

ACTUALIZACIONES

I. ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD ESQUIZOFRENICA

Dr. Ramón S. Piezzi, Profesor Asociado, Instituto de Histología y Embriología.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

El autor agradece la colaboración de María Elena Pippi y Beatriz Buratti de Suárez por la colaboración prestada en la confección del manuscrito.

RESUMEN

Basados en una interpretación neurofisiopatológica de la enfermedad esquizofrénica se analizan algunos defectos biológicos que subyacen en la misma. Se han sugerido, al respecto, algunos factores que intentan explicar este defecto biológico.

Entre ellos podemos citar: el exceso de actividad dopaminérgica, la producción de opiáceos anormales u opiáceos normalmente presentes pero cuantitativamente elevados, errores metabólicos endógenos y deficiencia de prostaglandina.

Estas hipótesis, brevemente discutidas en esta revisión, se basan en resultados neuroquímicos en relación al efecto neurofarmacológico. Ninguna de ellas, sin embargo, reúne en la actualidad un cuerpo suficiente de evidencias clínicas y experimentales para intentar una satisfactoria comprensión etiológica. No ofrecen la posibilidad de un principio unificador. Los estudios bioquímicos integrados con los neuroanatómicos, electrofisiológicos y psicofarmacológicos brindan posibilidad para una mejor investigación de este desorden mental.

SUMMARY

In recent years it has been suggested that the biological defect in schizophrenias may be related to different factors such as excess of dopamine activity, a production of an abnormal opioid or an opioid normally present but in excess, inborn metabolic errors or a prostaglandin deficiency. In this review, these alternative hypothesis are briefly discussed. The neurochemical results published by different authors are in relation to the pharmacological effects.

These hypothesis themselves do not have a solid body of evidences to understand the etiology of the schizophrenia. However, the biochemical studies when linked with neuroanatomical, electrophysiological and psychopharmacological results, would be more productive in leading a better research in this mental disorder.

De acuerdo con las orientaciones dadas por el informe de un grupo científico de la OMS⁽²⁵⁾ referentes a las investigaciones biológicas sobre esquizofrenia, se aconseja utilizar el término *enfermedad esquizofrénica* o *esquizofrenias* en plural, para designar a la misma. Esto se basa en los numerosos tipos de comportamientos, síntomas y formas de evolución clínica (desde el estupor catatónico hasta la agresividad paranoide), así como en los estudios biológicos.

Numerosas investigaciones se han realizado con el objeto de clarificar la etiología y/o etiopatogenia de esta enfermedad clasificada conven-

cionalmente como una psicosis funcional. Ellas han sido enfocadas desde distintos ángulos: genéticos, bioquímicos, neurofisiológicos, comportamentales y psicofarmacológicos. Desgraciadamente, hasta el momento estamos lejos de una conclusión que defina con claridad los trastornos de este *morbus*. Más aún, de una elaboración de una hipótesis unitaria, que integre las numerosas alteraciones bioquímicas atribuidas a la enfermedad.

Sin embargo, en el estado actual de los conocimientos de las esquizofrenias, es razonable admitir una interpretación neurofisiopatológica

de los síntomas. La causa inmediata de las manifestaciones psicóticas debe encontrarse en el cerebro, aun cuando lo primario del *morbus* tenga ámbito o manifestación extracerebral.

En años recientes han surgido numerosas hipótesis de trabajos que intentan establecer relaciones causales en la enfermedad esquizofrénica. Ellas son:

- Exceso de actividad dopaminérgica.
- Producción de opiáceos anormales u opiáceos normalmente presentes, pero cuantitativamente elevados.
- Errores metabólicos endógenos.
- Deficiencia de prostaglandinas.
- Otros factores como: fenómenos alérgicos, hipersensibilidad a las proteínas del trigo, defectos en el metabolismo del zinc y deficiencia de la glándula pineal.

Estas líneas de trabajos refieren en general los esfuerzos de la investigación bioquímica en esquizofrenias. La mayoría de ellos se mantienen actualmente en desarrollo y sólo los futuros resultados y su confirmación terapéutica permitirán una evaluación definitiva. Hasta el momento una síntesis no puede hacerse; en algunos casos hay un cúmulo elevado de trabajos que constituyen un cuerpo de hipótesis aceptable a la crítica científica, a pesar de sus conceptos biológicos conflictivos. La psicofarmacología y sus consecuencias clínicas tienen en ese sentido inobjetable valor.

A) Exceso de actividad dopaminérgica

La dopamina (3-4-dihidroxifeniletilamina) es una catecolamina que sirve de precursor a la noradrenalina y adrenalina en el sistema nervioso central y periférico.^(2, 13) Esta procede de la transformación de la L-DOPA por acción de una enzima específica: la L-descarboxilasa. La misma se encuentra ampliamente distribuida en tejidos de mamíferos. Se ha detectado en el sistema nervioso central, ganglios simpáticos y terminales nerviosos.⁽¹⁷⁾

El principal metabolito de la dopamina en el ácido 4-hidroxi-3 metoxi-fenil-acético (HVA) que resulta de la acción combinada de enzimas ampliamente distribuidas en el sistema nervioso (catecol-O-metil-transferasa, COMT, y monoamino-oxidasa, MAO) sobre el precursor DOPA. El metabolito mencionado está presente en líquido cefalorraquídeo, donde presenta un gradiente de concentración desde los compartimientos ventriculares a los raquídeo-lumbares. La dopamina se transforma finalmente en noradrenalina por la presencia de una enzima denominada Dopamina-Beta-hidroxilasa (DBH, 7).

En el sistema nervioso central la dopamina tiene una distribución heterogénea, predominando en regiones subcorticales como la formación reticular, hipotálamo, tálamo y porciones del riencéfalo.⁽²²⁾ Es a nivel de las terminaciones nerviosas de estas regiones donde esta amina biogénica se comporta como un neurotransmisor.

La histoquímica de fluorescencia ha logrado la visualización de estos compuestos a nivel celular, localizada en los cuerpos neuronales, axón o

varicosidades sinápticas. Sus conclusiones, coincidentes con los resultados bioquímicos, han permitido elaborar un mapa histofluorescente del cerebro, verdadera neuroanatomía química.^(11, 12) El mismo representa un valioso aporte a los métodos anatómicos de localización estructural. Tres subsistemas neuronales han sido descritos en cerebro; ellos son: serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico (ver fig. 1). Nos referiremos con

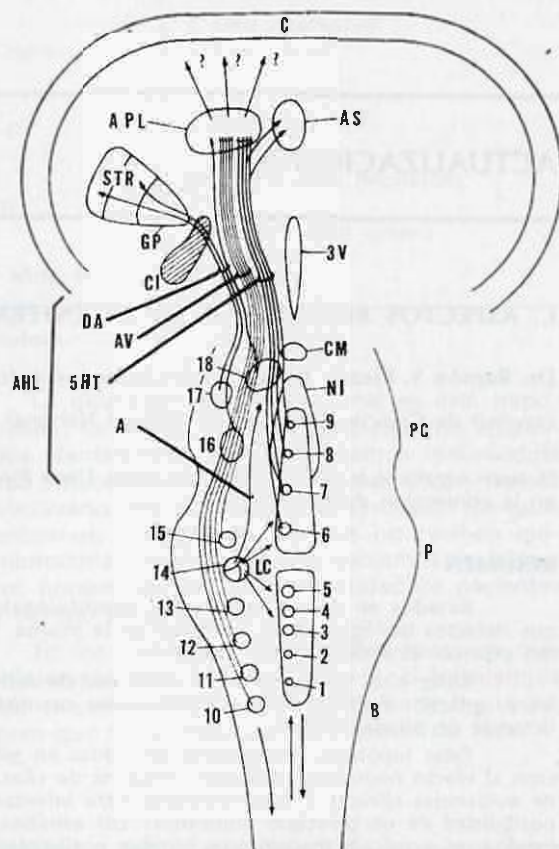


Figura 1. Esquema que muestra los núcleos y fibras componentes de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos cerebrales (de acuerdo con el mapa histofluorescente de Fuxe y cols., 1968, 1969). Abreviaciones: C: neocórtex; AS: área septal; APL: área prosencefálica límbica; 3V: 3er. ventrículo; STR: neostriatum (putamen y núcleo caudado); CP: globus pallidus; CI: cápsula interna; DA: sistema dopaminérgico; AV: sistema noradrenérgico ventral; SHT: sistema serotoninérgico; AD: sistema noradrenérgico dorsal; AHL: área hipotalámica lateral; CM: cuerpo mamilar; NI: núcleo interpeduncular; LC: locus coeruleus; APC: pedúnculo cerebral; P: protuberancia; B: bulbo raquídeo; 1 a 9: grupo de neuronas serotoninérgicas; 10 a 18: grupo de neuronas noradrenérgicas de la formación reticular lateral.

Extraído de Morgagne y Stern (1972).

especial interés a este último. El mismo está constituido por un fascículo medial y otro lateral. Grupos de neuronas dopaminérgicas emergen desde la sustancia nigra y tegmentum ventral del cerebro medio para terminar en forma ramificada en el striatum (núcleos caudado y putamen), previa travesía por la cápsula interna y fascículo prosencefálico medial (tracto mesolímbico). Es de

particular atención el striatum límbico, no sólo debido a la rica innervación dopaminérgica, sino a su estratégica posición. El fascículo lateral está constituido por una proyección dopaminérgica desde el pedúnculo cerebral al septum, amígdalas y corteza cerebral.

Reuniendo datos experimentales y clínicos, numerosos autores coinciden en señalar que el cuerpo estriado (en particular su extremidad anterior) y el striatum límbico están vinculados al proceso esquizofrénico.⁽³⁶⁾

Distintas evidencias proponen, por otra parte, al modelo cerebral dopaminérgico como involucrado en las bases de la conducta, fundamentalmente referido a la motivación y atención, así como a la actividad psicomotriz. Las primeras de las nombradas estarían asociadas al sistema límbico, mientras que la función motora dependería del cuerpo estriado. Esta hipótesis, bastante desarrollada en los últimos años, sugiere que el defecto biológico de la enfermedad esquizofrénica se debe a un exceso de la actividad de la dopamina, residiendo esta alteración fundamentalmente en los mecanismos límbicos cerebrales acompañada de cambios patológicos en la actividad de dicho sistema.^(4, 19) Según Crow⁽³⁷⁾ la dopamina induce la activación de la adenil-ciclase en cuerpo estriado. Por el contrario, una deficiencia del neurotransmisor en el cuerpo estriado sería causa de la rigidez y de los temblores del parkinsoniano.

Los síntomas, en su totalidad o algunos de ellos, podrían hipotéticamente ser originados por el exceso de la catecolamina o una disfunción del neurotransmisor. El efecto beneficioso de las drogas neurolépticas sería consecuencia de su acción bloqueante sobre la dopamina. Este efecto se evidencia en un mejoramiento de los disturbios de la atención, percepción y emoción. Respuesta contraria a las producidas por ciertas drogas psicomiméticas que exacerban ciertos síntomas, como las ilusiones y alucinaciones en esquizofrénicos.

Esta hipótesis arriba enunciada incluye en realidad dos aspectos distintos. Ellos son: 1) la sobreactividad de la dopamina, y 2) el bloqueo de los receptores específicos. Numerosas evidencias la apoyan. Entre ellas podemos citar:

a) el hecho de que las drogas neurolépticas que son efectivas en las esquizofrenias, bloquean a su vez los receptores dopaminérgicos. Se ha comprobado que estas drogas tienen además capacidad de incrementar la recaptación de la catecolamina desde la hendidura sináptica.⁽²⁷⁾

Esta es una acción secundaria a la antagonista sobre los receptores. Con respecto a dicha acción de los neurolépticos, es conveniente insistir que uno de los fundamentos del efecto tranquilizante de drogas como la fenotiazina, y otras del mismo grupo, se debe al bloqueo de la llamada "vía mesolímbica"⁽³⁸⁾ y que el modelo mesocortical es el sustrato anatómico de la acción antipsicótica.⁽³²⁾ Los efectos colaterales de naturaleza extrapiramidal (sedación de la actividad psicomotriz) serían dependientes del bloqueo de

una vía dopaminérgica paralela a la anterior (entre locus niger y el cuerpo estriado).⁽³⁶⁾

Es conocido que el efecto de esta medicación está prácticamente limitado a los llamados síntomas productivos (ilusión, alucinación y desorden del pensamiento), no actuando de manera efectiva sobre los síntomas residuales (pobreza afectiva y de expresión verbal).

Según Crow⁽³⁶⁾ estos síntomas hablarían de dos procesos patológicos distintos, el último de los cuales resultaría de cambios estructurales cerebrales en la esquizofrenia crónica.

b) La psicosis producida por la amfetamina que recuerda los síntomas de la enfermedad está asociada a un incremento en la liberación de dopamina e inhibición de su recaptación y puede ser controlada por bloqueadores de la droga.⁽³⁾

c) El cerebro de esquizofrénicos estudiados posmortem muestra algunas áreas con un elevado nivel de receptores dopaminérgicos. Estudios de Owen y col. señalan una mayor densidad de receptores a la dopamina en núcleo caudado, putamen y accumbens de cerebro humano.⁽²⁸⁾ Según Reynolds y col.⁽³⁹⁾ este aumento podría deberse al proceso patológico o al efecto de la medicación neuroléptica. Evidencias recientes⁽⁶⁾ sugieren que estos receptores podrían ser del tipo D₂ (no ligado a adenil-ciclase), algunos de los cuales están localizados en los terminales de aferentes córtico-estriales.

En años recientes, Stein y Wise⁽¹⁶⁾ han propuesto una etiología neuroquímica para las esquizofrenias. Se postula la formación de la 6-hidroxidopamina (2,3,4-trihidroxifenilalanina), metabolito aberrante de la dopamina (fig. 2). Se

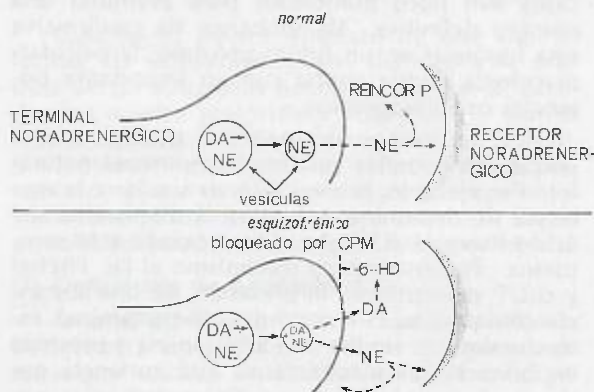


Figura 2. Diagrama hipotético de la transmisión noradrenérgica en cerebro normal y esquizofrénico. Normal: virtualmente la dopamina (DA) es convertida a noradrenalina (NE) por la dopamina-B-hidroxilasa. Esquizofrénico: genes patológicos causan síntesis reducida o formación aberrante de dopamina-B-hidroxilasa. Esto causa una incompleta conversión de DA a NA. Los impulsos nerviosos liberan DA y NA en la hendidura sináptica. La autooxidación o conversión enzimática de dopamina produce 6-hidroxidopamina (6-HD), la que recaptada por la terminal produce degeneración de las mismas.

trata de un compuesto tóxico que provoca degeneración específica en los terminales simpáticos.⁽²⁹⁾ Inyectada en animales produce una soste-

nida depleción de las catecolaminas cerebrales.⁽³⁷⁾ Se supone que esta sustancia o sus derivados producidos endógenamente en el paciente esquizofrénico tienen una elevada actividad alucinógena, produciendo algún tipo de daño en los sistemas centrales dopaminérgicos.⁽⁸⁾ La clorpromacina, droga de elección en el tratamiento de las esquizofrenias, antagoniza la acción depletante de la 6-hidroxidopamina. Estos conceptos están sustentados por la frecuente aparición de psicosis en alcohólicos luego de la sobredosis de disulfiram, inhibidor de la dopamina-B-hidroxilasa. Esta psicosis, según Angst⁽¹⁾ es indistinguible de la enfermedad esquizofrénica.

B) Producción de opiáceos

En años recientes se han aislado del cerebro una familia de agentes endógenos semejantes a la morfina. Estos polipéptidos, de cadenas cortas, han recibido el nombre de endorfinas.⁽¹⁵⁾ Cambios en la concentración de las mismas podrían producir alteraciones de la conducta.⁽³⁾ Se desconoce hasta el momento los sitios de producción de estos agonistas opiáceos. Se supone que estarían vinculados a numerosas áreas del cerebro. Muestras de líquido cefalorraquídeo de enfermos esquizofrénicos, obtenidos por punción lumbar, mostraron incremento de las endorfinas de origen cerebral, las que retornaron a su concentración habitual luego de que los pacientes fueron tratados con neurolepticos.⁽²³⁾ Por otra parte, trabajos de Kline y col.⁽²¹⁾ demuestran que la administración de B-endorfinas sintéticas en esquizofrenia incrementó las dificultades de conceptualización. Las investigaciones, en este sentido, son demasiado recientes y el número de casos aún poco numerosos para aventurar una opinión definitiva. Sin embargo, de confirmarse esta hipótesis en un futuro próximo, la psicofarmacología podría contar con un importante potencial psicoterapéutico.

Muchas drogas alucinógenas guardan semejanzas estructurales con los transmisores naturales. Por ejemplo, la mescalina es similar a la molécula de dopamina, así como la dietilamina del ácido lisérgico (LSD) ha sido asociada a la serotonina. Por este mismo mecanismo el Dr. Fischer y col.⁽⁷⁾ demostraron la presencia de una sustancia (Bufotenina: 5-hidroxi-dimetil-triptamina) estructuralmente similar a la amfetamina y presente en orina de esquizofrénicos. Esta sustancia poseería efectos alucinógenos. Otras sustancias, como la psilocina (4-hidroxi-dimetil-triptamina), han sido también citadas.⁽²⁰⁾

Todas estas investigaciones proponen como hipótesis de trabajo el hecho de que en determinadas situaciones el organismo del psicótico es capaz de condicionar un ambiente bioquímico patológico constituido por: a) la producción de sustancias endógenas que se transforman en "venenos" o "tóxicos" para el propio organismo. Entre ellos podemos citar la producción de 6-hidroxidopamina, las endorfinas y los errores metabólicos y factores sanguíneos que describiremos a continuación, y b) la producción anormalmente elevada de sustancias que normalmente están presentes en organismos no psicóticos (ejemplos de

dopamina y sus metabolitos). Esto está relacionado a una interpretación fenomenológica de la psicosis esquizofrénica. Dice Goldar⁽¹⁴⁾ que "aquello que en el campo vivencial es propio, natural, inofensivo y sin carga fisiognomónica, se vuelve bajo la acción del proceso esquizofrénico, algo no propio, no natural, peligroso y fisiognomónicamente cargado. Se parece, en una analogía especulativa, a lo que sucede en las enfermedades autoinmunes". "La conciencia anormal de significación", de Jaspers.

C) Errores metabólicos endógenos

Desde los tiempos de Kraepelin algunos tipos de esquizofrenia han sido atribuidos a errores metabólicos endógenos o adquiridos. Las drogas psicomiméticas han contribuido al entusiasmo por las investigaciones bioquímicas. Se ha citado una sustancia (taraxéina) de estructura probablemente proteica, aislada del suero de pacientes esquizofrénicos y que inyectada a individuos normales produce una respuesta caracterizada por la dificultad en el pensamiento y despersonalización. Compuestos indólicos no presentes en condiciones normales se pueden identificar cromatográficamente en orina de esquizofrénicos.⁽²⁴⁾

Frohmán y col.^(8, 10, 9) han sugerido la existencia de un efecto en el metabolismo de los eritrocitos en sujetos esquizofrénicos. Estos, cuando se comparan con los de sujetos controles, manifiestan incapacidad en la movilización del trifosfato de adenosina (ATP) en respuesta a la administración de insulina, así como un defecto en el incremento en la producción de fructosa-6-difosfato. Según la interpretación de los autores arriba citados, reflejarían disturbios en los mecanismos de adaptación al stress. Otros resultados indican que los eritrocitos de pollos incubados con plasma de esquizofrénicos muestran un elevado cociente lactato-piruvato en relación a sujetos controles. Los autores concluyen diciendo que el plasma de estos enfermos mentales interfiere de alguna manera en el transporte de H_2 y que el defecto metabólico observado resulta de la acción de un factor contenido en el mismo plasma. Dicho factor es termolábil y estaría emparentado con una fracción α globulina del plasma, de acuerdo con los estudios realizados por electroforesis (fig. 3). Podría tratarse de una sustancia anormal, responsable de los efectos anteriormente citados, o bien, de una sustancia normalmente presente, pero cuantitativamente elevada. Van Kammen y col.⁽³⁸⁾ mencionan el hecho de que las plaquetas de esquizofrénicos muestran una baja producción de adenosín-monofosfato cíclico (AMPC).

Hegedus y col.⁽¹⁶⁾ teniendo en cuenta datos clínicos y de laboratorios, proponen que indoles del tipo de las adrenolutinas (derivados del metabolismo de la adrenalina) están presentes en forma cuantitativa o cualitativamente tóxicas en psicosis endógenas. En experiencias *in vitro* e *in vivo* producen alteraciones no bien definidas sobre el metabolismo de las porfirinas.

Hace algunos años realizamos en nuestro laboratorio un test de tipo diagnóstico aplicado a pacientes del Hospital Neuropsiquiátrico "El Sau-

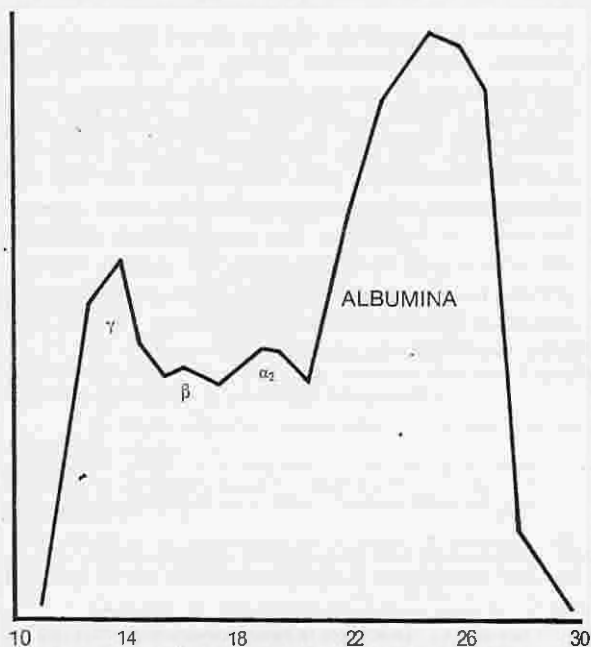


Figura 3. Fracción proteica del plasma de un sujeto esquizofrénico, separada por electroforesis usando barbitol como buffer. La misma contenía una globulina α_2 , que fue identificada como la fracción anormal responsable del defecto metabólico. Extraído de Frohman y col.⁽¹⁰⁾

ce" (provincia de Mendoza). El mismo, basado en la susceptibilidad de los eritrocitos bajo la acción *in vitro* del bisulfito de sodio, se cuantifica por la liberación de porfirinas que se dosan por espectrofotometría. Los resultados demostraron valores significativamente elevados en la pobla-

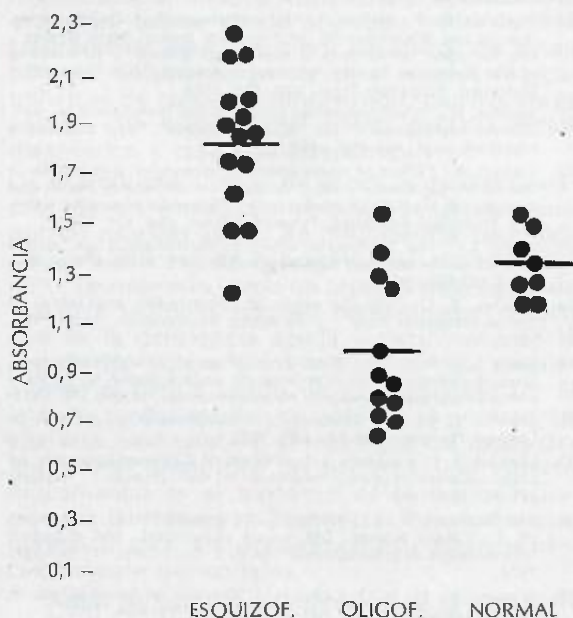


Figura 4. Gráfico de dispersión correspondiente a una población de esquizofrénicos comparados con oligofrénicos y normales tomados al azar. Valores comparativos en observancia. Las rayas horizontales expresan las medias. [Piezzi y col.,⁽²⁸⁾].

ción de esquizofrénicos (distintos tipos y grados de evolución) en comparación a oligofrénicos internados en el mismo nosocomio y a testigos normales (ver fig. 4 y tabla 1). El tratamiento con neurolépticos, electroshock e insulina no afectaron estos resultados.⁽²⁸⁾

TABLA 1

Valores comparativos en absorbancia de internados (esquizo y oligo) y normales tomados al azar

Esquizofrénicos	Oligofrénicos	Normales
2,20	1,25	1,43
2,20	1,30	1,53
2,00	0,85	1,30
2,02	0,75	1,30
2,00	1,00	1,18
1,80	0,80	1,20
1,23	1,45	1,58
2,28	0,90	1,36
1,88	0,80	1,25
1,68	0,73	
1,50	0,66	
1,88	1,54	
1,92		
1,52		
1,75		
N = 15	N = 12	N = 9
$\bar{X} = 1,86$	$\bar{X} = 1,003$	$\bar{X} = 1,35$
S $\pm$ 0,08	S $\pm$ 0,09	S = 0,01

Basados en el presupuesto de que algunas formas de esquizofrenia son debidas a la producción de sustancias neurotóxicas, que al exceder los niveles plasmáticos atraviesan la barrera hematocefálica para depositarse en el tejido cerebral. Seely⁽³³⁾ y Wagemaker y Cade⁽³⁹⁾ han preconizado el uso de la hemodiálisis con aparentes resultados positivos. Constituye esto otra futura posibilidad terapéutica en esta enfermedad.

D) Deficiencia de prostaglandina

Autores como Horrobin⁽⁴⁸⁾ han propuesto la deficiencia de prostaglandinas (hormonas de estructura acíclica, sintetizadas en distintos órganos) como vinculadas a algunos tipos de esquizofrenia. Estos argumentos se basan en observaciones clínicas, bioquímicas y farmacológicas. Entre ellas podemos citar el hecho de que durante los accesos febriles o epileptiformes —situaciones en que el cerebro incrementa la síntesis de prostaglandinas— hay una remisión temporaria de los síntomas de la enfermedad. La mayoría de las drogas antipsicóticas estimulan la secreción de prolactina, la que a su vez incrementa la formación de prostaglandinas. Este autor propone que la enfermedad esquizofrénica podría ser producida por una deficiencia en la formación de las prostaglandinas de la serie 1. Además de las hipótesis citadas, numerosos investigadores se han interesado en la etiología y etiopatogenia de las

esquizofrenias desde otros ángulos. Se han mencionado los fenómenos alérgicos y autoinmunes, la hipersensibilidad a ciertas proteínas, los defectos en el metabolismo del Zn, la presencia de agentes virales neurotrópicos y la deficiencia de la glándula pineal, entre otras. Estas son consideraciones que no han reunido hasta el momento un cuerpo suficiente de evidencias clínicas y experimentales, ya que discuten con preferencia los aspectos patogénicos más que etiológicos.

Muchas de ellas ofrecen interesantes especulaciones para el futuro. Sin embargo, el panorama de la investigación en esta enfermedad es

bastante heterogéneo y dista de un principio unificador. Este principio quizás no sea necesario admitirlo en el estado actual de nuestros conocimientos. Numerosos mecanismos pueden estar implicados, más aún tratándose de una enfermedad no monolítica, sino heterogénea en sus manifestaciones clínicas y bioquímicas, y en su evolución. Sin embargo, los mecanismos referidos en esta breve revisión están de alguna manera involucrados y el esfuerzo de la investigación psiquiátrica (bioquímica y clínica) tiene en este sentido un horizonte optimista.

BIBLIOGRAFIA

1. Angst, J.: Citado por Stein, L. y Wise, D.: "Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by endogenous 6-hydroxydopamine". *Neurotransmitter*, 50:298-314, 1972.
2. Bertler, A., y Rosengren, E.: "Occurrence and distribution of catecholamines in brain". *Acta Physiol. Scand.*, 47:350-361, 1959.
3. Bunney, W. E.; Goodwin, F. K., y Murphy, D. L.: "The 'switch process' in manic-depressive illness: III. Theoretical implications". *Arch. Gen. Psychiatry*, 27:312-317, 1972.
4. Crow, T. J.; Johnstone, E. C.; Deakin, J. F. W., y Longden, A.: "Dopamine and schizophrenia". *The Lancet*, 11:563-566, 1976.
5. Crow, T. J.; Johnstone, E. C.; Longden, A., y Owen, F.: "Dopamine and schizophrenia". *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 19:301-309, 1978.
6. Crow, T. J.: "The neurochemical component in schizophrenia: changes in dopamine receptor in relation to the disease process and therapeutic effect of neuroleptic drug". En: "Synaptic constituents in health and disease". Proc. III Meeting of the European Society for Neurochemistry. Eds. Brzin-Sket-Bachelard-Pergamon Press, págs. 485-493, 1980.
7. Fischer, E., y Spatz, H.: "Studies on urinary elimination of bufotenine-like substance in schizophrenia". *Bio. Psychiat.*, 2:235-240, 1970.
8. Frohman, C. E.; Lubi, E. D.; Tourney, G.; Beckett, P. G. S., y Gottlieb, J. S.: "Step toward the isolation of a serum factor in schizophrenia". *The Am. Journal of Psychiatry*, 117:401-408, 1960.
9. Frohman, C. E.; Tourney, G.; Beckett, P. G. S.; Lees, H.; Latham, L. K., y Gottlieb, J. S.: "Biochemical identification of schizophrenia". *Archives of General Psychiatry*, 4:404-412, 1961.
10. Frohman, C. E.; Goodman, M.; Beckett, P. G. S.; Latham, L. K.; Senf, R., y Gottlieb, J. S.: "The isolation of an active factor from serum of schizophrenic patients". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 96:438-447, 1962.
11. Fuxe, K.; Hökfelt, T., y Ungerstedt, V.: "Localization of indolealkylamines in CNS". *Advances Pharmacol.*, 6:235-255, 1968.
12. Fuxe, K.; Hökfelt, T., y Ungerstedt, V.: "Distribution of monoamines in the mammalian central nervous system by histochemical studies". En: "Metabolism of amines in the brain". Ed. E. Hooper. Mac Millan, Londres, 10-22, 1969.
13. Glowinsky, J., e Iversen, L. L.: "Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. The disposition of 3H-norepinephrine 3H-dopamine and 3H-DOPA in various regions of the brain". *J. Neurochem.*, 13:655-669, 1966.
14. Goldar, J. C.: "Mecanismos cerebrales y esquizofrenia". *Neuropsiquiatría*, año X, nº 1, 3:23, 1979.
15. Goldstein, A.: "Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain". *Science*, 193:1081-1086, 1976.
16. Hegedus, Z. L.; Altschule, M. D., y Noyak, V.: "Studies on rheumelamins. III. Excessive hemolysis associated with the production of rheumelamins from l-norepinephrine from dopamine and from DOPA in the blood of chronic schizophrenic patients". *Arch. Intern. Physiol. Biochem.*, 79:309-314, 1971.
17. Holtz, P., y Westermann, E.: "Hemmung der Glutaminsäure-decarboxylase des Gehirns durch Brenzcatechinderivate". *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 231:311-332, 1957.
18. Horrobin, D. F.: "Schizophrenia: reconciliation of the dopamine, prostaglandin, and opioid concepts and the role of the pineal". *Lancet*, i:529-531, 1979.
19. Iversen, S. D.: "Psychobiology of the Striatum". A. R. Coois, A. H. M. Lohman y J. H. L. van der Bercken (eds.). North-Holland, Amsterdam, págs. 99-118, 1977.
20. Iversen, L. L.: "The chemistry of the brain". *Scientific American*, 241:128-129, 1979.
21. Kline, K. S.; Li, Ch. H.; Lehmann, H. E.; Lajtha, A.; Laski, E., y Cooper, T.: "B-endorphin - induced changes in schizophrenic and depressed patients". *Arch. Gen. Psychiatry*, 34:1111-1113, 1977.
22. Kuntzman, R.; Shore, P. A.; Bogdanski, D., y Brodie, B. B.: "Microanalytical procedures for fluorometric assay of brain DOPA-mapping of decarboxylase activity in brain". *J. Neurochem.*, 6:226-232, 1961.
23. Lindström, L. H.; Widerlöv, E.; Gunne, L.-M.; Wahlström, A., y Terenius, L.: "Endorphins in human cerebrospinal fluid: clinical correlations to some psychotic states". *Acta Psychiat. Scand.*, 57:153-164, 1978.
24. McGeer, P. L.; McGeer, E. G., y Boulding, J. E.: "Relation of aromatic amino acid to excretory pattern of Schizophrenics". *Science*, 123:1078, 1956.
25. OMS: "Investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia". Serie de informes técnicos nº 450, Ginebra, 1970.
26. Owen, F.; Cross, A. J.; Crow, T. J.; Longden, A.; Poulter, M.; Riley, G. J.: "Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia". *Lancet*, 223-225, 1978.
27. Piezzi, R. S.: "Sinapsis y neurotransmisores". Cuadernos de Psiquiatría, nos. 9 y 10, págs. 48-77, 1980.
28. Piezzi, R. S.; Beuret, N. A., y Cutiérez, B.: "Susceptibilidad de las células rojas de la sangre en esquizofrénicos. Implicancia diagnóstica". Año 1, nº 1, págs. 6-10, 1975.
29. Porter, C. C.; Totaro, J. A., y Stone, C. A.: "Effect of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the hearts of mice". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 140:308-316, 1963.
30. Reynolds, G. P.; Nelson, L. M., y Riederer, P.: "Dopamine receptors and schizophrenia: post-mortem human brain studies". En: "Synaptic constituents in health and disease". III Meeting of the European Society for Neurochemistry. Eds. Brzin-Sket-Bachelard, Pergamon Press, pag. 456, 1980.
31. Sandler, M.: "Catecholamines synthesis and metabolism in man. Clinical implications". En: "Catecholamines". Eds. Blaschko y Muscholl, págs. 845-899, 1972.
32. Scatton, B.: "Effect of neuroleptics on dopamine metabolism in the rat frontal cortex". En: "Synaptic constituents in health and disease. III. Meeting of the European Society for Neurochemistry. Eds. Brzin-Sket-Bachelard, Pergamon Press, pag. 451, 1980.
33. Seely, S.: "The therapeutic effect of hemodialysis on schizophrenia: comments and further possibilities". *Medical Hypothesis*, 5:303-308, 1979.
34. Sourkes, T. L.: "On the origin of hemovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid". *J. of Neural Transmission*, 34:153-157, 1973.
35. Stein, L. y Wise, D.: "Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by endogenous 6-hydroxydopamine". *Neurotransmitter*, 50:298-314, 1972.
36. Stevens, J. R.: "An anatomy of schizophrenia?". *Archives of General Psychiatry*, 29:177-189, 1973.
37. Uretsky, N. J., e Iversen, L. L.: "Effect of 6-hydroxydopamine on noradrenaline-containing neurones in the rat brain". *Nature*, 221:557-559, 1969.
38. Van Kammen, D. P.; Marder, S. R.; Murphy, D. L., y Bunney, W. E.: "MAO activity, CSF amine metabolites, and drug-free improvement in schizophrenia". *Am. J. Psychiatry*, 135:567-569, 1978.
39. Wagemaker, H. Jr., y Cade, H.: "The use of hemodialysis in chronic schizophrenia". *Am. J. Psychiatry*, 134:684, 1977.