

Introducción

El cerebro adulto pesa entre 1 100 y 2 000 g. Contiene aproximadamente 100 000 millones de neuronas, que en promedio tienen hasta 10 000 sinapsis. Al menos una tercera parte de este sistema se dedica al funcionamiento del comportamiento.

Dos tipos de células conforman el sistema nervioso: las neuronas y las células neurogliales. Las neuronas se especializan en transmitir mensajes bioeléctricos, en tanto que las células gliales desempeñan una función interactiva y de apoyo. Ambas participan en la producción y mantenimiento de los neurotransmisores.

Neurona

La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. Está formada por cuatro regiones características: el soma (cuerpo celular nervioso), las dendritas, el axón y la sinapsis (figuras 3-1 y 3-4). El soma es el centro metabólico de la célula y contiene el núcleo celular. El núcleo se localiza en el centro del soma, y el citoplasma que rodea inmediatamente al núcleo se denomina pericarión.

La mayor parte de las neuronas tienen varias dendritas, pero cada neurona tiene un solo axón (figura 3-2), el citoplasma de éste es conocido como axoplasma. El axón surge de una región especializada del cuerpo celular denominada como axónico (figura 3-1), que se especializa en facilitar la propagación del potencial de acción de todo o nada.

La sustancia de Nissl (retículo endoplásmico rugoso) y el aparato de Golgi se limitan al pericarión y a la base de las dendritas; y sintetizan proteínas para su uso en toda la neurona. Se producen tres clases de proteínas. Una de ellas, producida en el pericarión, incluye a los neurotransmisores. Las sustancias que se utilizan en el axón para el crecimiento, para la reparación de la membrana y para los neurotransmisores deben estar contenidas en las vesículas y transportarse por el axón a la terminal del axón presináptica. Por tanto, el axón y su terminal sináptica dependen del

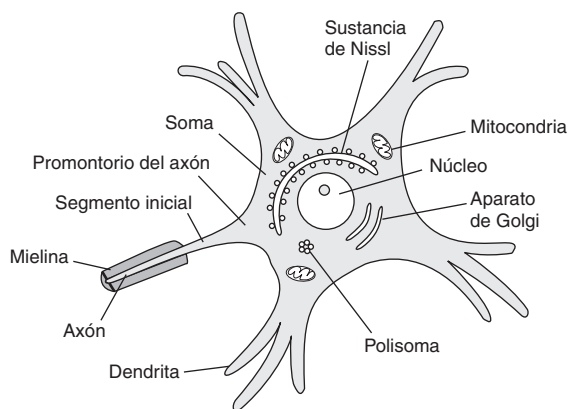


Figura 3-1. Principales componentes del cuerpo celular común de una neurona. Se han omitido el citoesqueleto y los lisosomas.

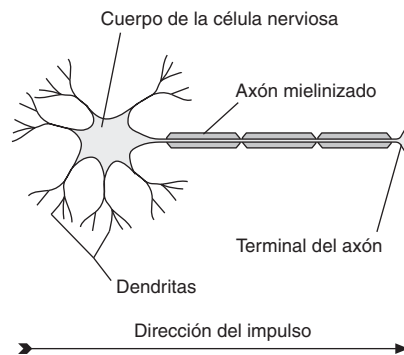


Figura 3-2. Las señales van desde la dendrita, pasando por el cuerpo celular, hasta el axón de la neurona.

cuerpo celular para su funcionamiento y supervivencia normales.

Membrana celular de la neurona

Hay una diferencia en el potencial eléctrico, de aproximadamente 70 mV, entre la membrana celular de la neurona en reposo. Esto se debe a un exceso de aniones en el interior de la membrana, en relación

con el exterior. Tres procesos son responsables de esta diferencia: una bomba iónica, la difusión simple y la carga electrostática. Las bombas iónicas desplazan determinados iones de un lado a otro de la membrana celular. La bomba de sodio/potasio desplaza los iones de sodio al exterior y los iones de potasio al interior. Es responsable en buena medida del potencial de la membrana, que no es completamente permeable a los iones pues éstos sólo pueden atravesarla por medio de los canales, los cuales están controlados por proteínas transmembranales y se especializan en dejar pasar sólo iones específicos. Hay canales iónicos para potasio (K^+), sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-). Los canales no regulados siempre están abiertos, en tanto que los regulados sólo se abren o cierran en respuesta a estímulos específicos. Los primeros restringen la tasa de transferencia de iones y, normalmente, la bomba puede mantener el potencial de reposo en contra de la corriente de iones entrantes por medio de estos canales. Los otros pueden estar regulados por voltaje o por ligandos; los regulados por voltaje se abren en respuesta a un cambio en el potencial eléctrico de la membrana; los regulados por ligandos lo hacen en respuesta al enlace de una molécula señal (ligando), como un neurotransmisor.

Hay cuatro regiones especializadas en la membrana celular de la neurona:

- La región receptiva, representada por las dendritas y, en menor grado, el cuerpo celular de la neurona. Cuando la membrana de la dendrita está despolarizada una onda eléctrica se transmite de la dendrita hacia la membrana del cuerpo celular y el cono axónico a medida que la onda se extiende por la membrana de la dendrita y el cuerpo celular, la amplitud del voltaje disminuye debido a la resistencia inherente en la membrana.
- La región que dispara la generación del potencial de acción de todo o nada está representada por el cono axónico. Si la onda depolarizante de la dendrita es de magnitud suficiente al llegar a éste, se produce el potencial de acción de todo o nada en el segmento inicial del axón.
- La región de conductancia de la membrana celular de la neurona está representada por el axón. Cuando el axón está mielinizado, no hay canales iónicos de sodio y la señal eléctrica debe pasar por el citoplasma al siguiente nodo de Ranvier. La membrana celular de la neurona en el nodo contiene muchos canales iónicos donde se renueva el potencial de acción.
- La región de salida de la neurona está representada por la terminal del axón.

Dendritas

Las dendritas son extensiones del cuerpo celular y expanden la superficie receptiva de la célula. Se ramifican repetidamente y, comenzando a corta distancia del cuerpo celular, están cubiertas de extensiones citoplasmáticas llamadas gémulas o espinas dendríticas. Estas espinas aumentan en forma adicional el área de la superficie receptiva de las dendritas.

Axón

El axón puede ser corto, pero suele representarse como si fuera más grande que las dendritas y, de hecho, puede extenderse hasta un metro a partir del cuerpo celular. En todo el citoplasma de las neuronas y sobre todo en el axón, se hallan microtúbulos y neurofilamentos (microfilamentos). Los microtúbulos miden aproximadamente entre 20 y 25 nm de diámetro (un nanómetro es una millonésima de milímetro), son cilindros huecos y están formados por la proteína tubulina. Son las carreteras del axón, es decir, participan en el transporte ascendente y descendente de macromoléculas. Los neurofilamentos tienen cerca de 10 nm de diámetro y ofrecen soporte esquelético a la neurona.

Las sustancias producidas en el soma deben transportarse por el axón hasta la membrana celular de éste, lo mismo que a la terminal del axón (figura 3-3). Por lo regular se considera que estas sustancias se transportan del soma a la terminal del axón; sin embargo, también se da un transporte de la terminal del axón de vuelta al soma:

- El transporte anterógrado (ortógrado) del axón lleva sustancias del soma a la terminal del axón; puede ser rápido (3 a 4 cm por día) o lento (1 a 4 mm por día). El rápido mueve las vesículas sinápticas o sus precursores por medio de las moléculas motoras a lo largo de la superficie externa de los microtúbulos. Los organelos, las vesículas y las glicoproteínas membránicas se desplazan por medio del transporte rápido del axón. El transporte lento refleja el movimiento de todo el exoplasma del axón. Los neurofilamentos y los componentes de los microtúbulos son dos elementos que se desplazan por medio de este último.
- El transporte retrógrado de axón lleva sustancias de vuelta desde la terminal del axón al cuerpo celular de la neurona. Los microtúbulos participan en este transporte. Su velocidad equivale a la mitad de la del transporte anterógrado. Los subproductos metabólicos y la información sobre la condición de la terminal del axón se envían de vuelta al cuerpo celular por medio del transporte retrógrado. Los

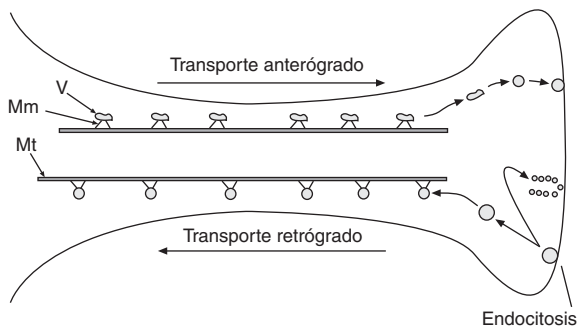


Figura 3-3. Los microtúbulos son importantes en el transporte rápido del axón. Las moléculas motoras (Mm) unen las vesículas (V) a los microtúbulos (Mt). Las vesículas y la mitocondria se desplazan a tasas de hasta 4 cm por día. Los microtúbulos no se extienden a todo lo largo del axón y las vesículas pueden transferirse entre los microtúbulos superpuestos. Los transportes anterógrado y retrógrado pueden darse al mismo tiempo sobre un solo microtúbulo.

virus (p. ej., herpes, rabia, polio) lo mismo que sustancias tóxicas (p. ej., toxina del tétanos, toxina del cólera) absorbidas por la terminal nerviosa pueden transportarse de vuelta al cuerpo celular a este mismo mecanismo.

Todas las terminales del axón de la misma neurona contienen los mismos neurotransmisores. Sin embargo, puede haber más de uno en una sola neurona, cuando dos o más neurotransmisores coexisten dentro de una neurona, uno suele ser transmisor de una molécula pequeña, en tanto que el segundo (o los demás) suele(n) ser péptido(s).

Sinapsis

La sinapsis es el complejo de unión entre la terminal del axón presináptica y el tejido postsináptico (figura 3-4). Hay dos tipos de sinapsis: la sinapsis eléctrica y la sinapsis química. Las sinapsis eléctricas ofrecen una unión electrotónica entre las neuronas y se hallan en las uniones de las hendiduras entre las neuronas. Permiten el paso bidireccional de iones directamente de una célula a otra. Las sinapsis eléctricas se hallan en situaciones en las que se necesita un comportamiento estereotipado rápido y son poco comunes en el sistema nervioso humano.

Un ejemplo de unión electrotónica se halla entre los axones de las neuronas del núcleo cerúleo (capítulo 10). Se cree que estas uniones ayudan a sincronizar la descarga de un pequeño grupo de neuronas del núcleo cerúleo estrechamente relacionadas para optimizar la regulación de la actividad tónica y fásica del núcleo cerúleo y la liberación de noradrenalina (Aston-Jones y Cohen, 2005).

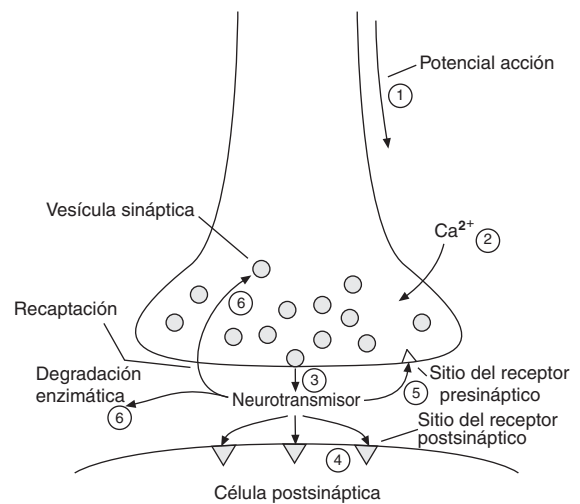


Figura 3-4. La apertura de un canal iónico indirecto es un proceso que consta de varios pasos. El receptor, el efector primario y el canal iónico se extienden por la membrana celular. El mensajero primario es el neurotransmisor. El receptor activa una proteína transductora que excita a las enzimas del efector primario y produce un mensajero secundario. Los mensajeros secundarios pueden actuar directamente en el canal iónico o en varios pasos.

Una sinapsis química básica consiste en un elemento presináptico y un elemento postsináptico separados por una hendidura sináptica de entre 10 y 20 nm. Dentro del sistema nervioso central, el tejido postsináptico suele ser otra neurona. El elemento presináptico es normalmente la terminal del axón, aunque las dendritas e incluso los cuerpos celulares pueden ser un elemento presináptico. El elemento postsináptico suele ser un receptor localizado en una dendrita o espina dendrítica, pero también puede ser un receptor que se halla en el cuerpo celular o en el segmento inicial o la terminal de un axón.

La sinapsis química puede identificarse en una micrografía de electrones por la gran cantidad de vesículas agrupadas en la terminal del axón, en el lado presináptico de la hendidura (figura 3-4). Cada vesícula sináptica está llena de varios miles de moléculas de un neurotransmisor químico. La llegada del potencial de acción a la terminal del axón dispara una afluencia de iones de calcio por toda la membrana del axón hasta la terminal del axón (2) en la figura 3-4. La afluencia de iones de calcio hace que las vesículas sinápticas, localizadas junto a la membrana presináptica, se fundan con ésta y liberen al neurotransmisor por la hendidura sináptica –proceso llamado exocitosis (3) (figura 3-4).

Las terminales del axón pueden acabar en una dendrita (sinapsis axodendrítica), en la espina de una dendrita (sinapsis axoespinosa), en el cuerpo celular de la neurona (sinapsis axosomática) o en la ter-

minal de otro axón, produciendo con ello una sinapsis axoaxónica. Las disposiciones axoaxónicas permiten la regulación de determinadas terminales de una neurona y no de toda la neurona, como sería, por ejemplo, en el caso de las acciones de una sinapsis exodendrítica. Las terminales de muchos axones tienen dentro de su membrana sitios receptores sensibles al neurotransmisor que liberan. Se conocen como autorreceptores. La activación de un autorreceptor funciona como parte de un circuito de retroalimentación negativo que inhibe la liberación continua del neurotransmisor. Los autorreceptores también pueden localizarse en el axón o en el cuerpo celular proximales. La mayor parte de estas neuronas tienen colaterales de retroalimentación del axón o axones muy cortos.

Las sinapsis se asocian con muchas proteínas especializadas que están distribuidas en forma asimétrica. Por ejemplo, el sitio presináptico contiene especializaciones para la liberación de transmisores y el sitio postsináptico contiene receptores y canales iónicos para la despolarización. Las moléculas de adhesión se sujetan a las membranas a ambos lados de la hendidura y su función consiste en mantener una distancia apropiada entre las membranas presináptica y postsináptica. Son importantes en el reconocimiento de objetivos cuando se forman nuevas sinapsis. Una vez que se forma, las moléculas de adhesión promueven la seguridad mecánica y ayudan a regular el funcionamiento apropiado de la misma (Yamagata *et al.*, 2003). Las neurexinas y las neuroliginas son proteínas que representan una clase de moléculas de adhesión, y como otras moléculas de este tipo son importantes en la formación y el mantenimiento de la sinapsis. Las alteraciones genéticas que afectan a las neurexinas y las neuroliginas pueden desempeñar una función importante en el autismo (Sebat *et al.*, 2007).

Las vesículas pequeñas (40 nm) se hallan en todas las terminales presinápticas. Las vesículas grandes (100 nm) se encuentran junto con las primeras en algunas terminales. Algunas de las vesículas pequeñas vistas bajo el microscopio de electrones aparecen planas y otras oscuras. Las vesículas grandes tienen un núcleo denso. Estas diferencias reflejan los distintos neurotransmisores que se hallan en cada una. Por ejemplo, las vesículas claras y planas se encuentran en las terminales de inhibición del axón. Los transmisores de moléculas pequeñas están en las vesículas pequeñas, mientras que los neuropéptidos, en las grandes, algunas de las cuales contienen tanto un neuropéptido como un transmisor de moléculas pequeñas.

La transmisión química consta de dos pasos: el primero es el paso de transmisión en el cual el neurotransmisor se libera en la hendidura sináptica por medio de la célula presináptica; el segundo es el paso receptivo en el cual el neurotransmisor se une al sitio receptor en la célula postsináptica, que es sensible y

responde a aquél. La acción de una terminal presináptica excitatoria consiste en facilitar la entrada de Ca^{2+} , lo que dispara la despolarización de la membrana postsináptica. Las terminales axónicas localizadas en la terminal del otro axón suelen ser inhibitorias e impiden la entrada de Ca^{2+} en la terminal presináptica. Los neurotransmisores son potentes y por lo común sólo se necesitan dos de sus moléculas para abrir un canal iónico postsináptico. La respuesta que se ve en la célula postsináptica depende de las propiedades del receptor más que del neurotransmisor, es decir, el mismo neurotransmisor puede excitar a una neurona e inhibir a otra.

Las sinapsis localizadas en las dendritas y las espinas dendríticas distales suelen ser excitatorias. Por ejemplo, las sinapsis de las neuronas corticales localizadas en las dendritas y las espinas dendríticas distales son sensibles al glutamato. Los receptores de glutamato son excitatorios y la presencia constante de éste suele dar un cauce continuo a las neuronas. Las sinapsis localizadas en forma más próxima a las dendritas son sensibles al ácido γ -aminobutírico (GABA) y son inhibitorias. Los receptores GABA funcionan como "guardias GABA" que impiden la estimulación excesiva de la neurona, bloqueando las descargas que entran a la dendrita. En el cuerpo celular nervioso hay sinapsis excitatorias e inhibitorias. Las sinapsis que se encuentran en las terminales del axón suelen tener una función inhibitoria.

Aademás cambian en respuesta a los estímulos. Se considera que algunos de estos cambios reflejan un fundamento estructural del aprendizaje. Dentro de la corteza, en una determinada región, la cantidad de sinapsis parece estable; no obstante, hay elementos de ciertas sinapsis que están sujetos al cambio. La cantidad de vesículas físicamente acopladas a la membrana presináptica (el fondo de reserva, que se libera fácilmente) puede cambiar lo mismo que la cantidad de vesículas mantenidas en reserva a cierta distancia de la membrana. La membrana presináptica puede cambiar de tamaño y como resultado ser capaz de liberar más neurotransmisores (Zucker, 1999). El elemento presináptico también puede modificar su forma, lo cual comprende el tamaño del cuello de la espina sináptica (Marrone *et al.*, 2005), la curvatura de la hendidura y las perforaciones en la membrana presináptica (Marrone, 2007).

Receptores y mecanismos receptores

Los receptores representan regiones especializadas de la membrana celular de la neurona. Los canales que atraviesan la membrana en estas regiones pueden activarse para abrirse (o cerrarse) y modificar el potencial eléctrico transmembranal.

El receptor ionotrópico de acción rápida consiste en un canal iónico que se extiende por la membra-

na celular de la neurona. El sitio de unión del neurotransmisor se ubica en la superficie extracelular de la pared del mismo canal iónico. Algunos canales iónicos tienen un sitio de enlace adicional para una molécula reguladora. Se considera que la anestesia, el alcohol y otras sustancias semejantes surten efecto en los receptores ionotrópicos.

El receptor metabotrópico de acción lenta posee una configuración distinta, se extiende por la membrana celular de la neurona como en el caso del canal iónico del receptor ionotrópico, pero no se abre para permitir el paso de iones (figura 3-5). El receptor lento se enlaza por medio de una proteína intracelular al canal iónico que controla al receptor en forma indirecta. La proteína de enlace se denomina proteína G (proteína de enlace del nucleótido de guanina), y los receptores se denominan receptores enlazados a la proteína G. Los receptores de proteína G comprenden receptores de acetilcolina (ACh) α y β adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y muscarínicos, lo mismo que receptores para los neuropéptidos. La proteína G tiene cierta asociación con la capa interna de la membrana celular de la neurona y consiste en tres subunidades, éstas varían dependiendo del receptor con el que se afilian, la enzima efectora con la que se comunican y también en cuanto a si excitan o inhiben a la enzima efectora.

Cuando la subunidad de la proteína G se activa por un receptor, se une con un mensajero secundario. Se reconocen cuatro principales mensajeros secundarios: calcio, nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP), trifosfato de inositol y diacilglicerol. La molécula del mensajero secundario puede abrir (o cerrar) directamente un canal iónico, pero es más frecuente que inicie una cascada de actividad enzimática dentro del citoplasma de la neurona. Puede existir más de un sistema de mensajeros secundarios dentro de una neurona, y puede darse una interferencia durante la operación de dos o más sistemas de mensajeros secundarios, con los que puede darse una amplificación de señal. Es posible que un solo receptor active más de una proteína G, y los mensajeros secundarios pueden difundirse y afectar una parte distante de la neurona. Los sistemas de mensajeros secundarios también pueden inducir una síntesis de nuevas proteínas al alterar la expresión de un gen, modificando así el funcionamiento en el largo plazo de la neurona, incluido el crecimiento celular. Los sistemas de mensajeros secundarios metabotrópicos operan en forma relativamente lenta, pueden interactuar con otros sistemas de transmisores dentro de la neurona y operar a cierta distancia del sitio receptor. La acción resultante, que es relativamente lenta, suele describirse como una acción que modula la actividad de la neurona. Al neurotransmisor que activa un receptor de este tipo se le denomina a veces neuromodulador.

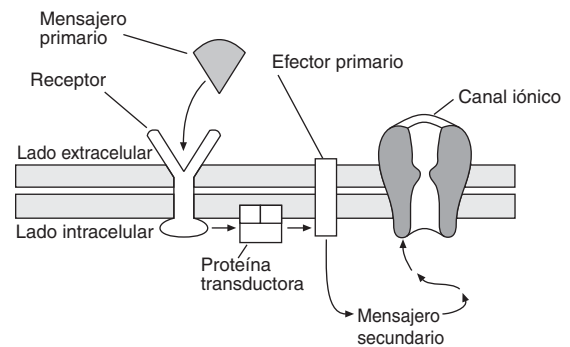


Figura 3-5. La apertura de un canal iónico indirecto es un proceso que consta de varios pasos. El receptor, el efector primario y el canal iónico se extienden por la membrana celular. El mensajero primario es el neurotransmisor. El receptor activa una proteína transdutora que excita a las enzimas del efector primario y produce un mensajero secundario. Los mensajeros secundarios pueden actuar directamente en el canal iónico o en varios pasos.

Eliminación del neurotransmisor

La eliminación oportuna de los neurotransmisores de la hendidura sináptica prepara la sinapsis para su uso continuo. Cuatro mecanismos participan en la eliminación del transmisor:

- La recaptura activa regresa la sustancia del neurotransmisor a la terminal nerviosa presináptica. Éste es el mecanismo de desactivación más común. Se han descrito mecanismos de recaptura en el caso de la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, el glutamato, el GABA y la glicina.
- Todos los neurotransmisores se eliminan en forma pasiva en cierto grado por difusión en el espacio extracelular adyacente.
- Los sistemas enzimáticos descomponen los neurotransmisores. Por ejemplo, la ACh se elimina por acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).
- Las células gliales y los astrocitos en particular desempeñan una función importante en la eliminación de transmisores.

Muchos fármacos se valen de los mecanismos de eliminación de los neurotransmisores: los inhibidores de monoaminoxidasa bloquean la degradación de aminotransmisores; la cocaína bloquea la recaptura de monoaminos (noradrenalina, dopamina y serotonina); los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptura de adrenalina y serotonina y los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) bloquean selectivamente la recaptura de serotonina.

Neurotransmisores

Para considerar una sustancia como neurotransmisor, debe reconocerse que la sustancia química se sintetiza

en la neurona, está presente en la terminal presináptica, cambia la polaridad de la membrana postsináptica y, por último, se elimina de la hendidura sináptica en forma oportuna. Se han reconocido más de 100 sustancias como neurotransmisores.

Hay dos clases de neurotransmisores generales con respecto al tamaño: los neurotransmisores de moléculas pequeñas y los neurotransmisores neuropéptidos. Los precursores de los neurotransmisores de moléculas pequeñas se sintetizan en el soma. Los precursores se transportan a la terminal del axón por medio del transporte anterógrado rápido del axón, en donde se ensamblan como neurotransmisores y son almacenados en las vesículas sinápticas. Los neurotransmisores degradados (usados) de moléculas pequeñas pueden reelaborarse dentro de la terminal del axón. Los neurotransmisores neuropéptidos se conocen menos, son aminoácidos de cadena corta que constan de entre 3 y 36 aminoácidos. Se suministran a la terminal del axón en forma final y se almacenan en las vesículas de ésta. Después de la exocitosis, sin embargo, los neurotransmisores neuropéptidos deben regresar al cuerpo celular de la neurona para su reelaboración.

Cuatro neurotransmisores de moléculas pequeñas comunes son los de los aminoácidos glutamato (glu), aspartato (asp), GABA y glicina (gli). Otro grupo de neurotransmisores de moléculas pequeñas consta de aminas biogénicas como la serotonina (5-HT), histamina y las catecolaminas dopamina (DA), adrenalina (EPI) y noradrenalina (NH₂).

Acetilcolina

Aunque la ACh se conoce mejor como neurotransmisor de las neuronas motoras de la médula espinal, también es un neurotransmisor dentro del SNC. En el cuerpo estriado se hallan interneuronas colinérgicas de axón largo. Las neuronas de proyección colinérgicas de axón largo están principalmente en el núcleo basal (de Meynert), que se localiza en la sustancia innominada del prosencéfalo basal. Las fibras del núcleo basal se proyectan preferentemente a los lóbulos frontal y parietal. Una cantidad pequeña de neuronas con proyecciones colinérgicas se ubica en la banda diagonal cercana (de Broca) y en el núcleo preóptico magnocelular del hipotálamo. Los núcleos colinérgicos del tallo cerebral comprenden el núcleo tegmental pontino paramediano y los núcleos tegmentales laterodorsales (lateral y dorsal).

Hay dos principales clases de receptores ACh: nicotínicos y muscarínicos. Los primeros son receptores ionotrópicos de acción rápida, en tanto que los segundos son receptores metabotrópicos de acción lenta. Entre los subtipos de los receptores nicotínicos se hallan α y β . Los principales subtipos muscarínicos son 5: M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. Los M₁ son más comunes en la corteza y el cuerpo estriado, en tanto que los M₂ son más

comunes en las regiones subcorticales. Aunque ACh no tiene una función excitatoria primaria, aumenta la excitabilidad por medio de la activación de los receptores muscarínicos.

La ACh se asocia con el control del flujo sanguíneo cerebral (Sato *et al.*, 2004), la actividad cortical (Lucas-Meunier *et al.*, 2003), el ciclo de sueño y vigilia (Lee *et al.*, 2005) y el funcionamiento cognitivo y la plasticidad cortical (McKinney, 2005). La ACh es importante en los procesos cognitivos, y un daño en el sistema colinérgico del prosencéfalo basal produce deficiencias cognitivas (McKinney, 2005). Desempeña una función importante en la formación de nuevos contactos sinápticos en el prosencéfalo relacionados con la cognición (Berger-Sweeney, 2003).

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal sufren cambios degenerativos moderados durante el envejecimiento normal y se relacionan con la disminución progresiva en la memoria, característica del envejecimiento. Se da una mayor pérdida celular en trastornos como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, el síndrome de Korsakoff y la enfermedad de Alzheimer, lo mismo que después de un consumo crónico excesivo de alcohol y de un traumatismo cerebral (Bartus *et al.*, 1982; Bohnen *et al.*, 2003; Terry y Buccafusco, 2003; Toledano y Álvarez, 2004; García-Alloza *et al.*, 2005; Salmond *et al.*, 2005; Schliebs y Arendt, 2006).

En los estudios *post mortem* de pacientes con esquizofrenia se ha informado una disminución de la densidad de receptores muscarínicos. Los resultados son específicos de ciertas regiones e incluyen regiones que se sabe que se ven afectadas en la esquizofrenia (p. ej., la corteza frontal, los ganglios basales y el hipocampo). Se desconoce si los efectos son primarios o secundarios (Tandon, 1999; Raedler *et al.*, 2007).

Glutamato

De los neurotransmisores excitatorios, el glutamato es el caballo de batalla del SNC. Casi todas las neuronas del SNC son glutamatérgicas. El glu se regula dentro de la hendidura sináptica por la tasa de liberación y reabsorción. Las células gliales recapturan la mayor parte del glu, aunque algunas neuronas son responsables de cierta recaptura (Shigeri *et al.*, 2004), que es particularmente importante en la prevención de la excitotoxicidad derivada de niveles elevados de glu en la hendidura sináptica. Los niveles reducidos de células gliales en las regiones del cerebro identificadas como anormales en los pacientes con trastornos anímicos plantean la interrogante de cuál es la capacidad de las células gliales en estas áreas para mantener los niveles de glu normales (Ullian *et al.*, 2001). Evidencias indirectas relacionan el glu con los trastornos de ansiedad y el trastorno por estrés postraumático (TEP) (Cortee

y Phan, 2005). El exceso de actividad en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), que genera muerte neuronal, se relaciona con la demencia que se aprecia en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Lancelot y Beal, 1998; Kaul *et al.*, 2001).

El glutamato se sintetiza en los astrocitos y se convierte en glutamina que puede transferirse a las neuronas, en donde puede convertirse en glutamato. Esto forma el “ciclo de glutamato-glutamina”. La alteración de este ciclo posiblemente desempeñe una función importante en la esquizofrenia. Se ha demostrado que los astrocitos en cerebros esquizofrénicos son más vulnerables a los daños mecánicos que en los cerebros sanos (Niizato *et al.*, 2001). Las evidencias señalan que en la esquizofrenia el glu se transfiere normalmente de las neuronas a los astrocitos, pero se acumula en cantidades anormales en los astrocitos, lo que supone una perturbación del ciclo de glutamato-glutamina. Una disminución en la sintetasa de glu descubierta en cerebros de pacientes con esquizofrenia da crédito adicional a esta hipótesis (Burbaeva *et al.*, 2003).

Hay muchos sitios receptores de glu, y muchos de los cuales trabajan en conjunción con otras sustancias. El receptor más conocido es el receptor ionotrópico NMDA; éste es crucial para mantener respuestas excitatorias prolongadas como las que se aprecian en conclusión de las señales de dolor en la sustancia gelatinosa de la médula espinal, la potenciación a largo plazo en el hipocampo y la actividad epileptiforme. Hay por lo menos cinco subtipos de NMDA. La mayor parte de las sinapsis glutamatérgicas contienen tanto NMDA como receptores de ácido α -amino-5-hidroxi-3-metilo-4-isoxazole (AMPA) propiónico.

Los receptores de glu no NMDA comprenden a los receptores AMPA, los de kainato y los metabotrópicos. Hay muchos subtipos de cada uno. Las corrientes sinápticas producidas por los receptores AMPA son de acción más rápida y corta que las producidas por los receptores NMDA. Los receptores metabotrópicos se conocen menos y varios actúan en forma inhibitoria.

El aspartato activa débilmente los receptores NMDA. La glicina y la D-serina actúan en muchos receptores NMDA como co-agonistas. Se informa que el zinc (Zn^{2+}) se localiza en forma conjunta con el glu en muchas neuronas corticales, y la acumulación de este elemento puede desempeñar una función importante en la excitotoxicidad (Jeng y Sensi, 2005; Sekier *et al.*, 2007). El óxido nítrico es un gas neurotransmisor que se activa por la afluencia de calcio inducida por la activación de los receptores glu; participa en la excitotoxicidad, la plasticidad sináptica y la potenciación en el largo plazo. Algunos anestésicos y fármacos

alucinógenos recreativos son antagonistas de los receptores NMDA.

El receptor NMDA es importante en la memoria y la neuroprotección (Quiroz *et al.*, 2004). Se ha informado una reducción en la densidad que refleja el sitio de la glicina de los receptores NMDA en pacientes con trastorno bipolar y depresión (Nudmamud-Thanoi y Reynolds, 2004). Karolewicz *et al.* (2004) informaron que el óxido nítrico sintetasa, que se activa por la estimulación NMDA, se redujo en pacientes con depresión. Se ha demostrado que los pacientes con depresión mayor unipolar tienen mayores niveles de glutamato y al mismo tiempo niveles reducidos de GABA, lo que sugiere una perturbación en la proporción normal de glutamato y GABA (Sanacora *et al.*, 2008). Se especula que esta perturbación se debe a una disfunción de las células gliales (Kugaya y Sanacora, 2005). Se ha informado que las personas saludables que manifiestan ansiedad lo mismo que los individuos a quienes se ha diagnosticado trastornos de ansiedad muestran niveles mayores de glu en la corteza frontal y en la corteza cingulada anterior (Grachev y Apkarian, 2000; Phan *et al.*, 2005). También se ha descubierto que los niveles de glu son anormales en la corteza cingulada anterior en los pacientes adultos que sufren el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Perlov *et al.*, 2007).

Se sabe que muchos genes asociados con la esquizofrenia desempeñan una función importante en la sinaptogénesis (Stephan *et al.*, 2006; Straub y Weinberger, 2006). Varios de éstos tienen por objetivo los receptores NMDA y controlan a las proteínas cuya acción es fortalecer la sinapsis. La disfunción de las proteínas de control NMDA puede generar una hipofunción de la sinapsis NMDA: la hipótesis sobre la esquizofrenia por hipofunción del receptor NMDA (Stahl, 2007a). Las sinapsis débiles con los receptores NMDA pueden podarse, pero este proceso lleva tiempo; además, la poda sináptica es muy activa durante la adolescencia. Esto tal vez explique por qué la aparición de la esquizofrenia se asocia con el periodo de la adolescencia en la vida (Stahl, 2007b).

Las evidencias indican una menor producción o liberación (o ambas) de glu en los cerebros de pacientes con esquizofrenia, sobre todo en la corteza prefrontal dorsolateral del hipocampo. A una reducción en el glu la acompaña un incremento en los receptores glu y en la sensibilidad de los receptores (Tsai *et al.*, 1995). Éstos, junto con los informes sobre las alteraciones en la dopamina en la esquizofrenia han generado la “hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia”, la cual describe un equilibrio entre la dopamina, y el glu en la corteza, neurotransmisores que normalmente producen una señal equilibrada en los ganglios basales (cuerpo estriado) generadora de una retroalimentación óptima de los ganglios basales y el tálamo a la corteza. Un aumento en la dopamina o

una disminución en glu alterarían este equilibrio y podría dar por resultado una psicosis (Tamminga, 1998; Carlsson *et al.*, 1999).

El glutamato posiblemente participe tanto en el establecimiento como en el mantenimiento del comportamiento adictivo. Cuando se presenta adicción a la cocaína, se establece mayor cantidad de receptores glu en regiones sensibles. Se ha propuesto que el aumento en los niveles de glu en la amígdala media en la experiencia de ansiedad de los adictos a la cocaína (Kalivas *et al.*, 1998).

Es posible que los receptores AMPA participen en la depresión. Se ha demostrado que la activación AMPA aumenta los niveles del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) (Zafra *et al.*, 1990). El BDNF promueve la proliferación y supervivencia de las neuronas dentro del SNC lo mismo que la formación de sinapsis. Se ha demostrado que los niveles de BDNF aumentan en respuesta a los medicamentos antidepresivos (Duman, 2004). El tiempo necesario para que se incrementen los niveles BDNF posiblemente sea responsable de la demora en la respuesta a los antidepresivos (O'Neil y Witkin, 2007). Además, se han descubierto evidencias de reducción en las rutas de los receptores BDNF en los pacientes deprimidos suicidas (Dwivedi *et al.*, 2001).

Se ha demostrado que la sinapsis de glutamato NMDA en el hipocampo de ratas expuestas a estímulos sensoriales (estimulando sólo un bigote) genera un cambio en la fuerza sináptica (plasticidad sináptica). La misma estimulación continua en el tiempo generó un fortalecimiento sináptico adicional acompañado por una inserción de nuevos receptores glu AMPA en la membrana sináptica (Clem *et al.*, 2008). Las diferentes etapas de fortalecimiento sináptico pueden corresponder a etapas de la formación de recuerdos.

Ácido γ -aminobutírico

El ácido γ -aminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, y su acción consiste en hiperpolarizar la membrana postsináptica. El GABA puede activar los receptores del lado presináptico o postsináptico de la hendidura sináptica. Se halla principalmente en interneuronas de circuitos pequeños y locales, y se elimina de la hendidura por medio de los astrocitos y por recaptura en la neurona presináptica GABAérgica. Hay tres clases de receptores GABA: GABA_A, GABA_B y GABA_C. Los GABA_A son los más comunes; se enlazan directamente con un canal iónico y operan rápidamente (son ionotrópicos); se reconocen tres principales tipos de receptores GABA_A (α , β y γ -A). Los receptores GABA_B son metabotrópicos; se valen de un mensajero secundario y operan en forma más lenta. Los GABA_C son ionotrópicos y se han descrito casi exclusivamente como receptores

en las células horizontales de la retina. Estudios más recientes indican que también se encuentran en muchas áreas del cerebro, pero su función se desconoce (Schmidt, 2008). Aunque el GABA es un neurotransmisor inhibitorio, las neuronas GABAérgicas pueden hacer sinapsis en otras neuronas del mismo tipo y, por tanto, producir excitación durante el proceso de la desinhibición.

Las redes neurales que hay en la corteza constan de dos tipos generales de neuronas: las de proyección excitatorias, que son glutamatérgicas, y el resto, que consiste en interneuronas de circuito local, las cuales constituyen entre 20 y 30% de todas las neuronas corticales, muchas de las cuales son GABAérgicas (Di Cristo, 2007). Las neuronas GABAérgicas de la amígdala, y posiblemente de otras partes, tienen terminaciones kainato-glutamátérgicas localizadas en sus regiones somatodendríticas lo mismo que terminales de axón en donde regulan la liberación de GABA. Las terminaciones noradrenérgicas en las neuronas GABAérgicas en la amígdala también regulan la producción de GABA (Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2007).

El receptor GABA_A es el objetivo de las benzodiazepinas, los anestésicos, los barbiturados y el alcohol. Estas sustancias operan en diferentes sitios, pero la función de todas es aumentar la apertura del canal e incrementar la inhibición postsináptica. El receptor GABA_A participa en las acciones alcohólicas agudas lo mismo que en la tolerancia y dependencia al alcohol (Hanson y Czajkowski, 2008). Las variaciones en los genes del receptor GABA_A pueden contribuir a la vulnerabilidad al alcoholismo (Krystal *et al.*, 2006).

Con la ansiedad se ha asociado una baja actividad GABA o niveles bajos de GABA (Nutt, 2006). Las terapias efectivas para aumentar la relajación también generan niveles mayores GABA (Streeter *et al.*, 2007). Los estudios señalan que los niveles GABA disminuyen en individuos con depresión (Krystal *et al.*, 2002; Brambilla *et al.*, 2003). El GABA en situaciones fisiológicas regula los circuitos corticales y la plasticidad de esos circuitos (Hensch y Stryker, 2004). Se ha informado una regulación GABAérgica baja en la corteza prefrontal en la psicosis y se considera que esto se da por una acción reguladora de las neuronas glutamatérgicas (Guidotti *et al.*, 2005).

El GABA en el cerebro en desarrollo desempeña una función excitatoria. Esta acción al parecer juega un papel decisivo en señalar y controlar la proliferación, migración y maduración de neuronas. Una vez que la maduración neuronal está completa, la actividad GABA se vuelve inhibitoria (Ben-Ari, 2002). Esto tiene repercusiones por los efectos de la exposición en el útero a fármacos como el diazepam (Valium). Se señala que las alteraciones en el funcionamiento del GABA durante el periodo prenatal tienen una función importante en la formación de circuitos corticales anormales (Di Cristo, 2007).

Glicina

La glicina es un neurotransmisor inhibitorio. La serina hidroximetil transferasa (SHMT) está presente en la mitocondria de neuronas y células gliales, y convierte L-serina en glicina. El sistema de división gli (SDG), el cual se creía que se localizaba en los astrocitos, es un complejo de cuatro enzimas que descompone al gli. La serina resultante del SDG se transporta a las neuronas vecinas, en donde sirve como el ligando endógeno del sitio de enlace de glicina o se convierte en gli (Yang *et al.*, 2003). La conversión de L-serina en gli puede operar en buena medida como el ciclo de glutamina a glutamato.

La glicina se halla como neurotransmisor principalmente en la médula espinal ventral, en donde su acción es inhibitoria. En el cerebro, la gli actúa como co-agonista en los receptores NMDA de tipo glutamatergicos y en esta situación potencia el efecto del glu, es decir, facilita la excitación en lugar de actuar como inhibidor. Se informa que los bajos niveles de gli que se agrega a los fármacos antipsicóticos mejoran los síntomas tanto negativos como positivos en pacientes con esquizofrenia (Heresco-Levy y Javitt, 2004; Shim *et al.*, 2008). Se han encontrado niveles reducidos de glu y gli en pacientes con trastornos unipolar y bipolar refractivos, la mayor parte de los cuales estaban deprimidos en el momento del estudio (Frye *et al.*, 2007). En otros estudios, se descubrieron niveles mayores de gli en el plasma de pacientes con trastorno bipolar que estaban en la fase maniaca. Los autores señalaron que los cambios en los niveles de gli son más críticos que los cambios en los niveles de glu (Hoekstra *et al.*, 2006).

La enfermedad del sobresalto (hiperexplesia) se debe a una mutación en el cromosoma 5 que genera un defecto en el receptor gli (Garg *et al.*, 2008). Esto ocasiona un reflejo de sobresalto exagerado debido a la pérdida de la inhibición normal.

Noradrenalina

La noradrenalina la producen principalmente las neuronas que forman el núcleo cerúleo, y también se forma en algunos núcleos pequeños cercanos. La NE participa en el estado de alerta y su función es ayudar a concentrar la atención en los estímulos sobresalientes. Se libera en respuesta al estrés y tiene una función importante en el restablecimiento inducido por el estrés del consumo de fármacos lo mismo que en la depresión (Leri *et al.*, 2002; Dunn *et al.*, 2004). Los receptores de NA forman dos grupos, α -adrenérgicos y β -adrenérgicos, los cuales son metabotrópicos y contienen, cada uno, tres subgrupos. Las fibras del núcleo cerúleo descienden a la médula espinal. Hay dos rutas ascendentes específicas. El sistema noradrenérgico

dorsal surge del núcleo cerúleo y se proyecta hacia el hipocampo, el cerebelo y el prosencéfalo. El sistema noradrenérgico vendal surge de varios núcleos en la médula lateral y el puente troncoencefálico y se proyecta al hipotálamo, el mesencéfalo y se extiende a la amígdala (Moore y Bloom, 1979).

La NA que se libera en la corteza inhibe la actividad de reposo espontánea de las neuronas corticales. Al mismo tiempo, estas neuronas se vuelven más sensibles a entradas sensoriales específicas, lo que indica que las funciones de la NA son aumentar la razón de señales a ruidos en el caso de las señales sensoriales (Segal y Bloom, 1976). La NA se asocia con la excitación, la vigilancia y la dependencia a las recompensas (Cloninger, 1987; Menza *et al.*, 1993). La hiperactividad de la NA puede generar insomnio, pérdida de peso, irritabilidad, agitación y una reducción en el umbral del dolor. La hiperactividad periférica de la NA genera síntomas de ansiedad (es decir, taquicardia, calambres musculares y mayor presión sanguínea). Una disminución en la actividad NA se asocia con ciertas formas de depresión, y un aumento de NA se vincula con la manía (Schildkraut, 1965). La regulación anormal de los niveles de NA en el SNC se relaciona con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Liszka, 2005).

Dopamina

La mayor parte de las neuronas dopaminérgicas del cerebro se hallan en la sustancia negra *pars compacta* (el núcleo A9). Una concentración pequeña de neuronas DA se encuentra en el área tegmental ventral cercana (A10) y en el área retrorrubral (A8). Hay cuatro principales sistemas DA en el cerebro:

- Uno se extiende desde la sustancia negra y el área retrorrubral al cuerpo estriado (sistema nigroestriado) y se asocia con la actividad motora de los ganglios basales (capítulo 7).
- Dos surgen de las células localizadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo (figura 10-3). Uno forma el sistema mesolímbico y se extiende al núcleo acúmbeo, que participa en la recompensa y el reforzamiento. El otro es el sistema mesocortical y se proyecta a la corteza prefrontal, en donde actúa en apoyo de la actividad cognitiva.
- Otro más se extiende del núcleo arcuato del hipotálamo a la eminencia media (ruta tuberoinfundibular), en donde la DA inhibe la liberación de prolactina de la glándula pituitaria (capítulo 8).

Hay cinco receptores DA, que forman dos familias: tipo D₁ y tipo D₂. La familia tipo D₁ consta de los receptores D₁ y D₅, que son excitatorios. Los receptores

D₂, D₃ y D₄ forman la familia tipo D₂ y son inhibitorios. Los receptores D₁ se concentran en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Los D₂ también se hallan en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, lo mismo que en los cuerpos celulares DA, en donde actúan como autorreceptores. Los D₃ son menos numerosos y la mayor parte se halla en el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Los D₄ están esparcidos y se localizan en la corteza frontal, el mesencéfalo y la amígdala. Hay hasta 18 variantes del receptor tipo D₄. La variante D_{4.7} se ha asociado con el TDAH (Bobb *et al.*, 2005). El gen receptor D_{4.7} posiblemente se asocia con una forma más leve del TDAH (Gornick *et al.*, 2007). Los receptores D₅ al parecer también son menos numerosos y se localizan en el hipocampo y el hipotálamo.

Los receptores D₁, D₂ y D₃ se relacionan con la motivación y la recompensa, en tanto que los D₄ y D₅ participan más en la inhibición conductual. La activación de los receptores D₁ se correlaciona con la recompensa del estímulo (p. ej., alimento, alcohol, cocaína), el aprendizaje relacionado con premios y la remodelación de las dendritas neuronales en el núcleo accumbens en respuesta a la cocaína (Wolf *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2006). La mayor sensibilidad de los receptores D₁ puede contribuir a la adicción (Goodman, 2008).

Se informa que la dopamina en la corteza actúa como amplificador, es decir, su presencia extiende los periodos de quiescencia en las neuronas glutamatérgicas inactivas, pero aumenta y extiende los periodos de disparo activo de las neuronas glutamatérgicas (Kondziella *et al.*, 2007). En contraste, la actividad de las neuronas DA que se proyectan a la corteza desde el tallo cerebral es regulada por neuronas glutamatérgicas corticales ya sea en forma directa o por medio de interneuronas GABAérgicas, que actúan como acelerador y freno, respectivamente (Carlsson *et al.*, 2001). Se especula que los estímulos novedosos aumentan el nivel de producción de DA en el mesencéfalo, lo que a su vez incrementa el grado de plasticidad sináptica en el cuerpo estriado (Redgrave y Gurney, 2006).

La dopamina tiene una función importante en los mecanismos de recompensa. Las anfetaminas aumentan la concentración de DA en la hendidura sináptica pues aceleran su liberación desde las vesículas sinápticas. La cocaína aumenta los niveles de DA en la hendidura sináptica en razón de que bloquea los transportadores de reabsorción. El consumo prolongado de cocaína puede desregular los sistemas dopaminérgicos del cerebro y generar una hipodopaminergia persistente. La baja regulación de las rutas dopaminérgicas debida al abuso de la cocaína en el largo plazo puede subyacer a la anhedonia y la recaída que sufren los

adictos a la cocaína (Majewska, 1996). En los conejos expuestos prenatalmente a la cocaína se perciben cambios permanentes en las dendritas de las células piramidales de la corteza cingulada anterior (Levitt *et al.*, 1997).

La teoría de la esquizofrenia relacionada con la DA propone un exceso de estimulación dopaminérgica y se basa en dos observaciones (Snyder *et al.*, 1974; Stone *et al.*, 2007). En primer lugar, hay una correlación elevada entre la dosis efectiva de neurolépticos tradicionales y el grado en que éstos bloquean los receptores de dopamina D₂. En segundo lugar, la psicosis paranoide que suele verse en los adictos a las anfetaminas y la cocaína puede ser clínicamente indistinguible de la esquizofrenia paranoide y deberse al parecer a una activación de la DA (Manschreck *et al.*, 1988). La hipótesis DA sostiene que las deficiencias negativas y cognitivas de la esquizofrenia son primarias y surgen de una insuficiencia de DA en el lóbulo frontal (Andreasen *et al.*, 1999). Los síntomas positivos surgen de la hiperfunción secundaria de la DA en el cuerpo estriado (Abi-Dargham y Moore, 2003). Se ha propuesto también una teoría de la esquizofrenia relacionada con la dopamina y el glutamato (Carlsson y Carlsson, 1990; Carlsson *et al.*, 1999). Se considera ahora que la DA posiblemente no se relacione en forma directa con la esquizofrenia, sino que actúa en conexión con el glutamato. La modulación anormal por efecto de la DA posiblemente afecte la razón de señal a ruido en la corteza prefrontal (Rolls *et al.*, 2008).

En la esquizofrenia y en la enfermedad de Parkinson, se ha informado que se genera una reducción en el funcionamiento cortical de la DA (Brozoski *et al.*, 1979). Elevar los niveles de DA en estos grupos mejora el desempeño en pruebas en las que se examina la memoria de trabajo (Daniel *et al.*, 1991; Lange *et al.*, 1992). Los niveles bajos de DA pueden asociarse con patrones alimentarios disfuncionales (Ericsson *et al.*, 1997).

Las evidencias señalan que el receptor D₁, localizado en la corteza prefrontal dorsolateral, puede ser particularmente importante en la memoria de trabajo y que un nivel óptimo de DA es crucial para facilitar ésta. La conducta de búsqueda de novedades en los humanos y la actividad exploratoria en los animales son análogas (Cloninger, 1987) y posiblemente se relacionen con el nivel de DA. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen niveles menores de DA y manifiestan características de personalidad congruentes con una menor búsqueda de novedades, que puede describirse como compulsiva, industriosa, rígidamente moral, estoica, seria y silenciosa (Menza *et al.*, 1993).

Estos receptores D₁ se encuentran en forma predominante en las espinas dendríticas de las neuronas

piramidales, lo que los ubica en una posición que afecta directamente a las proyecciones corticotalámicas, corticoestriadas y corticocorticales. Los receptores D₅ también se asocian con las neuronas piramidales, pero se localizan en los huecos de las dendritas. No sorprende descubrir que un sistema DA hiperactivo genere una mayor actividad motora, en tanto que un sistema DA hipoactivo produzca una menor actividad motora (hipocinesia o acinesia) y una tendencia al cansancio físico. Los receptores D₂ al parecer están en las interneuronas que contienen GABA y en algunas neuronas piramidales (Goldman-Rakic y Selemon, 1997).

Los fármacos antipsicóticos clínicamente efectivos son antagonistas de los receptores D₂. Por esta razón, se pensaba que en la esquizofrenia subyacían niveles elevados de receptores D₂ o un nivel excesivo de neurotransmisión mediado por DA (Nestler, 1997). Una comparación de pacientes con esquizofrenia libres de medicamentos con un grupo control no mostró diferencia en la densidad de receptores D₂ en el cuerpo estriado: no se apreció una reducción significativa en la densidad de receptores D₁ en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia (Zakzanis y Hansen, 1998).

En otro estudio, pacientes con esquizofrenia mostraron una mayor liberación de DA inducida por amfetaminas en el cuerpo estriado, acompañada por un aumento de síntomas positivos, pero no negativos (Abi-Dargham *et al.*, 1998). La misma liberación mayor de DA se ha visto en individuos que padecen el trastorno de personalidad esquizotípico, pero no el trastorno de depresión mayor o el trastorno afectivo bipolar (Anand *et al.*, 2000; Parsey *et al.*, 2001; Abi-Dargham *et al.*, 2004). Se especula que los síntomas negativos están en función de niveles bajos de DA en la corteza prefrontal. Hay ciertas evidencias que sustentan esta hipótesis (Abi-Dargham y Moore, 2003).

La dopamina se halla en concentraciones elevadas en la retina, en donde funciona como neurotransmisor y neuromodulador junto con la visión cromática. En un estudio, pacientes que se habían abstenido recientemente de la cocaína mostraron anomalías en el electroretinograma acompañadas por una pérdida significativa de visión de los colores azul y amarillo (Desai *et al.*, 1997). Se ha señalado que pacientes con el trastorno afectivo estacional manifiestan anomalías en la transmisión dopaminérgica retiniana (Partonen, 1996) y que la exposición a la luz a manera de tratamiento puede operar mediante el sistema dopaminérgico retiniano (Gagné *et al.*, 2007).

Se informa que hay una menor densidad de receptores D₂ en el cuerpo estriado ventral de los alcohólicos (Guardia *et al.*, 2000) y los individuos obesos (Volkow y Wise, 2005). Esto indica que los niveles

reducidos de receptores D₂ pueden predisponer a los individuos a la adicción. Individuos con niveles más elevados de receptores D₂ manifestaron una sensación mayor de intoxicación a partir de una dosis baja de alcohol (Yoder *et al.*, 2005). Se ha estudiado menos los receptores D₃, que se localizan principalmente en las regiones límbicas, pero hay datos, según los cuales, posiblemente también participen en la recompensa. La hiposensibilidad D₃ quizás también se asocie con la adicción (Goodman, 2008).

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

La serotonina (5-HT) se produce en los cuerpos celulares de las neuronas que forman los núcleos de ráfé. Los axones de estas neuronas se proyectan en forma caudal en la médula espinal y en forma rostral a todas las regiones del cerebro. Se reconocen por lo menos 14 subtipos de receptores. La clase 5-HT₁ es inhibitoria, en tanto que la 5-HT₂, excitatoria. Muchos de los efectos de la serotonina se dan por su modulación de neuronas DA y GABA (Yan *et al.*, 2004).

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) reducen el ritmo de recaptura de la serotonina, haciendo que disponga más de ella la célula postsináptica y prolongando su efecto en la hendidura. Los niveles bajos de 5-HT pueden desencadenar un consumo alto de carbohidratos y se asocian con la bulimia y la preferencia por los carbohidratos en las mujeres obesas (Bjorntorp, 1995; Brewerton, 1995; Steiger *et al.*, 2001). En contraste, los niveles elevados de 5-HT o recambio de 5-HT se asocian con la elusión del daño y el comportamiento compulsivo (Weyers *et al.*, 1999). Los niveles elevados de serotonina en las plaquetas es un descubrimiento temprano y consistente en el autismo (Cook a Leventhal, 1996).

Niveles bajos de recambio de 5-HT se asocian con el alcoholismo, el aislamiento social y el deterioro del funcionamiento social y con conductas similares en los primates (Heinz *et al.*, 1998). Aunque puede elevarse en el trastorno de pánico (Maron y Shlik, 2006), en la esquizofrenia (Gurevich y Joyce, 1997), en el comportamiento agresivo (Unis *et al.*, 1997) y en el trastorno de personalidad límite (New y Siever, 2003). Se ha especulado que el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) puede abarcar regiones cerebrales moduladas por neuronas que tienen un funcionamiento normal. Los fármacos que afectan la producción de 5-HT mejoran los síntomas del TOC merced a las acciones que ejercen en las regiones cerebrales asociadas (El Mansari y Blier, 2006). Se ha informado que con la edad se da una disminución significativa en la cantidad de receptores 5-HT en algunas partes del cerebro; esto posiblemente predisponga a los individuos ancianos a una depresión más aguda (Meltzer *et al.*, 1998).

Histamina

Las neuronas productoras de histamina se concentran en el núcleo mamilar del hipotálamo. Sus axones se proyectan a casi todas las regiones del cerebro y la médula espinal. Hay tres receptores de histamina, H₁, H₂ y H₃, los cuales se acoplan a la proteína G. Las neuronas que producen histamina se relacionan con el ciclo de sueño y vigilia, el control del apetito, el aprendizaje y la memoria (Yanai y Tashiro, 2007). La histamina también desempeña una función importante en la transmisión de señales vestibulares que llegan a provocar náuseas y vómito. Las antihistaminas que atraviesan la barrera hematoencefálica interfieren en el funcionamiento de la histamina en la excitación.

Adenosina

Se conoce el trifosfato de adenosina (adenosín trifosfato; ATP) por la función que desempeña al proporcionar energía a las células. Se encuentra en todas las vesículas sinápticas y su coliberación se da de manera conjunta con el neurotransmisor residente. La adenosina es un producto de la descomposición del ATP, y ambos funcionan en los sitios de los receptores presinápticos localizados en diferentes regiones del SNC. Se reconoce que la adenosina es un importante neuromodulador de la actividad sináptica.

Se reconocen tres clases de receptores de adenosina. Uno es el receptor ionotrópico activado por ligando. Los otros dos son los receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G. Hay cuatro subtipos de receptores de adenosina: A1, A2A, A2B y A3.

Los receptores de adenosina A1 están en todo el cuerpo. En el cerebro, se concentran en el prosencéfalo basal. El A1 tiene una función inhibitoria, se considera que contribuye de manera importante al efecto de la estimulación cerebral profunda y se bloquea por efecto de la cafeína. Se piensa que éste es el mecanismo por el cual dicha sustancia ejerce su efecto de combatir la somnolencia y exacerbar los espasmos que se aprecian en el temblor esencial. Se ha descubierto una reducción significativa en el enlace del receptor A1 en ratones ancianos (26 meses) en comparación con ratones jóvenes (3 meses). La reducción se limitó a unos cuantos sitios: el hipocampo, la corteza, los ganglios basales y, en especial, el tálamo (Ekonomou *et al.*, 2000).

La adenosina actúa como agente antiinflamatorio en el receptor A2A. Después de una actividad traumática, isquémica o apopléjica, los niveles de adenosina aumentan y la activación de A2A provoca respuestas antiinflamatorias. Los receptores A2A que se hallan en la periferia y en el cerebro se concentran en los ganglios basales (Jacobson y Gao, 2006; Gao y Jacobson, 2007).

Neurotransmisores péptidos neuroactivos

Se ha señalado que más de 50 péptidos cortos son neuroactivos. Algunos de éstos son particularmente importantes pues tienen efectos de larga duración relativa. En razón de que estos efectos los hacen diferentes de los neurotransmisores, que por definición son de acción corta, esta clase de péptidos de larga duración se conoce como neuromoduladores. Hay cinco familias de péptidos neuroactivos: de los opioides, los péptidos neurohipofisarios y las taquicinas son las más conocidas. Los opioides constan de las opiocortinas, las encefalinas, la dinorfina y el FMRFamida. Los péptidos neurohipofisarios comprenden la vasopresina, la oxitocina y las neurofisinas. La sustancia P es una taquicina.

Entre los neuropéptidos, se han relacionado la sustancia P y las encefalinas con el control del dolor. El neuropéptido Y es un estimulante potente del consumo de alimentos en las ratas (Sarika Arora, 2006). La hormona estimulante del melanocito γ , la adrenocorticotropina y la endorfina β regulan las respuestas al estrés. Un neuropéptido puede coexistir con un transmisor de molécula pequeña dentro de la misma neurona.

Exitotoxicidad

La exitotoxicidad es el proceso patológico por el cual el exceso de actividad de una célula nerviosa produce daño y, en última instancia, la muerte de la neurona. Esto puede darse cuando los receptores del neurotransmisor excitatorio glu en la sinapsis permiten que entren niveles elevados de iones de calcio en la célula acompañados de agua. De esto se derivan varios sucesos, entre los que se hallan la activación de las enzimas que generan una destrucción permanente de la neurona.

La exitotoxicidad es un mecanismo importante de pérdida neuronal después de una hipoxia o una isquemia. Se considera que la isquemia, por ejemplo, impide la recaptura de glu dejando niveles patológicos del neurotransmisor en la hendidura sináptica. Se ha informado exitotoxicidad en el caso de apoplejía, lesión cerebral traumática y enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington (Bedlack *et al.*, 2007; Carbonell y Rama, 2007; Olanow, 2007; Gonsette, 2008).

Se ha relacionado la exitotoxicidad con la esquizofrenia. Coyle y Puttfarcken (1993) señalaron que la oxidación intracelular estimulada por glu en las neuronas del SNC produce gradualmente un daño neuro-

tóxico y finalmente la muerte celular. Olney y Farber (1995) propusieron que la activación excesiva de la acetilcolina secundaria a una transmisión glutamatergica reducida puede generar daño celular o muerte. El glu posiblemente participe tanto en el establecimiento como en el mantenimiento del comportamiento adictivo. Una mayor cantidad de receptores glu se establece en regiones sensibles, del mismo modo en que se establece la adicción a la cocaína. Los niveles cada vez mayores de glu en la amígdala posiblemente medien en las ansias que experimentan los adictos a la cocaína (Salivas *et al.*, 1998).

Neuroglías

Hay cuatro células neurogliales, dos de éstas producen mielina y constan de múltiples envolturas de la membrana de la célula productora de mielina en torno a segmentos de axones. La mielina aísla al axón del ambiente extracelular. A medida que la célula productora de mielina envuelve un segmento de axón, el citoplasma es expulsado por entre las capas de la membrana celular de la célula productora de mielina. La membrana celular es una vaina de lipoproteína y contiene grandes cantidades de lípidos. Las múltiples envolturas producen una apariencia blanquizca y brillante en su estado fresco, lo que explica el color de la materia blanca del cerebro y de la médula espinal. La mielina de una célula productora de mielina se extiende hasta aproximadamente 1 cm a lo largo del axón. El segmento de mielina no se traslapa en forma significativa con el siguiente segmento de mielina. La discontinuidad entre las vainas de mielina se llama nodo (de Ranvier). La extensión cubierta por la mielina se denomina internodo y aísla al axón del ambiente extracelular. El efecto de aislamiento de la mielina es mínimo en el nodo, en donde se da la despolarización de la membrana del axón. Debido a que la distancia internodal está aislada, el potencial de acción se alza (salta) por el axón de un nodo al siguiente.

Célula oligodendroglial

La célula oligodendroglial produce mielina en el SNC mientras que la célula neurilemal (de Schwann) la produce en el SNP. Después de una lesión, las células neurilemales sustentan la regeneración de los axones del SNP. Sin embargo, dentro del SNC, el nuevo crecimiento axónico es insignificante después de una lesión. El oligodendrocito al parecer no proporciona el mismo apoyo para regenerar a los axones del SNC como la célula neurilemal en el caso de los axones del SNP. Otros factores también participan en la imposibilidad de que se regenere un axón roto del SNC.

Astrocito

Los astrocitos se encuentran sólo dentro del SNC y son de varios tipos. En general ofrecen un apoyo estructural y fisiológico a las neuronas. Muchos de éstos se extienden entre los cuerpos celulares, nervios individuales y los capilares. Tienen un pie terminal perivascular característico que se encuentra en aposición al capilar. El cuerpo del mismo astrocito abarca el cuerpo de la neurona, produciendo un puente entre el capilar y la neurona.

Los astrocitos responden a la actividad de la célula nerviosa, eliminan el exceso de neurotransmisores de la hendidura sináptica, el cual, una vez dentro del astrocito, se degenera en su precursor y luego se pone a disposición de la terminal del axón para su reciclamiento. El astrocito llega a desempeñar una función importante pues dirige las terminales del axón en crecimiento durante el desarrollo. Los astrocitos proporcionan un sustrato permisivo para los axones en desarrollo y ayudan a dirigir el crecimiento de la neurita (Deumens *et al.*, 2004). También contribuyen a mantener un ambiente iónico extracelular equilibrado para las neuronas.

La hipótesis amiloidea sobre la enfermedad de Alzheimer sostiene que los péptidos β amiloides formados por las neuronas son el principal activador de la patogénesis. Las anormalidades en el procesamiento de amiloides β que generan una sobreproducción de amiloide β posiblemente sean responsables de la enfermedad de Alzheimer (Hardy y Selkoe, 2002). Se especula que este exceso afecta la estructura sináptica, perturba el funcionamiento neuronal y conduce a un deterioro cognitivo (Selkoe, 2002; Schliebs y Arendt, 2006; Haas y Selkoe, 2007). El amiloide β puede funcionar como un péptido biológicamente activo en los receptores de acetilcolina nicotínicos (Gramkrelidze *et al.*, 2005). Se ha señalado que en condiciones normales el amiloide β regula la plasticidad y la transmisión sinápticas, la excitabilidad neuronal y la viabilidad neuronal (Kamenetz *et al.*, 2003; Plant *et al.*, 2003). Los astrocitos actúan aclarando y degradando el amiloide β y forman una barrera protectora entre los depósitos de éste y las neuronas (Rossner *et al.*, 2005).

Microglías

Las células microgliales son las células inmunes del SNC y normalmente se hallan en estado de reposo en los capilares, condición que se mantiene en parte por la acción supresora de las neuronas. Una glicoproteína, CD200, expresada en la superficie de las neuronas reacciona con un sitio receptor en la microglia para mantener su quiescencia (Hoek *et al.*, 2000). Los astrocitos tal vez también ayuden a suprimir la activa-

ción microglial. Las microglías se activan por la pérdida de inhibición, activación directa o ambas generada por las neuronas. Si el tejido del SNC se daña, las células microgliales se agrandan, migran a la región del daño y se vuelven fagocitos. Son sensibles y responden incluso a pequeños cambios en la homeostasis iónica que precede a los cambios patológicos (Gehrmann *et al.*, 1993). La respuesta inflamatoria con la activación y la activación de la citocina puede ser neuroprotectora en las primeras etapas, pero llega a resultar perjudicial con el tiempo (Nagatsu y Sawada, 2005). Las microglías pueden agravar la inflamación al liberar citocinas inflamatorias, lo mismo que las neurotoxinas que reclutan a otras células y amplifican la respuesta inflamatoria (Kim y Joh, 2006). Cuando actúan como fagocitos, las células microgliales se denominan células brillantes.

En la entrada del VIH al SNC median los linfocitos y los monocitos que transfieren el virus a macrófagos perivasculares y luego a las microglías (Lane *et al.*, 1996). Las microglías también se activan en la esclerosis múltiple (Raine, 1994) y en la enfermedad de Alzheimer (Kim y Joh, 2006); secretan toxinas que pueden generar la muerte neuronal (Liu *et al.*, 2002), y cabe resaltar que la sustancia negra tiene entre cuatro y cinco veces más microglías que otras regiones del cerebro (Kim *et al.*, 2002). Después de una axotomía experimental en el haz del mesencéfalo medial y antes de la pérdida de neuronas de dopamina, se percibe una activación y un aumento en las microglías en la sustancia negra (Kim *et al.*, 2005). Se especula que la inflamación que se da con la activación excesiva de las microglías desempeña una función importante en la etiología de la enfermedad de Parkinson (Whitton, 2007).

Otras proteínas

Cadherinas

Las cadherinas (moléculas de adhesión dependientes del calcio) forman un grupo de proteínas transmembranales que dependen del calcio para funcionar apropiadamente. Desempeñan una función importante pues mantienen unidos los enlaces de las células adyacentes y establecen y mantienen las sinapsis. Se ha especulado que las mutaciones que afectan el funcionamiento de la cadherina subyacen a algunos trastornos del desarrollo como el autismo.

Citocinas

Las citocinas son moléculas señalizadoras importantes en la comunicación entre las células. Actúan como hormonas entre las células y son producidas

por muchas células, entre ellas las microglías. Las citocinas son importantes en el desarrollo. Su producción puede aumentar mucho después de un traumatismo o una infección, y una infección fuera del cerebro puede afectar el desarrollo de éste. Una variación genética puede influir en la susceptibilidad a un daño cerebral relacionado con la citocina, fenómeno que repercute en varios trastornos psiquiátricos (Kronfol y Remick, 2000; Dammann y O'Shea, 2008).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

- Bohlen, O., y Halbach, R.D. (2002). *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects*. New York: John Wiley & Sons, Ltd.
- Cowan, M.W., Südhof, T.C., y Stevens, C.F. (Eds.). (2001). *Synapses*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Morgan, J.R., y Bloom, O. (2005). *Cells of the Nervous System*. Philadelphia: Chelsea House Publishers.
- Schatzberg, A.F., y Nemeroff, C.B. (1995). *Textbook of Psychopharmacology*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Stanton, P.K., Bramhan, C., y Scharfman, H.E. (Eds.). (2005). *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling*. New York: Springer.
- Webster, R.A. (Ed.). (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. New York, John Wiley & Sons, Ltd.

REFERENCIAS

- Abi-Dargham, A., y Moore, H. (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, 9:404-416.
- Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., Baldwin, R.M., Seibyl, J.P., Bowers, M., van Dyck, C.H., Charney, D.S., *et al.* (1998). Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am. J. Psychiatry*, 155:761-767.
- Abi-Dargham, A., Kegeles, L.S., Zea-Ponce, Y., Mawlawi, O., Martinez, D., Mitropoulou, V., O' Flynn, K., *et al.* (2004). Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamind. *Biol. Psychiatry*, 55:1001-1006.
- Anand, A., Verhoeff, P., Seneca, N., Zoghbi, S.S., Seibyl, J.P., Charney, D.S., y Innis, R.B. (2000). Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am. J. Psychiatry*, 157:1108-1114.
- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O' Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., y Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry*, 46:908-920.

- Aroniadou-Anderjaska, V., Qashu, F., y Braga, M.F.M. (2007). Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino Acids*, 32:305-315.
- Aston-Jones, G., y Cohen, J.D. (2005). An integrative theory of coeruleo-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 28:403-450.
- Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., y Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 21:408-417.
- Bedlack, R.S., Traynor, B.J., y Cudkowicz, M.E. (2007). Emerging disease-modifying therapies for the treatment of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 12:229-252.
- Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci.* 3:728-739.
- Berger-Sweeney, J. (2003). The cholinergic basal forebrain system during development and its influence on cognitive processes: important questions and potential answers. *Neurosci. Behav. Rev.* 27:401-411.
- Bjorntorp, P. (1995). Neuroendocrine abnormalities in human obesity. *Metabolism*, 44 (Suppl. 2):38-41.
- Bobb, A.J., Castellanos, F.X., Addington, A.M., y Rapoport, J.L. (2005). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am. J. Med. B Neuropsychiatr. Genet.* 132B:109-125.
- Bohnen, N.I., Kaufer, K.I., Ivanco, L.S., Lopresti, B., Koeppe, R.A., Davis, J.G., Mathis, C.A., et al. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer's disease: an in vivo positron tomography study. *Arch. Neurol.* 60:1745-1748.
- Brambilla, P., Perez, J., Barale, F., Schettini, G., y Soares J.C. (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol. Psychiatry*, 8:721-737.
- Brewerton, T. D. (1995). Toward a unified theory of serotonin disturbances in eating and related disorders. *Psychoneuroimmunology*, 20:561-590.
- Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., y Goldman, P.S. (1979). Cognitive defect caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205:929-932.
- Burbaeva, G.S., Boksha, I.S., Turisheneva, M.S., Vorobyevaj E.A., Savushkina, O.K., y Tereshkina, E.B. (2003). Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27:675-680.
- Carbonell, T., y Rama, R. (2007). Iron, oxidative stress and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Curr. Med. Chem.* 14:857-874.
- Carlsson, A., Hansson, L.O., Waters, N., y Carlsson, M.L. (1999). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 174(Suppl. 37):2-6.
- Carlsson, A., Waters, N., Holm-Waters, S., Tedroff, J., Nilsson, M., y Carlsson, M.L. (2001). Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41:237-260.
- Carlsson, M., y Carlsson, A. (1990). Interactions between glutaminergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 13:272-276.
- Clem, R.L., Cilikel, T., y Barth, A.L. (2008). Ongoing in vivo experience triggers synaptic metaplasticity in the neocortex. *Science*, 319:101-104.
- Cloninger, R.C. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:573-588.
- Cook, E.H.J., y Leventhal, B. (1996). The serotonin system in autism. *Curr. Opin. Pediatr.* 8:348-354.
- Cortese, B.M., y Phan, K.L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums*, 10:820-830.
- Coyle, J.T., y Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 262:689-695.
- Dammann, O., y O' Shea, T.M. (2008). Cytokines and perinatal brain damage. *Clin. Perinatol.* 35:643-663.
- Daniel, D.G., Weinberger, D.R., Jones, D.W., Zigun, J.R., Coppola, R., Handle, S., Bigelow, L.R., et al. (1991). The effect of amphetamine on regional blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J. Neurosci.* 11:1907-1919.
- Desai, P., Roy, M., Roy, A., Brown, S., y Smelson, D. (1997). Impaired color vision in cocaine-withdrawn patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54:696-699.
- Deumens, R., Koopmans, G.C., Den Bakker, C.G.J., Maquet, V., Blacher, S., Honig, W.M.M., Jerome, R., et al. (2004). Alignment of glial cells stimulates directional neurite growth of CNS neurons *in vitro*. *Neuroscience*, 125:591-604.
- Di Cristo, G. (2007). Development of cortical GABAergic circuits and its implications for neurodevelopmental disorders. *Clin. Genet.* 72:1-8.
- Duman, R.S. (2004). Depression: A case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry*. 56:140-145.
- Dunn, A.J., Swiergiel, A.H., y Palamarchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotrophin-releasing factor - norepinephrine interactions during stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1018:25-34.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Roberts, R.C., Conley, R.C., Taminga, C.A., y Pandey, F.N. (2001). Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J. Neurochem.* 77:916-928.
- Ekonomou, A., Pagonopoulou, O., y Angleateau, F. (2000). Age-dependent changes in adenosine A1 receptor and uptake site binding in the mouse brain: An autoradiographic study. *J. Neurosci. Res.* 60:257-265.

- El Mansari, M., y Blier, P. (2006). Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30:362-373.
- Ericsson, M., Poston, W.S.C. II, y Foreyt, J.P. (1997). Common biological pathways in eating disorders and obesity. *Addict. Behav.*, 21:733-743.
- Frye, M.A., Tsai, G.E., Gouchuan, E.T., Huggins, T., Coyne, J.T., y Post, R.M. (2007). Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. *Biol. Psychiatry*, 61:162-166.
- Gagné, A.-M., Gagne, P., y Hébert, M. (2007). Impact of light therapy on rod and cone functions in healthy subjects. *Psychiatry Res.* 151:259-263.
- Gamkrelidze, G., Yun, S.H., y Trommer, B.L. (2005). Amyloid- β as a biologically active peptide in CNS. In: P.K.Stanton, C.Bramham, and H.E.Scharfman (eds.) *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling*. New York: Springer, pp. 529-538.
- Gao, Z.G., y Jacobson, K.A. (2007). Emerging adenosine receptor agonists. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 12:479-492.
- García-Alloza, M., Gil-Bea, F.J., Diez-Ariza, M., Chen, C.P.L.-H., Francis, P.T., Lasheras, B., y Ramirez, M.J. (2005). Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 43:442-449.
- Garg, R., Ramachandran, R., y Sharma, P. (2008). Anaesthetic implications of hyperekplexia - "startle disease." *Anaesth. Intensive Care*, 36:254-256.
- Gehrmann, J., Banati, R.B., y Kreutzberg, G.W. (1993). Microglia in the immune surveillance of the brain: human microglia constitutively express HLA-DR molecules. *J. Neuroimmunol.* 48:89-198.
- Goldman-Rakic, P.S., y Selemon, L.D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 23:437-458.
- Gonsette, R.E. (2008). Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis? *Mult. Scler.* 14:22-34.
- Goodman, A. (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol.* 75:266-322.
- Gornick, M.C., Addington, A., Shaw, P., Bobb, A.J., Sharp, W., Greenstein, D., Arepalli, S., et al. (2007). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An update. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144B:379-382.
- Grachev, I.D., y Apkarian, A.V. (2000). Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy human: an in-vivo 1H-MRS study on the effects of sex, age, and brain region. *Hum. Brain Mapp.* 11:261-272.
- Guardia, J., Catagau, A.M., Batile, F., Martin, J.C., Segura, L., Gonzalvo, B., Prat, G., et al. (2000). Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am. J. Psychiatry*, 157:127-129.
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J.M., Dong, E., Grayson, D.R., Veldic, M., Zhang, X., et al (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology*, 180:191-205.
- Gurevich, E.V., y Joyce, J.N. (1997). Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: A post-mortem study. *Biol. Psychiatry*, 42:529-545.
- Haass, C., y Selkoe, D.J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8:101-312.
- Hanson, S.M., y Czajkowski, C. (2008). Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABAA receptor. *J. Neurosci.* 28:3490-3499.
- Hardy, J., y Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297:353-356.
- Heinz, A., Higley, J.D., Gorey, J.G., Saunders, R.C., Jones, D.W., Hommer, D., Zajicek, K., Suomi, S.J., et al. (1998). In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am. J. Psychiatry*, 155:1023-1028.
- Hensch,TK, y Stryker, M.P. (2004). Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science*, 303:1678-1681.
- Heresco-Levy, U., y Javitt, D.C. (2004). Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr. Res.* 66:89-96.
- Hoek, R.M., Ruuls, S.R., Murphy, C.A., Wright, G.J., Goddard, R., Zurawski, S.M., Blom, B., et al. (2000). Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science*. 290:1768-1771.
- Hoekstra, R., Fekkes, D., Loonen, A.J.M., Pepplinkhuizen, L., Tuineier, S., y Verhoeven, W.M.A. (2006). Bipolar mania and plasma amino acids: increased levels of glycine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16:71-77.
- Jacobson, K.A., y Gao, Z.G. (2006). Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5:247-264.
- Jeng, J.-M., y Sensi, S.L. (2005). In: P.K.Stanton, Bramham, and H.E.Scharfman (eds.), *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling*. New York, Springer, pp.,139-157.
- Kalivas, P.W., Pierce, R.C., Cornish, J., y Sorg, B.A. (1998). A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *J. Psychopharmacol.* 12:49-53.
- Kamenetz, R., Tomita, T., Hsieh, H., Seabrook, G., Borchelt, D., Iwatsubo, T., Sisodia, S., et al. (2003). APP processing and synaptic function. *Neuron*, 37:925-937.

- Karolewicz, B., Szebeni, K., Stockmeier, C.A., Konick, L., Overholser, J.C., Jurjus, G., Roth, B.L., *et al.* (2004). Low nNOS protein in the locus ceruleus in major depression. *J. Neurochem*, 91:1057-1066.
- Kaul, M., Garden, G.A., y Lipton, S.A. (2001). Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*, 410:988-994.
- Kim, W.G., Mohny, R.P., Wilson, B., Jeohn, G.H., Liu, B., y Hong, J.S. (2000). Regional difference in susceptibility to lipopolysacchride-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J. Neurosci.* 20:6309-6316.
- Kim, Y.S., y Joh, T.H. (2006). Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp. Mol. Med.* 38:333-347.
- Kim, Y.S., Kim, S.S., Cho, J.J., Choi, D.H., Hwang, O., Shin, H., Chun, H.S., *et al.* (2005). Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia. *J. Neurosci.* 25:3701-3711.
- Kondziella, D., Brenner, E., Eyjolfsson, E.M., y Sonnewald, U. (2007). How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem. Int.* 50:291-301.
- Kronfol, Z., y Remick, D.G. (2000). Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am. J. Psychiatry*, 157:683-694.
- Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., *et al.* (2002). Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood stabilizing treatments. *Mol. Psychiatry*, 7:571-580.
- Krystal, J.H., Staley, J., Mason, G., Petrakis, I.L., Kaufman, J., Harris, R.A., Gelernter, J., *et al.* (2006). g-Aminobutyric acid type A receptors and alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63:957-968.
- Kugaya, A., y Sanacora, G. (2005). Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectrums*, 10:808-819.
- Lancelot, E., y Beal, M.F. (1998). Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog. Brain Res.* 116:331-347.
- Lane, J.H., Sasseville, V.G., Smith, M.O., Vogel, P., Pauley, D.R., Heyes, M.P., y Lackner, A.A. (1996). Neuroinvasion by simian immunodeficiency virus coincides with increased numbers of perivascular macrophages/microglia and intrathecal immune activation. *J. Neurovirol.* 2:423-432.
- Lange, K.W., Robbins, T.W., Marsden, C.D., James, M., Owen, A.M., y Paul, G.M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107:395-404.
- Lee, K-W., Kim, Y., Kim, A.M., Helinin, K., Nairn, A.C., y Greengard, P. (2006). Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing; medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103:3399-3404.
- Lee, M.G., Hassani, O.K., Alonso, A., y Jones, B.E. (2005). Cholinergic basal forebrain neuron burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J. Neurosci.* 25:4365-4369.
- Leri, F., Flores, J., Rodaros, D., y Stewart, J. (2002). Blockade of stress-induced but not cocaine-induced reinstatement by infusion of noradrenergic antagonists into the bed nucleus of the stria terminalis or the central nucleus of the amygdala. *J. Neurosci.* 22:5713-5718.
- Levitt, P., Harvey, J.A., Friedman, E., Simansky, K., y Murphy, E.H. (1997). New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci.* 20:269-274.
- Liu, B., Gao, H.M., Wang, J.Y., Jeohn, G.H., Cooper, C.L., y Hong, J.S. (2002). Role of nitric oxide in inflammation-mediated neurodegeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 962:318-331.
- Lucas-Meunier, E., Fossier, P., Baux, G., y Amar, M. (2003). Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *PlugetArch.* 446:17-29.
- Majewska, M.D. (1996). Cocaine addiction as a neurological disorder: Implications for treatment. In: M.D.Majewska (ed.) *Neurotoxicity and Neuropathology Associated with Cocaine Abuse; NIDA Research Monograph 163*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Manschreck, T.C., Laughery, J.A., Weisstein, C.C., Allen, D., Humblestone, B., Neville, M., Podlewski, H., *et al.* (1988). Characteristics of freebase cocaine psychosis. *Yale J. Biol. Med.* 61:115-122.
- Maron, E., y Shirt, J. (2006). Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology*, 31:1-11.
- Marrone, D.F. (2007). Ultrastructural plasticity associated with hippocampal-dependent learning: a meta-analysis. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87:361-371.
- Marrone, D.F., LeBoutillier, J.C., y Petit, T.L. (2005). In: P.K.Stanton, C.Bramham, and H.E.Scharfman (eds.). *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling*. New York: Springer, pp. 495-517.
- McKinney, M. (2005). Brain cholinergic vulnerability: relevance to behavior and disease. *Biochem. Pharmacol.* 70:1115-1124.
- Meltzer, C.C., Smith, G., DeKosky, S.T., Pollock, B.G., Mathis, C.A., Moore, R.Y., Kupfer, D.J., *et al.* (1998). Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: The emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*, 18:407-430.
- Menza, M.A., Golve, L.I., Cody, R.A., y Forman, N.E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology*, 43:505-508.

- Moore, R.Y., y Bloom, F.E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. J. Neurosci*, 2:113-168.
- Nagatsu, T., y Sawada, M. (2005). Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Curr. Pharm. Des.* 11:999-1016.
- Nestler, E.J. (1997). An emerging pathophysiology. *Nature*, 385:578-589.
- New, A.S., y Siever, L.J. (2003). Biochemical endophenotypes in personality disorders. *Methods Mol. Med.* 77:199-213.
- Niizato, K., Iritani, S., Ikeda, K., y Arai, H. (2001). Astroglial function of schizophrenic brain: a study using lobotomized brain. *Clin. Neurosci. Neuropathol.* 12:1457-1460.
- Nudmamud-Thanoi, S., y Reynolds, G.P. (2004). The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci. Lett.* 372:173-177.
- Nutt, D. (2006). GABA receptors: subtypes, regional distribution, and function. *J. Clin. Sleep Med.* 2:S7-S11.
- O' Neill, M.J., y Witkin, J.M. (2007). AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease. *Curr. Drug Targets*, 8:603-620.
- Olanow, C.W. (2007). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease - 2007. *Mov. Disord.* 22(Suppl. 17):S335-342.
- Olney, J.W., y Farber, N.B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52:998-1007.
- Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser, J., Kegeles, L.S., Prapat, M., Cooper, T.B., et al. (2001). Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol. Psychiatry*, 50:313-322.
- Partonen, T. (1996). Dopamine and circadian rhythms in seasonal affective disorder. *Med. Hypotheses*, 47:191-192.
- Perlov, E., Philipsen, A., Hesslinger, B., Buechert, M., Ahrendts, J., Feige, B., Bubl, E., et al. (2007). Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder - a magnet resonance spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.* 41:934-941.
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Corteses, B.M., Seraji-Bozorgzad, N., Tancer, M.E., y Moore, G.J. (2005). Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport*, 16:183-186.
- Plant, L.D., Boyle, J.P., Smith, I.F., Peers, C., y Pearson, H.A. (2003). The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J. Neurosci*, 23:5531-5535.
- Pliszka, S.R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57:1385-1390.
- Quiroz, J.A., Singh, J., Gould, T.D., Denicoff, K.D., Zarate, C.I.A., y Manji, H.K., (2004). Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: clues from the molecular pathophysiology. *Mol. Psychiatry*, 9:756-776.
- Raedler, T.J., Bymaster, F.P., Tandon, R., Copolov, D., y Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 12:232-246.
- Raine, C.S. (1994). Multiple sclerosis: immune system molecule expression in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53:328-337.
- Redgrave, P., y Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat. Rev. Neurosci.* 7:967-975.
- Rolls, E.T., Loh, M., Deco, G., y Winterer, G. (2008). Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 9:696-709.
- Rossner, S., Schultz, I., Zeitschel, U., Schliebs, R., Bigl, V., and Denmuth, H.V. (2005). Brain propyl endopeptidase expression in aging, APP transgenic mice and Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 30:695-702.
- Salmond, C.H., Chatfield, D.A., Menon, D.K., Pickard, J.D., y Sahakian, B.J. (2005). Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain*, 128:189-200.
- Sanacora, G., Zarate, C.A., Krystal, J.H., y Manji, H.K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* 7:426-437.
- Sarika Arora, A. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity - A review. *Neuropeptides*, 40:375-401.
- Sato, A., Sato, Y., y Uchida, S. (2004). Activation of the intracerebral cholinergic nerve fibers originating in the basal forebrain increases regional cerebral blood flow in the rat's cortex and hippocampus. *Neurosci*, 361:90-93.
- Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122:509-522.
- Schliebs, R., y Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.* 113:1625-1644.
- Schmidt, M. (2008). GABA(C) receptors in retina and brain. *Results Probl. Cell Differ.* 44:49-67.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., et al. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316:445-449.
- Segal, M., y Bloom, E.E. (1976). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. *Brain Res.* 107:513-525.

- Sekier, I., Sensi, S.L., Hershfinkel, M., y Silverman, W.F. (2007). Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol. Med.* 13:337-343.
- Selkoe, D.J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 298:789-791.
- Shigeri, Y., Seal, R.P., y Shimamoto, K. (2004). Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res. Rev.* 45:250-265.
- Shim, S.S., Hammonds, M.D., y Kee, B.S., (2008). Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 258:16-27.
- Snyder, S.H., Bannerjee, S., Yamamura, H., y Greenberg, D. (1974). Drugs, neurotransmitters and schizophrenia: Phenothiazines, amphetamine and enzymes synthesizing psychotomimetic drugs and schizophrenia research. *Science*, 243:398-400.
- Stahl, S.M. (2007a). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectrums*, 12:265-268.
- Stahl, S.M. (2007b). The genetics of schizophrenia converge upon the NMDA glutamate receptor. *CNS Spectrums*, 12:583-588.
- Steiger, H., Koerner, N., Engelberg, M.J., Israel, M., Ng Ying Kin, N.M., y Young, S.N. (2001). Self-destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* 103:15-26.
- Stephan, K.E., Baldeweg, T., y Friston, K.J. (2006). Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59:929-939.
- Stone, J.M., Morrison, P.D., y Pilowsky, L.S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia - a synthesis and selective review. *J. Psychopharmacol.* 21:440-452.
- Straub, R.E., y Weinberger, D.R. (2006). Schizophrenia genes: famine to feast. *Biol. Psychiatry*, 60:81-83.
- Streeter, C.E., Jensen, J.E., Perlmutter, R.M., Cabral, H.J., Tian, H., Terhune, D.B., Ciraulo, D.A., et al. (2007). Yoga asana sessions increase brain GABA levels: a pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* 13:419-426.
- Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol.* 12:21-36.
- Tandon, R. (1999). Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 174(Suppl. 37):7-11.
- Terry, R.D., y Buccafusco, J.J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306:821-827.
- Toledano, A., y Alvarez, M.I. (2004). Lesions and dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's disease models: general and critical overview and analysis of the long-term changes in several excitotoxic models. *Curr. Alzheimer Res.* 1:189-214.
- Tsai, G., Passani, L.A., Slusher, B.S., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J.E., y Coyle, J.T. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52:829-836.
- Ullian, E.M., Sapperstein, S.K., Christopherson, K.S., y Barres, B.A. (2001). Control of synapse number by glia. *Science*, 291:657-661.
- Unis, A.S., Cook, E.H., Vincent, J.G., Gjerde, D.K., Perry, B.D., Mason, C., y Mitchell, J. (1997). Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol. Psychiatry*, 42:553-559.
- Volkow, N.D., y Wise, R.A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nat. Neurosci.* 8:555-560.
- Weyers, P., Krebs, H., y Janke, W. (1999). Harm avoidance and serotonin. *Biol. Psychol.* 51:77-81.
- Whitton, P.S. (2007). Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol.* 150:963-976.
- Wolf, M.E., Sun, X., Mangiavacchi, S., y Chao, S.Z. (2004). Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. *Neuropharmacology*, 47:61-79.
- Yamagata, M., Sanes, J.R., y Weiner, J.A. (2003). Synaptic adhesion molecules. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15:621-632.
- Yan, Q.S., Zheng, S.Z., y Yan, S.E. (2004). Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: a study with dual-probe microdialysis. *Brain Res.* 1021:82-91.
- Yanai, K., y Tashiro, M. (2007). The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol. Ther.* 113:1-15.
- Yang, Y., Ge, W., Chen, Y., Zhang, Z., Shen, W., Wu, C., Poo, M., y Duan, S. (2003). Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:15194-15199.
- Yoder, K.K., Kareken, D.A., Seyoum, R.A., O' Connor, S.J., Wang, C., Zheng, Q-H., Mock, B., et al. (2005). Dopamine D2 receptor availability is associated with subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 29:965-970.
- Zafra, F., Hengerer, B., Leibrock, J., Thoenen, H., y Lindholm, D. (1990). Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNA NSs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. *EMBO J.* 9:3545-3550.
- Zakzanis, K.K., y Hansen, K.T. (1998). Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr. Res.* 32:201-206.
- Zucker, R.S. (1999). Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9:305-313.