

## HIPOTESIS DOPAMINERGICA DE LA ESQUIZOFRENIA. REVISION

Dexy Prieto de Rincón\* y Ernesto Bonilla\*\*

\* INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 376, Maracaibo. \*\* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela.

### RESUMEN

La hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia se considera actualmente como la más importante entre las hipótesis bioquímicas que tratan de explicar su etiopatogenia. Tiene una base farmacológica indirecta indiscutible: las drogas fenotiacínicas, las butirofenonas y los demás neurolépticos son bloqueadores dopaminérgicos que mejora el cuadro clínico de la Esquizofrenia, mientras que las drogas que aumentan la actividad dopaminérgica, como las anfetaminas, agravan las psicosis esquizofrénicas. Estos argumentos continúan siendo el mayor soporte de esta hipótesis. A pesar de la gran cantidad de trabajos de investigación a que ha dado lugar la hipótesis dopaminérgica, aún no se ha propuesto un esquema biológico completo que permita unir las características genéticas, ambientales y clínicas propias de la Esquizofrenia.

Las investigaciones recientes sugieren la existencia de diferentes sub-grupos de esquizofrenias biológicamente homogéneos, los cuales pueden ser el resultado de distintos procesos fisiopatológicos.

## INTRODUCCION

La hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia está basada en evidencias farmacológicas indirectas: el modo de acción de drogas que son terapéuticamente efectivas en la Esquizofrenia. Con la introducción de las fenotiacinas como tratamiento para la Esquizofrenia, en la década de 1950, se abrió un vasto campo de investigación. No es sino hasta los años 1960 cuando se estableció una relación directa entre "efecto parkinsoniano" y "efecto terapéutico". Las fenotiacinas son bloqueadores dopaminérgicos que pueden producir un cuadro clínico parecido al de la Enfermedad de Parkinson. Este efecto da base al postulado de la hipótesis dopaminérgica, ya que si en la Esquizofrenia hay un aumento de la actividad dopaminérgica, las fenotiacinas deben mejorar los síntomas esquizofrénicos (15, 57, 66). Otro apoyo indirecto de esta hipótesis lo constituye lo que se describe como psicosis anfetamínica. Las anfetaminas, que son agonistas dopaminérgicos, producen un cuadro clínico que se semeja a la Esquizofrenia Paranoide; cuando se administran a pacientes esquizofrénicos exacerban o agravan los síntomas esquizofrénicos (3, 43, 41, 89). Murphy y Wyatt's (62) encontraron disminuída la actividad de la Monoaminooxidasa (MAO) en plaquetas de pacientes esquizofrénicos. Este hallazgo parece apoyar la hipótesis del exceso de actividad dopaminérgica en la Esquizofrenia. Niveles bajos de esta enzima pudieran ocasionar un aumento de las concentraciones de algunas aminas, incluyendo a la dopamina.

En este trabajo haremos una revisión de los estudios biológicos, relacionados con la hipótesis dopaminérgica, realizados en pacientes esquizofrénicos. Trataremos de cubrir tanto los mecanismos pre-sinápticos como la sensibilidad del receptor y también haremos mención de los efectos clínicos de las drogas que alteran la actividad dopaminérgica.

### MECANISMOS PRE-SINAPTICOS

La dopamina no está uniformemente distribuída en el cerebro, sino que está localizada en distintas regiones. Las dos vías dopaminérgicas más importantes son la mesolímbica y el sistema negroestriado. El tracto negroestriado comienza en los cuerpos celulares en la zona compacta de la sustancia negra; sus fibras ascienden a través del hipotálamo al globus *pallidus* y finalmente al núcleo caudado. La principal función de este tracto es la regulación del sistema extrapiramidal y el control de la actividad motora.

El tracto mesolímbico comienza en los cuerpos celulares del área ventral, y desde allí proyecta fibras a las áreas anterior y medial del cau-

dado, núcleo *acumbens* y el tubérculo olfatorio. Está asociado a la regulación de las respuestas emocionales.

Para tratar de corroborar la hipótesis dopaminérgica, se han examinado las concentraciones cerebrales post-mortem de dopamina y de su principal metabolito, el ácido homovanílico (AHV) en pacientes esquizofrénicos y controles. En la mayoría de los trabajos no se han reportado diferencias significativas aún cuando hay reportes de niveles elevados de dopamina en el caudado y putamen de pacientes esquizofrénicos (23, 24, 22, 21).

Bacopoulos y col (6) estudiaron 25 pacientes esquizofrénicos quienes habían recibido tratamiento neuroléptico por períodos comprendidos entre 6 meses y 16 años antes de su muerte. Los niveles de AHV estaban significativamente elevados en el *girus cingulado*, lóbulo temporal, y en la corteza frontal, pero no fueron diferentes en el núcleo *acumbens* o el putamen. Se sugirió que la elevación de AHV en las regiones corticales indicaba una falta de tolerancia en esa área a los efectos neurolépticos. Tomando en cuenta que en la mayoría de los estudios realizados los pacientes recibían tratamiento neuroléptico antes de su muerte, los efectos de las drogas deben ser considerados en la discusión de los hallazgos. Otro factor que dificulta la interpretación de los resultados de las concentraciones de AHV en el líquido cefalorraquídeo es el hecho de no conocerse con certeza su principal sitio de origen. El sistema dopaminérgico negro-estriado parece ser la fuente más importante de AHV en el líquido cefalorraquídeo (78), mientras que los tractos mesolímbicos y mesocorticales (tractos dopaminérgicos que son probablemente los más importantes en la etiología de la Esquizofrenia) probablemente establecen una contribución relativamente más pequeña de AHV al líquido cefalorraquídeo (58). Bowers (8) midió los ácidos homovanílico y 5-hidroxyindolacético (5-HIAA), que es un metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo de 18 pacientes incluidos dentro del espectro de Esquizofrenia, a los cuales se les había suspendido el tratamiento neuroléptico dos semanas previas a la toma de la muestra. A estos pacientes se les administró Probenecid (droga que previene la transferencia del AHV del líquido cefalorraquídeo a la sangre) para permitir una mayor acumulación de metabolitos en el líquido cefalorraquídeo. Se estudiaron también dos grupos controles constituídos por pacientes depresivos unipolares y voluntarios sanos. No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de AHV y 5-HIAA como tampoco en la relación 5-HIAA/AHV entre los grupos controles y los esquizofrénicos. La concentración de Probenecid no se midió en ninguno de los sujetos.

Otros estudios reportaron niveles normales de AHV en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos a los cuales no se les administró

Probenecid ni recibieron tratamiento neuroléptico en las dos semanas previas a la toma de la muestra (18, 35, 72).

Bowers (9) determinó los niveles de Probenecid y AHV en líquido cefalorraquídeo de 17 pacientes esquizofrénicos, a los cuales se les había suspendido el tratamiento neuroléptico dos semanas antes de la toma de muestra. El grupo control consistió de 11 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Afectiva Bipolar en fase maníaca. Los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia tenían niveles significativamente más bajos de AHV post-Probenecid y, dentro de este grupo, los pacientes de peor pronóstico exhibían niveles más bajos de AHV que los de mejor pronóstico; por lo tanto, la relación entre buen pronóstico y niveles elevados de AHV pudiera explicar los hallazgos reportados anteriormente. Bowers agrega que la relación entre pobre pronóstico y niveles bajos de AHV en líquido cefalorraquídeo puede ser debida a sustancias diferentes a la dopamina que estimulan los receptores post-sinápticos conduciendo a una inhibición, por retroalimentación, de las neuronas que liberan la dopamina (9, 10).

Un estudio más reciente incluye niveles de AHV, 5-HIAA y Probenecid en líquido cefalorraquídeo de 10 pacientes esquizofrénicos, 41 pacientes con desorden afectivo y 31 pacientes esquizo-afectivos los cuales no habían recibido tratamiento por lo menos en las dos semanas previas a la toma de la muestra. Estos pacientes fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios de investigación de Spitzer, Endicott y Robins (79). Las concentraciones de AHV y 5-HIAA post-Probenecid no difirieron entre los grupos estudiados (51).

Sedvall y Wode-Helgodt (71), practicaron determinaciones de AHV y 5-HIAA en un grupo de 36 pacientes esquizofrénicos, que no habían recibido neurolépticos por lo menos durante 1 mes antes del estudio; el 30% de ellos tenía historia familiar de Esquizofrenia (padres, hermanos, tíos, etc). Este grupo con historia familiar de Esquizofrenia tenía niveles significativamente más altos de AHV y 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo. Los autores concluyeron que existe un grupo de Esquizofrenia en el cual hay un disturbio en el metabolismo de la dopamina y serotonina centrales y una disposición familiar que puede ser genéticamente determinada, mientras que existe otro grupo que tiene un metabolismo monoaminérgico normal y no tiene disposición genética o esta última es muy débil.

Podemos concluir que luego de revisar los estudios anteriormente mencionados, no se evidencia una diferencia significativa en las concentraciones de AHV en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos, pero si parece haber una relación directa entre el pronóstico y las concentraciones de AHV.

Stein y Wise (80) postularon la hipótesis de que la vía noradrenérgica está alterada en la Esquizofrenia. Realizaron estudios en 18 pacientes esquizofrénicos, en especímenes post-mortem del diencefalo y puente, y encontraron un descenso significativo de la dopamina-B-hidroxilasa (enzima que cataliza el paso de dopamina a noradrenalina) cuando compararon con el grupo control (12 pacientes no psiquiátricos) (83, 84). Posteriormente se han realizado otros estudios (20, 22, 25, 27, 28, 75, 49, 60, 61, 74, 82, 87, 88), en los cuales no se evidenció un descenso significativo de la dopamina-B-hidroxilasa (DBH) en pacientes esquizofrénicos, lo cual está en desacuerdo con lo reportado por Stein y Wise (80) y con los estudios hechos por Fujita y col (33, 34) quienes también reportaron un descenso significativo en grupos de pacientes esquizofrénicos (de acuerdo con los criterios diagnósticos de Schneider) los cuales estaban recibiendo tratamiento neuroléptico durante su estudio. Se podría sugerir que este descenso en los niveles de DBH pudiera ser inducido por el tratamiento neuroléptico. Se ha especulado que también pudiera ser por diferencias en la presencia y penetración del gen DBH en la población esquizofrénica de diferentes nacionalidades (60).

Ahora bien, otras enzimas de relevancia obvia en la hipótesis dopaminérgica, son las monoaminooxidasa y catecoloximetiltransferasa (MAO y COMT) ya que ellas degradan la dopamina a AHV. Wyatt y col (86) reportaron que en 22 de 32 estudios, encontraron niveles significativamente más bajos de MAO plaquetaria en esquizofrénicos crónicos comparados con controles, mientras que los niveles bajos de MAO no estaban asociados con Esquizofrenia Aguda. Este hallazgo puede ser refutado ya que los neurolépticos pueden reducir la actividad de MAO plaquetaria en esquizofrénicos (19, 27, 31, 40, 70); además, niveles plaquetarios bajos de la actividad de MAO también se observan en muchos individuos normales (13, 61). Meltzer y col reportaron un estudio reciente, en el cual no encontraron diferencias, entre controles y esquizofrénicos, en la actividad de MAO en varias áreas cerebrales (59). Wyatt y col (86), concluyen que es probable que la actividad periférica descendida de MAO sea solamente un factor entre otros factores genéticos y ambientales que contribuyen a la etiología de la Esquizofrenia.

Con relación a COMT tampoco hay nada concluyente, ya que en estudios como los de Wise, Baden y Stein (83) se ha reportado una disminución significativa de su actividad en el diencefalo de los esquizofrénicos y ninguna diferencia en puente y médula al comparar con el grupo control. Los autores advierten que son resultados provisionales hasta que se verifique en poblaciones mayores, ya que los valores individuales de COMT varían ampliamente en los esquizofrénicos.

Haciendo una revisión de la síntesis de la dopamina, podríamos especular que un aumento de las actividades de la tirosina hidroxilasa (TH) y dihidroxifenilalanina-decarboxilasa (DD) pudiera traducirse en síntesis excesiva de dopamina. Carlsson y col (16) reportaron que la importancia funcional de una actividad elevada de DD es incierta puesto que ella está normalmente presente en gran exceso en comparación con la TH por lo cual parece improbable que una actividad elevada de DD pudiera conducir a una síntesis excesiva de dopamina en la Esquizofrenia. En efecto, Wyatt y col (87), no reportaron diferencias en la actividad de DD y TH entre esquizofrénicos y controles, en el putamen, caudado, sustancia negra y globus pallidus. Crow en 1979 reportó estudios que apoyan la anterior suposición (22).

## SENSIBILIDAD DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO

En vista de que no se ha demostrado un aumento en el recambio metabólico de la dopamina en la Esquizofrenia (9, 76), las investigaciones se han dirigido al estudio de los receptores post-sinápticos y de la adenilato-ciclasa (AC) (45).

Se han hecho trabajos con neurolépticos marcados con tritium. Lee y Seeman en 1980 (52) estudiaron cerebros post-mortem de 50 esquizofrénicos (diagnosticados según los criterios de Schneider) y 59 controles neurológicos normales, encontrando una fijación de neurolépticos significativamente más elevada en el caudado y putamen de 11 esquizofrénicos que no tenían historia de tratamiento a largo plazo. Owen y col (63) también reportaron una fijación más elevada de H<sup>3</sup>-spiroperidol en el caudado, putamen y núcleo *acumbens* de 19 esquizofrénicos diagnosticados según los criterios de Feighner.

Mackay y col (54) reportaron una elevación no significativa de la fijación de H<sup>3</sup>-spiroperidol en el núcleo *acumbens* de 26 esquizofrénicos comparados con 17 controles. Reynolds y col (67) reportaron que la afinidad de los receptores es menor en los esquizofrénicos tratados con neurolépticos, comparados con los controles y con los pacientes que no habían ingerido drogas.

Rotrosen y col (69), Pandey y col (65) reportaron un aumento de la actividad de la AC en esquizofrénicos agudos, mientras que Carenzi y col en 1975 no encontraron diferencias significativas entre 9 controles no psiquiátricos y 7 esquizofrénicos crónicos en estudio post-mortem de caudado. Prieto de Rincón y col (68) estudiaron la concentración de AMPc en LCR de 8 pacientes esquizofrénicos paranoides y 8 controles. No obser-

varon ninguna diferencia entre ambos grupos. Estos resultados no apoyan la suposición de que la actividad de la AC está afectada en la Esquizofrenia. No se sabe hasta ahora si hay alguna relación entre la actividad de la AC en el cerebro y en plaquetas.

## EFFECTOS CLINICOS DE DROGAS QUE ALTERAN LA ACTIVIDAD DOPAMINERGICA

Con el objeto de intentar un ensayo clínico de la hipótesis dopaminérgica, a pacientes esquizofrénicos se les ha administrado drogas que alteran la actividad dopaminérgica, aumentándola o disminuyéndola. Los agonistas dopaminérgicos son los agentes mejor estudiados. Estos, de acuerdo con la teoría dopaminérgica, producirían una exacerbación de los síntomas esquizofrénicos. En una revisión extensa, se ha reportado que los agonistas dopaminérgicos producen resultados complejos, los cuales no concuerdan con la teoría dopaminérgica. Por ejemplo, al administrar L-dopa o amfetamina a esquizofrénicos crónicos, se observa mejoría de los síntomas negativos tales como el aislamiento afectivo, pero muy pocos cambios en la sintomatología psicótica (1, 11, 17, 39). Inanaga y col (39) reportaron que la L-dopa incrementa la motivación, el contacto con el medio ambiente y la actividad motora, mientras que tiene poco efecto en las alucinaciones y delirios. Igual resultado reportaron Cesarec, Eberhard y Nordgren (17) después de la administración de amfetamina. En un reporte reciente se ha señalado que la D-amfetamina administrada por vía oral a un grupo de pacientes esquizofrénicos agudos y crónicos no produjo mejoría en el retardo motor y el aplanamiento afectivo (4). Otro grupo de investigadores reportó que al administrar agonistas dopaminérgicos a un grupo de esquizofrénicos, con predominio de síntomas como alucinaciones y delirios, observaron un empeoramiento de dichos síntomas (3, 41, 89). Estos resultados no parecían estar afectados por la presencia o ausencia de medicación neuroléptica concurrente. Alpert y col pensaron que este empeoramiento en las condiciones de los pacientes se semeja a una psicosis tóxica difusa, más que a una agravación de la psicosis esquizofrénica (1).

Kety en 1979 (46) propuso que los síntomas negativos de la Esquizofrenia pudieran resultar de una actividad noradrenérgica disminuída. Aunque la administración de L-dopa aumentaría tanto la actividad noradrenérgica como la dopaminérgica, los efectos dopaminérgicos se bloquearían con los neurolépticos, lo cual explicaría en parte los estudios en los cuales se reporta mejoría del cuadro clínico de la Esquizofrenia con la administración de L-dopa.

La disparidad de los resultados de las investigaciones realizadas hasta ahora han contribuído a que se considere a la Esquizofrenia como un conjunto de enfermedades. Algunos investigadores han intentado identificar subgrupos biológicamente homogéneos dentro de la gran población de esquizofrénicos (44, 85). Segal y Janowsky (73) sugirieron que la mejoría, en lugar del empeoramiento que sucede con la administración de agonistas dopaminérgicos, puede reflejar por lo menos la existencia de dos tipos diferentes de Esquizofrenia. Brambilla y col (11) también sugieren que existen dos procesos diferentes de Esquizofrenia. Otro grupo de investigadores ha propuesto que una etiología no dopaminérgica pudiera explicar la ausencia de una exacerbación de la psicosis después de la administración de agonistas dopaminérgicos (48, 73) a pacientes esquizofrénicos crónicos. Kleiman y col apoyan la existencia de un subgrupo cuya enfermedad está más relacionada a cambios estructurales en el cerebro que a una alteración en la transmisión dopaminérgica (47).

Crow en 1980 (23), basándose en la clínica fenomenológica de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, ha descrito dos síndromes:

- Crow tipo I: equivalente a la Esquizofrenia Aguda. Se caracteriza por predominio de delirios, alucinaciones y desorden del pensamiento. Está asociado con cambios en la transmisión dopaminérgica.
- Crow tipo II: corresponde más a los síntomas fundamentales de Kraepelin y Bleuler, y se caracteriza por predominio del aplanamiento afectivo, alteraciones intelectuales y alteraciones del lenguaje. Se correlaciona más con un estado de defecto. No está relacionado a la transmisión dopaminérgica sino quizás a cambios estructurales en el cerebro.

En el síndrome Crow tipo I, se observa mayor respuesta a los neurolépticos y mejor pronóstico que en el Crow tipo II. Episodios del tipo I pueden ser seguidos del desarrollo del tipo II y ambos pueden estar presentes conjuntamente. La existencia de estos sub-grupos hipotéticos de Crow está apoyada tentativamente por evidencias farmacológicas, neuroendocrinológicas y neuroradiológicas. Murphy y Wyatt's (62) reportaron una disminución de la actividad plaquetaria de MAO en 33 pacientes esquizofrénicos crónicos en relación al grupo control de 22 pacientes normales. Friedman y col (32) reportaron niveles de actividad de MAO en plaquetas en grupos de esquizofrénicos, normales y deprimidos. No observaron diferencias significativas en los valores. Otros investigadores tampoco encontraron diferencias en los valores plaquetarios de MAO al comparar esquizofrénicos crónicos con controles (36, 51, 63). Brenner y col (12) hicieron

un estudio en el cual 281 esquizofrénicos crónicos fueron tratados exclusivamente con inhibidores de MAO, observando que en un 71% no se produjeron cambios, mejoría en un 26% y empeoramiento en el 3%. De acuerdo con la hipótesis dopaminérgica debería haberse producido una exacerbación de los síntomas psicóticos. Sin embargo, como se ha señalado, se produjo una mejoría de la psicosis en algunos esquizofrénicos. En defensa de la hipótesis dopaminérgica se ha especulado que el tratamiento crónico con inhibidores de MAO puede reducir la sensibilidad del receptor dopaminérgico, como ha sido demostrado en ratas después de la administración crónica de L-dopa, disminuyendo de esa manera los síntomas psicóticos (29, 30, 53).

## CONCLUSIONES

Las evidencias farmacológicas indirectas constituyen aún el principal soporte de la hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia. En estudios post-mortem se ha podido observar que existen por lo menos tantos reportes positivos como negativos en relación con el aumento de los niveles de dopamina en los esquizofrénicos. La hipótesis de que los esquizofrénicos tienen receptores dopaminérgicos cerebrales supersensitivos es también consistente con algunas evidencias farmacológicas indirectas.

En la revisión de los estudios realizados hasta ahora, encontramos los siguientes hallazgos farmacológicos:

- existencia de una anomalía del sistema dopaminérgico en determinadas áreas cerebrales.
- existencia de un disturbio en otro sistema neurotransmisor que se relaciona con el sistema dopaminérgico.

La presencia de múltiples factores en la etiología de la Esquizofrenia ha conducido a la consideración de la existencia de un conjunto de enfermedades englobadas dentro del gran grupo Esquizofrenia (7, 13, 23, 38, 58) y ha dado inicio al intento de identificar diferentes sub-grupos en la población de esquizofrénicos (43, 85). Se ha mencionado también una etiología no dopaminérgica en la Esquizofrenia (48, 73). Recientemente, Crow con su clasificación de sub-grupos I y II dentro del grupo de esquizofrénicos, ha contribuido al esclarecimiento clínico de los diferentes sub-tipos (21).

La hipótesis dopaminérgica tiene además otras limitaciones. Una de ellas es la dificultad para explicar o considerar los aspectos sociales de la Esquizofrenia, así como la biogénesis de los síntomas esquizofrénicos.

Hasta ahora no ha sido propuesto ningún esquema biológico que pueda englobar los rasgos genéticos, ambientales y clínicos de la Esquizofrenia.

## ABSTRACT

**The dopaminergic hypothesis of schizophrenia. A review.** Prieto de Rincón, D. (INBIOMED-FUNDACITE. Apartado Postal 376. Maracaibo. Venezuela), Bonilla E. *Invest Clín* 24(4): 183-200, 1983.— The dopaminergic hypothesis of Schizophrenia is now considered as the most important among the biochemical hypothesis that to explain the pathogenesis of this disease. This hypothesis has an indirect pharmacological support: the phenothiazines, the butirophenones and other neuroleptics are dopaminergic antagonist that improve the clinical symptoms of Schizophrenia, while the drugs that increase the dopaminergic activity, like anphetamines, produce a worsening of the schizophrenic psychosis. These arguments continue to be the main support of this hypothesis. In spite of the many research papers dealing with this dopaminergic hypothesis, it has not yet been possible to propose the complete biological scheme suitable to relate the genetical, clinical and environmental characteristics of Schizophrenia. Recent investigations suggest the existence of different subgroups of Schizophrenia which are biological homogeneous. These subgroups could be the result of different physiopathological processes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ALPERT M., FRIEDHOFF AJ., MARCOS LR., DIAMOND F.: Paradoxical reaction to L-dopa in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 135: 1329-1331, 1978.
- 2— AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: The Association 1968.
- 3— ANGRIST B., LEE HK., GERSHON S.: The antagonism of **amphetamine** induced symptomatology by a neuroleptic. *Am J Psychiatry* 131: 817-819, 1974.
- 4— ANGRIST B., ROTNOSEN J., GERSHON S.: Differential effects of **amphetamine** and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 72: 17-19, 1980.
- 5— BACOPOULOS N., BIRD ED., ROTH RH.: Dopamine metabolites in brain regions of schizophrenics. In: *Catecholamines: Basic and*

Clinical Frontiers. Vol. 2, p. 1884-1886. Usdin E., Kopin IJ., Bar-chas JD., eds. Pergamon Press, New York, 1979.

- 6- BACOPOULOS N., SPOKES EG., BIRD ED., ROTH RH.: Anti-psychotic drug action in schizophrenic patients: Effect on cortical dopamine metabolism after longterm treatment. *Science* 205: 1405-1407, 1979.
- 7- BERGER PA.: Biochemistry and the schizophrenias: old concepts and new hypotheses. *J Ner Men Dis* 169: 90-99, 1981.
- 8- BOWERS MB., Jr.: 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and homovanillic acid (HVA) following **probenecid** in acute psychotic patients treated with phenothiazines. *Psychopharmacology* 28: 309-318, 1973.
- 9- BOWERS MB., Jr.: Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 31: 50-54, 1974.
- 10- BOWERS MN., Jr.: CSF acid monoamine metabolites in psychotic syndromes: what might they signify? *Biol Psychiatry* 13: 375-383, 1978.
- 11- BRAMBILLA F., SCARONE S., PONZANO M., MAFFEI C., NOBILE P., ROVERE C., GUASFALLA A.: Catecholaminergic drugs in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 5: 185-200, 1979.
- 12- BRENNER R., SHOPSIN B.: The use of monoamine oxidase inhibitors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15: 633-647, 1980.
- 13- BUSHSBAUM MS., HATER RJ.: Biological homogeneity symptom heterogeneity and the diagnosis of schizophrenia. *Sch Bull* 4: 473-475, 1978.
- 14- BUSHSBAUM MS., COURSEY RD., MURPHY DL.: The biochemical high risk paradigm: Behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity. *Science* 194: 339-341, 1976.
- 15- CARLSSON A., LINDQUIST M.: Effect of **chlorpromazine** and **haloperidol** on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol et Toxicol* 20: 140-144, 1963.
- 16- CARLSSON A., KEHR W., LINDQUIST M., MAGNUSSON I., ATACK CV.: Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system. *Pharmacol Reviews* 24: 371-384, 1972.
- 17- CESAREC Z., EBERHARD G., NORDGREN L.: A controlled study of the antipsychotic and sedative effects on neuroleptic drugs and

**amphetamine** in chronic schizophrenics. *Acta Psych Scand (Supplement)* 249: 65-77, 1974.

- 18- CHASE TN., SCHNUR JA., GORDON EK.: Cerebrospinal fluid monoamine catabolites in drug-induced extrapyramidal disorders. *Neuropharmacology* 9: 265-268, 1970.
- 19- CHOJNACKI M., KRALIK P., ALLEN RH., HO BT., SCHOOLAR JC., SMITH RC.: Neuroleptic - induced decrease in platelet MAO activity of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 138: 838-840, 1981.
- 20- CROSS AJ., CROW TJ., KILLPACK WS., LONGDEN A., OWEN F., RILEY GJ.: The activities of brain dopamine-B-hydroxylase and catechol-O-methyl transferase in schizophrenics and controls. *Psychopharmacology* 59: 117-121, 1978.
- 21- CROWN TJ., JOHNSTONE EC., LONGDEN AJ., OWEN F.: Dopaminergic mechanisms in schizophrenic: The antipsychotic effect and the disease process. *Life Science* 23: 563-568, 1978.
- 22- CROWN TJ., BAKER HF., CROSS AJ., JOSEPH MH., LOFT-HOUSE R., LONGDEN A., OWEN F., FILEY GJ., GLOVER V., KILLPACK WS.: Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia. Post-mortem neurochemical findings. *Brit J Psychiatry* 134: 249-256, 1979.
- 23- CROWN TJ.: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Brit Med* 280: 66-68, 1980.
- 24- CROW TJ., CROSS AJ., JOHNSTONE EC., LONGDEN A., OWEN F., RIDLEY RM.: Time course of the antipsychotic effect in schizophrenia and some changes in post-mortem brain and their relation to neuroleptic medication. *Adv in Biochem Psychopharmacol* 24: 495-503, 1980.
- 25- DELISI LE., WISE CD., POTKIN SG., ZALCMAN S., PHELPS BH., LOVENBERG W., WYATT RJ.: Dopamine-B-hydroxylase, monoamine oxidase and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15: 899-907, 1980.
- 26- DELISI LE., WISE CD., BRIDGE TP., ROSENBLATT JE., WAGNER RL., MORIHISA J., KARSON C., POTKIN SG., WYATT RJ.: A probable neuroleptic effect on platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenic patients. *Psy Res* 4: 95-107, 1981.
- 27- DELISI LE., PHELPS BH., WISE CD., APOSTOLES PS.: An effect of neuroleptic medication on plasma dopamine-B-hydroxylase activity. *Biol Psychiatry* 16: 873-878, 1981.

- 28- DUNNER DL., COHN CK., WEINSHILBOUM RM., WYATT RJ.  
The activity of dopamine-beta-hydroxylase and methionine-activating enzyme in blood of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 6: 215-220, 1973.
- 29- EZRIN-WATERS C., SEEMAN P.: L-dopa reversal of hyperdopaminergic behavior. *Life Sciences* 22: 1027-1032, 1978.
- 30- FRIEDHOFF AJ., BONNET K., ROSENGARTEN H.: Reversal of two manifestations of dopamine receptor supersensitivity by administration of L-dopa. *Res Comm in Chem Pathol Pharmacol* 16: 411-423, 1977.
- 31- FRIEDHOFF AJ., MILLER JC., WEISENFREUND J.: Human platelet MAO in drug-free and medicated schizophrenic patients. *Amer J Psychiatry* 135: 952-955, 1978.
- 32- FRIEDMAN E., SHOPSIN B., SATHANANTHAN G., GERSHON S.: Blood platelet monoamine oxidase activity in psychiatric patients. *Amer J Psychiatry* 131: 1392-1394, 1974.
- 33- FUJITA K., ITO I., MARUTA K., TERADAIRA R., BEPPU H., NAKAGAMI Y., KATO Y., NAGATSU T., KATO T.: Serum dopamine-B-hydroxylase in schizophrenic patients. In: *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers Vol 2*. p. 1940-1942. Usdin E., Kopin I.J., Barchas JD., eds. New York: Pergamon Press, 1979.
- 34- FUJITA K., ITO T., MARUTA K., TERADAIRA R., BEPPU H., NAKAGAMI Y., KATO Y., NAGATSU T., KATO T.: Serum dopamine-B-hydroxylase in schizophrenic patients. *J Neurochem* 30: 1569-1572, 1978.
- 35- FYRO B., WODE-HELGODT B., BORG S., SEDVALL G.: The effect of **chlorpromazine** on homovanillic acid levels in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 35: 287-294, 1974.
- 36- GROSHONG R., BALDESSARINI R.J., GIBSON A., LIPINSKI JF., AXELROD D., POPE A.: Activities of types A and B MAO and COMT in blood cells and skin fibroblasts of normal and chronic schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1198-1205, 1978.
- 37- HARACZ JOHN L.: The Dopamine Hypothesis: an overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin National Institute of Mental Health* 1982, Vol 8 N° 3, 438-469.
- 38- HORNYKIEWICZ O.: Psychopharmacological implications of dopamine and dopamine antagonists. A critical evaluation of current evidence. *Neuroscience* 3: 773-783, 1978.

- 39- INANAGA K., NAKAZAWA Y., NOUE K., TACHIBANA H., OCHIMA M., KOTORIT T., TANAKA M., OGAWA N.: Double-blind controlled study of L-dopa therapy in schizophrenia. *Folia Psych Neurol Japonica* 29: 123-143, 1975.
- 40- JACKMAN HL., MELTZER HY.: Factors affecting determination of platelet monoamine oxidase activity. *Schizophrenia Bulletin* 6: 259-266, 1980.
- 41- JANOWSKY DS., EL-YOUSEF MK., DAVIS JM., SELLERKE HJ.: Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 28: 185-191, 1973.
- 42- JANOWSKY DS., DAVIS JM.: Dopamine psychomotor stimulants, and schizophrenia: Effects of methylphenidate and the stereoisomers of amphetamine in schizophrenics. *Adv Biochem Psychopharmacol* 12: 317-323, 1974.
- 43- JANOWSKY DS., HUEY L., STORMS L., JUDD LL.: Methylphenidate hydrochloride effects on psychological test in acute schizophrenic and nonpsychotic patients. *Arch Gen Psychiatry* 34: 189-194, 1977.
- 44- JESTE DV., KLEINMAN JE., POTKIN SG., LUCHINS DJ., WEINBERGER DR.: Ex uno mutti: Subtyping the schizophrenic syndrome. *Biol Psychiatry* 17: 199-222, 1982.
- 45- KEBABIAN JW., PETZOLD GL., GREENGARD P.: Dopamine sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the dopamine receptor. *Pro Acad of Sci USA* 69: 2145-2149, 1972.
- 46- KETY SS.: Roles of neurotransmitters and polipeptides in schizophrenia: Panel and General discussion. In: *World issues in the problems of schizophrenic psychoses*. p. 128-129, Fukuda T., Mitsuda H. eds. Tokyo: Igakushoin, 1979.
- 47- KLEINMAN JE., WEINBERGER DR., ROGOL AD., BIGELOW LB., KLEIN ST., GILLIN JC., WYATT RJ.: Plasma prolactin concentrations and psychopathology in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 655-657, 1982.
- 48- KORNETSKY C.: Hyporesponsivity of chronic schizophrenic patients to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1425-1428, 1976.
- 49- LAMPRECHT F., WYATT RJ., BELMAKER R., MURPHY DL., POLLIN W.: Plasma dopamine-beta hydroxylase in identical twins

discordant for schizophrenia. In: *Frontiers in Catecholamine Research* pp 1123-1126. Usdin E., and Snyder S.H., eds. New York: Pergamon Press, 1973.

- 50- LARRAGOITI, RAFAEL J.: Esquizofrenia. Consideraciones sobre algunos factores somáticos. Ministerio de Salud Pública. Hospital Psiquiátrico de La Habana. 82-109, 1979.
- 51- LECKMAN JF., BOWERS MB Jr., STURGES JS.: Relationship between estimated premorbid adjustment of CSJ homovanillic acid and 5-hidroxyindolacetic acid levels. *Am Psychiatry* 138: 472-477, 1981.
- 52- LEE T., SEEMAN P.: Abnormal neuroleptic dopamine receptors in schizophrenia. *Adv Biochem Psychopharmacol* 21: 435-442, 1980 a.
- 53- LIST SJ., SEEMAN P.: Dopamine agonists reverse the elevated <sup>3</sup>H-neuroleptic binding in neuroleptic-pretreated rats. *Life Science* 24: 1447-1452, 1979.
- 54- MACKAY AVP., DOBLE A., BIRD ED., SPOKES EE., QUIK M., IVERSEN LL.: <sup>3</sup>H-Spiperone binding in normal and schizophrenic postmortem human brain. *Life Science* 23: 527-532, 1978.
- 55- MACKAY AVP., BIRD ED., SPOKES EG., ROSSOI M., IVERSEN LL., CREESE I., SNYDER SH.: Dopamine receptors and schizophrenia or illness? *Lancet* II: 915-916, 1980.
- 56- MANN J., THOMAS KM.: Platelet MAO activity in schizophrenia. *Brit of Psychiatry* 134: 366-371, 1979.
- 57- MATTHYSSE S.: Antipsychotic drug actions: A clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proceed* 32: 200-205, 1973.
- 58- MELTZER HY., STAHL SM.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin* 2: 19-76, 1976.
- 59- MELTZER HY.: Biology of schizophrenia subtypes: A review and proposal for method of study. *Schizophrenia Bulletin* 5: 460-479, 1979.
- 60- MELTZER HY., NASI SJ., TONG C.: Serum dopamine-B-hydroxylase activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15: 781-788, 1980.
- 61- MURPHY DL., BELMAKER RH., BUCHSBAUM MS., WYATT R.J., MARTIN NF., CIGRANELLO R.: Biogenic amine-related enzymes and personality variations in normals. *Psychol Med* 7: 149-157, 1977.

- 62- MURPHY DL., WYATT RJ.: Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizophrenic patients. *Nature* 238: 225-226, 1972.
- 63- OWEN F., CROSS AJ., CROW TJ., LONGDEN A., POULTER M., RILEY GJ.: Increased dopamine receptors sensitivity in schizophrenia. *Lancet* II: 223-226, 1978.
- 64- OWEN F., BOURNE R., CROW TJ., JOHNSTONE EC., BAILEY AR., HERSON HI.: Platelet MAO in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1370-1373, 1977.
- 65- PANDEY GN., GARVER DL., TAMMINGA C., ERICKSEN S., ALI SI., DAVIS JM.: Postsynaptic supersensitivity in schizophrenia. *Am Psychiatry* 134: 518-522, 1977.
- 66- RANDRUP A., MUNKVAD I.: Evidence indicating an association between schizophrenia and dopaminergic hyperactivity in the brain. *Orthomol Psychiatry* 1: 2-7, 1972.
- 67- REYNOLDS GP., REYNOLDS LM., RIEDERER P., JELLINGER K., GABRIEL E.: Dopamine receptors and schizophrenia: Drug effect or illness. *Lancet* II: 1251, 1980.
- 68- RINCON D., BONILLA E., AVILA R.: Niveles de AMP-cíclico en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos. *Invest Clín. Vol 24(3):* 109-116, 1983.
- 69- ROTROSEN J., ANGRIST B., PAQUIN J.: Neuroendocrine studies with dopamine agonists in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 14(1): 14-17, 1978.
- 70- SAHAI S., ARORA RC., MELTZER HY.: Effect of chlorpromazine treatment on monoamine oxidase activity in platelets isolated by the corash method. *Psych Res* 5: 111-114, 1981.
- 71- SEDVALL GC., WODE-HELGODT B.: Aberrant monoamine metabolite levels in CSF and family history of schizophrenia: Their relationships in schizophrenic patients. *Arch of Gen Psychiatry* 37: 1113-1116, 1980.
- 72- SEDVALL G., FYRO B., NYBACK H., WIESEL FA., WODE-HELGODT B.: Mass fragmentometric determination of homovanillic acid in lumbar cerebrospinal fluid of schizophrenia patients during treatment with antipsychotic drugs. *Psych* 11: 75-80, 1974.
- 73- SEGAL DS., JANOWSKY DS.: Psychostimulant-induced behavioral effects. Possible models of schizophrenia. In: *Psychopharmacology:*

- A generation of progress p. 1113-1123. Lipton, M.A., DiMascio A., Killam KF., eds. New York: Raven Press, 1978.
- 74- SHOPSIN B., FREEDMAN LS., GOLDSTEIN M., GERSHON S.: Serum dopamine-B-hydroxylase (DBH) activity and affective states. *Psychopharmacol* 27: 11-16, 1972.
  - 75- SNYDER SH.: Dopamine receptors, neuroleptic, and schizophrenia. *Amer J Psychiatry* 138: 460-464, 1981.
  - 76- SNYDER SH.: The dopamine hypothesis of schizophrenic: Focus on the dopamine receptor. *Amer J Psychiatry* 133: 197-202, 1976.
  - 77- SNYDER SH., BANERJEE SP., YAMAMURA HI., GREENBERG D.: Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science* 184: 1243-1253, 1974.
  - 78- SOURKES TL.: On the origin of homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid. *Neural Trans* 34: 153-157, 1978.
  - 79- SPITZER RL., ENDICOTT J., ROBINS E.: Research diagnostic criteria for selected group of functional disorders. 2nd ed. New York State Psychiatric Institute 1975.
  - 80- STEIN L., WISE CD.: Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to a noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science* 171: 1032-1036, 1971.
  - 81- WETTERBERG L., BOOK JA., FLODERUS Y., ROSS SB.: Genetics and biochemistry of schizophrenia in a defined population. In: *Catecholamines: Basic and clinical frontiers*. Vol. 2, p. 1857-1859. Usdin E., Kopin I.J., Barchas J.D. eds. New York: Pergamon Press, 1979.
  - 82- WETTERBERG L., ABERG H., ROSS SB., FRODEN O.: Plasma dopamine B-hydroxylase in hypertension and various neuropsychiatric disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 30: 283-289, 1972.
  - 83- WISE CD., BADEN MM. STEIN L.: Post-mortem measurement of enzymes in human brain: Evidence of a central noradrenergic deficit in schizophrenia. *J Psych Res* 11: 185-198, 1974.
  - 84- WISE CD., STEIN L.: Dopamine-B-hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. *Science* 181: 344-347, 1973.
  - 85- WYATT RJ., POTKIN SG., KLEINMAN JE., WEINBERGER DR., LUCHINS DJ., JESTE DV.: The schizophrenia syndrome: Examples of biological tools for subclassification. *J Nerv Men Dis* 169: 110-112, 1981.

- 86- WYATT RJ., POTKING SG., BRIDGE TP., PHELPS BH., WISE CD.: Monoamine oxidase in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin* 6: 199-207, 1980.
- 87- WYATT RJ., ERDELYI E., SCHWARTZ M., HERMAN M., BARCHAS JD.: Difficulties in comparing catecholamine related enzymes from the brains of schizophrenics and controls. *Biol Psychiatry* 13: 317-334, 1978.
- 88- WYATT RJ., SCHWARTZ MA., ERDELYI E., BARCHAS JD.: Dopamine-B-hydroxylase activity in brains of chronic schizophrenic patients. *Science* 187: 368-370, 1975.
- 89- YARYURA-TOBIAS JA., DIAMOND B., MERLIS S.: The action of L-dopa on schizophrenic patients. *Current Ther Res* 12: 528-531, 1970.
-