

Los receptores sigma y PCP/NMDA: su rol fisiopatológico en algunos cuadros psicóticos y su tratamiento farmacológico

SIGMA AND PCP/NMDA RECEPTORS: ITS PHYSIOPATHOLOGICAL ROLE IN SOME PSYCHOTIC PICTURES AND ITS PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Juan Carlos Saavedra A. *, Juan Sebastián Gómez J. ** y Demián Morales L. ***

In this work, we present the actual state of research on sigma (σ) and PCP/NMDA receptors. It is noted that haloperidol and most similar antipsychotic drugs bind to the sigma receptor with a relatively high affinity, suggesting that their pharmacological effect could be an indirect action on D_2 receptors through the sigma receptors. Also, the psychosis induction by some steroidal hormones can be ascribed to the same mechanism. In the case of temporal lobe epileptics treated with anticonvulsants, the available information suggests that an action on phenylcyclidine/N-methyl-D-aspartate (PCP/NMDA) receptors could mediate the apparition of psychotic phenomena. A main conclusion of this work is that the role of σ and PCP/NMDA receptors in schizophrenia must be taken into account. Also, this conceptual framework could permit a physiopathological subdivision of the symptoms appearing in schizophrenia, in the sense that they correspond to various combinations of disfunctions of D_2 , σ and PCP/NMDA receptors.

Key words: σ receptors, PCP/NMDA receptors, psychosis, anticonvulsants, schizophrenia, antipsychotic drugs.

INTRODUCCION

Desde hace ya más de 30 años ha sido claramente demostrado que la dopamina cumple un importante rol como neurotransmisor en el sistema nervioso. Posteriores hallazgos permitieron sugerir que muchos de los síntomas esquizofrénicos productivos se deberían a una sobreactividad de la neurotransmisión dopaminérgica central. Esta teoría ha sido extensamente discutida.^{20, 31, 53, 55, 57}

En general es aceptado que el efecto antipsicótico de algunos fármacos se correlaciona a un blo-

queo del receptor dopaminérgico D_2 en áreas mesolímbicas y que sus efectos extrapiramidales corresponderán al bloqueo del mismo receptor en áreas estriatales.^{9, 11, 15, 51} Hay que hacer notar que los neurolépticos actúan sobre pacientes que presentan síntomas productivos, tales como delirios y alucinaciones, y no sobre aquellos que presentan síndromes defectuales (aplanamiento afectivo, incapacidad de planificar, apatía, etc.), lo que ha sido atribuido a una hipofunción dopaminérgica a nivel de áreas prefrontales.^{16, 70} Sin embargo, ha sido posible diseñar antipsicóticos atípicos como el sulpiride y la clozapina que presentan muy pocos efectos extrapiramidales, actuando casi exclusivamente a nivel mesolímbico.² Por otra parte, es claro que los antipsicóticos actúan no solo en el receptor D_2 , sino que en muchos otros, tales como los receptores muscarínicos, α -adrenérgico, histaminérgico, etc., lo que causa sus efectos colaterales.¹⁰

* Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Avenida J. M. Infante 553, Santiago.

** Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653 Santiago, Chile.

*** Instituto de Química, Universidad Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia, Chile.

Algunas evidencias recientes sugieren que la acción de algunos fármacos antipsicóticos en atenuar los síntomas involucraría a los receptores sigma (σ) y fenilciclidina/N-metil-D-aspartato (PCP/NMDA).¹⁹ El propósito de esta revisión es presentar la evidencia que apoya la posibilidad de asignar un rol adicional a estos receptores en algunos cuadros psicóticos. Es claro que este hecho abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento de ciertos tipos de psicosis, basado en una mejor comprensión fisiopatológica de estos desórdenes.

Farmacología de los receptores σ y PCP/NMDA

A) El receptor σ

El SKF 10047 (N-alilnormetazocina, Figura 1), un benzomorfolo típico, produce una variedad de síntomas psicóticos tales como delusiones, alucina-

ciones, despersonalización, disforia y labilidad afectiva.^{30, 36} Estos efectos están confinados a los isómeros dextrorrotatorios (+ o d). Además, la unión del (+) - (³H) - SKF-10047 a sitios de alta afinidad no es antagonizada ni por la naloxona ni por la naltrexona.⁴⁶ Ello ha permitido sugerir que los efectos psicomiméticos de los isómeros (+) serían debidos a la interacción con un nuevo sitio que fue llamado receptor σ .

La evidencia de que este receptor es distinto de los receptores opiáceos y dopaminérgicos D₂ es la siguiente:

1. Los isómeros dextrorrotatorios de varios opiáceos desplazan más fuertemente al (+) - SKF 10047 que sus enantiómeros levorrotatorios correspondientes, lo que contrasta con los resultados obtenidos para el receptor μ .

2. La unión específica de (³H) + SKF 10047 a los sitios inaccesibles a la etorfina es inhibida por

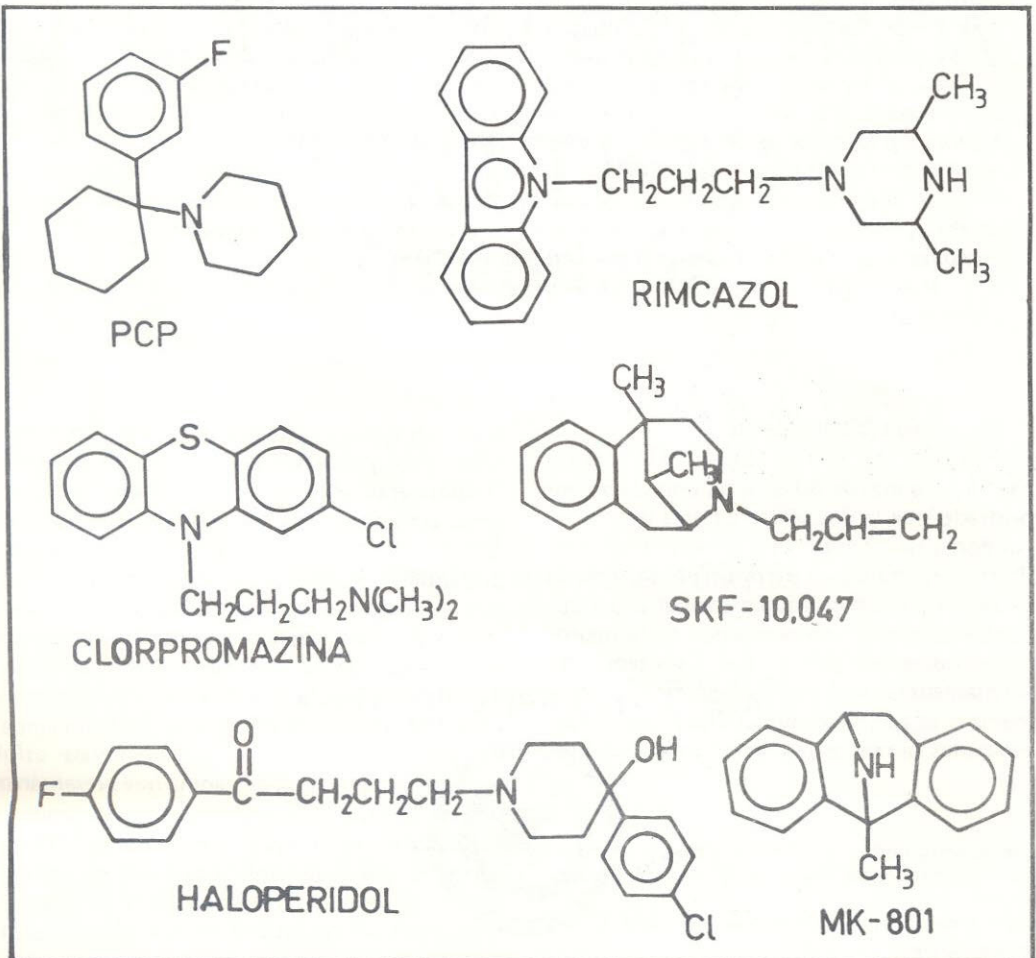


Figura 1. Algunas moléculas con efectos antipsicóticos o psicomiméticos.

el haloperidol, la clorpromazina, la pimozida y la imipramina.^{21, 59, 62, 64}

3. Persistencia de la unión específica de SKF-10047 racémico a una fracción de la membrana cerebral del hamster en exceso de l-etorfina (para bloquear los receptores opiáceos μ).⁵⁹

4. Un porcentaje significativo del benzomorfo etilketociclazocina permanece unido a la membrana de la médula espinal de la rata, en presencia de altas concentraciones de naloxona,⁶² mostrando que estamos en presencia de un receptor inaccesible a ella. Además los sitios de unión identificados con el d-SKF 10047 son los mismos sitios de unión inaccesibles a la naloxona de la etilketociclazocina.^{62, 64}

5. Insensibilidad a la dopamina y a la apomorfin, y estereoselectividad invertida respecto de los enantiómeros del butaclamol.^{37, 59, 63, 69}

El receptor σ parece ser un proteolípido debido a su sensibilidad dependiente de la dosis frente al tratamiento con tripsina o fosfolipasa C. También la unión del (+) - (³H) SKF 10047 es sensible a la concentración de cationes mono y divalentes, especialmente Li^+ .⁵⁹

En resumen, el receptor σ posee las siguientes características:

1. Estereoselectividad respecto de los benzomorfanos dextrorrotatorios,
2. Insensibilidad a la naloxona,
3. Alta afinidad por el haloperidol, e
4. Insensibilidad a la dopamina y a la apomorfin.

Muchos fármacos son capaces de unirse a los receptores dopaminérgicos y σ con afinidades diferentes. Por ejemplo, el haloperidol presenta un K_i de 4 nM para el desplazamiento de la unión de (+) - (³H) - SKF - 10047 al receptor σ , lo que lo hace el más potente inhibidor de esta unión; y un IC_{50} de 22 nM para la inhibición de la unión de (³H)-spiperona al receptor D_2 .⁶⁴

Otros neurolépticos también presentan afinidades significativas por el receptor σ .^{22, 39, 64} Para efectos de comparación, en la Tabla 1 presentamos algunos de estos valores que han sido tomados de Tam y Cook.⁶⁴

B) El receptor PCP/NMDA

El PCP es un anestésico de rápida duración que no causa depresión cardiovascular ni respiratoria. Su uso médico fue limitado debido a los efectos

Tabla 1. Efecto de algunos antipsicóticos sobre la unión específica de (+) - (³H) - SKF 10047 y (³H) - spiperona al cerebro del cuye

Compuesto	(+) - (³ H) - SKF 10047 K_i nM (+NaCl)	(³ H) - spiperona IC_{50} nM
Haloperidol	4	22
Perfenazina	12	13
Flufenazina	17	19
(-) - Butaclamol	38	(2.200)*
Acetofenazina	54	17
Trifluoperazina	67	28
Molindona	124	697
Pimozida	144	18
Tioridazina	174	35
Clorpromazina	180	17
Trifluopromazina	214	7
Spiperona	1.090	2
(+) - Butaclamol	1.300	(2,7)*
Tiotixeno	1.400	55
Loxapina	1.600	32
Clozapina	11.400	194

* Valores obtenidos en el estriado.

que se producían en los pacientes que emergían de la anestesia: alucinaciones, excitación maníaca, agitación difícil de manejar, etc.^{28, 35} Efectos psicotomiméticos similares resultan de dosis subanestésicas de PCP y ketamina.⁷¹ En particular, algunos efectos del PCP se parecen al síndrome observado en la esquizofrenia paranoide. También puede aumentar los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que la presentan y puede precipitar un síndrome similar a la esquizofrenia en individuos aparentemente sanos.^{4, 45}

El efecto del PCP y sus congéneres tampoco es antagonizado por los antagonistas opiáceos levorotatorios.^{30, 56, 66} El haloperidol tampoco es capaz de desplazar a ligandos del receptor PCP.²²

La evidencia experimental sugiere fuertemente que el receptor PCP, el receptor NMDA y un canal iónico conforman un complejo funcional.^{5, 40, 41, 44} Ejemplo de este acoplamiento funcional es el hecho de que la glicina, el glutamato, el Mg^{+2} y el NMDA son capaces de aumentar la afinidad del receptor PCP por sus ligandos mediante la interacción con el receptor NMDA.³⁴ Además, el PCP y sus análogos no inhiben la excitación mediada por los receptores kaínico y quisquálico,^{5, 13, 68} los que presentan una menor afinidad por el glutamato.⁴⁸ El mecanismo propuesto para el antagonismo de la excitación inducida por NMDA es mediante el bloqueo del transporte de cationes (Ca^{++} y Na^{+}) a través del canal abierto por el NMDA.^{32, 42, 44} Acotemos que el Mg^{++} también bloquea el receptor PCP/NMDA.⁴⁹ Los receptores NMDA son hallados en altas densidades en la corteza frontal (capas 1-3 y 5A), el cíngulo anterior, la corteza piriforme, el núcleo acumbens y caudado putamen; y en concentraciones menores en la corteza parietal, el cíngulo posterior, la corteza entorrinal y el globus pallidus.¹⁴ La región hipocámpal muestra las concentraciones más altas de receptores NMDA, localizados en el campo CA1, mientras que el campo CA3 y el giro dentado muestran concentraciones moderadas. Además, estudios autoradiográficos han mostrado una distribución paralela de los sitios de unión del (³H)-TCP y del NMDA.^{33, 58}

Hoy parece claro que los receptores σ y PCP son entidades moleculares distintas, ya que estudios autoradiográficos han mostrado que el (+)-(³H) SKF 10047 y el (+)-(³H) PCP se unen a distintas células del hipocampo; el primero haciéndolo a las células piramidales mientras que el segundo se une a las capas no piramidales.²⁹ Además los receptores σ presentan mayor densidad en el hipotálamo, sistema límbico, mesencéfalo, cerebe-

lo y áreas del tronco cerebral.^{12, 37, 38, 50, 56, 59, 63, 69, 73} Estudios teóricos también apoyan esta conclusión.⁴⁷

Cabe observar que el (+)-(³H) SKF 10047 se une con una alta afinidad al receptor σ , pero también es capaz de hacerlo al receptor PCP con una afinidad mucha más baja.³⁸ No se ha hallado una correlación significativa entre las potencias de una serie de compuestos que inhiben la unión específica de (+)-(³H) SKF 10047 y (³H)-PCP.²⁴ También ha sido sugerido que el PCP es capaz de unirse al receptor σ con una muy baja afinidad.⁵⁸

Recientemente, se han hallado algunos ligandos selectivos para estos dos sitios. Ellos son:

1. (³H)-(+)-3-(3-hidroxifenil)-N-(1-propil)-piperidina ((³H)-3-PPP) y (³H)-1,3-di-o-tolilguanidina ((³H)-DTG) para el receptor σ ,^{1, 18, 37, 38, 69} y
2. (³H)-1-(1-(2-tienil) ciclohexil) piperidina ((³H)-TCP) para el receptor PCP.^{38, 56, 67}

Aspectos de farmacología clínica

La evidencia farmacológica revisada en la primera parte revela que muchos antipsicóticos clásicos presentan una alta afinidad por el receptor σ . Dado que los ligandos de los receptores σ y PCP/NMDA poseen claras propiedades psicotomiméticas, es posible sugerir que en la fisiopatología de algunos cuadros psicóticos, como ciertos tipos de esquizofrenia (especialmente síntomas positivos como alucinaciones y delirio) y psicosis esquizomorfos epilépticas, pudiera existir una alteración funcional de estos receptores, con o sin un rol para una disfunción dopaminérgica.

En todo caso, existen datos que apoyan la existencia de una conexión funcional entre receptores dopaminérgicos y σ . Por ejemplo, la administración de enantiómeros del SKF 10047 a la rata aumenta la tasa de descarga de las células dopaminérgicas tegmentales A9 y A10, aparentemente a través de un mecanismo indirecto.²³ Este hecho sugiere que un antagonista del receptor σ podría tener un efecto antipsicótico a través de un mecanismo dopaminérgico directo o indirecto. El descubrimiento de una serie de compuestos carbazólicos, como el rimcazol, que no producen un aumento en el recambio de dopamina ni tampoco esterotipias motoras que se generan por el bloqueo del receptor D_2 (o sea, no se une al receptor D_2), y que sin embargo poseen una buena acción antipsicótica⁵² sugiere que, ya sea a través de un mecanismo D_2 indirecto o de una acción independiente sobre el receptor σ pudieran ejercer sus efectos farmacológicos. En todo caso, la actividad antipsicótica se correlaciona muy bien al antagonismo com-

petitivo en el receptor σ .^{18, 52} Sin embargo, el rimcazol produce una disminución específica en la actividad de las neuronas del área A10 que inervan las zonas mesolímbicas, sin influir en la actividad de las neuronas del área A9 que inervan las zonas estriatales.^{18, 52} Este solo hecho tiene una utilidad práctica indudable, pues disminuiría la incidencia de efectos extrapiramidales, como diskinesias tardías. Otros compuestos similares, como el (-)-BMI 14802 poseen una actividad similar y no presentan afinidad por receptores adrenérgicos, muscarínicos o histaminérgicos, por lo que están desprovistos de efectos colaterales desagradables, tales como disfunciones autonómicas y sedación.¹⁹ En todo caso, los neurolépticos más usados, como el haloperidol, la tioridazina y la clorpromazina, presentan afinidad, tanto por el receptor D_2 como por el σ . Parece importante aclarar si su acción antipsicótica se debe principalmente a una acción directa sobre los receptores D_2 o σ , o si ambos receptores son importantes. Es generalmente aceptado que la inducción de psicosis esquizomorfas por anfetaminas y cocaínas se debe a su acción sobre el receptor dopaminérgico D_2 .³ Sin embargo, evidencia reciente ha mostrado una mejor correlación entre las concentraciones de estos fármacos necesarias para producir psicosis y su afinidad por el receptor σ .⁵⁴ Usualmente, la administración crónica de anfetamina en grandes dosis (300 mg) ha sido usada como modelo experimental de psicosis paranoica. Los resultados recién mencionados nos permiten sugerir que este efecto se debería a una acción preferencial sobre los receptores σ , para lo cual se requieren dosis micromolares (6-9 μ M), las que se alcanzan después de varios días de administración.

La capacidad de diferentes hormonas esteroidales en producir cambios en diferentes parámetros psicológicos y en la inducción de psicosis, podría deberse también a una acción entre el receptor σ , dado que diferentes esteroides, como progesterona y desoxicorticosterona se unen con alta afinidad a este receptor.^{7, 60} A este respecto está demostrado que la administración de corticosterona produce un aumento en la actividad dopaminérgica, lo que apoya la existencia de una relación funcional entre ambos sistemas.⁷²

Por otro lado, se sabe que el Li^+ , de claras acciones antimaniacas, influencia notablemente la unión del SKF 10047 al receptor σ en concentraciones terapéuticamente significativas,¹⁹ lo que podría implicar que en la génesis de estos cuadros pudieran intervenir ligandos endógenos para este receptor, hecho que ha sido sugerido recientemente.⁶¹

Todos estos datos nos permiten sostener la hi-

pótesis de que en la génesis de algunos cuadros esquizomorfos y afectivos los receptores σ y/o la dopamina parecen jugar un rol determinante.

Respecto del rol del receptor PCP/NMDA en la producción de cuadros psicóticos paranoicos, parece interesante la evidencia que sugiere que la administración de PCP produce un aumento en la velocidad de descarga de las neuronas de la región CA1 debido a una disminución en el reclutamiento del pool de interneuronas gabaérgicas por las colaterales de Schaefer.⁸ Un mecanismo similar podría explicar la aparición de paroxismos epileptogénicos por la administración de anticonvulsivos.⁶⁵ Es por ello que postulamos que la acción de anticonvulsivos que pudieren actuar similarmente al MK 801, que posee una acción preferente sobre el receptor PCP/NMDA,⁴³ podría explicar el mecanismo de la aparición de psicosis esquizomorfas lúcidas en pacientes portadores de epilepsia del lóbulo temporal tratados con anticonvulsivos. Apoyando esta sugerencia está el hecho de que un mecanismo de acción del pentobarbital es a través del bloqueo del receptor NMDA, con la típica dependencia del voltaje al igual que el bloqueo por ketamina y Mg^{+2} .⁴⁹ Además, efectos colaterales tales como alteraciones de la función motora y problemas de memoria deberían aparecer con el uso de anticonvulsivos que actúen a nivel de este receptor, debido a que sus propiedades antiepileptogénicas no pueden ser separadas de sus propiedades psicomiméticas.¹⁷ Este cuadro tiene claras similitudes fenomenológicas con el efecto psicomimético del PCP y análogos, y presenta una relación inversa a la cantidad de episodios ictales, lo que ha llevado a postular que estas psicosis pudieran ser debidas al efecto de los anticonvulsivos.⁶ Si aceptamos la sugerencia anterior, el tratamiento de este tipo de psicosis respondería mejor a la administración de agonistas gabaérgicos (como el VPA), que al uso de anticonvulsivos con mecanismo de acción similar al MK 801.

De lo expuesto anteriormente, se desprende claramente que la teoría dopaminérgica de las psicosis esquizomorfas productivas, como una disfunción del receptor D_2 mesolímbico es, al menos, incompleta. El rol de los receptores σ y PCP/NMDA en la génesis de estos cuadros aparece como tan importante como la disfunción dopaminérgica. Una posibilidad cierta es que se necesite una disfunción conjunta de esos sistemas para la aparición de los síntomas psicóticos positivos.

Todos estos elementos pueden proveer un cuadro conceptual teórico que permite una subdivisión fisiopatológica de los diversos síntomas esquizomorfos positivos según la clasificación de

Crow.¹⁶ Es decir, estos síntomas podrían deberse a diferentes mecanismos, como disfunciones de los receptores D_2 , σ y PCP/NMDA o a diversas combinaciones. Dentro de este esquema conceptual, habrían antipsicóticos con acción preferencial sobre cada uno de estos receptores. La evidencia experimental presentada arriba apoya nuestra proposición.

Nuestro grupo está estudiando las relaciones entre la estructura electrónico/molecular de estas sustancias y su afinidad por los diversos receptores a fin de conocer los determinantes estructurales de la unión a cada uno de ellos. La metodología empleada ha dado excelentes resultados cuando viene aplicada al estudio de la interacción de diversos compuestos con uno de los receptores serotoninérgicos.²⁵⁻²⁷

RESUMEN

En este trabajo se analiza el conocimiento actual sobre los receptores σ y PCP/NMDA. Se enfatiza que el haloperidol y muchos otros antipsicóticos similares presentan una afinidad relativamente alta por el receptor σ . Esto sugiere que el efecto farmacológico de estas drogas pudiera ser debido a un efecto no tan solo en el receptor D_2 , sino que también a través del receptor σ . Además se analizan los posibles mecanismos fisiopatológicos de algunos cuadros como las psicosis esquizomorfias epilépticas, el efecto de hormonas esteroidales y estimulantes cerebrales y la implicancia de este conocimiento para su manejo terapéutico.

La conclusión más importante de este trabajo es que los receptores σ y PCP/NMDA parecen estar involucrados en la génesis de los síntomas psicóticos productivos, lo que permite una mejor clasificación de estos cuadros y el desarrollo de antipsicóticos específicos para cada disfunción.

Agradecimientos. Este trabajo ha recibido financiamiento del Fondo Nacional de Ciencia, Proyecto FONDECYT 1111-1988.

REFERENCIAS

- ADAMS J T, TEAL P M, SONDEERS M S, TESTER B, ESHERICK J S, SCHERZ M W, KEANA J F W, WEBER E. Synthesis and characterization of an affinity label for brain receptors to psychotomimetic benzomorphans: differentiation of σ -type and PCP receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 142: 61-71, 1987.
- ANDEN N E, STOCK G J. Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. *J. Pharm. Pharmacol.* 25: 346-348, 1973.
- ANGRIST B. Clinical effects of central nervous system stimulants: a selective update. En: *Brain Reward Systems and Abuse*. J. Engel, P. Orelund, DH Ingvar, B. Pernow, S. Rossner y L A Pellborn editores. Raven Press, New York, 1987.
- ANILINE O, PITTS F N. PCP: a review and perspectives. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 10: 145-177, 1982.
- ANIS N A, BERRY S C, BURTON N R, LODGE D. The dissociative anaesthetics, ketamine and PCP, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br. J. Pharmacol.* 79: 565-575, 1983.
- BLUMMER D. Temporal lobe epilepsy and its psychiatric significance. En: F D Benson y D Blumer editores. *Psychiatric aspects of Neurological Disease*. Stratton, New York, 1975. pp 190-193.
- BONDI P K. Textbook of Endocrinology. J D Wilson y D W Forster editores. Saunders, Philadelphia, 1985. pp 816-890.
- BOURNE G W, ESPLIN B, CAPEK R. Dishinibitory effects of phenylcyclidine in the hippocampus in vitro: PCP receptors implicated. *Eur. J. Pharmacol.* 150: 67-74, 1988.
- BUNNEY B S, GRACE A A. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life Sci.* 23: 1715-1727, 1978.
- CALNE D B, LARSEN T A. Dopamine Receptors. C. Kaiser y J. W. Keabian, editores. pp 147-153. American Chemical Society, Washington, 1983 (ACS Symposium Series No 224).
- CARLSSON A, LINDQUIST M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20: 140-144, 1968.
- CONTRERAS P C, QUIRION R, O'DONOHUE T L. Autoradiographic distribution of PCP receptors in the rat brain using (³H)-TCP. *Neurosci. Lett.* 67: 101-106, 1986.
- COTMAN C W, IVERSEN L L. Excitatory amino acids in brain. Focus on MMDA receptors. *Trends Neurosci.* 10: 263-265, 1987.
- COTMAN C W, MONAGHAN D T. Organization of excitatory amino acids receptors: functional implications. En: T. P Hicks, D. Lodge y H McLennan, editores. *Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology*, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987. pp 325-332.
- CREESE I, BURT D R, SNYDER S H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192: 481-483, 1976.
- CROW T J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br. Med. J.* 280: 66-68, 1980.
- CHURCH J, DAVIES S N, LODEG D. Phenylcyclidine/ σ receptor agonists: anticonvulsant properties due to N-methylaspartate (NMA) antagonism. En: T.P. Hicks, D. Lodge y H McLennan, editores. *Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology*, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987, pp. 115-118.
- DAVIDSON J, MILLER R, WINGFIELD M, ZUNG W, DREN A T. The first clinical study of BW 234U in schizophrenia. *Psychopharm. Bull.* 18: 173-176, 1982.
- DEUTSCH S I, WEIZMAN A, GOLMAN M E, MORISHIA J M. The sigma receptor: a novel site impli-

- cated in psychosis and antipsychotic drug efficacy. En: *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 11, pp. 105-119. Raven Press, New York, 1988.
- 20.- DEUTSCH S I, DAVIS K L. Schizophrenia: a review of diagnostic and biological issues. II. Biological issues. *Hosp. Community Psychiatry* 34: 423-437, 1983.
 - 21.- DOWNES C P, LEWIS P E, STONE M A. A comparison of the binding of σ opioids and PCP, and the interaction with antipsychotic drugs in rat brain membranes. *Br. J. Pharmacol.* 88: 231-237, 1986.
 - 22.- FERRIS R M, TANG F L M, CHANG K J, RUSSELL A. Evidence that the potential antipsychotic agent rimcazole (BW 234U) is a specific, competitive antagonist of σ sites in brain. *Life Sci.* 38: 2329-2337, 1986.
 - 23.- FREEMAN A S, BUNNEY B S. The effects of phenylcyclidine and N-allylnormetazocine on midbrain dopamine neuronal activity. *Eur. J. Pharmacol.* 104: 287-293, 1984.
 - 24.- GOLDMAN M E, JACOBSON A E, RICE K C, POL S M. Differentiation of (3 H)PCP and (+)-(3 H) SKF 10.047 binding sites in rat cerebral cortex. *FEBS Lett.* 190: 333-336, 1985.
 - 25.- GOMEZ-JERIA J S. Modeling the drug-receptor interaction in Quantum Pharmacology. En: J. Maruani, ed. *Molecules in Physics, Chemistry and Biology*. Vol. IV. pp 215-231. Kluwer Academic Publishers, Holanda, 1988.
 - 26.- GOMEZ-JERIA J S, MORALES-LAGOS D, CASSELS B, SAAVEDRA-AGUILAR J C. Electronic structure and serotonin receptor binding affinity of 7-substituted tryptamines. *Quant. Struct. Act.* 5: 153-157, 1986.
 - 27.- GOMEZ-JERIA J S, CASSELS B, SAAVEDRA-AGUILAR J C. A quantum chemical and experimental study of the hallucinogen (+)-1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-2-aminopropane (DON). *Eur. J. Med. Chem.* 22: 433-437, 1987.
 - 28.- GREIFENSTEIN F E, DEVAULT M, YOSHITAKE J. A study of 1-aryl cyclohexilamine for anesthesia. *Anesth. Analg.* 37: 283-294, 1958.
 - 29.- GUNDLACH A L, LARGENT B L, SNYDER S H. Phenylcyclidine and σ opiate receptors in brain: biochemical and autoradiographic differentiation. *Eur. J. Pharmacol.* 113: 465-466, 1985.
 - 30.- HAERTZEN C A. Subjective effects of narcotic antagonists cyclazocine and nalorphine on the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Psychopharmacologia* 18: 366-377, 1970.
 - 31.- HOGBERG T, RAMSBY S, OGREN S-O, NORINDER U. New selective dopamine D-2 antagonists as antipsychotic agents. *Acta Pharm. Suec.* 24: 289-328, 1987.
 - 32.- HONEY C R, MILJKOVIC Z, MACDONADL J F. Ketamine and PCP cause a voltage-dependent block of responses to L-aspartic acid. *Neurosci. Lett.* 61: 135-139, 1985.
 - 33.- JARVIS M F, MURPHY D E, WILLIAM S M. Quantitative autoradiographic localization of NMDA receptor in rat brain using (3 H)-CPP: comparison with (3 H)-TCP binding sites. *Eur. J. Pharmacol.* 141: 149-152, 1987.
 - 34.- JOHNSON K M, SACAAAN A J, SNELL L D. Equilibrium analysis of (3 H)-TCP binding: effects of glycine, magnesium and NMDA agonists. *Eur. J. Pharmacol.* 152: 141-146, 1988.
 - 35.- JOHNSTONE M, EVANS V, BAIGEL S. Sernyl (CI-395) in clinical anesthesia. *Br. J. Anesth.* 31: 433-439, 1959.
 - 36.- KEATS A S, TELFORD J. Narcotic antagonists as analgesics. Clinical aspects, en: *Molecular Modifications in Drug Design*. R F Gould Editor. American Chemical Society, Washington DC, 1964. pp 170-176 (*Advances in Chemistry Series Vol. 45*).
 - 37.- LARGENT B L, GUNDLACH A L, SNYDER S H. Psychotomimetic opiate receptors labeled and visualized with (+) - (3 H) 3 - (3-hydroxyphenyl) - N - (1-propyl) piperidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 4983-4987, 1984.
 - 38.- LARGENT B L, GUNDLACH A L, SNYDER S H. Pharmacological and autoradiographic discrimination of σ and PCP receptor binding sites in brain with (+) (3 H) SKF 10,047, (+) - (3 H) - 3 - (3-hydroxyphenyl) -N-(1-propyl) piperidine and (3 H) - 1 - (1 - (2-thienyl) cyclohexil) piperidine. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 238: 739-748, 1986.
 - 39.- LARGENT B L, WIKSTROM H, GUNDLACH A L, SNYDER S H. Structural determinants of σ receptor affinity. *Mol. Pharmacol.* 32: 772-784, 1987.
 - 40.- LEHAN J, SCHNEIDER J, WILLIAM M. Excitatory amino acid receptors and mammalian CNS function. *Annu. Rep. Med. Chem.* 22: 31-40, 1987.
 - 41.- LEHMAN J, LOO P, McPHERSON S, FIEBICH-MULLEN J M H, STEEL D, BRAUNWALDER A, WILLIAMS M, WOOD P L. NMDA - and PCP - type receptor interactions. En: TP Hicks, D. Lodge y H McLennan, editores. *Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology*, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987. pp.91-98.
 - 42.- LODGE D, ARAM J A, CHURCH J, DAVIES S N, MARTIN D, O'SHAUGHENNESSY, ZEMAN S. Excitatory amino acids and PCP-like drugs. En: T P Hicks, D. Lodge y H McLennan, editores. *Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology*, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987. pp. 83-90.
 - 43.- LOO P A, BRAUNWALDER A F, WILLIAMS M, SILLS M A. The novel anticonvulsant MK801 interacts with central PCP recognition sites in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 135: 261-263, 1987.
 - 44.- LOO P A, BRAUNWALDER A F, LEHMANN J, WILLIAMS M, SILLS M A. Interaction of L-glutamate and Mg with PCP recognition sites in rat brain: evidence for multiple affinity states of the PCP/NMDA receptor complex. *Mol. Pharmacol.* 32: 820-830, 1987.
 - 45.- LUBY E D, GOTTLIEB J S, COHEN B D, ROSEBAUM G, DOMINO E F. Model psychosis and schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 119: 61-67, 1962.
 - 46.- MANALLACK D T, BEART P M, GUNDLACH A L. Psychotomimetic σ opiates and PCP. *Trends Pharmacol. Sci.* 7: 448-451, 1986.
 - 47.- MANALLACK D T, BEART P M. Quantitative conformational analysis predict distinct receptor sites for PCP-like drugs and σ drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 144: 231-235, 1988.
 - 48.- MAYER M L, WESTBROOK G L, FORSYTHE I D. NMDA receptor function: clues from biophysical experiments. En: T P Hicks, D. Lodge y H McLennan, editores. *Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology*, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987. pp 27-34.
 - 49.- MILJKOVIC Z, MACDONALD J F. Pentobarbital

- block of excitatory aminoacids currents. En: T P Hicks, D. Lodge y H. McLennan, editores. Excitatory Amino Acid Transmission. Neurology and Neurobiology, Vol. 24. Alan R. Liss, New York, 1987. pp. 59-62.
- 50.- QUIRION R, HAMMER R P, HERKENHAM M, PERT C B. Phenylcyclidine (angeldust) / "opiate" receptor: visualization by tritium-sensitive film. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 5881-5885, 1981.
 - 51.- ROTH R H, WOLF M E, DEUTCH A Y. Neurochemistry of midbrain dopamine systems. En: Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. H. Y. Meltzer, editor. Raven Press, New York, 1987. pp 81-94.
 - 52.- SCHWARCZ G, HALARIS A, DREN A, MANBERG P. Open label evaluation of the novel antipsychotic compound BW 234U in chronic schizophrenics. Drug Dev. Res. 5: 387-393, 1985.
 - 53.- SEEMAN P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse 1: 133-152, 1987.
 - 54.- SHARKEY J, GLEN K A, WOLFE S, KUCHAR M J. Cocaine binding at σ receptors. Eur. J. Pharmacol. 149: 171-174, 1988.
 - 55.- SIERRALTA F, HAMEL R, ACEVEDO X. Actualización sobre receptores dopaminérgicos centrales. Rev. Chil. Neuro-psiquiat. 26: 62-71, 1988.
 - 56.- SIRCAR R, NICHTEHAUSER R, IENI J R, ZUKIN S R. Characterization and autoradiographic visualization of (+)-(^3H) SKF 10,047 binding site in rat and mouse brain: further evidence for phenylcyclidine/"sigma opiate" receptor commonality. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 237: 681-688, 1986.
 - 57.- SNYDER S H. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. Am. J. Psychiat. 133: 197-202, 1976.
 - 58.- SONDEERS M S, KEANA J F W, WEBER E. Phencyclidine and psychotomimetic sigma opiates: recent insights into their biochemical and physiological sites of action. Trends Neurosci.: 11: 37-40, 1988.
 - 59.- SU T P. Evidence for σ opioid receptor: binding of (^3H) SKF 10,047 to etorphin-inaccessible sites in guinea pig brain. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 223: 284-290, 1982.
 - 60.- SU T P, LONDON E D, JAFFE J H. Steroid binding at σ receptors suggest a link between endocrine, nervous and immune systems. Science 240: 219-221, 1988.
 - 61.- SU T P, WEISMAN A D, YEH S Y. Endogenous ligands for sigma opioids receptors in brain: evidence from binding assays. Life Sci. 38: 2199-2210, 1986.
 - 62.- TAM S W. Naloxone-inaccessible σ -receptor in rat central nervous system. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 6703-6707, 1983.
 - 63.- TAM S W. (+) - (^3H) SKF 10,047, (+) (^3H) ethylketocyclazocine, μ , κ and PCP binding sites in guinea pig brain membranes. Eur. J. Pharmacol. 109: 33-41, 1985.
 - 64.- TAM S W, COOK L. σ opiates and certain antipsychotic drugs mutually inhibit (+) - (^3H) SKF 10,047 and (^3H)-haloperidol binding in guinea pig brain membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 5618-5621, 1984.
 - 65.- TAYLOR C P. How do seizures begin? Clues from hippocampal slices. Trends Neurosci. 11: 375-378, 1988.
 - 66.- VAUPEL D B. Naltrexone fails to antagonize the σ effects of PCP and SKF 10047 in the dog. Eur. J. Pharmacol. 92: 269-274, 1983.
 - 67.- VIGNON J, PRIVAT A, CHAUDIEU I, THIERRY A, KAMENJA J M, CHICHEPORTICHE R. (^3H) - TCP binds to two different sites in rat brain. Localization by autoradiographic and biochemical techniques. Brain Res. 378: 133-141, 1986.
 - 68.- WATKINS J C, OLVERMAN H J. Agonists and antagonists for excitatory aminoacid receptors. Trends Neurosci. 10: 265-272, 1987.
 - 69.- WEBER E, SONDEERS M, QUARUM M, MCLEAN S, POU S, KEANA J F W. 1,3-di (2-(5- ^3H)tolyl) guanidine: a selective ligand that labels σ type receptors for psychotomimetic opiates and antipsychotic drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 8784-8788, 1986.
 - 70.- WEINBERGER D R. Schizophrenia and the frontal lobe. Trends Neurosci. 11: 367-370, 1988.
 - 71.- WHITE P F, WAY W L, TREVOR A J. Ketamine. Its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiol. 56: 119-136, 1982.
 - 72.- WOLKOWITZ O, SUTTON M, KOULU M, LABARCA R, WILKINSON L, DORAN A, HAUGER R, PICKARD D, CRAWLEY J. Chronic corticosterone administration in rats: behavioral and biochemical evidence of increased central dopaminergic activity. Eur. J. Pharmacol. 122: 329-338, 1986.
 - 73.- ZUKIN S R, ZUKIN R S. Specific (^3H)-PCP binding in rat central nervous system. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 5372-5376, 1979.