuntary Movements in Schizophrenia: Are They Related to the Disease Process or Its Treatment? Are They Associated with Changes in Dopamine Receptors? *J Clin Psychopharmacol* 2: 336-340, 1982.
22. DAVIS K L, BERGER P A, HOLLISTER L E, BARCHAS J D: Cholinergic Involvement in Mental Disorders. *Life Sci* 22: 1865-1872, 1978.
23. DOM R, DESAEDELERR J: 1981. Citada en 1 y 3.
24. DOMINO E F, KRAUSE R R, BOWERS J: Various Enzymes involved with Putative Neurotransmitters. *Arch Gen Psychiatry* 29: 195-201, 1973.
25. FARLEY I J, HORNYKIEWICZ O: Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. *Brain Res* 126: 53-62, 1977.
26. FARLEY I J, PRICE K S, McCULLOUGH E, DECK J H, HORDYNSKI W W, HORNYKIEWICZ O: Norepinephrine in Chronic Paranoid Schizophrenia: Above Normal Levels in Limbic Fore-Brain. *Science* 200: 456-458.
27. FARLEY I J, SHANNAK K S, HORNYKIEWICZ O: Brain Monoamine Changes in Chronic Paranoid Schizophrenia and their Possible Relation to Increased Dopamine Receptor Sensitivity, En: *Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones*. ed. Pepeu G, Kuhar M J y Enna S J. Raven Press Nueva York, p.p. 427-433, 1980.
28. FERRIER I N, ROBERTS G W, CROW T J, JOHNSTONE E C, OWENS D G C, Y COLS: Reduced Cholecystokinin--Like and Somatostatin Like Immunoreactivity in Limbic Lobe is Associated with Negative Symptoms in Schizophrenia. *Life Sci* 33: 475-482, 1983.
29. FISMAN M: The Brainstem in Psychosis. *Br J Psychiat* 126: 414-422, 1975.
30. FOWLER C J, CARLSSON A, WINBLAD B: Monoamine Oxidase A and B Activities in the Brain Stem of Schizophrenics and non Schizophrenics Psychotics. *J Neural Trans* 52: 23-32, 1981.
31. GATTAZ W F, RIEDERER P, REYNOLDS G P, GATTAZ D, BECKMANN H: Dopamine and Noradrenaline in the CSF of Schizophrenic Patients. *Psychiat Res* 8: 243-250, 1983.
32. GATTAZ W F, WALDMEIER P, BECKMANN H: CSF Monoamine Metabolites in Schizophrenic Patients. *Acta Psychiat Scan* 66: 350-360, 1982.
33. GOLDBLOOM D S: Endogenous Opiates and Schizophrenia: Directions in Clinical Research. *Can J Psychiat* 29: 355-360, 1984.
34. GOMES U C, SHANLEY B C, POTGRETER L, ROUX J T: Noradrenergic Overactivity in chronic schizophrenia: Evidence based on CSF noradrenaline and Cyclic Nucleotide Concentrations. *Br J Psychiat* 137: 340-351, 1980.
35. GRIGORIADIS D, SEEMAN P: The Dopamine/Neuroleptic Receptor. *Can J Neurol Sci* 11: 108-113, 1984.
36. HEATH R G, FRANKLIN D E, SHRABERG D: Gross pathology of cerebellum in patients diagnosed and treated as functional psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis* 167 (10): 585-592, 1979.
37. HOKFELT T, JOHANSSON O, JUNGDAHL A, LUNDBERG J M, SCHULTZBERG M: Peptidergic Neurones. *Nature* 284: 515-521, 1980.
38. HORNYKIEWICZ O: Brain Cathecolamines in schizophrenia. A Good Case for Noradrenaline. *Nature* 299: 484-486, 1982.
39. JERUSSI T P, TAYLOR C A: Bilateral Asymmetry in Striatal Dopamine Metabolism: Implications for

- Pharmacotherapy of Schizophrenia. *Brain Res* 246: 71-75, 1982.
40. IVERSEN L L: Amino acids and Peptides: fast and slow chemical signals in the nervous System. *Proc R Soc Lond B* 221: 245-260, 1984.
 41. JOSEPH M H, BAKER H F, CROW T J, RILEY G J, RISBY D: Brain Tryptophan Metabolism in Schizophrenia: A Postmortem Study of Metabolites on the Serotonin and Kynurenine Pathways in Schizophrenia and Control Subjects. *Psychopharmacol* 62: 279-285, 1979.
 42. KAFKA M S, VANKAMMEN D P: Alfa-Adrenergic Receptor Function in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 40: 264-270, 1983.
 43. KIM J S: Transmitters for the Afferent and Efferent Systems of the Neostriatum and their Possible Interactions. *Adv Biochem Psychopharmacol* 19: 217-232, 1978.
 44. KLAWANS H L, GOETZ C G, PERLIK S: Tardive Dyskinesia: review and update. *Am J Psychiatry* 137: 900-908, 1980.
 45. KLEINMAN J E: 1981. Citado en (83).
 46. LEE T, SEEMAN P: Elevation of Brain Neuroleptic /Dopamine Receptors in Schizophrenia. *Am J Psychiat* 137: 191-197, 1980.
 47. LEE T, SEEMAN P: Abnormal Neuroleptic/DA Receptors in Schizophrenics. En: *Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones*, ed Pepeu G, Kuhar M J, Enna S J, Raven Press. Nueva York, p.p. 435-450, 1980.
 48. LEE T, SEEMAN P, TOURELLOTTE W W, FARLEY I J, HORNYKIEWICZ O: Binding of 3H-Neuroleptics and 3H-Apomorphine in Schizophrenic Patients. *Nature* 274: 897-900, 1978.
 49. LEYSEN J: Problems in *in vitro* receptor binding studies and identification and role of serotonin receptor site. *Neuropharmacol* 23: 247-254, 1984.
 50. LIBRIKOVA H: Schizophrenia and Viruses: Principles of Etiologic Studies. *Avd Biol Psychiatry* 12: 21-51, 1983.
 51. LUCHINS D J, MORIHISA J M, WEINBERG D R, WYATT R J: Cerebral Asymmetry and Cerebellar Atrophy in Schizophrenia: A Controlled Postmortem Study. *Am J Psychiat* 138 (11): 1501-1503, 1982.
 52. LUCHINS D J, WEINBERGER D R, WYATT R J: Schizophrenia and Cerebral Asymmetry Detected by computed tomography. *Am J Psychiat* 139: 753-757, 1982.
 53. MACKAY A V, DOBLE A, BIRD E D, SPOKES E G, QUIK M, IVERSEN L L: 3H-Spiperone Binding in Normal and Schizophrenic Postmortem Human Brain. *Life Sci* 23: 527-532, 1978.
 54. MACKAY A V, IVERSEN L L, ROSSER M, SPOKES E G, BIRD E D, ARREGUI A, CREESE I, SNYDER S H: Increased Brain Dopamine and DA-Receptors in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 991-997, 1982.
 55. MANBERG P J, NEMEROFF C B, IVERSEN L L, ROSSER M N, KIZER J S, PRANGE A J: Human Brain Distribution of Neurotensin in Normals, Schizophrenics and Huntington's Choreics. *Ann NY Acad Sci* 400: 354-367, 1982.
 56. McGEER L P, McGEER E G: Possible Changes in Striatal and Limbic Systems in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 34: 1319-1323, 1977.
 57. McGEER E G, STAINES W A, McGEER L: Neurotransmitters in the Basal Ganglia. *Can J Neurol Sci* 11: 89-99, 1984.
 58. MIYAKAWA T, SUMIYOSHI S, DESHIMARU M, SUZUKI T, TOMANARI H, YASUOKA F, TATESU S: Electron microscopic study on schizophrenia. *Acta Neuropathol* 20: 67-77, 1972.
 59. MUESER T, DYSKEN M W: Narcotic Antagonists in Schizophrenia: A Methodological Review. *Schizophrenia Bull* 9 (2): 213-225, 1983.
 60. MULLER P, SEEMAN P: Dopaminergic Supersensitivity after Neuroleptics: Time-Course and Specificity *Psychopharmacol* 60: 1-11 1978.
 61. NASRALLAH H A, McCALLEY-WHITTERS M, BINGELOW L B, RAUSCHER F D: A Histological Study of the Corpus Callosum in Chronic Schizophrenia. *Psychiat Res* 8: 251-260, 1983.
 62. NEMEROFF C B: Neurotension: Perchance an endogenous neuroleptic? *Biol Psychiatry* 15: 283-302, 1980.
 63. NEMEROFF C B, KALIVAS P W, PRANJE A J: Interaction of Neurotensin and Dopamine in Limbic Structures. En: *Catecholamines: Neuropharmacology and Central Nervous System— Theoretical Aspects*. Alan R Liss Inc. Nueva York, pp. 199-206. 1984.
 64. NEMEROFF C B, YOUNGBLOOD W W, MANBERG P J, PRANGE A J, KIZER J S: Regional Brain Concentrations of Neuropeptides in Huntington's Chorea and Schizophrenia. *Science* 221: 972-975, 1983.
 65. NIETO D, ESCOBAR A: Major Psychosis. En: Minkler J ed. *Pathology of the Nervous System*. McGraw-Hill, Nueva York, pp. 2654-2665, 1972.
 66. OWEN F, CROSS A J, CROW T J, LOFTHOUSE R, POULTER M: Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiat Scan.* suppl 291: 20-27, 1981.
 67. OWEN F, CROW T J, POULTER M, CROSS A J, LONGDEN A, RILEY G J: Increased Dopamine Receptor Sensitivity in Schizophrenia. *Lancet* 2: 223-225, 1978.
 68. PERRY H P, DOCKRAY G J, DIMALINE R, PERRY E K, BLESSED G, TOMLINSON B E: Neuropeptides in Alzheimer Disease, Depression and Schizophrenia. A Postmortem Analysis of VIP and CCK in Cerebral Cortex. *J Neurol Sci* 51: 465-472, 1981.
 69. QUIRION R, EVERIST H, PERT A: Nigrostriatal dopamine terminals bear neurotensin receptors but mesolimbic do not. *Soc Neurosci* 8: 582, 1982.
 70. RESINE T D, ROSSOR M, SPOKES E, IVERSEN L L, YAMAMURA H I: Opiate and Neuroleptic Receptor Alterations in Human Schizophrenics Brain Tissue. En: *Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones*, Pepeu G, Kuhar M J, Enna S J ed. Raven Press, Nueva York, pp. 443-450, 1980.

71. REVELEY M A, GLOVER V, SANDLER M, SPOKES E G: Brain monoamine Activity in Schizophrenics and Controls. *Arch Gen Psychiatry* 38: 663-665, 1981.
72. REYNOLDS G P: Increased concentrations and lateral asymmetry of amigdala dopamine in schizophrenia. *Nature* 305: 527-529, 1983.
73. REYNOLDS G P, REYNOLDS L M, RIEDERER P, JELLINGER K, GABRIEL E: Dopamine Receptors and Schizophrenia: Drug Effect or Illness? *Lancet* 2: 1251, 1980.
74. SCHWARTZ M A, AIKENS H M, WYATT R J: Monoamine Oxidase Activity in Brains from Schizophrenic and Mentally Normal Individuals. *Psychopharmacol* 38: 319-328, 1974.
75. SCHWARTZ M A, WYATT R J, YOUNG H Y, NETT N H: Multiple Forms of Monoamine Oxidase in Schizophrenic and Normal Individuals. *Arch Gen Psychiatry* 37: 557-560, 1974.
76. SCHWARTZ J C, SOKOLOFF P, MARTRES M P, PROTAIS P, CASTENTIN J, BOUTHENET M L, SALES N: Distinction of Dopamine Receptors well Recognized by Autopsychotic Agents: Binding, Autoradiographic and Behavioral Studies. *Acta Pharmaceut Suecica suppl* 1: 47-59, 1983.
77. SCHEIBEL A B, KOVELMAN J A: Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biol Psychiat* 16: 101-102, 1980.
78. SEEMAN P: Dopamine Receptors in Postmortem Schizophrenic Illness. *Lancet* 1: 1319-1320, 1981.
79. SEEMAN P: Brain Dopamine Receptors. *Pharm Rev* 32: 229-313, 1980.
80. SIEGEL A: Anatomical and functional differentiation within the Amygdala-Behavioural State Modulation. *Neurol & Neurobiol* 12: 299-423, 1984.
81. SINGH M M, KAY S R: Nosological and Prognostic Distinctions in Schizophrenia: Pharmacological Validation in Terms of Therapeutic Antagonism Between Anticholinergic Antiparkinsonism Drugs and Neuroleptics. *Neuropsychobiol* 4: 288-304, 1978.
82. SINGH M M, KAY S R: Therapeutic Antagonism Between Anticholinergic Antiparkinson Agents and Neuroleptics in Schizophrenia. *Neuropsychol* 5: 74-86, 1979.
83. SNYDER S H: Schizophrenia. *Lancet* 2: 910-973, 1982.
84. SPOKES E G, GARRETT N J, RESSOR M N: Distribution of GABA in postmortem Brain Tissue from Control, Psychotic and Huntington's Chorea. *J Neurol Sci* 48: 303-313, 1980.
85. STEVENS R J: Neuropathology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1131-1139, 1982.
86. STEVENS R J: Neuropathology of Schizophrenia. *Psychol Med* 12: 695-700, 1982.
87. STEVENS J R, ALBRECHT P, GODFREY L, KRAUTHAMMER E: Viral antigen in the brain of Schizophrenic patients? *Adv Biol Psychiatry* 12: 76-96, 1983.
88. STEVENS J R, LA GLOSS J M, ALBRECHT P, YOLKEN R, WANG Y N: A search for Cytomegalovirus and Herpes Viral Antigens in Brains of Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiat* 41: 795-801, 1984.
89. STOOFF J C: Dopamine Receptors in the Noestrium: Biochemical and Physiological Studies. *ACS Symposium Series* 224: 117-145, 1983.
90. TATESU S: A contribution to the morphological background of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 3: 558-571, 1984.
91. TAYLOR M A, ABRAMS R: Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 141: 196-201, 1984.
92. TORREY E F, YOLKEN R H, WI FREY C J: Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immuno assay. *Science* 216: 892-894, 1982.
93. UHL G R, KUCHAR M J: Chronic Neuroleptic Treatment Enhances Neurotensin Receptor Binding in Human and Rat Substantia Nigra. *Nature* 309: 350-352, 1984.
94. VANKAMMEN D P, ANTELMAN S: Impaired Noradrenergic Transmission in Schizophrenia? *Life Sci* 34: 1403-1413, 1984.
95. WEINBERGER D R, GOLDSTEIN D P, BERNSTEIN M: Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet* 1: 718-719, 1979.
96. WEINBERG R D, KLEINMAN F J, LUCHINS D J, BINGELOW L B, WYATT R J: Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiat* 137 (3): 359-361, 1980a.
97. WEINBERG R D, WAGNER R L, WYATT R J: Neuropathological studies of schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Bull* 9 (2): 193-212, 1983.
98. WHITAKER P M, CROW T J, FERRIER I N: Tritiated LSD Binding in Frontal Cortex in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 38: 278-280, 1981.
99. WILDI E, LINDER A, COUSTOULAS G: Schizophrenia et involution cerebrale senile. *Psychiat Neurol* 154: 1-26, 1967.
100. WILK S, STANLEY M: Dopamine Metabolites in Human Brain. *Psychopharmacol* 57: 77-81, 1981.
101. WISE C D, STEIN L: Dopamine beta-hydroxylase Deficits in the Brains of Schizophrenic Patients. *Science* 181, 368-370.
102. WINBLAD B, BUTCH G, GOTTFRIES C G, ROSS B E: Monoamines and Monoamine Metabolites in Brains from Demented Schizophrenics. *Acta Psychiat Scand* 60: 17-28, 1979.
103. WYATT R J, POTKIN S G, KLEINMAN J E, WEINBERG R D, LUCHINS D J, JESTE D V: The Schizophrenia Syndrome. Examples of Biological Tools for Subclassification. *J Nerv Men Dis* 169: 100-112, 1981.
104. WYATT R J, SCHWARTZ M A, ELDERY E, BARCHAS S D: Dopamine beta-Hydroxylase activity in Brains of Chronic Schizophrenic Patients. *Science* 187: 368-370, 1975.
105. WYATT R J, POTKIN S G, MURPHY D L: Platelet Monoamine Oxidase Activity in Schizophrenia: A review of the data. *Am J Psychiat* 136: 377-385, 1979.