

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: BIOQUÍMICA

**FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E  
ESQUIZOFRENIA**

RODRIGO WAGNER GRILLO

ORIENTADOR: Professor Doutor DIOGO LARA

PORTO ALEGRE

2005

RODRIGO WAGNER GRILLO

**FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E  
ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Bioquímica, sob a orientação do Professor Doutor Diogo Lara.

PORTO ALEGRE

2005



## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Diogo Lara, pela dedicação, amizade e paciência na organização e finalização do mestrado, e pelos ensinamentos passados ao longo desses dois anos.

Ao Gustavo Ottoni, colega e companheiro de pesquisa pelo apoio nas aplicações de escalas e coletas de sangue.

Ao Roska pela grande e vital ajuda na parte prática da pesquisa.

Ao Jean e a Renata também pela ajuda nos trabalhos de laboratório.

A todos do laboratório 26, a todos os funcionários e colegas com os quais convivi e aprendi muito.

Ao João Vicente Busnelo por ter me incentivado e me apresentado ao Diogo.

A minha família, em especial aos meus pais, sem os quais eu não seria ninguém.

Aos pacientes e familiares que foram os grandes protagonistas da minha pesquisa.

## RESUMO

Os fatores neurotróficos regulam o desenvolvimento neuronal e a plasticidade sináptica e possivelmente têm um importante papel na patofisiologia da esquizofrenia. Os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) têm se mostrado alterados no cérebro e no soro de pacientes com esquizofrenia. Tem-se observado que a clozapina, um antipsicótico atípico, pode elevar a expressão do BDNF em nível cerebral. No atual estudo, medimos os níveis de BDNF sérico em 44 pacientes esquizofrênicos, sendo 20 pacientes em uso de clozapina e 24 em uso de antipsicóticos típicos, além de 25 controles normais. Os grupos estavam pareados para sexo e idade. Os níveis do BDNF sérico dos pacientes e dos controles normais foram analisados por enzima imunoensaio. Os controles normais apresentaram níveis significativamente mais altos do BDNF quando comparado com o grupo de esquizofrênicos ( $p < 0.001$ ), assim como quando comparado com os subgrupos de pacientes em uso de clozapina e de típicos ( $p < 0.001$ ). Os níveis de BDNF dos pacientes em uso de clozapina se mostraram marginalmente superiores aos valores encontrados no grupo de típicos ( $p = 0.056$ ). O BDNF sérico foi fortemente correlacionado com a dose de clozapina ( $r = 0.643$ ;  $p = 0.002$ ), mas não com outras características demográficas. Os nossos achados reforçam a idéia de achados em outros estudos em que os níveis séricos de BDNF estão reduzidos em pacientes esquizofrênicos e também sugere um efeito diferencial da clozapina comparada com antipsicóticos típicos em tais níveis.

**Palavras-chaves:** esquizofrenia; BDNF sérico; clozapina; antipsicóticos.

## ABSTRACT

Neurotrophic factors regulate neuronal development and synaptic plasticity, possibly playing a role in the pathophysiology of schizophrenia. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels have been found to be altered in brains and in the serum of schizophrenic patients. Also, clozapine, an atypical antipsychotic, may up-regulate BDNF expression in the brain. In the present study, we assessed serum BDNF levels in the 44 schizophrenic patients (20 on clozapine and 24 on typical antipsychotics) and of 25 matched healthy volunteers. Serum BDNF levels of the patients and volunteers were measured using enzyme immunoassay. Healthy controls showed significantly higher levels of BDNF compared to whole group of schizophrenic patients ( $p < 0.001$ ) as well as to the subgroups on typical antipsychotics and clozapine ( $p < 0.001$ ). BDNF values from patients on clozapine were non-significantly higher than values from patients on typical antipsychotics ( $p = 0.056$ ). Serum BDNF was strongly correlated with clozapine dose ( $r = 0.643$ ;  $p = 0.002$ ) but not with other demographic characteristics. These results reinforce previous findings of reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients and suggest a differential effect of clozapine compared to typical antipsychotics on such levels.

**Keywords:** schizophrenia; serum BDNF; clozapine; antipsychotics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Hipótese Neurodesenvolvimental da Esquizofrenia (modificada a partir de Thome <i>et al.</i> , 1998) .....	43
Figura 2 – Vias de ativação do BDNF e mecanismos de neuroproteção/lesão celular .....	45
Figura 3 - Resumo dos dados disponíveis sobre alterações de fatores neurotróficos em cérebro, líquido e soro de esquizofrênicos .....	47
Figura 4 – Esquizofrenia e Antipsicóticos: principais dados de literatura .....	54

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Table 1: Demographic data of the sample .....	67
Figure 1: Dot-plot of serum BDNF levels in controls and schizophrenic patients. Horizontal lines indicate mean levels. Mean $\pm$ SD serum BDNF values for controls = $168.8 \pm 26.3$ , clozapine group = $125.4 \pm 44.5$ , typical = $101.3 \pm 51.6$ pg/ml. Data were analyzed with ANOVA and indicate a statistical difference to control group ( $p < 0.001$ ) .....	68
Figure 2: Pearson's correlation between serum BDNF levels and daily dose of clozapine. Calculated $r = 0.643$ ; $p = 0.002$ . There is an overlap of two subjects taking 300 mg of clozapine with BDNF values of 2.4 pg/ml .....	68



## LISTA DE ABREVIATURAS

AKT – Proteína quinase B

AMPA – Ácido alfa – amino – 3 – hidroxí – 5 – metil – 4 - isoxazol propiônico

AMPc – adenosina 3', 5' -monofosfato cíclica

BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro

CA – cornu ammonis

CNTF – fator neurotrófico ciliar

CREB – proteína ligante do elemento responsivo a AMP cíclico

ERK – quinase reguladora de sinalização extracelular

GABA – ácido gama-aminobutírico

GDP – guanosina difosfato

GDNF – fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial

GSK –3 – glicogênio sintase quinase 3

GTP – guanosina trifosfato

5HT – serotoninérgico

IL – interleucina

LIF – fator inibitório leucêmico

mGLU – receptor glutamatérgico metabotrópico

MK-801 – Dizocilpina

NGF – fator de crescimento nervoso

NMDA – N – metil – D - aspartato

NT – neurotrofinas

OSM – Onconstatina M

pb – pares de base

PCP – Fenciclidina

PCR – reação de cadeia de polimerase

PET – Tomografia por emissão de Pósitrons

PI3quinase – fosfatidilinositol 3 –quinase

PIP3 – fosfatidilinositol - trifosfato

QI – Quociente de Inteligência

RNAm – ácido ribonucléico mensageiro

RSK – quinase ribossomal

SNC – sistema nervoso central

TrK – receptor de tirosina quinase

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1 PRINCIPAIS TEORIAS NEUROQUÍMICAS DA ESQUIZOFRENIA .....</b>	<b>15</b>
1.1 Hipótese Dopaminérgica .....	15
1.2 Hipótese Serotoninérgica .....	16
1.3 Hipótese Glutamatérgica/Gabaérgica .....	17
<b>2 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS VERSUS ATÍPICOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3 TEORIA NEURODESENVOLVIMENTAL DA ESQUIZOFRENIA .....</b>	<b>21</b>
3.1 Considerações sobre genética e fatores ambientais .....	21
3.2 A esquizofrenia vista como um transtorno .....	24
3.3 Achados na linha do desenvolvimento em esquizofrênicos .....	26
3.3.1 <i>Período pré-natal</i> .....	26
3.3.2 <i>Período perinatal</i> .....	29
3.3.2.1 <i>Complicações obstétricas</i> .....	29
3.3.3 <i>Infância e adolescência inicial</i> .....	31
3.3.3.1 <i>Anormalidades motoras</i> .....	31
3.3.3.2 <i>Anormalidades sociais</i> .....	32
3.3.3.3 <i>Alterações de QI e performance escolar</i> .....	33
<b>4 IMPLICAÇÕES PARA O MODELO NEURODESENVOLVIMENTAL DE ESQUIZOFRENIA .....</b>	<b>35</b>
<b>5 FATORES NEUROTRÓFICOS E PATOFISIOLOGIA DAS PSICOSES .....</b>	<b>39</b>
5.1 Fatores neurotróficos: implicações na teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia .....	39
5.2 Fatores neurotróficos e seus receptores .....	43
5.3 Concentrações de fatores neurotróficos no cérebro humano: achados na esquizofrenia .....	46
5.4 Evidência genética .....	50
5.5 Interações entre fatores neurotróficos e drogas antipsicóticas na esquizofrenia .....	52

<b>6 PLAQUETAS E BDNF .....</b>	<b>56</b>
<b>7 OBJETIVOS DO ESTUDO .....</b>	<b>58</b>
<b>8 ARTIGO .....</b>	<b>59</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>76</b>

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica grave que atinge aproximadamente 1% da população mundial (BUSNELLO *et al.*, 1993; MURRAY e LOPEZ, 1996). Apresenta taxas de suicídio 20 vezes maiores e expectativa de vida aproximadamente 20% menor que a população em geral (NEWMAN e BLAND, 1991), e acarreta um enorme custo social direto (hospitalizações, atendimentos, medicações) e indireto (improdutividade, repercussões familiares), demonstrado pelo fato de no Brasil: ocupar 30% dos leitos psiquiátricos, ou 100 mil leitos/dia; e representar o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e o 5.º lugar na manutenção de auxílio-doença (LARA e ABREU, 2000). Nos Estados Unidos, a esquizofrenia representa um custo anual de 40 bilhões de dólares (CARPENTER e BUCHANAN, 1999).

Habitualmente, a esquizofrenia se manifesta durante a adolescência ou início da idade adulta (15-35 anos), com um pico de incidência mais precoce em homens (primeira admissão hospitalar em média aos 25 anos) do que em mulheres (em média são internadas pela primeira vez aos 30 anos). No entanto, naqueles com história familiar positiva para transtornos psicóticos em parentes de primeiro grau, a

manifestação da esquizofrenia é mais precoce e não há diferença entre os sexos quanto à idade de início (ALBUS *et al.*, 1994). Sintomas comportamentais sutis e progressivos que determinam dificuldades de adaptação familiar, social e ocupacional, acompanhados por uma maior rigidez afetiva, geralmente precedem o primeiro episódio psicótico, embora um início abrupto, com sintomas psicóticos proeminentes, possa ocorrer em uma pessoa sem alterações adaptativas prévias (CARPENTER e BUCHANAN, 1999).

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser divididos em três principais grupos:

- sintomas positivos: delírios e alucinações;
- sintomas negativos: embotamento afetivo, avolição, anedonia e alogia; e
- sintomas desorganizados: pensamento e fala desorganizados, comportamento desorganizado ou catatônico e afeto inadequado.

Para se confirmar o diagnóstico, os sintomas devem provocar disfunção social/ocupacional e persistir por um mínimo de seis meses. Outras doenças psiquiátricas e clínicas que possam causar sintomatologia semelhante, como transtornos do humor, epilepsia, tumores cerebrais e o uso/efeito de substâncias (drogas de abuso ou medicamentos), devem ser excluídas.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV), a esquizofrenia é classificada nos seguintes subtipos, conforme a manifestação sintomática: paranóide, desorganizada, catatônica, indiferenciada e residual. O curso

longitudinal da doença é variado, com melhor prognóstico entre as mulheres (WATT *et al.*, 1983).

A instituição de um tratamento farmacológico adequado melhora significativamente a sintomatologia de aproximadamente 70% dos pacientes (LARA e ABREU, 2000). A sintomatologia positiva tem melhora mais marcada, enquanto a negativa e de desorganização mostram-se mais resistentes aos fármacos atualmente disponíveis.

O prejuízo no funcionamento social serve como bom parâmetro para avaliar-se o prognóstico na esquizofrenia. Entre os portadores, cerca de 1/3 apresentam razoável funcionamento social, 1/3 apresentam funcionamento intermediário e o último 1/3 desenvolvem incapacitação social grave (DE JONG *et al.*, 1985; SCHEPHERD *et al.*, 1989). O prejuízo social é progressivo, iniciando pelos contatos sociais periféricos até atingir as áreas internas do funcionamento, como o cuidado pessoal (DE JONG *et al.*, 1985).

Muitas vezes, mesmo os pacientes que respondem ao tratamento persistem com sintomas residuais, o que prejudica consideravelmente seu bem estar e qualidade de vida, além de freqüentemente representarem um peso para a família.

# **1 PRINCIPAIS TEORIAS NEUROQUÍMICAS DA ESQUIZOFRENIA**

Baseavam-se em um modelo fisiopatológico em que alterações em um sistema neurotransmissor específico seriam responsáveis pelo quadro clínico dos pacientes. Esses modelos apoiavam-se em fármacos que induziam sintomas psicóticos, como exemplo a fenciclidina (PCP), e em fármacos com efeitos antipsicóticos (antagonistas dopaminérgicos, serotoninérgicos e agonistas glutamatérgicos). Recentemente, tem-se levado em conta, cada vez mais, as relações entre os sistemas de transmissão para se explicar a complexidade da doença.

## **1.1 Hipótese Dopaminérgica**

Baseia-se na idéia de que a esquizofrenia associa-se a uma hiperatividade dopaminérgica, principalmente na via mesolímbica. Fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica, como a anfetamina, induzem sintomas psicóticos o que corrobora essa hipótese (LARUELLE e ABI-DARGHAM, 1999). O efeito terapêutico



do antipsicótico estaria associado ao bloqueio dopaminérgico na via mesolímbica, enquanto os efeitos extrapiramidais associariam-se ao bloqueio em via nigroestriatal. Por outro lado, postula-se que os sintomas negativos da doença estariam associados a um estado hipodopaminérgico em córtex frontal. Estudos com tomografia por emissão de pósitron (PET) demonstraram aumento do *turnover* de dopamina (LINDSTROM *et al.*, 1999), aumento da liberação de dopamina induzida por anfetamina (LARUELLE e ABI-DARGHAM, 1999), assim como elevada ocupação basal dos receptores D2 por dopamina em pacientes esquizofrênicos. Entretanto, a dopamina parece não responder pela síndrome completa e pelos sintomas em cerca de 1/3 dos pacientes (baseado em resposta clínica a antagonistas D2 e em estudos com PET).

## **1.2 Hipótese Serotoninérgica**

Essa teoria baseava-se em evidências de que fármacos como a reserpina (antipsicótico) depletavam a serotonina e que vários antipsicóticos seriam também antagonistas 5HT<sub>2</sub>. Sabe-se que há interações entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, tendo-se como regra geral que os dois se opõem, ou seja, a inibição serotoninérgica aumentaria dopamina em algumas regiões cerebrais, reduzindo dessa maneira os sintomas negativos da doença via aumento dopaminérgico em córtex frontal e reduzindo sintomas extrapiramidais (interação dopamina/serotonina, levando a um bloqueio D2 pós-sináptico e a um aumento dopaminérgico sináptico, prevenindo o excessivo bloqueio dopaminérgico responsável pelos sintomas

extrapiramidais) (MELTZER *et al.*, 1995). As alterações do sistema serotoninérgico encontradas em pacientes esquizofrênicos, em geral, são pouco consistentes, com exceção da diminuição da densidade do transportador de serotonina em córtex frontal. Favorecendo essa teoria, um estudo mostrou alterações do RNAm do transportador de serotonina em córtex frontal e temporal de esquizofrênicos (HERNANDEZ e SOKOLOV, 1997).

### **1.3 Hipótese Glutamatérgica/Gabaérgica**

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central (SNC), atua em receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA e kainato) e metabotrópicos (mGlu) (OLNEY e FARBER, 1995; KRYSTAL *et al.*, 2002). Além de seu papel bem documentado em vários processos fisiológicos, como aprendizado e memória, a hiperativação do sistema glutamatérgico provoca excitotoxicidade, que se presume fazer parte de condições neurodegenerativas e isquêmicas (OLNEY e FARBER, 1995). Relacionado à esquizofrenia, tem-se que antagonistas dos receptores NMDA (fenciclidina, quetamina e MK-801) são capazes de produzir tanto sintomas positivos quanto negativos e cognitivos da doença, ao invés de causar apenas sintomas positivos como a anfetamina (OLNEY e FARBER, 1995; KRYSTAL *et al.* 2002). No entanto, os antagonistas NMDA raramente produzem alucinações auditivas e podem causar bradicinesia e um estado dissociativo distinto da esquizofrenia (KRYSTAL *et al.*, 2002). Antagonistas NMDA raramente produzem alucinações auditivas e podem causar bradicinesia e um estado dissociativo distinto da esquizofrenia (KRYSTAL *et*

*al.*, 2002). Relacionado a tratamento, Heresco-Levy *et al.* (1999) encontraram que a associação de glicina, que estimula a atividade do receptor NMDA, ao tratamento, reduziu os sintomas negativos sem afetar os positivos. A hipótese de disfunção NMDA, como proposta por Olney e Farber (1995), ainda oferece uma explicação neuroquímica para a idade de início da doença, já que a suscetibilidade aos efeitos neurotóxicos dos antagonistas NMDA começa na puberdade, aumentando gradualmente até a idade adulta, tanto em ratos como em humanos. Por isso, o anestésico quetamina induz sintomas tipo esquizofrenia em adultos, mas não em crianças (OLNEY e FARBER, 1995).

Um déficit inibitório em pacientes com esquizofrenia tem sido demonstrado em diferentes protocolos, sendo normalmente atribuído a uma atividade GABAérgica reduzida. Há evidências sugestivas de um reduzido número de interneurônios, de reduzidos marcadores de atividade GABAérgica e de uma expressão aumentada de receptores GABA-A no cérebro de portadores de esquizofrenia (BENES e BERRETTA, 2001).

## **2 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS *VERSUS* ATÍPICOS**

Os fármacos antipsicóticos podem ser agrupados em duas classes: a de antipsicóticos típicos e atípicos. Como exemplo da primeira classe, pode-se citar fármacos como o Haloperidol e a Clorpromazina. Os típicos são os fármacos tradicionalmente utilizados para a doença, tendo no seu mecanismo de ação uma alta afinidade por receptor D2, causando, assim, mais sintomas extrapiramidais que os fármacos considerados atípicos (SEEMAN e TALLERICO, 1998). Agem em sintomas positivos e não nos sintomas negativos (MELTZER, 2002). Antipsicóticos considerados atípicos têm essa denominação pelo fato de causarem menos sintomas extrapiramidais em relação aos fármacos típicos. Agem em sintomas negativos (MELTZER, 2002). Exemplos seriam Olanzapina, Quetiapina e Clozapina. Na verdade, Seeman e Tallerico (1998) observaram que tanto antipsicóticos típicos quanto atípicos ocupam cerca de 70 a 80% de receptores D2 no estriado humano (região responsável por efeitos extrapiramidais). Porém, os antipsicóticos atípicos teriam uma menor afinidade (mais “frouxa”) com o receptor e, portanto, mais facilmente deslocável pela dopamina endógena. Desse modo, tenderiam a agir mais em receptores mesolímbicos (ação terapêutica na doença) onde a competição com a dopamina endógena seria menor (concentração menor de dopamina nessa região).

A Clozapina pode ser considerada, hoje, o antipsicótico de uso mais eficaz na esquizofrenia (WAHLBECK *et al.*, 1999). Em relação ao seu mecanismo de ação, sabe-se que ela é o único antipsicótico que tem maior afinidade por receptores D4 em relação aos outros receptores dopaminérgicos (ROSS, 2004; WAHLBECK *et al.*, 1999). Foi observado, em estudos *post mortem*, que receptores D4 estariam aumentados em estriado de pacientes esquizofrênicos (LAHTI *et al.*, 1998). O mapeamento de tais receptores revelou que sua distribuição era predominantemente mesolímbica (KAPUR, 1998), porém um antagonista D4 seletivo não teve efeito antipsicótico. Esse achado não descarta que a Clozapina possa apresentar vantagens terapêuticas devido a sua seletividade por receptores D4, mas indica que o antagonismo seletivo desses receptores não tem ação antipsicótica (WAHLBECK *et al.*, 1999). Vários antipsicóticos da nova geração (atípicos) são antagonistas mais potentes de receptores 5HT do que de D2, o que levaria a uma ativação frontal pela modulação da atividade serotoninérgica. Sabe-se que pacientes em uso de clozapina passam a fumar menos e ficam menos agressivos (PROCYSHYN *et al.*, 2001). O déficit da supressão do P50, potencial de ação em parte modulado pelo sistema colinérgico, melhora com o uso de clozapina (ADLER *et al.*, 2004). A clozapina bloqueia receptores alfa-2 adrenérgicos, sendo que a associação de antagonistas alfa-2 a antipsicóticos típicos produz melhora clínica (ROSS, 2004).

### **3 TEORIA NEURODESENVOLVIMENTAL DA ESQUIZOFRENIA**

A síndrome clínica da Esquizofrenia pode ser definida como o encontro de múltiplas diferentes terminações patogênicas (LEWIS e LIEBERMAN, 2000). Tentativas de explicar o conceito de etiologia da esquizofrenia embasam-se em mecanismos biológicos originados em processos ocorridos antes do início do surgimento dos sintomas clínicos. Embora sem uma causa específica, a natureza neurodesenvolvimental da esquizofrenia aparece como uma sólida conceitualização para sua explicação. Essa teoria leva em consideração contribuições de suscetibilidade genética e de fatores ambientais, os quais produziriam o complexo fenótipo de esquizofrenia.

#### **3.1 Considerações sobre genética e fatores ambientais**

A chance de desenvolver esquizofrenia está associada ao grau biológico de parentesco a um indivíduo afetado (GOTTESMAN, 1991), ou seja, parentes de primeiro grau de um indivíduo afetado têm mais chance de desenvolver a doença do

que parentes de segundo grau e um gêmeo monozigótico tem mais chance de desenvolver a doença do que um gêmeo dizigótico. Quando uma criança nascida biologicamente de pais com esquizofrenia é adotada, o risco de desenvolver a doença por parte dessa continua alto, e é muito mais alto do que as taxas da população em geral de esquizofrenia exibidas por suas famílias de adoção (KETY *et al.*, 1971; INGRAHAM e KETY, 2000). Além do mais, a descendência de gêmeos idênticos discordantes em relação à esquizofrenia apresenta taxas elevadas da doença, independente de os pais serem ou não afetados (GOTTESMAN e BERTELSEN, 1989).

A suscetibilidade genética para a doença parece ser transmitida via herança poligênica não mendeliana (RISCH e BARON, 1984; RISHC, 2000).

Assumindo-se que o grau de concordância para a esquizofrenia entre gêmeos monozigóticos chega a apenas 50% (GOTTESMAN, 1991), apenas a suscetibilidade genética para a doença não é suficiente para a sua manifestação clínica. Essas observações sugerem que a predisposição genética para a doença é complexa e que formas esporádicas da mesma podem ocorrer.

Considerando-se que a herdabilidade como fator isolado não seria suficiente para explicar todas as manifestações da esquizofrenia, tentativas de se entender a causa da doença também incluem o papel do ambiente. A importância desse fator pode ser vista pelo fato de que, em estudos com gêmeos, o meio ambiente não compartilhado conta por quase toda a suscetibilidade para a esquizofrenia atribuível a efeitos ambientais (TSUANG *et al.*, 2001). De fato, tem sido proposto que assim

como todo o genoma deve ser vasculhado para genes que demonstrem suscetibilidade para a doença, da mesma forma, todo o “enviroma” deve ser examinado para fatores de risco ambientais (TSUANG *et al.*, 2001). Assim sendo, a maioria dos modelos propostos para a etiologia da esquizofrenia englobam efeitos interativos entre suscetibilidade genética e fatores ambientais. Em relação aos eventos ambientais associados à etiologia da esquizofrenia, muitos destes ocorrem no período pré-natal ou perinatal, bem antes do início típico da doença, no fim da adolescência, e o início da idade adulta. Esse atraso ou demora entre os eventos neurodesenvolvimentais possivelmente relacionados à etiologia da doença e o início do aparecimento dos sintomas clínicos da esquizofrenia tem assumido um forte papel na idéia da esquizofrenia ser um transtorno do desenvolvimento neural.

A idéia de que a doença possa ser explicada como uma alteração em nível desenvolvimental também ganhou suporte devido a alguns resultados negativos. Especificamente, a vasta maioria dos estudos *post mortem* não evidenciou gliose nos cérebros de sujeitos com esquizofrenia (ROBERTS e HARRISON, 2000). A aparente ausência de gliose tem sido interpretada como excludente de um processo neurodegenerativo típico na esquizofrenia. Frente aos dados epidemiológicos sobre lesão cerebral perinatal como um precursor para a doença (discutido adiante), a ausência de gliose pode ser considerada igualmente surpreendente para uma perspectiva neurodesenvolvimental, visto que o cérebro pode ser capaz de articular uma resposta gliótica tão precoce quanto na vigésima semana de gestação. Considera-se, entretanto, que a perda neural ou outros tipos de alterações podem certamente ocorrer no cérebro em desenvolvimento e/ou no cérebro adulto, sem uma reação glial sustentada (MILLIGAN *et al.*, 1991), sendo que a ausência de



gliose viraria apenas informativa a respeito da natureza das alterações na esquizofrenia, e não a respeito do tempo em que elas se deram.

### **3.2 A esquizofrenia vista como um transtorno**

Na visão da esquizofrenia como um transtorno neurodesenvolvimental, tem-se que eventos biológicos patogénéticos ou característicos estão presentes muito antes do início dos sintomas da doença requeridos para o diagnóstico (CHUA e MURRAY, 1996). Historicamente, propõe-se que a esquizofrenia ocorria na puberdade em indivíduos “levemente retardados” mentalmente (TAKEI e MURRAY, 1998); identificou-se que sinais pré-mórbidos podiam ser observados na infância (MARENCO e WEINBERGER, 2000); e se observou que indivíduos esquizofrênicos apresentavam precocemente uma tendência à exclusão, evitação e irritabilidade (MALMBERG *et al.*, 1998). Modelos específicos de conceitualização neurodesenvolvimental para a esquizofrenia começaram a emergir na década de 80. Weinberger (1987) propôs que a esquizofrenia é uma doença neurodesenvolvimental na qual uma lesão cerebral ocorrida precocemente na vida interagiria com certos eventos maturacionais normais que aconteceriam mais tardiamente. A “lesão cerebral” permaneceria latente, silente, até que processos neurodesenvolvimentais entrassem em contato com a mesma (MARENCO e WEINBERGER, 2000). Outros investigadores defendem que essa visão de doença se aplicaria a apenas parte dos pacientes. Murray *et al.* (1992) propõem que a idade de surgimento dos primeiros sintomas comportamentais delinearía três tipos de

esquizofrenia: congênita, de início na idade adulta e de início mais tardio. A forma congênita ou neurodesenvolvimental se aplica a indivíduos que apresentam uma anormalidade cerebral advinda do período pré ou perinatal, manifestando-se como alterações súbitas de comportamento antes da adolescência tardia, fase de aparecimento da doença nos pacientes. A esquizofrenia congênita tenderia a ocorrer mais em homens, ser mais severa, estando mais associada a manifestações neurológicas leves e a disfunções cognitivas (PILOWSKY *et al.*, 1993).

Feinberg (1982), contrariamente, sugeriu que a esquizofrenia seria o resultado de uma alteração em eventos desenvolvimentais tardios. O processo patogênico central seria a alteração do *pruning*, ou lapidação das sinapses corticais. Então, a visão neurodesenvolvimental da esquizofrenia resultaria da lesão estática cerebral pré/perinatal com uma longa latência até o aparecimento dos sintomas clínicos, ou da alteração cerebral na adolescência tardia de duração limitada e curta latência.

### 3.3 Achados na linha do desenvolvimento em esquizofrênicos

#### 3.3.1 Período pré-natal

**Nutrição materna:** mulheres que conceberam na fome holandesa em 1944-1945 evidenciaram duas vezes mais risco de terem descendência com esquizofrenia (SUSSER *et al.*, 1996).

**Infecção materna:** iniciados em 1988 (MEDNICK *et al.*), vários estudos mostraram uma incidência aumentada de esquizofrenia na descendência de mulheres, no segundo trimestre de gestação, expostas a epidemia de *influenza*, em 1957. Estudos subseqüentes, entretanto, não conseguiram relacionar o período da gestação com a epidemia de *influenza* (MORGAN *et al.*, 1997; SELTEN *et al.*, 1998; JABLENSKY, 2000). Outros investigadores também não acharam dados a favor da relação epidemia de *influenza* em 1957, descendência e risco de esquizofrenia (CANNON *et al.*, 1996; GRECH *et al.*, 1997). Outros achados, relacionando risco elevado para esquizofrenia em filhos de mãe com rubéola foram sugeridos (BROWN *et al.*, 2000), mas dados mais conclusivos ainda estão por vir.

**Estação do ano de nascimento:** alguns estudos têm replicado dados que mostram que a esquizofrenia é associada aproximadamente a 5 a 8% a mais de nascimentos nos meses de inverno e primavera (TORREY *et al.*, 1997), ressaltando-se que outros transtornos mentais como depressão e transtorno afetivo

bipolar também têm a mesma característica; ou seja, associar a doença com essa variável ainda é ponto de estudo incerto.

**Nascimentos em zonas urbanas:** uma significativa e positiva relação entre incidência de esquizofrenia e o tamanho das zonas urbanas de nascimento tem sido descrita (MARCELIS *et al.*, 1998; MORTENSEN *et al.*, 1999). Um estudo recente sugere que, independente do local de nascimento, a residência urbana durante a infância associa-se com aumento de risco para a esquizofrenia (PEDERSEN e MORTENSEN, 2001). Ressalva-se, no entanto, que não está claro se essa relação com a esquizofrenia não reflete uma grande exposição a outros fatores como infecção, toxinas ou malnutrição, bem mais comuns em zonas urbanas.

**Diâmetro da cabeça menor:** vários estudos mostraram associação entre circunferência da cabeça reduzida no nascimento, em relação a controles, e posterior desenvolvimento de esquizofrenia (McNEIL *et al.*, 2000a; KUNUGI *et al.*, 2001). Entretanto, 78% de 50 ressonâncias nucleares magnéticas não encontraram redução significativa no volume cerebral total de adultos com a doença (SHENTON *et al.*, 2001). No entanto, visto que há variações substanciais na variação do tamanho cabeça/cérebro na população em geral, e que, nesse sentido, várias variáveis acabam influenciando, a possibilidade de que as reduções no tamanho da cabeça sejam sutis na esquizofrenia, ou em uma porção de pacientes não pode ser excluída.

**Anomalias físicas menores:** assim chamados desvios leves nas características físicas externas (como orelhas de implantação mais baixa, palato alto

arqueado, dedos encurvados, lobos auriculares aderentes), são considerados consequência de uma alteração no desenvolvimento ectodérmico. Visto que o sistema nervoso central origina-se da camada ectodérmica, as alterações físicas menores podem estar associadas a alterações desenvolvimentais do cérebro. Essas anomalias têm sido mais encontradas em pacientes com esquizofrenia e/ou outras alterações psiquiátricas (LANE *et al.*, 1996), assim como em portadores de Síndrome de Down e em pacientes com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e Retardos Mentais mais severos. Estudos mostram que, em indivíduos com risco genético aumentado para esquizofrenia por terem um parente com a doença, nos quais se faz investigação para anomalias físicas menores antes do aparecimento dos sintomas clínicos, altos escores de anomalias foram associados à maior possibilidade de desenvolvimento de transtornos da linha da esquizofrenia (SCHIFFMAN *et al.*, 2002). Tem-se visto que essas anomalias não parecem estar associadas à tendência genética para desenvolvimento da esquizofrenia, nem em descendentes de alto risco, nem em filhos de esquizofrênicos não afetados, sugerindo que a aparição das chamadas anomalias menores pode ser independente de risco genético (GREEN *et al.*, 1994). Deve-se encarar com certo cuidado qualquer tipo de associação entre anomalias físicas menores e uma chamada base para a esquizofrenia, visto que as mesmas também se associam a outros transtornos e pelo fato de que mesmo indivíduos normais podem apresentá-las (MARENCO e WEINBERGER, 2000; McNEIL *et al.*, 2000a).

### **3.3.2 Período perinatal**

#### **3.3.2.1 Complicações obstétricas**

A esquizofrenia tem sido freqüentemente associada a um aumento de complicações obstétricas (CANNON, 1997; McNEIL *et al.*, 2000a). Em uma meta-análise, a razão de chance do efeito da exposição a complicações obstétricas e o posterior desenvolvimento de esquizofrenia foi de 2.0 (IC de 95% 1,6-2,4), indicando que indivíduos com complicações obstétricas têm duas vezes mais chance de desenvolver a doença (GEDDES e LAWRIE, 1995).

Em geral, complicações de trabalho de parto aparecem como fatores de risco em uma proporção maior de esquizofrênicos do que complicações da gravidez, incluindo exposição viral, ou sinais de mau desenvolvimento fetal (CANNON *et al.*, 1996). Verdoux *et al.* (1997), em uma meta-análise, verificaram que complicações de trabalho de parto associavam-se a um início precoce de esquizofrenia.

Outros estudos populacionais, entretanto, verificaram que 97% dos trabalhos de parto complicados não desenvolveram esquizofrenia (DONE *et al.*, 1991; BUKA *et al.*, 1993), indicando que o trabalho de parto complicado tem um valor preditivo muito pequeno para a aparição da esquizofrenia, não sendo suficiente para o desenvolvimento da mesma.

O impacto das complicações obstétricas igualmente foi acessado em estudos de gêmeos. De forma interessante, complicações do trabalho de parto caracterizaram gêmeos monozigóticos em que um ou ambos foram afetados pela esquizofrenia (McNEIL *et al.*, 2000b). Para pares de gêmeos discordantes, quando o gêmeo afetado para esquizofrenia fora o segundo a nascer, houve altas taxas de parto prolongado e baixas taxas de complicações nas fases precoces da gestação, sendo o contrário verdadeiro para gêmeos em que o afetado pela doença fora o primeiro a nascer.

Mas como o trabalho de parto complicado agiria aumentando o risco para a esquizofrenia? Jones *et al.* (1998), em uma coorte, viram que peso ao nascer isolado ou combinado com parto prematuro era mais comum entre esquizofrênicos, sugerindo, desta forma, anormalidades no crescimento pré-natal. Tal observação aumenta a possibilidade de que o trabalho de parto complicado reflita desenvolvimento fetal anormal, e não um fator de risco independente para esquizofrenia; entretanto, outras linhas de pesquisa não conseguiram defender essa interpretação (McNEIL *et al.*, 2000a).

Alguns estudos sugerem que trabalho de parto complicado não é uma consequência de predisposição genética, nem irmãos não afetados, tão pouco descendentes de esquizofrênicos parecem ter mais probabilidade de apresentarem trabalho de parto complicado do que a população em geral (CANNON, 1997). No entanto, a associação entre trabalho de parto complicado e esquizofrenia pode ser maior naqueles com risco, aumentando a doença específica, sugerindo que genes predisponentes podem tornar o cérebro em desenvolvimento mais suscetível aos

efeitos do trabalho de parto complicado, como hipoxemia (CANNON, 1997). Consistente com um modelo de interação gênico-ambiental, os descendentes nascidos com trabalho de parto complicado de esquizofrênicos podem ter maior probabilidade de desenvolverem a doença do que descendentes nascidos sem trabalho de parto complicado (CANNON, 1997).

### **3.3.3 Infância e adolescência inicial**

#### **3.3.3.1 Anormalidades motoras**

Walker *et al.* (1994) detectaram que clínicos eram capazes de identificar crianças que, subseqüentemente, desenvolveriam esquizofrenia, através de movimentos anormais, como correatetóides, e pobres habilidades motoras. A diferença nessas crianças comparadas com seus irmãos não afetados, com outros sujeitos que mais tarde desenvolveram um transtorno do humor e com crianças de famílias sem problemas mentais, era maior quando avaliada antes de dois anos de idade. Durante essa fase de desenvolvimento, há um rápido aumento nas habilidades motoras. Soma-se que nos sujeitos com esquizofrenia esses defeitos motores no início da infância eram relacionados a um aumento do tamanho ventricular quando adultos (WALKER *et al.*, 1996). De maneira similar, a descendência de alto risco dos esquizofrênicos exibia desenvolvimento atrasado de certas habilidades motoras como controle de postura e marcha (FISH *et al.*, 1992;



MARCUS *et al.*, 1993). Em uma grande coorte de sujeitos nascidos em uma única semana em 1946, os que desenvolveram esquizofrenia atingiram a maturidade motora mais tardiamente do que o esperado (JONES *et al.*, 1994). Assim sendo, tem-se que pelo menos alguns indivíduos que desenvolvem esquizofrenia exibem anormalidades motoras na infância, especialmente durante os dois primeiros anos de vida. Apesar dessas conclusões serem pouco específicas e associarem-se a outros transtornos psiquiátricos, elas sugerem que alterações na função cerebral existem precocemente na vida de esquizofrênicos. Se essas observações representam sinais precoces da doença, indicando sua patogênese neurodesenvolvimental, ou fatores de risco que podem traduzir uma predisposição gênica-ambiental na doença, ainda é incerto.

### 3.3.3.2 Anormalidades sociais

Na mesma coorte de sujeitos nascidos em 1946, os que vieram a desenvolver esquizofrenia apresentavam: entre 4 e 13 anos, isolacionismo; e aos 15, eram emocionalmente ansiosos (JONES *et al.*, 1994). Em 1958, em uma coorte inglesa, crianças que mais tarde desenvolveram esquizofrenia eram vistas como tendo comportamento social mal adaptativo, já aos 7 anos (DONE *et al.*, 1994). O *Danish high risk project* (OLIN e MEDNICK, 1996) observou que os professores definiam crianças que mais tarde desenvolveram esquizofrenia como meninas mais nervosas e evitativas e meninos mais inapropriados e inadequados, em relação a outras crianças.

Outro estudo encontrou que pacientes que mais tarde desenvolveram esquizofrenia apresentavam, aos 16-17 anos, pobres relações sociais (DAVIDSON *et al.*, 1999). Similarmente, um estudo na Suécia evidenciou que indivíduos que posteriormente desenvolveram a doença apresentavam, na adolescência, timidez, retraimento social e mais dificuldade para namorar (MALMBERG *et al.*, 1998). Ainda é incerto se essas anormalidades sociais refletem o atual processo da doença, ou se representa fatores de risco psicológicos para a esquizofrenia.

#### *3.3.3.3 Alterações de QI e performance escolar*

O coeficiente de inteligência e a performance escolar têm sido evidenciados como mais baixos em pacientes posteriormente esquizofrênicos, em comparação a sujeitos que posteriormente desenvolveram transtornos do humor (CHUA e MURRAY, 1996). Descendentes de pais esquizofrênicos têm QI mais baixo e funcionamento cognitivo inferior quando comparados a crianças nascidas de pais normais e de pais com transtornos afetivos (OTT *et al.*, 1998). Um estudo, em Israel, observou que o QI era mais baixo aos 17-18 anos em pacientes que mais tarde desenvolveram esquizofrenia, quando comparados a controles das mesmas escolas (DAVIDSON, 1999). De forma similar, um estudo na Suécia mostrou que o risco para desenvolver esquizofrenia em uma determinada amostra, aos 18 anos, aumentava linearmente com a queda do QI (DAVID *et al.*, 1997). Alguns estudos sugerem que um declínio no QI pode ser preditivo de psicose na idade adulta (KREMEN *et al.*,

1998). Especificamente, uma queda do QI entre as idades de 4-7 anos fora associado a 10 vezes mais risco de psicose aos 23 anos, achados consistentes com uma doença progressivamente ativa.

Esses achados indicam que a performance intelectual está abalada muito tempo antes do início da doença, sugerindo que a queda na função cognitiva seja não simplesmente um pródromo da esquizofrenia, mas que possa refletir uma causa para as manifestações da doença, predispondo o indivíduo a desenvolver falsas crenças e alucinações.

## 4 IMPLICAÇÕES PARA O MODELO NEURODESENVOLVIMENTAL DE ESQUIZOFRENIA

Conclui-se, até aqui, que indivíduos que desenvolvem esquizofrenia são mais propensos, em relação aos controles, a terem experimentado eventos adversos potenciais durante a vida pré ou perinatal. Entretanto, muitos indivíduos que apresentam tais eventos não manifestam características clínicas da esquizofrenia mais tarde na vida, assim como não ter passado por tais eventos não impediria o surgimento, a *posteriori*, da doença. Com respeito a esses eventos precoces, o risco aumentado associado ao trabalho de parto complicado parece ser o mais robusto. Além disso, alterações em comportamentos (motores, sociais, cognitivos) podem ser evidentes, em esquizofrênicos, décadas antes do surgimento da doença. Se isso representa: a) um epifenômeno associado a outros fatores de risco para a esquizofrenia; b) um fator de risco independente; ou c) parte de um espectro de manifestações específicas para idade de aparecimento da doença, ainda não se sabe ao certo. Em todos os casos, está fortemente definido que alterações na função cerebral estão presentes em estágios iniciais da vida de alguns indivíduos que desenvolvem a esquizofrenia.

A visão da esquizofrenia como uma alteração neurodesenvolvimental diz que:

- a) o evento patogênico inicial é um dano no desenvolvimento cerebral durante o pré ou perinatalismo;
- b) a ação do agente causal é curta em duração, a lesão no cérebro lesionado é estática;
- e c) as conseqüências comportamentais permanecem por algum tempo latente após a ação causal.

Essa particular visão de esquizofrenia como um transtorno neurodesenvolvimental de início precoce não é, no entanto, fácil de ser comprovada. Woods (1999) observou que uma das características estruturais da esquizofrenia, ou seja, um excesso de líquido cérebro espinhal extraventricular, refletindo um volume cerebral diminuído, pode não ser explicável por uma lesão precoce e estática. Visto que o crescimento cerebral orienta o crescimento da cavidade intracraniana, que o cérebro cresce além dos ventrículos e que a cavidade intracraniana não pode ser reduzível após a fusão das suturas cerebrais, qualquer perda de tecido cerebral após o crescimento cerebral atingir o seu máximo irá produzir um aumento de líquido cérebro espinhal equivalentemente nos ventrículos e nos espaços extracerebrais. Entretanto, a perda difusa de tecido cerebral nos períodos pré e perinatal deveria produzir uma cavidade craniana diminuta, menor, e um aumento persistente no tamanho ventricular, mas não um aumento no líquido cérebro espinhal. Conseqüentemente, observações de tamanhos de cabeça menores em esquizofrênicos recém-nascidos e volumes de líquido cérebro-espinhal aumentados requereriam tanto uma lesão precoce e uma perda de volume tardia. É, entretanto, incerto identificar se o aumento do volume do líquido espinhal cerebral representa uma perda fixa de tecido cerebral, o efeito de fatores fisiológicos (hidratação, estatus nutricional, medicações) que podem reversivelmente afetar o volume de tecido

cerebral (MARENCO e WEINBERGER, 2000), ou se representa alterações geneticamente controladas na expressão de moléculas que regulam componentes celulares que alteram o volume cerebral. Outro problema que recai sobre o modelo de lesão precoce e estática é a ausência de dados convincentes de estudos *post mortem* de anormalidades cerebrais em esquizofrenia que pudessem ser apenas explicadas por uma lesão precoce. A esse respeito, dados de alterações na citoarquitetura do córtex entorrinal de esquizofrêncios (JAKOB e BECKMANN, 1986; ARNOLD *et al.*, 1991) foram fortemente sugestivos de alteração em migração neuronal (WEINBERBER, 1999). Entretanto, estudos subseqüentes não confirmaram tais relatos nem forneceram explicações metodológicas para os achados iniciais (HEINSEN *et al.*, 1996; AKIL e LEWIS, 1997; KRIMMER *et al.*, 1997). O relato de uma distribuição alterada de neurônios intersticiais corticais também foi muito atrativo, pois igualmente sugeria uma lesão desenvolvimental precoce (AKBARIAN *et al.*, 1996). A maioria dos esquizofrêncios, no entanto, não apresenta essas anormalidades (AKBARIAN *et al.*, 1996; ANDERSON *et al.*, 1996). Anormalidades na expressão da relina – uma proteína da matriz extracelular que age na migração neuronal no córtex cerebral – têm sido identificadas em estudos *post mortem* em esquizofrêncios (FATEMI *et al.*, 2000; GUIDOTI *et al.*, 2000). Apesar da relina provavelmente participar de vários processos desenvolvimentais (QUATTROCCHI *et al.*, 2001), saber se esses achados em esquizofrenia representam um problema desenvolvimental, potencialmente causal ou um evento tardio que reflita a consequência da doença, ainda não foi determinado. Sendo assim, espera-se ainda a definição de uma alteração cerebral robusta na esquizofrenia que implique em uma alteração (lesão estática) no desenvolvimento precoce.

Modelos da doença que incorporam alterações desenvolvimentais tardias se embasam em eventos maturacionais que se dão na adolescência. Esse período tem sido visto como crítico para o aparecimento do quadro clínico da doença, seja pelo estresse social, ambiental, fisiológico do período (WEINBERGER, 1987), seja pela maturação de certas regiões cerebrais complexas que serão vitais para a vida adulta. Por exemplo, o número de sinapses excitatórias no córtex cai no período peri-adolescente (HUTTENLOCHER, 1979; RAKIC *et al.*, 1986), assim como alterações no volume medular ocorrem, e o volume da medula cinzenta diminui desde a infância, ocorrendo o oposto com a branca (BARTZOKIS *et al.*, 2001).

O período desses eventos biológicos aumenta a possibilidade de que alterações nesses processos contribuam para a patogênese da esquizofrenia. A presença na doença de aumentos progressivos ventriculares e diminuições no volume cerebral pode relacionar-se a um processo patofisiológico tardio na doença. Estudos recentes têm evidenciado reduções bruscas na substância cinzenta cortical na esquizofrenia de início na infância (THOMPSON *et al.*, 2001). Estudos de ressonância nuclear magnética vêm mostrando alteração volumétrica cerebral, de lobos frontais, em esquizofrênicos adultos (SHENTON *et al.*, 2001). Lembre-se que a não existência e alterações estruturais após o início da esquizofrenia não exclui a possibilidade de alterações progressivas pré-doença. Assim, progressões observáveis que são sugestivas de anormalidades no processo de desenvolvimento tardio podem ser limitadas à fase inicial da doença, ou a aqueles com uma forma de início precoce da esquizofrenia.

## **5 FATORES NEUOTRÓFICOS E PATOFISIOLOGIA DAS PSICOSES**

### **5.1 Fatores neurotróficos: implicações na teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia**

Existem evidências de que alterações neurodesenvolvimentais de causas genéticas ou outras levariam a uma predisposição para a doença (ASHE *et al.*, 2001; THOME *et al.*, 1998; WEINBERGER, 1995), ou seja, essa hipótese postula que o desenvolvimento estrutural anormal de determinadas áreas do cérebro, incluindo alterações de migração celular, desconexões e alterações na plasticidade seriam fatores muito importantes na patologia da esquizofrenia (AKBARIAN *et al.*, 1998; LAUER *et al.*, 2003; TAKAHASHI *et al.*, 2000; TALAMINI *et al.*, 1999).

Como definição, um fator trófico é uma molécula que estimula e permite que os neurônios recebam nutrição adequada para que cresçam e se desenvolvam. Sem a presença destes fatores em níveis fisiológicos, estas células neurais diminuem sua atividade metabólica e as conexões sinápticas com as células adjacentes (LESSMANN *et al.*, 2003). Representam um grupo heterogêneo de moléculas



diretamente envolvidas com a proliferação celular, migração, diferenciação e sobrevivência neuronal no SNC, durante a embriogênese e organogênese, e na vida adulta (CALDWELL *et al.*, 2001; HORTON *et al.*, 1996). Também estão envolvidas com regeneração nervosa (IP *et al.*, 1993; WINTER *et al.*, 1995) e com regulação da atividade sináptica (ALTAR *et al.*, 1997; BARTRUP *et al.*, 1997), mantendo, conseqüentemente, a plasticidade cerebral (PRAKASH *et al.*, 1996; THOENEN, 1996). Alterações na expressão ou no funcionamento dessas moléculas podem levar não somente a um mau desenvolvimento neural, a déficits de migração, a desconexões, todas essas alterações presentes na patofisiologia da esquizofrenia, mas também a uma alteração na plasticidade cerebral e a anormalidades estruturais. Na adolescência, o cérebro desses indivíduos não será capaz de se adaptar a situações de estresse, não sabendo lidar com elas (ALDERSON *et al.*, 1990; WIDMER e HEFTI, 1994). Tais considerações conduzem à hipótese dos fatores neurotróficos na esquizofrenia, a qual postula que vários patomecanismos (genéticos, infecciosos, traumáticos) podem alterar a expressão de fatores neurotróficos, sendo essas alterações responsáveis por anormalidades morfológicas encontradas no cérebro de esquizofrênicos, causando os sintomas patofisiológicos característicos (MUGLIA *et al.*, 2003; THOME *et al.*, 1998). Essa hipótese propõe uma explicação molecular e neuroquímica para as alterações plásticas e desenvolvimentais observadas no cérebro de esquizofrênicos. Achados de neuroimagem e de histopatologia corroboram uma hipótese de fatores neurotróficos para a esquizofrenia. Estudos de ressonância nuclear magnética têm mostrado alterações morfológicas cerebrais em esquizofrênicos e ativação de áreas corticais sensório motoras e motores suplementares diminuída (SCHRÖDER *et al.*, 1999). Alterações morfométricas em córtex temporal esquerdo, núcleo lenticular e desvios

em tálamo e ventrículos idem existem (COREY-BLOOM *et al.*, 1995; SHENTON *et al.*, 1992). Bogerts *et al.* (1993) descreveram anomalias anatômicas em estruturas mesotemporais, com redução de volume temporolímbico na esquizofrenia. Buchanan *et al.* (1998) observaram déficits estruturais na substância medular cinzenta, e Jacobsen *et al.* (1997) relataram aumentos de volumes em corpo caloso de esquizofrênicos. Estudos com PET revelaram “hipofrontalidade” e ativação hipocampal reduzida em esquizofrênicos (HECKERS *et al.*, 1998; SPENCE *et al.*, 1998). Técnicas histopatológicas têm mostrado citoarquitecturas neurais alteradas, como grupos de neurônios desarranjados, neurônios diminutos em córtex frontal e entorrinal, indicando alteração na migração e diferenciação durante o desenvolvimento cortical na esquizofrenia. Células piramidais de hipocampo alteradas no tamanho podem levar a uma interação anômala entre córtex e hipocampo (AKBARIAN *et al.*, 1993; ARNOLD *et al.*, 1991; BENES *et al.*, 1991; LUTS *et al.*, 1998).

Existe, provavelmente, um equilíbrio entre neurotransmissores e o metabolismo dos fatores tróficos. A hipótese da neurotransmissão na esquizofrenia é principalmente apoiada no efeito antidopaminérgico dos antipsicóticos e em propriedades psicotrópicas de certas substâncias glutamatérgicas (KINON e LIEBERMAN, 1996; KORNHUBER *et al.*, 1989; REYNOLDS, 1994). De forma interessante, os antipsicóticos modulam a transdução intracelular e os processos de expressão gênica, os quais são tão importantes para suas ações quanto suas interações com receptores (COHEN e WAN, 1996; KONRADI e HECKERS, 2001; KONRADI e HECKERS, 1995; LEVEQUE, 2000).

Pode-se concluir que, em condições fisiológicas, fatores neurotróficos estão envolvidos na regulação do neurodesenvolvimento, migração neural, diferenciação, assim como na modulação da síntese de neurotransmissores, na organização sináptica e na plasticidade neural (ALTAR *et al.*, 1997; BARTRUP *et al.*, 1997; IP *et al.*, 1993; WINTER *et al.*, 1995). Entretanto, em condição patológica, com o metabolismo de fatores neurotróficos anormal, alterações no desenvolvimento neural, déficit migracional e desconexões acabam ocorrendo e levando a anormalidades no sistema de neurotransmissão e na plasticidade no adulto, diminuindo a habilidade humana de lidar com situações de estresse (CASTREN *et al.*, 1993; IRITANI *et al.*, 2003; WIDMER *et al.*, 1994) **(fig 1)**.

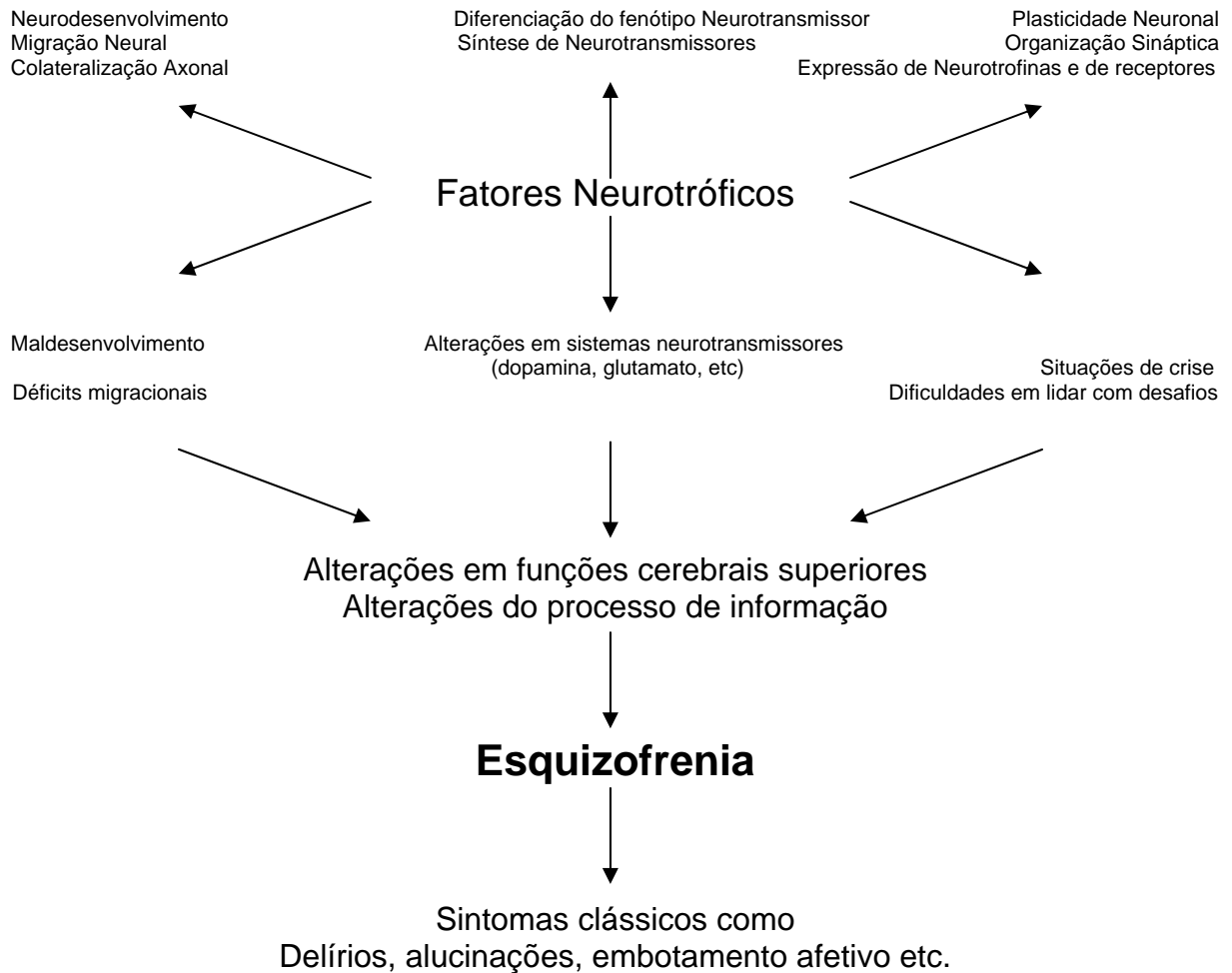


Figura 1 – Hipótese Neurodesenvolvimental da Esquizofrenia (modificada de acordo com Thome *et al.*, 1998)

## 5.2 Fatores neurotróficos e seus receptores

Os fatores neurotróficos podem ser classificados em dois grupos em relação às suas ações e mecanismos de transdução de sinal: as famílias das neurotrofinas e das citocinas. O primeiro grupo inclui *Nerve Growth Factor* (NGF), *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), Neurotrofina-3 (NT-3), NT-4, NT-5, NT-6 (BARBACID, 1995; LINDSAY *et al.*, 1994; WOZNIAK, 1993). O segundo inclui *Ciliary Neurotrophic Factor* (CNTF), *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), Oncostatin M (OSM), Interleucina-6

(IL-6) (HORTON *et al.*, 1996). Uma gama de outras moléculas como a *Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) e Neurturina também têm propriedades neurotróficas (APFEL, 1999; BOURQUE *et al.*, 2000; TAKAHASHI *et al.*, 2000). Outras moléculas, com efeitos neurotróficos ainda não reconhecidos, ainda estão para ser identificadas (OBRIEN *et al.*, 1994; PENNICA *et al.*, 1996; WAGNER e KOSTYK, 1990).

Neurotrofinas são uma família de proteínas básicas pequenas (13kDa e pH 9-10), que se ligam com alta afinidade a receptores da família da tirosina quinase (Trk A,B,C). NGF se liga em Trk A, BDNF e NT4-5 se ligam ao Trk B, NT-3 ao Trk C, e algo ao Trk A (DECHANT *et al.*, 1994, RODRIGUEZ-TÉBAR *et al.*, 1992). As neurotrofinas também interagem com o receptor de neurotrofina p75 (CASSACIA BONEFI *et al.*, 1999; CHAO e HEMPSTEAD, 1995; CHENG e MATTSON, 1994). Utilizam vários sistemas de transdução de sinal, envolvendo primariamente a atividade quinase intrínseca dos receptores Trk (**fig 2**), estimulando a via da PI3kinase/AKT/BAD e da Ras/ERK/CREB (CHAO, 2003; WAGNER e KOSTYK, 1990).

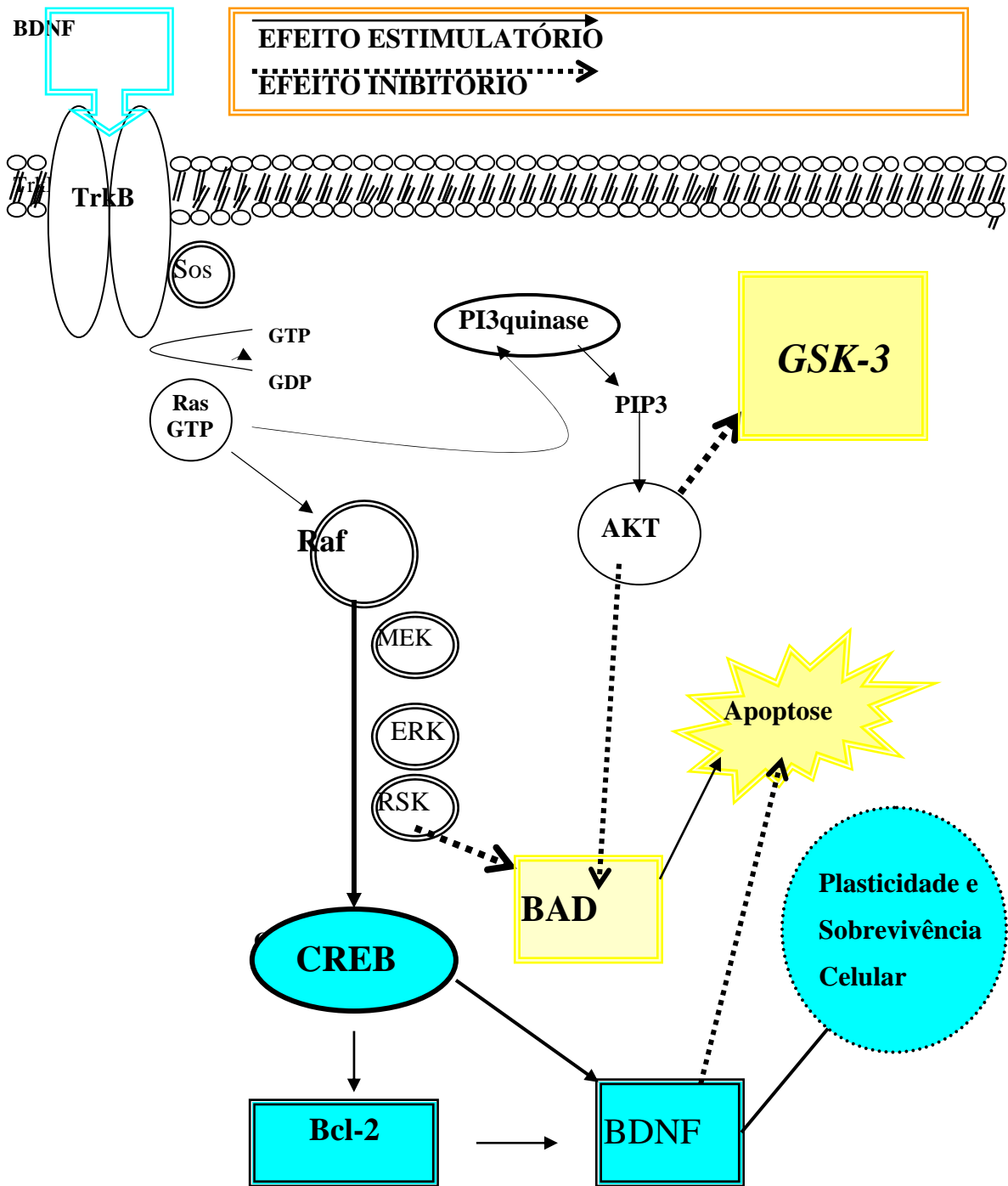


Figura 2 – Vias de ativação do BDNF e mecanismos de neuroproteção/lesão celular

FATORES NEUROPROTETORES // // //  FATORES LESIONAIS

Os receptores das neurotrofinas são expressos no SNC e periférico durante o período pré-natal e vida adulta (MURAGAKY *et al.*, 1995). A distribuição topográfica de cada fator e seus receptores é bem distinta e varia muito ao longo do

desenvolvimento neural (ALTAR *et al.*, 1993; HOFER *et al.*, 1990; IP *et al.*, 1993). O fato de células neurais e gliais expressarem diferentes receptores TrK simultaneamente, pode sugerir que a regulação e diferenciação do crescimento celular neural envolvem múltiplos fatores neurotróficos, levando, a partir de uma má função nessas interações, a patologias (KOKAIA *et al.*, 1995; MANESS *et al.*, 1994). A atividade de fatores neurotróficos em um neurônio varia de acordo com suas células alvo, sendo modificada pelo receptor que estimula (OCKEL e BARDE, 1995).

Além disso, o fator neurotrófico pode exercer efeitos em neurônios específicos (pleiotropia) e diferentes fatores neurotróficos podem gerar efeitos sobrepostos ou redundantes (KORSCHING, 1993), demonstrando a complexidade do sistema neurotrófico cerebral.

### **5.3 Concentrações de fatores neurotróficos no cérebro humano: achados na esquizofrenia**

Vários fatores neurotróficos agindo seqüencialmente em uma célula alvo determinam sua diferenciação, migração e formação de conexões sinápticas. Alterações em níveis de fatores neurotróficos, em seus receptores, em sinais de transdução podem ser, conseqüentemente, uma das bases das psicoses. Inúmeros trabalhos mostram alterações de fatores neurotróficos em regiões cerebrais, em líquido e em soro de esquizofrênicos (**fig 3**).

<b>Autor/Ano</b>	<b>Tecido</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Achados em esquizofrênicos</b>
Schramm, 1998	<i>Post mortem</i>	<i>Quantitative RNA-PCR</i>	Diminuição do receptor TrkC mRNA em córtex frontal
Takahashi, 2000	<i>Post mortem</i>	Enzima imunoensaio	Aumento de BDNF em cíngulo anterior, córtex e hipocampo, expressão diminuída de receptor TrkB e calbindina D em hipocampo e córtex pré-frontal, NT3 e NGF sem alterações
Durany, 2001	<i>Post mortem</i>	<i>Enzyme link immunoabsorbent assay</i>	Correlação negativa de BDNF com idade em córtex frontal, Aumento de BDNF em áreas corticais, Redução de BDNF em hipocampo, Correlação negativa de NT-3 co idade em hipocampo, Diminuição de NT-3 em córtex frontal.
Iritani, 2003	<i>Post mortem</i>	Imunoistoquímica	Colorações marcantes de BDNF e receptor TrkB em formação hipocampal
Weickert, 2003	<i>Post mortem</i>	<i>RNase protection assay e Western blotting</i>	Redução de BDNF mRNA em córtex pré-frontal dorsolateral
Murase, 1994	Líquor	Enzima imunoensaio	NT-3 detectáveis em cérebro de rato e em humanos e controles adultos
Gilmore, 1997	Líquor	<i>Enzyme link immunoabsorbent assay</i>	NT-3 indetectável em esquizofrênicos e em controles adultos
Perez-Polo, 1978	Soro	Radio imunoensaio	Atividade NGF reduzida
Klyushnik, 1999	Soro	Enzima imunoensaio	Aumento de anticorpo para NGF
Toyooka, 2002	Soro	Enzima imunoensaio	Redução de BDNF em soro, mas não em sangue total.

**Figura 3 - Resumo dos dados disponíveis sobre alterações de fatores neurotróficos em cérebro, líquido e soro de esquizofrênicos.**

Takahashi *et al.* (2000) mediram BDNF, NT-3 e NGF em regiões cerebrais de esquizofrênicos e de controles. Eles relataram altos níveis de BDNF no córtex cíngulo anterior e hipocampo de esquizofrênicos, mas, contrariamente, a expressão de BDNF TrkB e Calbindina-D, ambas influenciadas por BDNF, estavam diminuídas em hipocampo e córtex pré-frontal. Não houve alterações significativas nos níveis de NT-3 e NGF em nenhuma região examinada. Durany *et al.* (2001) compararam níveis de BDNF e NT-3 em diferentes regiões em tecidos cerebrais *post mortem* de esquizofrênicos em relação a indivíduos controles normais. Não se fez correlação



alguma entre níveis de BDNF, NT-3 e tempo de *post mortem*. Entretanto, houve uma correlação negativa significativa entre idade e BDNF em córtex frontal e NT-3 em hipocampo. Em regiões corticais de esquizofrênicos, o nível de BDNF foi significativamente mais alto do que em controles, se bem que no hipocampo o resultado foi o oposto.

O giro cingulado exibiu uma tendência em direção a uma imonorreatividade do BDNF mais alta nos pacientes. No tálamo, o nível de BDNF foi igual em ambos os grupos. Apesar do hipocampo apresentar o conteúdo mais alto de BDNF nos controles, em relação ao grupo de esquizofrênicos, o nível de BDNF hipocampal fora similar assim como em outras áreas, exceto em giro cingulado. Concentrações de NT-3 no hipocampo foram similares tanto em esquizofrênicos quanto em controles. Houve uma redução significativa no conteúdo de NT-3 em córtex frontal de esquizofrênicos, em relação aos controles, estando, o mesmo, mais abundantemente presente em córtex em relação a outras regiões. Através de técnicas imunoistoquímicas, Iritani *et al.* (2003) referiram intensiva marcação de BDNF e de seu receptor TrKB em hipocampo de esquizofrênicos. Weickert *et al.* (2003) evidenciaram redução do BDNF RNAm e proteína em córtex pré-frontal dorsolateral de esquizofrênicos e expressão diminuta de BDNF neuronal em neurônios piramidais nas camadas II,III, V e VI do córtex pré-frontal dorsolateral, assim sugerindo que neurônios corticais intrínsecos, neurônios aferentes e alvos podem receber menos trofia em esquizofrênicos.

Apesar de haver uma expressão alterada de fatores neurotróficos no cérebro de esquizofrênicos, a inconsistência dos resultados de níveis BDNF em

esquizofrênicos e em controles normais (DURANY *et al.*, 2001; IRITANI *et al.*, 2003; SCHRAMM *et al.*, 1998; TAKAHASHI *et al.*, 2000; WEICKERT *et al.*, 2003) pode ser atribuída ao fato de que drogas antipsicóticas e antidepressivas têm efeito na expressão do BDNF cerebral (CHEN *et al.*, 2001). Lipska *et al.* (2001) demonstraram que os antipsicóticos reduzem a expressão do RNAm do BDNF em hipocampo de ratos saudáveis tratados com clozapina e haloperidol, mas não reduzem significativamente a expressão do BDNF em córtex pré-frontal. O mesmo grupo utilizou como modelo animal de esquizofrenia ratos com lesão neonatal em hipocampo ventral, e se observou que a expressão do RNAm BDNF no giro denteado estava reduzida nesses ratos. Chen *et al.* (2001) demonstraram que medicações antidepressivas aumentavam a expressão de BDNF em região hilar e supragranular em pacientes depressivos. Essas observações demonstram que medicações podem alterar os níveis de fatores neurotróficos nos pacientes.

Parece haver uma regulação de fatores neurotróficos e de seus receptores bem diferenciada em várias regiões cerebrais. Alterações em níveis de expressão de fatores neurotróficos na esquizofrenia exibem, dessa forma, um padrão neuroanatômico diferente, que pode ser característico de subgrupos específicos. Muitas das alterações em níveis de fatores neurotróficos são relatadas em hipocampo e córtex cerebral, precisamente em áreas que evidenciam alterações neurodesenvolvimentais em estudos de imagem e de histologia nos esquizofrênicos. Toyooka *et al.* (2002) relataram um importante declínio nos níveis de BDNF no soro de esquizofrênicos, mas não no sangue total, sugerindo um déficit na liberação do fator em esquizofrênicos. Por outro lado, Shimizu *et al.* (2003) não encontraram diferenças no BDNF sérico entre esquizofrênicos e controles. Jockers-Scherubl *et al.*

(2003) relataram aumento dos níveis séricos de BDNF em esquizofrênicos usuários de maconha e outras drogas ilegais, em relação aos controles.

As alterações nos níveis neurotróficos e em seus receptores em pacientes esquizofrênicos até aqui relatadas apóiam a teoria de que anormalidades no metabolismo neurotrófico são patofisiologicamente relevantes para o mau desenvolvimento. Se essas alterações são primárias ou são alterações reacionais, secundárias, está ainda em aberto.

#### **5.4 Evidência genética**

Sabe-se que a esquizofrenia pode ocorrer em grupos familiares ou em formas esporádicas. Em alguns subtipos, a herdabilidade parece ser a forma primária. Franzec e Beckmann (1995) relataram que a concordância em estudos de gêmeos varia de 38 e 88% para gêmeos monozigóticos, dependendo do subtipo de esquizofrenia. Em certos subtipos, entretanto, a herdabilidade parece ter um papel menor. Assume-se que variações em genes que codificam para fatores neurotróficos, seus receptores e seus sinais de transdução representam loci interessante em termos de suscetibilidade. Diz-se que defeitos gênicos combinados a influências ambientais conduziram a sintomas psiquiátricos na vida adulta.

O gene do BDNF representa ser um candidato interessante para a esquizofrenia, visto que seu produto está envolvido no desenvolvimento

dopaminérgico de neurônios e em sistemas mesolímbicos de dopamina (KREBS *et al.*, 2000). Proschel *et al.* (1992) descreveram um polimorfismo repetido GT dinucleotideo no gene humano para BDNF. Os possíveis alelos para esse polimorfismo foram: A1 (174pb), A2 (172pb), A3 (170pb), A4 (168pb), A5 (165pb). Estudos tentando identificar uma associação entre polimorfismos repetidos GT dinucleotideo e esquizofrenia têm tido resultados controversos. Muitos (HAWI *et al.*, 1998; VIRGOS *et al.*, 2001; WASSINK *et al.*, 1999) têm mostrado resultados negativos. Entretanto, Krebs *et al.* (2000) relataram, em uma população francesa, um excesso de alelos longos (>172pb) em esquizofrênicos com início de doença tardio, em pacientes responsivos a neurolépticos e em não usuários de substâncias. Assim sendo, variantes do BDNF poderiam estar associadas a caracteres desenvolvimentais de esquizofrenia. Szekeres *et al.* (2003) acharam uma associação entre uma simples substituição nucleotídica (C270T) do polimorfismo do gene BDNF e esquizofrenia, que, entretanto, não se relaciona nem à escala de avaliação de sintomas positivos e negativos (PANSS), nem à escala de funcionamento global (GAF).

Até o momento, estudos entre genes codificadores de fatores neurotróficos e esquizofrenia não têm sido conclusivos. Causas aventadas seriam: a heterogeneidade da doença; a clínica da esquizofrenia ser muito variada, assim como o curso e o prognóstico; a distribuição única do polimorfismo em diferentes populações étnicas; e o efeito dos medicamentos na expressão gênica dos fatores neurotróficos. Deve ser considerado que a alteração da atividade de um fator neurotrófico devido a variações no gene pode ser compensada através da **redundância**. Um estudo de Agerman e Enfors (2003) demonstrou que alguns

neurônios podem compensar a perda de BDNF, quando o NT-3 é expresso no seu lugar. Além de variações genéticas, alterações no sistema dos fatores neurotróficos podem ser induzidas por outros patomecanismos primários, como tratamento com medicamentos, retirada dos mesmos, isquemia, hipotermia, estresse, trauma cerebral, convulsões (ANDERSSON *et al.*, 1997; BORIS MOLLER *et al.*, 1998; NUMAN *et al.*, 1998).

### **5.5 Interações entre fatores neurotróficos e drogas antipsicóticas na esquizofrenia**

Dados de modelos animais sugerem que fatores neurotróficos podem estar envolvidos em mecanismos que levam a uma condição associada a um comportamento “que lembraria a esquizofrenia” (ALOE *et al.*, 2000; LIPSKA *et al.*, 2001). Esses efeitos podem, pelo menos parcialmente, ser amainados com o tratamento com antipsicóticos, via provável interação com alguns sistemas de fatores neurotróficos.

A administração crônica de haloperidol e de risperidona diminui os níveis de BDNF em córtex frontal, occipital e hipocampo de ratos (ANGELUCCI *et al.*, 2000). Administração aguda de haloperidol reduziu a imunorreatividade do BDNF no pálido ventral de ratos (MEREDITH *et al.*, 2004). A clozapina diminui a expressão do BDNF no hipocampo de rato, mas não o fez de forma significativa em córtex (LIPSKA *et al.*, 2001). Bai *et al.* (2003) relataram que o haloperidol reduzira a expressão do RNAm

do BDNF em CA1 e em giro denteado de ratos, enquanto a olanzapina e a clozapina aumentavam a mesma expressão em CA1, CA3, giro denteado de hipocampo de ratos. Xu *et al.* (2002) e Parikh *et al.* (2004) referiram atenuação da redução da expressão do BDNF com quetiapina e olanzapina respectivamente. O tratamento eletroconvulsivo e fármacos antidepressivos, ambos utilizados na esquizofrenia, influenciaram BDNF e Trk B RNAm no cérebro de ratos (CHEN *et al.*, 2001; NIBUYA *et al.*, 1995). A estimulação dopaminérgica aumenta *in vivo* a expressão do BDNF, o que pode ser parcialmente inibido por haloperidol (OKAZAWA *et al.*, 1992). O MK-801, uma substância altamente psicomimética, usada em modelos de esquizofrenia, tem efeitos diversos em BDNF RNAm em cérebro de rato: diminui RNAm BDNF em hipocampo e em camadas superficiais do córtex, mas aumenta em células da camada cortical média e no núcleo talâmico da linha média (CASTREN *et al.*, 1993). Schramm *et al.* (1998) demonstraram que reduções nos níveis de RNAm TrkC no córtex frontal de esquizofrênicos independem da medicação, entretanto níveis de TrkC RNAm no cerebelo foram correlacionados a uso na vida de equivalentes de flufenazina. Devido ao fato do BDNF atuar em vários neurônios no SNC, a modulação dessa neurotrofina pode constituir um dos mecanismos de ação das drogas antipsicóticas (ANGELUCCI *et al.*, 2000). Estudos fisiológicos recentes demonstram que citocinas e fatores neurotróficos podem influenciar em muito a transmissão sináptica e a plasticidade via aplicação aguda e crônica (NAWA *et al.*, 2000; PIERCE e BARI, 2001). Em relação ao soro, estudos com animais (ratos) evidenciam que drogas típicas, como o haloperidol, têm uma tendência a elevar o BDNF sérico. O estudo em questão mostrou que esquizofrênicos cronicamente tratados com antipsicóticos típicos evidenciaram BDNF sérico 55% dos controles normais (TOYOOKA *et al.*, 2002). Outro estudo mostra que níveis de BDNF sérico

não se elevam após o uso de drogas antipsicóticas (PIRILDAR *et al.*, 2004). Por outro lado, Shimizu *et al.* (2003) não encontraram diferenças no BDNF sérico entre esquizofrênicos e controles. É possível que drogas antipsicóticas, particularmente drogas atípicas como clozapina e olanzapina, ativem diferentes vias de sinais de transdução, por interação com vários sistemas neurotransmissor-receptor, levando a alterações na expressão de genes alvo específicos como os que codificam fatores neurotróficos (WEINBERGER, 1995). Esse mecanismo foi mostrado para drogas antidepressivas, que ativam o Fator de Transcrição *cAMP response element binding protein* (CREB) via fosforilação e então iniciam a transcrição do gene CREB-mediado (THOME *et al.*, 2000). (fig 4)

Autor/Ano	Antipsicóticos típicos e <u>atípicos</u>	Achados em ratos/humanos
Angelucci, 2000	Haloperidol/ <u>Risperidona</u>	Haloperidol e Risperidona diminuíram de forma significativa concentrações de BDNF em córtex frontal, occipital, hipocampo e diminuíram ou aumentaram receptores TrkB em estruturas cerebrais específicas
Chlan-Fourney, 2002	Haloperidol/ <u>Risperidona/Clozapina/Ritanserina</u>	Haloperidol e Risperidona em doses altas reduziram RNAm BDNF em hipocampo significativamente. Baixas doses de Risperidona e de Clozapina foram sem efeito e ritanserina aumentou RNAm do BDNF em hipocampo
Dawson, 2001	Haloperidol	Haloperidol rapidamente (agudamente; 3 dias) reduziu o BDNF em centros de emoção e de recompensa no cérebro
Bai, 2003	Haloperidol/ <u>Olanzapina/Clozapina</u>	Haloperidol reduziu expressão do RNAm do BDNF em CA1 e em giro dentado em relação a controles. Olanzapina e Clozapina aumentaram a expressão do RNAm do BDNF em CA1, CA3, giro dentado do hipocampo de rato em relação a controles
Xu, 2002	<u>Quetiapina</u>	Pré-tratamento com Quetiapina atenuou marcadamente o

		decréscimo no BDNF, estresse induzido (proteína e imonorreatividade) em hipocampo.
Parikh, 2004	Haloperidol/ <u>Olanzapina</u>	Haloperidol significativamente reduziu o BDNF em hipocampo. O uso posterior de Olanzapina restaurou marcadamente a redução do BDNF associada ao Haloperidol em hipocampo
Lipska, 2001	Haloperidol/ <u>Clozapina</u>	Ambos reduziram a expressão do BDNF em hipocampo de ratos
Toyooka, 2002	Haloperidol	Uso de 4 semanas não reduziu BDNF em <b>soro</b> de ratos (houve tendência a elevação)
Toyooka, 2002	Típicos e <u>atípicos</u>	BDNF em <b>soro</b> de esquizofrênicos reduzido significativamente em relação a controles
Pirildar, 2004	<u>Risperidona e Clozapina</u>	BDNF no <i>baseline</i> era menor em esquizofrênicos em relação a controles. Após 6 semanas, não houve alteração nos níveis do BDNF no <b>soro</b> dos esquizofrênicos.
Shimizu, 2003	Típicos e <u>atípicos</u>	Sem diferença nos níveis <b>séricos</b> de BDNF entre esquizofrênicos sem medicação, com antipsicóticos e controles.

**Figura 4 – Esquizofrenia e Antipsicóticos: principais dados de literatura.**



## 6 PLAQUETAS E BDNF

As plaquetas começam a expressar vários fatores de crescimento após sua diferenciação, como o *Platelet Derived Growth Factor* e o *Epidermal Growth Factor* (ALITALO *et al.*, 1987; BEN-EZRA *et al.*, 1990). Entre esses, o BDNF é um dos fatores mais “enriquecidos” nas plaquetas humanas (YAMAMOTO e GOURNEY, 1990). Esses fatores são armazenados em grânulos alfa e são liberados por um processo parecido com o da liberação vesicular de neurotransmissores chamado SNARE (*soluble N-ethylmaleimidesensitive fusion protein attachment protein receptor*), dependente de cálcio (SOLLNER e ROTHMAN, 1996). Os neurônios liberam BDNF de modo regulado e constitutivo (GRIESBECK *et al.*, 1999). Alterações na liberação de BDNF são consistentes com estudos *post mortem* prévios em esquizofrenia: a expressão de várias moléculas vesiculares em sítios pré-sinápticos está alterada no cérebro de esquizofrênicos. Dentre os vários marcadores pré-sinápticos, a sinaptofisina tem sido muito investigada e sua expressão está decrescida em córtex frontal e tálamo de esquizofrênicos (EASTWOOD e HARRISON, 1995; GLANTZ e LEWIS, 1997; LANDEN *et al.*, 1999), assim como há decréscimo de sinapsina em hipocampo (BROWNING *et al.*, 1993). Alguns estudos mostram que a liberação vesicular de fatores neurotróficos poderia

estar alterada na esquizofrenia (TOYOOKA *et al.*, 2002). A evidência de que a liberação de BDNF no soro de esquizofrênicos é diminuída sugere que alguns pacientes têm uma liberação deficiente dos fatores das plaquetas que são os promotores da liberação dos fatores neurotróficos (NAKASHI *et al.*, 2000). Sabe-se que os antipsicóticos alteram a agregação plaquetária (DAS *et al.*, 1992; YAO *et al.*, 1992; TARDITO *et al.*, 2000). E mais, antipsicóticos alteram a expressão de BDNF cerebral (ANGELUCCI *et al.*, 2000). Assim, a redução da liberação de BDNF sérico poderia se dever à ação das drogas no sistema plaquetário. No entanto, estudos mostram que não (ORR *et al.*, 1981; THORUP e FOG, 1977; TOYOOKA *et al.*, 2002), mas o que realmente causa essas perturbações e de que forma isso se relaciona mais diretamente à doença ainda merece mais estudo.

## **7 OBJETIVOS DO ESTUDO**

- Investigar possíveis diferenças entre pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina, em uso de antipsicóticos típicos, e controles em relação aos níveis de BDNF séricos.
- Verificar se há relação significativa dos achados nos resultados do BDNF com as variáveis: sexo, idade, medicações, doses, tempo e gravidade de sintomas, início dos sintomas, internações e número de plaquetas.

## **8 ARTIGO**

# **REDUCED SERUM BDNF LEVELS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A STUDY ON PATIENTS ON CLOZAPINE OR TYPICAL ANTIPSYCHOTICS**

Rodrigo W. Grillo<sup>1</sup>, Gustavo L. Ottoni<sup>1</sup>, Renata Leke<sup>1</sup>, Luiz V. Portela<sup>1</sup>, Diogo R. Lara<sup>1,2</sup>

Corresponding author:

Diogo R. Lara, M.D., Ph.D.

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 6681 - Pd 12A

Porto Alegre – RS - Brazil

90619-900

Fone: 55 51 33203545

Fax: 55 51 333203612

E-mail: [drlara@pucrs.br](mailto:drlara@pucrs.br)

---

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Biociências, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

## ABSTRACT

Neurotrophic factors regulate neuronal development and synaptic plasticity, possibly playing a role in the pathophysiology of schizophrenia. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels have been found to be altered in brains and in the serum of schizophrenic patients. Also, clozapine may up-regulate BDNF expression in the brain. In the present study, we assessed serum BDNF levels in the 44 schizophrenic patients (20 on clozapine and 24 on typical antipsychotics) and of 25 healthy volunteers. Serum BDNF levels of the patients and volunteers were measured using enzyme immunoassay. Healthy controls showed significantly higher levels of BDNF compared to whole group of schizophrenic patients ( $p < 0.001$ ) as well as to the subgroups on typical antipsychotics and clozapine ( $p < 0.001$ ). BDNF values from patients on clozapine were non-significantly higher than values from patients on typical antipsychotics ( $p = 0.056$ ). Serum BDNF was strongly correlated with clozapine dose ( $r = 0.643$ ;  $p = 0.002$ ) but not with other demographic characteristics. These results reinforce previous findings of reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients and suggest a differential effect of clozapine compared to typical antipsychotics on such levels.

**Keywords:** schizophrenia, serum BDNF, clozapine, antipsychotics.

## INTRODUCTION

Growing data of epidemiological, genetic, and clinical neurobiological reports indicate that the pathophysiological origins of schizophrenia may arise from abnormalities in brain development (Marenco and Weinberger, 2000 and Arnold, 1999). Among neurotrophic factors, the brain derived neurotrophic factor (BDNF) plays an important role in the development of the central nervous system (Croll *et al.*, 1999) promoting neuronal differentiation and modulating synaptic plasticity (Nawa *et al.*, 2000). Recent data have shown that BDNF may be implicated in psychiatric disorders such as depression and schizophrenia (Altar, 1999; Nawa *et al.*, 2000). A post-mortem study has shown that BDNF levels were elevated in the corticolimbic region of schizophrenic patients (Takahashi *et al.*, 2000), although other studies do not evidence the same way (Weickert *et al.*, 2003). Typical antipsychotic drugs as haloperidol seem to reduce BDNF expression in the brain (Lipska *et al.*, 2001), but not in the serum (Toyooka *et al.*, 2002), while some evidence support that atypical drugs like olanzapine and clozapine might elevate BDNF expression in brain areas (Parikh *et al.*; 2004 and Bai *et al.*, 2003).

Serum BDNF levels in schizophrenic patients were reduced when compared to normal control volunteers (Toyooka *et al.*, 2002). Recent findings have suggested that clozapine may produce an increase in BDNF mRNA expression in rat hippocampus (Bai *et al.*, 2003). In the present study, we compared serum BDNF levels of controls with a group of schizophrenic patient on treatment with typical antipsychotics and another group of patients on clozapine.

## MATERIAL AND METHODS

Human blood was collected from 44 patients (41 schizophrenic and 3 schizoaffective patients), being 24 schizophrenic taking typical antipsychotics and 20 taking the drug clozapine (the patients were in use of the medications for at least 12 weeks). They were included by the SCID-I (structured interview for the DSM -IV). Patients with clinical diseases and other psychiatric diagnosis were not included. There was a control group, with 25 normal volunteers, with no history of psychiatry or neurologic illnesses, matched with the other 2 groups for gender and age. They were included in the study by the SCID IV-NP (for non patients). The procedures were carried out after they have provided written informed consent. All the experiments were authorized by the CONEP (the national council of ethic in research projects). Human blood was collected from all patients and healthy controls. Blood samples (10 ml) were collected in anticoagulant tubes using vacuntainer system and kept at 4°C during no more than 2 hours, when serum was isolated by centrifugation for 2000g for 15 minutes. Serum was kept at -80°C for no more that 4 months until assay.

Enzyme Immunoassay – the comercial available BDNF immunoassay system kit (Chemikine by Chemicon, Temecula, CA, USA) was used. The procedure was based on the manufacturer instructions. Briefly, antibodies generated against the human BDNF are coated in to a microplate, being used to capture the neurotrophins in the serum sample. Specific BDNF, conjugated biotine, mouse monoclonal antibodies detect the captured BDNF. After the addition of the streptavidine enzyme, the substrate and the stop solution, the amount is determinated. The standard curve and the samples are analysed in to duplicates and show a direct relation between optic

density and BDNF concentration. The coefficient of variation between the duplicate of the samples and the standard was less than 5%.

### **Statistical analysis**

Group differences regarding age, platelet number and BDNF levels (controls x patients on typical antipsychotics x patients on clozapine) were analyzed with ANOVA followed by Duncan post-hoc test. Differences between both patient groups were analyzed with Student's *t*-test. Pearson's test was used for correlating BDNF levels with all parameters. Alpha level was set at  $< 0.05$ .

## **RESULTS**

As shown in Table 1, healthy controls and schizophrenic patients on both treatment groups were comparable regarding age, gender and platelet number. The profile of schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics was also similar regarding time of disease, age of onset and number of admissions.

As shown in Figure 1, healthy controls showed significantly higher levels of BDNF compared to whole group of schizophrenic patients ( $F(3,69) = 15.19$ ;  $p < 0.001$ ) as well as to the subgroups on typical antipsychotics and clozapine ( $F = 16.37$ ;  $p < 0.001$ ). BDNF values from patients on clozapine were non-significantly higher than values from patients on typical antipsychotics ( $p = 0.056$ , Duncan post-hoc).



BDNF values were not correlated with age or platelet number in any group. In schizophrenic patients, BDNF values were significantly correlated with clozapine dose ( $r=0.643$ ;  $p=0.002$ ; Figure 2), but not with typical antipsychotic dose ( $r=0.26$ ;  $p=0.22$ ), illness duration, age of onset or number of admissions ( $p > 0.1$ ).

## DISCUSSION

Our study showed that the serum levels of BDNF in the control group were significantly higher compared to whole group of schizophrenic patients as well as to the subgroups on typical antipsychotics and clozapine. Besides a trend for higher BDNF levels in the clozapine group compared to patients on typical antipsychotics, BDNF values were significantly correlated with clozapine dose. However, since clozapine use is restricted to refractory patients, the observed trend could reflect differences in the sample, rather than a drug effect. In contrast to Toyooka *et al.* (2002), we did not find a correlation between platelet number and serum BDNF values.

Our results are in general agreement with the studies by Pirildar *et al.* (2004) and Toyooka *et al.* (2002), who found decreased serum BDNF levels in treated schizophrenic patients. However, Shimizu *et al.* (2003) failed to find such difference in both medicated and unmedicated patients. Importantly, Pirildar *et al.* (2004) found that antipsychotic treatment for 6 weeks (most patients on risperidone, only 3 patients treated with clozapine) did not influence serum BDNF levels compared to drug-free

levels. Therefore, the present data suggest that antipsychotic treatment is not associated with increases in serum BDNF levels, perhaps with the exception of clozapine as seen in the present study.

Regarding the effects of antipsychotics on brain BDNF, Bai *et al.* (2003) showed that chronic treatment with haloperidol down-regulated, whereas clozapine upregulated BDNF mRNA expression in the rat hippocampus. In contrast, Lipska *et al.* (2001) found decreased hippocampal mRNA expression with both haloperidol and clozapine treatment in rats. Post-treatment with the atypical antipsychotic olanzapine markedly restored reductions in both BDNF and TrkB receptors in hippocampus associated with haloperidol treatment. Also, Xu *et al.* (2002) showed that pretreatment with quetiapine prevented stress-induced decrease in levels of BDNF protein. It is noteworthy that clozapine differs drastically from typical antipsychotics on potency of D2 receptor blockade (Kapur and Seeman, 2001), which may be relevant since levodopa increases mRNA expression, which is partly blocked by haloperidol coadministration (Okazawa *et al.*, 2002). Recently, Hong *et al.* (2003) showed a modest association between clozapine response and a polymorphism of the BDNF gene. Thus, despite some inconsistency, these results suggest that atypical antipsychotics may favorably modulate BDNF expression

In conclusion, our results corroborate previous findings that schizophrenic patients have lower serum BDNF levels and that clozapine may attenuate such alteration. Further studies, preferably prospective, are warranted to confirm such findings.

**Acknowledgments:** this study was supported by CNPq.

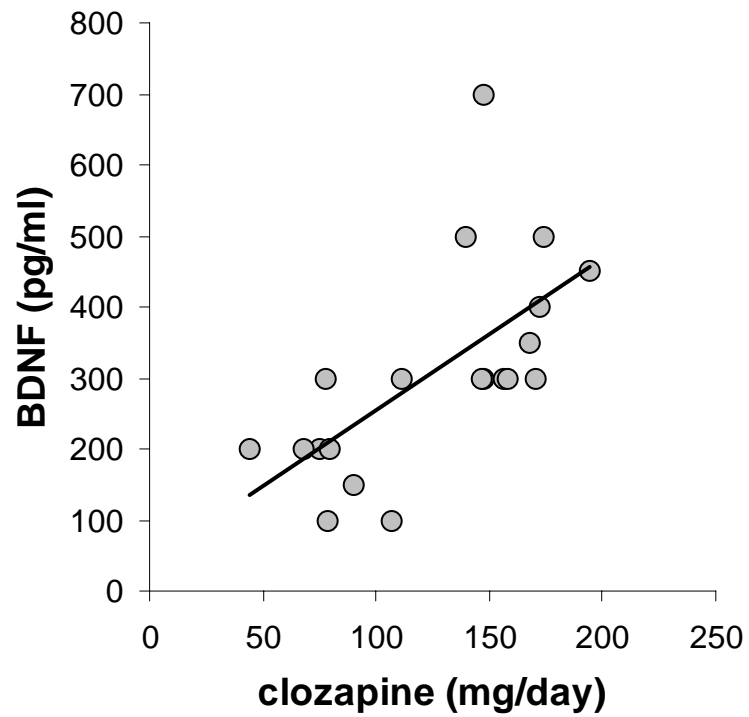
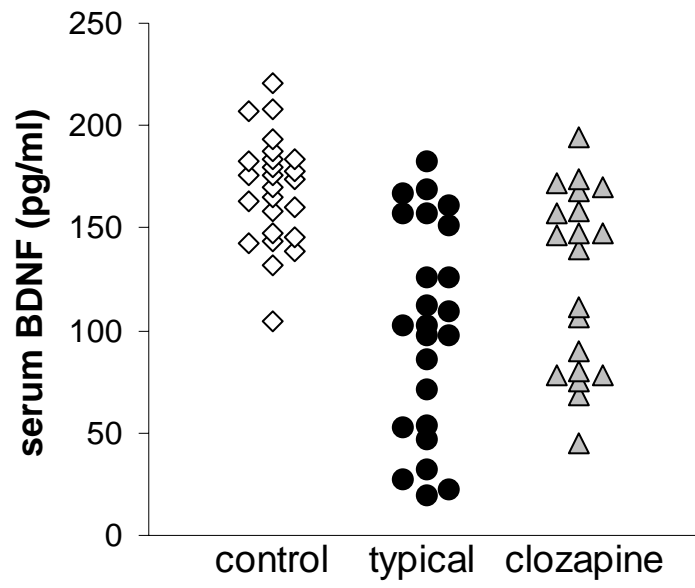
## Legends

**Figure 1.** Dot-plot of serum BDNF levels in controls and schizophrenic patients. Horizontal lines indicate mean levels. Mean  $\pm$  SD serum BDNF values for controls =  $168.8 \pm 26.3$ , clozapine group =  $125.4 \pm 44.5$ , typical =  $101.3 \pm 51.6$  pg/ml. Data were analyzed with ANOVA and indicate a statistical difference to control group ( $p < 0.001$ ).

**Figure 2.** Pearson's correlation between serum BDNF levels and daily dose of clozapine. Calculated  $r = 0.643$ ;  $p = 0.002$ . There is an overlap of two subjects taking 300 mg of clozapine with BDNF values of 2.4 pg/ml.

**Table 1. Demographic data of the sample**

	Controls (n=25)	Typicals (n=24)	Clozapine (n=20)	p
Age	34.12 ± 13.1	35.5 ± 9.5	35.5 ± 8.4	0.87
Gender (M/F)	12/13	10/14	9/11	
Platelets	238520 ± 49376	239875 ± 67579	229700 ± 59242	0.83
Illness duration (years)	-	13.5 ± 8.8	13.4 ± 8.5	0.72
Age of onset	-	22.3 ± 5.3	21.7 ± 4.4	0.23
Hospital admissions	-	3.2 ± 3.9	5.4 ± 9.4	0.10
Antipsychotic dose (chlorpromazine equivalents)	-	349 ± 205	308 ± 148	0.52



## REFERENCES

- Altar CA. Neurotrophins and depression. Trends in Pharmacological Science. 1999 20, 59-61.
- Arnold SE. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. Dev Psychopathol. 1999 Summer;11(3):439-56.
- Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. J Neurosci Res. 2003 Jan 1;71(1):127-31.
- Croll SD, Suri C, Compton DL, Simmons MV, Yancopoulos GD, Lindsay RM, Wiegand SJ, Rudge JS, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. Neuroscience. 1999;93(4):1491-506
- Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. Neurosci Lett. 2003 Oct 9;349(3):206-8.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry. 2001 Mar;158(3):360-9.
- Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. Eur J Neurosci. 2001 Jul;14(1):135-44.
- Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. Dev Psychopathol. 2000 Summer;12(3):501-27
- Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia--support for the developmental model. Mol Psychiatry. 2000 Nov; 5(6):594-603.
- Okazawa H, Murata, Wanatabe M, Kamei M, Kanazawa. Dopaminergic stimulation up regulates the in vivo expression of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the striatum. FEBS Lett 1992 313:138 –142.
- Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. Neurosci Lett. 2004 Feb 12;356(2):135-9.

Pirildar S, Gonul AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Jul;28(4):709-13

Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. Neurosci Lett. 2003 Nov 13;351(2):111-4.

Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. Mol Psychiatry. 2000 May;5(3):293-300.

Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2002 Jul 31;110(3):249-57

Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Mol Psychiatry. 2003 Jun;8(6):592-610

Xu H, Qing H, Lu W, Keegan D, Richardson JS, Chlan-Fourney J, Li XM. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. Neurosci Lett. 2002 Mar 15;321(1-2):65-8.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se dizer que a esquizofrenia seria o resultado de alterações neurodesenvolvimentais (por exemplo, genéticas) (ASHE *et al.*, 2001). A hipótese neurodesenvolvimental postula que o mau desenvolvimento estrutural de regiões cerebrais, que podem incluir alterações em migração celular, desconexões e alterações em plasticidade neural, são fatores importantes na patogênese da esquizofrenia (AKBARIAN *et al.*, 1993).

Fatores neurotróficos estão envolvidos em diferenciação e sobrevivência neuronal (BIRLING e PRICE, 1995) e regulação de atividade sináptica (ALTAR *et al.*, 1997), mantendo a plasticidade cerebral (PRAKASH *et al.*, 1996). Alterações na sua expressão ou funcionamento podem levar a alterações de desenvolvimento neural, a desconexões, a déficits migracionais, fatores esses, que estão envolvidos na patofisiologia da esquizofrenia.

O nosso estudo evidenciou que pacientes esquizofrênicos apresentaram valores de BDNF, em soro, significativamente mais baixos do que os valores de BDNF em soro apresentados pelos controles normais. Houve uma tendência a uma



correlação no grupo de esquizofrênicos em uso de clozapina (valores mais altos comparados com o grupo em uso de típicos), assim como houve uma correlação com a dose de clozapina. Tal resultado foi de encontro à literatura, ou seja, outros estudos também relataram que esquizofrênicos apresentam níveis em soro de BDNF menores quando comparados a controles normais (TOYOOKA *et al.*, 2002; PIRILDAR *et al.*, 2004).

Em relação a achados sobre o BDNF, seja em nível cerebral quanto em soro, tem-se que, em nível cerebral, os mesmos não apresentam boa consistência, nem uniformidade na literatura atual. Em modelos animais de esquizofrenia precipitados por dano hipocampal ventral neonatal, Lipska *et al.* (2001) determinaram que a expressão do RNAm do BDNF estava reduzida no giro denteado e em córtex pré-frontal. Em estudos *post mortem*, Takahashi *et al.* (2000) determinaram que os níveis de BDNF estavam elevados em córtex cingular anterior e hipocampo de esquizofrênicos. Durany *et al.* (2001) encontrou que havia um aumento, o que era significativo, dos níveis de BDNF em áreas corticais e uma redução dessa neurotrofina em hipocampo quando comparados a controles normais. Como se observa, os resultados dos principais estudos são conflituosos. Explicações para um decréscimo na expressão da neurotrofina BDNF em nível cerebral de esquizofrênicos poderia ser justificada por apresentarem, esses indivíduos, alterações, de acordo com a teoria neurodesenvolvimental e neurotrófica, na neuroplasticidade cerebral (redução de sinapses, de neurônios), culminando com uma identificação, em regiões cerebrais, de decréscimo na expressão de neurotrofinas como o BDNF (LIPSKA *et al.*, 2001). Em contraposição, estudos que determinaram aumentos da neurotrofina BDNF em áreas cerebrais buscam justificar

tal achado assumindo que existe uma alteração, uma dificuldade, uma diminuição na liberação do BDNF do SNC (TAKAHASHI *et al.*, 2000). Desse modo, haveria um *pool* aumentado na neurotrofina, indicando um aumento da mesma. De qualquer forma, uma explicação mais conclusiva e consistente para tais achados exige outros estudos.

Em relação aos achados em nível sérico, há estudos que mostram que esquizofrênicos apresentam valores de BDNF inferiores quando comparados a controles (TOYOOKA *et al.*, 2002; PIRILDAR *et al.*, 2004) e outros que não evidenciam tais achados (SHIMIZU *et al.*, 2003). Variáveis como uso de antipsicóticos e número de plaquetas podem ter alguma influência em tais achados. Sabe-se que as plaquetas contêm boa quantidade de BDNF (YAMAMOTO e GURNEY, 1990). O achado de que esquizofrênicos apresentam índices menores de BDNF sérico, podendo representar uma menor liberação das plaquetas em soro, sugere que esses pacientes apresentem uma liberação deficiente do BDNF das plaquetas. Alguns trabalhos também referem que antipsicóticos podem alterar a agregação plaquetária (ORR *et al.*, 1981; THORUP e FOG, 1977). No entanto, observaram que o efeito das drogas na agregação plaquetária não poderia explicar esses achados (ORR *et al.*, 1981; THORUP e FOG, 1977). Com relação a efeito de antipsicóticos nos níveis séricos de BDNF, Toyooka *et al.* (2002) demonstraram que o haloperidol não reduziu os níveis da neurotrofina em soro de ratos. Em humanos, Pirildar *et al.* (2004) não relataram aumentos de BDNF em soro de esquizofrênicos com tratamento com risperidona e clozapina (3 pacientes apenas), do mesmo modo que Shimizu *et al.* (2003).

O nosso estudo mostrou uma tendência a um aumento nos níveis de BDNF em soro de esquizofrênicos em uso de clozapina quando comparados aos em uso de antipsicóticos típicos.

A regulação da expressão do BDNF poderia representar e explicar um possível mecanismo de ação para os antipsicóticos: como se sabe, divide-se os antipsicóticos em duas classes; a dos típicos, com ação via bloqueio de receptores dopaminérgicos, ação em sintomas positivos, alta propensão para sintomas extrapiramidais; e a classe dos atípicos, com ação via bloqueio de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, agindo em sintomas positivos e negativos e com pouca propensão para causar sintomas extrapiramidais (MELTZER, 2002). Com relação a uso de antipsicóticos e BDNF, a literatura evidencia de maneira mais consistente que antipsicóticos típicos, como o haloperidol, levariam, em nível cerebral, a uma redução nos níveis de BDNF (ANGELUCCI *et al.*; 2000; BAI *et al.*, 2003). Assim sendo, surge a possibilidade de que o BDNF possa estar envolvido no mecanismo de ação de tais drogas, assim como no mecanismo de ação de drogas atípicas. Em relação a antipsicóticos atípicos, existem estudos, entre os quais um com clozapina (BAI *et al.*, 2003), que mostram que tais fármacos aumentariam a expressão do BDNF em áreas cerebrais, diferentemente dos antipsicóticos típicos.

Em parte, os efeitos discrepantes na expressão do BDNF (RNAm) entre as classes de antipsicóticos podem estar relacionados à intensidade do bloqueio dopaminérgico. Relatou-se que administração exógena de levodopa (agonista dopaminérgico) aumenta a expressão do BDNF (RNAm), ação bloqueada pela coadministração de haloperidol (OKASAWA *et al.*, 1992). Ou seja, a estimulação

dopaminérgica associa-se à síntese de BDNF e a ação de bloqueio associa-se à redução da expressão da neurotrofina. Drogas atípicas como clozapina e olanzapina dissociam-se rapidamente de receptores D2 e permitem uma neurotransmissão dopaminérgica normal (KAPUR e REMINGTON, 2001). No entanto, o bloqueio de receptores 5HT2A poderia também estar relacionado a essas diferenças (VAIDYA *et al.*, 1997).

Em resumo, a literatura aponta para alterações em BDNF na esquizofrenia, mas com alguns dados ainda inconsistentes em nível cerebral. Quanto ao soro, nossos resultados corroboram a idéia de uma diminuição do BDNF na esquizofrenia e um efeito diferencial da clozapina nesse parâmetro em relação a outros fármacos típicos.

## REFERÊNCIAS

ADLER, L. E.; OLINCY A.; CAWTHRA, E. M.; McRAE, K. A.; HARRIS, J. G.; NAGAMOTO, H. T.; WALDO, M. C.; HALL, M. H.; BOWLES, A.; WOODWARD, L.; ROSS, R. G.; FREEDMAN, R. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1822-8.

AGERMAN, K.; ERNFORS, P. Differential influence of BDNF and NT-3 on the expression of calcium binding proteins and neuropeptide Y in vivo. *Neuroreport* 2003;14:2183-7.

AKBARIAN, S.; BUNNEY, W.E.; POTKIN, S. G.; WIGAL, S. B.; HAGMAN, J. O.; SANDMAN, C. A. *et al.* Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:169-77.

AKBARIAN, S.; KIM, J. J.; POTKIN, S. G.; HETRICK, W. P.; BUNNEY JUNIOR, W. E.; JONES, E. G. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996;53:425-36.

AKIL, M.; LEWIS, D. A. The cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1997;154:1010-2.

ALBUS, M.; SCHERER, J.; HUEBER, S.; LECHLEUTHNER, T.; KRAUS, G. ZAUSINGER, S. *et al.* The impact of familial loading on gender differences in age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 89:132-4.

ALDERSON, R. F.; ALTERMAN, A. L.; BARDE, Y. A.; LINDSAY, R. M. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron* 1990;5:297-306.

ALITALO, R.; ANDERSSON, L. C.; BETSHOLTZ, C.; NILSSON, K.; WESTERMARK, B.; HELDIN, C. H.; ALITALO, K. Induction of platelet-derived growth factor gene expression during megakaryoblastic and monocytic differentiation of human leukemia cell lines. *The EMBO Journal* 1987;6,1213-18.

ALOE, L.; IANNITELLI, A.; ANGELUCCI, F.; BERSANI, G.; FIORE, M. Studies in animal models and humans suggesting a role of nerve growth factor in schizophrenia-like disorders. *Behav Pharmacol* 2000;11:235-42.

ALTAR, C. A. Neurotrophins and depression. *Trends in Pharmacological Science* 1999;20:59-61.

ALTAR, C. A.; CAI, N.; BLIVEN, T.; JUHASZ, M.; CONNER, J. M.; ACHESON, A. L. *et al.* Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 1997;389:856-60.

ALTAR, C. A.; CRIDEN, M. R.; LINDSAY, R. M.; DiSTEFANO, P. S. Characterization and topography of high affinity <sup>125</sup>I-neurotrophin-3 binding to mammalian brain. *J Neurosci* 1993;13:733-43.

ANDERSON, S.; VOLK, D. W.; LEWIS, D. A. Increased density of microtubule-associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophr. Res.* 1996;19:111-9.

ANDERSSON, H.; LINDQVIST, E.; OLSON, L. Down regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in adult rat brain after acute administration of methylmercury. *Mol Chem Neuropathol* 1997;31:225-33.

ANGELUCCI, F.; MATHE, A. A.; ALOE, L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrKB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res* 2000;60:783-94.

APFEL, S. C. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol* 1999;9:393-413.

ARNOLD, S. E. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Dev Psychopathol.* 1999;11:439-56.

ARNOLD, S. E.; HYMAN, B. T.; VAN HOESEN, G. W.; DAMASIO, A. R. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:625-32.

ASHE, P. C.; BERRY, M. D.; BOULTON, A. A. Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:691-707.

BAI, O.; CHLAN-FOURNEY, J.; BOWEN, R.; KEEGAN, D.; LI, X. M. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res.* 2003;71:127-31.

BARBACID, M. Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:148-55.

BARTRUP, J. T.; MOORMAN, J. M.; NEWBERRY, N. R. BDNF enhances neuronal growth and synaptic activity in hippocampal cell cultures. *Neuroreport* 1997;8:3791-4.

BARTZOKIS, G.; BECKSON, M.; LU, P. H.; NEUCHTERLEIN, K. H.; EDWARDS, N. *et al.* Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001;58:461-5.

BENES, F. M.; SORENSEN, I.; BIRD, D. E. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1991;17:597-608.

BENES, F. M.; BERRETTA, S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001, 25:1-27.

BEN-EZRA, J.; SHEIBANI, K.; HWANG, D. L.; LEV-RAN, A. Megakaryocyte synthesis is the source of epidermal growth factor in human platelets. *American Journal of Pathology* 1990;137:755-9.

BIRLING, M. C.; PRICE, J. Influence of growth factors on neuronal differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:878-84.

BOGERTS, B.; LIEBERMAN, J. A.; ASHTARI, M.; BILDER, R. M.; DEGREEF, G.; LERNER, G. *et al.* Hippocampus-amygdale volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;33:236-46.

BORIS-MOLLER, F.; KAMME, F.; WIELOCH, T. The effect of hypothermia on the expression of neurotrophin mRNA in the hippocampus following transient cerebral ischemia. *Mol Brain Res* 1998;63:163-73.

BOURQUE, M. J.; TRUDEAU, L. E. GDNF enhances the synaptic efficacy of dopaminergic neurons in culture. *Eur J Neurosci* 2000;12:3172-80.

BROWN, A. S.; COHEN, P.; GREENWALD, S.; SUSSER, E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am. J. Psychiatry* 2000;157:438-43.

BROWNING, M. D.; DUDEK, E. M.; RAPIER, J. L.; LEONARD, S.; FREEDMAN, R. Significant reductions in synapsin but not synaptophysin specific activity in the brains of some schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1993;34:529-35.

BUCHANAN, R. W.; VLADAR, K.; BARTA, P. E.; PEARLSON, G. D. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1049-55.

BUKA, S. L.; TSUANG, M. T.; LIPSITT, L. P. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993;50:151-6.

BUSNELLO, E. D.; PEREIRA, M. O.; KNAPP, W. P.; SALGADO, C. A.; TABORDA, J. G. V.; KNIJNIK, L. *et al.* Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *J Bras Psiquiatr* 1993;32:55-60.

CALDWELL, M. A.; HE, X.; WILKIE, N.; POLLACK, S.; MARSHALL, G.; WAFFORD, K. A. *et al.* Growth factors regulate the survival and fate of cells derived from human neurospheres. *Nat Biotechnol* 2001;19:475-9.

CANNON, M.; COTTER, D.; COFFEY, V. P.; SHAM, P. C.; TAKEI, N. *et al.* Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *Br. J. Psychiatry* 1996;168:368-71.

CANNON, T. D. On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *Int. Rev. Psychiatry* 1997;9:387-97.



CARPENTER, W. T.; BUCHANAN, R. W. Esquizofrenia: introdução e panorama geral. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. (eds.). *Tratado de psiquiatria*. Trad. Andrea Callefi et al. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 1999, p. 959-972.

CASSACIA-BONNEFIL, P.; GU, C.; CHAO, M. V. Neurotrophins in cell survival/death decisions. *Adv Exp Med Biol* 1999;468:275-82.

CASTREN, E.; BERZAGHI, M.; LINDHOLM, D.; THOENEN, H. Differential effects of MK-801 on brain-derived neurotrophic factor mRNA levels in different regions of the rat brain. *Exp Neurol* 1993;122:244-52.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:299-309.

CHAO, M. V. Hempstead BL. p75 and trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci* 1995;18:321-6.

CHEN, B.; DOWLATSHAHI, D.; MACQUEEN, G. M.; WANG, J. F.; YOUNG, L. T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-5.

CHENG, B.; MATTSON, M. P. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res* 1994;640:56-67.

CHLAN-FOURNEY, J.; ASHE, P.; NYLEN, K.; JUORIO, A. V.; LI, X. M. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res.* 2002;954:11-20.

CHUA, S. E.; MURRAY, R. M. The neurodevelopment theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Ann. Med.* 1996;28:547-55.

COHEN, B. M.; WAN, W. The thalamus as a site of action of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1996;153:104-6.

COREY-BLOOM, J.; JERNIGAN, T.; ARCHIBALD, S.; HARRIS, M. J.; JESTE, D. V. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:447-9.

CROLL, S. D.; SURI, C.; COMPTON, D. L.; SIMMONS, M. V.; YANCOPOULOS, G. D.; LINDSAY, R. M.; WIEGAND, S. J.; RUDGE, J. S.; SCHARFMAN, H. E. Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuroscience*. 1999;93:1491-506

DAS, I.; ESSALI, M. A.; BELLEROCHE, J.; HIRSCH, S. R. Inositol phospholipid turnover in platelets of schizophrenic patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1992;46:65-6.

DAVID, A. S.; MALMBERG, A.; BRANDT, L.; ALLEBECK, P.; LEWIS, G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol. Med.* 1997;27:1311-23.

DAVIDSON, M.; REICHENBERG, A.; RABINOWITZ, J.; WEISER, M.; KAPLAN, Z.; MARK, M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am. J. Psychiatry* 1999;156:1328-35.

DAWSON, N. M.; HAMID, E. H.; EGAN, M. F.; MEREDITH, G. E. Changes in the pattern of brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the rat brain after acute and subchronic haloperidol treatment. *Synapse*. 2001 Jan;39(1):70-81.

DECHANT, G.; RODRÍGUEZ-TÉBAR, A.; BARDE, Y. A. Neurotrophin receptors. *Prog Neurobiol* 1994;42:347-52.

DE JONG, A.; GIEL, R.; SLOOFF, C.J.; WIERSMA, D. Social disability and outcome in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1985;147:631-6.

DONE, D. J.; JOHNSTONE, E. C.; FRITH, C. D.; GOLDING, J.; SHEPHERD, P. M.; CROW, T. J. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *Br. Med. J.* 1991;302:1576-80

DURANY, N.; MICHEL, T.; ZÖCHLING, R.; BOISSEL, K. W.; CRUZ-SANCHEZ, F. F.; RIEDERER P. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001;52:79-86.

EASTWOOD, S. L.; HARRISON, P.J. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunautoradiography. *Neuroscience* 1995;69,339-43.

FATEMI, S. H.; EARLE, J. A.; McMENOMY, T. Reduction in reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol. Psychiatry* 2000;5:654-63.

FEINBERG, I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatry Res.* 1982;17:319-34.

FISH, B.; MARCUS, J.; HANS, S. L.; AUERBACH, J. G.; PERDUE, S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992;49:221-35.

FRANZEK, E.; BECKMANN, H. A study of genetic heterogeneity in schizophrenia. *Int Psychiatry Today* 1995;4:9-12.

GEDDES, J. R.; LAWRIE, S. M. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 1995;167:786-93.

GILMORE, J. H.; JARSKOG, L. F.; LINDGREN, J. C.; MCEVOY, J. P.; XIAO, H. Neurotrophin-3 levels in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia or medical illness. *Psychiatry Res* 1997;73:109-13.

GLANTZ, L. A.; LEWIS, D. A. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:660-9.

GOTTESMAN, I. I. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman Gottesman II, Bertelsen A., 1991.

GOTTESMAN, I. I.; BERTELSEN, A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischers's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989;46:867-72

GRECH, A.; TAKEI, N.; MURRAY, R. M. Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1997;26:121-5.

GREEN, M. F.; SATZ, P.; CHRISTENSON, C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr. Bull.* 1994;20:433-40.

GRIESBECK, O.; CANOSSA, M.; CAMPANA, G.; GARTNER, A.; HOENER, M.C.; NAWA, H.; KOLBECK, R.; THOENEN, H. Are there differences between the secretion characteristics of NGF and BDNF? Implications for the modulatory role of neurotrophins in activity-dependent neuronal plasticity. *Microscopy Research and Technique* 1999;45:262-75.

GUIDOTTI, A.; AUTA, J.; DAVIS, J. M.; GEREVINI, V. D.; DWIVEDI, Y. *et al.* Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57:1061-9.

HAWI, Z.; STRAUB, R. E.; O'NEILL, A.; KENDLER, K. S.; WALSH, D.; GILL, M. No linkage or linkage disequilibrium between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dinucleotide repeat polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Psychiatry Res* 1998;81:111-6.

HECKERS, S.; RAUCH, S. L.; GOFF, D.; SAVAGE, C. R.; SCHACTER, D. L.; FISCHMAN, A. J. *et al.* Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1:266-7.

HEINSEN, H.; GOSSMANN, E.; RUB, U.; EISNEMENGER, W.; BAUER, M. *et al.* Variability in the human entorhinal region may confound neuro-psychiatric diagnoses. *Acta Anat.* 1996;157:226-37.

HERESCO-LEVY, U.; JAVITT, D. C.; ERMILOV, M.; MORDEL, C.; SILIPO, G.; LICHTENSTEIN, M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:29-36.

HERNANDEZ, I.; SOKOLOV, B. P. Abnormal expression of serotonin transporter mRNA in the frontal and temporal cortex of schizophrenics. *Mol Psychiatry*. 1997 Jan;2(1):57-64.

HOFER, M.; PAGLIUSI, S. R.; HOHN, A.; LEIBROCK, J.; BARDE, Y. A. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9:1459-64.

HONG, C. J.; YU, Y. W.; LIN, C. H.; TSAI, S. J. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2003;349:206-8.

HORTON, A. R.; DAVIS, A. M.; BUJBELLO, A.; BARTLETT, P. MURPHY, M. Leukemia inhibitory factor and ciliary neurotrophic factor in sensory neuron development. *Perspect Dev Neurobiol* 1996;4:358.

HUTTENLOCHER, P. R. Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979;163:195-205.

INGRAHAM, L. J.; KETY, S. S. Adoption studies of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2000;97:18-22.

IP, N. Y.; LI, Y.; YANCOPOULOS, G. D.; LINDSAY, R. M. Cultured hippocampal neurons show responses to BDNF, NT-3, and NT-4, but not NGF. *J Neurosci* 1993;13:394-405.

IRITANI, S.; NIIZATO, K.; NAWA, H.; IKEDAS, K.; EMSOON, P. C. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:801-7.

JABLENSKY, A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000;250:274-85.

JACOBSEN, L. K.; GIEDD, J. N.; RAJAPAKSE, J. C.; HAMBURGER, S. D.; VAITUZIS, A. C.; FRAZIER, J. A. *et al.* Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;68:77-86.

JAKOB, H.; BECKMANN, H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J. Neural Transm.* 1986;65:303-26

JOCKERS-SCHERUBL, M. C.; MATTHIES, U.; DANKER-HOPFE, H.; LANG, U. E.; MAHLBERG, R.; HELLWEG, R. Chronic cannabis abuse raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naive schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2003;17:439-45.

JONES, P. B.; RANTAKALLIO, P.; HARTIKAINEN, A. L.; ISOHANNI, M.; SIPILA, P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am. J. Psychiatry* 1998;155:355-64.

JONES, P.; RODGERS, B.; MURRAY, R.; MARMOT, M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.

KAPUR, S.; REMINGTON, G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-17.

KAPUR, S. A new framework for investigating antipsychotic action: lessons from PET imaging. *Molecular Psychiatry* 1998;3:135-140.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:360-9.

KETY, S. S.; ROSENTHAL, D.; WENDER, P. H.; SCHULSINGER F. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am. J. Psychiatry* 1971;128:82-6.

KINON, B. J.; LIEBERMAN, J. A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996;2-34.

KLYUSHNIK, T. P.; DANILOVSKAYA, E. V.; VATOLKINA, O. E.; TURKOVA, I. L.; TSUTSUL'KOVSKAYA, M. Y.; ORLOVA V. A. *et al.* Changes in the serum levels of autoantibody to nerve growth factor in patients with schizophrenia. *Neurosci Behav Physiol* 1999;29:355-7.

KOKAIA, Z.; METSIS, M.; KOKAIA, M.; ELMER, E.; LINDVALL, O. Co-expression of TrkB and TrkC receptors in CNS neurons suggests regulation by multiple neurotrophins. *Neuroreport* 1995;6:769-72.

KONRADI, C.; HECKERS, S. Haloperidol-induced Fos expression in striatum is dependent upon transcription factor cyclic AMP response element binding protein. *Neuroscience* 1995;65:1051-61.

KONRADI, C.; HECKERS, S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:729-42.

KORNHUBER, J.; MACK-BURKHARDT, F.; RIEDERER, P.; HEBENSTREIT, G. F.; REYNOLDS, G. P.; ANDREWS, H. B. *et al.* [3H]MK-801 binding sites in post-mortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm* 1989;77:231-6.

KORSCHING, S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci* 1993;13:2739-48.

KREBS, M. O.; GUILLIN, O.; BOURDELL, M. C.; SCHWARTZ, J. C.; OLIE, J. P.; POIRIER, M. F. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000;5:558-62.

KREMEN, W. S.; BUKA, S. L.; SEIDMAN, L. J.; GOLDSTEIN, J. M.; KOREN, D.; TSUANG, M. T. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 1998;155:672-7.

KRIMER, L. S.; HERMAN, M. M.; SAUNDERS, R. C.; BOYD, J. C.; HYDE, T. M. *et al.* A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb. Cortex* 1997;7:732-39.

KRYSTAL, J. H.; ANAND, A.; MOGHADDAM, B. Effects of NMDA receptor antagonists: implications for the pathophysiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:663-4.

KUNUGI, H.; NANKO, S.; MURRAY, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br. J. Psychiatry* 2001;178:25-29.

LAHTI, R. A.; ROBERTS, R. C.; COCHRANE, E. V.; PRIMUS, R. J.; GALLAGER, D. W.; CONLEY, R. R.; TAMMINGA, C. A. Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a [3H]NGD-94-1 study. *Mol Psychiatry*. 1998;3:528-33.

LANDEN, M.; DAVIDSSON, P.; GOTTFRIES, C. G.; GRENFELDT, B.; STRIDSBERG, M.; BLENNOW, K. Reduction of the small synaptic vesicle protein synaptophysin but not the large dense core chromogranins in the left thalamus of subjects with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999;46:1698-1702.

LANE, A.; LARKIN, C.; WADDINGTON, J. L.; O'CALLAGHAN, E. Dysmorphic features and schizophrenia. In: WADDINGTON, J. L.; BUCKLEY, P. F. (eds.). *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia*. Georgetown, TX: Landes, 1996, p. 79-94.

LARA, D. R.; ABREU, P. B. Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. (eds.). *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2000, p. 109-17.

LARUELLE, M.; ABI-DARGHAM, A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 1999;13:358-371.

LAUER, M.; BECKMANN, H.; SENITZ, D. Increased frequency of dentate granule cells with basal dendrites in the hippocampal formation of schizophrenics. *Psychiatry Res* 2003;122:89-97.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin Secretion: current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology* 2003;69:341-74.

LEVEQUE, J. C.; MACIAS, W.; RAJADHYAKSHA, A.; CARLSON, R. R.; BARCZAK, A.; KANG, S. *et al.* Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 2000;20:4011-20.

LEWIS, D. A.; LIEBERMAN, J. A. Catching up on schizophrenia: natural history and neuro-biology. *Neuron* 2000;28:325-34.

LINDSAY, R. M.; WIEGAND, S. J.; ALTAR, C. A.; DISTEFANO, P. S. Neurotrophic factors: from molecule to man. *TINS* 1994;17:182-9.

LINDSTROM, L. H.; GEFVERT, O.; HAGBERG, G.; LUNDBERG, T.; BERGSTROM, M.; HARTVIG, P. *et al.* Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999;46:681-8.

LIPSKA, B. K.; KHAING, Z. Z.; WEICKERT, C. S.; WEINBERGER, D. R. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001;14:135-44.

LUTS, A.; JONSSON, S. A.; GULDBERG-KJAER, N.; BRUN, A. Uniform abnormalities in the hippocampus of five chronic schizophrenic men compared with age-matched controls. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:60-4.

MALMBERG, A.; LEWIS, G.; DAVID, A.; ALLEBECK, P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1998;172:308-13.



MANESS, L. M.; KASTIN, A. J.; WEBER, J. T.; BANKS, W. A.; BECKMAN, B. S.; ZADINA, J. E. The neurotrophins and their receptors: structure, function and neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:143-59.

MARCELIS, M.; NAVARRO-MATEAU, F.; MURRAY, R.; SELTEN, J. P.; VAN OS, J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol. Med.* 1998;28:871-79.

MARCUS, J.; HANS, S. L.; AUERBACH, J. G.; AUERBACH, A. G. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem infant development study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993;50:797-809.

MARENCO, S.; WEINBERGER, D. R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev. Psychopathol.* 2000;12:501-27.

McNEIL, T. F.; CANTOR-GRAAE, E.; ISMAIL, B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 2000a;31:166-78.

McNEIL, T. F.; CANTOR-GRAAE, E.; WEINBERGER, D. R. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000b;157:203-12.

MEDNICK, S. A.; MACHON, R. A.; HUTTUNEN, M. O.; BONETT, D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988;45:189-92.

MELTZER, H. Y. Action of atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2002;159:153-4; author reply 154-5.

MELTZER, H. Y. Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci.* 1995;3(2):64-75.

MEREDITH, G. E.; SWITZER, R. C.; NAPIER, T. C. Short-term D2-receptor blockade induces synaptic degeneration, reduces levels of tyrosine hydroxylase and brain-derived neurotrophic factor, and enhances D2-mediated firing in the ventral pallidum. *Brian Res* 2004;995:14-22.

MILLIGAN, C. E.; LEVITT, P.; CUNNINGHAM, T. J. Brain macrophages and microglia respond differently to lesions of the developing and adult visual system. *J. Comp. Neurol.* 1991;314:136-46.

MORGAN, V.; CASTLE, D.; PAGE, A.; FAZIA, S.; GURRIN, L. *et al.* Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect. *Schizophr. Res.* 1997;26:25-39.

MORTENSEN, P. B.; PEDERSEN, C. B.; WESTEGAARD, T.; WOHLFAHRT, J.; EWALD, H. *et al.* Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:603-8.

MUGLIA, P.; VICENTE, A. M.; VERGA, M.; KING, N.; MACCIARDI, F.; KENNEDY, J. L. Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:146-7.

MURAGAKI, Y.; TIMOTHY, N.; LEIGHT, S.; HEMPSTEAD, B. L.; CHAO, M. V.; TROJANOWSKI, J. Q. *et al.* Expression of TrK receptors in the developing and adult human central and peripheral nervous system. *J Comp Neurol* 1995; 356:387-97.

MURASE, K.; IGARASHI, K.; HAYASHI, K. Neurotrophin-3 levels in the developing rat nervous system and in human samples. *Clin Chim Acta* 1994;227:23-6.

MURRAY, R. M.; O'CALLAGHAN, E.; CASTLE, D. J.; LEWIS, S. W. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1992;18:319-32.

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. *The global burden of disease.* Harvard School of Public Health, 1996.

NAKHASHI, T.; FUJIMURA, H.; ALTAR, C. A.; LI, J.; KAMBAYASHI, J.; TANDON, N. N.; SUN, B. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Letters* 2000;470:113-117.

NAWA, H.; TAKAHASHI, M.; PATTERSON, P. H. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000;5:594-603.

NEWMAN, S. C.; BLAND, R. C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-45.

NIBUYA, M.; MORINOBU, S.; DUMAN, R. S. Regulation of BDNF and TrkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539-47.

NUMAN, S.; LANE-LADD, S. B.; ZHANG, L.; LUNDGREN, K. H.; RUSSELL, D. S.; SEROOGY, K. B. *et al.* Differential regulation of neurotrophin and Trk receptor mRNAs in catecholaminergic nuclei during chronic opiate treatment and withdrawal. *J Neurosci* 1998;18:10700-8.

OBRIEN, J. S.; CARSON, G. S.; SEO, H. C.; HIRAIWA, M.; KISHIMOTO, Y. Identification of prosaposin as a neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9593-6.

OCKEL, M.; BARDE, Y. A. Neurotrophine: Überlebensfaktoren für Nerven-zellen. *Neuroforum* 1995;3:31-5.

OKAZAWA, H.; MURATA, M.; WATANABE, M.; KAMEI, M.; KANAZAWA, I. Dopaminergic stimulation up-regulates the in vivo expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. *FEBS Lett* 1992;313:138-42.

OLIN, S. S.; MEDNICK, S. A. Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations pre-morbidly. *Schizophr. Bull.* 1996;22:223-40.

OLNEY, J. W.; FARBER, N. B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:998-1007.

ORR, M. W.; KNOX, J. M.; ALLEN, R.; GELDER, M. G.; GRAHAME-SMITH, D. G. The effects of neuroleptic drugs on 5-hydroxytryptamine induced platelet aggregation in schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1981;11,255-9.

OTT, S. L.; SPINELLI, S.; ROCK, D.; ROBERTS, S.; AMMINGER, G. P.; ERLLENMEYER-KIMLING, L. The New York high-risk project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998;31:1-11.

PARIKH, V.; KHAN, M. M.; MAHADIK, S. P. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett.* 2004;356:135-9.

PEDERSEN, C. B.; MORTENSEN, P. B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001;58:1039-46.

PENNICA, D.; SWANSON, T. A.; SHAW, K. J.; KUANG, W. J.; GRAY, C. L.; BEATTY, B. G. *et al.* Human cardiotrophin 1: protein and gene structure, biological and binding activities and chromosomal localisation. *Cytokine* 1996;8:183-9.

PEREZ-POLO, J. R.; WESTLUND, K.; HALL, K.; LIVINGSTON, K. Levels of serum nerve growth factor in schizophrenia. *Birth Defects* 1978;14:311-21.

PIERCE, R. C.; BARI, A. A. The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioural and neuronal plasticity. *Res Neurosci* 2001;12:95-110.

PILOWSKY, L. S.; KERWIN, R. W.; MURRAY, R. M. Schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:83-91.

PIRILDAR, S.; GONUL, A. S.; TANELI, F.; AKDENIZ, F. Low levels of brain derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:709-13.

PRAKASH, N.; COHEN-CORY, S.; FROS, R. D. Rapid and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex in vivo. *Nature* 1996;381:702-6.

PROCYSHYN, R. M.; IHSAN, N.; THOMPSON, D. A comparison of smoking behaviours between patients treated with clozapine and depot neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:291-4.

PRÖSCHEL, M.; SAUNDERS, A.; ROSES, A. D.; MÜLLER, C. R. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hum Mol Genet* 1992;1:353.

QUATTROCCHI, C. C.; WANNASNES, F.; PÉRSICO, A. M.; CIAFRE, S. A.; D'Arcangelo, G. *et al.* Reelin is a serine protease of the extracellular matrix. *J. Biol. Chem*. 2001;277:303-9.

RAKIC, P.; BOURGEOIS, J. P.; ECKENHOFF, M. F.; ZECEVIC, N.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986;232:232-35.

REYNOLDS, G. P. Antipsychotic drug mechanism and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Suppl] 1994;380:36-40.

RISCH, N.; BARON, M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1984;36:1039-59.

RISCH, N. J. Searching for genetics determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-56.

ROBERTS, G. W.; HARRISON, P. J. Gliosis and its implications for the disease process. In: HARRISON, P. J.; ROBERTS, G. W. (eds.). *The Neuropathology of Schizophrenia: progress and Interpretation*. New York: Oxford Univ. Press, 2000, p. 137-50.

RODRÍGUEZ-TÉBAR, A.; DECHANT, G.; GÖTZ, R.; BARDE, Y. A. Binding of neurotrophic-3 to its neuronal receptors and interactions with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *EMBO J* 1992;11:917-22.

ROSS, D. E. Clozapine and typical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1925-6.

SCHEPHERD, M.; WATT, D. C.; FALLOON, I.; SMEETON, N. The natural history of schizophrenia: a 5-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenia. *Psychological Med* 1989, Supl 15:1-46.

SCHIFFMAN, J.; EKSTROM, M.; LABRIE, J.; SCHULSINGER, F.; SORENSEN, H.; MEDNICK, S. A. Minor physical anomalies and schizophrenia-spectrum disorders: a prospective investigation. *Am. J. Psychiatry.* 2002;159:238-43.

SCHRAMM, M.; FALKAI, P.; FELDMANN, N.; KNABLE, M. B.; BAYER, T. A. Reduced tyrosine kinase receptor C mRNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1998;257:65-8.

SCHRÖDER, J.; ESSIG, M.; BAUDENDISTEL, K.; JAHN, T.; GERDSEN, I.; STOCKERT A. *et al.* Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: a study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 1999;9:81-7.

SEEMAN, P.; TALLERICO, T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry*. 1998;3:123-34.

SELTEN, J. P.; SLAETS, J.; KAHN, R. Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands. *Schizophr. Res.* 1998;30:101-3.

SHENTON, M. E.; DICKEY, C. C.; FRUMIN, M.; MCCARLEY, R. W. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001;49:1-52.

SHENTON, M. E.; KIKINIS, R.; JOLESZ, F. A.; POLLAK, S. D.; LEMAY, M.; WIBLE, C. G. *et al.* Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New Engl J Med* 1992;327:604-12.

SHIMIZU, E.; HASHIMOTO, K.; WATANABE, H.; KOMATSU, N.; OKAMURA, N.; KOIKE, K. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett* 2003;351:111-4.

SOLLNER, T. H.; ROTHMAN, J. E. Molecular machinery mediating vesicle budding docking and fusion. *Experientia* 1996;52:1021-5.

SPENCE, S. A.; HIRSCH, S. R.; BROOKS, D. J.; GRASBY, P. M. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:316-23.

SUSSER, E.; NEUGEBAUER, R.; HOEK, H. W.; BROWN, A. S.; LIN, S. *et al.* Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996;53:25-31.

SZEKERES, G.; JUHASZ, A.; RIMANOCZY, A.; KERI, S.; JANKA, Z. The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;65:15-8.

TAKAHASHI, M.; SHIRAKAWA, O.; TOYOOKA, K.; KITAMURA, N.; HASHIMOTO, T.; MAEDA, K. *et al.* Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000;5:293-300.

TAKEI, N.; MURRAY, R. M. (1998). The current status of the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Int. Med. J.* 1998;5:13-20.

TALAMINI, L. M.; KOCH, T.; LUITEN, P. G.; KOOLHAAS, J. M.; KORF, J. Interruptions of early cortical development affect limbic association areas and social behaviour in rats; possible relevance for neurodevelopmental disorders. *Brain Res* 1999;857:105-20.

TARDITO, D.; TURA, G. B.; BOCCHIO, L.; BIGNOTTI, S.; PIOLI, R.; RACAGNI, G.; PEREZ, J. Abnormal levels of cAMP-dependent protein kinase regulatory subunits in platelets from schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:216-9.

THOENEN, H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1996;270:593-8.

THOME, J.; FOLEY, P.; RIEDERER, P. Neurotrophic factors and the maldevelopment hypothesis of schizophrenic psychosis. *J Neural Transm* 1998;105:85-100.

THOME, J.; SAKAI, N.; SHIN, K. H.; STEFFEN, C.; ZHANG, Y. J.; IMPEY, S. *et al.* cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000;20:4030-6.

THOMPSON, P. M.; VIDAL, C.; GIEDD, J. N.; GOCHMAN, P.; BLUMENTHAL, J. *et al.* Mapping of adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98:11650-5.

THORUP, M.; FOG, R. Clozapine treatment of schizophrenic patients. Plasma concentration and coagulation factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1977;55:123-6.

TORREY, E. F.; MILLER, J.; RAWLINGS, R.; YOLKEN, R. H. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr. Res.* 1997;28:1-38.

TOYOOKA, K.; ASAMA, K.; WATANABE, Y.; MURATAKE, T.; TAKAHASHI, M.; SOMEYA, T. *et al.* Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2002;110:249-57.

TSUANG, M. T.; STONE, W. S.; FARAONE, S. V. Genes, environment and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2001;40:18-24.

VAIDYA, V. A.; MAREK, G. J. AGHAJANIAN, G. K.; DUMAN, R. S. 5-HT 2A receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997;17:2785-95.

VERDOUX, H.; GEDDES, J. R.; TAKEI, N.; LAWRIE, S. M.; BOVET, P. *et al.* Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am. J. Psychiatry* 1997;154:1220-7.

VIRGOS, C.; MARTORELL, L.; VALERO, J.; FIGUERA, L.; CIVEIRA, F.; JOVEN, J. *et al.* Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res* 2001;49:65-71.

WAGNER, J. A.; KOSTYK, S. K. Regulation of neural cell survival and differentiation by peptide growth factors. *Curr Opin Cell Biol* 1990;2:1050-7.

WAHLBECK, K.; CHEINE, M.; ESSALI, A. *et al.* Evidence of Clozapine 's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta -analysis of randomized trials. *Am Journal Psychiatry* 1999;156:990.

WALKER, E. F. Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994;20:453-80.

WALKER, E. F.; LEWINE, R. R. J.; NEUMANN, C. Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996;22:93-101.

WALKER, E. F.; SAVOIE, T.; DAVIS, D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1994;20:441-51.

WASSINK, T. H.; NELSON, J. J.; CROWE, R. R.; ANDREASEN, N. C. Heritability of BDNF alleles and their effects on brain morphology in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:724-8.

WATT, D. C.; KATZ, K.; SHEPHERD, M. The natural history of schizophrenia: a 5-year follow-up of a representative sample of schizophrenia by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychological Med* 1983;13:663-70.



WEICKERT, C. S.; HYDE, T. M.; LIPSKA, B. K.; HERMAN, M. M.; WEINBERGER, D. R.; KLEINMAN, J. E. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:592-610.

WEINBERGER, D. R. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1999;45:395-402.

WEINBERGER, D. R. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995;346:552-7.

WEINBERGER, D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987;44:660-9.

WEINBERGER, D. R.; LIPSKA, B. K. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995;16:87-110.

WIDMER, H. R.; HEFTI, F. Nuerotrophin-4/5 promotes survival and differentiation of rat striatal neurons developing in culture. *Eur J Neurosci* 1994;6:1669-79.

WINTER, C. G.; SAOTOME, Y.; LEVISON, S. W.; HIRSH, D. A role for ciliary neurotrophic factor as an inducer of reactive gliosis, the glial response to central nervous system injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5865-9.

WOODS, BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry* 1999;155:1661-70.

WOZNIAK, W. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): role in neuronal development and survival. *Folia Morphol (Warsz)* 1993;52:173-81.

YAO, J. K.; YASAEI, P., VAN KAMMEN, D. P. Increased turnover of platelet phosphatidylinositol in schizophrenia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1992;46:39-46.

YAMAMOTO, H.; GURNEY, M. E. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Neuroscience* 1990;10:3469-78.

XU, H.; QING, H.; LU, W., KEEGAN, D.; RICHARDSON, J. S.; CHLAN-FOURNEY, J.; LI, X. M. Neuropsychiatric Research Unit, Department of Psychiatry, University of Saskatchewan, 103 Wiggins Road, Saskatoon, SK S7N 5E4, Canada. *Neurosci Lett.* 2002;15:321:65-8.