

## AMP-CICLICO EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS

**Dexy Prieto de Rincón\***, **Ernesto Bonilla\*\***, **Ramón Avila Girón\*\*\***  
y **Jorge Guerrero\*\*\*\***

*\* Instituto de Investigaciones Biomédicas, INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 376. Maracaibo-Venezuela. \*\* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. \*\*\* Hospital Psiquiátrico de Maracaibo. \*\*\*\* Hospital Universitario de Maracaibo.*

### RESUMEN

**Se estudió la concentración de AMPc en líquido cefalorraquídeo en 8 pacientes esquizofrénicos paranoides, los cuales no recibían drogas. No se encontró diferencia cuando se comparó con el grupo control de 8 pacientes preoperatorios sin patología del sistema nervioso. Estos resultados no apoyan la suposición de que la actividad de la adenilatociclasa está afectada en la Esquizofrenia.**

### INTRODUCCION

Según la teoría dopaminérgica de la Esquizofrenia, esta enfermedad es producida por uno o más de los siguientes factores: a) un aumento de la liberación de dopamina por los terminales nerviosos; b) un aumento de la sensibilidad a los receptores dopaminérgicos y c) una disminución de los antagonistas dopaminérgicos (27). La dopamina estimula la producción de AMPc en el cerebro (11). Según esta teoría, por lo tanto, sería lógico esperar un aumento en la concentración de este metabolito en el cerebro de pacientes esquizofrénicos.

Biderman y col han postulado que el AMPc en líquido cefalorraquídeo pudiera reflejar mejor la función post-sináptica dopaminérgica que el ácido homovanílico. Sin embargo, en estudios realizados en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos los cuales no recibían drogas, no encontraron diferencias en los valores con relación a los controles (5). Lykouras y col tampoco reportaron diferencias en las concentraciones de AMPc en 39 pacientes esquizofrénicos que no recibían drogas en comparación con controles (16). Carenzi y col también fracasaron en el intento de demostrar una hiperactividad de la adenilatociclasa, enzima catalizadora de la formación del AMPc, en un estudio post-mortem de cerebros de pacientes esquizofrénicos (7). Belmaker y col reportaron valores altos de AMPc en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia simple, con una temprana edad de comienzo, lenta remisión y ausencia de alucinaciones (4).

A pesar de que en los anteriores reportes no se ha demostrado, en forma constante los esperados aumentos del AMPc en relación con la teoría dopaminérgica, procedimos al estudio de las concentraciones de AMPc en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos paranoides con el objeto de determinar si en este subtipo de Esquizofrenia se observan cambios compatibles con la teoría dopaminérgica de la mencionada enfermedad.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 pacientes esquizofrénicos en su fase psicótica, los cuales no recibían drogas. Ingresaron al Hospital Psiquiátrico de Maracaibo, en el lapso comprendido entre el 23-01-79 y el 10-11-80, sin haber recibido tratamiento neuroléptico por lo menos dos semanas previas a la toma de muestras.

El grupo control consistió de 8 pacientes preoperativos ingresados al Hospital Universitario de Maracaibo, de los cuales se obtuvo la misma cantidad de líquido cefalorraquídeo y los cuales no presentaban patología del sistema nervioso.

De los 8 pacientes esquizofrénicos cinco ingresaron por vez primera y tres tenían historia de ingresos previos. El diagnóstico de Esquizofrenia fue hecho por dos psiquiatras en forma independiente ajustándose a los criterios del DSM-III (1).

Se les hizo historia de ingreso, la cual recoge datos como edad, sexo, grado de instrucción, antecedentes de enfermedad mental, síntomas predominantes del cuadro clínico (vivencias de transformación, trastornos

del curso y contenido del pensamiento, trastornos de la afectividad, trastornos sensorio-perceptivos, autismo, etc.), comienzo y evolución del cuadro clínico, hospitalizaciones previas, diagnóstico y el sub-tipo de enfermedad.

Los ocho pacientes estudiados pertenecían al sub-tipo de Esquizofrenia Paranoide. Esta clasificación se hizo de acuerdo a los síntomas y evolución del cuadro clínico.

Los médicos psiquiatras no estaban enterados de las determinaciones bioquímicas realizadas en líquido cefalorraquídeo.

Las edades de los pacientes no se diferenciaron en más de un 10% de la edad de los pacientes que se utilizaron como controles. La muestra de líquido cefalorraquídeo (5 ml) era obtenida en el momento mismo del ingreso y se centrifugaba posteriormente. Las concentraciones de AMPc se determinaron por radioinmunoanálisis (New England Nuclear) en el líquido cefalorraquídeo extraído. Las concentraciones de proteína se midieron siguiendo la técnica de Lowry y colaboradores (15). El análisis estadístico se realizó de acuerdo al test t de Student (3).

## RESULTADOS

Las concentraciones de AMPc observadas en los pacientes esquizofrénicos y los controles, no mostraron una diferencia significativa (Tabla I).

TABLA I

CONCENTRACIONES DE AMPc EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y CONTROLES

Grupos	N	AMPc (pmol/mg proteína)
Esquizofrénicos Paranoides	8	1.935 ± 0.556*
Controles	8	1.498 ± 0.439

\* Valores representan medias ± D. S.

La distribución de las concentraciones individuales de AMPc encontrada en los pacientes esquizofrénicos y los controles se muestra en la Fig. 1.

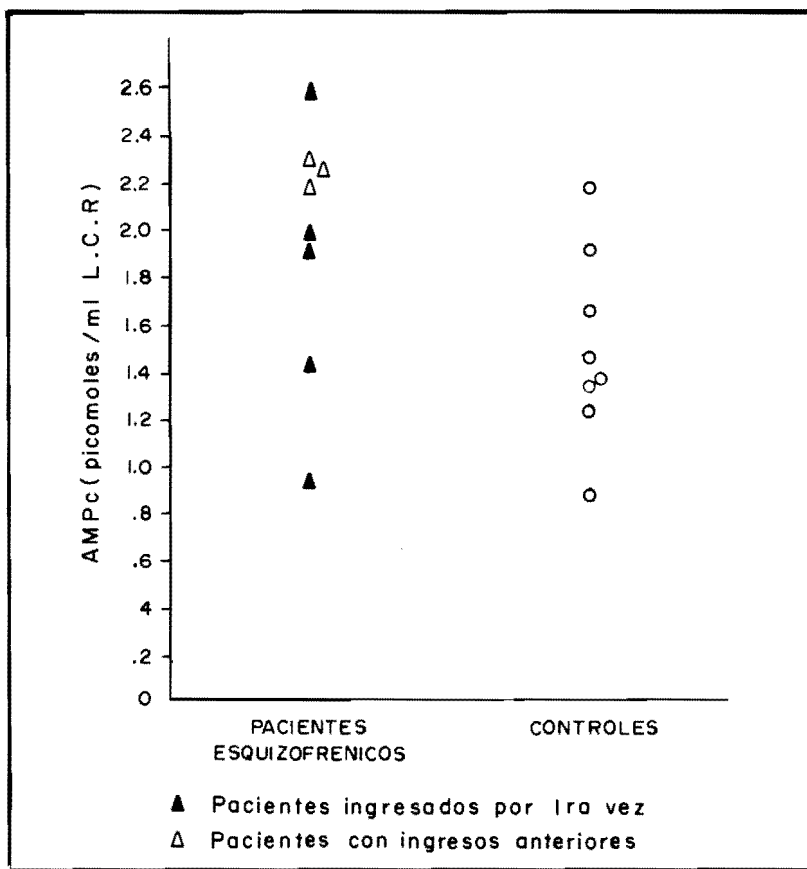


Fig. 1.— Distribución de las concentraciones individuales de AMPc encontrados en los pacientes esquizofrénicos y los controles.

## DISCUSION

El AMPc está presente en el líquido cefalorraquídeo pero su origen anatómico preciso no es conocido. Existen estudios que sugieren diferentes orígenes, pero éste aún no ha podido esclarecerse con precisión. Vapaatalo y col reportaron valores bajos de AMPc en líquido cefalorraquídeo de pacientes con atrofia cerebral (29). Estos hallazgos sugieren que el AMPc pudiera tener su origen en el cerebro y no en la médula espinal. Otros estudios de Sebens y Korf apoyan lo anterior, demostrando que la inyección intraventricular de norepinefrina o dopamina, en conejos, aumenta los niveles de AMPc en líquido cefalorraquídeo (22). Sin embargo, Tsang y col (28) en un estudio clínico de bloqueo de la médula espinal y diagnóstico neuromoencefalográfico en humanos, sugirieron que el AMPc no se origina en el cerebro. Todo lo anterior nos lleva a pensar que el origen del AMPc en L.C.R. no está claro en el ser humano.

Sin embargo, existen estudios que sugieren que hay una relación estrecha entre neurotransmisores como la norepinefrina (24), la dopamina (11, 12, 14), y quizás la serotonina (23), con la producción de nucleótidos cíclicos. En efecto, se han encontrado anormalidades en los valores de AMPc en pacientes maniaco-depresivos y esquizofrénicos (4).

Nuestros resultados no mostraron alteraciones en los valores de AMPc en los pacientes esquizofrénicos paranoides, lo cual nos induce a pensar que la actividad de la adenilatociclasa no está modificada en la esquizofrenia paranoide. Nuestros hallazgos coinciden con los resultados de otros estudios realizados en pacientes esquizofrénicos (16). En este estudio tampoco se evidenciaron diferencias significativas en los valores de AMPc entre los pacientes ingresados por primera vez y los pacientes con ingresos anteriores.

Wyatt y col concluyen que el grupo de esquizofrénicos que ha sido considerado como el más genético en etiología es el tipo de pacientes que tiene receptores dopaminérgicos supersensitivos (30). Estudios de Zohar y col sugieren que el AMPc en líquido cefalorraquídeo está aumentado en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos con pobre pronóstico (31). Sin embargo, hasta el momento los resultados obtenidos no confirman el postulado aumento del AMPc en los enfermos esquizofrénicos.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue financiado parcialmente con fondos de FUNDACITEZULIA.

#### ABSTRACT

**Levels of c-AMP in CSF of Schizophrenic Patients.** Prieto de Rincón, D. (*Instituto de Investigaciones Biomédicas, INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 376, Maracaibo-Venezuela*), Bonilla E., Avila-Girón., Guerrero J. *Invest Clín* 24(3): 109-116, 1983.— The concentration of c-AMP in CSF of eight drug-free paranoid schizophrenic patients was studied. No difference was found when compared with eight preoperative psychiatrically normal controls. These results do not support the assumption that brain adenylate cyclase activity is affected in Schizophrenia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd. Ed. Washington, DC: APA, 1980.

- 2- ANGEL C., DE LUCA D., MURPHY OD.: Probenecid-induced Accumulation of Cyclic Nucleotides, 5-Hidroxyindoleacetic Acid, and Homovanillic Acid in Cisternal Spinal Fluid of Genetically Nervous Dogs. *Biol Psychiatry* 11: 743-754, 1976.
- 3- BANCROFT H.: *Introducción a la bioestadística*. p 205, Editorial Universitaria, Buenos Aires, 1960.
- 4- BELMAKER R., ZOHAR J., EBSTEIN R.: Cyclic Nucleotides in Mental Disorders. *Advances in Cyclic Nucleotide Research* 12: 187-198, 1980.
- 5- BIEDERMAN J., RIMON R., EBSTEIN R., BELMAKER RH., DAVIDSON JT.: Cyclic AMP in the CSF of patients with Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 130: 64-67, 1977.
- 6- BOWERS M., STUDY R.: Cerebrospinal Fluid cyclic AMP and Acid Monoamine Metabolites Following Probenecid: Studies in Psychiatric Patients. *Psychopharmacology* 62: 17-22, 1979.
- 7- CARENZI A., GILLIN JC., ALLESSANDRO G., SCHWARTZ MA., TARBUCCI M., WYATT RJ.: Dopamine-Sensitive Adenylcyclase in Human Caudate Nucleus. *Archives of General Psychiatry* 32: 1056-1059, 1975.
- 8- DALY J.: Role of Cyclic Nucleotides in the Nervous System. *Handbook of Psychopharmacology*, Vol. I, In Iversen, L.L., SD Iversen & S.H. Snyder (Eds.) pp. 47-130. Plenum Publ N.Y., 1975.
- 9- ERBAN L., PROKES J., RICHTROVA E.: Plasma level of cyclic AMP and Mental Diseases. *Activitas Nervosa Superior (Praha)*, 24: 269-273, 1980.
- 10- KAFKA MARIA S., VANKAMMEN D., BUNNEY W.: Reduced cyclic AMP Production in the Blood Platelets from Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 136: 685-687, 1979.
- 11- KEBABIAN J., GREENGARD P.: Dopamine Sensitive Adenylcyclase: Possible role in Synaptic Transmission. *Science* 174: 1346-1349, 1971.
- 12- KEBABIAN JW., PETZOLD GL., GREENGARD P.: Dopamina-Sensitive Adenylate Cyclase in Caudate Nucleus of Rat Brain and its Similarities to the Dopamine Receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 69: 2145-2150, 1972.
- 13- KEITH SAMUEL, GUNDERSON JOHN, REIFMAN A., BUCHSBAUM SHERRY, MOSHER LOREN R.: *Special Report: Schizo-*

phrenia 1976. *Schizophrenia Bulletin*. National Institute of Mental Health 2: 510-558, 1976.

- 14- KRUEGER BK., FORN J., WALTERS JR., ROTH RH., GREENGARD P.: Stimulation by Dopamine of Adenosine 3', 5'-Monophosphate Formation in Rat Caudate Nucleus: Effect of Lesions of the Nigro Neostriatal Pathway. *Mol Pharmacol* 12: 639-648, 1976.
- 15- LOWRY O., ROSEBROUGH N., LEWIS A., RANDALL R.: Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, 1951.
- 16- LYKOURAS E., VARSOW P., RINIERIS STEFANIS C.: Plasma cyclic AMP in Schizophrenics. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 4: 69-74, 1980.
- 17- NEALE J., OLTAMANN T.: *Schizophrenia*. John Wiley & Sons, eds. New York, Chichester, Brisbane, Toronto. pp 162-251, 1980.
- 18- PACHECO A.: Bases para la aplicación de los criterios. Diagnósticos de las Esquizofrenias en la Clínica y la Investigación. *Archivos Venezolanos Psiquiatría y Neurología* 27: 41-61, 1981.
- 19- RIMON R., ROOS BE., RAKKOLAINEN V., ALANEN Y.: The content of 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Homovanillic Acid in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Schizophrenia. *Journal of Psychosomatic Research* 15: 375-378, 1971.
- 20- ROTROSEN J., ANGRIST BM., GERSHON S., SACHAR EJ., HALPERN FS.: Dopamine Receptor Alteration in Schizophrenia: Neuroendocrine Evidence. *Psychopharmacology* 51: 1-7, 1976.
- 21- SCHILDKRAUT J.: The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A review of Supporting Evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-522, 1965.
- 22- SEBENS JB., KORF J.: Cyclic AMP in Cerebrospinal Fluid: Accumulation Following Probenecid and Biogenic Amines. *Exp Neurol* 46: 336-344, 1975.
- 23- SHULTZ J., DALY JW.: Adenosine 3', 5'-Monophosphate in Guine Pig Cerebral Cortical Slices: Effects of and Adrenergic Agents, Histamine, Serotonin, and Adenosine. *J Neurochem* 21: 573-579, 1974.
- 24- SIGGINS GR., OLIVER AP., HOFFER BJ., BLOOM FE.: Cyclic Adenosine Monophosphate and Norepinephrine: Effects of Transmembrane Properties of Cerebellar Purkinje Cells. *Science* 171: 192-194, 1971.

- 25- SMITH CC., TALLMAN JF., POST RM., VAN KAMMEN DP., JIMERSON DC., BROWN GL.: An Examination of Baseline and Drug Induced Levels of Cyclic Nucleotides in the Cerebrospinal Fluid of Control and Psychiatric Patients. *Life Sci* 19: 131-136, 1976.
  - 26- SNYDER SH., BANERJEE SP., YAMAMURA HI., GREENBERG D.: Drugs, Neurotransmitters and Schizophrenia. *Science* 184: 1234-1253, 1974.
  - 27- SNYDER SOLOMON H.: Neurotransmitters and CNS Disease. Schizophrenia. *The Lancet* II: 970-973, 1983.
  - 28- TSANG D., LAL S., SOURKES TL., FORD RM., ARONOFF A.: Studies on cyclic AMP in Different Compartments of Cerebrospinal Fluid. *J Neurosurg Psychiatry* 39: 1186-1190, 1976.
  - 29- VAPAATALO H., MYLLYLÄ V., HEIKKINEN E., KOKKANEN E.: Cyclic AMP in CSF of Patients with Neurologic Disease. *New Engl J Med* 296: 691-692, 1976.
  - 30- WYATT RJ., MURPHY DL., BELMAKER RH., COHEN S., DONNELLY CH., POLLIN W.: Reduced Monoamine Oxidase Activity in Platelets: A possible Genetic Marker for Vulnerability to Schizophrenia. *Science* 173: 916-918, 1973.
  - 31- ZOHAR JOSEPH, BIEDERMAN J., RIMON R., EBSTEIN RICHARD, BELMAKER R.: Clinical Correlates of CSF Cyclic Nucleotides in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 135: 253-255, 1978.
-