

ACTUALIZACION POR TEMAS

Los marcadores biológicos de la esquizofrenia y otras psicosis*

Hans Hippus**
F. Müller-Spahn**

Título original: **Biological markers of schizophrenia and other psychoses**

Summary

Biological psychiatric investigation has become a central goal in psychiatric research since the last years of the 19th Century, when research for the biological markers for the functional psychoses was started by Kraepelin.

At the beginning, research for biological markers was intended for the purpose of depurating psychiatric diagnoses and finding a theory for these illnesses. Specific markers of diseases were searched for, parameters which would permit the identification of different types of depression or which might make it easier to diagnose schizophrenia. It was hoped that etiology would thus be established, or at least an element related to pathogenesis. However, only markers which might reveal a predisposition, but which cannot be related to the etiopathogenesis, will probably be found.

Up to now, only the concept of trait marker, which refers to unvariable findings observed in patients with endogenous mental dysfunctions in the acute phase or in its remission, has been established; and state markers, which indicate that it will appear in different degrees only while the symptomatology of the disease is present.

The most widely studied state marker is the dexamethasone suppression test, which varies in depression, but not only in this psychiatric dysfunction. Patients with *anorexia nervosa* and acute weight loss are also non suppressors. This test has been found to be an accurate predictor of the response to treatment and of recidivism.

There are other tests, such as the clonidine test suggested by Matussek, for investigating the sensibility of adrenergic central receptors by means of the response of the growth hormone in depression, which acts as state marker, as it is not only abnormal while the depressive symptoms are present, but also in the free intervals.

Laakmann developed another stimulation test with desimipramine, which characterizes the sensibility of the central alpha-2 receptor.

Investigations in schizophrenia with apomorphine, a central action dopaminergic agonist which at low doses causes an important increase of growth hormone secretion, have been carried out.

Ackenheil and Bondy studied the union of different ligands marked to alpha-2 receptors on thrombocytes, beta-2 on granulocytes and binding sites on spiroperone in lymphocytes. Regarding the binding capacity observed in untreated schizophrenic patients, there was significant increase in binding of spiperone to lymphocytes, when compared to normal controls, which remained on a constant level during drug free remission period. This may suggest that we are dealing with a trait marker more than with a state marker. In beta-2 receptors the changes observed can be interpreted as a decrease in the number of receptors. Alterations in alpha-2 receptors were less distinctive.

Apart from studying the patients, their normal parents were also investigated. It was found that they had a significantly increased density of the spiperone binding sites.

We hope that a genetically determined vulnerability marker of schizophrenia has been found.

Resumen

La investigación psiquiátrica biológica ha evolucionado en forma muy importante desde Kraepelin, a fines del siglo pasado, hasta el momento actual, en que se están buscando los llamados marcadores biológicos de las psicosis funcionales.

La búsqueda de marcadores biológicos tuvo en un principio el fin de depurar los diagnósticos psiquiátricos y, fundamentalmente, encontrar una teoría respecto a estas enfermedades. En un principio se buscaban marcadores específicos de enfermedad, parámetros que permitieran determinar los diferentes tipos de depresión o que facilitarían el diagnóstico de la esquizofrenia. Se esperaba que por este medio se pudiera establecer la etiología o, cuando menos, contar con un elemento relacionado con la patogénesis. Dado el estado actual de la investigación, parece probable que sólo se encuentren marcadores que puedan señalar la predisposición y que podrían no estar relacionados con la etiopatogénesis.

En este momento se han establecido los conceptos de *marcador de rasgo*, que se refiere a los hallazgos invariables que pueden observarse en los pacientes con trastornos mentales endógenos en la fase aguda, y aún en su remisión; y el de *marcador de estado*, que indica que sólo va a manifestarse en grado variable mientras esté presente la sintomatología de la enfermedad.

Uno de los marcadores de estado que ha sido ampliamente estudiado es la prueba de supresión con dexametasona, que se encuentra alterada en la depresión y que no es específica para este trastorno psiquiátrico, pues se ve alterada por las modificaciones en el peso y en la *anorexia nervosa*. Esta prueba ha sido utilizada como un predictor bastante atinado de respuesta al tratamiento, así como de la recaída.

Hay otras pruebas, como la propuesta por Matussek, con clonidina, que investiga la sensibilidad de los receptores adrenérgicos centrales por medio de la respuesta de la hormona de crecimiento en la depresión, y que se comporta como un marcador de estado, pues no sólo es anormal mientras los síntomas depresivos están presentes, sino también en el intervalo libre de ellos.

Laakmann desarrolló una prueba más de estimulación, que caracteriza la sensibilidad del receptor alfa-2 central por medio de la aplicación de desimipramina.

Los autores han hecho investigaciones en la esquizofrenia, con apomorfina, un agonista dopaminérgico con acción central que a dosis bajas ocasiona una elevación significativa de la secreción de la hormona de crecimiento.

Ackenheil y Bondy realizaron estudios sobre la unión de diferentes ligandos marcados a receptores alfa-2 de plaquetas, beta-2 de granulocitos y sitios de unión de la spiroperona en linfocitos. En cuanto a la capacidad de unión observada en los pacientes esquizofrénicos sin tratamiento, hubo un incremento significativo en la unión de la spiroperona a los linfocitos al compararlo con controles normales, el cual permaneció constante en la remisión, lo que puede sugerir que se trata de un marcador de rasgo, más que de estado. En los receptores beta-2 se observaron cambios que pueden interpretarse como una disminución en el número de receptores. Las alteraciones en los receptores alfa-2 fueron menos claras.

Además de estudiar a los pacientes, se investigó a sus padres, quienes mostraron alteraciones similares a las de los pacientes en cuanto a los sitios de unión para la spiroperona.

Estos hallazgos sugieren la posibilidad de haber encontrado un marcador de vulnerabilidad para la esquizofrenia, determinado genéticamente.

* Texto presentado en la reunión conmemorativa del 25 aniversario de la APM. Traducido por Enrique Chávez León.

** Departamento de Psiquiatría. Universidad de Munich, República Federal Alemana.

En los últimos diez años, la búsqueda de marcadores biológicos para las enfermedades psiquiátricas, y especialmente para las psicosis endógenas, se ha convertido en la meta central de la investigación psiquiátrica en todo el mundo. Paralelamente a este desarrollo en la investigación, se está llevando a cabo una síntesis en la práctica terapéutica, con lo que la dimensión biológica somática se ha ido integrando, en mucho mayor grado que en el pasado, dentro de la psiquiatría de orientación unilateral psicodinámica y sociodinámica. En este campo de la investigación, la búsqueda de marcadores biológicos para las psicosis endógenas tiene particular importancia^{3, 24}.

No viene al caso tratar de hacer una revisión de los hallazgos interesantes, pero a menudo controvertidos, de los diferentes grupos de investigación en los últimos años¹, de manera que enfocaremos sólo un par de ejemplos y nos referiremos principalmente a los resultados de las investigaciones realizadas en la Clínica Psiquiátrica de Munich.

En la psiquiatría, la investigación biológica de la esquizofrenia comenzó con Emil Kraepelin¹⁶ a fines del siglo pasado y desde entonces ha sido continuada bajo una perspectiva nosológica. Desde 1900 se han llevado a cabo numerosos estudios para descubrir la "causa somática" de la "esquizofrenia". Aunque los esfuerzos han sido intensos, han pasado más de 80 años y no ha sido posible identificar las bases somáticas de la esquizofrenia con métodos morfológicos, neuro y psicofisiológicos, endocrinológicos o bioquímicos. Por mucho tiempo la investigación somática en la esquizofrenia fue particularmente difícil, debido a que las hipótesis iniciales fueron, casi sin excepción, muy especulativas.

¿Qué es un marcador biológico, este gran objetivo en la investigación de la esquizofrenia?

El concepto ha sido usado en genética desde fines de los años sesenta. Originalmente sólo fueron llamados marcadores aquellos componentes medibles y cuantificables descubiertos en la sangre por métodos bioquímicos o inmunológicos que pudieran encontrarse asociados con especificidad y sensibilidad a ciertos parámetros genéticamente determinados. Cuando se encontraban asociados a enfermedades a las que se les daba, cuando menos parcialmente, una causa genética, se hablaba de marcadores de enfermedad. Los marcadores no tienen, necesariamente, una relación directa con la etiología o la fisiopatología de la enfermedad que señalan. Los genes que expresan al marcador y a la enfermedad pueden estar estrechamente asociados¹⁰.

Este concepto de marcador, aunque se originó en genética, se extendió rápidamente en forma considerable, a menudo a tal grado, que se llegó a utilizar la expresión "marcador" en lugar de "criterio diagnóstico". Hoy en día se ha vuelto una práctica común llamar "marcadores" a las alteraciones morfológicas detectables en el cerebro (por ejemplo, con la tomografía computarizada o la espectrometría de resonancia magnética nuclear), e interpretarlas como hallazgos etiológicamente importantes. La aplicación del término "marcador" es incorrecta. Los "marcadores" pueden no tener una asociación *a priori* con la fisiopatología de la enfermedad, pueden estar sólo coexistiendo con ella, como lo han demostrado los estu-

dios genéticos. Uno podría suponer que tal asociación genética pudiera encontrarse para la ceguera a los colores rojo-verde (daltonismo) y la psicosis maniaco-depresiva bipolar. Sin embargo esta relación no es cierta. En forma similar, numerosos estudios no fueron capaces de probar que los antígenos HLA eran marcadores útiles para las psicosis esquizofrénicas o afectivas.

A pesar de la desilusionante evolución de los numerosos estudios sobre los marcadores en las psicosis endógenas, la introducción de la investigación sobre el tema representó una tremenda ganancia para la psiquiatría; la investigación en la psiquiatría biológica se liberó de un enfoque restringido a la etiología y a la patogénesis que se había mantenido desde sus inicios. Durante los últimos años se ha hecho más visible la opinión de que el descubrimiento de ciertos parámetros (*v.gr.* bioquímicos, neurofisiológicos o endócrinos) no da necesariamente información acerca de la etiología de las psicosis. La investigación sobre los marcadores en la psiquiatría se combina con un segundo aspecto, también importante: con la búsqueda de los marcadores biológicos, la genética clínica en psiquiatría ha podido recuperar la posición que había perdido durante las últimas décadas a pesar de su inicio prometedora a principios de siglo. La investigación sobre marcadores y la regeneración de la genética psiquiátrica son dos factores necesarios para la investigación exitosa con métodos biológicos, en el campo de las psicosis endógenas.

Durante los últimos 30 años la psiquiatría biológica se ha auxiliado de la farmacoterapia psiquiátrica, lo que ha sido resultado de varios descubrimientos coincidentes¹¹. La investigación acerca de los efectos neurobiológicos de los neurolépticos y de los antidepresivos sobre los diferentes sistemas neurotransmisores, se ha convertido en el fundamento de varias hipótesis racionales en la investigación de la esquizofrenia y otras psicosis.

Las necesidades básicas para la búsqueda sistemática de los marcadores biológicos requieren, por una parte, una mayor finura de la psicopatología, la que no está limitada solamente a expresiones diagnósticas como la de "esquizofrenia", y por la otra, una terapia útil y apropiada, lo que serviría como una base para las hipótesis psiquiátricas biológicas. Los marcadores biológicos tendrían entonces una función de experimento que comprobaría estas hipótesis, de la misma manera que la genética psiquiátrica¹². Después de décadas de rápido crecimiento y especulaciones sobrevaloradas en psiquiatría, las observaciones y experimentos en la investigación neurobiológica acerca de las causas de las psicosis endógenas pueden otra vez ser dignas de confianza. Con la búsqueda de marcadores biológicos la psiquiatría está también, quizá, en el camino para encontrar una teoría convincente respecto a estas enfermedades; este objetivo —debe admitirse francamente— no se ha logrado.

La búsqueda de marcadores biológicos se lleva a cabo a diversos niveles. El grupo de Munich se ha concentrado en estudios con métodos neuroquímicos para elucidar la función de los sistemas neurotransmisores centrales. Se ha puesto mucho énfasis en la investigación neuroendocrina, por ejemplo, las pruebas de supresión y estimulación de las llamadas hormonas indicadoras, para obtener información de cómo están funcionando los sistemas transmisores centrales durante los episodios psicóticos.

En un principio se buscaban marcadores específicos de enfermedad, por ejemplo, parámetros que pudieran facilitar el diagnóstico de la esquizofrenia o que distinguieran claramente las depresiones endógenas de las no-endógenas.

Se esperaba que los marcadores descubiertos pudieran tener la función de factor etiológico o cuando menos de parámetro relacionado con la patogénesis de la psicosis investigada. Sin embargo, debemos admitir que probablemente sólo se encuentren marcadores que puedan ser característicos de "predisposición", por ejemplo, para la esquizofrenia, como se ha observado en los estudios de familia y de gemelos. Los resultados de estos estudios plantean que no es la enfermedad en sí, sino la predisposición a manifestarla, lo que está genéticamente determinado. Desde el principio, también debe admitirse que los marcadores que se descubran podrían no estar relacionados con la etiopatogénesis, ni con la predisposición, como son los marcadores debidos a una "asociación genética" (*linkage*). Más aún, se esperaba que los estudios longitudinales —por ejemplo, durante el curso de un tratamiento— podrían ayudar a aclarar si un marcador (considerado como un hallazgo ausente en los sujetos controles mentalmente sanos) podría ser sólo detectable mientras los síntomas psicopatológicos estuvieran presentes, y podría normalizarse cuando estos síntomas desaparecieran, ya fuera con el tratamiento o espontáneamente. Por lo tanto, cada hallazgo que pudiera ser considerado como un marcador biológico, debería probarse por medio de los métodos disponibles, para determinar si se trata de un marcador nosológico, de estado o de rasgo.

Un marcador nosológico es un parámetro invariable, que debería ser detectable en todos los pacientes. Los marcadores de rasgo son, en forma similar, parámetros invariables, que pueden observarse en las psicosis endógenas, pero que probablemente son sólo "marcadores de vulnerabilidad". Esto puede concluirse tomando en cuenta los estudios de gemelos monocigotos con esquizofrenia o con psicosis afectiva mono o bipolar, en los que nunca se ve una concordancia del cien por ciento. Los marcadores de estado son parámetros que varían con la evolución de la enfermedad; en los intervalos libres de síntomas no son detectables y, por lo tanto, pueden reflejar la intensidad del cuadro clínico.

Finalmente, los marcadores deben ser considerados, no tanto como de rasgo o de estado en relación con la sintomatología, sino que caracterizan al individuo cronobiológicamente, p.ej., el ritmo circadiano y las manifestaciones "episódicas" de la enfermedad.

El problema que implica el distinguir entre los marcadores de rasgo y los de estado, tomó importancia por primera vez en relación con la evaluación de la prueba de supresión a la dexametasona en la depresión endógena.

Después de la aplicación de dexametasona a personas sanas, la secreción endógena de cortisol se suprime. Si esta supresión no se presenta, se asume que existe una disfunción en el sistema adreno-córtico-hipofisario. Algunos autores norteamericanos han confirmado que la prueba de supresión a la dexametasona demuestra una debilidad en la función del sistema adreno-córtico-hipofisario con una alta especificidad y sensibilidad. Al contrario de lo que se observa en la depresión neurótica, en los

pacientes con depresión endógena no se observa la supresión. La falta de supresión en la prueba con dexametasona fue considerada como un marcador nosológico para la depresión endógena.

Sin embargo, algunos estudios llevados a cabo en el Instituto Max Planck de Psiquiatría y en la Clínica Psiquiátrica de Munich, mostraron que la prueba de supresión a la dexametasona no tenía el valor diagnóstico diferencial esperado, ya que variaba de acuerdo con la intensidad de los síntomas y regresaba a lo normal en la remisión^{4, 15}. La falta de supresión de la secreción del cortisol por la dexametasona puede, por lo tanto, ser calificada tan sólo como marcador de estado.

Los resultados de otros estudios llevados a cabo por los grupos de Munich, sugirieron una precaución importante: los pacientes con *anorexia nervosa* tampoco suprimen en la prueba de la dexametasona⁹. El mismo hallazgo se obtuvo en pacientes que presentan pérdida de peso en forma aguda. Finalmente tampoco se observó supresión de la secreción de cortisol en probandos sanos en condiciones experimentales de ayuno, con una pérdida significativa de peso⁵.

Estos nuevos hallazgos refutaron la afirmación de que la prueba de supresión a la dexametasona era un marcador nosológico o de rasgo. Sin embargo, en síndromes depresivos la prueba de supresión es ciertamente un marcador de estado. Más aún, la investigación de la secreción de cortisol después de la aplicación de dexametasona puede ser útil como predictor. Los pocos estudios sistemáticos que se han llevado a cabo a la fecha sobre el curso del padecimiento han confirmado que el cambio de supresión normal hacia la falta de ella precede a la manifestación de síntomas psicopatológicos¹³. Un amplio estudio realizado en los Estados Unidos señaló que los pacientes no-supresores responden significativamente mejor que los supresores al tratamiento con antidepressivos². Por lo tanto, la importancia de la prueba de supresión a la dexametasona ha sido refutada como marcador biológico de rasgo, pero debe continuar siendo estudiada como marcador de estado y como predictor de recaídas y de respuesta al tratamiento^{22, 15}.

Posiblemente Norbert Matussek tuvo éxito al encontrar un "marcador de rasgo", en el sentido de un marcador nosológico o, más probablemente, un marcador de vulnerabilidad. Ya en 1966, al mismo tiempo que Schildkraut, pero de manera independiente, Matussek, en Boston, formuló la hipótesis de que la depresión endógena podría deberse a la falta de noradrenalina en las sinapsis centrales¹⁹. Esta hipótesis se desarrolló después, al demostrarse por métodos farmacológicos experimentales que los antidepressivos terapéuticamente efectivos ocasionaban el incremento de la concentración del neurotransmisor noradrenalina en los receptores postsinápticos. Este aumento podría llevarse a cabo por medio de la inhibición del proceso de degradación enzimática (vía inhibición de la monoaminooxidasa) o por la inhibición de la recaptura de noradrenalina en las sinapsis centrales. Esta hipótesis del déficit de noradrenalina propuesta por Matussek y Schildkraut fue posteriormente enriquecida y ampliada por la hipótesis del déficit de serotonina. Sin embargo, en estudios llevados a cabo con pacientes, esta hipótesis nunca fue confirmada en forma satisfactoria.

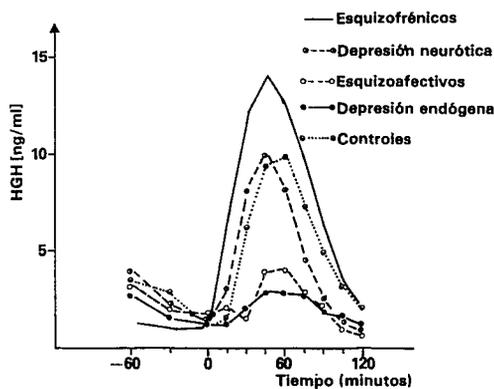


FIGURA 1. Secreción de la hormona de crecimiento después de la aplicación del agonista del receptor-alfa clonidina²¹

Por consiguiente, Matussek investigó si en los casos de depresión endógena existía una disminución en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos centrales y no un déficit de noradrenalina. Para investigar esta teoría, introdujo en psiquiatría la denominada prueba de la clonidina²¹. Como se sabe en neuroendocrinología, la secreción de la hormona de crecimiento (HC) por la hipófisis, está regulada por las neuronas aminérgicas hipotalámicas. Al aplicar la clonidina, que es un agonista del receptor alfa, se estimula la secreción de la hormona de crecimiento. En pacientes con depresión endógena la liberación de la hormona de crecimiento está reducida o aplanada (Fig. 1). Comparada con la prueba de supresión a la dexametasona, los hallazgos muestran a la fecha que esta reducción en la estimulación de la hormona de crecimiento con clonidina en pacientes con depresión endógena, no sólo es detectable mientras los síntomas depresivos están presentes, sino también en el intervalo libre de ellos¹⁴ (Fig. 2).

Como la clonidina es un agonista del receptor alfa-2 y la secreción de la hormona de crecimiento está regulada

por receptores adrenérgicos alfa-2 postsinápticos, es obvio que la reducción en la estimulación de la hormona de crecimiento por la clonidina pueda ser la consecuencia de una reducción en la sensibilidad del receptor adrenérgico alfa-2 postsináptico.

Laakmann, de nuestro grupo de trabajo, ha desarrollado una prueba más de estimulación que caracteriza la sensibilidad del receptor alfa-2 central. Dependiendo de la dosis, la hormona de crecimiento puede ser estimulada por la desimipramina. En estudios con la prueba de desimipramina, la sensibilidad de la hormona de crecimiento estuvo claramente disminuida en pacientes deprimidos endógenos¹⁷. Más aún, Laakmann fue capaz de demostrar en pruebas realizadas en controles sanos, que la estimulación de la hormona de crecimiento por la desimipramina está mediada por receptores alfa-2. El efecto de la desimipramina se bloquea con el uso de yohimbina, un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2, mientras que el prazosin, un antagonista del receptor alfa-1, no tiene efecto¹⁸. De todos estos estudios uno puede concluir que la reducción en la secreción de la hormona de crecimiento, con la estimulación por clonidina y desimipramina, es probablemente un marcador de rasgo en el sentido de marcador de vulnerabilidad, que indica que los pacientes con depresión endógena tienen una subsensibilidad de los receptores adrenérgicos alfa-2²⁰.

Se hizo patente la necesidad de buscar un tipo análogo de investigación con una hormona indicadora para la esquizofrenia.

Carlsson, al descubrir que los neurolepticos causaban bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos, dio la base para la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia⁸. De acuerdo con esta hipótesis, la esquizofrenia se debe a un incremento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas en las estructuras mesocorticales-mesolímbicas; por lo tanto, las investigaciones deben llevarse a cabo en pacientes esquizofrénicos para caracterizar la función de los receptores dopaminérgicos centrales durante la psicosis aguda, durante el tratamiento y después de la remisión. Con este propósito se realizaron investigaciones con

Respuesta de la hormona de crecimiento a la clonidina en los mismos pacientes.

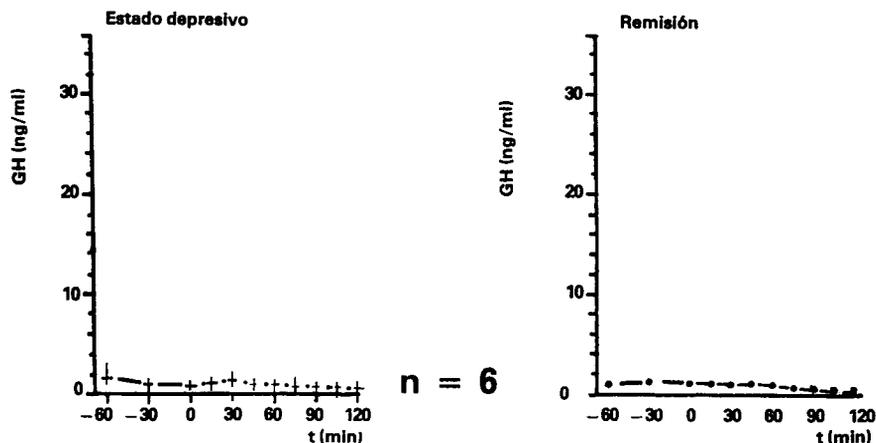


FIGURA 2. Secreción de la hormona de crecimiento en pacientes con depresión endógena durante la manifestación de los síntomas (= estado depresivo) y en el intervalo libre (= remisión) (14)

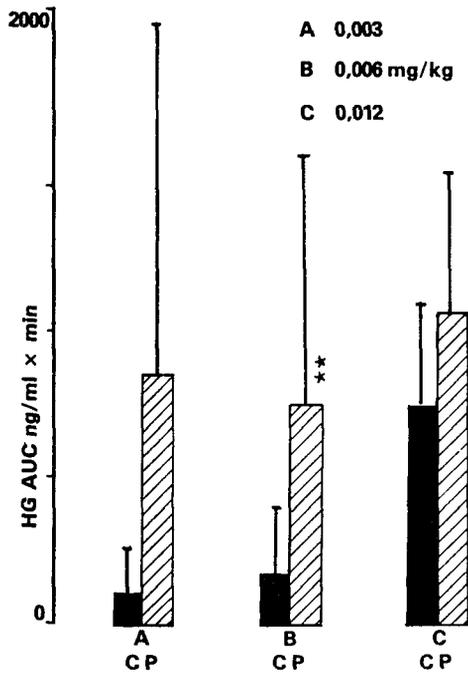


FIGURA 3. Secreción de la hormona de crecimiento en 9 controles normales masculinos (C) y 9 pacientes esquizofrénicos agudos masculinos (P), después de la estimulación con tres dosis de apomorfina (A, B, C).

apomorfina, un agonista dopaminérgico de acción central. El efecto de la apomorfina, que es el de estimular la hormona de crecimiento, que está mediado por receptores dopaminérgicos centrales en el hipotálamo, es bloqueado por los neurolepticos.

En contraste con los estudios previos realizados en grupos muy heterogéneos de pacientes esquizofrénicos, en cuanto a edad, sexo, duración de la enfermedad y tratamiento neuroleptico, así como en el diagnóstico, encontramos en los pacientes masculinos con esquizofrenia aguda, que recibieron estimulación con tres dosis diferentes de apomorfina, una respuesta significativamente elevada de la hormona de crecimiento después de la estimulación con dosis muy bajas (Fig. 3). Este efecto fue reproducible y varió con el estado de la enfermedad. En la remisión, la respuesta de la hormona de crecimiento

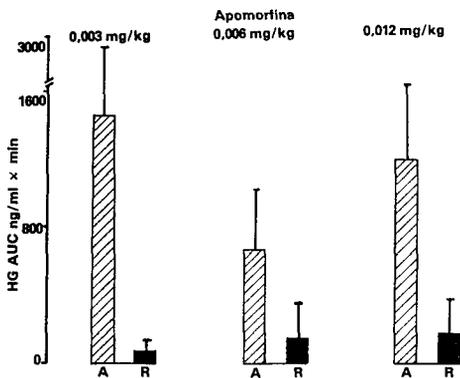


FIGURA 4. Secreción de la hormona de crecimiento en pacientes esquizofrénicos agudos (A) y después de la remisión (R), N = 5.

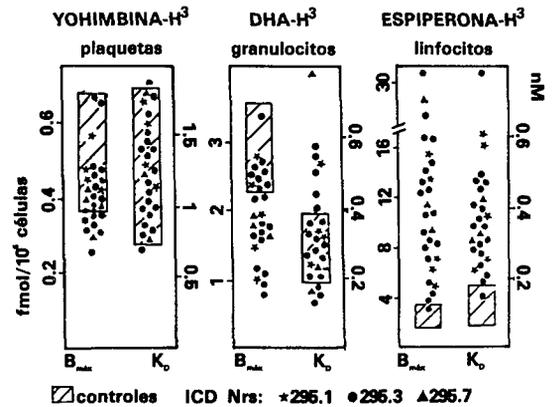


FIGURA 5. Unión de yohimbina- H^3 , DHA- H^3 y espiperona- H^3 en controles normales y en pacientes esquizofrénicos agudos sin tratamiento.

estuvo disminuida significativamente (Fig. 4), lo que sugiere que puede ser una variable de estado²³

Por otra parte, Ackenheil y Bondy, del grupo de trabajo de Munich, supusieron que los elementos celulares sanguíneos son modelos accesibles y fáciles de analizar, para investigar las funciones de los receptores en el sistema nervioso central. Se llevaron a cabo investigaciones con ligandos marcados radioactivamente en plaquetas, granulocitos y linfocitos para estudiar parámetros de unión (*binding*). Primero, se usó la yohimbina como ligando marcado radioactivamente para el análisis de los sitios de unión de los receptores alfa-2 en las plaquetas. Después, se aplicó dehidroalprenolol para analizar los sitios de unión de los receptores beta-2 en granulocitos y, finalmente, se utilizó el neuroleptico spiperona para determinar los sitios de unión de los receptores para la spiperona en linfocitos.

En cuanto a la capacidad de unión máxima, en los esquizofrénicos agudos que no habían sido tratados, hubo un incremento significativo en la unión de la spiperona a los linfocitos al compararlos con controles normales, el cual permaneció en un nivel constante durante el período de remisión sin medicamento, sugiriendo que se trata de una variable independiente del estado⁶ (Fig. 5). En los receptores beta-2 se observó una disminución significativa

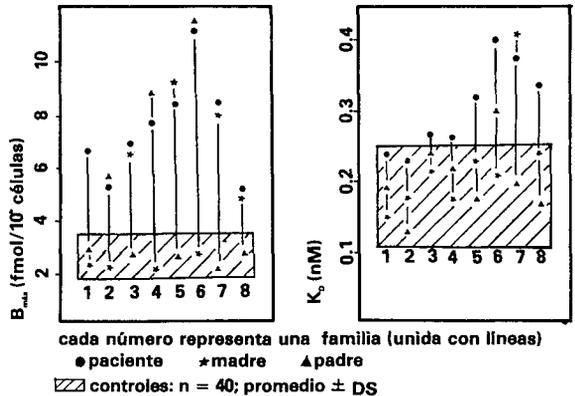


FIGURA 6. Unión del antagonista dopaminérgico espiperona, a los linfocitos de los pacientes esquizofrénicos y de sus padres.⁷

de esta capacidad de unión, sin que hubiera cambios en la afinidad, lo que indica quizá una disminución en la regulación (*down regulation*) causada por los niveles altos de norepinefrina. Los cambios en los receptores alfa-2 fueron menos distintivos. Las concentraciones de catecolaminas circulantes oscilaron entre valores normales y tres veces mayores en el caso de la norepinefrina y dopamina, mientras que las concentraciones de adrenalina casi no mostraron cambio. B. Bondy ha utilizado estos hallazgos como base para emprender estudios familiares.

El resultado es importante: además de estudiar a los pacientes esquizofrénicos, también se investigó a los padres psicopatológicamente normales (Fig. 6). Con excepción de una familia, los pacientes y cuando menos uno de los padres tuvieron un incremento significativo en la densi-

dad de los sitios de unión para la spiperona⁷.

Creemos haber encontrado con esto un marcador de vulnerabilidad para la esquizofrenia determinado genéticamente. Se ha demostrado que los marcadores biológicos pueden caracterizar dimensiones totalmente diferentes: los marcadores de estado, el estado de la enfermedad y la intensidad del trastorno; el marcador de rasgo revela menos la enfermedad, pero más la predisposición o vulnerabilidad a ella; en tanto que los marcadores cronobiológicos que caracterizan el curso de la enfermedad no han sido realmente investigados en forma apropiada. Estas investigaciones pueden indicar la necesidad de revisar los modelos de enfermedad en la psiquiatría tradicional, derivados de teorías basadas en observaciones y experimentos.

BIBLIOGRAFIA

1. ACKENHEIL M, HIPPIUS H, MATUSSEK N: Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem Schizophreniegebiet. *Nervenarzt*, 49:634-649, 1978.
2. BALDESSARINI R J, ARANA G W: Does the dexamethasone suppression test have clinical utility in psychiatry. *J Clinical Psychiatry*, 46:25-29, 1985.
3. BECKMANN H, RIEDERER P: *Pathochemical Markers in Major Psychoses*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nueva York-Tokio, 1985.
4. BERGER M, PIRKE K M, DOERR P, KRIEG J C, ZERSEN D V: The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *Brit Journal of Psychiatry*, 145:372-382, 1984.
5. BERGER M, PIRKE K M, GRIEG J C, ZERSEN D V: The effect of weight loss and inappropriate plasma dexamethasone levels on DST. *Psychiatry Research*, 15:351-360, 1985.
6. BONDY B, ACKENHEIL M, BIRZLE W, ELBERS R: Catecholamines and their receptors in blood: Evidence for alternatives in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19(10):1377-1393, 1984.
7. BONDY B, ACKENHEIL M, BIRZLE W: Family investigations with respect to altered 3H-spiperone binding to lymphocytes of schizophrenic patients. En: BURROWS G D y cols. (Eds). *Clinical and Pharmacological Studies in Psychiatric Disorders*, John Libbey, Londres-París, pp. 185-188, 1985.
8. CARLSSON A: Der Beitrag der Arzneimittelforschung zum Verständnis der Schizophrenie. *Wiener Med Wochenschrift*, 125:308-317, 1975.
9. FICHTER M M, PIRKE K M: Somatische Befunde bei Anorexia nervosa an ihre differentialdiagnostische Wertigkeit. *Nervenarzt*, 53:635-643, 1982.
10. GERSHON E S, MATHYSSE S, BREAKFIELD T O, CIARANELLO R D: Psychobiology and Psychopathology: Vol. 1, *Genetic Research Strategies in Psychobiology and Psychiatry*. Elsevier, Amsterdam, 1981.
11. HIPPIUS H: Psychopharmaka-Fortschritt oder Gefahr? *Klin Wschr*. 55:1217-1226, 1977.
12. HIPPIUS H, MATUSSEK N: Bemerkungen zur Biologischen Psychiatrie. *Nervenarzt* 49:650-653, 1978
13. HOLSBOER F, LIEBL R, HOFSCHESTER E: Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalization of test results compared with clinical improvement. *J Affective Disorders* 4:93-101, 1982.
14. HÖHE M, VALIDO G, MATUSSEK N: Growth hormone response to clonidine in endogenous depressive patients: Evidence for a trait marker in depression. En: SHAGASS C y cols. (Eds) *Biological Psychiatry*. Elsevier, Nueva York-Amsterdam-Londres, pp. 862-864, 1986.
15. KLEIN H: Biologische Marker in der Psychiatrie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nueva York-Tokio, 1987.
16. KRAEPELIN E: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6. Aufl., Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1899.
17. LAAKMANN G: Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten. *Nervenarzt* 51:725-732, 1980.
18. LAAKMANN G, HINZ A, NEULINGER E, STRAUSS A, WITTMANN M: DMI-induced growth hormone stimulation in healthy subjects and depressed patients. En: SHAGASS C (Eds). *Biological Psychiatry*. Elsevier, Nueva York-Amsterdam-Tokio, pp. 1560-1562, 1986.
19. MATUSSEK N: Neurobiologie und Depression. *Medizinische Monatsschrift*, 3:109-112, 1966.
20. MATUSSEK N: Catecholamines and mood-neuroendocrine aspects. En: GAUTEN D y cols (Eds). *Current Topics in Neuroendocrinology*, Vol. 8, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nueva York-Tokio, 1987.
21. MATUSSEK N, ACKENHEIL M, HIPPIUS H, MÜLLER F, SCHRÖDER H T, SCHULTES H, WASILEWSKI B: Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Research* 2:25-36, 1980.
22. MATUSSEK N, HOLSBOER F: *Psychiatrie der Gegenwart*, 3. Aufl., Band V: *Affektive Psychosen*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-Nueva York-Tokio, 1987.

23. MÜLLER-SPAHN F, ACKENHEIL M, BONDY B, MAY G, NABER D, RÜTHER E: Growth hormone response to graded doses of apomorphine-HCl in normals and schizophrenic patients: relation to psychotic decompensation. En: *Biological Psychiatry*. En: SHAGASS C y cols. (Eds) pp. 1074-1076, 1985.
24. USDIN E, HANIN I: *Biological Markers in Psychiatry and Neurology*. Pergamon Press, Oxford-Nueva York-Toronto-Sidney-París-Frankfurt, 1982.