

Les marqueurs biologiques dans les schizophrénies

M. LEMBREGHTS, M. ANSSEAU

Résumé. Basé sur une revue de littérature, cet article reprend les principaux marqueurs objectifs de schizophrénie dans de multiples domaines : génétiques, organiques, biochimiques, immunitaires, électrophysiologiques...

On retiendra particulièrement, chez certains patients : un élargissement des ventricules cérébraux, des modifications dopaminergiques, noradrénergiques et/ou sérotoninergiques, une hypovariabilité du rythme alpha de l'électroencéphalogramme, une réduction du sommeil delta, une diminution d'amplitude de la P300 (auditive et visuelle), des altérations des mouvements de poursuite oculaire, un comportement électrodermique de type hyper- ou non répondeur, des troubles d'intégration sensorielle, de coordination motrice et d'attention.

D'autres résultats, plus discordants, confortent, néanmoins, la notion d'hétérogénéité de « la schizophrénie ».

Biological markers of schizophrenia

Summary. Based on a review of the literature, the article deals with the major biological markers of schizophrenia. Recent developments in molecular biology have shown a possible association between schizophrenia and various HLA markers (A1, A2, A9, A10, A28, B27, BW16), and a linkage - in several families - between the disease and some polymorphisms of chromosome 5. On the other hand, chromosome X might also be involved.

Neuropathological abnormalities have often been found in the brains of schizophrenics, such as cellular alterations in the basal ganglia and the limbic structures. Investigations by means of CT-scan and Magnetic Resonance Imaging have pointed out an enlargement of cerebral ventricles and/or an atrophy of frontal areas, especially amongst patients with prominent negative symptoms.

The dopaminergic hypothesis of schizophrenia reposes on the major following facts : the therapeutic efficiency of neuroleptics (dopaminergic antagonists) ; a positive correlation between plasma homovanillic acid (metabolite of dopamine) concentration and the severity of schizophrenic illness ; a higher density of dopaminergic D_2 -receptors (revealed by Positron Emission Tomography thanks to specific radioligands), particularly in the striatum ; and an abnormal plasma growth-hormone response to apomorphine (dopaminergic agonist).

Central noradrenergic dysfunctions might also occur in paranoid schizophrenia, as underlined by higher cerebrospi-

nal fluid levels of norepinephrine, and a lack of decrease of plasma 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG, metabolite of norepinephrine) after clonidine (alpha-2-adrenergic agonist) dispensation. Nevertheless, in patients with predominating negative symptoms, this is a trouble in serotonergic functions which has been suggested.

In the field of immunology, some findings such as alteration in lymphocytes populations (T_4/T_8 , CD5), anti-cerebral auto-antibodies, abnormal lymphocytes responses to mitogens, decreased production of interleukin-2, have lead to two main hypotheses : autoimmunity and immunologic incompetence.

On the other hand, electrophysiological studies have shown a hypovariability of alpha-rhythm on the EEG ; a lower amplitude of the component P300 from visual evoked potentials ; sleep disorders such as a shorter rapid eye movement sleep latency and a decreased total slow-wave sleep percent ; irregular smooth pursuit eyes-movements ; an electrodermal response according to either the hyper-responder either the non-responder type.

At last, troubles in sensory integration, motor coordination and attention have also been demonstrated.

All those many findings outline the heterogeneity of schizophrenic disorders.

Key-words : Biochemistry ; Biological markers ; Electrophysiology ; Genetics ; Immunology ; Neuroanatomy ; Neuroendocrinology ; Schizophrenia.

La notion de « marqueurs biologiques » concerne ici des caractéristiques « objectives » observées chez certains sujets schizophrènes. Ils seront envisagés dans divers domaines tels la génétique, l'anatomie, la biologie, l'immunité, la neurophysiologie et la clinique. De par l'hétérogénéité étiopathogénique probable des schizophrénies, il ne faut pas s'attendre à ce que tous ces marqueurs soient présents chez tous les patients. Ils doivent plutôt permettre d'identifier des groupes plus homogènes parce que caractérisés par un ou plusieurs de ces marqueurs. Ce raisonnement offre à la recherche des perspectives plus concluantes, vu la discordance actuelle de certaines études portant sur les schizophrénies.

Travail de l'Unité de Psychiatrie, C.H.U. du Sart Tilman, B-4000 Liège (Belgique).

Travail reçu le 2 août 1991, et accepté le 12 mai 1992.

Tirés à part : M. Ansseau (à l'adresse ci-dessus).

MARQUEURS GÉNÉTIQUES

Il existe une prévalence accrue de schizophrénie chez les parents biologiques au premier degré de sujets schizophrènes par rapport à la population générale. Les résultats des études familiales, de jumeaux et d'adoption ont incité à rechercher des caractéristiques génomiques particulières : les marqueurs génétiques.

Au sens strict, ces marqueurs doivent avoir un mode d'hérédité simple (locus identifié obéissant aux lois de l'hérédité mendélienne) et faire preuve de polymorphisme (c'est-à-dire que plusieurs allèles sont possibles pour un même locus). On passera en revue quelques méthodes de la génétique moléculaire et les implications actuelles en matière de schizophrénie.

Études d'association

On compare la fréquence de certains marqueurs génétiques chez les patients par rapport aux contrôles sains. Les marqueurs les plus utilisés sont ceux du système HLA (dépendant du bras court du chromosome 6) et du système ABO (antigènes érythrocytaires codés par un gène du chromosome 9 dont il existe plusieurs allèles).

Association aux HLA

Les maladies associées aux HLA (par exemple narcolepsie et HLA-DR2, spondylarthrite ankylosante et HLA-B27...) ont une certaine incidence familiale mais un mode d'hérédité apparemment complexe.

Mc Guffin *et al.* (105) ont trouvé une association entre d'une part schizophrénie paranoïde et HLA-A9 et d'autre part, hébéphrénie et HLA-A1. Ces associations paraissent cependant faibles. Ainsi, pour un sujet HLA-A9 positif, le risque de schizophrénie paranoïde n'est que 1,6 fois supérieur à celui d'un sujet non porteur. Les résultats sont cependant loin d'être concordants.

Dans une revue de 13 études, Baron (17) relève 7 études négatives (pas d'association aux HLA) et 6 études positives, ayant trouvé une association avec les antigènes A10, A28, A2, B27, BW16 ou A9 selon les cas.

Il s'agit donc tout au plus de loci mineurs de susceptibilité.

Association aux antigènes ABO

Les conclusions des études sont contradictoires quant à la prévalence de tel ou tel antigène.

Études de linkage

On étudie, au sein des familles, la coségrégation d'un marqueur génétique avec la maladie envisagée. Un marqueur sera « lié » (lié) au gène « malade » s'il

est situé suffisamment près de lui sur le chromosome, rendant ainsi improbable leur séparation par « crossing-over » (recombinaison) au cours de la méiose. Quand un marqueur est transmis avec la maladie chez les membres atteints d'une même famille (c'est-à-dire lorsqu'il y a « linkage » entre les deux), ce marqueur représente soit le gène mutant (responsable de la maladie), soit un gène situé près de lui sur le chromosome (et qui accompagne simplement la maladie). Ces études permettent donc de situer de façon plus ou moins précise le site chromosomique en cause.

Actuellement, on possède un très grand nombre de marqueurs, les « RFLPs » (Restriction Fragment Length Polymorphism), qui permettent d'étudier le génome de l'homme. Il s'agit de fragments d'ADN humain obtenus par action des « enzymes de restriction » (enzymes bactériennes) qui coupent l'acide désoxyribonucléique à des séquences de bases caractéristiques, donnant ainsi des fragments de longueur déterminée. Or, les variations de séquences de bases (polymorphisme) sont transmises héréditairement, ce qui rend possible de suivre la transmission du marqueur dans une même famille et son éventuelle liaison à la maladie envisagée. Ces recherches sont en cours dans le domaine des schizophrénies (2, 11, 66, 82, 104-106, 128).

L'immunoglobuline Gm

Elston *et al.* (*in* : 17) ont mis en évidence chez 89 paires de jumeaux dizygotes un linkage possible entre schizophrénie et le locus de l'immunoglobuline Gm.

Le chromosome 5

En 1988 (88), deux membres d'une même famille ont été trouvés porteurs d'une trisomie partielle du bras long du chromosome 5 et d'une légère dysmorphie (hypertélorisme, front protubérant). Tous deux étaient schizophrènes depuis l'âge de 20 ans et avaient répondu à un traitement faiblement dosé en neuroleptiques (11).

Depuis lors, Sherrington *et al.* (*in* : 2) ont montré, dans 7 familles, la coségrégation d'une schizophrénie avec deux polymorphismes de l'ADN sur le bras long du chromosome 5.

Les études plus récentes ont toutefois mis en doute l'existence d'un linkage entre certains marqueurs génétiques du chromosome 5 et les schizophrénies. Ainsi, Watt et Edwards (182) ont contesté les résultats obtenus par Sherrington *et al.* De même, Crowe *et al.* (32) n'ont pas retrouvé de linkage avec le chromosome 5 dans 6 familles présentant au moins 2 sujets schizophrènes.

L'implication du chromosome 5 dans l'étiopathogénie des schizophrénies n'apparaît pas clairement. Kopala *et al.* (88) ont suggéré l'existence d'une pathophysiologie commune entre l'agnosie olfactive (présente chez les 2 patients décrits plus haut - porteurs

d'une trisomie partielle du 5 et d'un tableau clinique schizophrénique – ainsi que dans diverses atteintes de structures limbiques, par ailleurs impliquées lors d'évolutions psychotiques) et la schizophrénie, et dont l'origine commune pourrait se situer au niveau du chromosome 5.

Le chromosome X

Delisi et Crow (41) ont émis l'hypothèse du linkage d'un gène de vulnérabilité à « la » schizophrénie avec le chromosome X. Cette hypothèse se fonde sur plusieurs constatations. Premièrement, il existe des différences, selon le sexe, dans l'expression clinique des schizophrénies (début plus précoce et évolution plus sévère chez l'homme) et dans les risques familiaux (risque plus grand si probant féminin). Deuxièmement, les schizophrènes d'une même fratrie sont plus souvent du même sexe. Troisièmement, il existe davantage de schizophrènes parmi les sujets porteurs d'un caryotype anormal au point de vue du nombre de chromosomes X (XXY ou syndrome de Klinefelter, XXX) que dans la population générale.

Enfin, Reiss *et al.* (141) ont relevé dans la littérature un excès de syndrome du « X fragile » chez les enfants autistes. Ce syndrome associe une dysmorphie (larges oreilles, macro-orchidisme) à un retard mental. Il affecte les garçons et est transmis par les femmes. L'anomalie chromosomique est visualisée sur les cellules cultivées en milieu pauvre en folate. D'autre part, les femmes porteuses du locus ont une prévalence accrue de troubles de la personnalité de type schizophrénique.

Tout cela oriente vers un lien entre le chromosome X et certaines schizophrénies.

Études de gènes-candidats

Lorsqu'un facteur biologique est associé à une maladie à composante héréditaire, il peut dépendre soit du gène responsable de la maladie, soit d'un gène qui lui est lié (et qui accompagne simplement l'affection). Si on connaît le site génomique codant pour ce marqueur biologique, on peut étudier l'association de la maladie à une éventuelle anomalie de ce locus, qui devient alors un « gène-candidat ».

En ce qui concerne les schizophrénies, plusieurs gènes ont été étudiés : 1) le gène de la tyrosine hydroxylase (54), vu son importance dans la synthèse de la dopamine ; 2) le gène de la pro-opiomélanocortine (précurseur des peptides opioïdes) (128) ; 3) le gène de la monoamine oxydase (41, 105), situé sur le bras court du X, vu l'intérêt porté à cette enzyme dans la physiopathologie des schizophrénies.

Ces études n'ont, pour l'instant, rien donné de positif.

MARQUEURS ORGANIQUES

Neuropathologie (85, 110, 186)

Des anomalies neuropathologiques sont fréquemment observées dans les cerveaux de schizophrènes. Comme l'indique le *tableau 1*, les résultats des examens post-mortem diffèrent selon les études et les méthodes utilisées.

TABLEAU 1. — Études neuropathologiques post-mortem.

Auteurs	Schizophrènes	Contrôles	Méthode	Observations
Tatesu 1964 (168)	40	55	Coloration à l'argent	Axones et dendrites denses, hyperargyrophiles au niveau du cortex préfrontal
Colon 1972 (25)	3	2	Analyse cytoarchitectonique	Perte cellulaire au niveau des couches corticales profondes
Miyakawa <i>et al.</i> 1972 (115)	5	4	Microscope électronique	Irrégularités intraneuronales et gliales au niveau du cortex préfrontal
Fisman 1975 (51)	7	25	Etude du tronc cérébral	Gliose du pont
Scheibel et Kovelman 1981 (148)	10	5	Préparation de Golgi	Désorganisation dendritique des cellules pyramidales de la corne d'Ammon
Weinberger <i>et al.</i> 1980 (183)	12	37	Etude morphométrique du vermis	Atrophie vermienne chez 3 patients et 1 contrôle
Averback 1981 (7)	13	52 déments 35 sains	Préparation standard	Anomalies au niveau de la substance innominée
Stevens 1982 (165)	32	46	Coloration gliale	Gliose diencephalique (surtout périventriculaire)
Casanova <i>et al.</i> 1990 (22)	6	7	Coloration gliale du gyrus dentate de l'hippocampe	Pas de différence au niveau astrocytaire
Casanova <i>et al.</i> 1991 (23)	6	7 troubles thymiques 8 contrôles	Etude du cortex entorhinal	Perte neuronale dans le cortex entorhinal, avec amincissement du gyrus parahippocampique
Conrad <i>et al.</i> 1991 (26)	11	7	Analyse cytoarchitectonique de l'hippocampe droit	Désorganisation des cellules pyramidales de l'hippocampe
Falkai <i>et al.</i> 1991 (49)	19	21	Etude des structures limbiques et des noyaux gris de la base	Réduction de volume des hippocampes ; gliose périventriculaire (3 ^e ventr.) ; hétérotypies dans le cortex entorhinal gauche

Chez certains patients, on a ainsi constaté au niveau :

a) *des noyaux de la base* : des altérations cellulaires dans le globe pâle des schizophrènes catatoniques ;

b) *du système limbique* (noyau accumbens, hypothalamus, amygdale, cortex entorhinal...) : des anomalies fréquentes, telle une gliose hypothalamique ou une désorganisation des cellules pyramidales amoniques ;

c) *du cortex cérébral* : parfois une perte neuronale préfrontale ;

d) *des ventricules cérébraux* : un élargissement.

Ces anomalies sont variables et non spécifiques aux schizophrènes.

La neurochimie a également été appliquée à ces études post-mortem, qui paraissent, ici, plus cohérentes. Les observations seront développées ultérieurement ; elles argumentent diverses hypothèses monoaminergiques dans la physiopathologie des schizophrénies. Citons, dès à présent, l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques D₂ au niveau des noyaux caudés et putamen.

Pneumoencéphalographie (186)

Cette technique a révélé, de manière unanime, l'existence, chez certains patients, d'un élargissement des ventricules cérébraux et/ou d'une atrophie corticale (moins fréquente).

CT-scan cérébral (20, 62, 188)

Élargissement des ventricules cérébraux

Le paramètre d'évaluation le plus fiable est le rapport de l'aire des ventricules cérébraux à celle de l'espace intracrânien (Ventricular Brain Ratio ou « VBR »). Le VBR est un bon reflet du volume ventriculaire. Le tableau II regroupe plusieurs études, dont la majorité apparaissent en faveur d'un élargissement significatif des ventricules chez certains patients.

Selon divers auteurs, l'augmentation du VBR constituerait un marqueur objectif de schizophrénie (40, 42, 48). Elle pourrait dépendre de complications obstétricales ou d'autres facteurs exogènes (6, 104, 108, 110). Pour quelques auteurs, elle serait plus fréquente dans les cas « sporadiques » de schizophrénie : il y aurait ainsi une relation négative entre l'élargissement des ventricules cérébraux et la prédisposition familiale à développer un trouble schizophrénique (63, 104).

TABLEAU II. — Études par CT-scan cérébral.

Auteurs	Nombre de sujets étudiés			Résultats chez les schizophrènes
	Schizophrènes	Contrôles	Autres	
Johnstone <i>et al.</i> 1976 (74)	17	8		Ventricules plus larges
Pearlson et Veroff 1981 (131)	22	35	16 bipolaires	Atrophie chez 11 schizophrènes et 4 déprimés bipolaires
Weinberger <i>et al.</i> 1981 (184)	10	12 enfants de ces patients		Ventricules plus larges ; pas d'anomalie chez les enfants
Andreasen <i>et al.</i> 1982 (3)	52		47 patients psychiatriques ou neurologiques	Taille ventriculaire accrue, avec une distribution bimodale
Benes <i>et al.</i> 1982 (13)	10		23 patients médicaux	Pas de différence
Jemigan <i>et al.</i> 1982 (72)	30	30		Pas de différence
Nasrallah <i>et al.</i> 1982 (121)	55	27		Ventricules plus larges
Reveley <i>et al.</i> 1982 (142)	7 MZ	7 MZ sains	22 MZ sains 16 DZ sains	Ventricules plus larges que chez les jumeaux sains
Weinberger <i>et al.</i> 1982 (185)	17	26	35 schizophréniformes 23 troubles thymiques 27 psychiatriques autres	Augmentation de la taille ventriculaire chez les schizophrènes et les schizophréniformes
Schulz <i>et al.</i> 1983 (152)	15	18	8 borderlines	Élargissement des ventricules
Pearlson <i>et al.</i> 1989 (130)	50	87		Élargissement des ventricules latéraux, corrélé à l'absence de symptômes positifs
Lewine <i>et al.</i> 1991 (91)	23	68	19 troubles thymiques	Pas de différence
Rosse <i>et al.</i> 1991 (145)	32	0	14 paranoïdes ; 18 non paranoïdes	Pas de différence entre les 2 types de patients

MZ : jumeaux monozygotes ; DZ : jumeaux dizygotes.

Atrophie corticale

Il s'agit d'une atrophie des circonvolutions frontales, évaluée par l'élargissement des sillons corticaux. Elle est moins fréquente que l'élargissement ventriculaire (186).

Atrophie cérébelleuse

Une atrophie vermienne se rencontrerait chez 5 à 40 % des schizophrènes chroniques (186), mais les études restent discordantes.

Asymétries cérébrales

Chez le sujet normal, le lobe frontal droit et le lobe occipital gauche sont habituellement plus grands que leurs homologues controlatéraux. Une inversion de ces asymétries cérébrales a parfois été relevée chez des sujets ayant débuté précocement une schizophrénie (avant 25 ans) (29) mais aussi chez des dyslexiques (186). Pour l'expliquer, l'hypothèse d'un trouble du développement de la latéralisation hémisphérique a été émise (30).

Remarquons aussi – dans le cadre plus général des atteintes hémisphériques – que des symptômes de type schizophrénique peuvent survenir chez un individu porteur d'un foyer temporal épileptogène (30).

En conclusion, des anomalies non spécifiques ont été trouvées, au CT-scan, dont surtout l'augmentation de la taille des ventricules et/ou l'atrophie corticale. Les patients qui en sont porteurs constitueraient une entité plus homogène au sein des schizophrénies.

Ainsi, de leur revue de la littérature, Goetz et van Kammen (62) concluent que ces sujets montrant au CT-scan une atrophie cérébrale définissent un groupe caractérisé par :

- 1) une altération neuropsychologique, avec dégradation intellectuelle plus marquée ;
- 2) une mauvaise adaptation prémorbide, tel un comportement schizoïde ;
- 3) une dysrégulation de systèmes monoaminergiques, dont la concentration de certains métabolites (HVA, 5-HIAA) serait diminuée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ;
- 4) une faible réponse au traitement par neuroleptiques (NL) ;
- 5) une absence de symptômes positifs (hallucinations, délire) ;
- 6) une prédominance de symptômes négatifs (anhédonie, épuisement émotionnel, négligence personnelle...).

Ce sous-groupe correspond au type II dans la classification de Crow (1980).

D'autre part, il ressort des conclusions de Goetz et van Kammen, que les anomalies observées au CT-scan ne sont associées à aucun facteur sociodémographique (race, âge, sexe) ni thérapeutique (électroconvulsivo-thérapie, durée du traitement par NL) et qu'elles apparaissent donc plutôt liées à la pathogénie de la maladie dans ce groupe de patients.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet une meilleure résolution spatiale que le CT-scan ainsi qu'une meilleure distinction entre la densité des tissus cérébraux. Elle autorise, en outre, des coupes dans les trois plans de l'espace.

Des études reprises dans le *tableau III* on constate, chez certains patients : un élargissement des ventricules latéraux et/ou du III^e ventricule, ainsi que des anomalies latéralisées à gauche au niveau du lobe temporal (amygdale, gyrus parahippocampique et/ou circonvolution temporale supérieure plus petits).

Débit sanguin cérébral régional déterminé par inhalation de xénon radioactif (¹³³Xe)

Une diminution du débit sanguin frontal a été mise en évidence (20). Deux hypothèses expliquent l'« hypofrontalité » observée : soit une altération du cortex préfrontal lui-même, soit une atteinte des voies sous-corticales affectant alors le fonctionnement préfrontal. Dans ce dernier cas, le système dopaminergique mésocortical pourrait être en cause.

Tomographie à émission de positons (PET-scan) (20, 54, 187)

Par PET-scan, on peut analyser le métabolisme cérébral du glucose ou de l'oxygène. Les résultats des études chez les schizophrènes (*tableau IV*) semblent peu concordants quant à l'existence d'un hypométabolisme préfrontal pour ces substances (187). Cette hypofrontalité serait accentuée chez les schizophrènes les plus sévèrement atteints, à symptomatologie négative prédominante, lors d'une tâche visuelle active mettant à contribution le cortex frontal (180).

L'influence des neuroleptiques, dans ce domaine, a aussi été étudiée. La plupart des travaux sur des patients, avant puis après traitement, ont révélé un accroissement du métabolisme préfrontal du glucose suite à l'administration de NL.

MARQUEURS BIOCHIMIQUES

L'hypothèse dopaminergique

Cette hypothèse met en jeu les systèmes dopaminergiques dans la physiopathologie des schizophrénies. Elle repose sur de nombreuses constatations.

L'acide homovanillique

L'acide homovanillique (HVA) est le métabolite principal de la dopamine. On a recherché d'éventuelles modifications de sa concentration dans plusieurs liquides biologiques chez les schizophrènes.

TABLEAU III. — *Imagerie par résonance magnétique cérébrale.*

Auteurs	Sc/Co.	Régions examinées	Découvertes chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
Smith <i>et al.</i> 1984 (158)	9/5	Lobe frontal, noyaux caudés, ventricules, corps calleux	Pas de différence
Mathew <i>et al.</i> 1985 (103)	12/12	Vermis, 4 ^e ventricule	Pas de différence
Johnstone <i>et al.</i> 1986 (75)	27/12	Structures périventriculaires	Pas de différence
Andreasen <i>et al.</i> 1986 (4)	38/49	Surface frontale, cérébrale et crânienne	Diminuées
Nasrallah <i>et al.</i> 1986 (122)	38/41	Corps calleux	Augmentation de l'épaisseur du corps calleux chez les femmes schizophrènes
Besson <i>et al.</i> 1987 (16)	23/15	Ventricules latéraux, substances grise et blanche	Elargissement des ventricules latéraux ; pas de différence d'intensité du signal au niveau des substances grise et blanche
Smith <i>et al.</i> 1987 (159)	29/21	Ventricules latéraux, 3 ^e ventricule, substances grise et blanche	Pas de différence pour les ventricules ; augmentation de l'intensité du signal dans les substances grise et blanche
Kelsoe <i>et al.</i> 1988 (78)	24/14	Lobes frontaux et temporaux, ventricules et hémisphères cérébraux	Elargissement du 3 ^e ventricule (sur coupes antérieures) ; augmentation du volume des ventricules latéraux (prédominant au niveau postérieur)
Demyer <i>et al.</i> 1988 (42)	24/24	Aires frontales pré-calleuses, noyaux caudés, thalamus, substances grise et blanche, dimension du crâne	En tenant compte du niveau d'éducation, seule l'aire frontale gauche est plus petite
Andreasen <i>et al.</i> 1990 (5)	54/47	Ventricules, thalamus, aires frontales	Elargissement ventriculaire, plus marqué chez ceux à symptomatologie négative prédominante ; thalamus plus petit chez les hommes
Barta <i>et al.</i> 1990 (10)	15/15	Lobe temporal, amygdale, 3 ^e ventricule	Elargissement du 3 ^e ventricule ; circonvolutions temporales supérieures et amygdale gauche plus petites
Rossi <i>et al.</i> 1990 (146)	17/13	Aire temporale, corps calleux, ventricules	Diminution du volume du lobe temporal gauche
Gur <i>et al.</i> 1991 (67)	42/43	Volumes du crâne, du cerveau et du LCR	Elargissement ventriculaire chez les femmes
Weinberger <i>et al.</i> 1991 (188)	15/15	3 ^e ventricule et ventricules latéraux	Elargissement du 3 ^e ventricule et des ventricules latéraux
Young <i>et al.</i> 1991 (197)	31/33	Ventricules, lobes temporaux et amygdales	Amygdale plus petite à gauche qu'à droite chez les contrôles mais pas chez les schizophrènes ; gyrus parahippocampique plus petit à gauche chez les patients mais pas chez les contrôles

S./Co. : nombre de schizophrènes/nombre de contrôles ; LCR : liquide céphalorachidien.

TABLEAU IV. — *Études par PET du métabolisme cérébral.*

Auteurs	Schizophrènes	Contrôles	Conditions	Résultats par rapport aux contrôles
Jernigan <i>et al.</i> 1985 (73)	6	6	Attention auditive	Pas de différence du métabolisme frontal relatif
Wolkin <i>et al.</i> 1985 (191)	10	8	Repos	Métabolisme préfrontal relatif du glucose diminué
Kling <i>et al.</i> 1986 (86)	6	12	Repos	Pas de différence du métabolisme frontal relatif
Volkow <i>et al.</i> 1986 (176)	4	12	Repos	Pas de différence du métabolisme frontal absolu du glucose
Gur <i>et al.</i> 1987 (66)	12	12	Repos	Pas de différence du métabolisme relatif ou absolu du glucose
Kishimoto <i>et al.</i> 1987 (84)	20	5	Repos	Hypofrontalité chez 6 patients
Volkow <i>et al.</i> 1987 (177)	18	12	1) Repos 2) Poursuite oculaire	Réduction du métabolisme préfrontal absolu et relatif du glucose dans les 2 conditions
Volkow <i>et al.</i> 1988 (178)	18	12	1) Repos 2) Poursuite oculaire	Moindre changement du métabolisme du glucose entre les conditions de repos et de tâche visuelle
Guich <i>et al.</i> 1989 (65)	15	9	1) Repos 2) Attention visuelle	Diminution relative du métabolisme frontal du glucose

Métabolisme absolu : grande variabilité des valeurs interindividuelles, d'où la notion de métabolisme relatif.
Métabolisme relatif : métabolisme régional en pourcents du métabolisme cérébral total.

a) Dans le LCR. Certains auteurs ont observé une augmentation des taux d'HVA chez les patients à histoire familiale positive de schizophrénie (40, 63, 110). Pour d'autres (tableau V), il y aurait une relation entre

TABLEAU V. — Taux d'acide homovanillique (HVA) dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Auteurs	Schizophrènes	Taux de HVA dans le LCR des patients
Nybäck <i>et al.</i> 1983 (125)	26	Relation entre l'augmentation de volume ventriculaire et des taux bas
Oxenstierna <i>et al.</i> 1984 (127)	30	Tendance non significative à des taux bas
Van Kammen <i>et al.</i> 1984 (170)	56	Relation entre atrophie corticale et taux bas
Gattaz <i>et al.</i> 1985 (61)	28	Pas de différence par rapport aux contrôles
Csemansky <i>et al.</i> 1990 (33)	21	Pas de différence par rapport aux contrôles
Lindström <i>et al.</i> 1990 (92)	39	Taux bas chez les patients présentant des potentiels évoqués auditifs anormaux (n = 15)
Pickar <i>et al.</i> 1990 (135)	22	Pas de différence par rapport aux contrôles, mais corrélation négative avec l'intensité des symptômes

VBR : ventricular/brain ratio = évaluation du volume ventriculaire.

l'existence, au CT-scan, de signes d'atrophie cérébrale et une tendance à la diminution des taux d'HVA dans le LCR (62, 110).

Cependant, il n'est pas aisé d'obtenir plusieurs ponctions lombaires successives chez un même sujet : il n'est donc pas possible d'évaluer correctement les fluctuations de l'HVA au niveau du LCR, d'où la discordance des résultats (96, 134).

b) Dans le plasma. A partir d'expériences réalisées chez les rongeurs, il apparaît que l'HVA plasmatique (pHVA) – bien qu'issu de la production centrale et périphérique – fluctue parallèlement au « turn-over » cérébral de la dopamine (134). L'hypothèse dopaminergique suppose, par ailleurs, un lien entre le pHVA et la symptomatologie psychotique. Néanmoins, le dosage du pHVA nécessite des précautions, comme un régime pauvre en monoamines et un repos relatif, car les taux de ce métabolite sont influencés par l'alimentation et l'activité physique (31).

Le tableau VI rassemble diverses études sur le pHVA. L'existence d'une augmentation des concentrations plasmatiques chez les schizophrènes par rapport aux contrôles (qui traduirait une hyperactivité dopaminergique centrale) n'est pas unanimement retrouvée.

TABLEAU VI. — Acide homovanillique (HVA) plasmatique (pHVA).

Auteurs	Sc./Co.	Durée du sevrage en NL (j)	Traitement ultérieur	Méthodologie	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
Pickar <i>et al.</i> 1984 (133)	8/8	14	Fluphénazine	pHVA avant et après 5 semaines de traitement	Plus hauts taux de pHVA ; diminution progressive parallèlement à l'amélioration clinique
Davis <i>et al.</i> 1985 (38)	18/0	28	Halopéridol	pHVA avant et après 4 semaines de traitement	pHVA corrélé à la sévérité des symptômes
Pickar <i>et al.</i> 1986 (134)	17/0	/	Fluphénazine ou placebo	Effet du retrait des NL sur le pHVA	Augmentation lente du pHVA après arrêt des NL ; diminution après réintroduction du traitement ; changements corrélés à l'évolution clinique
Davidson et Davis 1988 (34)	14/14	21	/	Monitoring du pHVA depuis 22 jusqu'à 10 h	pHVA moyen plus bas ; taux les plus élevés chez les patients les plus symptomatiques
Davila <i>et al.</i> 1988 (37)	14/0	30	Halopéridol	pHVA aux jours 0,4 et 28 du traitement	Amélioration clinique corrélée à une augmentation du pHVA au J4 ou à une diminution entre J4 et J28
Maas <i>et al.</i> 1988 (96)	23/0	14	Débrisoquine	Taux de NA, MHPG, HVA et DOPAC dans le LCR, le plasma et les urines après 7 jours de débrisoquine	Sous débrisoquine : 1) diminution de HVA et DOPAC plasmatiques et urinaires, mais pas dans le LCR 2) relation positive entre le pHVA et la sévérité des symptômes
Javard <i>et al.</i> 1990 (71)	25/15	21	Trifluopérazine	pHVA avant et pendant le traitement	Pas de différence, et pas de corrélation avec l'évolution clinique
Pickar <i>et al.</i> 1990 (135)	22/33	14	/	pHVA après sevrage	Corrélation positive avec l'intensité des symptômes
Baker <i>et al.</i> 1991 (8)	12/0	5 à 12	/	pHVA après arrêt transitoire du traitement. Evaluation clinique 10 ans plus tard	Taux élevés de pHVA corrélés à un pronostic social péjoratif
Davidson <i>et al.</i> 1991 (35)	23/0	42	/	pHVA avant et après arrêt du traitement. Corrélation clinique	Lors du sevrage, pHVA plus élevé chez les patients (n 8R 14) qui eurent une exacerbation psychotique
Davidson <i>et al.</i> 1991 (36)	20/0	14	Halopéridol	pHVA avant et après 5 semaines de traitement	Diminution du pHVA corrélée à l'amélioration clinique

Sc./Co. : nombre de schizophrènes/nombre de contrôles ; NL : neuroleptiques ; NA : noradrénaline ; MHPG : méthoxy-hydroxy-phénylglycol ; DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique ; LCR : liquide céphalorachidien ; J4, J28 : jours 4 et 28.

Pour accroître la participation centrale relative au pHVA, Maas *et al.* (96) ont administré de la débrisoquine à 23 patients. Cette substance, qui se comporte comme un inhibiteur périphérique de la MAO (monoamine oxydase), réduit la production de HVA en périphérie, amplifiant ainsi la relation entre le pHVA et l'HVA élaboré au niveau cérébral. Dans ces conditions, ils ont noté que le pHVA était positivement corrélé à la sévérité des symptômes psychotiques (96). D'autres auteurs, étudiant des schizophrènes avant et pendant un traitement par NL ont aussi décrit une relation positive entre les changements de pHVA et l'intensité de la symptomatologie psychotique (8, 17, 35, 38, 92, 133, 134). Dans ce sens, le pHVA pourrait s'avérer être un prédicteur du pronostic évolutif et thérapeutique (taux élevés associés à une moins bonne réponse au traitement et à une évolution à long terme plus défavorable).

Si tout n'est pas encore clair, ces quelques observations confirment, cependant, l'existence d'un lien entre l'activité dopaminergique et la symptomatologie schizophrénique.

États psychotiques latrogènes

Des substances à action dopaminergique peuvent entraîner un état psychotique (107, 110) :

- la méthamphétamine, qui stimule les récepteurs dopaminergiques en augmentant la libération de dopamine ;
- la phéncyclidine (PCP), qui agit via les récepteurs aux acides aminés excitateurs du type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) augmentant l'activité des neurones dopaminergiques ;
- les antiparkinsoniens à base de L-DOPA.

Les récepteurs dopaminergiques

Il y a encore peu de temps, on distinguait deux types principaux de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs D_1 , couplés à l'activation de l'adényl-cyclase et qui fixent sélectivement un ligand nommé « SCH 23390 », et les récepteurs D_2 , qui inhibent l'activité de l'adényl-cyclase et fixent la spipérone (181) (il existe, en fait, deux sous-types de récepteurs dopaminergiques D_2 , appelés D_{2A} et D_{2B}).

L'hypothèse dopaminergique des schizophrénies postule une hyperactivité dopaminergique post-synaptique (c'est-à-dire une augmentation du nombre des récepteurs dopaminergiques plutôt que de la dopamine elle-même) (110). Ce seraient les récepteurs D_2 qui seraient impliqués. Toutefois, les études post-mortem de cerveaux de schizophrènes ont donné des résultats discordants quant à l'augmentation des récepteurs D_2 au niveau de diverses structures cérébrales (tableau VII) : une augmentation de la densité de ces récepteurs au sein des noyaux caudés, accumbens et putamen de schizophrènes a été rapportée (40, 110). Mais cela pourrait dépendre, en partie, d'un effet des NL, dont on sait que l'administration

TABLEAU VII. — Études post-mortem du nombre de récepteurs D_2 au niveau des noyaux de la base chez les schizophrènes par rapport aux contrôles.

Auteurs	Sc./Co.	Noyau caudé	Putamen
Lee et Seeman 1980 (90)	29/27 37/33	Augmentation	Augmentation
Mackay <i>et al.</i> 1980 (97)	28/17	Pas de différence	
Reynolds <i>et al.</i> 1980 (143)	12/9		Pas de différence
Cross <i>et al.</i> 1981 (28)	22/17	Augmentation	
Seeman <i>et al.</i> 1984 (154)	52/71 50/56	Augmentation	Augmentation
Pimoule <i>et al.</i> 1985 (136)	12/112	Augmentation	
Mita <i>et al.</i> 1986 (114)	11/9	Augmentation	

Sc./Co. : nombre de schizophrènes/nombre de contrôles.

chronique, chez l'animal, accroît la densité des récepteurs D_2 (50).

Plus récemment, on a mis en évidence l'existence de trois autres types de récepteurs dopaminergiques. Sokoloff *et al.* (161) ont caractérisé un récepteur nommé D_3 , situé principalement au niveau du système limbique et absent de l'hypophyse, et qui serait un site d'action préférentiel pour les NL « atypiques » (c'est-à-dire entraînant peu d'effets secondaires extrapyramidaux). Van Tol *et al.* (172) ont situé, sur le bras court du chromosome 11, un gène codant pour un quatrième type de récepteurs dopaminergiques, appelés D_4 . Celui-ci présente de grandes homologies avec les récepteurs D_2 et D_3 , mais il s'en distingue, également, par son affinité très importante pour la clozapine, dont il serait le site d'action primaire. Enfin, Sunahara *et al.* (167) ont évoqué l'existence d'un cinquième type de récepteurs dopaminergiques, appelé D_5 , montrant une grande homologie avec le récepteur D_1 et couplé, comme lui, à l'activation de l'adényl-cyclase. Il s'en distingue, toutefois, par son affinité pour la dopamine, 10 fois plus importante que pour le récepteur D_1 . Sa localisation serait essentiellement limbique.

Actuellement, les récepteurs dopaminergiques sont étudiés grâce à des radioligands spécifiques par PET-scan. Obtenus au moyen du cyclotron, les traceurs radioactifs sont : le carbone-11, le fluor-18 et l'oxygène-15 (181). Ils participent à la synthèse des radioligands tels que le ^{11}C -N-méthyl-spipérone (NMSP), qui a une haute affinité pour les récepteurs D_2 et pour les récepteurs sérotoninergiques ; le ^{11}C -raclopride, un antagoniste spécifique des récepteurs D_2 et le ^{11}C -SCH 23390, un ligand spécifique des récepteurs D_1 (95).

Le PET-scan donne une image quantitative de la distribution du radiotracer émetteur de positons (injecté par voie intraveineuse) et permet d'étudier l'effet des médicaments sur le métabolisme cérébral régional du glucose, ainsi que la disponibilité et l'affinité des sites de fixation du ligand (181).

Martinot *et al.* (101) ont étudié 12 schizophrènes sevrés en NL depuis 1 an et 12 contrôles : ils n'ont pas montré de différence, entre les deux groupes, dans la densité des récepteurs D₂ au niveau du striatum (évaluée par fixation de la bromospipéronne). Les auteurs en concluent qu'une anomalie quantitative du système dopaminergique ne serait pas systématiquement présente chez ces patients. Dans une étude semblable portant sur 19 patients non traités et 14 contrôles, les mêmes auteurs n'ont pas non plus trouvé de différence (102).

Farde *et al.* (50) ont étudié 18 schizophrènes n'ayant jamais été traités par NL et 20 contrôles en utilisant le ¹¹C-raclopride. Ils n'ont pas constaté de différence de densité des récepteurs D₂ au sein des noyaux caudés et putamen. Selon Seeman *et al.* (155), le ¹¹C-raclopride ne serait toutefois pas le ligand idéal car il sous-estimerait l'élévation des récepteurs D₂, atténuant ainsi la différence par rapport aux contrôles.

La confrontation de toutes ces études (post-mortem et *in vivo*) devrait tenir compte des formes cliniques multiples de schizophrénies, des antécédents thérapeutiques par NL, de la nature du radioligand et du modèle pharmacocinétique utilisés. Certains auteurs tentent de conclure en suggérant une distribution bimodale des récepteurs D₂ au sein des schizophrénies (augmentation ou non par rapport aux contrôles), dont il existerait ainsi deux formes (101, 110).

Les neuroleptiques

Antagonistes des récepteurs dopaminergiques, ils sont efficaces sur la symptomatologie des schizophré-

nies (principalement les symptômes positifs). En revanche, ils s'avèrent assez décevants chez les patients présentant essentiellement des symptômes négatifs.

Chez le rat, les NL « typiques » (chlorpromazine, halopéridol) agissent sur les systèmes dopaminergiques mésolimbique, mésocortical et nigrostrié (ce qui explique leurs effets secondaires extrapyramidaux importants), tandis que les NL « atypiques » (sulpiride, clozapine) agissent surtout au niveau du système mésolimbique (et n'ont que peu d'effets secondaires extrapyramidaux) (54). Chez l'homme, le blocage des récepteurs dopaminergiques cérébraux est actuellement étudié *in vivo* par l'emploi de radiotraceurs et du PET-scan. Le tableau VIII regroupe plusieurs de ces études.

Wik *et al.* (190), étudiant 17 schizophrènes jamais traités par NL, ont trouvé une augmentation du métabolisme cérébral régional du ¹¹C-glucose au niveau du noyau lenticulaire droit des patients recevant du sulpiride (anti-D₂ sélectif) contrairement à ceux traités par chlorpromazine.

Sur le plan du mode d'action des NL, le blocage des récepteurs dopaminergiques n'est qu'une étape dans une série de phénomènes aboutissant aux effets antipsychotiques (54). On en tient pour preuve la disparité entre l'augmentation de la prolactinémie (reflet immédiat de l'action antidopaminergique) et la plus longue latence des effets antipsychotiques (110). Wolkin *et al.* (192) ont décrit la relation entre le blocage des récepteurs dopaminergiques par le ¹⁸F-NMSP et le taux plasmatique d'halopéridol : elle est curviligne et tend rapidement vers la saturation pour des concen-

TABLEAU VIII. — Études par tomographie à émission de positons de l'action des neuroleptiques (NL).

Auteurs	Sujets étudiés	Nombre	Durée du sevrage en NL	Radio-traceurs	Variables étudiées	Résultats
Lundberg <i>et al.</i> 1989 (95)	- schizophrènes - contrôles	3 3	5 ans	¹¹ C-clozapine	Liaison du radioligand avant et après traitement par halopéridol	<i>Avant traitement</i> : hautes radio-activités au niveau du striatum et du cortex frontal. <i>Après traitement</i> : moindre déplacement de la radioactivité par l'halopéridol au niveau frontal qu'au niveau striatal
Wik <i>et al.</i> 1989 (190)	- schizophrènes - contrôles	17 7	3 semaines	¹¹ C-glucose	Métabolisme régional du glucose avant et après 5 semaines de traitement par sulpiride ou chlorpromazine	Augmentation du métabolisme au niveau du noyau lenticulaire droit chez les patients traités par sulpiride et diminution concomitante des symptômes dépressifs
Wolkin <i>et al.</i> 1989 (193)	- schizophrènes chroniques - répondeurs ou non répondeurs aux NL	5 5	9 jours	¹⁸ F-N-méthyl-spiropéridol	S/C avant et après 5 semaines d'halopéridol	<i>Avant</i> : S/C plus bas chez les non répondeurs. <i>Après</i> : S/C semblables dans les 2 groupes et indiquant une diminution de 85 % de la fixation du traceur au niveau du striatum
Wolkin <i>et al.</i> 1989 (192)	- schizophrènes chroniques - traités ou non traités par NL	26	9 jours	¹⁸ F-N-méthyl-spiropéridol	S/C en fonction du taux plasmatique d'halopéridol	Augmentation initiale rapide de l'occupation des récepteurs dopaminergiques, qui tend déjà vers la saturation pour des valeurs de 5 à 15 ng/ml
Coppens <i>et al.</i> 1991 (27)	- schizophrènes résistants aux NL - contrôles	6 5	/	¹¹ C-méthyl-spiropéridol	S/C et degré d'occupation des récepteurs D ₂ du striatum	97 % d'occupation des récepteurs D ₂ du striatum malgré l'absence d'efficacité thérapeutique des NL

S/C : rapport des radioactivités « striatum sur cervelet », qui représente la captation du radioligand par le striatum.

trations de 5 à 15 ng/ml. Ainsi, le simple blocage des récepteurs dopaminergiques n'expliquerait pas l'action antipsychotique des NL, car des doses infra-cliniques provoquent déjà un haut degré d'occupation des récepteurs D_2 du noyau caudé (54). Par ailleurs, aucune relation quantitative claire n'a été établie entre les taux plasmatiques de NL et les effets antipsychotiques.

L'observation clinique du peu d'efficacité des NL chez certains patients fut l'un des arguments de Crow dans sa subdivision des schizophrénies en type I (symptômes positifs et réponse aux NL) et II (symptômes négatifs et faible réponse aux NL). L'étude de Wolkin *et al.* (193) est également en faveur de deux sous-groupes biologiques de schizophrènes selon qu'ils répondent ou pas aux NL. Les auteurs ont en effet constaté que les deux groupes ont les mêmes indices de captation du ^{11}F -NM-spiropéridol après traitement par halopéridol, ce qui reflète une même importance du blocage des récepteurs dopaminergiques. L'échec de la réponse clinique ne dépendrait donc pas d'une fixation cérébrale insuffisante du NL chez les non-répondeurs.

Le test à l'apomorphine (60)

L'apomorphine, agoniste dopaminergique, stimule la libération d'hormone de croissance (GH) et inhibe celle de prolactine (PRL). Initialement, cette épreuve avait pour but de déceler une éventuelle hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques chez les schizophrènes, qui pourrait se traduire par une libération plus importante de GH. Le test se réalise chez des patients non médiqués.

a) *Réponse en GH.* L'administration de 0,5 à 0,75 mg d'apomorphine en sous-cutané est suivie d'une augmentation de la concentration plasmatique de GH qui atteint un maximum environ 20 min après l'injection.

Des études passées en revue par Garver (60), il s'avère que les schizophrènes présentent une réponse plus basse ou plus haute que les contrôles. En fonction de leur réponse clinique ultérieure aux NL et de l'évolution de la maladie, on distingue, finalement, 3 groupes de patients :

1) *sujets non chroniques*, améliorés précocement (en 1 semaine) par les NL ;

2) *sujets chroniques*, avec symptomatologie psychotique permanente, généralement non répondeurs aux NL ;

3) *certaines sujets chroniques* souffrant de discrets épisodes partiellement contrôlés par un traitement de plusieurs semaines (répondeurs intermédiaires).

Les répondeurs précoces et les non-répondeurs ont une réponse en GH plus basse, tandis que celle des répondeurs intermédiaires est plus haute. Les relations entre la réponse en GH et les changements de l'état psychotique n'apparaissent pas encore clairement.

b) *Réponse en PRL.* Les tests de suppression sont peu concluants (car variables chez un même individu).

Observations chez l'animal

Selon une revue de littérature effectuée par McKenna (107), les effets d'une hyperactivité dopaminergique au sein de plusieurs structures cérébrales, chez l'animal, pourraient être comparés à certains symptômes observés chez les schizophrènes.

Une hyperactivité dopaminergique au niveau du striatum (noyau caudé et putamen) entraîne, chez l'animal, une hyperkinésie avec apparition de stéréotypies ; chez les schizophrènes, elles correspondraient aux mouvements à type de dyskésies tardives pouvant exister en l'absence de NL. L'augmentation des fonctions dopaminergiques du striatum ventral (noyau accumbens et tubercule olfactif) produit, chez l'animal, une hyperactivité locomotrice, un comportement de recherche et des postures inappropriées ; l'auteur les a comparés aux symptômes catatoniques. Le cortex préfrontal (aire frontale antérieure aux régions prémotrices) intervient, chez l'animal, dans la stratégie du comportement orienté vers un but ; chez les schizophrènes, une hyperactivité dopaminergique à ce niveau produirait un manque d'orientation de la pensée vers un but, une incapacité à se concentrer sur une tâche donnée, des troubles dysphasiques et sémantiques (comme les néologismes).

Diminution de l'activité MAO plaquettaire

Le tableau IX reprend plusieurs études concernant l'activité de la monoamine oxydase plaquettaire (pMAO) chez les schizophrènes. La majorité semble en faveur d'une diminution de la pMAO chez ces patients. Cette diminution serait cependant modérée (maximum 30 % par rapport aux contrôles) et il n'est pas établi qu'elle reflète une baisse d'activité de la MAO cérébrale, d'autant que les études post-mortem n'ont généralement pas révélé de réduction de la MAO dans les cerveaux de schizophrènes (195).

Parmi les patients chroniquement atteints, la baisse de pMAO caractériserait davantage les paranoïdes. Dans cette optique, Kendler et Davis (79) ont relevé dix études comparant l'activité de l'enzyme chez des schizophrènes paranoïdes et non paranoïdes. Quatre d'entre elles sont en faveur d'une diminution de la pMAO chez les paranoïdes, tandis que 5 ne révèlent aucune différence essentielle entre les deux groupes.

Ces résultats discordants ne permettent pas de conclure, les causes de variation étant nombreuses : critères diagnostiques, méthodes de dosage, statut endocrinien, régime alimentaire, traitement par NL (qui ont été suspectés de réduire l'activité de la pMAO)... (40, 195). Les études plus récentes ne tranchent pas davantage la question (40, 63, 104, 105, 110).

TABLEAU IX. — *Activité monoamine-oxydase (MAO) plaquettaire chez les schizophrènes.*

Auteurs	Sc./Co.	Activité MAO par rapport aux contrôles
Murphy <i>et al.</i> 1974 (120)	33/22	Diminution
Belmaker <i>et al.</i> 1976 (12)	18/19	Pas de différence
Domino et Khanna 1976 (44)	13/13	Diminution
Schildkraut <i>et al.</i> 1976 (151)	32/28	Diminution chez les patients avec hallucinations auditives et délire
White <i>et al.</i> 1976 (189)	12/12	Pas de différence
Berrettini <i>et al.</i> 1977 (15)	12/10	Diminution
Sullivan <i>et al.</i> 1977 (166)	21/53	Diminution
Berger <i>et al.</i> 1978 (14)	40/55	Diminution
Friedhoff <i>et al.</i> 1978 (53)	31/35	Pas de différence chez les patients non traités (16) Diminution chez les patients traités par neuroleptiques (15)
Groshong <i>et al.</i> 1978 (64)	21/19	Pas de différence
Potkin <i>et al.</i> 1978 (137)	35/680	Diminution plus marquée chez les schizophrènes de type paranoïde (8)
Van Valkenburg et Crowe 1978 (173)	35/54	Diminution
Manh et Thomas 1979 (99)	82/60	Pas de différence
Meltzer et Zureick 1987 (109)	111/136	Diminution chez les patients masculins de type paranoïde
Yoshimoto <i>et al.</i> 1987 (196)	49/24	Diminution chez les patients de type paranoïde

Sc./Co. : nombre de schizophrènes/nombre de contrôles.

L'hypothèse noradrénergique

L'hypothèse d'une hyperactivité de systèmes noradrénergiques chez certains schizophrènes se fonde principalement sur les faits suivants.

Études post-mortem de cerveaux

Une augmentation des taux de noradrénaline (NA) a été constatée à plusieurs reprises au niveau de structures limbiques chez les schizophrènes paranoïdes chroniques (85, 164). Wyatt *et al.* (195) ont mis en évidence une concentration de NA au sein du noyau accumbens deux fois plus grande chez les sujets paranoïdes par rapport aux non paranoïdes et aux témoins.

Augmentation des taux de NA dans le LCR chez des schizophrènes paranoïdes non traités (79, 164).

Effets antipsychotiques du propranolol (bêta-bloquant) chez quelques patients.

Le test à la clonidine

La clonidine est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques. Ceux-ci sont des récepteurs présynaptiques inhibiteurs, qui régulent, à la manière d'un « feed-back » négatif, la libération de NA par les neurones centraux. Chez le sujet normal, ceci se traduit par une diminution de la concentration plasmatique du MHPG (3-méthoxy-4-hydroxy-phényl-glycol), métabolite de la NA.

Cette diminution n'est pas retrouvée chez tous les schizophrènes (110, 160). Sternberg *et al.* (164) ont réalisé ce test chez 11 patients manifestant des symptômes schizophréniques, non traités depuis 3 semaines, et chez 11 témoins. L'administration de clonidine n'a pas diminué le taux plasmatique de MHPG chez les patients, tandis que la pression artérielle s'est abaissée de façon égale dans les deux groupes. Les auteurs suggèrent une hyposensibilité des récepteurs α_2 -présynaptiques, responsable d'un hyperfonctionnement relatif des neurones noradrénergiques cérébraux (164).

En conclusion, on retiendra la participation probable de troubles noradrénergiques dans la physiopathologie de certaines schizophrénies, plus particulièrement de type paranoïde, à symptômes positifs prédominants.

L'hypothèse sérotoninergique

L'hypothèse d'une dysfonction sérotoninergique chez certains schizophrènes repose sur plusieurs types d'études (18).

Les hallucinogènes

Le LSD est un agoniste de récepteurs à la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine ou 5-HT). Certaines amines biogènes méthylées ont également des propriétés hallucinogènes.

Études post-mortem de cerveaux

Elles portent sur les concentrations de 5-HT, de 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indolacétique, métabolite de la 5-HT) et de tryptophane (précurseur de la 5-HT) au niveau de diverses structures cérébrales. On quantifie aussi les récepteurs à 5-HT par fixation de radioligands tels le ^3H -LSD et la ^3H -kétansérine. Les résultats de ces études sont discordants et l'interprétation en est difficile du fait que les variations peuvent dépendre de l'alimentation, du traitement, de la cause du décès (suicide ou pas), du délai post-mortem, etc.

Concentration de 5-HIAA dans le LCR

Lorsque l'on compare globalement l'ensemble des schizophrènes par rapport aux contrôles, aucune différence nette n'apparaît. En revanche, on observe des différences parmi les sous-groupes de patients. Le tableau X montre trois études associant l'existence d'une atrophie cérébrale à une diminution des taux de 5-HIAA dans le LCR. Ces taux pourraient être corrélés à l'intensité des symptômes déficitaires. Deux autres études notent un lien entre un comportement suicidaire et une baisse de 5-HIAA dans le LCR (ce qui est également le cas pour les déprimés).

Tests neuroendocriniens

On étudie, à l'heure actuelle, l'effet des agonistes et antagonistes de la 5-HT sur la libération de cortisol, de PRL et de GH (hormones soumises à une régulation sérotoninergique).

Études plaquettaires

Les plaquettes captent, par un système de transport actif, la 5-HT plasmatique produite par les cellules entérochromaffines de l'intestin.

a) Concentrations plaquettaires et sanguines de 5-HT. Au vu des études reprises dans le tableau XI, la

TABLEAU X. — Taux d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) dans le liquide céphalorachidien.

Auteurs	Nombre de sujets		Sevrage en NL (durée)	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
	Schizophrènes	Contrôles		
Sedvall et Wode-Helgodt 1980 (153)	36	32	+ (1 mois)	Elevés chez ceux à histoire familiale de schizophrénie
Nybäck <i>et al.</i> 1983 (125)	26	43	non traités	Bas chez ceux avec atrophie corticale et élargissement ventriculaire au CT-scan cérébral
Polkin <i>et al.</i> 1983 (138)	24	15	+ (21 j)	Bas chez ceux avec atrophie corticale et élargissement ventriculaire au CT-scan cérébral
Van Praag 1983 (171)	20	10	—	Bas chez ceux à histoire de tentative de suicide
Ninan <i>et al.</i> 1984 (124)	16	0	+ (17 j)	Bas chez ceux à histoire de tentative de suicide
Gattaz <i>et al.</i> 1985 (61)	28	16	13 non traités	Diminution par rapport aux contrôles
King <i>et al.</i> 1985 (83)	21	0	+ (14 j)	Elevés chez les patients avec comportement moteur anormal
Roy <i>et al.</i> 1985 (147)	54	0	+ (17 j)	Pas de différence entre les patients suicidaires et non suicidaires
Losonczy <i>et al.</i> 1986 (94)	28	21	+ (14 j)	Bas chez ceux avec atrophie corticale et élargissement ventriculaire au CT-scan cérébral
Csemansky <i>et al.</i> 1990 (33)	21	9	+ (14 j)	Pas de différence par rapport aux contrôles, mais corrélation avec l'intensité des symptômes déficitaires
Lindström <i>et al.</i> 1990 (92)	39	47	non traités	Bas dans les schizophrénies débutantes présentant des potentiels évoqués auditifs anormaux

NL : neuroleptiques.

TABLEAU XI. — Sérotonine plaquettaire et sanguine.

Auteurs	Nombre de sujets		Sevrage en NL (durée)	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
	Schizophrènes	Contrôles		
Garelis <i>et al.</i> 1975 (59)	16	20	+ chez 7/16 (21 j)	Elevée chez les patients non traités
Joseph <i>et al.</i> 1977 (76)	16	14	+ chez 10/16 (1 an)	Pas de différence
Delisi <i>et al.</i> 1981 (39)	33	23	—	Elevée chez ceux avec atrophie corticale et élargissement ventriculaire au CT-scan cérébral
Freedman <i>et al.</i> 1981 (52)	33	11	—	Elevée surtout chez les patients chroniques de type indifférencié
Jackman <i>et al.</i> 1983 (70)	41	34	+ (7 j)	Elevée chez les patients avec hallucinations
Stahl <i>et al.</i> 1983 (163)	14	66	+ (14 j)	Elevée
King <i>et al.</i> 1985 (83)	25	0	+ (14 j)	Elevée ; corrélation avec les taux de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien et avec un comportement moteur anormal
Kolakowska et Molyneux 1987 (87)	62	45	—	Pas de différence
Bräunig <i>et al.</i> 1989 (19)	34	26	—	Diminution chez les schizophrènes suicidaires
Modal <i>et al.</i> 1989 (116)	7	27	?	Diminution de la recapture plaquettaire de la 5-HT chez les schizophrènes agressifs

NL : neuroleptiques ; 5-HIAA : acide 5-hydroxy-indolacétique.

plupart sont en faveur d'une augmentation des taux de 5-HT plaquettaires et sanguins chez certains schizophrènes. La diminution d'activité MAO plaquettaire, envisagée plus haut, pourrait intervenir.

b) *Captation plaquettaire de 5-HT.* Aucune conclusion ne semble encore possible.

Études thérapeutiques

Les précurseurs de la 5-HT – comme le tryptophane – ne paraissent pas avoir d'effet thérapeutique chez les schizophrènes.

La fenfluramine (anorexigène), dont l'action globale aboutit à une déplétion en 5-HT cérébrale, améliorerait certains symptômes de l'autisme.

Des résultats plus convaincants ont été obtenus avec des antagonistes de la sérotonine :

- la sétépérone : antagoniste des récepteurs 5-HT₂ et des récepteurs dopaminergiques ;
- la ritansérine : antagoniste très sélectif des 5-HT₂.

En conclusion, une discordance des études sur la sérotonine ne doit pas faire abandonner l'hypothèse, mais plutôt évoquer l'hétérogénéité des schizophrénies. La dysfonction des systèmes sérotoninergiques est à envisager plus particulièrement chez les patients chroniques – proches du type II de Crow – caractérisés par une atrophie corticale et/ou un élargissement ventriculaire et une prédominance de la symptomatologie négative.

Enzymes des amines biogènes

Les hypothèses aminergiques vues plus haut sont également soutenues par des variations dans l'activité de plusieurs enzymes. Chez certains schizophrènes on a constaté, selon les cas, une diminution d'activité de la :

- MAO plaquettaire ;
- PAO (plasma amine oxydase) ;
- DBH (dopamine- β -hydroxylase) ;
- MAT érythrocytaire (méthionine adénosyl-transférase) ;
- DHPR (dihydroptéridine réductase) ;
- SHMT plasmaticque (sérine hydroxy-méthyl-transférase) (17).

Enfin, chez d'autres patients, existerait une augmentation d'activité de la COMT érythrocytaire (catéchol-o-méthyl-transférase).

Autres orientations

Acide gamma-amino-butyrique (GABA)
(58, 61, 144, 150, 157, 169)

Le GABA est un acide aminé qui agit, en tant que neurotransmetteur, au niveau post-synaptique, en augmentant la conductance aux ions chlore de la mem-

brane ; il en résulte une inhibition de la genèse d'un potentiel d'action dans la cellule post-synaptique. Chez l'animal, le GABA inhibe les effets locomoteurs induits pas les agonistes dopaminergiques. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une mauvaise balance des systèmes GABAergiques dans la physiopathologie des schizophrénies. Différentes voies de recherches ont été envisagées.

a) *Dosage du GABA dans le LCR.* Les résultats s'avèrent discordants et semblent varier selon l'âge, le sexe, la durée de la maladie et le traitement des patients.

Gattaz *et al.* (61) ont toutefois trouvé une augmentation des concentrations en glutamate (précurseur du GABA) chez 15 schizophrènes paranoïdes, traités par NL, par rapport à 16 sujets contrôles.

b) *Études post-mortem de cerveaux.* Aucune altération dans l'activité de l'acide glutamique décarboxylase (enzyme de la synthèse du GABA) n'a été observée chez les schizophrènes. Les travaux concernant les concentrations régionales du GABA et la liaison du ³H-GABA ne se sont pas avérés plus concluants.

En revanche, des études récentes portant sur les sites de capture du glutamate ou du GABA ont donné des résultats allant dans le sens d'une diminution des neurones GABAergiques au niveau de structures limbiques chez certains schizophrènes. L'acide nipecotique tritié est un ligand spécifique des sites cérébraux de capture du GABA. Par cette technique, Simpson *et al.* (157) ont mis en évidence une diminution des sites de capture de l'acide gamma-aminobutyrique de façon bilatérale au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, mais seulement du côté gauche au niveau du cortex temporal polaire, chez 22 schizophrènes par rapport à 22 contrôles. De la même manière, Reynolds *et al.* (144), investiguant un groupe de 15 schizophrènes et de 14 sujets contrôles, ont montré une diminution – plus marquée à gauche – de la densité des sites de capture du GABA au niveau de l'hippocampe de certains patients. Enfin, Sherman *et al.* (150), étudiant des tranches frontales et temporales de cerveaux de 7 schizophrènes et de 7 contrôles, ont trouvé une diminution de la libération de glutamate et de GABA au niveau des synaptosomes des patients.

c) *Essais thérapeutiques.* Divers essais thérapeutiques avec des agonistes GABAergiques comme le baclofène (bêta-parachlorophényl-GABA) ou le muscimol et le valproate sodique (inhibiteurs de la GABA-transférase, enzyme de la dégradation du GABA) ont été réalisés. Ces traitements sont restés décevants, une aggravation de la symptomatologie ayant été, le plus souvent, constatée.

Les benzodiazépines (BZD) agissent au niveau d'un récepteur structurellement lié au récepteur GABA-A et à l'ionophore au chlore ; elles facilitent la transmission GABAergique. De leur revue de la littérature, Wolowitz et Pickar (194) concluent que : a) 30 à 50 % des schizophrènes sont améliorés par les BZD ; b) leur intérêt vaut surtout comme adjuvant des NL dans le traitement des exacerbations aiguës ; c) les hautes

doses pourraient donner de meilleurs résultats; d) elles amélioreraient aussi les symptômes négatifs (catatonie, retrait affectif).

L'hypothèse GABAergique des schizophrénies suppose une inhibition inadéquate de la transmission dopaminergique par le GABA, mais cet hypofonctionnement GABAergique reste encore conflictuel au vu des études actuelles.

Les neuropeptides (110, 123)

Les neuropeptides interviennent dans le système nerveux central (SNC) en tant que neurotransmetteurs ou neuromodulateurs. On en connaît plusieurs dizaines. Certains partagent une localisation commune avec les neurones dopaminergiques (cholécystokinine, neurotensine). Leur étude chez les schizophrènes porte sur l'analyse post-mortem des cerveaux, les dosages au niveau du LCR et les essais thérapeutiques par neuropeptides (ou antagonistes).

Ont été ainsi envisagés divers peptides opioïdes (endorphines), la neurotensine, la somatostatine, la cholécystokinine, la substance P, le TRH (Thyreotropin Releasing Hormone), le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), la bombésine, le « delta-sleep inducing peptide » (DSIP)... Les résultats restent discordants et les causes de variations nombreuses – dont l'intervention possible de rythmes circadiens, voir circannuels.

Autres études neuroendocriniennes (80, 110)

a) Réponse en GH au TRH. La moitié des adolescents schizophrènes présentent une sécrétion paradoxale en GH (non retrouvée chez les contrôles).

b) Réponse en GH au LHRH. 90 % des adolescents schizophrènes présentent une réponse paradoxale en GH après administration de Luteinizing-Hormone Releasing Hormone.

c) Réponse en TSH au TRH. Elle serait diminuée dans un sous-groupe de schizophrènes présentant une bonne réponse aux NL.

d) Test de suppression à la dexaméthasone (DST). Les schizophrènes déprimés et ceux à symptomatologie négative prédominante seraient plus souvent « non supprimeurs » que les autres (maintien d'une cortisolémie relativement trop élevée). Banki *et al.* (9) ont étudié 45 femmes manifestant un trouble du registre schizophrénique – 6 de type désorganisé, 10 catatoniques, 11 schizophréniformes et 18 paranoïdes – et 32 femmes déprimées. La proportion de non freinateurs était de 81 % pour les déprimées et de 42 % pour les schizophrènes (dont aucune chez les paranoïdes). Ces résultats demandent confirmation.

Protéines anormales dans le LCR

Merrill et Harrington (111) ont trouvé deux protéines anormales de 40 kilodaltons dans le LCR de 32 % des

schizophrènes étudiés. Elles sont absentes chez les sujets sains, mais présentes chez des patients atteints de maladies neurologiques telles l'encéphalite herpétique, le syndrome de Guillain-Barré, la maladie de Creutzfeld-Jacob.

Prostaglandines

L'accumulation de l'adénosine-monophosphate cyclique (AMPC) serait diminuée chez certains schizophrènes. Or, sa synthèse est stimulée par une prostaglandine E. Une variation des taux de prostaglandines pourrait être impliquée (110).

Phospholipides

L'examen de la composition en phospholipides membranaires des globules rouges de schizophrènes aurait révélé une augmentation de phosphatidyl-sérine et une diminution de phosphatidyl-choline et de phosphatidyl-éthanolamine. Actuellement, les phospholipides cérébraux sont à l'étude (110).

Anomalies neuromusculaires

Meltzer (110) a constaté chez certains patients une augmentation d'activité de la créatine phosphokinase sérique originaire des muscles squelettiques, des anomalies des fibres musculaires squelettiques et du branchement axonal des nerfs moteurs. Ces anomalies ne seraient cependant pas associées chez un même sujet (17).

MARQUEURS IMMUNITAIRES (46, 100, 110)

Le tableau XII regroupe diverses études des marqueurs immunitaires retrouvés chez les schizophrènes.

Modifications des populations lymphocytaires

Chez certains schizophrènes, Rapaport *et al.* (139) ont constaté une augmentation des lymphocytes B, notamment du type CD5, connu pour ses capacités de production d'auto-anticorps. Müller *et al.* (119) ont constaté une modification des populations de lymphocytes T, allant dans le sens d'une augmentation du rapport T_4/T_8 (c'est-à-dire des lymphocytes T-Helper par rapport aux T-supprimeurs, soit une « hyperréactivité » immunitaire). D'autres auteurs ont noté une diminution de l'activité des cellules NK (natural killer), impliquées dans la défense contre les infections virales (156).

TABLEAU XII. — *Troubles Immunitaires.*

Auteurs	Sc./Co.	Traitement NL	Variables étudiées	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
Kelly <i>et al.</i> 1987 (77)	55/?	?	Ac anti-cerveau humain par ELISA	Pas de différence, mais présence d'Ac contre des Ag cytoplasmiques de neurones des régions hippocampique et pariétale supérieure
Ganguli <i>et al.</i> 1989 (56)	70/51	13 patients non traités	Production d'IL-2 par les cellules T en réponse à la PHA	Diminution, plus marquée chez les patients en exacerbation aiguë
Ganguli <i>et al.</i> 1989 (57)	34/56	4 patients non traités	Taux sériques de récepteurs à l'IL-2	Augmentation chez les patients traités
Rapaport <i>et al.</i> 1989 (139)	30/13	Oui	Taux sériques de récepteurs à l'IL-2	Augmentation
Spivak <i>et al.</i> 1989 (162)	20/18	Non	Système du complément : activité hémolytique, taux de C ₃ et C ₄	Pas de différence, mais 5 patients présentent une activité hémolytique plus basse
Villemain <i>et al.</i> 1989 (175)	16/10	Non	T _H , T _S ; prolifération des cellules T et production d'IL-2 en réponse à la PHA ; taux sériques de récepteurs à l'IL-2 ; auto-Ac anti-nucléaires, anti-DNA et anti-cellules T	Déficit de production d'IL-2 Présence d'Ac anti-nucléaires chez 5 patients
Monteleone <i>et al.</i> 1991 (117)	36/36	Non	Prolifération des cellules T en réponse à la PHA et à l'OKT ₃	Diminution de la réponse aux mitogènes
Müller <i>et al.</i> 1991 (119)	90/51	55 patients non traités	T _H , T _S ; réponse lymphocytaire à la PHA et à divers Ag (tuberculine, toxines diphtérique et tétanique, varidase, Ag rougeoleux et rubéoleux)	Augmentation du rapport T _H /T _S et de la réponse à la PHA ; diminution de la réponse à la plupart des Ag testés chez les patients traités
Shima <i>et al.</i> 1991 (156)	44/54	19 patients non traités	Ac anti-cerveau de lapin par immunofluorescence indirecte	Présence d'Ac anti-cérébraux chez 34 % des schizophrènes, mais chez aucun des contrôles

Sc./Co. : nombre de schizophrènes/nombre de sujets contrôles ; NL : neuroleptique ; Ac : anticorps ; Ag : antigène ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; IL-2 : interleukine 2 ; PHA : phytohémmagglutinine ; T_H : lymphocytes T-Helper ; T_S : lymphocytes T-suppresseurs ; OKT₃ : marqueurs de toutes les cellules T.

Récepteurs anormaux sur les lymphocytes

Ils seraient soit de nature dopaminergique, soit de nature inconnue, mais fixant le ³H-spiropéridol. Des lymphocytes ont aussi été trouvés porteurs de récepteurs au PGP.

Immunoglobulines plasmatiques

Chez certains schizophrènes, Kelly *et al.* (77) ont décelé des anticorps anticérébraux, mais il n'y avait pas de différence significative par rapport aux contrôles.

Dans le même sens, Shima *et al.* (156) ont mis en évidence des anticorps anticerveau de lapin dans le sérum de 34 % des psychotiques étudiés (44 schizophrènes répondant au diagnostic du DSM III-R), contre seulement 3,8 % des déprimés et 0 % des contrôles.

Des anticorps antinoyau caudé auraient également été observés chez quelques patients.

Villemain *et al.* (175) ont relevé la présence d'anticorps antinucléaires chez 5 des 16 sujets étudiés.

Une autre composante essentielle de la réponse immune humorale est représentée par le système du complément, constitué de plusieurs protéines plasmatiques réagissant avec les complexes antigène/anticorps dans une cascade de réactions aboutissant notamment à la lyse cellulaire. Spivak *et al.* (162) ont étudié l'activité hémolytique et dosé les fractions C₃ et

C₄ chez 20 schizophrènes non traités, de type désorganisé, 20 patients souffrant d'un trouble thymique et 18 contrôles sains. Bien que 5 des psychotiques présentent une activité hémolytique globale trop basse, aucune différence significative ne fut décelée entre les trois groupes.

Immunoglobulines dans le LCR

Leur taux est soit normal, augmenté ou diminué.

Il n'y a pas de preuve d'une synthèse endogène d'anticorps dans le LCR (car le rapport « Immunoglobulines du LCR immunoglobulines sériques » n'est pas élevé).

Une augmentation des anticorps anti-virus rougeoleux, anti-cytomégalovirus et anti-herpès a parfois été notée.

Réponse lymphocytaire aux mitogènes et production d'IL-2

La réponse proliférative des cellules T stimulées *in vitro* par la phytohémmagglutinine (PHA) a été trouvée soit normale (175), augmentée (119) ou diminuée (117).

La production d'interleukine-2 (IL-2) par les cellules T activées serait diminuée. En revanche, il y aurait augmentation des taux sériques de récepteurs « solubles » à l'IL-2 (récepteurs libérés de la membrane

des lymphocytes T stimulés) (56, 57). Cette augmentation est retrouvée dans diverses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérose en plaques).

L'hypothèse immunitaire offre deux voies : celle de l'auto-immunisation et celle de la déficience immunitaire (acquise ou pas). Dans le premier cas, il s'agirait d'auto-anticorps dirigés contre des protéines cérébrales (par exemple : des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques). Dans le second cas, la déficience immunitaire conférerait une vulnérabilité à un agent infectieux pathogène.

MARQUEURS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Modifications de l'EEG

Différentes théories sur l'étiologie des schizophrénies supposent une aberration fonctionnelle d'un ou plusieurs neurotransmetteurs, responsable de dysfonctions synaptiques, conduisant elles-mêmes à des décharges anormales de neurones (129). On s'attend, dès lors, à des répercussions sur l'activité électrique cérébrale telle qu'elle est enregistrée sur l'électroencéphalogramme (EEG). Le *tableau XIII* reprend quatre études dans ce domaine.

Plusieurs auteurs ont noté une activité frontale à ondes lentes (30, 118), parfois mise en relation avec un hypométabolisme frontal.

On retrouve aussi des anomalies du rythme alpha. Chez le sujet sain, l'activité alpha subit une fluctuation spontanée d'amplitude, qui peut être influencée par des changements du fonctionnement mental ou par certaines perceptions (118). Chez les schizophrènes, les observations vont dans le sens d'une hypovariabilité (hyperstabilité) de l'EEG (149), notamment pour différentes sortes de stimulations sensorielles (24). Schellenberg *et al.* (149) ont administré une stimulation acoustique répétée à 16 schizophrènes en phase aiguë et 12 contrôles ; la réactivité alpha s'avère plus faible chez les patients. Colombo *et al.* (24) ont

étudié 61 schizophrènes non traités depuis au moins 4 semaines. L'EEG était enregistré au repos puis lors d'une épreuve d'identification tactile de figures géométriques en bois. De leurs conclusions, on retient que les schizophrènes de types indifférencié et désorganisé ont une plus basse modulation de leur rythme alpha que les paranoïdes. Cette hyporéactivité alpha de l'EEG pourrait être considérée comme un marqueur spécifique d'un sous-groupe de schizophrènes (24). On remarquera, toutefois, que le blocage élémentaire de l'activité alpha, dans les régions postérieures, à l'ouverture des yeux reste présent chez les patients comme chez les sujets sains (118).

Troubles du sommeil

Les enregistrements polysomnographiques permettent de subdiviser le sommeil en différents stades, dont le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal (sommeil à mouvements oculaires rapides).

Le *tableau XIV* regroupe huit études du sommeil chez les schizophrènes. Chez ces sujets, des anomalies seraient présentes surtout en phase d'exacerbation aiguë de la maladie (89).

Par rapport aux individus normaux, on a constaté :

- une diminution de la durée totale du sommeil (55, 89, 98, 198) ;
- une augmentation de la latence d'endormissement (55, 69, 89, 198) ;
- une diminution de la latence de la première période de sommeil paradoxal (appelée « latence du sommeil paradoxal ») (69, 96, 198) ; cette brève latence du sommeil paradoxal pourrait dépendre d'une hyperactivité cholinergique ou d'un dysfonctionnement sérotoninergique (81) ;
- une diminution d'amplitude et de fréquence des ondes delta avec augmentation de la densité des fuseaux du sommeil au cours de la période de latence du sommeil paradoxal (55, 69) ;
- des réveils intermittents plus fréquents (89, 198) ;

TABLEAU XIII. — Modifications de l'électroencéphalogramme.

Auteurs	Sujets étudiés	Nombre	Sevrage en NL (durée)	Méthodologie	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
Merrin <i>et al.</i> 1986 (112)	- Schizophrènes - Contrôles	10 9	+ (1 mois)	Tâches actives (lecture à haute voix et dessin) séparées de périodes de repos	Activité alpha pariétale et temporale plus marquée à gauche qu'à droite en phase aiguë de la maladie
Müller <i>et al.</i> 1986 (118)	- Schizophrènes - Contrôles	10 10	—	Diverses situations de perception visuelle et auditive	Activité électrique plus lente dans les aires frontales Moindre variabilité d'amplitude du rythme alpha dans les aires postérieures
Colombo <i>et al.</i> 1989 (24)	- Schizophrènes - Troubles du registre schizophrénique	61 23	+ (1 mois)	Epreuves d'identification tactile de figures en bois	Basse réactivité du rythme alpha pour les types indifférencié et désorganisé par rapport au type paranoïde
Schellenberg <i>et al.</i> 1989 (149)	- Schizophrènes - Contrôles	16 12	—	Stimulations acoustiques	Moindre réactivité du rythme alpha

NL : neuroleptiques.

TABLEAU XIV. — *Troubles du sommeil.*

Auteurs	Sujets étudiés	Nombre	Sevrage en NL (durée)	Méthodologie	Résultats chez les schizophrènes par rapport aux contrôles
Kupfer <i>et al.</i> 1970 (89)	- Schizophrènes - Contrôles	6 15	Jamais traités	6 à 10 nuits en phases aiguë et post-psychotique	<i>Phase aiguë</i> : diminution de la durée totale du sommeil, du SP et du SLP ; augmentation de la latence du SP <i>Phase post-psychotique</i> : pas de différence
Reich <i>et al.</i> 1975 (140)	- Schizophrènes - Schizo-affectifs	23 6	—	4 nuits	Latence du SP et durée du SLP plus courtes chez les schizo-affectifs
Hiatt <i>et al.</i> 1985 (69)	- Schizophrènes - Contrôles	5 64	+ (14 j)		Long délai d'endormissement Diminution de la latence du SP et de la durée du SLP
Maggini <i>et al.</i> 1985 (98)	- Schizophrènes - Déprimés	22 20	+ (14 j)	2 nuits	Raccourcissement du SLP (mais moindre que chez les déprimés). Pas de différence dans la latence du SP
Ganguli <i>et al.</i> 1987 (55)	- Schizophrènes - Déprimés - Contrôles	8 24 16	Non traités	4 nuits	Davantage de réveils nocturnes. Pas de différence de latence du SP ni de proportion du SLP
Zarcone <i>et al.</i> 1987 (198)	- Schizophrènes - Schizo-affectifs - Déprimés - Contrôles	12 8 12 18	+ (14 j)	2 nuits	Diminution de la latence du SP et de la proportion de SLP dans les 3 groupes pathologiques, mais pas de différence significative entre eux
Keshavan <i>et al.</i> 1989 (80)	- Schizophrènes	14	+ (14 j)	6 nuits (avant et après halopéridol)	<i>Avant</i> : brève latence du SP <i>Après</i> : augmentation du SLP ; latence du SP inchangée
Taylor <i>et al.</i> 1991 (169)	- Schizophrènes	14	+ (14 j)	2 x 2 nuits (avant et après 3 semaines de traitement)	Brève latence du SP, avec augmentation relative sous NL

SP : sommeil paradoxal ; SLP : sommeil lent profond ; NL : neuroleptiques.

f) une diminution de la durée totale du sommeil lent profond (69, 89, 198), qui prédominerait chez les patients à symptômes négatifs marqués (55). Cette diminution du sommeil lent s'accompagnerait d'une diminution concomitante de la sécrétion d'hormone de croissance (81). Par ailleurs, Lindstrom *et al.* (*in*: 123) ont mis en évidence une diminution de la concentration dans le LCR du « delta-sleep inducing peptide » chez 22 schizophrènes non traités depuis deux semaines rapport à 20 volontaires sains.

Plusieurs de ces anomalies ne sont cependant pas spécifiques aux schizophrènes. Ainsi, une diminution de la durée totale du sommeil, des réveils nocturnes plus fréquents, une courte latence du sommeil paradoxal et une diminution du sommeil lent profond peuvent se retrouver lors d'états dépressifs (24, 55, 98).

Modifications des potentiels évoqués

Les potentiels évoqués sont une méthode d'enregistrement EEG de la réponse spécifique du SNC à un signal sensoriel. Ils permettent une investigation des processus perceptifs indépendamment de la réponse comportementale (verbale ou motrice) du sujet. Les composants précoces sont issus des voies sensorielles du tronc cérébral et les potentiels plus tardifs (latence plus longue) se réfèrent aux cortex sensoriels (primaires ou associatifs) (132).

Plusieurs études ont montré une diminution d'amplitude de la P300 (composant des potentiels évoqués cérébraux survenant 300 à 400 ms après le début du stimulus), provoquée par voie visuelle ou auditive,

chez les schizophrènes par rapport aux contrôles. En outre, Duncan (45) rapporte que l'amélioration de l'état clinique suite à un traitement par NL est fortement corrélée à une augmentation de la P300 visuelle, qui apparaît donc comme un marqueur d'état de schizophrénie, contrairement à la P300 auditive. Chez l'individu normal, la P300 reste stable quel que soit le stimulus et est un indice du niveau d'attention. Chez les schizophrènes, elle est diminuée, ce qui concorde avec l'existence de troubles attentionnels chez ces patients (45).

Irrégularités des mouvements de poursuite oculaire

Pour un objet se déplaçant lentement, l'œil ajuste sa vitesse à celle de la cible, stabilisant ainsi l'image sur la rétine : ce sont les « mouvements réguliers de poursuite oculaire » ou « SPEM » (Smooth Pursuit Eye Movements). Ces mouvements sont en partie automatiques et involontaires. Lorsque la vitesse de la cible est plus grande, les objets se trouvant en périphérie du champ visuel sont ramenés jusqu'à la fovea par un changement brusque de la position de l'œil : il s'agit de mouvements saccadés (mouvements dits d'« exploration » par fixation successive). Ce sont les altérations du SPEM qui seront ici envisagées.

Pour étudier le SPEM, le sujet est invité à suivre du regard les déplacements lents d'un pendule ou d'un point lumineux sur l'écran d'un oscilloscope cathodique. L'électrooculographie (EOG) est une méthode pratique d'enregistrement des mouvements oculaires.

La grande majorité des auteurs ont observé, chez certains schizophrènes, des anomalies du SPEM, consistant en une intrusion par des à-coups de mouvements saccadés - l'œil s'arrête pour ensuite rattraper la cible - beaucoup plus fréquents que chez le sujet normal (40, 48, 93, 104, 128, 174). La prévalence exacte de ces anomalies n'est pas unanimement admise, mais ne diffère pas selon le type (paranoïde ou non) de la maladie. Par ailleurs, les altérations du SPEM ne sont pas spécifiques de ce diagnostic puisqu'on les retrouve dans 8 % de la population générale (48) et dans divers troubles métaboliques ou structuraux du SNC.

Dans leur revue de la littérature, Lipton *et al.* (93) ont repris les hypothèses étiologiques de ces altérations du SPEM.

a) *Artéfacts thérapeutiques.* Si les barbituriques et l'éthanol peuvent modifier les mouvements de poursuite oculaire, les NL, en revanche, n'ont aucune influence sur la qualité du SPEM.

b) *Effet de l'âge.* Les jeunes ont une meilleure poursuite oculaire que les vieillards.

c) *Défaut d'attention.* Divers types d'expériences indiquent, cependant, qu'une simple inattention ne peut expliquer ces anomalies.

d) *Approche neuro-ophtalmologique.* Elle tente de situer anatomiquement l'atteinte du SNC. Chez les schizophrènes présentant des irrégularités du SPEM, les réflexes oculo-céphaliques (déplacement des yeux en sens opposé au mouvement imprimé à la tête) et oculo-vestibulaires (nyctagmus dont la secousse rapide bat vers le côté opposé au conduit auditif externe subissant une irrigation calorique) sont conservés, ce qui situe l'atteinte au-dessus du tronc cérébral.

Modifications de la réponse électrodermique

L'activité électrodermique (AED) dépend des glandes sudoripares (transports d'eau et d'ions), mais son mécanisme exact reste encore controversé. Elle peut être mesurée par l'application d'électrodes cutanées. Actuellement, la variable standard utilisée est la conductance cutanée, dont on étudie les réponses à divers stimuli (le plus souvent auditifs).

Les schizophrènes apparaissent hétérogènes au point de vue de l'AED et, malgré une discordance entre les études, on peut en distinguer deux sous-groupes (128, 174).

Les non-répondeurs (NR)

Ils représentent environ 40 % des schizophrènes contre 5 à 10 % des sujets sains ou psychiatriques non schizophrènes. Ils se définissent par une absence de capacité à répondre aux stimuli (hyporéactivité du niveau de conductance cutanée). Leur symptomatologie se caractérise par des affects émoussés et des

troubles cognitifs (par exemple une impossibilité d'associer des mots faisant partie d'un même concept). Ce mode d'AED existe également chez certains déprimés ; il n'apparaît donc pas intrinsèquement lié à la schizophrénie, mais serait plutôt secondaire à un tableau clinique dénotant d'un manque d'intérêt porté à l'environnement.

Sur le plan neuroanatomique, on sait que l'hypothalamus, dont la partie antérieure commanderait la sécrétion sudoripare, borde le troisième ventricule, qui est élargi chez certains schizophrènes. Cannon *et al.* ont émis l'hypothèse que l'atrophie périventriculaire pourrait entreprendre l'hypothalamus antérieur et altérer ainsi l'AED (*In* : 108).

Les répondeurs

Ils se définissent par la réponse de leur niveau de conductance cutanée aux stimuli expérimentaux. Leur tableau clinique est plus actif que celui des NR : plus haut niveau d'anxiété, d'excitation, d'agressivité psychotique. Ce mode d'AED est lié à l'évolution clinique en ce sens qu'il prédit une issue défavorable des épisodes schizophréniques aigus. Il s'avère, par ailleurs, stable dans le temps, ne montrant pas de variation lors des rémissions.

Les discordances assez fréquentes entre les études sur l'AED sont, au moins en partie, explicables par de nombreuses sources d'erreurs : critères diagnostiques jadis variables, type et taille des électrodes, intensité et fréquence des stimuli, influence des médications, degré d'hydratation cutanée, conditions météorologiques... (111).

AUTRES CARACTÉRISTIQUES

Signes neurologiques

Heinrichs et Buchanan (68) ont récemment revu la littérature concernant les signes neurologiques chez les schizophrènes. Leur prévalence s'avère manifestement plus grande chez ces patients (50 à 65 %) que chez les sujets sains (5 %) ou psychiatriques non schizophrènes. Mis à part certains effets extrapyramidaux, cette prévalence n'est pas modifiée par l'existence - ou non - d'un traitement par NL et il n'y aurait pas non plus de relation avec l'âge.

Troubles d'intégration sensorielle

Ce sont des troubles de l'intégration audiovisuelle (correspondance entre sons et images) ou de l'astérogénosie (impossibilité à reconnaître les objets, au toucher, les yeux fermés). Ils dépendraient, notamment, d'un dysfonctionnement pariétal. Les fonctions sensorielles primaires montrent, en revanche, peu d'anomalies. Rappelons aussi la plus grande prévalence de l'agnosie olfactive chez certains patients (88).

Troubles de coordination motrice

Tremblement d'intention, troubles de l'équilibre, de la marche, des mouvements d'opposition du pouce, adiadococinésie. Ils seraient dus, en partie, à un dysfonctionnement cérébelleux. Rappelons, ici, qu'une atrophie cérébelleuse est parfois objectivée chez des schizophrènes chroniques (186).

Troubles dans la séquence de schémas moteurs complexes

Mis en évidence, par exemple, grâce à l'épreuve « main poing paume » où le sujet doit toucher alternativement la table avec la main dans ces trois positions. Cela évoque un dysfonctionnement frontal.

Néanmoins, le problème initial de toutes ces manifestations neurologiques pourrait être sous-cortical (avec atteinte concomitante des voies cortico-sous-cortico-corticales).

La prépondérance de ces signes neurologiques dans l'un ou l'autre type de schizophrénie n'apparaît pas clairement. Ils seraient plus caractéristiques des formes chroniques débilantes. On n'a pas trouvé de relation entre ces signes et l'existence d'anomalies à l'EEG ou d'un élargissement ventriculaire au CT-scan.

Troubles d'attention

L'attention est la capacité de contrôler le champ d'application de l'activité intellectuelle. Elle peut être caractérisée par trois facteurs :

- 1) la capacité à se focaliser sur un aspect de l'environnement ;
- 2) la capacité à maintenir cette focalisation aussi longtemps que nécessaire ;
- 3) la capacité à déplacer cette focalisation à la demande.

Chacun de ces facteurs peut être exploré par des tests spécifiques. Les structures cérébrales impliquées dans l'attention vont de la formation réticulée du pont jusqu'aux cortex temporal, pariétal et frontal. Il s'agit donc d'un système largement distribué à travers le cerveau (113).

Les troubles d'attention apparaissent comme un problème central des schizophrénies, avec une altération possible des trois facteurs sus-mentionnés (113). L'attention soutenue sur une tâche complexe est ainsi déficiente (47). L'attention auditive est diminuée et l'on observe simultanément au PET-scan une consommation frontale de glucose inférieure à la normale chez des patients non traités par NL (54).

CONCLUSIONS

Dans le domaine de la génétique, on n'a pas clairement mis en évidence d'association entre schizophrénie et HLA. Les études de linkage sont en plein essor

grâce aux fragments de génome humain obtenus par action des enzymes de restriction. Elles portent, entre autres, sur les chromosomes X et 5.

Des anomalies neuropathologiques ont été constatées au niveau des noyaux de la base et du système limbique ; le CT-scan cérébral révèle un élargissement ventriculaire et/ou une atrophie corticale ; le PET-scan montre un hypométabolisme frontal.

L'hypothèse dopaminergique repose principalement sur : l'efficacité thérapeutique des NL, la corrélation positive entre les taux d'HVA plasmatique et l'évolution psychotique, la mise en évidence – par des radioligands spécifiques – d'une augmentation de la densité des récepteurs D_2 du striatum et d'autres structures cérébrales et une diminution d'activité de la MAO plaquettaire. D'autres orientations biochimiques, cependant, gardent un intérêt certain : sérotonine, noradrénaline, GABA, neuropeptides...

Dans le domaine de l'immunité, ont été ouvertes les voies de la déficience immunitaire et de l'auto-immunisation.

Les techniques électrophysiologiques ont également permis de nombreuses découvertes : à l'EEG, une activité frontale à ondes lentes et une hypovariabilité du rythme alpha ; des troubles du sommeil telle une diminution de la latence du sommeil paradoxal et de la durée totale du sommeil lent profond ; une diminution d'amplitude de la composante P300 des potentiels évoqués visuels et auditifs ; une irrégularité des mouvements de poursuite oculaire ; des modifications de la réponse électrodermique de type hyper- ou non répondeur.

Enfin, on observe des signes neurologiques (troubles d'intégration sensorielle et de la coordination motrice) et des troubles d'attention.

Ces marqueurs objectifs constituent les bases organiques de « la schizophrénie » ; le fait qu'ils ne soient pas tous présents chez tous les patients conforte la notion d'hétérogénéité de cette maladie. Cela oriente la recherche vers la création de groupes plus homogènes dans la perspective d'identifier un ou plusieurs mécanismes étiopathogéniques et, dès lors, d'élaborer des thérapeutiques plus efficaces, car plus spécifiques.

Références

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM III-R. Paris : Masson, 1989.
2. ANONYME. Genetics of schizophrenia. *Lancet*, 1989 ; 1 : 79-80.
3. ANDREASEN NC, SMITH MR, JACOBY CG *et al.* Ventricular enlargement in schizophrenia : definition and prevalence. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 292-6.
4. ANDREASEN N, NASRALLAH HA, DUNN V *et al.* Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 43 : 137-44.
5. ANDREASEN NC, EHRAHARDT JC, SWAYZE VW *et al.* Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 35-44.
6. ASARNOW JR. Children at risk of schizophrenia : converging lines of evidence. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 613-29.
7. AVERBACK P. Lesions of the nucleus ansae peduncularis in neuropsychiatric disease. *Arch Neurol* 1981 ; 38 : 230-5.

8. BAKER NJ, KIRCH DG, WALDO M *et al.* Plasma homovanillic acid and prognosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 192-6.
9. BANKI CM, ARATO M, RHIMER Z. Neuroendocrine differences among subtypes of schizophrenic disorder? *Neuropsychobiology* 1984 ; 11 : 174-7.
10. BARTA PE, PEARLSON GD, POWERS RE *et al.* Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 1457-62.
11. BASSETT AS. Chromosome 5 and schizophrenia: implications for genetic linkage studies. *Schizophr Bull* 1989 ; 15 : 393-400.
12. BELMAKER RH, EBBESEN K, EBSTEIN R, RIMON R. Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness. *Br J Psychiatry* 1976 ; 129 : 227-32.
13. BENES F, SUNDERLAND P, JONES BD *et al.* Normal ventricles in young schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1982 ; 141:90-3.
14. BERGER PA, GINSBURG RA, BARCHAS JD *et al.* Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1978 ; 135 : 95-9.
15. BERRETTINI WH, VOGEL WH, CLOUSE R. Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1977 ; 134 : 805-6.
16. BESSON JAO, CORRIGAN FM, CHERRYMAN GR, SMITH FW. Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987 ; 150 : 161-3.
17. BARON M. Genetics of schizophrenia: II. Vulnerability traits and gene markers. *Biol Psychiatry* 1986 ; 21 : 1189-211.
18. BLEICH A, BROWN S-L, KAHN R, VAN PRAAG HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 297-315.
19. BRAUNIG P, RAO ML, FIMMERS R. Blood serotonin levels in suicidal schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989 ; 79 : 186-9.
20. BUCHSBAUM MS, HAIER RJ. Functional and anatomical brain imaging: impact on schizophrenia research. *Schizophr Bull* 1987 ; 13 : 115-31.
21. CAMBIER J, MASSON M, DEHEN H. *Neurologie*. Paris: Masson, 1985.
22. CASANOVA MF, STEVENS JR, KLEINMAN JE. Astrocytosis in the molecular layer of dentate gyrus: a study in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1990 ; 35 : 149-66.
23. CASANOVA M, SAUNDERS R, ALTSHULER L *et al.* Entorhinal cortex pathology in schizophrenia and affective disorders. *Biological Psychiatry*. Vol. 1. *In*: Racagni G, Brunello N, Fukuda T, eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991 : 504-6.
24. COLOMBO C, GAMBINI O, MACCIARDI F. Alpha reactivity in schizophrenia and in schizophrenic spectrum disorders: demographic, clinical and hemispheric assessment. *Int J Psychophysiol* 1989 ; 7 : 47-54.
25. COLON EJ. Quantitative cytoarchitectonics of the human cortex in schizophrenic dementia. *Acta Neuropathol* 1972 ; 20 : 1-10.
26. CONRAD AJ, ABEBE T, AUSTIN R *et al.* Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 413-7.
27. COPPENS H, SLOOFF CJ, PAANS AMJ *et al.* High central D₂-dopamine receptor occupancy as assessed with positron emission tomography in medicated but therapy-resistant schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 629-34.
28. CROSS AJ, CROW TJ, OWEN F. ³H-flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D₂ receptors. *Psychopharmacology* 1981 ; 74 : 122-4.
29. CROW TJ. Integrated viral genes as potential pathogens in functional psychoses. *J Psychiatr Res* 1987 ; 21 : 479-85.
30. CROW TJ. Psychosis as a continuum and the virogene concept. *Br Med Bull* 1987 ; 43 : 754-67.
31. DAVIDSON M, GIORDANI AB, MOHS RC. Control of exogenous factors affecting plasma homovanillic acid concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 20 : 307-12.
32. CROWE RR, BLACK DW, WESNER R *et al.* Lack of linkage to chromosome 5q11-q13 markers in six schizophrenia pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 357-61.
33. CSERNANSKY JG, KING RJ, FAUSTMAN WO *et al.* 5-HIAA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. *Br J Psychiatry* 1990 ; 156 : 501-7.
34. DAVIDSON M, DAVIS KL. A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 561-3.
35. DAVIDSON M, KAHN RS, POWCHIK P *et al.* Changes in plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenics patients following neuroleptic discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 73-6.
36. DAVIDSON M, KAHN RS, KNOTT P *et al.* Effects of neuroleptic treatment on symptoms of schizophrenia and plasma homovanillic acid concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 910-3.
37. DAVILA R, MANERO E, ZUMARRAGA M. Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 564-7.
38. DAVIS KL, DAVIDSON M, MOHS RC. Plasma homovanillic acid concentration and the severity of schizophrenic illness. *Science* 1985 ; 227 : 1601-2.
39. DELISI LE, NECKERS LM, WEINBERGER DR, WYATT RJ. Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 647-50.
40. DELISI LE, GOLDIN LR, GERSHON ES. Studies of biological factors associated with the inheritance of schizophrenia: a selective review. *J Psychiatry Res* 1987 ; 21 : 507-13.
41. DELISI LE, CROW TJ. Evidence for a sex chromosome locus for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989 ; 15 : 431-6.
42. DEMYER MK, GILMOR RL, HENDRIE HC. Magnetic resonance brain images in schizophrenic and normal subjects: influence of diagnosis and education. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 21-31.
43. DENBER HCB. The electrophysiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1986 ; 233-43.
44. DOMINO EF, KHANNA SS. Decreased blood platelet MAO activity in unmedicated chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1976 ; 133 : 323-6.
45. DUNCAN CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 199-202.
46. EAVES L, SCHULZ SC, SHARP M. Genetics, immunology and virology. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 365-81.
47. ERLIENMEYER-KIMLING L, CORNBLATT B. The New York high-risk project: a follow-up report. *Schizophr Bull* 1987 ; 13 : 451-9.
48. ERLIENMEYER-KIMLING L, CORNBLATT B. High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. *J Psychiatry Res*. *In*: Racagni G, Brunello N, Fukuda T, eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987 ; 21 : 401-11.
49. FALKAI P, BOGERTS B, DAVID S, GREVE B. Postmortem brain morphology in schizophrenia: studies from the new Düsseldorf brain collection. *In*: Racagni G, Brunello N, Fukuda T, eds. *Biological psychiatry*. Vol. 1. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991 : 507-10.
50. FARDE L, WIESEL F-A, STONE-ELANDER S. D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 213-8.
51. FISMAN M. The brain stem in psychosis. *Br J Psychiatry* 1975 ; 126 : 414-22.
52. FREEDMAN DX, BELENDIUK K, GRAYTON JW. Blood tryptophan metabolism in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 655-9.
53. FRIEDHOFF AJ, MILLER JC, WEISENFREUND J. Human platelet MAO in drug-free and medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1978 ; 135 : 952-5.
54. FRIEDHOFF AJ, PICKAR D, AXELROD J. Neurochemistry and neuropharmacology. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 399-411.
55. GANGULI R, REYNOLDS CF, KUPFER DJ. Electroencephalographic sleep in young, never medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 36-44.
56. GANGULI R, RABIN BS, BELLE SH. Decreased Interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989 ; 26 : 424-7.
57. GANGULI R, RABIN BS. Increased serum Interleukin-2 receptor concentration in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 292.

58. GARBUTT JC, VAN KAMMEN DP. The interaction between GABA and dopamine: Implication for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1983 ; 9 : 336-53.
59. GARELIS E, GILLIN JC, WYATT RJ, NEFF N. Elevated blood serotonin concentrations in unmedicated chronic schizophrenics patients: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1975 ; 132 : 184-6.
60. GARVER DL. Neuroendocrine findings in the schizophrenias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988 ; 17 : 103-9.
61. GATTAZ WF, GASSER T, BECKMANN H. Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenic and controls. *Biol Psychiatry* 1985 ; 20 : 360-6.
62. GOETZ KL, VAN KAMMEN DP. Computerized axial tomography scans and subtypes of schizophrenia: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1986 ; 174 : 31-41.
63. GOLDIN LR, DELISI LE, GERSHON ES. Unravelling the relation between genetic and environmental risk factors in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1987 ; 151 : 302-5.
64. GROSHONG R, BALDESSARINI RJ, GIBSON A *et al.* Activities of types A and B MAO and catechol-o-methyltransferase in blood cells and skin fibroblasts of normal and chronic schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1978 ; 35 : 1198-205.
65. GUICH SM, BUCHSBAUM MS, BURGWALD L *et al.* Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophr Res* 1989 ; 2 : 439-48.
66. GUR RE, RESNICK SM, ALAVI A *et al.* Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 119-25.
67. GUR RE, MOZLEY D, RESNICK SM *et al.* Magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 407-12.
68. HEINRICH SW, BUCHANAN RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 11-7.
69. HIATT JF, FLOYD TC, KATZ PH. Further evidence of abnormal non-Rapid-Eye-Movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985 ; 42 : 797-802.
70. JACKMAN H, LUCHINS D, MELTZER HY. Platelet serotonin levels in schizophrenia: relationship to race and psychopathology. *Biol Psychiatry* 1983 ; 18 : 887-902.
71. JAVAID JI, SHARMA RP, JANICKA PG, DAVIS JM. Plasma HVA in psychiatric patients: longitudinal studies. *Psychopharmacol Bull* 1990 ; 26 : 361-5.
72. JERNIGAN TL, ZATZ LM, MOSES JA, BERGER PA. Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 765-70.
73. JERNIGAN TL, SARGENT III T, PFEFFERBAUM A *et al.* ¹⁸Fluorodeoxyglucose PET in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1985 ; 16 : 317-29.
74. JOHNSTONE EC, CROW TJ, FRITH CD *et al.* Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976 ; 2 : 924-6.
75. JOHNSTONE EC, CROW TJ, MACMILLAN JF *et al.* A magnetic resonance study of early schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49 : 136-9.
76. JOSEPH MH, OWEN F, BAKER HF, BOURNE RC. Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase activity in unmedicated chronic schizophrenic and in schizoaffective patients. *Psychol Med* 1977 ; 7 : 159-62.
77. KELLY RH, GANGULI R, RABIN BS. Antibody to discrete areas of the brain in normal individuals and patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987 ; 22 : 1488-91.
78. KELSÖE JR, CADET JL, PICKAR D. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 533-41.
79. KENDLER KS, DAVIS KL. The genetics and biochemistry of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses. *Schizophr Bull* 1981 ; 7 : 689-709.
80. KESHAVAN M, REYNOLDS C, BRAR J *et al.* Sleep EEG changes in schizophrenia during haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1989 ; 25 : 181A.
81. KESHAVAN MS, REYNOLDS CF, KUPFER DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry* 1990 ; 30 : 34-47.
82. KIDD KK. Searching for major genes for major psychiatric disorders. *Ciba Found Symp* 1987 ; 130 : 184-96.
83. KING R, FAULL KF, STAHL SM *et al.* Serotonin and schizophrenia: correlations between serotonergic activity and schizophrenic motor behavior. *Psychiatry Res* 1985 ; 14 : 235-40.
84. KISHIMOTO H, KUWAHARA H, OHNO S *et al.* Three subtypes of chronic schizophrenia identified using ¹¹C-glucose positron emission tomography. *Psychiatry Res* 1987 ; 21 : 285-92.
85. KLEINMAN JE, CASANOVA MF, JASKIW JE. The neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 209-16.
86. KLING AS, METTER EJ, RIEGE WH, KUHLE DE. Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 175-80.
87. KOLAKOWSKA T, MOLYNEUX SG. Platelet serotonin in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 232-4.
88. KOPALA LC, CLARK CC, BASSET A. Olfactory deficits in schizophrenia and chromosome 5. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 730-4.
89. KUPFER DJ, WYATT RJ, SCOTT J. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1970 ; 126 : 1213-22.
90. LEE T, SEEMAN P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 191-7.
91. LEWINE RRJ, RISCH SC, RSBY E *et al.* Lateral ventricular-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1189-94.
92. LINDSTRÖM LH, WIESELGREN I-M, KLOCKHOFF I, SVEDDBERG A. Relationship between abnormal brainstem auditory-evoked potentials and subnormal CSF levels of HVA and 5-HIAA in first-episode schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990 ; 28 : 435-42.
93. LIPTON RB, LEVY DL, HOLZMAN PS. Eye Movement dysfunctions in psychiatric patients: a review. *Schizophr Bull* 1983 ; 9 : 13-31.
94. LOSONCZY MF, SONG IS, MOHS RC *et al.* Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia. I: behavioral and treatment response measures. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 976-81.
95. LUNDBERG T, LINDSTRÖM LH, HARTVIG P. Striatal and frontal cortex binding of ¹¹C-labelled clozapine visualised by Positron Emission Tomography in drug-free schizophrenics and healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1989 ; 99 : 8-12.
96. MAAS JW, CONTRERAS SA, SELESHI E. Dopamine metabolism and disposition in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 553-9.
97. MACKAY AVP, BIRD ED, SPOKES EG *et al.* Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect or illness? *Lancet* 1980 ; 2 : 915-6.
98. MAGGINI C, GUAZZELLI M, ROCCA R. REM latency in depressed and schizophrenic patients. In: Koella MP, Rütger E, Schulz H, eds. *Sleep '84*. Stuttgart: Fisher Verlag, 1985 : 443-5.
99. MANN J, THOMAS M. Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1979 ; 134 : 366-71.
100. MARCUS J, HANS SL, NAGLER S. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-City study and the Jerusalem infant development study. *Schizophr Bull* 1987 ; 13 : 425-35.
101. MARTINOT J-L, PÉRON-MAGNAN P, HURET J-D. Striatal D₂ dopaminergic receptors assessed with PET and ⁷⁵Br-bromopiperone in untreated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 44-9.
102. MARTINOT JL, PAILLÈRE ML, LOC'H C *et al.* The estimated density of D₂ striatal receptors in schizophrenia: a study with positron emission tomography and ⁷⁵Br-bromolisuride. *Br J Psychiatry* 1991 ; 158 : 346-50.
103. MATHEW RJ, PSYCH MRC, PARTAIN CL. Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourth ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 970-1.

104. McGUFFIN P, MURRAY RM, REVELEY AM. Genetic influence on the psychoses. *Br Med Bull* 1987; 43: 531-56.
105. McGUFFIN P, FARMER A, GOTTESMAN II. Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 581-92.
106. McGUFFIN P. Major gene for major affective disorder? *Br J Psychiatry* 1988; 153: 591-6.
107. McKENNA PJ. Pathology, phenomenology and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 288-301.
108. MEDNICK SA, PARNAS J, SCHULSINGER F. The Copenhagen high-risk project, 1962-86. *Schizophr Bull* 1987; 13: 485-93.
109. MELTZER HY, ZUREICK JL. Relationship of auditory hallucinations and paranoia to platelet MAO activity in schizophrenics: sex and race interactions. *Psychiatry Res* 1987; 22: 99-109.
110. MELTZER HH. Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 77-97.
111. MERRILL CR, HARRINGTON MG. Use of two-dimensional electrophoretic protein maps in studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 249-53.
112. MERRIN EL, FEIN G, FLOYD TC. EEG asymmetry in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 455-64.
113. MIRSKY AF. Research on schizophrenia in the NIMH laboratory of psychology and psychopathology, 1954-1987. *Schizophr Bull* 1988; 14: 151-5.
114. MITA T, HANADA S, NISHINO N *et al*. Decreased serotonin S_2 and increased dopamine D_2 receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1407-14.
115. MIYAKAWA T, SUMIYOSHI S, DESHIMARU M *et al*. Electron microscopic study on schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1972; 20: 67-77.
116. MODAI I, APTER A, MELTZER M *et al*. Serotonin uptake by platelets of suicidal and aggressive adolescent psychiatric inpatients. *Neuropsychobiology* 1989; 21: 9-13.
117. MONTELEONE P, VALENTE B, MAJ M, KEMALI D. Reduced lymphocyte response to PHA and DKT3 in drug-free and neuroleptic-treated chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 201-4.
118. MÜLLER HF, ACHIM A, LAUR A. Topography and possible physiological significance of EEG amplitude variability in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 665-75.
119. MÜLLER N, ACKENHEIL M, HOFSCHUSTER E *et al*. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991; 37: 147-60.
120. MURPHY DL, K BELMAKER R, WYATT RJ. Monoamine oxidase in schizophrenia and other behavioral disorders. *J Psychiatr Res* 1974; 11: 221-47.
121. NASRALLAH HA, JACOBY CG, McCALLEY-WHITTERS M, KUPERMAN S. Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 774-7.
122. NASRALLAH HA, ANDREASEN NC, COFFMAN JA *et al*. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 274-82.
123. NEMEROFF CB, BISSETTE G. Neuropeptides, dopamine, and schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1987; Part IV: 273-91.
124. NINAN PT, VAN KAMMEN DP, SCHEININ M *et al*. CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels in suicidal schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 566-9.
125. NYBÄCK H, BERGGREN B-M, HINDMARSH T *et al*. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1983; 9: 301-8.
126. ÖHMAN A. Electrodermal activity and vulnerability to schizophrenia: a review. *Biol Psychol* 1981; 12: 87-145.
127. OXENSTIERNA B, BRGSTRAND G, GJERKENSTEDT L *et al*. Evidence of disturbed CSF circulation and brain atrophy in cases of schizophrenic psychosis. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 654-61.
128. PARDES H, KAUFMANN CA, PINCUS HA. Genetics and psychiatry: past discoveries, current dilemmas, and future directions. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 435-42.
129. PATTERSON T. Electrophysiological studies of schizophrenia. *Bull Menninger Clin* 1986; 50: 238-56.
130. PEARLSON GD, KIM WS, KUBOS KL *et al*. Ventricule-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 690-7.
131. PEARLSON GD, VEROFF AE. Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet* 1981; 2: 470.
132. PFEFFERBAUM A, HORVATH TB, ROTH WT. Auditory brain stem and cortical evoked potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1980; 15: 209-23.
133. PICKAR D, LABARCA R, LINNOILA M. Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanillic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Science* 1984; 225: 954-7.
134. PICKAR D, LABARCA R, DORAN A. Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 669-76.
135. PICKAR D, BREIER A, HSIAO JK *et al*. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 641-8.
136. PIMOULE C, SCHOEMAKER H, REYNOLDS GP, LANGER SZ. 3H -SCH23390 labeled D_2 dopamine receptors are unchanged in schizophrenia and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 1985; 114: 235-7.
137. POTKIN SG, CANNON HE, MURPHY DL, WYATT RJ. Are paranoid schizophrenics biologically different from other schizophrenics? *N Engl J Med* 1978; 298: 61-6.
138. POTKIN SG, WEINBERGER DR, LINNOILA M, WYATT RJ. Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 21-5.
139. RAPAPORT MH, McALLISTER CG, PICKAR D *et al*. Elevated levels of soluble Interleukin-2 receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 291.
140. REICH L, WEISS BL, COBLE P. Sleep disturbance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 51-5.
141. REISS AL, FEINSTEIN C, ROSENBAUM KN. Autism and genetic disorders. *Schizophr Bull* 1986; 12: 724-38.
142. REVELEY AM, REVELEY MA, CLIFFORD CA, MURRAY RM. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* 1982; 1: 540.
143. REYNOLDS BP, REYNOLDS LM, RIEDERER P *et al*. Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect or illness? *Lancet* 1980; 2: 251.
144. REYNOLDS BP, CZUDEK C, ANDREWS HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1038-44.
145. ROSSE RB, SCHWARTZ BL, MASTROPAOLO J *et al*. Subtype diagnosis in schizophrenia and its relation to neuropsychological and computerized tomography measures. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 63-72.
146. ROSSI A, STRATTA P, D'ALBENZIO L *et al*. Reduced temporal lobe areas in schizophrenia: preliminary evidences from a controlled multiplanar magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 61-8.
147. ROY A, NINAN P, MAZONSON A *et al*. CSF monoamine metabolites in chronic schizophrenic patients who attempt suicide. *Psychol Med* 1985; 15: 335-40.
148. SCHEIBEL AB, KOVELMAN JA. Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 101-2.
149. SCHELLENBERG R, KNORR W, BEYER H. Repeated acoustic stimulation of acute schizophrenic patients and the habituation of EEG power changes. *Int J Psychophysiology* 1989; 7: 55-63.
150. SHERMAN AD, DAVIDSON AT, BARUAH S *et al*. Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1991; 121: 77-80.
151. SCHILDKRAUT JJ, HERZOG JM, ORSULAK PJ *et al*. Reduced platelet monoamine oxidase activity in a subgroup of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 438-40.
152. SCHULZ SC, KOLLER MM, KISHORE PR *et al*. Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1592-5.

153. SEDVALL GC, WODE-HELGOEDT B. Aberrant monoamine metabolism levels in CSF and family history of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1980 ; 37 : 1113-6.
154. SEEMAN P, ULPIAN C, BERGERON C *et al.* Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brains of schizophrenics. *Science* 1984 ; 225 : 728-31.
155. SEEMAN P, NIZNIK HB, GUAN H-C. Elevation of dopamine D₂ receptors in schizophrenia is underestimated by radioactive raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 1170-2.
156. SHIMA S, YANO K, SUGIURA M, TOKUNAGA Y. Anticerebral antibodies in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1991 ; 29 : 322-8.
157. SIMPSON MDC, SLATER P, DEAKIN JFW *et al.* Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1989 ; 107 : 211-5.
158. SMITH RC, CALDERON M, RAVICHANDRAN GK *et al.* Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1984 ; 12 : 137-47.
159. SMITH RC, BAUMGARTNER R, CALDERON M. Magnetic resonance imaging studies of the brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1987 ; 20 : 33-46.
160. SNYDER SH. Neurotransmitters and CNS disease: schizophrenia. *Lancet* 1982 ; 2 : 970-3.
161. SOKOLOFF P, GIROS B, MARTRES M-P *et al.* Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990 ; 347 : 146-51.
162. SPIVAK B, RADWAN M, ELIMELECH D *et al.* A study of the Complement System in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1989 ; 26 : 640-2.
163. STAHL SM, WOO DJ, MEFFORD IN *et al.* Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 26-30.
164. STERNBERG DE, CHARNEY DS, HENINGER GR. Impaired presynaptic regulation of norepinephrine in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 285-9.
165. STEVENS JR. Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 1131-9.
166. SULLIVAN J, STANFIELD CN, DACKIS C. Platelet MAO activity in schizophrenia and other psychiatric illnesses. *Am J Psychiatry* 1977 ; 134 : 1098-102.
167. SUNAHARA RK, GUAN H-C, O'DOWD BF *et al.* Cloning for the gene for a human dopamine D₃ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. *Nature* 1991 ; 350 : 614-9.
168. TATESU S. A contribution to the morphological background of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1964 ; : 558-71.
169. TAYLOR SF, TANDON R, SHIPLEY JE, EISER AS. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991 ; 30 : 904-12.
170. VAN KAMMEN DP, MANN L, SCHEININ M *et al.* Spinal fluid monoamine metabolites and anti-cytomegalovirus antibodies and brain scan evaluation in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1984 ; 20 : 519-22.
171. VAN PRAAG HM. CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics. *Lancet* 1983 ; 2 : 977-8.
172. VAN TOL HHM, BUNZOW JR, GUAN H-C *et al.* Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991 ; 350 : 610-4.
173. VAN VALKENBURG C, CROWE R. Monoamine oxidase in schizophrenia. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 1150.
174. VENABLES PH. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1987: Childhood Markers for Adult Disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1989 ; 30 : 347-64.
175. VILLEMEN F, CHATENOU D, GALINOWSKI A *et al.* Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient Interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 609-16.
176. VOLKOW ND, BRODIE JD, WOLF AP *et al.* Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49 : 1199-202.
177. VOLKOW ND, WOLF AP, VAN GELDER P *et al.* Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 151-8.
178. VOLKOW ND, WOLF AP, BRODIE JD *et al.* Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions. *Schizophr Res* 1988 ; 1 : 47-53.
179. WADDINGTON JL. Sight and insight: brain dopamine receptor occupancy by neuroleptics visualised in living schizophrenic patients by Positron Emission Tomography. *Br J Psychiatry* 1989 ; 154 : 433-6.
180. WADDINGTON JL. Sight and insight: regional cerebral metabolic activity in schizophrenia visualised by positron emission tomography, and competing neurodevelopmental perspective. *Br J Psychiatry* 1990 ; 156 : 615-9.
181. WAGNER HN. Positron Emission Tomography in assessment of regional stereospecificity of drugs. *Biochem Pharmacol* 1988 ; 37 : 51-9.
182. WATT DC, EDWARDS JH. Doubt about evidence for a schizophrenia gene on chromosome 5. *Psychol Med* 1991 ; 21 : 279-85.
183. WEINBERGER DR, KLEINMAN JE, LUCHINS DJ *et al.* Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 359-61.
184. WEINBERGER DR, DELISI LE, NEOPHYTIDES AN, WYATT RJ. Familial aspects of CT-scan abnormalities in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1981 ; 4 : 65-71.
185. WEINBERGER DR, DELISI LE, PERMAN GP *et al.* Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 778-83.
186. WEINBERGER DR, WAGNER RL, WYATT RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull* 1983 ; 9 : 193-212.
187. WEINBERGER DR, BERMAN KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988 ; 14 : 157-68.
188. WEINBERGER DR, SUDDATH RL, CASANOVA MF *et al.* Crow's lateralization hypothesis for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 85-7.
189. WHITE HL, MCLEOD MN, DAVIDSON JRT. Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1976 ; 133 : 1191-3.
190. WIK B, WIESEL F-A, SJÖGREN I. Effects of sulpiride and chlorpromazine on regional cerebral glucose metabolism in schizophrenic patients as determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1989 ; 97 : 309-18.
191. WOLKIN A, JAEGER J, BRODIE JD *et al.* Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 564-71.
192. WOLKIN A, BRODIE JD, BAROUCHE F. Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 482-4.
193. WOLKIN A, BAROUCHE F, WOLF AP. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 905-8.
194. WOLKOWITZ OM, PICKAR D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 714-26.
195. WYATT RJ, POTKIN SG, BRIDGE TP. Monoamine oxidase in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 1980 ; 6 : 199-207.
196. YOSHIMOTO S, KAKU H, SHIMOGAWA S *et al.* Urinary trace amine excretion and platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1987 ; 21 : 229-36.
197. YOUNG AH, BLACKWOOD DHR, ROXBOROUGH H *et al.* A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms. *Br J Psychiatry* 1991 ; 158 : 158-64.
198. ZARCONI VP, BENSON KL, BERGER PA. Abnormal Rapid Eye Movement latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 45-8.