

PERSPECTIVA NEUROBIOLÓGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

Ariel Graff-Guerrero*, Rogelio Apiquian**, Ana Fresán**, María García-Anaya**.

SUMMARY

This review examines several biochemical systems related to schizophrenia and their interaction with their physiopathology. Until now, the explanation has been based in just one biochemical theory to explain the etiology of schizophrenia.

Dopamine has been one of the primary neurotransmitters involved in the etiology of schizophrenia. The actual statement of dopaminergic functioning lays over the presence of a hypodopaminergic functioning in the prefrontal cortex and a hyperdopaminergic state, principally in basal ganglia. On the other hand, an increase in prefrontal dopaminergic activity reduces dopaminergic concentration in the striatum.

Serotonin inhibits dopamine release on the nigral substance, the striatum and prefrontal cortex; this could explain the presence of extrapyramidal symptoms when using of serotonergic agonists. Serotonergic antagonists facilitate prefrontal dopamine release and improve negative symptoms. This mechanism explains the effects of atypical antipsychotics over negative symptoms.

Antagonists of 5-HT₃ do not induce changes over primary dopaminergic activity, but they diminish dopamine release mediated by stress, so that these substances can have a prophylactic effect over relapses induced by stress in schizophrenic patients.

The interaction between dopaminergic and glutamatergic systems had shown an excitatory-inhibitory function over dopaminergic release, which is related to schizophrenic symptoms.

NMDA receptor dysfunction may be a primary factor in the etiology of schizophrenia. NMDA receptor antagonists cause corticolimbic degeneration and induce psychotic states in the human, thus inducing neurotoxicity and neuronal degeneration, both of which are blocked by dopaminergic antagonists.

It has been proposed that NMDA receptors stimulate GABAergic cells which establish the synapsis with excitatory neurons mediated by aminoacids, so that the loss of inhibition caused by NMDA antagonists may be responsible of the induced psychotic state and neuronal degeneration.

In the thalamus, the hypofunction of the nucleus reticularis may be originated by the absence of GABAergic cells and by a

hypoglutamatergic state.

Glutamatergic agonists have proved to be effective in treatment-resistant patients because dopamine blocks glutamatergic release. The persistence of psychosis may be explained if this occurs in key synapses and in the context of a diminished NMDA function.

It is important to consider that all neurotransmitter systems interacted with one another, so that the deficits found in each one cause a common change with an increase in the glutamatergic-talamic-cortical activity.

The etiology of the fronto-temporal disfunction in early stages of neurodevelopment is multifactorial where genetic and environmental factors intervene and produce abnormal neuronal migration conditioning abnormal morphologic brain changes in cortical fronto-temporo-limbic regions. On the other hand, it is suggested that psychotic symptoms initiate on adolescence due to a development disfunction of the neural network of these cortical regions.

Likewise, it is proposed that disfunctions in several neurotransmitter systems in schizophrenia are secondary to neural loss or abnormal neurodevelopment. Nevertheless, it is likely that dopaminergic or other system disfunctions are the primary cause of schizophrenia which conditions an abnormal neurodevelopment.

Key words: Schizophrenia, neurobiology, dopamine, neurodevelopment.

RESUMEN

En esta revisión se examinan los diversos sistemas bioquímicos relacionados con la esquizofrenia, así como sus interacciones a fin de explicar su fisiopatología, ya que hasta ahora se ha intentado partir de una sola teoría bioquímica para explicar la génesis de la esquizofrenia.

La dopamina es uno de los principales neurotransmisores involucrados en la génesis de la esquizofrenia. El planteamiento actual del funcionamiento dopaminérgico radica en la presencia de un estado hipodopaminérgico en la corteza prefrontal y un estado hiperdopaminérgico, principalmente en los ganglios basales.

*Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

**Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Dr. Ariel Graff-Guerrero: Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101. Tlalpan, 14370, México, D.F. E-mail: agraff@imp.edu.mx

Recibido: 13 de agosto de 2001. Aceptado: 24 de agosto de 2001.

La serotonina inhibe la liberación de dopamina en la sustancia nigra, en el estriado y en la corteza prefrontal, lo que podría explicar la presencia de síntomas extrapiramidales al utilizar agonistas serotoninérgicos. Los antagonistas serotoninérgicos facilitan la liberación prefrontal de dopamina, con lo cual se reducen los síntomas negativos.

La interacción entre los sistemas dopaminérgicos y glutamatergicos ha mostrado una función excitadora e inhibidora sobre la liberación dopaminérgica, lo que la relaciona con los síntomas de la esquizofrenia.

La disfunción del receptor NMDA podría ser un factor importante en la génesis de la esquizofrenia. Los antagonistas del receptor NMDA ocasionan degeneración de las regiones corticolímbicas e inducen estados psicóticos en el humano adulto: asimismo pueden inducir neurotoxicidad y degeneración neuronal. Estos últimos se bloquean mediante antagonistas dopaminérgicos.

Se propone que las alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisión observados en la esquizofrenia son secundarias a la pérdida neuronal o debidas a un neurodesarrollo anormal. Sin embargo, es posible que la disfunción dopaminérgica o de otros sistemas sea la causa primaria de la esquizofrenia, lo que condiciona un neurodesarrollo anormal.

Palabras clave: Esquizofrenia, neurobiología, dopamina, neurodesarrollo.

INTRODUCCIÓN

La constelación de síntomas que presenta la esquizofrenia es muy variada y ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad. Además de la heterogeneidad sintomática, la esquizofrenia es heterogénea en otros aspectos, como la edad de inicio, el curso clínico, los correlatos neuroanatómicos, la respuesta a los fármacos y los antecedentes genéticos de este espectro sintomático, así como en la presencia de casos esporádicos.

Semejante diversidad hace poco probable que en todos los casos corresponda a una etiología común. Antes bien, es más factible que se trate de una respuesta con mecanismos fisiopatológicos comunes a muy diversos daños sobre el sistema nervioso central (SNC).

Asimismo, al proponer una teoría bioquímica para explicar la génesis de la esquizofrenia, se plantea la existencia de diversos sistemas de neurotransmisión. Esta aproximación, que es en gran medida teórica, tiende al reduccionismo en el ámbito de esta gran heterogeneidad.

El objetivo de esta revisión es examinar el funcionamiento y la interacción de los diversos sistemas bioquímicos involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Dopamina

La introducción del tratamiento para la esquizofre-

nia mediante antipsicóticos demostró que la respuesta clínica guarda una gran correlación con la capacidad de éstos para bloquear los receptores dopaminérgicos *in vitro* (Bunney, 1978). Por el contrario, los medicamentos que incrementan la actividad dopaminérgica exacerban los síntomas de la esquizofrenia (Davis y cols., 1991; Kahn y Davis, 1995; Depatie y Lal, 2001). Estas observaciones aluden a la *hipótesis original* de la esquizofrenia, según la cual se plantea la existencia en un exceso de la actividad dopaminérgica en el SNC. Esta hipótesis presenta diferentes limitaciones para explicar algunos de sus hallazgos, principalmente en relación con la concentración de los catabolitos de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el plasma y en estudios de receptores (Davis y cols., 1991). Además, es importante considerar que éste no es el único mecanismo involucrado, debido a que algunos pacientes son resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos, los cuales bloquean la actividad dopaminérgica.

Los síntomas negativos son particularmente resistentes al tratamiento con los antipsicóticos tradicionales y, en cambio, no se incrementan con los agonistas dopaminérgicos. Esto refuerza la capacidad parcial que posee la teoría dopaminérgica original para explicar el espectro sintomático de la esquizofrenia.

La dopamina es uno de los neurotransmisores responsables de la génesis de la enfermedad, a la cual propicia tal vez al modificar la función de otros sistemas de neurotransmisión (Olney y Farber, 1995; Wu y cols., 2000; Di Matteo y cols., 2001; Florezco y cols., 2001). Cabe mencionar que un mismo sistema de neurotransmisión se puede regular en forma diferente en cada región del SNC; por ejemplo, en la esquizofrenia se ha propuesto un estado hipodopaminérgico en la corteza y un estado hiperdopaminérgico en las regiones subcorticales (Davis y cols., 1991). En el contexto del nuevo planteamiento de la teoría dopaminérgica aún resta resolver la pregunta relativa a cuál de los sistemas dopaminérgicos (nigroestriatal, mesolímbico, mesocortical o tuberoinfundibular) contribuye en mayor proporción con la concentración del catabolito ácido homovanílico (AHV) en el LCR. Mediante estudios en primates, Elsworth (1987) encontró que la concentración del AHV en la corteza frontal presentaba una correlación significativa con la concentración del AHV en el LCR. La concentración de AHV en el LCR de pacientes esquizofrénicos, vírgenes a tratamiento farmacológico, tiende a ser normal o disminuida (Pickar y cols., 1990). Por su parte, Zhang y cols. (2001) encontraron un incremento en la concen-

tración plasmática de AHV en pacientes con esquizofrenia y sin tratamiento farmacológico, lo que sugiere un incremento en la degradación dopaminérgica central. La teoría dopaminérgica original queda descartada ante estos hallazgos, pues resultan más consistentes con un estado hipodopaminérgico frontal.

Mediante estudios de imágenes dinámicas —como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía por emisión de fotón único (TEFU)—, se ha demostrado una disminución de la actividad frontal en pacientes esquizofrénicos (Ingvar y Franzen, 1974; Weinberger y cols., 1986; Ragland y cols., 2001). Esta disminución se podría relacionar con una disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión. Sin embargo, las evidencias con que se cuenta apoyan una disminución en la función dopaminérgica mesocortical. Algunas evidencias son la correlación positiva entre la disminución en la activación frontal y la concentración del AHV en el LCR (Weinberger y cols., 1988), así como el incremento de flujo cerebral frontal en pacientes con esquizofrenia, posterior a la administración de agonistas dopaminérgicos como la anfetamina y la apomorfina (Davis y cols., 1991; Laruelle, 2000).

La experimentación básica ha demostrado que el decremento en la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal se asocia a un incremento dopaminérgico en los ganglios de la base (Pycock y cols., 1980; Roskin y cols., 1987; Haroutunian y cols., 1988; Wayment y cols., 2001). Por otro lado, un incremento en la actividad dopaminérgica prefrontal reduce los catabolitos dopaminérgicos en el estriado (Scatton y cols., 1982; Moore y cols., 1999).

En estudios *in vivo* y *postmortem* se ha encontrado un aumento del número de receptores D2 en el estriado. Este resultado se ha observado tanto en sujetos libres de tratamiento como en quienes lo recibían antes de su muerte (Davis y cols., 1991; Silvestri y cols., 2000). El incremento de receptores D2 en el estriado puede ser el resultado compensador de una disminución del estímulo dopaminérgico en esta región.

En relación con los receptores D3 y D4 se han descrito otras anormalidades. Por ejemplo, el ácido ribonucleico mensajero (RNAm), que actúa en la traducción del receptor D3, se ha encontrado disminuido de manera selectiva en la corteza parietal (áreas de Brodman 1, 2, 3 y 5), la corteza motora (área de Brodman 4) y en la corteza orbitofrontal (área 11); esta última implica también una disminución del RNAm para el receptor D4 (Schmauss y cols., 1993; Meador-Woodruff y cols., 1997). Por medio de la técnica “unión” (*binding*), se ha encontrado un incremento en el número de receptores D4 en el putamen (Seeman y cols.,

1995). Existen evidencias clínicas para inferir este mecanismo recíproco de regulación en humanos.

Kahn y Davis (1995) estudiaron a 23 personas con lesiones vasculares isquémicas unilaterales en la corteza frontal. Los sujetos presentaban una tendencia a girar en sentido contrario a la lesión. Este mismo fenómeno se observa en los roedores al incrementar la dopamina de manera unilateral en el estriado. Lo anterior sugiere que la lesión frontal en el humano pudiera incrementar la liberación dopaminérgica en el estriado.

No es fácil explicar los hallazgos que muestran un incremento en la concentración de receptores D2 en el estriado (Davis y cols., 1991; Silvestri y cols., 2000) toda vez que se sabe que los antipsicóticos surten un efecto que bloquea estos receptores debido a la existencia de un aumento de dopamina subcortical. Grace (1991, 1993) ha propuesto un modelo para explicar esta discrepancia. Así, plantea que la dopamina es liberada por dos mecanismos diferentes: 1) una liberación fásica ocasionada por la despolarización neuronal, y 2) una liberación tónica o constitutiva influida por las aferentes de la corteza frontal. La diferencia temporal en los patrones de liberación explica que la liberación fásica no logra ocasionar cambios homeostáticos en los receptores postsinápticos; por el contrario la liberación tónica es la responsable de estos cambios.

El modelo de Grace (1991, 1993) formula que existe una disminución en la liberación tónica de dopamina en el estriado. La disminución sostenida induce un incremento compensador de los receptores postsinápticos. Este incremento ocasionará una respuesta exagerada a la liberación fásica de dopamina. Los antipsicóticos típicos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos incrementados debido al efecto compensador de la regulación ascendente. Es importante resaltar que este sistema funciona ante un aparente estado hiperdopaminérgico con una liberación total de dopamina disminuida. Como se ve, este modelo ayuda a conciliar los diversos hallazgos contradictorios, y sugiere diferentes concentraciones de dopamina en distintas regiones del SNC.

Serotonina

Es difícil considerar la acción de la dopamina sin mencionar su interacción con la serotonina (5-HT) (Di Matteo y cols., 2001). Estudios en humanos han encontrado una alta correlación entre la concentración de catabolitos de dopamina y 5-HT en LCR (Kahn y Davis, 1995). La serotonina inhibe la liberación de dopamina mediante la hiperpolarización de los somas dopaminérgicos en la

sustancia nigra (SN), con lo que bloquea la liberación dopaminérgica en el estriado y corteza (Kapur y Remington, 1996). Esta inhibición podría explicar la presencia de síntomas extrapiramidales cuando se utilizan agonistas serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Utilizar antagonistas serotoninérgicos facilita la liberación prefrontal de dopamina, lo que disminuye los síntomas negativos. Este mecanismo explica los efectos que producen sobre los síntomas negativos los antipsicóticos atípicos, como la clozapina (Ichikawa y cols., 2001). Este antipsicótico atípico actúa bloqueando los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1C}, D₄ y D₂ (Kapur y Remington, 1996). Otros receptores con implicaciones terapéuticas que se deben tomar en cuenta son los 5-HT₃. Como estos receptores se encuentran acoplados a canales iónicos, su mecanismo de acción es sumamente rápido. Se sabe que los antagonistas 5-HT₃ no inducen cambios en la actividad dopaminérgica de base, pero sí disminuyen la liberación de dopamina mediada por estrés (Hagan y cols., 1993). Estas drogas podrían tener una función como profilácticos de las recaídas inducidas por estrés en pacientes esquizofrénicos.

Glutamato

El antagonista glutamatérgico fenilciclidina (PCP) induce o empeora algunos de los síntomas positivos y negativos observados en la esquizofrenia (Javitt y Zukin, 1991). La PCP actúa bloqueando los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Olney y Farber, 1995).

La interacción entre los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos ha sido ampliamente documentada (Kulagina y cols., 2001). El efecto del glutamato sobre la liberación de dopamina ha ocasionado resultados contradictorios, poniendo en evidencia una función dual, excitadora e inhibidora, sobre la liberación dopaminérgica (Leviel y cols., 1990; Wu y cols., 2000).

Se han encontrado menores niveles de glutamato en el LCR de pacientes con esquizofrenia; de la misma manera se han encontrado menores niveles de glutamato y aspartato en el tejido cortical de estos pacientes (Tsai y cols., 1995). Faustman y cols. (1999) encontraron también una relación inversa entre la concentración de glutamato en el LCR y la presencia de síntomas positivos.

Por otro lado, en la corteza del cíngulo en los pacientes con esquizofrenia se ha encontrado un incremento de los axones glutamatérgicos (Benes y

cols., 1992). Lo anterior ocurre probablemente como compensación a una disfunción en la dinámica de liberación del glutamato. Esta disfunción en la liberación se pone en evidencia mediante una disminución en la liberación glutamatérgica en los sinaptosomas obtenidos de la corteza de tales pacientes (Tsai y cols., 1995).

Acido gamma-aminobutírico (GABA)

Las evidencias más directas de una disfunción GABAérgica es la disminución del RNAm responsable de la síntesis de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) en la corteza cerebral de los pacientes con esquizofrenia (Akbarian y cols., 1995; Volk y cols., 2000), y una disminución en la inmunorreactividad para la enzima glutamato descarboxilasa 1 (GAT-1) en la corteza prefrontal (Lewis, 2000). Abe y cols. (2000) encontraron una modificación en el RNAm del receptor GABA_A posterior a la administración de fenilciclidina.

Además, se ha encontrado un aumento en el número de receptores GABA_A y una disminución en la liberación de GABA en sinaptosomas en respuesta a los agonistas glutamatérgicos. Por otro lado, se ha encontrado una disminución en la recaptura al GABA en la amígdala, el hipocampo y corteza temporal (Reynolds y cols., 1990; Grace, 1991; Sherman y cols., 1991).

Hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA

La hiperactivación de los receptores NMDA se ha relacionado con la génesis de diferentes etiologías (Wu y cols., 2000). Entre éstas se cuentan la degeneración neuronal, como la ocasionada por traumatismos y por eventos isquémicos cerebrales. Por otro lado, los antagonistas al receptor NMDA también pueden ocasionar degeneración neuronal. Se ha encontrado que los antagonistas ocasionan degeneración de las regiones corticolímbicas en la rata e inducen estados psicóticos en el humano adulto (Olney y Farber, 1995; Jentsch y Roth, 1999; Sharp y cols., 2001).

Los antagonistas (NAN: NMDA antagonist neurotoxicity) pueden inducir neurotoxicidad e inducir síntomas psicóticos (NAP: NMDA antagonist psychogenicity). Tanto el NAN como el NAP requieren la presencia de un sistema maduro, y ambos fenómenos son bloqueados mediante antagonistas dopaminérgicos. Olney y Farber (1995) proponen que los receptores NMDA estimulan de manera tónica a las células GABAérgicas, que establecen sinápsis con neuronas excitadoras mediadas por aminoácidos. Por tanto, los antagonistas NMDA ocasionan una disminución de la excitación tónica sobre las neuronas GABAérgicas, con lo que

liberan la acción de las neuronas excitadoras. Esta pérdida de modulación (inhibición) puede ser responsable del estado psicótico que se induce (NAP), así como de la citotoxicidad (NAN). Al considerar la interacción entre las células glutamatérgicas por medio del receptor NMDA con las células GABAérgicas, se plantea que una disminución (o ausencia congénita) de estas últimas células puede desencadenar estados psicóticos y degeneración neuronal.

Para simplificar la explicación anterior, se considerará el tálamo. Este es un punto de relevo aferente y eferente de la corteza cerebral. Las neuronas tálamo-corticales son glutamatérgicas y dan colaterales al núcleo reticular que es GABAérgico, el cual manda proyecciones inhibitorias a las células tálamo-corticales, con lo que forma un circuito de retroalimentación inhibitorio. La pérdida de las células reticulares ocasiona una liberación de este circuito excitador. Esta falta de inhibición se volverá más evidente cuando termina la mielinización, la cual se da al inicio de la adolescencia, lo que resulta en psicosis y daño por excitotoxicidad.

El glutamato puede actuar también a través de receptores no-NMDA, por lo que su acción es heterogénea al igual que lo es la de la dopamina. Al considerar que una hipoactivación de los receptores NMDA ocasiona una liberación GABAérgica sobre neuronas glutamatérgicas, se puede entender la presencia de cierta heterogeneidad en la concentración glutamatérgica en el SNC. En el tálamo, la “hipofunción” del núcleo reticular puede ser ocasionada por la ausencia de células GABAérgicas, así como por un estado hipoglutamatérgico, los cuales inducen un incremento en el tono glutamatérgico tálamo-cortical.

Es interesante señalar que el efecto de NAN ocasiona en la rata cambios patológicos en las mismas regiones cerebrales que las encontradas en la esquizofrenia. Estos cambios se han reportado en la corteza del cíngulo, hipocampo, giro parahipocámpico y corteza entorrinal.

Los agonistas glutamatérgicos han demostrado su efectividad en el tratamiento de pacientes resistentes a los antipsicóticos. Esto puede deberse a que la dopamina surte efecto al bloquear la liberación glutamatérgica. Por tanto, un exceso en la acción dopaminérgica disminuirá la acción glutamatérgica. Si lo anterior sucede en sinapsis clave, y en el contexto de una disminución en la función NMDA, puede explicarse la persistencia de la psicosis (Olney y Farber, 1995). Los antipsicóticos actúan bloqueando la acción dopaminérgica que ocasiona un incremento final glutamatérgico. Sin embargo, si el defecto primario se ma-

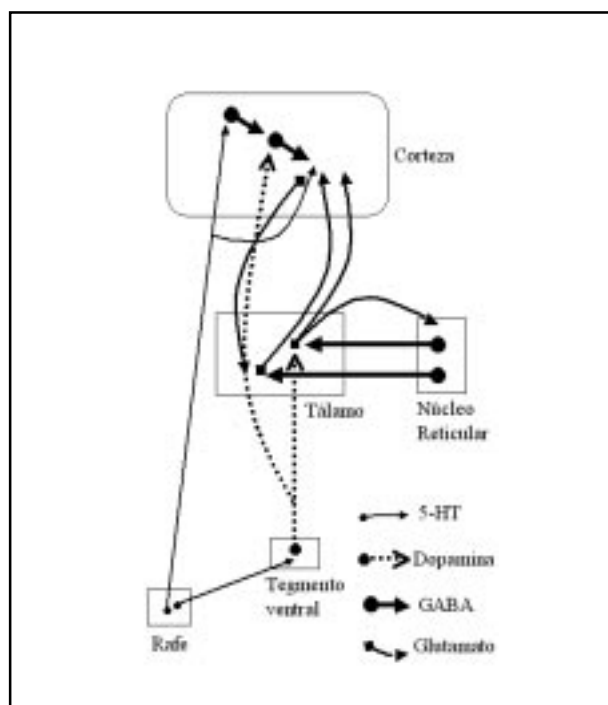


Figura 1. Modelo neuroquímico de la fisiopatología de la esquizofrenia.

nifiesta en la regulación glutamatérgica, los pacientes serán refractarios al tratamiento puramente antipsicótico. Javitt (1994) y Heresco-Levy (1996, 1999) han utilizado glicina como potenciador del tratamiento antipsicótico en pacientes esquizofrénicos; con ello encontraron una franca mejoría de la sintomatología negativa. Aunque lo anterior plantea la posibilidad del uso clínico de agonistas NMDA, no debe olvidarse el potencial citotóxico de estos compuestos.

CONCLUSIÓN

Es importante resaltar que todos los sistemas de neurotransmisión presentados en esta revisión interactúan entre sí. De este modo, las alteraciones antes descritas para cada sistema ocasionan un cambio común con un incremento de la actividad glutamatérgica tálamo-cortical. En la figura 1 se muestra un modelo neuroquímico que busca conjuntar las evidencias más sólidas antes mencionadas para explicar una probable fisiopatología en la esquizofrenia.

Actualmente, la esquizofrenia se considera como un trastorno del neurodesarrollo, que afecta principalmente estructuras fronto-temporales mediales que alteran la neurotransmisión dopaminérgica subcortical y cortical en diferentes formas consistentes con el modelo de un incremento de la dopamina en los ganglios basales y una disminución

en la corteza prefrontal, la cual se relaciona con un hipofuncionamiento glutamatérgico. La etiología de la disfunción fronto-temporal en etapas tempranas del neurodesarrollo es multifactorial y en ella intervienen factores genéticos y ambientales (por ejemplo, infección viral y desnutrición durante el segundo trimestre de la gestación y complicaciones obstétricas), que producen una migración neuronal anormal, que condiciona a su vez alteraciones morfológicas de las regiones corticales fronto-temporo-limbicas. Por otro lado, se propone que los síntomas psicóticos se pueden iniciar en la adolescencia a causa de una alteración en el desarrollo de las redes neuronales de estas regiones corticales.

A pesar de que en la esquizofrenia se observan anomalías en la estructura cerebral, se considera que las alteraciones en la neurotransmisión son secundarias a la pérdida neuronal, o que se relacionan con un inadecuado desarrollo neuronal. Sin embargo, es posible que la disfunción dopaminérgica o de otros sistemas sea la causa primaria de la esquizofrenia al condicionar un neurodesarrollo anormal.

REFERENCIAS

1. ABE S, SUZUKI T, ITO T, BABA A, HORI T, KURITA H, YAMAGUCHI M, SHIRAISHI H: Differential expression of GABA(A) receptor subunit mRNAs and ligand binding sites in rat brain following phencyclidine administration. *Synapse*, 38(1):51-60, 2000.
2. AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HAGMAN JO, TAFAZZOLI A, BUNNEY WE, JONES EG: Genes expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 52(4):258-278, 1995.
3. BENES F, SORENSEN I, VINCENT S, BIRD E, SATHI M: Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cereb Cortex*, 2:503-512, 1992.
4. BUNNEY BS, GRACE AA: Acute and chronic haloperidol treatment: comparison effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life Sci*, 23:1715-1728, 1978.
5. DAVIS KL, KAHN RS, KO G, DAVISON M: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148:1474-1478, 1991.
6. DEPATIE L, LAL S: Apomorphine and the dopamine hypothesis of schizophrenia: a dilemma? *J Psychiatry Neuroscience*, 26(3):203-20, 2001.
7. DI MATTEO V, DE BLASI A, DI GIULIO C, ESPOSITO E: Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci*, 22(5):229-32, 2001.
8. ELSWORTH JD, LEAHY DJ, ROTH RH, REDMOND DE: Homovanillic acid concentration in the brain, CSF and plasma as indicators of central dopamine function in primates. *J Neural Transm*, 68:51-62, 1987.
9. FAUSTMAN WO, BARDGETT M, FAULL KF, PFEFFERBAUM A, CSERNANSKY JG: Cerebrospinal fluid glutamate inversely correlates with positive symptom severity in unmedicated male schizophrenic/schizoaffective patients. *Biol Psychiatry*, 45(1):68-75, 1999.
10. FLORESCO SB, TODD CL, GRACE AA: Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci*, 21(13):4915-22, 2001.
11. GRACE AA: Phasic versus tonic dopamine release and modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41:1-24, 1991.
12. GRACE AA: Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm (General Section)*, 91:111-134, 1993.
13. HAGAN RM, KILPATRICK GL, TYERS MB: Interaction between 5-HT3 receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology*, 112:68-75, 1993.
14. HAROUTUNIAN V, KNOTT P, DAVIS KL: Effects of mesocortical dopaminergic lesions upon subcortical dopaminergic function. *Psychopharmacol Bull*, 24(3):341-344, 1988.
15. HERESCO-LEVY U, JAVITT DC, ERMILOV M, MORDEL C, HOROWITZ A, KELLY D: Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 169:610-617, 1996.
16. HERESCO-LEVY U, JAVITT D, ERMILOV M, MORDEL C, SILIPO G, LICHTENSTEIN M: Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(1):29-36, 1999.
17. ICHIKAWA J, ISHII H, BONACCORSO S, FOWLER W, O'LAUGHLIN I, MELTZER H: 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76(5):1521-31, 2001.
18. INGVAR DH, FRANZEN G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 50:425-462, 1974.
19. JAVITT DC, ZYLBERMAN I, ZUKIN SR, HERSCOI U, LINDENMAYER JP: Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry*, 151:1234-1237, 1994.
20. JAVITT D, ZUKIN S: Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148:1301-1308, 1991.
21. JENTSCH JD, ROTH RH: The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3):201-25, 1999.
22. KAHN RS, DAVIS KL: New development in dopamine and schizophrenia. En: Bloom FF, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Cuarta edición, Raven Press, Nueva York, 1995.
23. KAPUR S, REMINGTON G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:466-476, 1996.
24. KULAGINA NV, ZIGMOND MJ, MICHAEL AC: Glutamate regulates the spontaneous and evoked release of dopamine in the rat striatum. *Neuroscience*, 102(1):121-8, 2001.
25. LARUELLE M: The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev*, 31(2-3):371-84, 2000.
26. LEVIEL V, GOBERT A, GUIBERT B: The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum: further excitatory-inhibitory function. *Neuroscience*, 39:305-312, 1990.
27. LEWIS DA: GABAergic local circuit neurons and prefrontal

- cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Rev*, 31(2-3):270-6, 2000.
28. MEADOR-WOODRUFF JH, HAROUTUNIAN V, POWCHIK P, DAVISON M, DAVOS KL, WATSON SJ: Dopamine receptor transcript expression in striatum, prefrontal and occipital cortex: focal abnormalities in area 11 in schizophrenia. *Arch Gen Psych*, 54(12):1089-95, 1997.
 29. MOORE H, WEST AR, GRACE AA: The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46(1):40-55, 1999.
 30. OLNEY JW, FARBER NB: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52:998-1007, 1995.
 31. PICKAR D, BREIER A, HSIAO JK, DORAN AR, WOLKOWITS OM, PATO CN, KONICKI PE, POTTER WZ: Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis: implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47:641-648, 1990.
 32. PYCOCK CJ, KERWIN RW, CARTER CJ: Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*, 286:74-77, 1980.
 33. RAGLAND JD, GUR RC, RAZ J, SCHROEDER L, KOHLER CG, SMITH RJ, ALAVI A, GUR RE: Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry*, 158(7):1114-25, 2001.
 34. REYNOLDS G, CZUDEK C, ANDREWS H: Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 27:1038-1044, 1990.
 35. ROSKIN DL, DEUTCH AY, ROTH RH: Alterations in subcortical dopaminergic function following dopamine depletion in the medial prefrontal cortex. *Soc Neurosci Abstr*, 13:560, 1987.
 36. SCATTON B, WORMS P, LLOYD KG, BARTHOLINI G: Cortical modulation of striatal function. *Brain Res*, 232:331-343, 1982.
 37. SCHMAUSS C, HAROUTUNIAN V, DAVIS KL, DAVISON M: Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Sci*, 90:8942-8946, 1993.
 38. SEEMAN P: Dopamine receptors sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacology*, 7:261-284, 1992.
 39. SHARP FR, TOMITAKA M, BERNAUDIN M, TOMITAKA S: Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci*, 24(6):330-4, 2001.
 40. SHERMAN AD, HEGWOOD TS, BARUAH S, WAZIRI R: Deficit NMDA-mediated glutamate release from synaptosomes of schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 30:1191-1198, 1991.
 41. SILVESTRI S, SEEMAN MV, NEGRETE JC, HOULE S, SHAMMI CM, REMINGTON GJ, KAPUR S, ZIPURSKY RB, WILCON AA, CHRISTENSEN BK, SEEMAN P: Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology*, 152(2):174-80, 2000.
 42. TSAI G, PASSANI LA, SLUSHER BS, CARTER R, BAER L, KLEINMAN JE, COYLE JT: Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry*, 52:829-836, 1995.
 43. VOLK DW, AUSTIN MC, PIERRI JN, SAMPSON AR, LEWIS DA: Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-amino butyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57(3):237-45, 2000.
 44. WAYMENT HK, SCHENK JO, SORG BA: Characterization of extra cellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex: role of monoamine uptake and monoamine oxidase inhibition. *J Neurosci*, 21(1):35-44, 2001.
 45. WEINBERGER DR, BERMAN KF, ILLOWSKY BP: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A review cohort evidence for monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, 45(7):609-615, 1988.
 46. WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43:114-124, 1986.
 47. WU Y, PEARL SM, ZIGMOND MJ, MICHAEL AC: Inhibitory glutamatergic regulation of evoked dopamine release in striatum. *Neuroscience*, 96(1):65-72, 2000.
 48. ZHANG ZJ, PEET M, RAMCHAND CN, SHAH S, REYNOLDS GP: Plasma homovanillic acid in untreated schizophrenia relationship with symptomatology and sex. *J Psych Res*, 35(1):23-8, 2001.