



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Receptores Monoaminérgicos en Corteza Prefrontal: Mecanismo de Acción de Fármacos Antipsicóticos

Tesis Doctoral presentada por

Noemí Santana Ramos

Barcelona, julio de 2007

I. INTRODUCCIÓN

1. LA CORTEZA PREFRONTAL

1.1. Localización y definición

La corteza prefrontal (CPF) está situada rostralmente a las áreas motora y premotora del encéfalo y corresponde a la parte más anterior del lóbulo frontal. Brodmann la situó en la “regio frontalis”, que comprendía las áreas 8 a 13 y 44 a 47 de su mapa citoarquitectónico (Brodmann, 1909) (fig. 1)

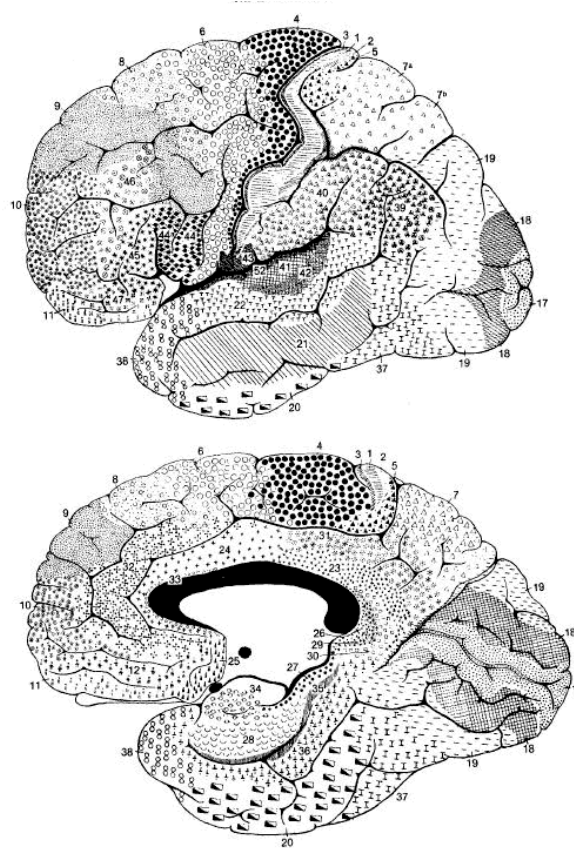


Figura 1. Mapa citoarquitectónico de la corteza humana, según Brodmann (Pandya and Yeterian, 1990)

Pero un criterio citoarquitectónico no es suficiente para definir a la corteza prefrontal debido a que existe una gran variabilidad interespecies e incluso entre individuos de una misma especie, como ocurre en humanos (Rajkowska and Goldman-Rakic, 1995). Para una

definición más precisa es necesario utilizar un criterio de conectividad. Desde los estudios de Rose y Woolsey (1947), se define de la CPF como la parte del lóbulo frontal que recibe proyecciones del núcleo mediodorsal del tálamo (MD). Si bien es cierto que la CPF no es la única corteza que recibe proyecciones de este núcleo talámico, y que además recibe entradas de otros núcleos talámicos, como el centromedial (Bymaster et al., 1996; Kuroda et al., 1998), el criterio definitorio sigue siendo válido dado que la CPF se puede considerar el área frontal con la conexión recíproca más densa con el MD (Uylings and van Eden, 1990; Arnt and Skarsfeldt, 1998; Daniel et al., 1999; DeLeon et al., 2004)

1.2. Función

La CPF está implicada en numerosas funciones cerebrales superiores como la percepción, atención, memoria, lenguaje, inteligencia, consciencia, etc. Participa en numerosos procesos cognitivos -como la memoria de trabajo o memoria operativa-, funciones ejecutivas, así como en la toma de decisiones, la planificación del comportamiento y el procesamiento de señales emocionales.

Uno de los misterios fundamentales de la neurociencia es cómo un comportamiento coordinado puede surgir de la actividad de billones de neuronas individuales. Cuanta mayor información tiene el organismo respecto al entorno, existen mayor número de opciones de respuesta, por lo tanto se necesitan mecanismos más especializados de coordinación de funciones. La CPF no es necesaria cuando se trata de llevar a cabo tareas simples y automáticas. Éstas son indispensables para realizar rápida y automáticamente tareas cotidianas pero carecen de flexibilidad y son reacciones estereotipadas provocadas exclusivamente por un estímulo concreto, no sirven para situaciones nuevas. Por el contrario, la corteza prefrontal es importante cuando se necesita un control del comportamiento ante situaciones inesperadas. En este sentido, la CPF ha evolucionado para desarrollar mecanismos que permiten coordinar procesos sensoriales y motores de un menor nivel asociativo para alcanzar un objetivo interno. Para ello, la CPF cuenta con una serie de características que la hacen única respecto al resto de cortezas asociativas. La PFC consiste en una colección de áreas neocorticales interconectadas que envía y recibe proyecciones de prácticamente todos los sistemas corticales sensoriales y motores, así como de muchas estructuras subcorticales. Es el área cortical de mayor nivel de integración y tiene acceso a una enorme diversidad de información tanto del estado interno del sujeto como del entorno exterior. Esto le permite acceder a una combinación de información que proporciona la base para sintetizar los resultados de una variedad de procesos cerebrales así como coordinar la regulación de los mismos.

Por lo tanto la principal función de la CPF es la orquestación de comportamientos complejos para alcanzar un objetivo dirigido, es decir, participa en la iniciación y ejecución de acciones deliberadas. Para ello, utiliza las llamadas funciones ejecutivas, especialmente toma de decisiones, atención, planificación y memoria operativa.

La **decisión** para emprender una acción concreta es un fenómeno determinado por numerosas y diversas influencias neurales que convergen en un momento dado en la corteza prefrontal desde otras regiones cerebrales. Destacado entre estas influencias están el instinto (*drive*) y las motivaciones del organismo, que llegan a la corteza frontal desde formaciones diencefálicas y límbicas, así como desde áreas sensoriales del córtex posterior (perceptual).

La CPF es esencial para la formulación y ejecución de **nuevos planes** o estructuras de comportamiento, los cuales están representadas en redes neuronales de esta corteza en la forma de esquemas abstractos. Una disposición ordenada de conexiones une los diversos niveles de la jerarquía motora en la corteza frontal dorsolateral para lograr la ejecución de los planes de acción. Esa conectividad generalmente fluye hacia abajo desde la corteza prefrontal a la premotora y de ahí a la motora. Todos los estadios dentro de cada dominio de acción están reciprocamente conectados entre sí y con los ganglios basales.

La CPF está implicada en **atención**. Por un lado, una característica propia de la CPF es la habilidad para seleccionar estímulos débiles pero relevantes en un entorno de estímulos más fuertes y que no son necesarios para la respuesta. Esta "competición sesgada" es el mecanismo por el cual la CPF ejerce un control sobre una amplia variedad de procesos al servicio de una respuesta dirigida a un objetivo. Más tarde, cuando el comportamiento resulta exitoso, el correspondiente patrón de actividad se ve consolidado por señales de refuerzo por medio del fortalecimiento de las conexiones entre las neuronas de CPF activadas por ese comportamiento. Los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo son los que proporcionan estas señales de refuerzo. Este aspecto selectivo del proceso de atención está soportado por la región dorsolateral de la CPF (ver más adelante), mientras que el área orbitomedial es la exclusionaria o inhibitoria. El aspecto inhibitorio del proceso atencional protege a las nuevas estructuras de comportamiento de interferencias internas o externas. Una importante fuente de interferencia son las memorias sensoriales y motoras que son similares a las que están actualmente en uso, pero son inapropiadas para la acción actual. El mecanismo de control inhibitorio se ejerce sobre varias regiones tanto corticales

como subcorticales. Pacientes con lesión prefrontal muestran precisamente síntomas de perseveración y distractibilidad.

Por otra parte, la capacidad de mantener la actividad sostenida frente a interferencias es una de las características distintivas de la CPF. Esta propiedad, llamada **memoria de trabajo u operativa** fue descubierta por Fuster en los años 70 (Fuster, 1973) y ha sido corroborada por diversos autores desde entonces (Goldman-Rakic, 1995; Murphy et al., 1996; Zahrt et al., 1997; Delatour and Gisquet-Verrier, 1999b; Abi-Dargham et al., 2002; Wang et al., 2004; Vijayraghavan et al., 2007). La memoria operativa es la habilidad de retener provisionalmente información durante periodos cortos de tiempo (del orden de segundos) para llevar a cabo una acción posterior. Se distingue claramente de la memoria semántica, en la que se produce inscripción permanente en circuitos neuronales por medio del aprendizaje y en la que está implicada la formación hipocampal. La función de la memoria operativa consistiría en salvar el intervalo temporal en el ciclo percepción-acción. Esta memoria se ha estudiado en animales mediante tareas de respuesta retardada, en las que un estímulo es presentado y luego retirado durante un periodo de "latencia" en el que el animal tiene que recordar la identidad y/o situación del estímulo para después dar la respuesta adecuada. Estudios electrofisiológicos en mono despierto revelan que las neuronas de la corteza prefrontal permanecen activas durante este periodo de latencia y sugieren que estas neuronas son el correlato celular del evento mnemónico (Fuster, 1973; Goldman-Rakic, 1995).

Por lo tanto, a través de todas estas subfunciones ejecutivas la CPF es capaz de llevar a cabo la orquestación de comportamientos complejos dirigidos a la consecución de un fin deliberado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas todas estas funciones no pueden atribuirse a una sola localización, sea en la corteza o en cualquier otro sitio, sino que son fenómenos de procesamiento neural en los que están implicados gran cantidad de estructuras y que sólo mediante la coordinación de todas ellas, llevada a cabo por la enorme capacidad integrativa de la CPF, se puede llegar al mecanismo general de control cognitivo que representa la función característica de éste area cortical.

1.3. Arquitectura

El orden arquitectónico de las células y fibras en la corteza prefrontal básicamente se ajusta al plan estructural predominante a lo largo de todas las regiones neocorticales (Fuster, 1997), compuesto por las seis capas típicas del llamado isocortex, que se organizan y se numeran desde la superficie externa de la corteza (*pia mater*) a la sustancia blanca (fig. 2)

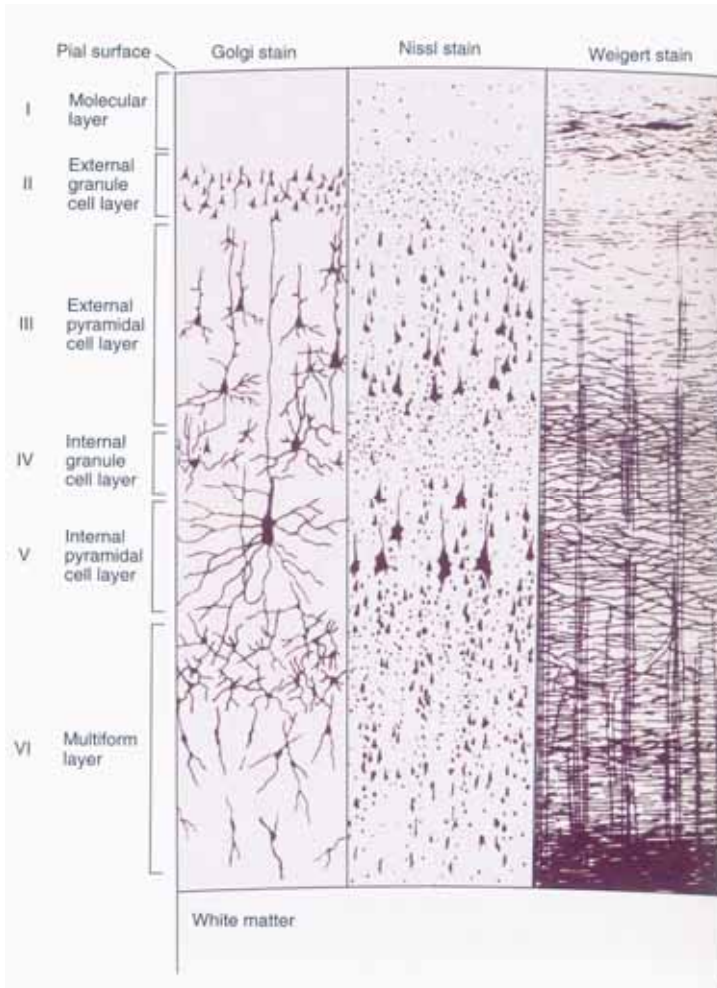


Figura 2. Laminación cortical. Cada capa tiene características citoarquitectónicas (visualizadas aquí, de izquierda a derecha, mediante las tinciones de Golgi, Nissl y Weigert) y patrones de aferencias y eferencias específicos Tomado de Kandel et al., (2000)

- La capa I (capa **molecular o plexiforme**) es acelular y está ocupada por las dendritas de las células localizadas más profundamente en la corteza y por axones que viajan a través de esta capa o que forman conexiones en ella.
- La capa II (capa **granular externa**) está compuesta fundamentalmente por pequeñas células esféricas llamadas células granulares y contiene algunas células piramidales pequeñas que hacen conexión con otras áreas corticales del mismo hemisferio.
- La capa III (capa **piramidal externa**) contiene una variedad de tipos celulares, muchos de los cuales tienen forma piramidal, y establecen conexiones comisurales con el hemisferio opuesto así como con cortezas de asociación dentro del mismo hemisferio. En cortezas de cinco capas la mayoría de las proyecciones talámicas son a ésta capa.
- La capa IV (**granular interna**) como la II, está compuesta principalmente de células granulares, pero en este caso son principalmente interneuronas de circuito local. En cortezas de seis capas, es la principal diana de la información sensorial que llega desde el tálamo.

- La capa V (**piramidal interna**) contiene esencialmente células piramidales típicamente mayores que las de la capa III. Es la principal capa de salida de corteza hacia zonas subcorticales, como el estriado, donde envía colaterales masivas, o el tronco del encéfalo.
- La capa VI (**polimórfica o multiforme**) es una capa de neuronas bastante heterogéneas. Se difumina dentro de la sustancia blanca que forma el límite inferior de la corteza y también es una capa de salida de corteza. La mayoría de sus proyecciones son al tálamo.

Las capas I-III contienen las dendritas apicales de neuronas que tienen sus cuerpos celulares en capas V y VI, mientras que las capas V y VI contienen las dendritas basales de neuronas situadas en capas III y IV.

En primates la CPF presenta una morfología isocortical homotípica, claramente laminada, con una capa granular interna (capa IV) bien desarrollada, que la diferencia del resto de la corteza frontal, la cual carece de capa IV dada su función motora.

La corteza prefrontal medial (CPFm) de rata también contiene esta estructura laminar, sin embargo la estratificación cortical está menos diferenciada que en primate. Se trata de una zona muy empaquetada al lado de la línea media del cerebro donde se distinguen solamente cuatro capas: I, II/III, V y VI (Swanson, 1998). La capa I es la más fácil de delimitar ya que en ella no existen somas de neuronas piramidales (McCormick et al., 1985). Es una corteza agranular ya que carece casi por completo de capa IV.

1.4. Tipos celulares en CPF

La CPF contiene dos tipos neuronales principales: neuronas piramidales e interneuronas GABAérgicas. Las neuronas piramidales se caracterizan por formar sinapsis asimétricas excitatorias (glutamatérgicas). Suponen alrededor del 80% de la población neuronal cortical y son neuronas de proyección. Se encuentran en las capas II-VI y son el principal componente de salida excitatoria de la corteza. Se trata de neuronas multipolares con un soma en forma piramidal u ovoide de unas 25-50µm de diámetro. Contienen una única dendrita apical muy ramificada cuya superficie está recubierta por una gran cantidad de espinas dendríticas. Esta dendrita apical se extiende hacia capas superiores, generalmente capa I, donde forma un penacho. Esta morfología permite que una sola neurona pueda combinar entradas sinápticas de varias capas corticales. La base da lugar a múltiples dendritas basales orientadas horizontalmente y a un único axón descendente a través del cual la neurona, después de integrar en el cono axonal toda la información captada en las

dendritas, transmite el impulso eléctrico hacia las áreas de proyección, ya sean corticales (desde capas II/III) o subcorticales (desde capa V,VI) (Lambe et al., 2000).

Las interneuronas GABAérgicas representan alrededor de un 15% de la población neuronal cortical (Beaulieu, 1993). Se caracterizan por formar sinapsis simétricas y utilizan el neurotransmisor inhibitorio GABA. Así mismo, carecen casi por completo de espinas dendríticas y se encuentran repartidas a lo largo de todas las capas corticales (I-VI). Este tipo neuronal muestra una gran diversidad morfológica, bioquímica y fisiológica. Además, existen diferentes subtipos GABAérgicos asociados a distintos perfiles sinápticos a lo largo del árbol dendrítico piramidal, lo que tiene una implicación directa en el papel fisiológico de estas células en los circuitos corticales (fig. 3). Todas estas características dan lugar a varias posibles clasificaciones de las interneuronas corticales.

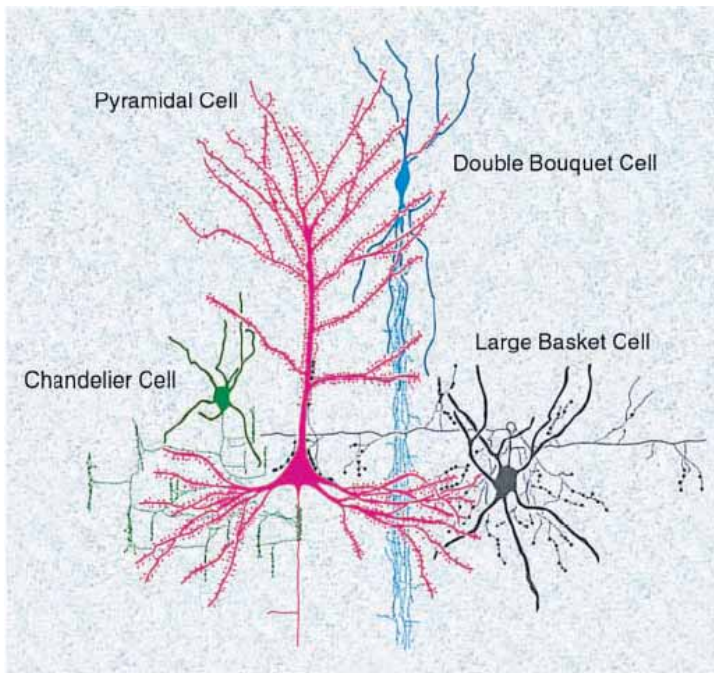


Figura 3. Ejemplo de una típica neurona piramidal de capa III y tres tipos de interneuronas corticales. Cada una de ellas presenta una arborización axonal característica que inerva específicamente diferentes segmentos de la neurona piramidal. (Jones, 2000).

Clasificación neuroquímica:

Las interneuronas GABAérgicas de corteza se pueden clasificar por su contenido en neuropéptidos, sustancias neurotransmisoras que se co-liberan junto con el GABA: colecistoquinina (CCK), somatostatina (SS), neuropéptido Y (NPY), polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), entre otros. Además, se pueden identificar diferentes subpoblaciones de interneuronas por su contenido en proteínas de unión a calcio: parvalbúmina (PV), calretinina (CR) y calbindina (CB) (Beaulieu, 1993; Somogyi et al., 1998; DeFelipe, 2002). Las

neuronas PV positivas se han caracterizado electrofisiológicamente como neuronas de disparo rápido (*fast-spiking*), las cuales parecen estar conectadas entre sí a través de uniones “gap” (*gap-junctions*) además de sinápticamente. De esta manera podrían contribuir a la sincronización de la actividad eléctrica cortical a través de la formación de redes (Gibson et al., 1999). Las neuronas que expresan CR corresponden a células con bajo umbral de disparo y las CB son neuronas de disparo regular.

Clasificación morfológica:

Por un lado, las neuronas en cesto (*basket cells*) grandes y pequeñas forman contactos axosomáticos con el cuerpo de la neurona piramidal y con la porción proximal de la dendrita apical. Son interneuronas multipolares presentes en capas III-V que pueden presentar un largo axón que asciende típicamente hasta capas superficiales donde da lugar a colaterales axónicas dispuestas horizontalmente. Dado que los las entradas sinápticas más cercanas al soma neuronal tienen una mayor influencia en el potencial de membrana (Rall, 1970), el efecto inhibitorio de las neuronas en cesto sobre el disparo de la neurona piramidal es muy potente. Las neuronas candelabro (*chandelier cells*) poseen ramificaciones axonales que forman una gran cantidad de sinapsis axo-axónicas orientadas verticalmente a lo largo del segmento inicial del axón piramidal (Somogyi, 1979), área donde se integran los potenciales sinápticos dando lugar al inicio del potencial de acción.

Estas interneuronas juegan un papel clave en la modulación de la salida piramidal ya que por su situación y características son capaces de producir un efecto de “cortocircuito” en la propagación del potencial de acción. Las células en doble racimo (*double bouquet cells*) son neuronas bipolares que muestran arborizaciones axónicas dispuestas en orientación vertical. Son prácticamente las únicas interneuronas que expresan CB y también pueden contener CR. Contactan principalmente con espinas y ejes (*shafts*) dendríticos en las ramificaciones laterales de dendritas apicales y basales de la neurona piramidal (Somogyi and Cowey, 1981; de Lima and Morrison, 1989; DeFelipe et al., 1989; DeFelipe et al., 1990). Se sabe además que pueden formar también contactos sinápticos con otras interneuronas GABAérgicas (Somogyi et al., 1984) lo que se ha sugerido como un mecanismo de desinhibición dentro de los circuitos locales corticales. Existen además otros tipos de interneuronas corticales como las células *neurogliaform*, las células bipolares, las neuronas bipenachadas y las interneuronas no espinosas de capa I que también contactan diferentes segmentos de la neurona piramidal.

La corteza cerebral se puede considerar formada por múltiples unidades funcionales formadas por microcircuitos repetidos. Esta idea la propuso por primera vez Lorente de Nó acuñando así el concepto de *unidad de operación cortical elemental* (Lorente de Nó, 1938), que fue la base después para la hipótesis columnar cortical (Mountcastle et al., 1957). Esta hipótesis considera el neocortex como un conjunto de circuitos neurales locales, cada uno de ellos formado por un grupo de neuronas interconectadas, contenidas en un cilindro vertical de tejido de alrededor de $30\mu\text{m}$, que cruza todas las capas corticales. El esqueleto de este microcircuito básico, que representa la unidad funcional cortical más pequeña, está formado por una neurona piramidal y sus conexiones de entrada y salida (fig. 4).

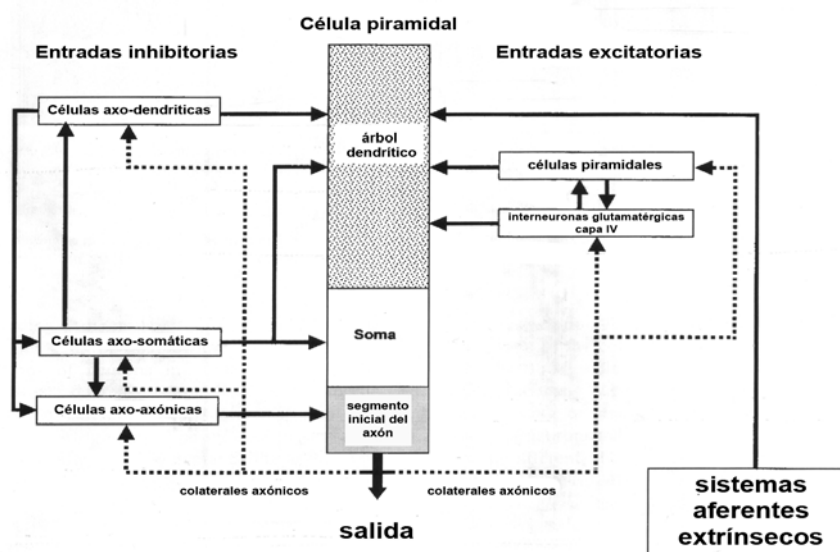


Figura 4. Esquema de la estructura básica de una microcolumna cortical. Modificado de DeFelipe (2002).

Un principio básico de la organización de los microcircuitos corticales es que diferentes subtipos de interneuronas inervan distintos segmentos del árbol dendrítico piramidal (para revisión, ver (Freund and Buzsaki, 1996; Somogyi et al., 1998; Jakab and Goldman-Rakic, 2000)). Una clase de interneuronas GABAérgicas corticales, constituida principalmente por células en cesto grandes y medianas y por células candelabro, se han denominado “**perisomáticas**” porque inervan preferentemente el soma, ejes dendríticos cercanos al soma, o segmentos iniciales del axón de las neuronas piramidales. Estas neuronas contienen típicamente PV (y algunas pueden coexpresar CB). Otro grupo de interneuronas GABAérgicas corticales, que comprende células de tamaños medio y pequeño, incluyendo neuronas *neurogliaform*, bipolares y biperachadas, se han clasificado como “**dendríticas**”, ya que estas células inervan preferentemente espinas y ejes dendríticos distales, y evitan en gran medida el soma de la neurona piramidal. Estas neuronas contienen típicamente CB o CR, pero carecen de PV (Somogyi et al., 1989; Freund and Buzsaki, 1996; Kawaguchi and

Kubota, 1996; del Rio and DeFelipe, 1997). Las interneuronas perisomáticas se distinguen también de las dendríticas por su mayor tamaño de cuerpo celular y árbol dendrítico.

1.5. Organización funcional

La corteza prefrontal de primates se subdivide en dos subregiones principales: la CPF dorsolateral y la orbitomedial. Esta clasificación está basada en criterios funcionales, de citoarquitectura y conectividad. La CPF dorsolateral (DL) corresponde a las áreas de Brodmann (BA) 46 y zona ventral de BA 9 (fig. 5), y está considerada como la parte “cognitiva” de la corteza prefrontal. Recibe indirectamente aferencias de prácticamente todas las modalidades sensoriales (visual, somatosensorial y auditiva) vía corteza parietal y temporal, así como de áreas premotora y orbital (Groenewegen and Uylings, 2000) por tanto recoge información somatosensorial al más alto nivel de integración. Además, tiene fuertes conexiones con estructuras motoras no primarias del lóbulo frontal medial (área motora suplementaria, pre-suplementaria y cingulada rostral), y lateral (corteza premotora), así como con el cerebelo y el colículo superior. Esta organización anatomo-funcional de las aferencias cortico-corticales de la corteza dorsolateral refleja su importancia en el control de procesos cognitivos y en la guía de tareas comportamentales complejas.

La corteza orbitomedial (OM) comprende las regiones orbital u orbitofrontal, situadas en la zona ventral (BA 11, 12) y la corteza medial, que incluye la corteza prefrontal medial (BA 32) y la región cingulada anterior (BA 24 y 25) (Fallon et al., 2003). Éste área está más relacionada con procesos socio-emocionales, lo cual se refleja en su patrón de fuerte conexión con estructuras límbicas, incluyendo amígdala, hipocampo, corteza cingulada

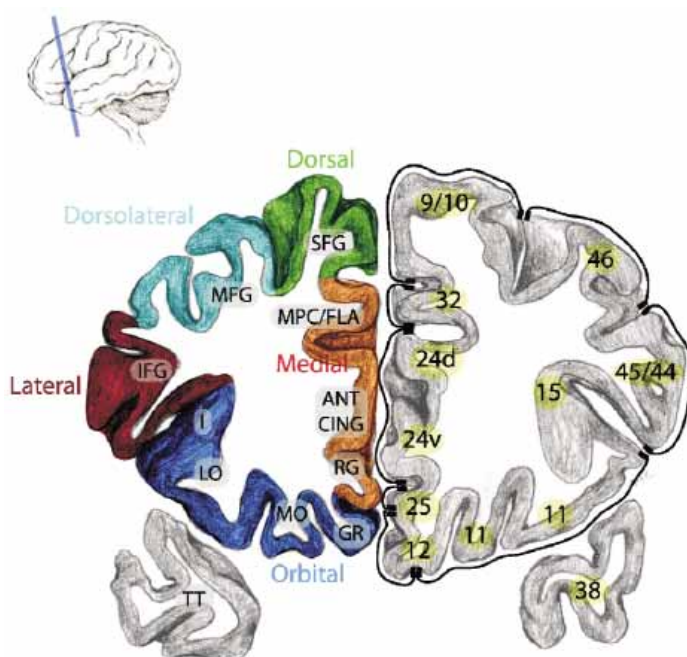


Figura 5. Dibujo de una sección coronal de la corteza prefrontal. Los números representan las áreas de Brodmann (Brodmann, 1909), destacadas en color en la parte izquierda. SFG: giro frontal superior, MFG: giro frontal medio, IFG: giro frontal inferior, LO y MO: giros lateral y medial orbital, GR: giro recto, RG: giro rostral, CG: giro cingulado, MPC/FLA: corteza prefrontal medial/area frontal límbica. El dibujo superior izquierdo muestra la localización del corte (Jakab and Goldman-Rakic, 1998)

posterior e hipotálamo (Groenewegen and Uylings, 2000).

Además, la mayoría de estas subdivisiones de la CPF están fuertemente interconectadas entre sí (Miller and Cohen, 2001). Esto permite que la información procedente de una gran variedad de sistemas se distribuya a otras regiones de la corteza prefrontal y pueda interactuar a través de circuitos locales.

La CPF de rata está subdividida en tres zonas generales: lateral (área insular agranular, AI), orbital (ORB) y medial. La CPF medial (CPFm) está, a su vez, subdividida en las áreas cingulada anterior dorsal (ACAd), prelímbica (PL) e infralímbica (ILA). (fig. 6). Algunos autores incluyen el área motora secundaria (MOs) en la definición de corteza prefrontal, dadas las características de conectividad de esta región. Estas subdivisiones están implicadas en diferentes funciones cognitivas y emocionales, sin embargo existe cierta controversia en la caracterización de las diferencias funcionales entre estas subdivisiones, que se discutirá en el apartado siguiente.

El área ILA proyecta a regiones del forebrain y del brainstem que controlan la actividad autónoma/visceromotora. Su estimulación produce cambios en la respiración, motilidad gastrointestinal, ritmo cardíaco, presión sanguínea (Terreberry and Neafsey, 1983; Verberne et al., 1987; Neafsey, 1990) y parece estar especialmente implicada en la modulación de comportamientos relacionados con el miedo. (Milad and Quirk, 2002; Morgan et al., 2003).

El área PL parece implicado en funciones límbicas/cognitivas homólogas a la región DL de CPF de primates. Se ha relacionado con tareas de atención y selección de respuesta así como con memoria operativa (Brown and Bowman, 2002). Lesiones en PL producen déficits en tareas de respuesta retardada, similares a lesiones dorsolaterales de primate (Floresco et al., 1997; Delatour and Gisquet-Verrier, 1999a; Delatour and Gisquet-Verrier, 2000; Vertes, 2004).

En el caso de la zona más dorsal de la pared medial, existe cierta controversia en cuanto a su inclusión dentro de la CFP. MOs y ACAd están implicadas en varios comportamientos motores. Proyectan a sitios oculomotores y estudios funcionales muestran que la estimulación de MOs produce movimiento oculomotor, de vibras, cabeza y extremidades. Se ha propuesto así la homología de esta región de rata con las cortezas premotora y motora suplementaria de primate y su nula implicación en funciones prefrontales. (Preuss, 1995; Conde et al., 1990; Conde et al., 1995; Vertes, 2004). Sin embargo parece que esta zona dorsal (MOs y ACAd) recibe más proyecciones de las cortezas de asociación visual y somatosensorial que de la corteza motora primaria. De acuerdo con este criterio, algunos autores defienden que las características anatomo-funcionales de MOs y ACAd son homólogas a las de la zona dorsomedial de corteza de primate, y que la ACAd estaría

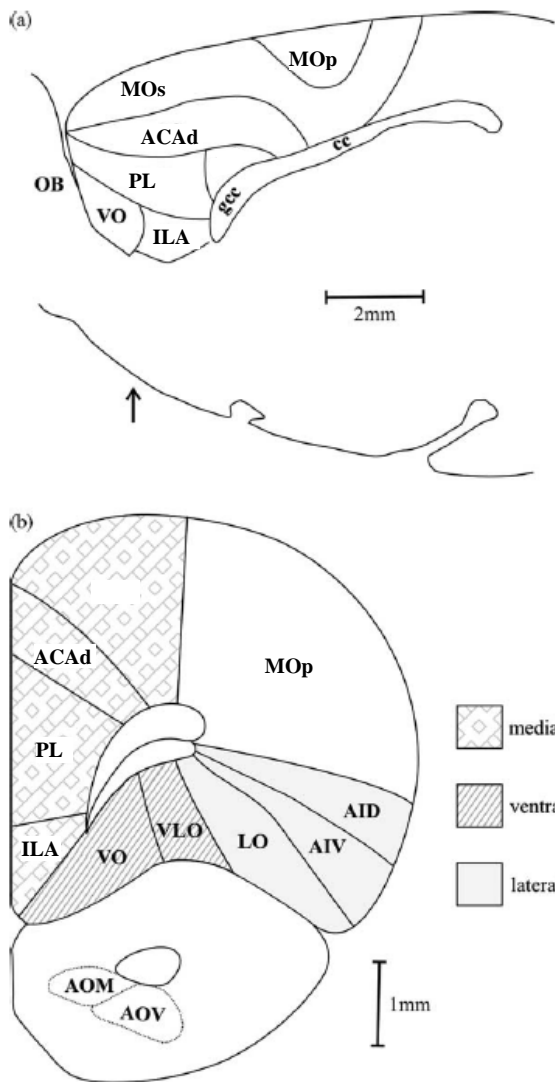


Figura 6. Diagramas ilustrativos de la corteza prefrontal de rata. a) sección sagital, 0.9 mm desde la línea media. b) Sección coronal unilateral, 3.5 mm rostral a bregma (representado por la flecha vertical). Los diferentes sombreados muestran las tres subdivisiones principales de la corteza prefrontal (medial, ventral y lateral); AID/AIV, corteza agranular insular dorsal/ventral; AOM/AOV, núcleo olfatorio anterior medial/ventral; cc, cuerpo calloso; ACAAd, corteza cingulada anterior; gcc, genu del cuerpo calloso; ILA, corteza infralímbica; LO/VLO/VO corteza orbital lateral / ventrolateral / ventral; MOp, área motora primaria; MOs área motora secundaria; OB, bulbo olfatorio; PL, corteza prelímbica. Modificado de Dalley et al., (2004).

involucrada en la generación de reglas asociadas con el orden temporal y la secuenciación motora del comportamiento (Gisquet-Verrier et al., 2000; Kesner, 2000; Uylings et al., 2003).

1.6. Conectividad

La CPF es el área cortical de mayor jerarquía asociativa y está implicada en un gran número de circuitos corticales y subcorticales funcionalmente segregados que controlan funciones sensorimotoras, cognitivas, emocionales/motivacionales y viscerales. Las conexiones cortico-corticales de CPF de rata reflejan la especialización funcional de sus distintas subdivisiones. A grandes rasgos, MOs y ACAAd proyectan recíprocamente a áreas neocorticales sensorimotoras y de asociación, así como a corteza visual y perirhinal, mientras que PL e ILA tienen interconexión con cortezas de asociación límbica temporal, perirhinal, entorhinal, hipocampo e insular agranular. A su vez AI está recíprocamente

conectada con entradas olfativas y gustativas. (Para una descripción más detallada, ver (Groenewegen and Uylings, 2000) y (Heidbreder and Groenewegen, 2003)

A nivel subcortical, la CPF de rata está conectada recíprocamente con el tálamo, los núcleos aminérgicos del mesencéfalo (núcleos serotoninérgicos del rafe (NR), noradrenérgico *locus coeruleus* (LC) y dopaminérgico área tegmental ventral (ATV)), el hipotálamo lateral y el sistema límbico (amígdala, hipocampo y corteza cingulada). La proyección de CPF a los ganglios basales (caudado-putamen, núcleo accumbens (NAc) y partes estriatales del tubérculo olfatorio) no es directamente recíproca, sino que estos núcleos subcorticales envían información a la corteza a través del tálamo. Dentro de las subdivisiones de CPF, hay también cierta especialización en cuanto a sus proyecciones subcorticales. Así, las estructuras límbicas como amígdala septum e hipotálamo reciben proyecciones específicamente desde las áreas ventrales, mientras que la contribución de las regiones dorsales a estos núcleos es bastante limitada. Además las mismas áreas ventrales ejercen sobre los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo una influencia mucho más fuerte que las dorsales (Berendse and Groenewegen, 1991;Groenewegen et al., 1997;Groenewegen and Uylings, 2000;Uylings et al., 2003;Heidbreder and Groenewegen, 2003).

Conectividad con el tálamo

Tal como se ha comentado anteriormente la CPF de mamíferos se puede definir como la zona cortical con una densa conexión con el núcleo mediodorsal del tálamo (MD). La conectividad CPF-tálamo es en gran medida recíproca y está topográficamente muy bien organizada. El MD está subdividido en múltiples segmentos cada uno de los cuales mantiene conexiones corticales diferenciadas. Las áreas de CPFm localizadas más ventralmente proyectan fundamentalmente a los núcleos de la línea media y al segmento medial del MD, mientras que las áreas dorsales de la pared medial proyectan a los núcleos intralaminares y a la zona lateral del MD. Otros núcleos talámicos conectados con la CPF son los núcleos de la línea media, que proyectan preferentemente a regiones ventrales (ILA y PL ventral) de la pared medial de CPF y parecen estar implicados en funciones viscerales, y los núcleos intralaminares, que envían aferencias a áreas más dorsales de la CPFm y están relacionados con procesos atencionales (Heidbreder and Groenewegen, 2003).

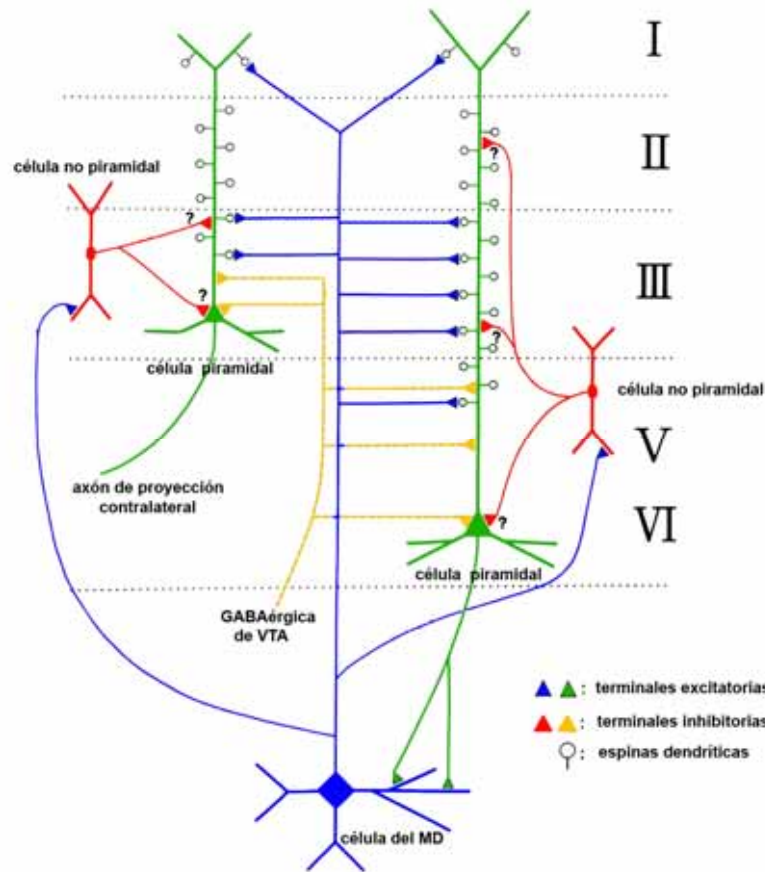


Figura 7. Esquema de las conexiones sinápticas entre neuronas corticales y del tálamo mediodorsal en la corteza prefrontal. Las terminales del MD forman sinapsis asimétricas (excitatorias) predominantemente en espinas dendríticas de capa III y V. Las células no piramidales (presumiblemente GABAérgicas) también reciben terminales axónicos del MD. Algunas neuronas piramidales de capa III que reciben proyecciones del tálamo envían fibras a la corteza contralateral, mientras que algunas piramidales de capa V proyectan recíprocamente al MD. Asimismo, las fibras provenientes de ATV forman sinapsis simétricas con células de capa III, V y VI, proporcionando una entrada inhibitoria al circuito reverberante excitatorio entre CPF y MD. Otra posible modulación inhibitoria de este circuito son las propias interneuronas corticales (marcado con ?). Modificado de Kuroda et al., (1998).

A grandes rasgos, las proyecciones cortico-talámicas se originan predominantemente en las capa más profundas de corteza (fundamentalmente capa VI) y las proyecciones recíprocas talamo-corticales están principalmente dirigidas a capas III y V-VI, donde forman sinapsis excitatorias en espinas dendríticas de células piramidales así como en células no piramidales, presumiblemente interneuronas GABAérgicas, de estas mismas capas (fig. 7) (Kuroda et al., 1998).

2. FUNCIÓN DE LAS MONOAMINAS EN LA CPF

Las funciones ejecutivas de la corteza prefrontal se puede definir como el conjunto de procesos de control cognitivo que sirven para optimizar la ejecución de tareas complejas.

Las relaciones anatómicas de la CPF con gran cantidad de estructuras corticales y subcorticales permiten llevar a cabo este control *top-down*. A su vez, la propia CPF es altamente sensible a su estado neuroquímico, modulado por las entradas ascendentes de los grupos monoaminérgicos y colinérgicos del mesencéfalo, incluyendo la serotonina (5-HT), dopamina (DA), y la noradrenalina (NA). Así, estos grupos, a través de sus amplias inervaciones ascendentes, permiten a la CPF ejercer un profundo control sobre funciones globales tales como el estado de vigila, el estrés, flexibilidad del comportamiento, memoria operativa, procesos atencionales, etc, y sobre el procesamiento de todas las principales estructuras telencefálicas, incluyendo el sistema límbico, tálamo y estriado, así como el propio manto cortical.

2.1. Serotonina

2.1.1. Inervación de la CPF por serotonina

Las neuronas serotoninérgicas están localizadas en el cerebro medio, en los denominados núcleos del rafe (NR). Estos núcleos, a pesar de que contienen un reducido número de cuerpos neuronales (250.000 neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe (RD) de rata) consiguen una amplia inervación de la práctica totalidad del encéfalo gracias al extraordinario nivel de arborización de sus axones. La densidad de terminales axónicos en corteza o hipocampo, por ejemplo, asciende a 3-6 millones por mm^3 . (Audet et al., 1989; Oleskevich and Descarries, 1990). La inervación serotoninérgica del cerebro anterior proviene fundamentalmente de los núcleos dorsal y medial del rafe, ambos núcleos proyectan ampliamente a corteza a través del *medial forebrain bundle* (MFB), sin embargo, estudios anatómicos (Kosofsky and Molliver, 1987; Blue et al., 1988) y funcionales (Adell and Myers, 1995; McQuade and Sharp, 1997) muestran que la mayor inervación serotoninérgica prefrontal procede del núcleo dorsal del rafe. Las terminaciones serotoninérgicas se distribuyen a lo largo de todas las capas corticales, sin embargo parece existir una mayor densidad de fibras en la capa V que se correlaciona en gran medida con la localización de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (Azmitia and Segal, 1978; Blue et al., 1988).

2.1.2 Receptores serotoninérgicos en CPF

Las neuronas piramidales corticales expresan abundantemente los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (Kia et al., 1996; Willins et al., 1997; Jakab and Goldman-Rakic, 1998; Cornea-Hebert et al., 1999; Jakab and Goldman-Rakic, 2000; Martin-Ruiz et al., 2001). El receptor 5-HT_{1A} está acoplado negativamente a la adenilato ciclasa a través de la proteína G_{i/o} y su activación produce una hiperpolarización neuronal mediada por canales de K⁺ acoplados a proteína G (Raymond et al., 1999). Su localización subcelular está sujeta a cierta controversia; mientras

que algunos autores lo sitúan en el soma y las dendritas basales de las neuronas piramidales (Sotelo et al., 1990; Pompeiano et al., 1992; Kia et al., 1996; Riad et al., 2000), otros lo han encontrado fundamentalmente en el cono axonal piramidal, donde ejercería un fuerte control sobre la excitabilidad neuronal (fig. 8) (Azmitia et al., 1996; DeFelipe et al., 2001). Estudios inmunohistoquímicos sugieren su presencia también en interneuronas GABAérgicas de CPF (Aznar et al., 2003). Los receptores 5-HT_{1A} se han asociado a trastornos de ansiedad (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998) y a aprendizaje (Harder and Ridley, 2000) y se ha visto que antagonistas de este receptor revierten déficits cognitivos inducidos por el antagonista NMDA, MK-801 y otros fármacos (Mello and Negus, 2001; Misane and Ogren, 2003).

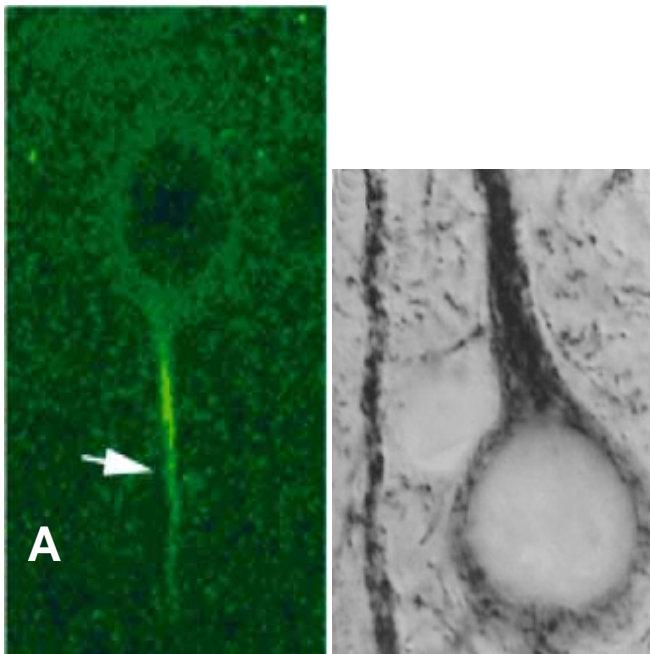


Figura 8. Localización subcelular en neuronas piramidales de corteza de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} (A) y 5-HT_{2A} (B). Modificado de DeFelipe et al., (2001) y Jakab and Goldman-Rakic, (1998)

El receptor 5-HT_{2A} también está presente en las neuronas piramidales de CPF, donde se localiza preferentemente en el soma y dendrita apical (fig. 8) (Willins et al., 1997; Jakab and Goldman-Rakic, 1998; Cornea-Hebert et al., 1999; Xu and Pandey, 2000). Asimismo, se ha detectado en interneuronas parvalbúmina (PV)-positivas en corteza de rata (Willins et al., 1997) y en interneuronas calbindina (CB)-positivas en corteza de mono (Jakab and Goldman-Rakic, 1998). Este receptor parece estar especializado en interneuronas GABAérgicas perisomáticas de tamaño medio y grande, que controlarían la inhibición de las dendritas proximales y del soma de la neurona piramidal (Jakab and Goldman-Rakic, 2000). Los receptores 5-HT_{2A} pertenecen a la familia de receptores metabotrópicos acoplados a proteína G y facilitan la excitabilidad neuronal reduciendo las corrientes de potasio y estimulando la fosfolipasa C (Aghajanian G.K, 1995). De acuerdo con su localización celular,

se ha visto que la activación de este receptor produce un aumento de excitabilidad en neuronas piramidales (Araneda and Andrade, 1991; Aghajanian and Marek, 1997) e interneuronas GABAérgicas (Sheldon and Aghajanian, 1990; Gellman and Aghajanian, 1993; Marek and Aghajanian, 1996).

A nivel funcional, la activación del receptor 5-HT_{2A} prefrontal mejora los procesos de memoria operativa en primates (Williams et al., 2002), mientras que una activación 5-HT_{2A} excesiva parece ser perjudicial para la cognición, ya que agonistas de este receptor como LSD o DOI son alucinógenos. Por otra parte, compuestos que actúan como antagonistas 5-HT_{2A}, así como agonistas 5-HT_{1A}, son antipsicóticos atípicos (Kroeze and Roth, 1998; Meltzer, 1999; Millan, 2000). Asimismo, se han encontrado disfunciones en el receptor 5-HT_{2A} en trastornos como la depresión clínica y la esquizofrenia (Deutch et al., 1991; Schmidt et al., 1995; Meltzer et al., 1998). Existen evidencias funcionales (Araneda and Andrade, 1991; Ashby, Jr. et al., 1994) y anatómicas (Amargos-Bosch et al., 2004) de la coexpresión de ambos receptores serotoninérgicos, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, en neuronas piramidales de corteza prefrontal. Todas estas evidencias ponen de manifiesto la complejidad del control serotoninérgico sobre la CPF y su implicación en la etiopatología de trastornos psiquiátricos.

Se ha detectado inmunoreactividad y células ARNm-positivas para el receptor serotonina 5-HT₃ a lo largo de toda la corteza de rata (Gehlert et al., 1991; Tecott et al., 1993; Morales et al., 1996) donde este receptor se expresa en interneuronas GABAérgicas que contienen el neuropéptido CCK y las proteínas de unión a calcio CB y CR, pero no PV o SS, mientras que las neuronas piramidales carecen de este receptor (Morales and Bloom, 1997). Las subpoblaciones de interneuronas que expresan este receptor parecen ser complementarias a las que expresan el 5-HT_{2A}. Mientras que el receptor 5-HT_{2A} se encuentra en interneuronas en cesto de tamaño medio y grande que expresan PV y CB y están especializadas en la inhibición perisomática de las neuronas piramidales los 5-HT₃ se encuentran en interneuronas pequeñas que expresan CB y medianas que expresan CR, dos tipos de interneuronas con forma neuroglial que preferentemente controlan las dendritas apicales de las neuronas piramidales (Jakab and Goldman-Rakic, 2000) (fig. 9).

Los receptores 5-HT₃ son canales iónicos voltaje-dependientes y su activación produce una rápida excitación de la neurona por *inward whole-cell currents* (Derkach et al., 1989; Maricq et al., 1991). Se ha visto que la activación del 5-HT₃ excita directamente interneuronas GABAérgicas e inhibe indirectamente la descarga de neuronas piramidales en corteza e hipocampo (Ropert and Guy, 1991; Kawa, 1994; Staubli and Xu, 1995; Matsuoka et al., 1997; Roerig and Katz, 1997). Por otra parte, antagonistas del receptor 5-HT₃ mejoran el

aprendizaje y la memoria en humanos (Preston et al., 1992), así como la retención en tareas de memoria espacial y olfativa en ratas (Staubli and Xu, 1995) y está siendo investigado para el tratamiento de la ansiedad, psicosis, el daño cognitivo y el dolor (Greenshaw, 1993).

2.2 Dopamina

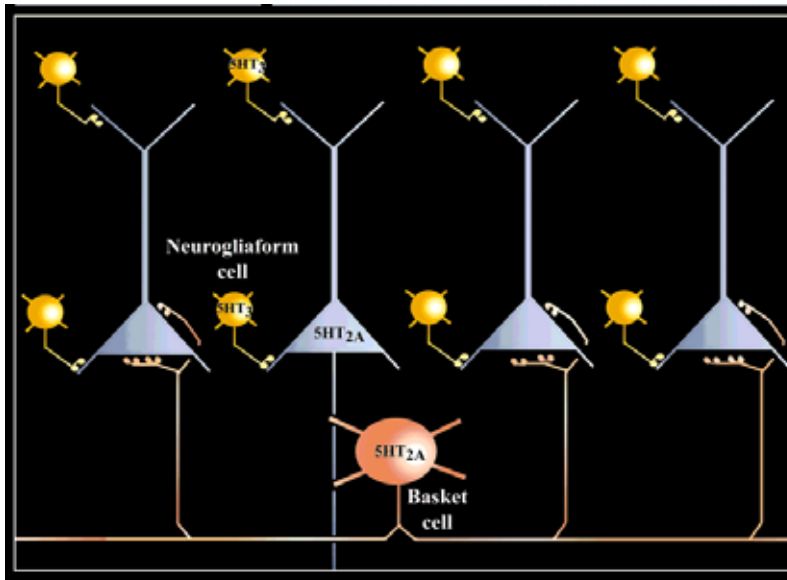


Figura 9. Esquema de la localización diferencial de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ en CPF de mono. Las interneuronas que expresan el 5-HT₃ invaden preferentemente las dendritas distales de las neuronas piramidales. El 5-HT_{2A} está expresado sin embargo por interneuronas en cesto perisomáticas. Modificado de Jakab and Goldman-Rakic, (2000).

2.2.1 Inervación de la CPF por dopamina

En contraste con los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, que proyectan ampliamente a toda la corteza cerebral, el sistema ascendente dopaminérgico inerva específicamente las áreas frontales, y más fuertemente la CPF (van Eden et al., 1987). Las vías dopaminérgicas ascendentes en el sistema nervioso central del mamíferos se dividen en dos sistemas principales: el **sistema nigroestriatal**, originado en la *substantia nigra* (SN), que inerva predominantemente el estriado y está asociado con el control del movimiento voluntario, y el **sistema mesocorticolímbico** que procede del *área tegmental ventral* (ATV) y proyecta a corteza prefrontal, hipocampo, amígdala y núcleo accumbens (Albanese and Minciacchi, 1983; Björklund and Lindvall, 1984; Sesack et al., 1995; Krimer et al., 1997; Adell and Artigas, 2004). Diferentes condiciones fisiológicas y patológicas tales como el estrés, (Sorg and Kalivas, 1993; Finlay et al., 1995; Del Arco and Mora, 2001) la adicción (Moghaddam and Bunney, 1989; Kuhar et al., 1991; Volkow et al., 2002) y trastornos neuropsiquiátricos (Davis et al., 1991; Goldstein and Deutch, 1992; Carlsson et al., 2001; Tzschentke, 2001; Mattay et al., 2002) están asociadas con cambios en la liberación de dopamina en este sistema. El sistema mesocorticolímbico se puede a su vez subdividir en dos subsistemas, determinados por la localización de los cuerpos celulares dentro de la ATV y de sus áreas de proyección.

Las células dopaminérgicas de la subdivisión paranigral proyectan al NAc (**sistema mesolímbico**), y están asociadas con el sistema de recompensa y la actividad locomotora, mientras que las neuronas de la subdivisión parabraquial proyectan a estructuras corticales (**sistema mesocortical**) y están implicadas en la modulación de funciones cognitivas (Le Moal and Simon, 1991; Williams and Goldman-Rakic, 1998; Schultz, 1998; Spanagel and Weiss, 1999).

En la rata, las terminales dopaminérgicas inervan mucho más densamente las capas profundas (V y VI) de CPF, sin embargo en primate existe una fuerte inervación tanto en capas supra- (I-IIIa) como infragranulares (V-VI) (Goldman-Rakic et al., 1989; Berger et al., 1991). Los terminales axónicos dopaminérgicos se encuentran en CPF formando sinapsis con espinas y ejes dendríticos de neuronas piramidales de CPF de primate y rata, así como en interneuronas de disparo rápido PV-positivas (Goldman-Rakic et al., 1989; Verney et al., 1990; Sesack et al., 1995; Gorelova et al., 2002). En algunos casos estas terminales forman sinapsis simétricas (inhibitorias) y se encuentran formando una “tríada” sináptica en espinas dendríticas donde también convergen sinapsis asimétricas (excitatorias), supuestamente provenientes de otras regiones corticales o talámicas (Goldman-Rakic et al., 1989). Además, se encuentran también terminales axónicos dopaminérgicos formando contactos no sinápticos (Verney et al., 1990; Benes et al., 1993), lo que sugiere que una liberación no sináptica también puede estar implicada en la acción moduladora de la DA.

2.2.2 Receptores dopaminérgicos en CPF

Existen dos familias de receptores de dopamina: la familia D1 (que consta de los receptores D₁ y D₅, acoplados a proteína G_s) y la familia D2 (que incluye los D₂, D₃ y D₄, acoplados a proteína G_{i/o}). Sin embargo, los efectos fisiológicos de la activación D1 y D2 son mucho más complejos y hay numerosos estudios contradictorios en este área, debido probablemente a la existencia de mecanismos de señalización alternativos. Además, ambas familias de receptores están presentes en neuronas piramidales e interneuronas de CPF (Verney et al., 1990; Vincent et al., 1993; Gaspar et al., 1995; Vincent et al., 1995; Mrzljak et al., 1996) permitiendo una compleja modulación dopaminérgica de los circuitos neocorticales.

En la CPF de roedores hay un nivel moderado de expresión de ARNm del receptor D₁ en capas profundas (V-VI) (Mengod et al., 1991; Fremeau et al., 1991; Mansour et al., 1991; Huang et al., 1992; Gaspar et al., 1995) y una menor expresión del mensajero del D₂ se distribuye en capas superficiales I-III (Mansour et al., 1990; Bouthenet et al., 1991) así como en capa V (Gaspar et al., 1995). Estudios de doble marcaje utilizando un trazador axonal retrógrado combinado con hibridación *in situ* de los ARNm de los receptores D₁ y D₂

muestran que muchas de las neuronas de capas V-VI que expresan estos receptores son corticocorticales, corticotalámicas y corticoestriatales (Gaspar et al., 1995). Por tanto, la modulación de estas neuronas de salida de CPF vía activación D₁ o D₂ puede influenciar la neurotransmisión cortical y subcortical en roedor. En general la mayoría de los ARNm de los receptores D₁ y D₂ en CPF de rata están presentes en capas profundas V y VI, con un marcaje mucho más tenue en capas superficiales (Mansour et al., 1990; Mansour et al., 1991; Huang et al., 1992; Vincent et al., 1993; Vincent et al., 1995). Respecto a su distribución celular, se ha descrito la presencia, por estudios de unión a ligando, del receptor D₁ en perfiles celulares con una distribución de tamaño similar al de células no piramidales y del receptor D₂ en perfiles de tamaño piramidal (Vincent et al., 1993; Vincent et al., 1995). No existen, sin embargo, estudios de colocalización que describan su distribución en neuronas glutamatérgicas o GABAérgicas, a excepción de un trabajo que combina inmunohistoquímica e hibridación in situ, donde se describe la presencia de ambos receptores dopaminérgicos en células PV-positivas de corteza frontal de rata (Le Moine and Gaspar, 1998).

Así como en CPF de primate la presencia de los cinco subtipos de receptores dopaminérgicos parece abundante, especialmente en capa V (Lidow et al., 1998), existe controversia en cuanto a la distribución de los receptores D₃, D₄ y D₅ en cerebro de rata. El receptor dopaminérgico D₃ se expresa abundantemente en islas de calleja, tubérculo olfatorio, NAc, SN y ATV, pero parece estar prácticamente ausente en CPF de rata (Bouthenet et al., 1991; Levesque et al., 1992; Landwehrmeyer et al., 1993; Diaz et al., 1995; Diaz et al., 2000; Stanwood et al., 2000). La distribución del subtipo D₅ se ha revelado elusiva y mientras algunos autores no lo encuentran expresado en CPF de rata (Tiberi et al., 1991; Meadorwoodruff et al., 1992), otros describen su presencia más o menos abundante en esta región (Ariano et al., 1997a; Khan et al., 2000; Ciliax et al., 2000; Zelenin et al., 2002). En el caso del receptor D₄, aunque hay evidencias anatómicas de su presencia en CPF de rata, no parece haber una gran reproducibilidad en cuanto a su nivel de expresión (Defagot and Antonelli, 1997; Defagot et al., 1997; Ariano et al., 1997b; Khan et al., 1998; Wedzony et al., 2000; Noain et al., 2006), sin embargo hay numerosos estudios funcionales que corroboran la acción de la DA en CPF a través de este receptor (ver Seamans and Yang, (2004) para revisión).

2.2.3 Funcionalidad de la dopamina

La DA juega un papel fundamental en la regulación de la función prefrontal a través de la activación de los receptores dopaminérgicos. Estudios de depleción de la DA prefrontal por

6-OHDA en primate (Brozoski et al., 1979) y rata (Simon et al., 1980) destacan la importancia de la DA mesocortical en funciones de memoria operativa y cognición (Le Moal and Simon, 1991).

Existen numerosos estudios enfocados en el papel crítico de la dopamina a través del D_1 , el receptor dopaminérgico predominante en corteza prefrontal (Lidow et al., 1991). El receptor D_1 está implicado en procesos como la memoria operativa y la regulación de la atención, a través de un complejo mecanismo que aún está por elucidar completamente. Así, se ha demostrado, en estudios de tarea de respuesta retardada en monos, la existencia de un subgrupo de neuronas de CPF que exhiben un disparo persistente durante el periodo de latencia de la tarea. Esta actividad requiere liberación de DA mesocortical y activación de receptores D_1 (Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1994). La relación entre la estimulación D_1 prefrontal y la eficacia en tareas comportamentales que evalúan la memoria operativa y la atención está caracterizada por una función en forma de U invertida: niveles extremos de actividad dopaminérgica (demasiado altos o demasiado bajos) dan como resultado una eficacia de la función prefrontal alterada respecto al nivel óptimo intermedio (fig. 10) (Sahakian et al., 1985; Murphy et al., 1996; Zahrt et al., 1997; Arnsten and Goldman-Rakic, 1998; Granon et al., 2000). Estudios electrofisiológicos en primate corroboran estos resultados a nivel celular. Bajos niveles de estimulación D_1 aumentan la actividad neuronal durante el periodo de latencia en tareas de respuesta retardada (Sawaguchi et al.,

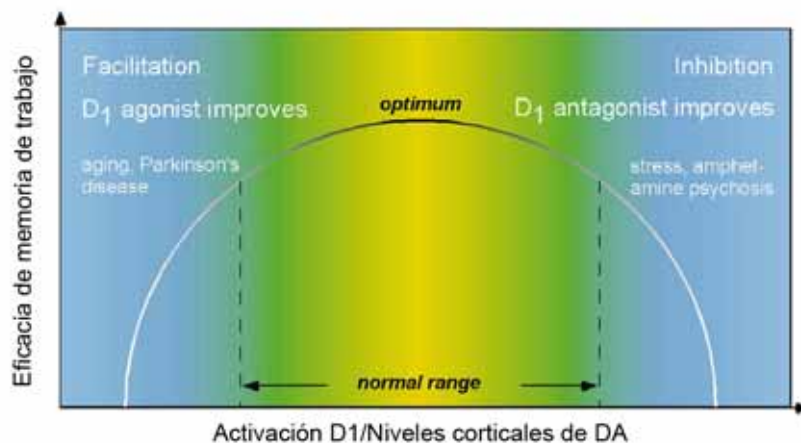


Figura 10. Diagrama ilustrativo de la modulación bifásica de la memoria operativa por la dopamina. A niveles muy bajos de dopamina y activación del receptor D_1 , no habría facilitación dopaminérgica de entradas glutamatérgicas a las neuronas prefrontales, lo que resultaría en una pérdida de memoria operativa. En este caso, un agonista D_1 sería capaz de reinstaurar la función normal dopaminérgica. Si los niveles de dopamina aumentan más allá del rango óptimo, debido a estrés severo o administración aguda de anfetamina, la activación del receptor D_1 produce un nivel aumentado de inhibición de entradas glutamatérgicas selectivas a neuronas prefrontales, con la subsiguiente pérdida de memoria operativa. En este otro extremo opuesto, la función se restablecería por un antagonista D_1 . Modificado de Goldman-Rakic et al., (2000).

1988; Williams and Goldman-Rakic, 1995), mientras que niveles más altos de activación D_1 disminuyen dicha actividad (Wang et al., 2004).

El papel de la familia de los receptores D_2 en tareas cognitivas está menos estudiado y permanece sin esclarecer completamente. Actuando de forma cooperativa junto con el receptor dopaminérgico D_1 , el receptor D_2 podría contribuir a la facilitación de la flexibilidad del comportamiento. Además, en la rata, contribuye junto con el D_1 y D_4 al mecanismo de toma de decisiones cuando el animal debe sesgar la dirección del comportamiento para evitar estímulos aversivos, evaluado mediante un procedimiento de castigo condicionado (Floresco and Magyar, 2006). Por otra parte, el receptor D_2 podría jugar un papel en un componente específico de la memoria operativa, donde modula selectivamente las actividades neurales asociadas con movimientos sacádicos en tareas de respuesta retardada oculomotora, y no parece estar relacionado con la actividad mnemónica persistente, modulada a su vez por el D_1 (Wang et al., 2004). Sin embargo en primates se ha visto que el receptor dopaminérgico D_2 podría tener una mayor contribución que el D_1 en tareas de memoria operativa espacial, así como en memoria asociativa de localización de objetos (Von Huben et al., 2006). En humanos, bajas dosis de agonistas del receptor D_2 , tales como pergolide y bromocriptine, pueden mejorar la memoria operativa y funciones ejecutivas en humanos, pero estos efectos dependen de la naturaleza de la tarea utilizada y del nivel de ejecución basal del sujeto (Mehta and Riedel, 2006)

Por otra parte, parece que la acción de la DA puede cambiar dependiendo el estado fisiológico de la neurona diana. Las neuronas corticales presentan una alternancia entre diferentes estados de potencial de membrana. Estas células tienen un potencial de reposo muy negativo (estado "down") periódicamente interrumpido por despolarizaciones en forma de meseta (estado "up"), y es sólo durante estos estados "up" que descargan potenciales de acción. La sincronización de esta oscilación, o "acoplamiento", entre varias neuronas, da lugar a un fuerte componente de baja frecuencia en el electroencefalograma (EEG), denominado onda delta. Una acción importante de la dopamina puede ser el mantenimiento de dichos estados en las neuronas diana. Durante la descarga tónica de las neuronas del ATV, los niveles de DA en CPF se mantienen estables, contribuyendo a la sincronización de las oscilaciones entre los estados *up* y *down* de las neuronas prefrontales. Ante la presencia de un estímulo relevante, las neuronas DA disparan en ráfagas, aumentando así la liberación de DA en CPF, lo que provoca, a través del receptor D_1 , un aumento del tiempo de permanencia de las neuronas prefrontales en el estado *up* (O'Donnell, 2003). Esta despolarización viene acompañada de una disminución del número de disparos, de manera que sólo los estímulos fuertes podrán activar a las células corticales, eliminando así

información irrelevante. La oscilación sincrónica puede ocurrir durante el sueño o condiciones de reposo, mientras que la despolarización persistente en neuronas determinadas podría darse durante condiciones de demanda de atención. El receptor dopaminérgico D₂ podría estar implicado en la reducción de los disparos durante los estados up evocados por activación del ATV. Además, los antagonistas de este receptor, y no los del D₁, previenen el fenómeno de inhibición latente, un comportamiento en el cual los animales aprenden a ignorar estímulos irrelevantes – estímulos neutrales, no recompensados, a los que el animal ha sido expuesto previamente-. Por tanto un estímulo neutral previo no puede ser ignorado a menos que haya activación D₂. De esta forma, la despolarización, sostenida por DA, unida a una reducción de la frecuencia de disparo de las neuronas corticales, puede tanto reforzar el aprendizaje como contribuir a la selección de estrategias apropiadas.

En resumen, a pesar del gran esfuerzo aplicado en los últimos años en entender los mecanismos celulares de la modulación dopaminérgica de las neuronas prefrontales, los resultados han llevado a menudo a controversia. Una característica principal de la dopamina, en la que coinciden la mayoría de los investigadores, es que la DA es claramente un neuromodulador y no un neurotransmisor meramente excitatorio o inhibitorio. Las acciones de la dopamina en la CPF son sutiles y dependen de una variedad de factores tales como un perfil dosis-respuesta en forma de campana de los efectos postsinápticos de la DA, diferentes respuestas postsinápticas que dependen de la duración de la estimulación del receptor dopaminérgico, efectos bidireccionales tras la activación de las familias de receptores D1 y D2 y dependencia del estado e historia del potencial de membrana por parte las subsecuentes acciones de la dopamina.

2.3 Noradrenalina

2.3.1 Inervación de la CPF por noradrenalina

Las neuronas noradrenérgicas se encuentran localizadas en el núcleo mesencefálico *locus coeruleus* (LC) y sus terminales proyectan a gran cantidad de regiones cerebrales, incluyendo la CPF (Morrison et al., 1979; Porrino and Goldman-Rakic, 1982). Contrariamente, las aferencias entrantes al LC son muy restringidas, siendo la CPF una de las pocas zonas corticales que inervan este núcleo (Arnsten and Goldman-Rakic, 1984; Aston-Jones et al., 1986; Sesack et al., 1989; Sara and Herve-Minvielle, 1995). Estudios inmunohistoquímicos de localización de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa (DBH) revelan la presencia de fibras noradrenérgicas en todas las capas corticales de CPF, donde la mayor densidad se da en capa V y la menor en capa I (Lewis and Morrison, 1989).

2.3.2 Receptores noradrenérgicos en CPF

La noradrenalina (NA) liberada por el LC interacciona con tres familias de receptores adrenérgicos en la CPF: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β . La NA presenta una mayor afinidad por los receptores $\alpha 2$, seguido de los $\alpha 1$ y los β . En el presente trabajo nos hemos centrado en la familia $\alpha 1$. El neocortex está enriquecido en los tres subtipos del receptor $\alpha 1$ -adrenérgico, α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} siendo los subtipos α_{1A} y α_{1B} son los más abundantes en CPF de rata (Palacios et al., 1987;McCune et al., 1993;Pieribone et al., 1994;Day et al., 1997). Sin embargo la localización subcelular de estos receptores aún no se conoce. La estimulación de este receptor, al igual que el serotoninérgico 5-HT_{2A}, activa la vía de la fosfolipasa C, que resulta en liberación de inositol-1,4,5-trifostato y movilización de Ca²⁺ intracelular (Molinoff, 1984;Porter et al., 1999). A pesar de que no hay evidencias anatómicas directas de la presencia del receptor $\alpha 1$ en neuronas piramidales corticales, sí existen evidencias funcionales de que su activación media la acción excitadora de la noradrenalina en neuronas piramidales de la CPFm (Marek and Aghajanian, 1999). Esta analogía de los efectos de la serotonina y la noradrenalina sobre la excitabilidad piramidal sugiere una localización parecida de los receptores $\alpha 1$ y 5-HT_{2A} en CPF. La distribución laminar cortical de los adrenoceptores $\alpha 1$ es similar a la de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (Palacios et al., 1987;McCune et al., 1993;Pieribone et al., 1994;Day et al., 1997;Domyancic and Morilak, 1997), aunque, a diferencia de los 5-HT_{2A}, los $\alpha 1$ en rata tienen una distribución en dos bandas al lado de la capa V (Jones et al., 1985;Palacios et al., 1987). Por otra parte, estudios funcionales de microdiálisis en rata muestran un antagonismo recíproco entre los receptores 5-HT_{2A} y $\alpha 1$, donde el efecto del DOI, agonista 5-HT_{2A} es revertido por prazosin, antagonista $\alpha 1$, y viceversa (Amargos-Bosch et al., 2003). Todas estas evidencias sugieren una estrecha relación entre los receptores 5-HT_{2A} y $\alpha 1$ en la regulación de la actividad de las neuronas de proyección prefrontales. A nivel funcional, los adrenoceptores $\alpha 1$ están relacionados con el estrés, la atención y la memoria operativa. Está bien establecido que durante la exposición a estrés se liberan altos niveles de NA en CPF (Finlay et al., 1995;Goldstein et al., 1996) y hay evidencias que sugieren que estos altos niveles de NA estimulan los receptores $\alpha 1$, con poca afinidad por la NA, y deterioran la función cortical. Este déficit cognitivo inducido por estrés es revertido por antagonistas $\alpha 1$ (Birnbaum et al., 1999), que en cambio no tienen efecto bajo condiciones de no-estrés, presumiblemente debido a una baja ocupación $\alpha 1$ en estas condiciones. Además, la depleción de NA cortical en ratas produce distractibilidad y déficits atencionales en varios paradigmas comportamentales (Carli et al., 1983;Cole and Robbins, 1992). Por otra parte, la aplicación del agonista $\alpha 1$ fenilefrina en CPF de ratas (Arnsten et al., 1999) y DL de monos (Mao et al., 1999) empeora fuertemente la eficacia en la memoria operativa, efecto revertido por el

antagonista α_1 urapidil. Consistente con los resultados comportamentales, la iontoforesis de fenilefrina en neuronas de CPF suprime su descarga durante el periodo de latencia en tareas de memoria operativa espacial (Birnbaum et al., 2004). Es interesante destacar que la mayoría de los fármacos antipsicóticos efectivos, incluyendo los neurolépticos atípicos, tienen potentes propiedades bloqueantes α_1 (Baldessarini et al., 1992), lo que sugiere que el antagonismo de este receptor puede tener importantes efectos terapéuticos.

3. ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un trastorno mental que presenta graves alteraciones en varias funciones cerebrales y del comportamiento. Los primeros síntomas aparecen típicamente durante la adolescencia/edad adulta temprana y se manifiestan en forma de cuatro clases de características clínicas: los **síntomas positivos** incluyen delirios (falsas creencias), alucinaciones (falsas percepciones), desorden del pensamiento y déficits en el procesamiento y evaluación de la información. Los **síntomas negativos** comprenden pérdida de motivación, apatía, aislamiento social y descuido de higiene personal y doméstica. Los **síntomas cognitivos** se refieren a dificultades en atención, funciones ejecutivas y memoria, particularmente memoria de trabajo u operativa. Estos síntomas juegan un papel clave en los trastornos del comportamiento y la incapacidad funcional de los pacientes esquizofrénicos. Además, muchos pacientes muestran también **síntomas afectivos** concomitantes, incluyendo depresión y ansiedad, que pueden contribuir al 10% de incidencia de suicidio en la esquizofrenia.

3.1. Etiología

La etiología de la esquizofrenia comprende múltiples factores tanto genéticos como ambientales. Estudios epidemiológicos de familias, gemelos y adopciones muestran una clara relación entre la vulnerabilidad a la esquizofrenia y factores genéticos (Gottesman, 1991; Tsuang, 2000). En la población general, el 1% de incidencia de esta enfermedad se mantiene consistentemente entre culturas, países, grupos raciales y géneros (Bromet and Fennig, 1999). Sin embargo, esta incidencia aumenta hasta un 2% en parientes de tercer grado (primos), hasta un 6% en parientes de segundo grado (nietos/sobrinos) y hasta un 17% en parientes de primer grado (padres, hermanos o hijos), llegando hasta el 50% en gemelos homocigóticos (Gottesman, 1991). Además, se ha demostrado que el riesgo de esquizofrenia está relacionado con la presencia de la enfermedad en los padres biológicos pero no en los adoptivos (Gottesman and Shields, 1982). Existen, por otra parte, una serie de genes que parecen estar relacionados con esta patología. El gen de la disbindina (DTNBP1) es un componente del complejo proteínico distrofina situado en las densidades

postsinápticas y parece jugar un papel importante en plasticidad sináptica y transducción de señal. Por ejemplo, está implicado en la regulación del ensamblaje de receptores nicotínicos y NMDA (Grady et al., 2000). Por tanto, defectos en la función de este gen podrían afectar la transmisión sináptica y la regulación de receptores postsinápticos durante el desarrollo, la edad adulta o ambos (Straub et al., 2002). Otro gen identificado por mapeo genómico es la neuregulina 1 (NRG1), implicado en migración de neuronas GABAérgicas corticales durante el desarrollo, además de estar asociado con varios sistemas de neurotransmisores, como el glutamato y el GABA (Stefansson et al., 2002). Los genes DISC1 y DISC2 (alterado-en-esquizofrenia 1 y 2, respectivamente) también son posibles candidatos a la etiología de esta enfermedad. Ambos están localizados en el locus 1q42.1 y aunque no se conoce su función, sí se ha visto una translocación que afecta a estos dos genes en una población de pacientes esquizofrénicos (Millar et al., 2000). El cromosoma 22q11 también se ha relacionado con la susceptibilidad a la esquizofrenia y aunque ha sido difícil determinar cuáles de los genes específicos de esta región pueden estar relacionados, se han sugerido posibles candidatos como el gen que codifica la catecol-o-metiltransferasa (COMT). Aunque los factores de riesgo genéticos juegan un papel en la etiología de la esquizofrenia, también hay abundante literatura sobre la importancia de riesgos no genéticos. Por ejemplo, un estudio basado en una extensa población indica que el nacimiento en núcleos urbanos y durante los períodos de invierno/primavera están mucho más asociados con la esquizofrenia que la cercanía familiar a un afectado. Además, una variedad de infecciones maternas se han visto implicadas en el riesgo de esquizofrenia y se ha propuesto que la respuesta inflamatoria a la infección, especialmente respuestas que implican citoquinas generadas por la madre o el feto representan un mecanismo común (Gilmore and Jarskog, 1997) ya que éstas pueden tener un efecto neurotóxico en las neuronas en desarrollo (Urakubo et al., 2001; Marx et al., 2001) y las citoquinas regulan procesos del neurodesarrollo implicados en la esquizofrenia, tales como la muerte celular programada y el desarrollo de la sinapsis. Otros factores ambientales como exposición a estrés o a daños traumáticos, tóxicos, o autoinmunes durante la gestación o la niñez juegan un papel importante en la etiología de la esquizofrenia, tal vez a través de alteraciones sutiles del neurodesarrollo (Marcelis et al., 1998) (Tabla 1). Además, procesos de maduración como apoptosis, maduración sináptica y mielinización, que ocurren desde el periodo postnatal hasta la adolescencia, pueden desenmascarar la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia (Lewis, 1997; Jarskog et al., 2000). Se trata por tanto de una enfermedad poligénica en la que puede haber genes que confieran susceptibilidad, y que al interactuar unos con otros y con otros factores no genéticos modulan el riesgo y/o expresión de los síntomas.

Al contrario que en otras enfermedades genéticas del neurodesarrollo, como el síndrome de Down, en la esquizofrenia no existen manifestaciones inmediatas sino que la mayoría de los individuos no presentan alteraciones hasta el comienzo del primer ataque psicótico en la edad adulta temprana. Sí que existen, sin embargo, ciertos déficits en funciones físicas, motoras, cognitivas y sociales durante la niñez y adolescencia que se pueden considerar características premórbidas de la enfermedad (Jones, 1997), aunque todas estas características son de severidad leve y no tienen valor predictivo como marcadores individuales.

Tabla 1. Factores de riesgo para la esquizofrenia y sus efectos relativos

Categoría	Específico	Tamaño del efecto
Genético ^a	Gemelo monozigótico	45
	Gemelo dizigótico	5
Ambiental temprano ^b	Complicaciones obstétricas	2
	Infección materna	2
	Ciudad de nacimiento	1.4
	Nacimiento final de invierno/primavera	1.1
Ambiental tardío ^b	Estado de inmigrante	4
	Abuso crónico de cannabis	2
	Eventos vitales adversos	1.5
	Estrés	1.5

^aRelative risk; ^bOdds ratio. Modificado de Miyamoto et al., (2003).

3.2. Fisiopatología y modelos animales de esquizofrenia

3.2.1. Hipótesis dopaminérgica

El modelo farmacológico tradicional de la esquizofrenia está basado en la teoría de la hiperfución dopaminérgica (Carlsson, 1988) que está apoyado en la observación de que los agentes psicoestimulantes que desencadenan liberación de dopamina (ej, anfetamina, cocaína, L-DOPA) inducen síntomas psicóticos en sujetos sanos y los exacerban en pacientes esquizofrénicos (Thaker and Carpenter, Jr., 2001; Freedman, 2003). Además, todos los fármacos antipsicóticos clínicamente efectivos comparten el mecanismo de bloqueo del receptor dopaminérgico D₂ (Seeman, 1992; Kapur and Seeman, 2002a). En ratones, la hiperactividad producida por anfetamina se ha asociado con trastornos psicomotores observados en la esquizofrenia (Segal et al., 1981). La alteración de la inhibición prepulso (PPI), o de la inhibición latente por anfetamina (Wan et al., 1995; Moser

et al., 2000) son modelos animales comportamentales de algunos de los déficits cognitivos de la esquizofrenia.

Esta hipótesis inicial fue posteriormente actualizada, sugiriéndose un desajuste dopaminérgico más general que implica un estado hipodopaminérgico mesocortical primario que sería responsable de los síntomas negativos y cognitivos y una subsecuente hiperactividad dopaminérgica mesolímbica que daría lugar a los síntomas positivos (Jaskiw and Weinberger, 1987; Davis et al., 1991)

3.2.2. Hipótesis serotoninérgica

Estudios más recientes se han enfocado en la implicación de la serotonina en la fisiopatología de la esquizofrenia. Esta hipótesis se apoya en varias observaciones: a) Los receptores de serotonina están implicados en las propiedades psicotomiméticas de drogas alucinógenas (ej, LSD, DOI, DOB), b) Los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} juegan un papel en los efectos terapéuticos y/o secundarios de los antipsicóticos atípicos (ej, clozapina), c) El número de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} está alterado en cerebros esquizofrénicos, d) ciertos polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} están asociados con la esquizofrenia. e) El papel trófico de la serotonina en el neurodesarrollo puede estar alterado en la esquizofrenia, f) La activación de la CPF mediada por el receptor 5-HT_{2A} puede estar alterada en algunos pacientes esquizofrénicos. (Lieberman et al., 1998; Harrison, 1999). Los modelos animales utilizados para validar la hipótesis serotoninérgica están basados en los efectos comportamentales inducidos por alucinógenos y su reversión por antagonistas 5-HT_{2A}, incluidos algunos antipsicóticos. Los efectos de alteración de la PPI por alucinógenos son inhibidos por M100907, antagonista selectivo 5-HT_{2A} y no por el antagonista dopaminérgico haloperidol (Meltzer et al., 1989; Geyer, 1998). Es importante destacar que estas hipótesis no son mutuamente excluyentes; los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico son interdependientes y pueden estar simultáneamente afectados en la esquizofrenia.

3.2.3. Hipótesis glutamatérgica

Fenciclidina (PCP), MK-801 y ketamina, todos ellos potentes antagonistas no competitivos del receptor glutamatérgico N-metil-Daspartato (NMDA) inducen síntomas semejantes a los de la esquizofrenia en voluntarios sanos y empeoran algunos síntomas en pacientes esquizofrénicos (Krystal et al., 1994; Moghaddam, 2003). Una función NMDA disminuída, por tanto, puede ser un factor causante de la esquizofrenia. Una de las características que distinguen a los antagonistas NMDA de otras drogas psicotogénicas como el LSD o la anfetamina es la inducción de déficits cognitivos frontales que se asemejan a la esquizofrenia. Estudios post-mortem de esquizofrénicos indican además anomalías en

índices glutamatérgicos pre y postsinápticos (Tabla 2). La hipofunción NMDA en vías de asociación corticales podría ser responsable de varios síntomas cognitivos y negativos (Carlsson et al., 2000) y en ratones la delección parcial de la subunidad NR1 del receptor NMDA causa los mismos efectos comportamentales que la PCP (Mohn et al., 1999). Además, los animales hipomórficos NR1 manifiestan un consumo de glucosa reducido en la corteza prefrontal medial y cingulada, como se observa en pacientes esquizofrénicos crónicos (Duncan et al., 2002). Por otra parte, la existencia de relaciones anatómicas y funcionales entre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico con el glutamatérgico (Carlsson and Carlsson, 1990; Peyron et al., 1998; Sesack et al., 2003) sugiere que la inhibición del receptor NMDA podría influenciar la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Kapur and Seeman han mostrado que PCP y ketamina tienen efectos directos en los receptores D₂ y 5-HT_{2A} (Kapur and Seeman, 2002b). Por tanto esta hipótesis glutamatérgica es integradora y puede ser compatible con las hipótesis monoaminérgicas.

Tabla 2. Sumario de evidencias neuroquímicas en la esquizofrenia

Neurotransmisor	Fuerza de la evidencia
Dopamina	
Receptores D ₂ estriatales ↑	++++ ^a
Contenido en DA o metabolismo ↑	+++ ^a
Transmisión dopaminérgica estimulada por anfetamina ↑	+++
Receptores D ₁ corticales ↓	+
Receptores D ₃ corticales ↑	+
Receptores D ₄ ↑	+/-
Configuración anormal de receptores D ₂	+/-
Acoplamiento receptor dopaminérgico-proteína G alterado	+/-
Serotonina	
Receptores 5-HT _{2A} corticales ↓	+++
Receptores 5-HT _{1A} corticales ↑	++
Concentración de 5-HIAA en CSF relacionado con síntomas negativos	+
Glutamato	
Expresión de receptores no-NMDA en la corteza temporal e hipocampo ↓	++
Expresión cortical de algunas subunidades del receptor NMDA ↑	++
Recaptación de glutamato en corteza frontal ↑	+
Liberación cortical de glutamato ↓	+
Concentraciones alteradas de glutamato y metabolitos	+/-

+/- débil; + moderado; ++ bueno; +++ fuerte; ++++ muy fuerte. Mostrado por meta-análisis. ↑ aumento; ↓ disminución.
^a aunque mucho del aumento es debido a medicación antipsicótica. Modificado de Miyamoto et al., (2003).

3.2.4. Hipótesis GABAérgica

Estudios recientes han proporcionado evidencias consistentes de que un defecto en la neurotransmisión GABAérgica puede jugar un papel importante en la etiopatología de la esquizofrenia. La disminución de la expresión de la isoforma GAD67 de la enzima de síntesis de GABA, es uno de los descubrimientos más reproducibles en estudios postmortem de individuos con esquizofrenia (Akbarian et al., 1995; Volk et al., 2000; Guidotti et al., 2000; Mirnics et al., 2000; Vawter et al., 2002; Knable et al., 2002; Hashimoto et al., 2005). La subpoblación de interneuronas GABAérgicas que expresan parvalbúmina parece ser particularmente vulnerable en esta enfermedad. Así, se ha visto que las neuronas candelabro de la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes esquizofrénicos presentan una disminución en el nivel de expresión del ARNm de la enzima GAD67, así como del ARNm de la proteína de unión a calcio PV (Woo et al., 1998; Hashimoto et al., 2003). Asimismo, se ha visto que, en esta misma región cortical, la inmunoreactividad del receptor GABA_A está aumentada en el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales en pacientes esquizofrénicos. En estos mismos individuos se da, a nivel presináptico, una disminución concomitante de la expresión del transportador de GABA, GAT1 (Volk et al., 2002). A pesar de estos mecanismos compensatorios pre- y postsinápticos, la alteración en la inhibición perisomática de las neuronas piramidales podría contribuir a una disminución de la sincronización de la actividad neuronal requerida para la función de la memoria operativa (ver Lewis et al., (2005) para revisión).

3.2.4. Hipótesis del neurodesarrollo

Varios estudios clínicos, técnicas de imagen por MRI y marcadores neuroanatómicos han proporcionado evidencias de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo (Sawa and Snyder, 2002). Esta hipótesis supone que anomalías en el desarrollo temprano del cerebro aumentan el riesgo de la subsecuente emergencia de síntomas clínicos (Marenco and Weinberger, 2000). Hay varias evidencias que apoyan esta hipótesis. a) anomalías en el desarrollo cognitivo y motor tempranos e historias de complicaciones obstétricas en pacientes esquizofrénicos b) ausencia de evidencias de neurodegeneración en tejido post-mortem, c) asociación de condiciones patológicas en el desarrollo con emergencia de psicosis en el adulto y fenómenos relacionados en modelos animales y neurológicos (Marenco and Weinberger, 2000; Cannon et al., 1999).

Se han desarrollado diversos modelos animales basados en la teoría del neurodesarrollo que consisten en la producción de lesiones neuronales en estadíos perinatales mediante

neurotoxinas. Barbara Lipska y Daniel Weinberger (Lipska and Weinberger, 1993; Lipska and Weinberger, 1995) proponen un modelo basado en la lesión excitotóxica por ácido iboténico del área CA1 del hipocampo ventral a día postnatal 7, área donde se han observado diferentes cambios funcionales y estructurales en pacientes esquizofrénicos (Weinberger, 1999). Esta lesión interrumpe el desarrollo de los circuitos corticales y subcorticales en los que participa el hipocampo y provoca un patrón de comportamiento alterado como una respuesta incrementada al estrés, a antagonistas NMDA y agonistas dopaminérgicos, déficits en la PPI, trastornos en la memoria operativa y alteraciones neuroquímicas parecidas a las encontradas en pacientes esquizofrénicos. Los antipsicóticos normalizan algunas de estas alteraciones inducidas por la lesión (Lipska, 2004).

3.3. Farmacología

La era del tratamiento farmacológico para la esquizofrenia comenzó en 1952 con el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromacina, y desde entonces se han desarrollado otros fármacos antipsicóticos típicos (AT), de entre los cuales el más utilizado en clínica es el haloperidol. El mecanismo de acción de todos ellos está basado en la hipótesis de que la esquizofrenia está causada por una hiperdopaminergia subcortical, siendo el D₂ el receptor el más fuertemente asociado con la respuesta antipsicótica (Creese et al., 1976). Aunque los AT son a menudo efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos, hay un alto porcentaje de pacientes refractarios o que muestran una respuesta parcial (Miyamoto S et al., 2000). Además, los AT tienen baja eficacia en el tratamiento de síntomas negativos o cognitivos. Por otra parte, los antagonistas D₂ producen graves efectos secundarios como hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales que producen a largo plazo un cuadro semejante al parkinsonismo (Fleischhacker, 1995).

La reintroducción de la clozapina en 1990 supuso un avance en la farmacoterapia de la esquizofrenia. Este y otros antipsicóticos atípicos (AAT), desarrollados más tarde para evitar el riesgo de agranulocitosis producido por la clozapina, producen menos síntomas extrapiramidales que los AT (Meltzer, 1999) y ofrecen más ventajas en el tratamiento de la cognición, síntomas negativos, capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes (Miyamoto S et al., 2003). El perfil de la atipicidad se caracteriza por una alta afinidad 5-HT_{2A} y una relativamente baja ocupación D₂, lo que mitiga los efectos extrapiramidales. El amplio rango de afinidades por otros receptores mostrado por los AAT, incluyendo dopaminérgicos (D₁, D₃, D₄), serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), muscarínicos, adrenérgicos (α 1, α 2), e histaminérgicos, sugiere que otros sistemas de receptores pueden también contribuir a la actividad de estos fármacos (ver Miyamoto et al., (2005) para revisión) (Tabla.3). Es importante resaltar que todos los antipsicóticos, tanto los típicos como

los atípicos tienen una alta afinidad por el receptor α_1 , lo que sugiere una posible implicación del mismo en el mecanismo de acción neuroléptico. Gran parte de estos receptores están presentes en la corteza prefrontal, lo cual da una idea de la importancia de esta región como posible diana del efecto de los fármacos antipsicóticos.

Receptor	ATÍPICOS				CLÁSICOS		
	Aripiprazole	Olanzapina	Risperidona	Ziprasidona	Clozapina	Clorproma.	Haloperidol
D ₁	265*	31	430	525	85	19.95	210
D ₂	0.45*	11	4	5	126	1.25	0.7
D ₃	0.8*	49	10	7	473		2
D ₄	44*	27	9	32	35		3
5-HT _{1A}	4.4*	>10 000	210	3	875		1100
5-HT _{2A}	3.4*	4	0.5	0.4	16	7.94	45
5-HT _{2C}	15*	23	25	1	16	12.59	>10 000
α_1	47	19	0.7	11	7	1	6
H ₁	61*	7	20	50	6		440
M ₁	>10 000	1.9	>10 000	>1000	1.9		>1500

Tabla 3. Afinidades *in vitro* de los antipsicóticos más comunes por los receptores monoaminérgicos. En azul se muestran los dos fármacos prototipo de AT y AAT. Afinidades expresadas en nM. *Datos con receptores humanos clonados. Modificado de Seeger et al., (1995).

BIBLIOGRAFIA

- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 22: 3708-3719.
- Adell A, Artigas F (2004) The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 415-431.
- Adell A, Myers RD (1995) Selective destruction of midbrain raphe nuclei by 5,7-DHT: is brain 5-HT involved in alcohol drinking in Sprague-Dawley rats? *Brain Res* 693: 70-79.
- Aghajanian G.K (1995) Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction mechanisms. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press. p 451-460.
- Aghajanian GK, Marek GJ (1997) Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 36: 589-599.

- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, Jr., Jones EG (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 52: 258-266.
- Albanese A, Minciacchi D (1983) Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: a multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. *J Comp Neurol* 216: 406-420.
- Amargos-Bosch M, Adell A, Bortolozzi A, Artigas F (2003) Stimulation of alpha(1)adrenoceptors in the rat medial prefrontal cortex increases the local in vivo 5-hydroxytryptamine release: reversal by antipsychotic drugs. *Journal of Neurochemistry* 87: 831-842.
- Amargos-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, Serrats J, Adell A, Celada P, Toth M, Mengod G, Artigas F (2004) Co-expression and in vivo interaction of serotonin(1A) and serotonin(2A) receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 14: 281-299.
- Araneda R, Andrade R (1991) 5-Hydroxytryptamine₂ and 5-Hydroxytryptamine_{1A} Receptors Mediate Opposing Responses on Membrane Excitability in Rat-Association Cortex. *Neuroscience* 40: 399-412.
- Ariano MA, Wang J, Noblett KL, Larson ER, Sibley DR (1997a) Cellular distribution of the rat D-1B receptor in central nervous system using anti-receptor antisera. *Brain Research* 746: 141-150.
- Ariano MA, Wang J, Noblett KL, Larson ER, Sibley DR (1997b) Cellular distribution of the rat D-4 dopamine receptor protein in the CNS using anti-receptor antisera. *Brain Research* 752: 26-34.
- Arnsten AF, Goldman-Rakic PS (1984) Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res* 306: 9-18.
- Arnsten AF, Goldman-Rakic PS (1998) Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 55: 362-368.
- Arnsten AF, Mathew R, Ubriani R, Taylor JR, Li BM (1999) Alpha-1 noradrenergic receptor stimulation impairs prefrontal cortical cognitive function. *Biol Psychiatry* 45: 26-31.
- Arnt J, Skarsfeldt T (1998) Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 18: 63-101.
- Ashby CR, Jr., Edwards E, Wang RY (1994) Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse* 17: 173-181.
- Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT, Shipley MT (1986) The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234: 734-737.
- Audet MA, Descarries L, Doucet G (1989) Quantified regional and laminar distribution of the serotonin innervation in the anterior half of adult rat cerebral cortex. *J Chem Neuroanat* 2: 29-44.
- Azmitia EC, Gannon PJ, Kheck NM, WhitakerAzmitia PM (1996) Cellular localization of the 5-HT_{1A} receptor in primate brain neurons and glial cells. *Neuropsychopharmacology* 14: 35-46.

- Azmitia EC, Segal M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 179: 641-667.
- Aznar S, Qian ZX, Shah R, Rahbek B, Knudsen GM (2003) The 5-HT_{1A} serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain. *Brain Research* 959: 58-67.
- Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A, Marsh E, Cohen BM (1992) Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br J Psychiatry Suppl* 12-16.
- Beaulieu C (1993) Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. *Brain Res* 609: 284-292.
- Benes FM, Berretta S (2001) GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25: 1-27.
- Benes FM, Vincent SL, Molloy R (1993) Dopamine-Immunoreactive Axon Varicosities Form Nonrandom Contacts with Gaba-Immunoreactive Neurons of Rat Medial Prefrontal Cortex. *Synapse* 15: 285-295.
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1991) Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 42: 73-102.
- Berger B, Gaspar P, Verney C (1991) Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci* 14: 21-27.
- Birnbaum S, Gobeske KT, Auerbach J, Taylor JR, Arnsten AF (1999) A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 46: 1266-1274.
- Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, Vijayraghavan S, Bloom AK, Davis DJ, Gobeske KT, Sweatt JD, Manji HK, Arnsten AF (2004) Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 306: 882-884.
- Björklund A, Lindvall O (1984) Dopamine-containing systems in the CNS. In: Björklund A, Hökfelt T, editors. *Handbook of chemical neuroanatomy, Vol 2: Classical transmitters in the CNS*. Amsterdam: Elsevier.
- Blue ME, Yagaloff KA, Mamounas LA, Hartig PR, Molliver ME (1988) Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res* 453: 315-328.
- Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC (1991) Localization of Dopamine-D₃ Receptor Messenger-Rna in the Rat-Brain Using Insitu Hybridization Histochemistry - Comparison with Dopamine-D₂ Receptor Messenger-Rna. *Brain Research* 564: 203-219.
- Brodman K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig.
- Bromet EJ, Fennig S (1999) Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 46: 871-881.

- Brown VJ, Bowman EM (2002) Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends Neurosci* 25: 340-343.
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS (1979) Cognitive Deficit Caused by Regional Depletion of Dopamine in Prefrontal Cortex of Rhesus-Monkey. *Science* 205: 929-932.
- Bymaster FP, HemrickLuecke SK, Perry KW, Fuller RW (1996) Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha(1)-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology* 124: 87-94.
- Cannon TD, Rosso IM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T (1999) A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 11: 467-485.
- Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ (1983) Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 9: 361-380.
- Carlsson A (1988) The Current Status of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1: 179-186.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 237-260.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML (2000) Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Research Reviews* 31: 342-349.
- Carlsson M, Carlsson A (1990) Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 13: 272-276.
- Ciliax BJ, Nash N, Heilman C, Sunahara R, Hartney A, Tiberi M, Rye DB, Caron MG, Niznik HB, Levey AI (2000) Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse* 37: 125-145.
- Cole BJ, Robbins TW (1992) Forebrain norepinephrine: role in controlled information processing in the rat. *Neuropsychopharmacology* 7: 129-142.
- Conde F, Audinat E, Maire-Lepoivre E, Crepel F (1990) Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. A study using retrograde transport of fluorescent dyes. I. Thalamic afferents. *Brain Res Bull* 24: 341-354.
- Conde F, Maire-Lepoivre E, Audinat E, Crepel F (1995) Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol* 352: 567-593.
- Cornea-Hebert V, Riad M, Wu C, Singh SK, Descarries L (1999) Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *Journal of Comparative Neurology* 409: 187-209.

- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1976) Dopamine Receptor-Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Anti-Schizophrenic Drugs. *Science* 192: 481-483.
- Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 771-784.
- Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M (1999) Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 20: 491-505.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-1486.
- Day HE, Campeau S, Watson SJ, Jr., Akil H (1997) Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 13: 115-139.
- de Lima AD, Morrison JH (1989) Ultrastructural analysis of somatostatin-immunoreactive neurons and synapses in the temporal and occipital cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 283: 212-227.
- Defagot MC, Antonelli MC (1997) Autoradiographic localization of the putative D4 dopamine receptor in rat brain. *Neurochemical Research* 22: 401-407.
- Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC (1997) Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Molecular Brain Research* 45: 1-12.
- DeFelipe J (2002) Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 136: 215-238.
- DeFelipe J, Arellano JI, Gomez A, Azmitia EC, Munoz A (2001) Pyramidal cell axons show a local specialization for GABA and 5-HT inputs in monkey and human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 433: 148-155.
- DeFelipe J, Hendry SH, Hashikawa T, Molinari M, Jones EG (1990) A microcolumnar structure of monkey cerebral cortex revealed by immunocytochemical studies of double bouquet cell axons. *Neuroscience* 37: 655-673.
- DeFelipe J, Hendry SH, Jones EG (1989) Synapses of double bouquet cells in monkey cerebral cortex visualized by calbindin immunoreactivity. *Brain Res* 503: 49-54.
- Del Arco A, Mora F (2001) Dopamine release in the prefrontal cortex during stress is reduced by the local activation of glutamate receptors. *Brain Res Bull* 56: 125-130.
- del Rio MR, DeFelipe J (1997) Synaptic connections of calretinin-immunoreactive neurons in the human neocortex. *J Neurosci* 17: 5143-5154.
- Delatour B, Gisquet-Verrier P (1999b) Lesions of the prelimbic-infralimbic cortices in rats do not disrupt response selection processes but induce delay-dependent deficits: evidence for a role in working memory? *Behav Neurosci* 113: 941-955.

- Delatour B, Gisquet-Verrier P (1999a) Lesions of the prelimbic-infralimbic cortices in rats do not disrupt response selection processes but induce delay-dependent deficits: evidence for a role in working memory? *Behav Neurosci* 113: 941-955.
- Delatour B, Gisquet-Verrier P (2000) Functional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. *Behav Brain Res* 109: 113-128.
- DeLeon A, Patel NC, Crismon ML (2004) Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 26: 649-666.
- Derkach V, Surprenant A, North RA (1989) 5-Ht₃ Receptors Are Membrane Ion Channels. *Nature* 339: 706-709.
- Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, Krystal JH, Aghajanian GK, Bunney BS, Charney DS (1991) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophr Res* 4: 121-156.
- Diaz J, Levesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, Sokoloff P (1995) Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D₃ receptor in the rat brain. *Neuroscience* 65: 731-745.
- Diaz J, Pilon C, Le Foll B, Gros C, Triller A, Schwartz JC, Sokoloff P (2000) Dopamine D-3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *Journal of Neuroscience* 20: 8677-8684.
- Domyancic AV, Morilak DA (1997) Distribution of alpha1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. *J Comp Neurol* 386: 358-378.
- Duncan G, Miyamoto S, Gu H, Lieberman J, Koller B, Snouwaert J (2002) Alterations in regional brain metabolism in genetic and pharmacological models of reduced NMDA receptor function. *Brain Res* 951: 166-176.
- Fallon JH, Opole IO, Potkin SG (2003) The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research* 3: 77-107.
- Finlay JM, Zigmond MJ, Abercrombie ED (1995) Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: effects of diazepam. *Neuroscience* 64: 619-628.
- Fleischhacker WW (1995) New Drugs for the Treatment of Schizophrenic-Patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91: 24-30.
- Floresco SB, Magyar O (2006) Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 188: 567-585.
- Floresco SB, Seamans JK, Phillips AG (1997) Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci* 17: 1880-1890.
- Freedman R (2003) Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 349: 1738-1749.

- Freneau RT, Duncan GE, Fornaretto MG, Dearry A, Gingrich JA, Breese GR, Caron MG (1991) Localization of D1 Dopamine Receptor Messenger-Rna in Brain Supports A Role in Cognitive, Affective, and Neuroendocrine Aspects of Dopaminergic Neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88: 3772-3776.
- Freund TF, Buzsaki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6: 347-470.
- Fuster JM (1997) *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. Philadelphia-New York: Lipincott-Raven.
- Fuster JM (1973) Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36: 61-78.
- Gaspar P, Bloch B, Le Moine C (1995) D1 and D2 receptor gene expression in the rat frontal cortex: cellular localization in different classes of efferent neurons. *Eur J Neurosci* 7: 1050-1063.
- Gehlert DR, Gackenhaimer SL, Wong DT, Robertson DW (1991) Localization of 5-Ht3 Receptors in the Rat-Brain Using [H-3] Ly278584. *Brain Research* 553: 149-154.
- Gellman RL, Aghajanian GK (1993) Pyramidal cells in piriform cortex receive a convergence of inputs from monoamine activated GABAergic interneurons. *Brain Res* 600: 63-73.
- Gibson JR, Beierlein M, Connors BW (1999) Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402: 75-79.
- Gilmore JH, Jarskog LF (1997) Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 24: 365-367.
- Gisquet-Verrier P, Winocur G, Delatour B (2000) Functional dissociation between dorsal and ventral regions of the medial prefrontal cortex in rats. *Psychobiology* 28: 248-260.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* 14: 477-485.
- Goldman-Rakic PS, Leranath C, Williams SM, Mons N, Geffard M (1989) Dopamine synaptic complex with pyramidal neurons in primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 9015-9019.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, III, Williams GV (2000) D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 295-301.
- Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH (1996) Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci* 16: 4787-4798.
- Goldstein M, Deutch AY (1992) Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 6: 2413-2421.
- Gorelova N, Seamans JK, Yang CR (2002) Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 88: 3150-3166.
- Gottesman II (1991) *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman.

- Gottesman II, Shields J (1982) *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Grady RM, Zhou H, Cunningham JM, Henry MD, Campbell KP, Sanes JR (2000) Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse: genetic evidence for roles of the dystrophin--glycoprotein complex. *Neuron* 25: 279-293.
- Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 20: 1208-1215.
- Greenshaw AJ (1993) Behavioural pharmacology of 5-HT₃ receptor antagonists: a critical update on therapeutic potential. *Trends Pharmacol Sci* 14: 265-270.
- Groenewegen HJ, Uylings HB (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res* 126: 3-28.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Uylings HB (1997) The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *J Psychopharmacol* 11: 99-106.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E (2000) Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1061-1069.
- Harder JA, Ridley RM (2000) The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100 635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. *Neuropharmacology* 39: 547-552.
- Harrison PJ (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics - Focus on dopamine (D-1, D-3, D-4) and 5-HT_{2a} receptors. *British Journal of Psychiatry* 174: 12-22.
- Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2005) Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci* 25: 372-383.
- Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2003) Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 23: 6315-6326.
- Heidbreder CA, Groenewegen HJ (2003) The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 555-579.
- Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH (1998) Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 15049-15054.
- Huang Q, Zhou D, Chase K, Gusella JF, Aronin N, DiFiglia M (1992) Immunohistochemical localization of the D1 dopamine receptor in rat brain reveals its axonal transport, pre- and postsynaptic localization, and prevalence in the basal ganglia, limbic system, and thalamic reticular nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 11988-11992.

- Jakab RL, Goldman-Rakic PS (1998) 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 735-740.
- Jakab RL, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol* 417: 337-348.
- Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA (2000) Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48: 641-650.
- Jaskiw GE, Weinberger DR (1987) The prefrontal cortex-accumbens circuit: Who's in charge? *Behav Brain Sci* 10: 217-218.
- Jones EG (2000) Microcolumns in the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97: 5019-5021.
- Jones LS, Miller G, Gauger LL, Davis JN (1985) Regional distribution of rat brain alpha 1-adrenergic receptors: correlation between (125I)-heat membrane binding and in vitro autoradiography. *Life Sci* 36: 45-51.
- Jones P (1997) The early origins of schizophrenia. *Br Med Bull* 53: 135-155.
- Kandel E, Schwartz J, Jessell T (2000) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill.
- Kapur S, Seeman P (2002a) Atypical antipsychotics, cortical D(2) receptors and sensitivity to endogenous dopamine. *Br J Psychiatry* 180: 465-466.
- Kapur S, Seeman P (2002b) NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2) receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7: 837-844.
- Kawa K (1994) Distribution and Functional-Properties of 5-Ht₃ Receptors in the Rat Hippocampal Dentate Gyrus - A Patch-Clamp Study. *Journal of Neurophysiology* 71: 1935-1947.
- Kawaguchi Y, Kubota Y (1996) Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. *J Neurosci* 16: 2701-2715.
- Kesner RP (2000) Subregional analysis of mnemonic functions of the prefrontal cortex in the rat. *Psychobiology* 28: 219-228.
- Khan ZU, Gutierrez A, Martin R, Penafiel A, Rivera A, de la Calle A (1998) Differential regional and cellular distribution of dopamine D₂-like receptors: An immunocytochemical study of subtype-specific antibodies in rat and human brain. *Journal of Comparative Neurology* 402: 353-371.
- Khan ZU, Gutierrez A, Martin R, Penafiel A, Rivera A, de la Calle A (2000) Dopamine D₅ receptors of rat and human brain. *Neuroscience* 100: 689-699.
- Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, El Mestikawy S, Hamon M, Verge D (1996) Immunocytochemical localization of serotonin_{1A} receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 365: 289-305.

- Knable MB, Barci BM, Bartko JJ, Webster MJ, Torrey EF (2002) Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: Classification and Regression Tree (CRT) analysis of post-mortem prefrontal markers. *Mol Psychiatry* 7: 392-404.
- Kosofsky BE, Molliver ME (1987) The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 1: 153-168.
- Krimer LS, Jakab RL, Goldman-Rakic PS (1997) Quantitative three-dimensional analysis of the catecholaminergic innervation of identified neurons in the macaque prefrontal cortex. *J Neurosci* 17: 7450-7461.
- Kroeze WK, Roth BL (1998) The molecular biology of serotonin receptors: therapeutic implications for the interface of mood and psychosis. *Biol Psychiatry* 44: 1128-1142.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Charney DS (1994) Subanesthetic Effects of the Noncompetitive Nmda Antagonist, Ketamine, in Humans - Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Archives of General Psychiatry* 51: 199-214.
- Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW (1991) The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 14: 299-302.
- Kuroda M, Yokofujita J, Murakami K (1998) An ultrastructural study of the neural circuit between the prefrontal cortex and the mediodorsal nucleus of the thalamus. *Prog Neurobiol* 54: 417-458.
- Lambe EK, Goldman-Rakic PS, Aghajanian GK (2000) Serotonin induces EPSCs preferentially in layer V pyramidal neurons of the frontal cortex in the rat. *Cereb Cortex* 10: 974-980.
- Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM (1993) Dopamine-D3 Receptor Messenger-Rna and Binding-Sites in Human Brain. *Molecular Brain Research* 18: 187-192.
- Le Moal M, Simon H (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 71: 155-234.
- Le Moine C, Gaspar P (1998) Subpopulations of cortical GABAergic interneurons differ by their expression of D1 and D2 dopamine receptor subtypes. *Brain Res Mol Brain Res* 58: 231-236.
- Levesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P (1992) Identification, Characterization, and Localization of the Dopamine-D3 Receptor in Rat-Brain Using 7-[H-3]Hydroxy-N,N-Di-Normal-Propyl-2-Aminotetralin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 8155-8159.
- Lewis DA (1997) Development of the prefrontal cortex during adolescence: Insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 16: 385-398.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6: 312-324.
- Lewis DA, Morrison JH (1989) Noradrenergic innervation of monkey prefrontal cortex: a dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 282: 317-330.

- Lidow MS, Goldmanrakis PS, Gallager DW, Rakic P (1991) Distribution of Dopaminergic Receptors in the Primate Cerebral-Cortex - Quantitative Autoradiographic Analysis Using [H-3] Raclopride, [H-3] Spiperone and [H-3] Sch23390. *Neuroscience* 40: 657-671.
- Lidow MS, Wang F, Cao Y, Goldman-Rakic PS (1998) Layer V neurons bear the majority of mRNAs encoding the five distinct dopamine receptor subtypes in the primate prefrontal cortex. *Synapse* 28: 10-20.
- Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE (1998) Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44: 1099-1117.
- Lipska BK (2004) Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 29: 282-286.
- Lipska BK, Weinberger DR (1993) Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 75: 213-222.
- Lipska BK, Weinberger DR (1995) Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 8906-8910.
- Lorente de Nó R (1938) Architectonics and structure of the cerebral cortex. In *Physiology of the Nervous System* (edited by FULTON, J. F.) pp. 291-330. New York: Oxford University Press.
- Mansour A, Meadorwoodruff JH, Bunzow JR, Civelli O, Akil H, Watson SJ (1990) Localization of Dopamine-D2 Receptor Messenger-Rna and D1 and D2 Receptor-Binding in the Rat-Brain and Pituitary - An Insitu Hybridization-Receptor Autoradiographic Analysis. *Journal of Neuroscience* 10: 2587-2600.
- Mansour A, Meadorwoodruff JH, Zhou QY, Civelli O, Akil H, Watson SJ (1991) A Comparison of D1-Receptor Binding and Messenger-Rna in Rat-Brain Using Receptor Autoradiographic and Insitu Hybridization Techniques. *Neuroscience* 45: 359-371.
- Mao ZM, Arnsten AF, Li BM (1999) Local infusion of an alpha-1 adrenergic agonist into the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in monkeys. *Biol Psychiatry* 46: 1259-1265.
- Marcelis M, van Os J, Sham P, Jones P, Gilvarry C, Cannon M, McKenzie K, Murray R (1998) Obstetric complications and familial morbid risk of psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics* 81: 29-36.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1996) LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT2A receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 278: 1373-1382.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1999) 5-HT2A receptor or alpha1-adrenoceptor activation induces excitatory postsynaptic currents in layer V pyramidal cells of the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 367: 197-206.
- Marenco S, Weinberger DR (2000) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology* 12: 501-527.

- Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D (1991) Primary Structure and Functional Expression of the 5Ht3 Receptor, A Serotonin-Gated Ion Channel. *Science* 254: 432-437.
- Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, Artigas F (2001) Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience* 21: 9856-9866.
- Marx CE, Jarskog LF, Lauder JM, Lieberman JA, Gilmore JH (2001) Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50: 743-749.
- Matsuoka T, Nishizaki T, Ikeuchi Y, Okada Y, Sumino K (1997) Differential effects of the serotonin receptors on cultured rat cerebral cortical neurons. *Cellular and Molecular Life Sciences* 53: 233-236.
- Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR (2002) Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51: 156-164.
- McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, Prince DA (1985) Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 54: 782-806.
- McCune SK, Voigt MM, Hill JM (1993) Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. *Neuroscience* 57: 143-151.
- McQuade R, Sharp T (1997) Functional mapping of dorsal and median raphe 5-hydroxytryptamine pathways in forebrain of the rat using microdialysis. *J Neurochem* 69: 791-796.
- Meadorwoodruff JH, Mansour A, Grandy DK, Damask SP, Civelli O, Watson SJ (1992) Distribution of D(5) Dopamine Receptor Messenger-Rna in Rat-Brain. *Neuroscience Letters* 145: 209-212.
- Mehta MA, Riedel WJ (2006) Dopaminergic enhancement of cognitive function. *Curr Pharm Des* 12: 2487-2500.
- Mello NK, Negus SS (2001) Effects of indatraline and buprenorphine on self-administration of speedball combinations of cocaine and heroin by rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 25: 104-117.
- Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF (1998) Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: The emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 18: 407-430.
- Meltzer HY (1999) The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 21: 106S-115S.
- Mengod G, Vilaro MT, Niznik HB, Sunahara RK, Seeman P, Odowd BF, Palacios JM (1991) Visualization of A Dopamine-D1 Receptor Messenger-Rna in Human and Rat-Brain. *Molecular Brain Research* 10: 185-191.
- Milad MR, Quirk GJ (2002) Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 420: 70-74.

- Millan MJ (2000) Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 853-861.
- Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ (2000) Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 9: 1415-1423.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202.
- Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P (2000) Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 28: 53-67.
- Misane I, Ogren SO (2003) Selective 5-HT_{1A} antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. *Neuropsychopharmacology* 28: 253-264.
- Miyamoto S, Duncan GE, Mailman RB (2000) Developing novel antipsychotic drugs: strategies and goals. *Curr Opin CPNS Invest Drugs* 2: 25-39.
- Miyamoto S, Lieberman JA, Fleischhacker WW, et al. (2003) Antipsychotic drugs. In *Psychiatry*, ed. A Tasman, J Kay, JA Lieberman, pp. 1928-1964. Chichester, UK: JohnWiley & Sons.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA (2005) Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry* 10: 79-104.
- Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA (2003) Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 3: 27-39.
- Moghaddam B (2003) Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40: 881-884.
- Moghaddam B, Bunney BS (1989) Differential effect of cocaine on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens: comparison to amphetamine. *Synapse* 4: 156-161.
- Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98: 427-436.
- Molinoff PB (1984) Alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes properties, distribution and regulation. *Drugs* 28 Suppl 2: 1-15.
- Morales M, Battenberg E, deLecea L, Bloom FE (1996) The type 3 serotonin receptor is expressed in a subpopulation of GABAergic neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Brain Research* 731: 199-202.
- Morales M, Bloom FE (1997) The 5-HT₃ receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. *J Neurosci* 17: 3157-3167.

- Morgan MA, Schulkin J, LeDoux JE (2003) Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training. *Behav Brain Res* 146: 121-130.
- Morrison JH, Molliver ME, Grzanna R (1979) Noradrenergic Innervation of Cerebral-Cortex - Widespread Effects of Local Cortical-Lesions. *Science* 205: 313-316.
- Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, Moran PM (2000) The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 33: 275-307.
- Mountcastle VB, Davies PW, Berman AL (1957) Response properties of neurons of cat's somatic sensory cortex to peripheral stimuli. *J Neurophysiol* 20: 374-407.
- Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS (1996) Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature* 381: 245-248.
- Murphy BL, Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS, Roth RH (1996) Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 1325-1329.
- Neafsey EJ (1990) Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. *Prog Brain Res* 85: 147-165.
- Noain D, Avale ME, Wedemeyer C, Calvo D, Peper M, Rubinstein M (2006) Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *European Journal of Neuroscience* 24: 2429-2438.
- O'Donnell P (2003) Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *European Journal of Neuroscience* 17: 429-435.
- Oleskevich S, Descarries L (1990) Quantified distribution of the serotonin innervation in adult rat hippocampus. *Neuroscience* 34: 19-33.
- Palacios JM, Hoyer D, Cortes R (1987) Alpha-1-Adrenoceptors in the Mammalian Brain - Similar Pharmacology But Different Distribution in Rodents and Primates. *Brain Research* 419: 65-75.
- Pandya DN, Yeterian EH (1990) Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. *Prog Brain Res* 85: 63-94.
- Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M (1998) Increased anxiety of mice lacking the serotonin(1A) receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 10734-10739.
- Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvét M, Luppi PH (1998) Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience* 82: 443-468.
- Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, Hokfelt T (1994) Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. *J Neurosci* 14: 4252-4268.

- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1992) Distribution and Cellular-Localization of Messenger-Rna Coding for 5-HT_{1A} Receptor in the Rat-Brain - Correlation with Receptor-Binding. *Journal of Neuroscience* 12: 440-453.
- Porrino LJ, Goldman-Rakic PS (1982) Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP. *J Comp Neurol* 205: 63-76.
- Porter RH, Benwell KR, Lamb H, Malcolm CS, Allen NH, Revell DF, Adams DR, Sheardown MJ (1999) Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in CHO-K1 cells. *Br J Pharmacol* 128: 13-20.
- Preston GC, Millson DS, Ceuppens PR, Warburton DM (1992) Effects of the 5-HT₃ receptor antagonist GR 68755 on a scopolamine induced cognitive deficit in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 33: 546.
- Preuss TM (1995) Do Rats Have Prefrontal Cortex - the Rose-Woolsey-Akert Program Reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience* 7: 1-24.
- Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria. *Cereb Cortex* 5: 307-322.
- Rall W (1970) Dendritic neuron theory and dendrodendritic synapsis in a simple cortical system. In Schmitt FO (ed), *Neurosciences: Second Study Program*. New York: Rockefeller Press.
- Raymond JR, Mukhin YV, Gettys TW, Garnovskaya MN (1999) The recombinant 5-HT_{1A} receptor: G protein coupling and signalling pathways. *British Journal of Pharmacology* 127: 1751-1764.
- Riad N, Garcia S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, El Mestikawy S, Hamon M, Descarries L (2000) Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 417: 181-194.
- Roerig B, Katz LC (1997) Modulation of intrinsic circuits by serotonin 5-HT₃ receptors in developing ferret visual cortex. *J Neurosci* 17: 8324-8338.
- Ropert N, Guy N (1991) Serotonin facilitates GABAergic transmission in the CA1 region of rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 441: 121-136.
- Rose JE, Woolsey CN (1947) The Orbitofrontal Cortex and Its Connections with the Mediodorsal Nucleus in Rabbit, Sheep and Cat. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease* 27: 210-232.
- Sahakian BJ, Sarna GS, Kantamaneni BD, Jackson A, Hutson PH, Curzon G (1985) Association Between Learning and Cortical Catecholamines in Non-Drug-Treated Rats. *Psychopharmacology* 86: 339-343.
- Sara SJ, Herve-Minvielle A (1995) Inhibitory influence of frontal cortex on locus coeruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 6032-6036.
- Sawa A, Snyder SH (2002) Schizophrenia: Diverse approaches to a complex disease. *Science* 296: 692-695.

- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1994) The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71: 515-528.
- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K (1988) Dopamine Enhances the Neuronal-Activity of Spatial Short-Term-Memory Task in the Primate Prefrontal Cortex. *Neuroscience Research* 5: 465-473.
- Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG (1995) The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity. *Life Sci* 56: 2209-2222.
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80: 1-27.
- Seamans JK, Yang CR (2004) The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74: 1-58.
- Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA, III, . (1995) Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 101-113.
- Seeman P (1992) Dopamine Receptor Sequences - Therapeutic Levels of Neuroleptics Occupy D₂-Receptors, Clozapine Occupies D₄. *Neuropsychopharmacology* 7: 261-284.
- Segal DS, Geyer MA, Schuckit MA (1981) Stimulant-induced psychosis: an evaluation of animal methods. *Essays Neurochem Neuropharmacol* 5: 95-129.
- Sesack SR, Carr DB, Omelchenko N, Pinto A (2003) Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 36-52.
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS (1989) Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 290: 213-242.
- Sesack SR, Snyder CL, Lewis DA (1995) Axon terminals immunolabeled for dopamine or tyrosine hydroxylase synapse on GABA-immunoreactive dendrites in rat and monkey cortex. *J Comp Neurol* 363: 264-280.
- Sheldon PW, Aghajanian GK (1990) Serotonin (5-HT) induces IPSPs in pyramidal layer cells of rat piriform cortex: evidence for the involvement of a 5-HT₂-activated interneuron. *Brain Res* 506: 62-69.
- Simon H, Scatton B, Moal ML (1980) Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature* 286: 150-151.
- Somogyi P (1979) An interneurone making synapses specifically on the axon initial segment of pyramidal cells in the cerebral cortex of the cat [proceedings]. *J Physiol* 296: 18P-19P.
- Somogyi P, Cowey A (1981) Combined Golgi and electron microscopic study on the synapses formed by double bouquet cells in the visual cortex of the cat and monkey. *J Comp Neurol* 195: 547-566.

- Somogyi P, Kisvarday ZF, Freund TF, Cowey A (1984) Characterization by Golgi impregnation of neurons that accumulate 3H-GABA in the visual cortex of monkey. *Exp Brain Res* 53: 295-303.
- Somogyi P, Takagi H, Richards JG, Mohler H (1989) Subcellular localization of benzodiazepine/GABAA receptors in the cerebellum of rat, cat, and monkey using monoclonal antibodies. *J Neurosci* 9: 2197-2209.
- Somogyi P, Tamas G, Lujan R, Buhl EH (1998) Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 26: 113-135.
- Sorg BA, Kalivas PW (1993) Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 53: 695-703.
- Sotelo C, Cholley B, El Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1990) Direct Immunohistochemical Evidence of the Existence of 5-HT1A Autoreceptors on Serotonergic Neurons in the Midbrain Raphe Nuclei. *Eur J Neurosci* 2: 1144-1154.
- Spanagel R, Weiss F (1999) The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 22: 521-527.
- Stanwood GD, Artymyshyn RP, Kung MP, Kung HF, Lucki I, McGonigle P (2000) Quantitative autoradiographic mapping of rat brain dopamine D3 binding with [¹²⁵I]7-OH-PIPAT: Evidence for the presence of D3 receptors on dopaminergic and nondopaminergic cell bodies and terminals. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 295: 1223-1231.
- Staubli U, Xu FB (1995) Effects of 5-HT3 receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J Neurosci* 15: 2445-2452.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71: 877-892.
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71: 337-348.
- Swanson LW (1998) *Brain maps: structure of the rat brain*. Amsterdam: Elsevier.
- Tecott LH, Maricq AV, Julius D (1993) Nervous-System Distribution of the Serotonin 5-Ht3 Receptor Messenger-Rna. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90: 1430-1434.
- Terreberry RR, Neafsey EJ (1983) Rat medial frontal cortex: a visceral motor region with a direct projection to the solitary nucleus. *Brain Res* 278: 245-249.
- Thaker GK, Carpenter WT, Jr. (2001) Advances in schizophrenia. *Nat Med* 7: 667-671.

Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeau P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Fremeau RT, Jr., Caron MG (1991) Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 7491-7495.

Tsuang M (2000) Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry* 47: 210-220.

Tzschentke TM (2001) Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 63: 241-320.

Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH (2001) Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophr Res* 47: 27-36.

Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B (2003) Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 146: 3-17.

Uylings HB, van Eden CG (1990) Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog Brain Res* 85: 31-62.

van Eden CG, Hoorneman EM, Buijs RM, Matthijssen MA, Geffard M, Uylings HB (1987) Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level. *Neuroscience* 22: 849-862.

Vawter MP, Crook JM, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR, Becker KG, Freed WJ (2002) Microarray analysis of gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 58: 11-20.

Verberne AJ, Lewis SJ, Worland PJ, Beart PM, Jarrott B, Christie MJ, Louis WJ (1987) Medial prefrontal cortical lesions modulate baroreflex sensitivity in the rat. *Brain Res* 426: 243-249.

Verney C, Alvarez C, Geffard M, Berger B (1990) Ultrastructural Double-Labeling Study of Dopamine Terminals and Gaba-Containing Neurons in Rat Anteromedial Cerebral-Cortex. *European Journal of Neuroscience* 2: 960-972.

Vertes RP (2004) Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51: 32-58.

Vijayraghavan S, Wang M, Birnbaum SG, Williams GV, Arnsten AF (2007) Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci* 10: 376-384.

Vincent SL, Khan Y, Benes FM (1993) Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 13: 2551-2564.

Vincent SL, Khan Y, Benes FM (1995) Cellular Colocalization of Dopamine D-1 and D-2 Receptors in Rat Medial Prefrontal Cortex. *Synapse* 19: 112-120.

Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA (2000) Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 237-245.

- Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA (2002) Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex* 12: 1063-1070.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ (2002) Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 78: 610-624.
- Von Huben SN, Davis SA, Lay CC, Katner SN, Crean RD, Taffe MA (2006) Differential contributions of dopaminergic D1- and D2-like receptors to cognitive function in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 188: 586-596.
- Wan FJ, Geyer MA, Swerdlow NR (1995) Presynaptic dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens regulate sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl)* 120: 433-441.
- Wang M, Vijayraghavan S, Goldman-Rakic PS (2004) Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science* 303: 853-856.
- Wedzony K, Chocyk A, Mackowiak M, Fijał K, Czyrak A (2000) Cortical localization of dopamine D4 receptors in the rat brain - Immunocytochemical study. *Journal of Physiology and Pharmacology* 51: 205-221.
- Weinberger DR (1999) Schizophrenia: New phenes and new genes. *Biological Psychiatry* 46: 3-7.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995) Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376: 572-575.
- Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS (2002) The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci* 22: 2843-2854.
- Williams SM, Goldman-Rakic PS (1998) Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 8: 321-345.
- Willins DL, Deutch AY, Roth BL (1997) Serotonin 5-HT_{2A} receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse* 27: 79-82.
- Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA (1998) A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 5341-5346.
- Xu T, Pandey SC (2000) Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull* 51: 499-505.
- Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, Arnsten AFT (1997) Supranormal stimulation of D-1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *Journal of Neuroscience* 17: 8528-8535.
- Zelenin S, Aperia A, Heijtz RD (2002) Calcyon in the rat brain: Cloning of cDNA and expression of mRNA. *Journal of Comparative Neurology* 446: 37-45.