

Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia; de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA

Pathophysiological models of schizophrenia; from dopamine to glutamate, and glutamate to GABA

Rodrigo Paz H.

Despite the increased knowledge about the biological basis of behavior, the exact neurobiological mechanisms involved in the pathophysiology of schizophrenia remain unknown. As a consequence of this situation, pharmacological interventions in schizophrenia are mostly based on empirical evidence, but not pathophysiological models. A model of schizophrenia that leads to some testable hypothesis about new potential therapeutic interventions is therefore presented. From a theoretical viewpoint, this model integrates recent neuropsychological and brain imaging findings in schizophrenia patients with new studies in the molecular, cellular and circuit underpinnings of normal brain development and synaptic plasticity. Thus, it is proposed that schizophrenia is a neurodevelopmental illness characterized by inappropriately modulated glutamatergic neurotransmission secondary to dysfunctional GABAergic interneurons in extended regions of the brain. Subtle unbalances in GABA/Glutamate neurotransmission may explain the cognitive, social and motor-coordination deficits reported in the pre-psychotic stages of schizophrenia. Psychotic episodes emerge later on as a result of increased glutamatergic neurotransmission triggered by the increased dopaminergic neurotransmission of adolescence and early adulthood. Excessive glutamatergic neurotransmission during the first psychotic episodes may explain the progressive reductions in gray and white matter reported in patients with schizophrenia in recent prospective studies. In support of this hypothesis, I will summarize data obtained in our own laboratory studying patients with schizophrenia, as well as in an animal model of intermittent exposure to phencyclidine. As a corollary of these ideas, GABA/Glutamate modulating drugs, such as acamprosate or lamotrigine, are proposed as potential treatments for the early stages of this disorder.

Key words: Pathophysiology model, schizophrenia, glutamate, GABA, neurotransmission.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(4): 314-328

Recibido: Agosto 2005

Aceptado: Noviembre 2005

Departamento de Psiquiatría y Neurociencias Universidad Diego Portales, Chile.
Department of Neurosciences University of New Mexico School of Medicine, USA
Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, Chile

Financiamiento: Beca Presidente de la República, Ministerio de Cooperación y Planificación Nacional del Gobierno de Chile (MIDEPLAN) 2002 y Mental Illness and Neurosciences Discovery Institute (MIND Institute)

El autor no refiere posibles conflictos de interés

Deterioro en esquizofrenia, un puzzle sin resolver

Desde el descubrimiento del primer fármaco con efecto antipsicótico el año 1952, los avances en la psicofarmacoterapia de los delirios y alucinaciones asociados a la esquizofrenia han permitido que la mayoría de las personas afectadas por esta enfermedad puedan vivir fuera de los asilos y hospitales en los cuales eran recluidas en el pasado debido a los desajustes conductuales asociados a la psicosis⁽¹⁾. Se ha planteado así un nuevo problema; el de la integración de estos pacientes, en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes, a una vida social y laboral normal. Desafortunadamente, estudios recientes indican que aún los mejores antipsicóticos disponibles resultan poco efectivos en revertir los déficit cognitivos, afectivos y de interacción social que subyacen a esta enfermedad⁽²⁾. Lo cual concuerda con el hecho que la intensidad de los síntomas psicóticos se correlaciona débilmente con la de los déficit cognitivos y afectivos de los pacientes⁽³⁾. Por otra parte, estudios clínico-epidemiológicos indican que muchos de estos déficit están presentes, en algún grado, desde la infancia temprana de los pacientes, décadas antes de que las manifestaciones psicóticas de la enfermedad se hagan evidentes durante la adolescencia tardía o la adultez temprana⁽⁴⁾. Como resultado de estos hallazgos y de la identificación de noxas tanto prenatales como perinatales involucradas en la génesis de esta enfermedad, tales como infecciones por virus influenza durante el primer trimestre del embarazo, malnutrición materna, o asfixia perinatal ha surgido la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo que compromete primariamente la capacidad cognitiva y de emocional de los individuos afectados⁽⁵⁾. Esta conceptualización concuerda además con el hecho que sutiles anomalías en la estructura del cerebro, tales como un volumen cerebral disminuido, son observables al comienzo de los primeros episodios psicóticos, indicando que estas anomalías son causadas por fenómenos patológicos que preceden a la psicosis⁽⁶⁾. En acuerdo

con esta interpretación, el grado de reducción del volumen hipocampal predice el riesgo de evolución a la psicosis en niños y adolescentes en alto riesgo genético⁽⁷⁾. Del mismo modo, déficit en memoria verbal, una función probablemente dependiente del hipocampo, han sido también reportados en estas personas⁽⁸⁾. En convergencia con estos hallazgos, estudios genético-moleculares han identificado polimorfismos en múltiples genes involucrados en la regulación del desarrollo cerebral y la plasticidad neuronal normal, como factores que mediarían el riesgo incrementado de desarrollar esquizofrenia en sujetos pertenecientes a familias con alta agregación de esta enfermedad⁽⁹⁾. Por otra parte, estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han demostrado que la presencia de algunos de estos polimorfismos disminuye significativamente los rendimientos cognitivos de sujetos no esquizofrénicos⁽¹⁰⁻¹¹⁾, así como la eficiencia con la cual el cerebro procesa información durante tareas cognitivas⁽¹²⁾. Así, la suma de pequeñas variaciones en la estructura de múltiples genes involucrados en la regulación del neurodesarrollo y de la cognición normal, contribuiría a incrementar el riesgo de desarrollar las manifestaciones cognitivas de esta enfermedad en individuos pertenecientes a familias con alta agregación de esquizofrenia⁽¹³⁾ (Figura 1).

Mirados en su conjunto, los estudios hasta aquí presentados parecen más consistentes con un modelo de esquizofrenia como una enfermedad en la cual factores genéticos y ambientales interactúan tempranamente en el desarrollo para producir un fenotipo de déficit intelectual y emocional consolidado en la infancia temprana, y que por lo tanto sería difícil o imposible de revertir una vez resuelta la fase psicótica de la enfermedad, décadas más tarde.

Si bien ese escenario es altamente probable para formas de psicosis esquizofrénica precedidas por severos déficit cognitivos y emocionales que debutan muy tempranamente en la vida, existen estudios indicando que la mayoría de los pacientes afectados por esta enfermedad presentan formas de esquizofrenia en las cuales los déficit determinados por alteraciones tempranas en

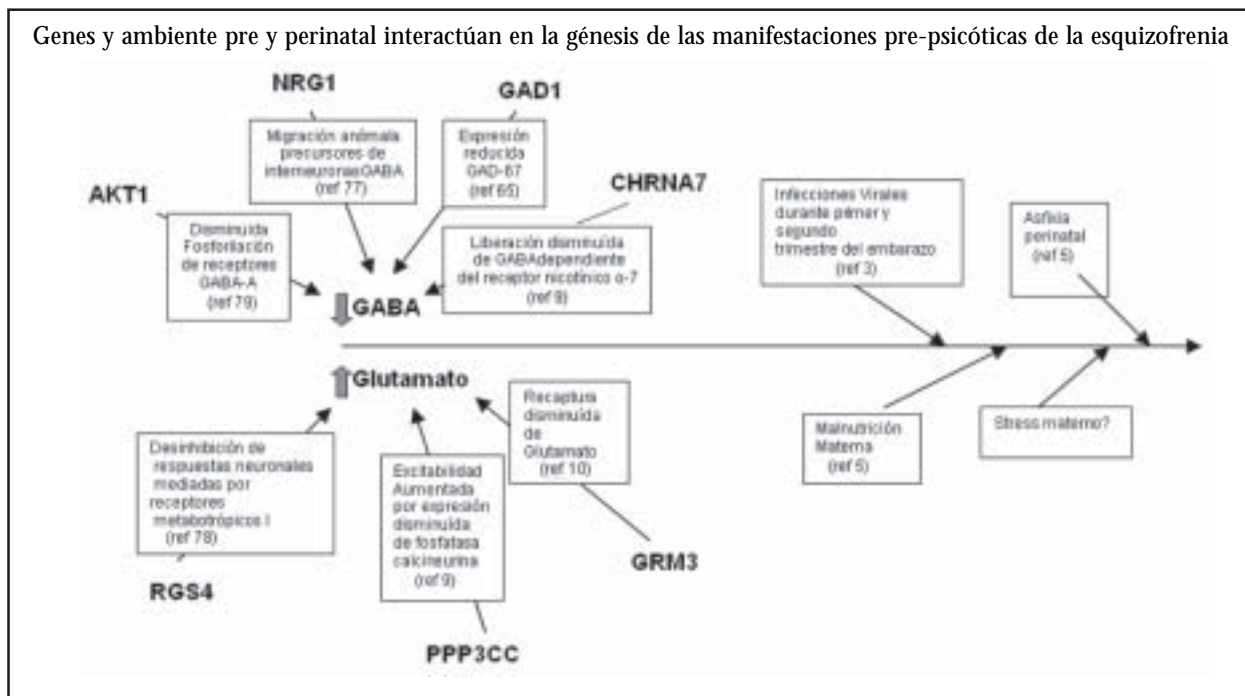


Figura 1. Se señalan algunos de los genes posiblemente involucrados en el riesgo desarrollar esquizofrenia y como variaciones funcionales en éstos y probablemente muchos otros genes involucrados en la regulación de la excitabilidad y plasticidad neuronal provocarían sutiles anomalías en el neurodesarrollo cerebral. Noxas ambientales tanto pre, como postnatales contribuirían a la expresión del fenotipo de disfunción cognitiva leve a moderada durante la infancia y la adolescencia que caracteriza a los sujetos en alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

el neurodesarrollo serían de intensidad leve a moderada, y por lo tanto la mayor parte del deterioro cognitivo y emocional ocurriría tardíamente en la historia natural de la enfermedad. En concordancia con esto, las primeras descripciones sistemáticas de pacientes esquizofrénicos realizadas por Emil Kraepelin, a comienzos del siglo pasado, caracterizaron a la esquizofrenia como un proceso patológico que ocurría en el contexto de una relativa normalidad premórbida, que sólo con posterioridad a los primeros episodios psicóticos cedía lugar al deterioro cognitivo y social, lo que llevó a Kraepelin a caracterizar a esta enfermedad como una “demencia precoz”⁽¹⁴⁾. Confirmando estas primeras descripciones, estudios contemporáneos han demostrado la aparición de un “declive cognitivo” en asociación con las etapas tempranas de la esquizofrenia, no existiendo completo acuerdo aún sobre la ex-

tensión en la cual este fenómeno se produce, si acaso en el período prodrómico, algunos años previos a la psicosis⁽¹⁵⁾, o en forma concomitante a la emergencia de ésta⁽¹⁶⁾. Basado en estos datos, parece razonable pensar el que al menos un subgrupo de pacientes esquizofrénicos podría beneficiarse con estrategias de intervención temprana durante los primeros episodios psicóticos, o tal vez aún mejor, durante los años que inmediatamente preceden a su emergencia. En concordancia con esta idea, recientes estudios de neuroimagen muestran reducciones progresivas en sustancia blanca y gris⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, así como en los niveles de n-acetyl-aspartato (NAA)^(20,21), considerado como un marcador de viabilidad neuronal, en el cerebro de pacientes esquizofrénicos seguidos durante los primeros años de tratamiento de la psicosis. Más aún, confirmando la relevancia funcional de estos hallazgos la intensidad

de los déficit emocionales y cognitivos de los pacientes se correlaciona positivamente con la magnitud de la disminución en grosor cortical⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Del mismo modo, y contradiciendo estudios previos, un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes esquizofrénicos de primer brote, ha reportado recientemente que, luego de una mejoría inicial, los pacientes afectados de esquizofrenia experimentan un progresivo deterioro en sus capacidades cognitivas, independientemente de la estabilización de los síntomas psicóticos por fármacos tanto típicos como atípicos⁽²²⁾.

Deterioro y esquizofrenia; en búsqueda de respuestas

¿Qué proceso patológico causa el deterioro en la estructura y neuroquímica cerebral, así como en los rendimientos cognitivos de los pacientes de una manera que no parece responder a las terapias farmacológicas hoy disponibles? Al menos dos hipótesis no excluyentes entre sí resultan plausibles. La primera es que la psicosis en sí misma, y/o los fenómenos prodrómicos que la preceden, involucra algún mecanismo neurotóxico.

La segunda es que los tratamientos antipsicóticos en uso comprometen el trofismo o la viabilidad neuronal. En apoyo a la hipótesis de un efecto neurotóxico de los primeros episodios psicóticos, estudios clínicos retrospectivos han mostrando que tratamientos antipsicóticos tempranamente instalados se asocian con un mejor pronóstico funcional de los pacientes, y que mientras más tarde éstos son instaurados mayor es la incidencia de refractariedad a tratamiento⁽²³⁾. Sobre la base de estos hallazgos se propuso que estrategias de diagnóstico y tratamiento temprano podrían mejorar el pronóstico funcional de esta enfermedad⁽²⁴⁾. Desafortunadamente, estudios prospectivos indican que terapias antipsicóticas precoces tienen poco o ningún impacto sobre la intensidad de los déficit emocionales y cognitivos de los pacientes^(25,26). Si bien estos hallazgos han sido interpretados como pruebas en contra de la hipótesis neurotóxica de los primeros episodios

psicóticos⁽²⁵⁾, una interpretación alternativa es que el efecto neurotóxico de hecho existe, pero no es prevenido por los fármacos convencionales debido a que éstos no corrigen el fenómeno patológico fundamental responsable de este deterioro o, peor aún, lo exacerban. En acuerdo con esta interpretación, un reciente estudio de seguimiento de pacientes de primer brote, randomizados a tratamiento con haloperidol u olanzapina, encontró que en ambos grupos hubo una reducción en el volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal que alcanzó significación estadística sólo en el grupo tratado con haloperidol⁽²⁷⁾. En consistencia con estos hallazgos, significativas reducciones en el volumen de sustancia gris y blanca fueron reportadas en monos tratados durante un año con haloperidol y olanzapina⁽²⁸⁾. Asimismo, la exposición crónica tanto a haloperidol

como olanzapina se asocia con reducciones en la expresión de BDNF^(29,30), una neurotrofina crítica para la estabilidad dendrítica y la viabilidad neuronal⁽³¹⁾. Lo cual concuerda con estudios conductuales⁽³²⁾, electrofisiológicos⁽³³⁾ y moleculares⁽³⁴⁾ indicando que la señal dopaminérgica es fundamental para facilitar la plasticidad y trofismo neuronal requeridos para el aprendizaje normal, un efecto que, como veremos más tarde es en buena parte mediado por una potenciación de la neurotransmisión glutamatérgica. En consecuencia, y dado que todos los antipsicóticos conocidos hasta ahora ejercen un significativo efecto antidopaminérgico, que involucra probablemente una disminución global de la señal dopaminérgica, más allá de los receptores D2 (ver bloque en depolarización en referencia 2), no resulta sorprendente que tratamientos crónicos con estos fármacos resulten en efectos negativos para el trofismo neuronal. En consistencia con esta idea, la magnitud de los decrementos en la sustancia gris observados en pacientes tratados con haloperidol y olanzapina, se correlacionó positivamente con los déficit cognitivos de estos pacientes⁽²⁷⁾.

Dada la convergencia de datos clínicos y preclínicos sugiriendo un efecto deletéreo de los fármacos antidopaminérgicos sobre el trofismo

neuronal y la estructura cerebral, una explicación plausible para el declive cognitivo asociado a los primeros años de la psicosis esquizofrénica sería que éste es un efecto adverso de los fármacos antipsicóticos. Sin embargo, el hecho que el deterioro cognitivo y social observado en las etapas tempranas de la esquizofrenia fuera descrito en la era pre-antipsicótica, no sólo por Kraepelin, sino también por Klaus Conrad en sus célebres estudios con pacientes esquizofrénicos de primer brote⁽³⁵⁾, sugiere que eventos patogénicos propios de la esquizofrenia juegan un importante rol en este deterioro. En concordancia con esta hipótesis, estudios clínico-epidemiológicos indican que un significativo deterioro cognitivo se produce en los estadios prodrómicos de la esquizofrenia, en una etapa en que los pacientes no han estado expuestos a estos fármacos⁽¹⁵⁾. En consecuencia, la pregunta por la naturaleza del proceso fisiopatológico que pudiera estar mediando el declive cognitivo y emocional asociado a las etapas prodrómicas y/o propiamente psicóticas de la esquizofrenia incipiente, como la llamara Conrad, queda aún pendiente.

Deterioro y esquizofrenia incipiente; un modelo animal

Con el objeto de dilucidar la fisiopatología del deterioro asociado a la esquizofrenia incipiente, nuestro laboratorio se encuentra realizando estudios en ratas expuestas intermitentemente a fenciclidina (PCP), un antagonista de receptores NMDA para glutamato. Varias razones hacen de éste un modelo apropiado para responder a esta pregunta. Primero, la psicosis producida por exposición a PCP en voluntarios sanos reproduce las manifestaciones clínicas de la psicosis esquizofrénica aguda de una mejor manera que la inducida por agentes pro-dopaminérgicos. Así, síntomas tales como déficit en atención y memoria de trabajo, aplanamiento emocional, desorganización del curso formal del pensamiento e ideación paranoide, que son difíciles de distinguir de los síntomas asociados a la esquizofrenia, pueden ser inducidos en voluntarios no esquizofrénicos agu-

damente expuestos a esta droga⁽³⁶⁾. En cambio, la psicosis inducida por agentes pro-dopaminérgicos, tales como cocaína y anfetaminas, mayoritariamente reproduce los fenómenos paranoides de esta enfermedad⁽³⁷⁾. Segundo, la exposición crónica a PCP induce conductas perseverantes en animales de laboratorio que recuerdan algunos de los defectos en funciones ejecutivas observados en pacientes esquizofrénicos crónicos⁽³⁸⁾. Tercero, la exposición intermitente a dosis bajas de PCP se asocia a disminuciones en los niveles de NAA y consumo de glucosa en la corteza de ratas de laboratorio de una manera que parece modelar la hipofrontalidad observada en pacientes esquizofrénicos crónicos⁽³⁹⁾. Por último, el que estos cambios en NAA y consumo de glucosa sean observables usando dosis de PCP que probablemente no provocan muerte neuronal es un hecho relevante ya que está bien establecido que la esquizofrenia no se asocia a cambios neuropatológicos que sugieran muerte neuronal, particularmente gliosis⁽⁹⁾. De este modo, un modelo animal de neurotoxicidad inducida por episodios psicóticos agudos en esquizofrenia, debiera ser capaz de inducir retracción del árbol dendrítico y atrofia de cuerpos neuronales sin provocar muerte neuronal, tal como es sugerido por numerosos estudios neuropatológicos en esta enfermedad⁽⁹⁾. Teniendo presentes estas consideraciones, nuestro grupo ha encontrado que ratas expuestas a PCP 2,8 mg/kg de peso, una vez por día, durante 5 días, y luego cada dos días durante 3 semanas, presentan disminuciones significativas de NAA en la corteza prefrontal (observaciones no publicadas). Del mismo modo, datos preliminares indican que los niveles del ARN mensajero para BDNF se encuentran significativamente disminuidos en la corteza prefrontal de estos animales, reproduciendo así también las reducciones en la expresión de esta neurotrofina reportadas en la corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos⁽⁴⁰⁾. En contraste, los niveles de BDNF, que en el neocórtex y cerebelo es sintetizado casi exclusivamente por neuronas glutamatérgicas⁽⁴¹⁾, fueron encontrados aumentados en el cerebelo de los animales tratados con PCP, al igual que el ARN

mensajero para GAP-43, otra proteína sintetizada casi exclusivamente por neuronas glutamatérgicas⁽⁴²⁾. Dado que los niveles de expresión de BDNF y GAP-43 son regulados de una manera que depende de la actividad neuronal^(43,44), estos hallazgos son consistentes con la idea de que la exposición repetida a PCP induce hipoactividad prefrontal e hiperactividad cerebelosa. Dado que la corteza prefrontal juega un rol clave en la modulación de la excitabilidad de cortezas sensoriales⁽⁴⁵⁾, que a su vez proyectan a la corteza cerebelosa, a través de relevos en los núcleos pontinos⁽⁴⁶⁾, es posible que la hiperactividad cerebelosa, sugerida por las elevaciones de BDNF y GAP-43 en el cerebelo de estos animales, sea la consecuencia de la hipofunción de la corteza prefrontal inducida por PCP. De acuerdo con esta hipótesis, datos preliminares muestran que los animales con niveles más bajos de BDNF en corteza prefrontal, fueron aquellos con los niveles más altos de esta neurotrofina en la corteza cerebelosa. En paralelo con estos hallazgos, nuestro laboratorio ha recientemente reportado que los RNA mensajeros de BDNF y GAP-43 se encuentran significativamente elevados en la corteza cerebelosa de pacientes esquizofrénicos crónicos⁽⁴⁷⁾, en coincidencia con el hecho de que la corteza cerebelosa de estos pacientes aparece hipermetabólica, mientras la corteza prefrontal aparece hipometabólica en estudios de neuroimagen realizados por tres grupos independientes⁽⁴⁸⁾. De esta manera, nuestros datos preliminares en ratas y seres humanos sugieren que la exposición repetida a PCP modela tanto la hipoactividad prefrontal como la hiperactividad cerebelosa observada en pacientes esquizofrénicos crónicos. En consecuencia, la exposición intermitente a PCP podría ser un buen modelo de los estados de defecto observados con posterioridad a los episodios psicóticos agudos de la esquizofrenia incipiente. Dado que, como veremos más adelante, la exposición aguda a PCP se asocia a hiperactividad glutamatérgica prefrontal, la comprensión de los fenómenos que median el paso desde estados agudos de hiperactividad glutamatérgica prefrontal a estados de hipoactividad glutamatérgica crónica, como

el que sugieren nuestros datos, podría entregar valiosas claves respecto a los eventos moleculares y celulares que median el tránsito desde la esquizofrenia incipiente a la crónica. Antes de ahondar en esta hipótesis, revisaremos brevemente algunos hallazgos que parecen relevantes para entender la neurobiología de la psicosis aguda inducida por PCP y como ésta podría ayudarnos a entender la esquizofrenia incipiente.

Psicosis inducida por PCP; desde dopamina a glutamato

Múltiples estudios sugieren que la psicosis producida por PCP y otros antagonistas NMDA no depende de dopamina. Primero, los antagonistas dopaminérgicos puros son ineficaces en la prevención de la mayoría de las anormalidades cognitivas, conductuales y metabólicas inducidas por estas drogas en animales de laboratorio⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Segundo, la hiperactividad locomotora inducida por estas drogas aparece disociada temporalmente de la hiperactividad dopaminérgica, es decir; los animales persisten hiperactivos en circunstancias que los niveles de dopamina han regresado a su basal⁽⁵²⁾. Tercero, estas drogas pueden inducir hiperactividad locomotora en ratones transgénicos deficientes en dopamina⁽⁵³⁾. Por otra parte, diversos estudios sugieren que el mecanismo principal a través del cual estos fármacos inducen psicosis en humanos, así como alteraciones cognitivas y de locomoción en animales de laboratorio, son mediados por la inducción de estados hiperglutamatérgicos en la corteza prefrontal. Primero, estudios de micro diálisis han mostrado que agudamente estas drogas se asocian con niveles elevados de glutamato en el cuerpo estriado y la corteza prefrontal^(54,55).

Segundo, la hiperactividad locomotora y las anormalidades en memoria de trabajo inducidas por PCP se correlacionan temporalmente mejor con los niveles de glutamato y no de dopamina en corteza prefrontal⁽⁵²⁾. Tercero, inhibidores de la liberación de glutamato administrados localmente en la corteza prefrontal previenen la hiperactividad locomotora y la disfunción cogni-

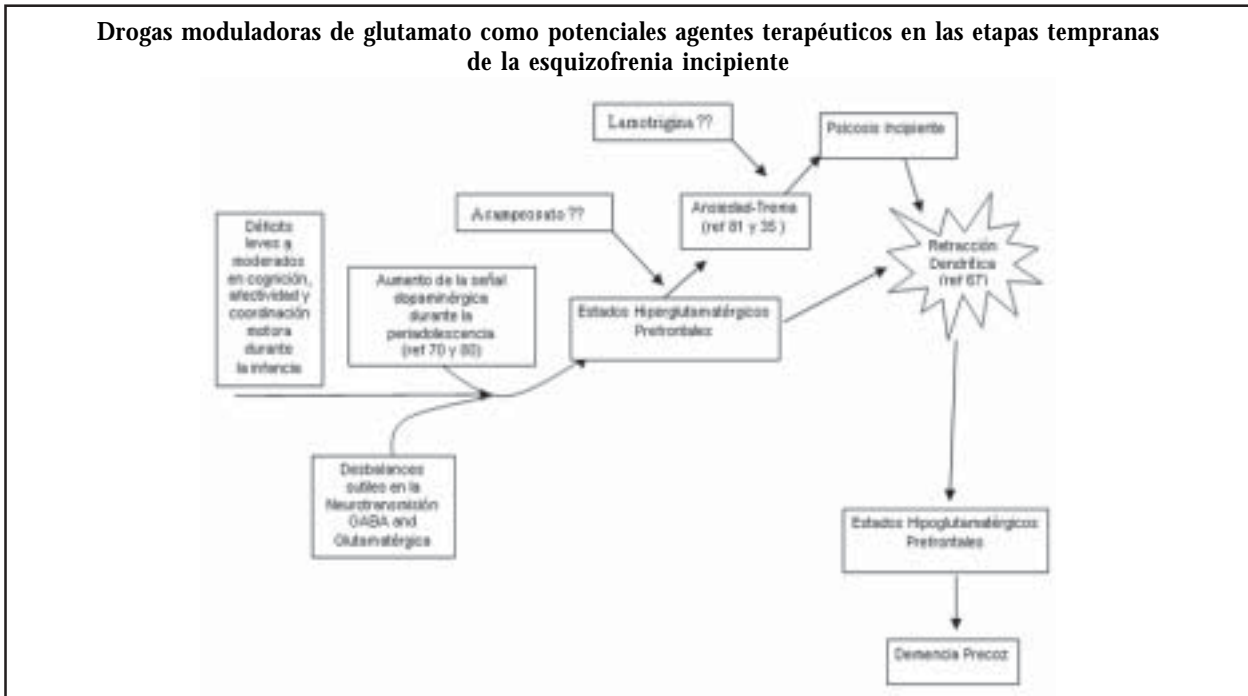


Figura 2. La maduración de la neurotransmisión dopaminérgica durante la adolescencia contribuiría a intensificar las anomalías en la regulación de la excitabilidad cortical que preceden a la psicosis. La emergencia de estados hiperglutamatérgicos exacerbados por dopamina explicaría los síntomas de ansiedad y desorganización conductual característicos de las etapas prodrómicas de la enfermedad. De no ser tratados a tiempo, la liberación excesiva de glutamato durante este período llevaría a retracción dendrítica y atrofia neuronal. Drogas moduladoras de la neurotransmisión glutamatérgica, tales como acamprosato y lamotrigina, podrían ser útiles para revertir estos síntomas prodrómicos y evitar su progresión a la psicosis y el deterioro cognitivo.

tiva inducida por PCP en ratas⁽⁵⁶⁾. Cuarto, los niveles de glutamina, un metabolito intermedio en el reciclaje del glutamato sináptico, se encuentran elevados en la corteza prefrontal medial de voluntarios expuestos a bloqueo NMDA agudo de acuerdo a estudios realizados en nuestro laboratorio⁽⁵⁷⁾. Quinto, lamotrigina, una droga inhibidora de la liberación de glutamato⁽⁵⁸⁾, previene la psicosis y las anomalías cognitivas inducidas por PCP en voluntarios no esquizofrénicos⁽⁵⁹⁾. En su conjunto, los estudios revisados hasta aquí sugiere fuertemente que la capacidad de los antagonistas NMDA para inducir estados psicóticos paranoídeos y además déficit cognitivos y emocionales que reproducen de mejor manera los síntomas observados en la esquizofrenia incipiente, depende fundamentalmente de la inducción de estados hiperglutama-

térgicos y no hiperdopaminérgicos en corteza prefrontal. En consistencia con esta idea, los fármacos pro-dopaminérgicos han sido demostrados incapaces de inducir estados psicóticos que reproduzcan algo más que las manifestaciones paranoídeas de esta enfermedad. Por último, este modelo concuerda con el hecho que los antagonistas dopaminérgicos puros tienen poco o ningún impacto sobre las anomalías conductuales y cognitivas inducidas por antagonistas NMDA en animales de laboratorio. Estas consideraciones resultan particularmente relevantes si se tiene en cuenta el hecho de que los antagonistas dopaminérgicos sólo resultan efectivos para los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. De este modo, el modelo de una hiperactividad glutamatérgica prefrontal al menos parcialmente independiente de dopamina plantea la posibi-

lidad de que drogas no antidopaminérgicas puedan ser utilizadas en pacientes esquizofrénicos con síntomas psicóticos y déficit cognitivos y emocionales que no responden a tratamiento con los fármacos hoy disponibles.

De acuerdo con esta idea, cuatro estudios clínicos han encontrado que lamotrigina revierte algunos de los síntomas psicóticos, cognitivos y emocionales que resultan refractarios a las terapias antidopaminérgicas convencionales⁽⁶⁰⁾.

Psicosis inducida por PCP, de glutamato a GABA

El mecanismo a través del cual dosis bajas de antagonistas de receptores NMDA llevan a un aumento en la liberación de glutamato en la corteza cerebral, permanecía en el misterio hasta que un reciente estudio mostrara que la administración sistémica y no local de PCP en la corteza prefrontal induce hiperactividad eléctrica prefrontal en animales de laboratorio, sugiriendo así que acciones de esta droga en regiones ajenas a la corteza prefrontal son necesarias para la inducción de estados hiperglutamatérgicos prefrontales. Buscando establecer la región del cerebro involucrada en este fenómeno, los investigadores inyectaron localmente PCP en el hipocampo ventral, una región que envía masivas proyecciones glutamatérgicas a la corteza prefrontal. Así, pudieron demostrar que la hipofunción de receptores NMDA expresados por neuronas localizadas en esta región del cerebro conducía a una actividad eléctrica prefrontal aumentada⁽⁶¹⁾. Con respecto a la identidad de estas neuronas, estudios previos habían mostrado que un sub-grupo de interneuronas GABAérgicas del hipocampo son particularmente sensibles al antagonismo NMDA⁽⁶²⁾. La causa de esta hipersensibilidad se debería a que estas interneuronas expresan el sub-tipo NR2D del receptor NMDA, el cual, difiriendo de aquellos expresados por neuronas glutamatérgicas, es insensible al bloqueo por Mg^{++} .

Dado que PCP y otros antagonistas NMDA de su tipo, sólo bloquean aquellos receptores

NMDA que se encuentran abiertos, es decir aquellos que han sido liberados del bloqueo de Mg^{++} por actividad eléctrica concomitante, o que por razones estructurales son insensibles a ese bloqueo, las interneuronas que expresan NR2D resultan 10 veces más sensibles que las neuronas glutamatérgicas al bloqueo de sus receptores NMDA⁽⁶³⁾.

Así, la hipoactividad de estas interneuronas llevaría a su vez a la desinhibición de las neuronas glutamatérgicas que proyectan a la corteza prefrontal. De esta manera, la inducción de síntomas psicóticos, así como déficit cognitivos y emocionales en sujetos agudamente tratados con antagonistas de receptores NMDA sería mediada por inactivación de interneuronas GABA. Confirmando la validez de este modelo para la comprensión de la esquizofrenia, el hallazgo mejor replicado en la neuropatología de esta enfermedad es la presencia de marcadores moleculares sugiriendo déficit en la actividad de interneuronas GABAérgicas en diversas regiones del cerebro, tales como corteza prefrontal, corteza temporal, hipocampo y cerebelo⁽⁶⁴⁾. Más aún, un estudio reciente ha reportado que poliformismos en la región 5' del gen que codifica para GAD-67, la enzima más importante en la síntesis de GABA en el cerebro, predicen la magnitud de la disminución progresiva en sustancia gris observada en pacientes con formas de psicosis esquizofrénica de inicio tanto en la infancia como en la vida adulta⁽⁶⁵⁾. Surge entonces la pregunta sobre el mecanismo a través del cual la hiperactividad glutamatérgica inducida por déficit en la actividad de interneuronas GABAérgicas podría llevar a disminución en la sustancia gris de pacientes esquizofrénicos en las fases incipientes de esta enfermedad.

Retracción dendrítica inducida por hiperactividad glutamatérgica; ¿el eslabón perdido?

Múltiples estudios sugieren que las pérdidas progresivas en la sustancia gris y blanca de la corteza cerebral de pacientes esquizofrénicos ocurren

a expensas de una disminución de la conectividad intracortical⁽⁹⁾. A nivel ultraestructural, esta conectividad disminuida parece tener su sustrato anatómico en una reducción del número de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la capa III⁽⁶⁶⁾, precisamente aquella que recibe la mayor parte de los axones que interconectan la corteza cerebral. Si bien hasta ahora no es posible afirmar con certeza si esta selectiva disminución en el número de espinas dendríticas juega un rol causal en la fisiopatología de la esquizofrenia, o es un mero epifenómeno, una posibilidad atractiva es que una disfunción dendrítica inducida por niveles excesivos de glutamato juegue un rol central en la cadena de eventos que llevan a la esquizofrenia crónica. En apoyo a esta hipótesis, estudios en preparaciones de hipocampo a distintos estadios en la maduración neuronal, muestran que es posible inducir pérdida de espinas dendríticas, sin muerte neuronal en condiciones de liberación excesiva de glutamato⁽⁶⁷⁾. Interesantemente, la vulnerabilidad a esta pérdida de dendritas depende del estado maduracional del tejido, lo cual parece particularmente relevante si se considera que los estadios incipientes de la psicosis esquizofrénica ocurren en coincidencia con un período de intensa remodelación sináptica, particularmente en la corteza prefrontal⁽⁶⁸⁾. Así, del mismo modo que las espinas dendríticas de neuronas piramidales en preparaciones de hipocampo sólo son eliminadas por exposición a glutamato durante un período crítico de su desarrollo, es posible que la eliminación de sinapsis en la corteza prefrontal durante la adolescencia también dependa de liberación de glutamato durante un período crítico de su desarrollo. De este modo, anormalidades sutiles en el equilibrio GABA/Glutamato que en etapas pre-adolescentes provocaban síntomas cognitivos y emocionales de intensidad leve a moderada, bajo el influjo de los cambios asociados a la adolescencia, particularmente en la actividad dopaminérgica⁽⁶⁹⁾, podrían llevar a la emergencia de estados hiperglutamatérgicos de intensidad aún mayor. En apoyo a esta hipótesis, una creciente literatura neurocientífica básica indica que la señal dopaminérgica

ejerce un poderoso efecto potenciador de la neurotransmisión glutamatérgica a diversos niveles⁽⁷⁰⁾. Así, dada la irreversibilidad de los reajustes sinápticos producidos en esta etapa del desarrollo, es esperable que, de no actuar a tiempo, la pérdida de conectividad producida por esta hiperactividad glutamatérgica alcance un nivel crítico que conduzca a estados de deterioro cognitivo y emocional sobre los cuales sea difícil intervenir una vez superado este período crítico.

Por otra parte, dado que un cierto nivel de actividad glutamatérgica es fundamental para el trofismo neuronal⁽⁷¹⁾, es posible que el drástico bloqueo de la neurotransmisión dopaminérgica inducido por los antipsicóticos disponibles lleve a atrofia neuronal por hipoglutamatergia prefrontal.

Moduladores bifásicos de la neurotransmisión glutamatérgica; nuevas recetas para un viejo problema

De los estudios revisados hasta aquí revisada, algunos hechos parecen perfilarse con cierta claridad. Primero, existe un deterioro progresivo en las etapas incipientes de la esquizofrenia que tiene correlatos estructurales, neuroquímicos y, lo más importante, cognitivos y emocionales. Segundo, los fármacos convencionales no parecen ser capaces de evitar este deterioro y, por el contrario, probablemente lo agravan. Tercero, múltiples estudios tanto clínicos como pre-clínicos sugieren que la emergencia de estados hiperglutamatérgicos en la corteza prefrontal podría jugar un rol patogénico central durante estadios tempranos de la psicosis esquizofrénica, o incluso en etapas pre-psicóticas de la enfermedad. Cuarto, los estados crónicos de la enfermedad podrían estar más relacionados con el tránsito de estados hiper a estados hipo-glutamátérgicos. Quinto, este tránsito podría estar mediado por pérdida de espinas dendríticas y atrofia neuronal provocados por la exposición repetida a niveles elevados de glutamato en la corteza prefrontal. Sustentando estas ideas, niveles elevados de glutamina han sido reportados en la corteza

prefrontal medial de pacientes esquizofrénicos de primer brote⁽⁷²⁾, así como en adolescentes en alto riesgo⁽⁷³⁾, pero no en pacientes esquizofrénicos crónicos⁽⁷⁴⁾. Dada la naturaleza dinámica de los procesos que llevarían de un estado a otro, y la posibilidad de que regiones hipofuncionales co-existan con regiones hiperfuncionales en el cerebro de los pacientes, drogas con efectos bifásicos podrían ser particularmente útiles. De entre los candidatos posibles, acamprosato, un fármaco modulador de glutamato y GABA usado para la prevención de recaídas en pacientes alcohólicos, podría cumplir con estas condiciones. Es así como estudios pre-clínicos sugieren que este fármaco, por mecanismos que se desconocen, puede actuar como un antagonista glutamatérgico bajo condiciones de hiperactividad glutamatérgica, y

como un agonista bajo condiciones de hipoactividad glutamatérgica⁽⁷⁵⁾. Del mismo modo, estudios realizados recientemente en un ratón hiperglutamátérgico a causa de déficit en la recaptura de glutamato, indican que acamprosato normaliza los niveles de glutamato en los mutantes, sin afectar los niveles de este neurotransmisor en los ratones normales⁽⁷⁶⁾. Considerando el rol crítico jugado por la neurotransmisión glutamatérgica durante el neurodesarrollo y la cognición normal, drogas que normalicen la neurotransmisión glutamatérgica aberrante sin afectar la normal podrían tener un lugar de privilegiado en el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos jóvenes, quienes tal vez se encuentran en una etapa del desarrollo cerebral en la cual demasiado glutamato es malo y muy poco también⁽⁷¹⁾.

Resumen

A pesar de los avances en el conocimiento de las bases biológicas de la conducta, los mecanismos neurobiológicos precisos involucrados en la esquizofrenia permanecen desconocidos. Como consecuencia de esto las terapias farmacológicas actuales descansan más sobre bases empíricas que sobre explicaciones fisiopatológicas. En el presente trabajo se propone un modelo de la esquizofrenia que podría ser de utilidad en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Este modelo intenta integrar recientes hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen con lo que hoy sabemos respecto a la biología del desarrollo y plasticidad cerebral normal. Se propone que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo caracterizada por una neurotransmisión glutamatérgica inadecuadamente modulada a consecuencia de la disfunción de interneuronas GABAérgicas en múltiples regiones del cerebro. Anormalidades sutiles en el balance entre GABA y Glutamato explicarían los defectos en la cognición, la conducta social y la coordinación motora reportados en las etapas pre-psicóticas de la esquizofrenia. Más tarde en la historia natural de la enfermedad, estados hiperglutamátérgicos desencadenados por la incrementada neurotransmisión dopaminérgica propia de la peri-adolescencia y adultez temprana llevarían a la psicosis. Esta excesiva actividad glutamatérgica conduciría a su vez a las reducciones progresivas en sustancia gris y blanca observadas en recientes estudios prospectivos. En apoyo a esta hipótesis, se describen estudios propios y de otros laboratorios con pacientes esquizofrénicos, así como en un modelo animal de exposición intermitente a fenciclidina. Como corolario, drogas moduladoras de la neurotransmisión glutamatérgica, tales como acamprosato y lamotrigina, son propuestas como estrategias terapéuticas potencialmente utilizables en las etapas tempranas de la esquizofrenia.

Palabras claves: *Modelo fisiopatológico, esquizofrenia, glutamato, Gaba, neurotransmisión.*

Referencias

1. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1286-1288.
2. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 79-104.
3. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 352-360.
4. Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, Lewis G. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 354-360.
5. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002; 25: 409-432.
6. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44: 660-669.
7. Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet.* 1999; 353: 30-33.
8. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, Yung AR, Anderson VA, McGorry PD. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 71-78.
9. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 40-68.
10. Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 12604-12609.
11. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 889-896.
12. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 8627-8632.
13. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 50: 825-848.
14. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* Bristol: Thoemmes Press, 2002.
15. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1183-1189.
16. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 2000; 28: 325-334.
17. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58: 148-157.
18. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 585-594.
19. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 1002-10.

20. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res.* 2002; 58: 313-321.
21. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study *Schizophr Res.* 2005; 73: 153-157.
22. Andreasen N, Moser D, O'Leary B, Ho B. Longitudinal changes in neurocognition during the first decade of schizophrenia illness. *Schizophrenia Bull.* 2005; 31: 348 (abstract).
23. Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia *J Psychiatr Res.* 1998; 32: 143-50.
24. Wyatt RJ. Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991; 5: 201-202.
25. Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 142-148.
26. Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 466-472.
27. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62: 361-370.
28. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 1649-1661.
29. Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res* 2000; 60: 783-794.
30. Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci.* 2003; 18: 391-402.
31. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 24-32.
32. Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci.* 2003; 6: 526-531.
33. Wang J, O'Donnell P. D(1) dopamine receptors potentiate nmda-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons *Cereb Cortex.* 2001; 11: 452-462.
34. Ji Y, Pang PT, Feng L, Lu B Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons *Nat Neurosci.* 2005; 8: 164-172.
35. Conrad K La esquizofrenia incipiente. Madrid: Fundación Archivos de Neurología; 1997.
36. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 984-997.
37. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science.* 2002; 296: 692-695.
38. Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science.* 1997; 277: 953-955.
39. Morris BJ, Cochran SM, Pratt JA. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 101-106.
40. Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered

- inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci*. 2005; 25: 372-383.
41. Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Res*. 2004; 1028: 92-104.
 42. Higo N, Oishi T, Yamashita A, Matsuda K, Hayashi M. Cell type- and region specific expression of protein kinase C-substrate mRNAs in the cerebellum of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2003; 467: 135-149.
 43. Bayatti N, Hermann H, Lutz B, Behl C. Corticotropin-releasing hormone-mediated induction of intracellular signaling pathways and brain-derived neurotrophic factor expression is inhibited by the activation of the endocannabinoid system. *Endocrinology*. 2005; 146: 1205-1213.
 44. Cantallops I, Routtenberg A. Activity-dependent regulation of axonal growth: posttranscriptional control of the GAP-43 gene by the NMDA receptor in developing hippocampus. *J Neurobiol*. 1999; 41: 208-220.
 45. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 167-202.
 46. Leergaard TB, Alloway KD, Pham TA, Bolstad I, Hoffer ZS, Pettersen C, Bjaalie JG. Three-dimensional topography of corticopontine projections from rat sensorimotor cortex: comparisons with corticostriatal projections reveal diverse integrative organization. *J Comp Neurol*. 2004; 478: 306-322.
 47. Paz R, Andreasen N, Daoud S, Conley R, Roberts Rosalinda, Bustillo J, Perrone-Bizzozero N. Increased expression of activity dependent genes in cerebellar glutamatergic neurons of patients with schizophrenia. (observación sometida a publicación).
 48. Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, Van Heertum R. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2004; 56: 931-937.
 49. Idris NF, Repeto P, Neill JC, Large CH. Investigation of the effects of lamotrigine and clozapine in improving reversal-learning impairments induced by acute phencyclidine and D-amphetamine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 179: 336-348.
 50. Linn GS, Negi SS, Gerum SV, Javitt DC. Reversal of phencyclidine-induced prepulse inhibition deficits by clozapine in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 169: 234-239.
 51. Duncan GE, Leipzig JN, Mailman RB, Lieberman JA. Differential effects of clozapine and haloperidol on ketamine-induced brain metabolic activation. *Brain Res*. 1998; 812: 65-75.
 52. Adams B, Moghaddam B. Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *J Neurosci*. 1998; 18: 5545-5554.
 53. Chartoff EH, Heusner CL, Palmiter RD. Dopamine is not required for the hyperlocomotor response to NMDA receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 1324-1333.
 54. Bustos G, Abarca J, Forray MI, Gysling K, Bradberry CW, Roth RH. Regulation of excitatory amino acid release by N-methyl-D-aspartate receptors in rat striatum: in vivo microdialysis studies. *Brain Res*. 1992; 585: 105-115.
 55. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 1997; 17: 2921-2927.
 56. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 1998; 281: 1349-1352.
 57. Rowland LM, Bustillo JR, Mullins PG, Jung RE, Lenroot R, Landgraf E, Barrow R, Yeo R, Lauriello J, Brooks WM. Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 394-396.
 60. Atzori M, Kanold PO, Pineda JC, Flores-Hernández J, Paz RD. Dopamine prevents muscarinic-induced decrease of glutamate release in the auditory cortex. *Neuroscience*. 2005; 134: 1153-1165.
 59. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM,

- Hu XS, Cappiello A, Krystal JH. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 270-276.
60. Large CH, Webster EL, Goff DC. The potential role of lamotrigine in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 6: 1-22.
61. Jodo E, Suzuki Y, Katayama T, Hoshino KY, Takeuchi S, Niwa S, Kayama Y. Activation of medial prefrontal cortex by phencyclidine is mediated via a hippocampo-prefrontal pathway. *Cereb Cortex*. 2005; 15: 663-9.
62. Grunze HC, Rainnie DG, Hasselmo ME, Barkai E, Hearn EF, McCarley RW, Greene RW. NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition. *J Neurosci*. 1996; 16: 2034-2043.
63. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol*. 2004; 68: 1507-1514.
64. Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 252-260.
65. Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Baker N, Balkissoon R, Vakkalanka RK, Weinberger DR, Rapoport JL, Straub RE. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 581-588.
66. Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1200-1202.
67. Nagerl UV, Eberhorn N, Cambridge SB, Bonhoeffer T. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron*. 2004; 44: 759-767.
68. Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci*. 2001; 21: 8819-8829.
69. Tseng KY, O'Donnell P. Post-pubertal emergence of prefrontal cortical up states induced by D1-NMDA co-activation. *Cereb Cortex* 2005;15: 49-57
70. Lee FJ, Liu F. Direct interactions between NMDA and D1 receptors: a tale of tails. *Biochem Soc Trans*. 2004; 32: 1032-1036.
71. Hardingham GE, Bading H. The Yin and Yang of NMDA receptor signalling. *Trends Neurosci*. 2003; 26: 81-89.
72. Theberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1944-1946.
73. Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1116-1118.
74. Theberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 2231-2233.
75. Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M. Biphasic effect of acamprosate on NMDA but not on GABA_A receptors in spontaneous rhythmic activity from the isolated neonatal rat respiratory network. *Neuropharmacology*. 2004; 47: 35-45.
76. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, Lascorz J, Depner M, Holzberg D, Soyka M, Schreiber S, Matsuda F, Lathrop M, Schumann G, Albrecht U. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*. 2005; 11: 35-42.
77. Flames N, Long JE, Garratt AN, Fischer TM, Gassmann M, Birchmeier C, Lai C, Rubenstein JL, Marin O. Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. *Neuron*. 2004; 44: 251-261.
78. Saugstad JA, Marino MJ, Folk JA, Hepler JR,

- Conn PJ. RGS4 inhibits signaling by group I metabotropic glutamate receptors *J Neurosci*. 1998; 18: 905-913.
79. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet*. 2004; 36: 131-131.
80. Rosenberg DR, Lewis DA. Postnatal maturation of the dopaminergic innervation of monkey prefrontal and motor cortices: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol*. 1995; 358: 383-400.
81. Owens DG, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Pathogenesis of schizophrenia: a psychopathological perspective. *Br J Psychiatry*. 2005; 186: 386-393.

Correspondencia:
Rodrigo D Paz
Department of Neurosciences
University of New Mexico School of Medicine
MSC08 4740
1 University of New Mexico
Albuquerque, NM 87131-0001
E-mail: RDPaz@salud.unm.edu