

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



Cannabis, psicosis y límites de tolerancia a la dopamina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Miguel Ángel Gorriti Irigaray

Director

Tomás Palomo Álvarez

Madrid 2004

ISBN: 978-84-8466-995-1

© Miguel Ángel Gorriti Irigaray, 1993

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

CANNABIS, PSICOSIS Y LIMITES
DE TOLERANCIA A LA DOPAMINA

TESIS DOCTORAL

MIGUEL ANGEL GORRITI IRIGARAY

MADRID, SEPTIEMBRE 1993



DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA
FACULTAD DE MEDICINA
(UNIVERSIDAD COMPLUTENSE)

ALFREDO CALCEDO ORDOÑEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y
PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COM
PLUTENSE DE MADRID

HACE CONSTAR: que el trabajo "Cannabis, psicosis y límites de tole
rancia a la Dopamina", realizado por D.Miguel Angel
GORRITI IRIGARAY bajo la dirección del Prof. Palomo
Alvárez, se encuentra en condiciones de ser presenta
do y defendido públicamente como Tesis Doctoral.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el -
presente en Madrid, a veintidós de Julio de mil nove
cientos noventa y tres.



Fdo.: Prof. A. Calcedo Ordoñez



DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA
FACULTAD DE MEDICINA
(UNIVERSIDAD COMPLUTENSE)

TOMAS PALOMO ALVAREZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIA
TRIA Y PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSI
DAD COMPLUTENSE DE MADRID

HACE CONSTAR: que el trabajo "Cannabis, psicosis y límites de tole
rancia a la Dopamina", realizado bajo mi dirección -
por D.Miguel Angel GORRITI IRIGARAY, tiene a mi jui
cio méritos suficientes para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste firmo el presente documento en
Madrid, a veintidós de Julio de mil novecientos nove
ta y tres.



Fdo.: Prof. T. Palomo Alvarez

AGRADECIMIENTOS.

A JOSE ANTONIO RAMOS, que nos permitió utilizar su laboratorio.

A JOSE JAVIER FERNADEZ RUIZ, que realizó las mediciones neuroquímicas.

A FERNANDO RODRIGUEZ DE FONSECA por su ayuda en el análisis estadístico de los datos y en la composición de los gráficos.

A TOMAS PALOMO, por su ayuda, que ha sido mucha.

INDICE GENERAL

I.- PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACION.	1
II.- INTRODUCCION.	5
II-1.- CANNABINOIDES.	6
II-2.- PSICOSIS ESQUIZOFRENICA.	46
III.- LIMITES DE TOLERANCIA A LA DOPAMINA.	64
IV.- MODELO ANFETAMINICO	73
V.- EFECTOS DEL δ -9-THC SOBRE EL MODELO ANFETAMINICO.	107
V-1.- CURVA DOSIS-RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA.	109
V-2.- CURVA DOSIS-RESPUESTA AL δ -9-THC <u>AGUDO</u>	133
V-3.- EFECTOS DEL δ -9-THC <u>CRONICO</u> SOBRE LA CONDUCTA ESPONTANEA.	157
V-4.- EFECTOS DEL δ -9-THC <u>AGUDO</u> SOBRE LA CURVA ANFETAMINICA (CONDUCTA Y DA, DOPAC Y 5-HT).	172
V-5.- EFECTOS DEL δ -9-THC <u>CRONICO</u> SOBRE LA RESPUESTA A LA ANFETAMINA (CONDUCTA Y DA, DOPAC Y 5-HT).	216
V-6.- EFECTOS DEL δ -9-THC <u>CRONICO</u> , TRAS SU SUSPENSION, SOBRE CURVA ANFETAMINICA (CONDUCTA, DA Y DOPAC).	252
VI.- DISCUSION GENERAL.	286
VII.- CONCLUSIONES.	322
VIII.- BIBLIOGRAFIA.	324
IX.- LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS.	356

INDICE DETALLADO

I.- PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACION	1
1.- La investigación animal frente a la investigación clínica	2
2.- Modelo animal experimental en el estudio de hipótesis neuro biológicas sobre la esquizofrenia	3
3.- <i>Cannabis</i> , psicosis y esquizofrenia	3
II.- INTRODUCCION.....	5
II-1.- <i>CANNABINOIDES</i>	6
1.- Origen e Historia del <i>Cannabis</i>	7
2.- Aspectos químicos de los <i>cannabinoides</i>	8
3.- Farmacocinética de los <i>cannabinoides</i>	12
3.1.- Vías de administración y niveles plasmáticos.	12
3.2.- Metabolismo y vías de eliminación.	14
4.- Farmacodinámica de los <i>cannabinoides</i>	15
4.1.- Mecanismos de acción.	15
4.1.1.- Interacción con componentes de membrana.	15
4.1.2.- Alteraciones de enzimas.	17
4.1.3.- Efectos sobre las Prostaglandinas.	20
4.1.4.- Receptores y ligando endógeno.	21
4.2.- Niveles plasmáticos y efectos farmacológicos de los <i>cannabinoides</i>	23
5.- Efectos farmacológicos y de comportamiento en modelos animales de exposición a preparados de <i>cannabis</i>	25
6.- Tolerancia.	29
7.- Dependencia.	30
8.- Neuroquímica de los <i>cannabinoides</i> : Efectos sobre los distintos sistemas de neurotransmisión.	31
9.- Efectos psicopatológicos del <i>cannabis</i>	35
9.1.- Reacción de pánico aguda.	35
9.2.- Delirio Tóxico.	36

9.3.- Estados agudos paranoides.	36
9.4.- Flashbacks.	37
9.5.- Violencia y agresividad.	37
9.6.- Síndrome amotivacional.	37
9.7.- Deterioro Psicomotor.	38
10.- <i>Cannabis</i> y psicosis.	39

II-2.- PSICOSIS ESQUIZOFRENICA.46

1.- Introducción	47
2.- Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.	49
2.1.- Introducción.	49
2.2.- La hipótesis dopaminérgica a la luz de la evidencia clínica.	50
2.2.1.- Efectos de los neurolépticos.	51
2.2.2.- Efectos de los psicoestimulantes.	52
2.2.2.1.- Anfetamina.	52
2.2.2.2.- Fenciclidina (PCP).	53
2.2.3.- Estudios in vivo del metabolismo cerebral en pacientes esquizofrénicos.	54
2.2.4.- Estudios postmortem.	54
3.- Sistema noradrenérgico y esquizofrenia.	55
4.- Sistema colinérgico y esquizofrenia.	56
5.- Sistema serotoninérgico y esquizofrenia.	57
6.- Neuopéptidos y esquizofrenia.	58
7.- Sistema Gabérgico y esquizofrenia.	59
8.- Acido Glutámico y esquizofrenia.	59
8.1.- Evidencia de la implicación glutamatérgica	59
8.2.- Posible interacción glutamatérgica-DA en la esquizofrenia.	60
9.- Conclusión.	62

III.- LIMITES DE TOLERANCIA A LA DOPAMINA.64

1.- Introducción.65

 1.1.- Las contradicciones clínicas.65

 1.2.- La hipótesis DA reconsiderada.65

2.- Planteamiento de la hipótesis.65

3.- De la hipótesis clínica a la investigación animal: modelo anfetamínico.68

4.- Predicciones del modelo (clínicas y experimentales).70

 4.1.- Vulnerabilidad genética.70

 4.2.- Factores psicosociales.70

 4.3.- La esquizofrenia defectual.71

 4.4.- Abuso de drogas y riesgo de psicosis.72

IV.- MODELO ANFETAMINICO.73

1.- Introducción.74

2.- Efecto de la administración aguda de Oxypertina en un modelo animal anfetamínico.76

 2.1.- Material y métodos.78

 2.2.- Resultados.80

 2.2.1.- ANOVA incluyendo el tiempo como factor.82

 2.2.2.- ANOVA en cada periodo de tiempo.83

 2.2.3.- Efectos de las drogas. Análisis factorial de la varianza.84

 2.2.3.1.- Efectos sobre la exploración.84

 2.2.3.2.- Efectos sobre las esterotipias.86

 2.2.3.3.- Efectos sobre la conducta de aseo y la no actividad.87

3.- Discusión y conclusiones.88

V.- EFECTOS DEL THC SOBRE EL MODELO ANFETAMINICO	107
1.- INTRODUCCION.	108
V-1.- CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA	109
1.- Material y métodos.	110
2.- Resultados.	111
2.1.- Actividad exploratoria.	111
2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción).	112
2.3.- Actividad estereotipada.	113
2.4.- No actividad (en segundos).	113
3.- Discusión	129
V-2.- CURVA DOSIS RESPUESTA AL δ -9-THC (AGUDO).	133
1.- Material y métodos.	134
2.- Resultados.	135
2.1.- Actividad exploratoria.	135
2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción).	136
2.3.- Actividad estereotipada.	137
2.4.- No actividad (en segundos).	138
3.- Discusión.	154
V-3.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO (7 DIAS)	157
1.- Material y métodos.	158
2.- Resultados.	159
2.1.- Actividad exploratoria.	159
2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción).	160
2.3.- Actividad estereotipada.	160
2.4.- No actividad (en segundos).	161
3.- Discusión.	170

V-5.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO (14 DIAS) SOBRE LA ADMINISTRACION DE 4 mg/kg DE D-ANFETAMINA.	216
1.- Material y métodos.	217
1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.	217
1.2.- Estudio del comportamiento.	218
1.3.- Estudio neuroquímico.	219
1.3.1.- Obtención de muestras	219
1.3.2.- Determinación de DA y DOPAC mediante HPLC.	219
1.3.3.- Determinación de 5-HT y 5-HIAA mediante HPLC.	219
2.- Resultados.	220
2.1.- Estudio del comportamiento.	220
2.1.1.- Actividad exploratoria.	220
2.1.2.- Actividad motora.	221
2.1.3.- Actividad estereotipada.	222
2.1.4.- No actividad (en segundos).	223
2.2.- Estudio neuroquímico.	235
2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.	235
2.2.2.- Contenidos de 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema estriado.	236
2.2.3.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.	237
2.2.4.- Contenidos de 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema límbico anterior.	238
3.- Discusión.	248
3.1.- Estudio del comportamiento.	248
3.2.- Estudio neuroquímico.	250

V-5.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO (14 DIAS) SOBRE LA ADMINISTRACION DE 4 mg/kg DE D-ANFETAMINA.	216
1.- Material y métodos.	217
1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.	217
1.2.- Estudio del comportamiento.	218
1.3.- Estudio neuroquímico.	219
1.3.1.- Obtención de muestras	219
1.3.2.- Determinación de DA y DOPAC mediante HPLC.	219
1.3.3.- Determinación de 5-HT y 5-HIAA mediante HPLC.	219
2.- Resultados.	220
2.1.- Estudio del comportamiento.	220
2.1.1.- Actividad exploratoria.	220
2.1.2.- Actividad motora.	221
2.1.3.- Actividad estereotipada.	222
2.1.4.- No actividad (en segundos).	223
2.2.- Estudio neuroquímico.	235
2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.	235
2.2.2.- Contenidos de 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema estriado.	236
2.2.3.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.	237
2.2.4.- Contenidos de 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema límbico anterior.	238
3.- Discusión.	248
3.1.- Estudio del comportamiento.	248
3.2.- Estudio neuroquímico.	250

V-6.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO (14 DIAS) SOBRE LA CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA.	252
1.- Material y métodos.	253
1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.	253
1.2.- Estudio del comportamiento.	254
1.3.- Estudio neuroquímico.	255
1.3.1.- Obtención de muestras	255
1.3.2.- Determinación de DA y DOPAC mediante HPLC.	255
2.- Resultados.	256
2.1.- Estudio del comportamiento.	256
2.1.1.- Actividad exploratoria.	256
2.1.2.- Actividad motora.	257
2.1.3.- Actividad estereotipada.	258
2.1.4.- No actividad (en segundos).	260
2.2.- Estudio neuroquímico.	277
2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.	277
2.2.2.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.	278
3.- Discusión.	284
3.1.- Estudio del comportamiento.	284
3.2.- Estudio neuroquímico.	285
VI.- DISCUSION GENERAL	286
1.- Estudios del comportamiento animal frente a estudios bioquímicos con o sin relevancia clínica.	288
2.- Discusión del estado actual de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.	292

2.1.- Evidencia clínica.	292
2.1.1.- Demarcación clínica.	293
2.1.2.- Demarcación biológica.	293
2.1.3.- Predictores de curso, pronóstico y respuesta terapéutica.	294
2.1.4.- Etiología.	296
2.2.- Evidencia preclínica.	298
2.3.- Los límites de tolerancia a la dopamina.	300
2.4.- Panorama general: Todos los caminos llevan a Roma.	303
3.- Discusión general de los resultados experimentales.	306
3.1.- Modelo anfetamínico.	307
3.2.- Efecto del δ -9-THC sobre el comportamiento de la rata.	310
3.3.- Efecto del δ -9-THC sobre el modelo anfetamínico.	314
3.4.- Estudios neuroquímicos.	315
VII.- CONCLUSIONES	321
VIII.-BIBLIOGRAFIA	325
IX.- LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS	358

I.- PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACION

El trabajo que presentamos a continuación como tesis para grado de doctor se inscribe dentro del contexto de los trabajos realizados por el director de la tesis Tomás Palomo en los últimos veinte años en laboratorios nacionales y extranjeros. Existen dos vertientes en dicho trabajo: de un lado la investigación de modelos animales de enfermedades mentales y de otro la aplicación específica al estudio de la esquizofrenia ambas en un intento de establecer puentes entre la investigación básica y la realidad clínica psiquiátrica.

1.- La investigación animal frente a la investigación clínica.

Uno de los problemas básicos en investigación psiquiátrica es la dificultad debido a razones de tipo ético y otras de experimentar en el hombre. De este modo, se han desarrollado diferentes modelos animales de trastornos psicopatológicos humanos para estudiar los mecanismos sinápticos subyacentes y de aquí extrapolar al funcionamiento cerebral humano así como para el estudio de fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de dichos trastornos. Es debatible hasta qué punto alcanzan el primero de estos objetivos pero sin duda alguna han sido de máxima utilidad en estimular la investigación y aumentar nuestro conocimiento del funcionamiento cerebral. También han servido para aumentar nuestro arsenal terapéutico.

Sin duda alguna la investigación neurobiológica animal es esencial para examinar los mecanismos más profundos de la actividad mental. Sin embargo el criterio final que determina si los hallazgos experimentales son aplicables al paciente es un criterio clínico. Después de todo, mientras que el neurobiólogo puede modificar sus animales para acomodar su teoría y corre el riesgo si no trabaja junto con el clínico, de seguir un camino que tiene poco que ver con la realidad del paciente, el clínico sin embargo tiene la realidad delante de sí que puede contradecir cualquier hipótesis que no se ajuste a los hechos (Palomo, 1989a).

La presente tesis se plantea por tanto como un ejemplo de investigación experimental con una perspectiva clínica (véase apartado VI).

2.- Modelo experimental animal en el estudio de hipótesis neurobiológicas sobre la esquizofrenia.

En 1981, Ashcroft et al., sugirieron la hipótesis de los límites de tolerancia para la Esquizofrenia y propusieron el modelo anfetamínico para su estudio experimental (Palomo y Rusell, 1983). Los resultados preliminares experimentales (véase apartado III) y clínicos (Palomo et al. 1985) resultaron prometedores y de acuerdo con las predicciones clínicas (véase apartado III).

El presente trabajo se plantea por tanto también como un intento de replicar los experimentos preliminares y de estudiar y analizar en profundidad tanto el modelo anfetamínico (apartado IV) como la hipótesis de los límites de tolerancia a la dopamina (DA) (apartados III y VI).

3.- *Cannabis*, psicosis y esquizofrenia.

Si el consumo de *cannabis* aumenta la vulnerabilidad a la psicosis y a padecer esquizofrenia y aumenta el riesgo de recaídas (Andreason et al. 1987) (véase apartado II-1), es posible que ello se deba a un efecto del *cannabis* sobre los límites de tolerancia a la DA (Palomo, 1989b).

Por ello, la parte fundamental del presente trabajo consiste en el estudio de los efectos del *cannabis* sobre el modelo anfetamínico (apartado V). En este apartado se describen seis experimentos independientes para investigar los efectos de la anfetamina (apartado V-1), los efectos del THC agudo y crónico (apartados V-2 y V-3) y las interacciones con el modelo anfetamínico del THC agudo (apartado V-4) y crónico (apartados V-5 y V-6). Con ello queremos comprobar si el THC produce un estrechamiento de los límites postulados y si ello se correlaciona con efectos sobre el metabolismo dopaminérgico y/o serotoninérgico.

En resumen, por tanto, las páginas que siguen recogen el siguiente plan: Revisión bibliográfica en relación con el *cannabis*, la psicosis *cannábica* y la esquizofrenia (apartado II). Planteamiento y análisis de la hipótesis clínica de los límites de tolerancia a la DA (apartado III). Comprobación experimental y análisis del modelo anfetamínico propuesto (apartado IV). Experimentos realizados para el estudio de los efectos del *cannabis* (apartado V). Discusión general actualizada de las hipótesis y modelos propuestos en relación con los datos de otros investigadores así como de los resultados experimentales obtenidos (apartado VI). Conclusiones (apartado VII) y bibliografía (apartado VIII). Debido a su carácter de experimentos independientes, la discusión de los resultados correspondientes la hemos colocado al final de cada uno de los siete experimentos.

INTRODUCCION

II.1.- *CANNABINOIDES.*

1.- ORIGEN E HISTORIA.

La planta *cannabis sativa* es probablemente originaria de las estepas de las regiones comprendidas entre el Asia Central, el Norte del Himalaya, Africa, y Europa Meridional, desde donde fue difundida por los griegos y por los romanos. El cultivo del *cannabis* se extendió para la producción de fibra (cáñamo) para fabricar cuerda, alpargatas, tejidos, etc... alcanzando su máxima producción en la segunda mitad del siglo XIX. Desde esta época se ha ido seleccionando una variedad rica en principios psicoactivos que actualmente se cultiva en determinadas zonas para su consumo como droga. Según Grispoon (1983), Shen Nung la detallaría en una farmacopea datada hace unos 2.700 años a.C.

Los preparados de *cannabis* se obtienen a partir de brotes florecidos de plantas del cáñamo común, que es una planta anual, herbácea con la única especie *Cannabis Sativa* y dos variedades: *cannabis sativa var. indica* y *var. americana*. Consta de un tallo erecto que crece de uno a tres metros de altura; las hojas son palmiformes y profundamente dentadas. Es dioica, las plantas masculinas producen racimos laxos de flores verdosas y las femeninas tienen pequeñas flores en forma de ampolla. Para un cultivo óptimo se requieren climas cálidos y húmedos; las zonas ideales son las sierras y montañas de regiones semitropicales como Méjico, Colombia, Líbano, picos bajos del Himalaya y las montañas del Rif de Marruecos.

Aunque todas las partes de las plantas macho y hembra contienen sustancias psicoactivas (*cannabinoïdes*), la riqueza varía según la parte que se considere: brácteas>, flores>, hojas>, tallos>, raíces y semillas. Además, el material empleado como droga varía en potencia según factores climáticos y estacionales, según el método de cultivo y el origen geográfico.

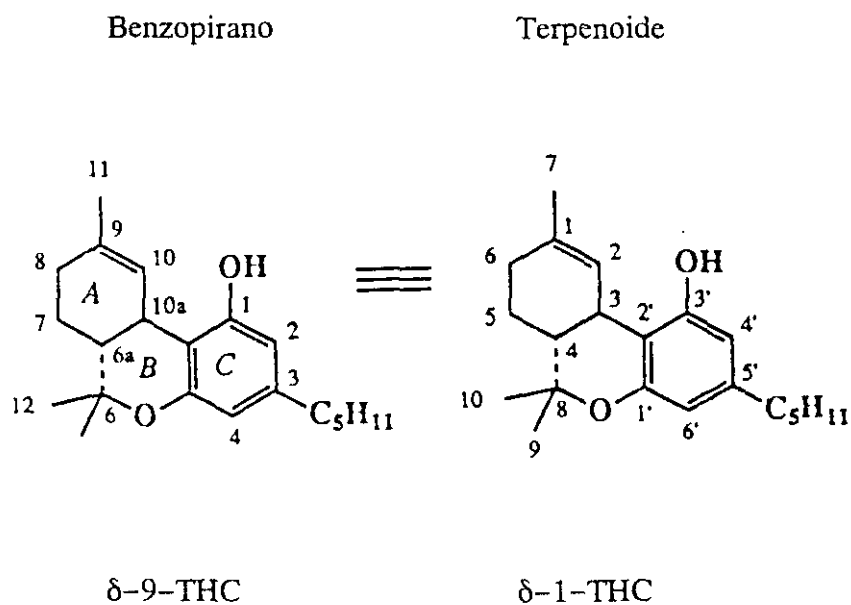
La *marihuana* ("grifa", "maría", "hierba") consiste en una preparación seca y triturada de flores, hojas y pequeños tallos; generalmente se fuma sola en forma de cigarrillos o mezclada con tabaco y es la forma mas habitual de consumo en Estados Unidos. El *hachís* ("chocolate", "mierda", "costo", "goma"), es un exudado resinoso, concentrado de las partes mas ricas de la planta y se presenta en forma de pastillas para el

consumo, se deshace al calor y se consume habitualmente mezclado con tabaco. En la India se distinguen tres tipos de preparaciones: el *bhang*, equivalente a la *marihuana*; el *charas*, equivalente al *hachís* de alta calidad, y el *ganja* producto intermedio. El *kif* es una preparación típica de Marruecos equivalente al *ganja*.

2.- ASPECTOS QUIMICOS DE LOS CANNABINODES.

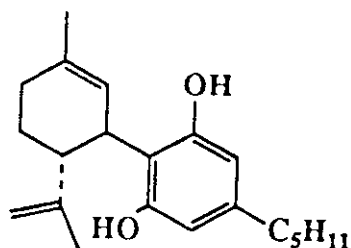
Se ha comprobado que hay mas de 400 componentes químicos en la planta de *marihuana*. De éstos, más de 60 son *cannabinoides* (Turner, 1980). Los más extensamente estudiados son el δ -9-THC (THC), δ -8-THC, el *cannabidiol* (CBD) y el *cannabinol* (CBN).

Existen dos sistemas de numeración aceptados, la numeración benzopirano (es la que utilizaremos en este trabajo) y la numeración terpenoide.



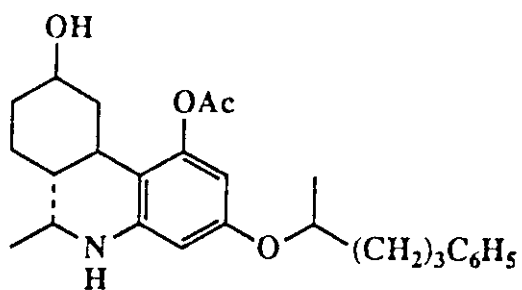
La estructura dihydrobenzopirano, con un grupo hidroxilo en la posición c_1 y un grupo alquil en la posición c_3 está presente en los *cannabinoides* más activos, incluyendo el δ -9-THC.

Si abrimos el anillo pirano se forman los compuestos tipo *cannabidiol* (CBD) desprovistos de psicoactividad.



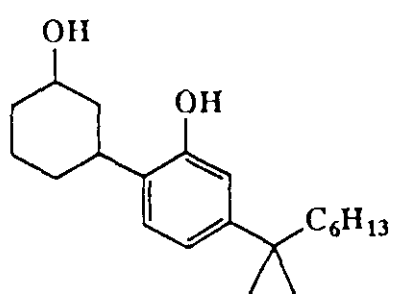
Cannabidiol
(CBD)

Cambiando la estructura benzopirano en anillo por una estructura tipo tetrahydroquinolona tenemos el levonantradol y derivados.

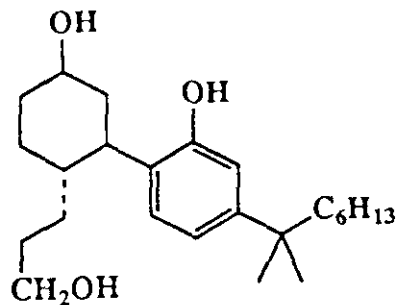


Levonantradol

Simplificando más la molécula *cannabinoide* obtenemos los compuestos sintéticos CP, que carecen del anillo heterocíclico B.

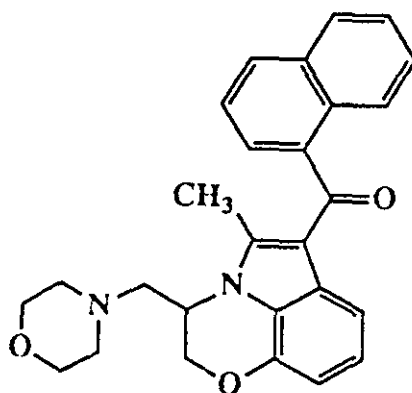


CP-47497



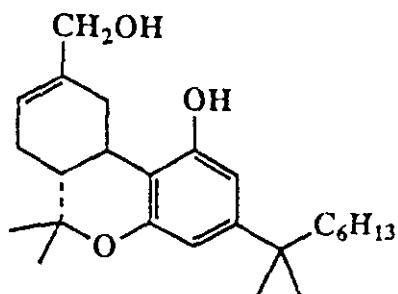
CP-55940

Más recientemente varios aminoalkilindoles (AAI) no relacionados estructuralmente con los *cannabinoides*, han demostrado tener un perfil farmacológico cannabimimético y su unión al receptor *cannabinoide*.



Win-55212-2

El 11-hidroxi- δ -8-THC-DMH (HU-210) es el *cannabinoide* más potente conocido hasta ahora. El aumento de la potencia es debido a la introducción de un grupo hidroxilo en c_{11} y a la sustitución de la cadena lateral pentilo con un grupo 1,1 dimetilheptil.



HU-210

Un aspecto importante a considerar es el diferente efecto farmacológico de los distintos isómeros de los constituyentes activos de la *marihuana*. Los (-)transisómeros del δ -9-THC y del δ -8-THC son los que tienen actividad farmacológica y son los que aparecen de modo natural en la planta. Las formas (+) son inactivas farmacológicamente (Mechoulan. et al. 1992).

Sólamete el δ -9-THC posee propiedades psicoactivas importantes. El CBN. iv. posee alrededor de 1/10 de potencia del δ -9-THC en el hombre mientras que el CBD esta desprovisto de propiedades psicomíméticas (Hollister, 1973; Pérez-Reyes, 1973). El δ -8-THC es casi equipotente con el δ -9-THC pero normalmente está presente en muy pequeñas cantidades comparado con el δ -9-THC, CBN y CBD (Hollister, 1973).

Los *cannabinoides* y muchos de sus metabolitos son compuestos altamente liposolubles. El δ -9-THC puede disolverse en solución acuosa solamente en un rango de unos $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Garret, 1974). El δ -9-THC es un compuesto fotolábil, susceptible al calor, al ácido y la oxidación puede parcialmente transformarlo en CBN (Mechoulan, 1981). Manejado correctamente el δ -9-THC es un compuesto estable y puede ser almacenado durante meses a -20°C a baja concentración disuelto en etanol. Dichas propiedades dificultan extraordinariamente la utilización y la caracterización de estos compuestos lo que explica el hecho de que hayan sido necesarios más de cincuenta años de investigación hasta que se ha conseguido clonar el gen que dirige la síntesis del receptor del δ -9-THC en el sistema nervioso central (SNC), (Matsuda et al. 1990) y el descubrimiento de la *anandamida*, el ligando endógeno que se une a dicho receptor (Devane et al. 1992).

3.- FARMACOCINETICA DE LOS CANNABINOIDES.

3.1.- Vías de administración y niveles plasmáticos

Las preparaciones de *cannabis*, y particularmente del tipo de la *marihuana* habitualmente se autoadministran por vía respiratoria fumándose, por lo que desde un punto de vista farmacológico se introducen una serie de factores incontrolables. El δ -9-THC está presente de forma variable en estas preparaciones en rangos de concentración comprendidas entre un 0.3% a más de un 3% del peso de las mismas. Asimismo se presenta en combinación variable con otros *cannabinoides*, principalmente CBN y CBD lo que podría influir en la farmacocinética. Sin embargo se ha visto que los niveles plasmáticos de δ -9-THC se encuentran en el mismo rango independientemente de que se fume puro o en forma de extracto de *marihuana* (Aguirell, 1985). Al ser fumado, la biodisponibilidad es limitada por pirólisis, por pérdida a través de la corriente inhalada, ineficacia en la absorción pulmonar y una pequeña cantidad es metabolizada en pulmón antes de pasar a la circulación sistémica (Widman et al. 1975; Halldin et al. 1984).

Aproximadamente un 20% del δ -9-THC presente en un cigarrillo de *marihuana* absorbido cuando se consume en la forma habitual (Aguirell et al. 1971). Según Lindgren et

al. (1981) la cantidad media liberada al ser fumada es de un 18%, pero los fumadores habituales obtendrían hasta un 23% mientras que en los fumadores no habituales se liberaría un 10%, lo que denota una mayor eficiencia derivada del aprendizaje de la técnica de fumar. Por otra parte parece que no hay claras diferencias en la cantidad de *cannabis* que se transfiere por la corriente inspiratoria al ser consumido como cigarrillos de *marihuana* con inhalaciones profundas. Sin embargo de esta forma puede ser importante la mayor cantidad absorbida por los pulmones (Aguirell et al. 1984) y se puede explicar que la biodisponibilidad del δ -9-THC varíe entre el 2% y el 56% dependiendo de la experiencia del fumador (Aguirell et al. 1986).

Cuando es fumado, el δ -9-THC se absorbe rápidamente, los efectos aparecen en minutos y raramente se prolongan por mas de dos o tres horas. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas tanto por vía iv. como por inhalación al ser fumado son similares, mientras que por vía oral no se alcanzan niveles máximos tan altos (Lemberger et al. 1971; Ohlsson et al. 1980).

Según Aguirell et al. (1986) inmediatamente después de fumar un cigarrillo que contiene de 10 a 20 mgr de δ -9-THC, los niveles plasmáticos son de unos 100 ngr/ml, 1 hora después 10 ngr/ml, de 1 ngr/ml 4 horas después, y de 0,1 ngr/ml hasta 72 horas mas tarde.

En otros dos trabajos (Lidgren et al. 1981; Ohlsson et al. 1982) en los que se compararon un grupo de grandes consumidores respecto a otro de consumidores ligeros, encontraron diferencias limitadas en los niveles plasmáticos y en la velocidad de desaparición tras una dosis de δ -9-THC iv., aunque había una tendencia no significativa en el grupo de grandes consumidores a tener niveles plasmáticos mas bajos. Los niveles plasmáticos despues de fumar eran aproximadamente dos veces mas altos en el grupo de grandes consumidores.

Lemberger et al. (1970) observaron que el THC desaparecía mas rápido del plasma de los fumadores crónicos (VM 27 h) respecto a los no fumadores (VM 57h).

El δ -9-THC y los extractos de *marihuana* son también activos por vía oral. La biodisponibilidad tras ser administrados por esta vía es aproximadamente de un 6%, un tercio de la que se consigue al fumar la *marihuana* (Ohlsson et al. 1980). Esto es debido fundamentalmente a que el δ -9-THC es destruido en parte por la acidez del jugo gástrico, es eliminado por el intestino y es metabolizado en un primer paso por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Por vía oral, los efectos tardan en aparecer de 30 minutos a dos horas mientras que la duración de éstos se prolonga durante más tiempo.

3.2.- Metabolismo y vías de eliminación.

El δ -9-THC se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante procesos de hidroxilación microsomal y de oxidación, dando lugar a los más de 80 metabolitos que actualmente se conocen. Estas reacciones requieren NADPH y oxígeno y son inhibidas por monóxido de carbono lo que indica que el citocromo P-450 está implicado en ellas (Bumstein y Kupffer 1971). Otros tejidos, como el intestino y el pulmón, tienen cierta capacidad de actividad metabólica (Garret y Hunt, 1977; Harvey, 1984; Widman et al. 1975). El metabolito final más importante es el ácido 11-carboxi- δ -9-THC que procede del 11-OH- δ -9-THC y se excreta conjugado en forma de glucuronatos o esteraatos.

Wall et al. (1970, 1976 y 1981) y Lemberger et al. (1970) investigaron la aparición en plasma de los primeros metabolitos tras administrar δ -9-THC marcado por vía iv. y por vía oral. Por vía iv. los niveles de 11-OH- δ -9-THC y de 8- β -OH- δ -9-THC resultaron ser bastante similares, alrededor de un 10% del nivel del δ -9-THC. Por vía oral los niveles de 11-OH- δ -9-THC y los niveles de δ -9-THC, resultaron ser equivalentes.

Alrededor de 2/3 de δ -9-THC en el hombre es eliminado por las heces y 1/3 por vía renal. Por esta vía sólo se eliminan formas conjugadas, mientras que en las heces la proporción de formas metabolizadas es pequeña siendo el 11-OH- δ -9-THC libre el mayor constituyente fecal (Hallidin et al. 1984; Wall et al. 1981). Según estos mismos autores la velocidad de excreción es muy lenta siendo eliminado el 50% en los primeros 4-5 días.

4.- FARMACODINAMICA DE LOS *CANNABINOIDES*.

4.1.- Mecanismos de acción.

Una de las mayores deficiencias en el conocimiento de la farmacología del *cannabis* es en lo concerniente a los mecanismos de acción. Hay distintos factores que han contribuido a ello. Por una parte los *cannabinoides* constituyen un grupo farmacológico aparte y aunque comparten algunas propiedades con otras drogas que actúan a nivel del SNC con ninguna lo suficiente para permitir su uso como prueba en el estudio de los mecanismos de acción. Otras dificultades son su gran liposolubilidad y el hecho de que altere cualquier sistema en el que es examinado.

4.1.1.- Interacción con componentes de membrana.

Debido a su esqueleto carbocíclico los *cannabinoides* poseen un elevado coeficiente de partición lípido/acuoso. Distintos autores (Gill y Jones, 1972 ; Roth y Willians, 1979) han encontrado una concentración entre 6.000 y 60.000 veces mayor de *cannabinoides* en biomembranas que en soluciones acuosas, lo que demuestra que éstos presentan una afinidad mucho mayor por las membranas biológicas que por el medio acuoso. Como consecuencia de los resultados anteriores, se han elaborado distintas hipótesis sobre los mecanismos de acción del δ -9-THC a nivel de las membranas de las neuronas en el SNC.

4.1.1.1.- Interacciones inespecíficas.

Una de ellas es que los *cannabinoides* podrían producir alteraciones inespecíficas en las membranas neuronales causando depresión del SNC. Así se han desarrollado numerosos estudios con sistemas artificiales de membranas o con biomembranas intactas para determinar si los *cannabinoides* producen alteraciones en ellas. Lawrence y Gill (1975) encontraron que las alteraciones moleculares que estos compuestos producen en los liposomas consisten en un aumento del desorden de la bicapa lipídica que constituye la

membrana. Este efecto se considera similar a la fluidificación de membrana, siendo cualitativamente similar al producido por los anestésicos pero cuantitativamente mucho menor. Por tanto y según estos autores dicha alteración podría explicar los efectos del *cannabis* sobre el comportamiento pero sería insuficiente para producir anestesia.

Como consecuencia distintos autores trataron de demostrar que existe una correlación directa entre el grado de fluidez de membrana producida por los distintos *cannabinoides* y su capacidad psicoactiva (Lawrence y Gill, 1975; Tamir y Lidhtemberger 1983; Bloom y Hillard, 1985, etc.). En general se puede decir que existe cierta correlación. Por ejemplo, el (-)- δ -9-THC producía una mayor fluidificación de membranas y tiene una mayor capacidad psicoactiva que el (-)- δ -8-THC, el CBN y el CBD. Sin embargo, el nabilone, el CBD y el dimetilheptyl análogo del (+)- δ -9-THC actúan como estabilizadores de membrana y mientras que los dos últimos carecen de actividad psicoactiva, el nabilone produce un efecto euforizante en humanos (Lemberger 1976).

Los cambios en la fluidez de membrana también podrían ser responsables de las alteraciones de los parámetros de unión a ligandos observados en ensayos de unión a distintos receptores asociados a proteínas G (Hillard y Bloom, 1982; Bloom y Hillard, 1985; Vaysse et al. 1987) y podrían alterar la estimulación de la adenilato ciclasa en algunas membranas (Hillard et al. 1986; Hillard et al. 1990). Por lo tanto se puede pensar que los cambios de membrana provocados por los *cannabinoides* pueden afectar e incluso ser necesarios tanto para las interacciones ligando-receptor como receptor-proteína G.

Mediante estudios del ángulo de difracción de rayos X (Mavromoustakos et al. 1990; Mavromoustakos 1991) y de la resonancia magnética nuclear para deuterio, [^2H] RMN, (Makriyannis et al. 1989) en la interacción de los *cannabinoides* con modelos de membranas, se ha demostrado que los ligandos *cannabinoides* se posicionan con el eje largo de la molécula tricíclica perpendiculares a las cadenas de lípidos y están situados en la interfase polar por la acción de los grupos hidroxilos. Estos trabajos han llevado a la hipótesis de que los ligandos *cannabinoides* deben adoptar una conformación dentro de la bicapa lipídica que les permita interactuar con el receptor del *cannabis* (Yang et al. 1991; Makriyannis y Rapaka, 1990). Este modelo asume que la interacción ocurre en la interfase

lípidos-receptor y que la interacción ligando-membrana es necesaria para la interacción ligando-receptor.

Sin embargo Houston y Howlett (1992) han conseguido solubilizar el receptor del *cannabis* a partir del cerebro de rata y basándose en evidencias cinéticas y farmacológicas (Houston y Howlett, 1993) demuestran que la actividad del ligando [³H]CP- 55940 en solución es idéntica a la que previamente se había demostrado en preparaciones de membranas de neuronas de cerebro de rata. Por lo tanto y en contra del modelo anterior demuestran que las interacciones *cannabinoides*-membrana no son necesarias para la interacción ligando-receptor.

4.1.1.2.- Interacciones específicas.

Existen distintos componentes de membrana con los que el *cannabis* podría interactuar directamente. Se ha demostrado que el tratamiento con δ -9-THC puede producir una disminución de colesterol en el cerebro de rata (Sakar y Ghosh, 1975). Bruggeman y Melchior, (1983) estudiaron la interacción del δ -9-THC con distintos fosfolípidos de membrana y postularon que el *cannabis* podría producir fosfolípidos complejos que a su vez podrían estar regulados por la concentración de colesterol.

Otros trabajos demuestran que el consumo de *cannabis* altera la concentración de fosfolípidos en plaquetas (Kalofoutis et al. 1980), eritrocitos (Kalofoutis y Kalofoutis, 1979), plasma y en leucocitos (Koutselinis et al. 1978).

4.1.2.- Alteraciones de enzimas.

Numerosos trabajos demuestran que los *cannabinoides* pueden alterar distintos enzimas, siendo especialmente interesantes aquellas relacionadas con la transducción de señales en la membrana celular como son: Adenilato ciclasa, ATPasa y fosfodiesterasas.

4.1.2.1.– Adenosina Trifosfatasa (ATPasa).

Existe un acuerdo de que en general, los *cannabinoides* producen una inhibición de todas las ATPasas a distintas concentraciones. La relación es muy poco específica entre el tipo de *cannabis* y el tipo de enzima y parece que no existe una correlación con el grado de psicoactividad que se produce, (Laurent et al. 1974; Toro-Goyco, 1978).

4.1.2.2.– Adenilato Ciclasa y Fosfodiesterasa.

Quizás el descubrimiento de que los *cannabinoides* inhiben la adenilato ciclasa, y de que tal inhibición no se produzca a través de ningún otro receptor conocido, sea la primera evidencia importante de que los *cannabinoides* actúan a través de su propio receptor.

Howlett (1984) demostró que el δ -9-THC y el desacetyllevonantradol (DALN), un análogo del THC activo a nivel del SNC, inhiben la actividad de la adenilato ciclasa en un cultivo de células de neuroblastoma, tanto en condiciones basales como tras ser estimulada la producción de cAMP. Además se comprobó que la inhibición de la adenilato ciclasa era dosis dependiente, estereoselectiva y específica de los *cannabinoides* psicoactivos (Howlett y Fleming, 1984; Howlett, 1987).

La inhibición de la adenilato ciclasa producida por agentes cannabinomiméticos a concentraciones menores a 1 μ M es similar a la producida por agentes muscarínicos en que ambas son dependientes del Mg⁺⁺ y del GTP (Howlett, 1985) y pueden ser bloqueadas por la toxina pertussis (Howlett, 1986). Este último dato está a favor de que los *cannabinoides* inhiben la adenilato ciclasa a través de una proteína G asociada al receptor.

Posteriormente (Dill y Howlett, 1988) demostraron que la exposición crónica a *cannabinoides* produce desensibilización reversible de sus receptores de una forma similar a otras hormonas o neuromoduladores que actúan a través de receptores asociados con la adenilato ciclasa. La inhibición de la acumulación de cAMP es concentración dependiente, comienza con una incubación de 0.01 μ M y fue completa con 1 μ M de DALN. En este

trabajo se comprobó que la desensibilización producida no es consecuencia de ningún proceso tóxico que altere la proliferación celular, viabilidad y contenido en proteínas, sino que realmente es un proceso de adaptación celular. Este trabajo aportó una explicación bioquímica al fenómeno de la tolerancia a los compuestos *cannábicos* a nivel celular.

Bidaut–Russell et al. (1990) trataron de evaluar la modulación del cAMP por drogas de acción *cannabinoides* en regiones de cerebro de rata que poseen alta concentración de receptores para el *cannabis* (hipocampo, cerebelo, cortex y estriado) llegando a las siguientes conclusiones:

– Las drogas *cannabinoides* reducen la formación de cAMP estimulada por Forskolin y otros neuromoduladores estimulantes de la producción de cAMP en hipocampo, cortex frontal y estriado. En cerebelo la respuesta es bifásica, de modo que a concentraciones entre 1 y 10 nM de DALN, se produce una reducción significativa de la producción de cAMP; mientras que a concentraciones de DALN de 100 nM y 1 μ M se producen aumentos de cAMP que no son significativos respecto al control.

– Los receptores *cannabinoides* no son sensibles a los distintos neuromoduladores conocidos con capacidad de estimular la producción de cAMP. Esto estaría en contra de una posible interacción alostérica entre los receptores del *cannabis* y los receptores de los neuromoduladores estudiados.

– La inhibición en la producción de cAMP no se vió afectada por la presencia de inhibidores de la ciclooxigenasa, indometacina, excepto en cerebelo donde el aumento de cAMP en presencia de 1 nM de DALN se redujo significativamente con la adición de indometacina. Quizás un producto de la ciclooxigenasa (prostaglandinas) podría estimular la síntesis de cAMP en cerebelo.

– El aumento de cAMP producido por el VIP es atenuado por el DALN en hipocampo, estriado y cortex, lo que sugiere la posibilidad de que existan receptores del *cannabis* en una subpoblación de las células que respondan al VIP.

- El efecto del DALN de inhibir el aumento de cAMP producido por la estimulación β -adrenérgica en cerebelo y en el cortex sugiere que estas células tienen ambos tipos de receptores.

Más recientemente (Schatz et al. 1992) han demostrado que el δ -9-THC inhibe la actividad de la adenilato ciclasa en células de bazo de ratón, lo que sugiere la existencia de un posible receptor *cannabinoide* asociado al sistema inmune.

4.1.3.- Efectos sobre las prostaglandinas.

El pretratamiento con indometacina disminuye el aumento de prostaglandinas inducido por el δ -9-THC. Además disminuye de forma significativa la sensación subjetiva "high" y el aumento de la frecuencia cardiaca y es capaz de abolir las alteraciones en la percepción del paso del tiempo. En cambio no mejora las alteraciones de memoria (Pérez Reyes et al. 1991). De este trabajo podemos deducir que los procesos de síntesis y liberación de prostaglandinas intervienen en la mediación de algunos de los efectos más importantes de los *cannabinoides*.

El δ -9-THC es un agente liberador de ácido araquidónico (Chaudry 1988; Reichman et al. 1987 y 1988). La estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa es bloqueada por un inhibidor de la ciclooxigenasa, implicando que las prostaglandinas sintetizadas en respuesta a los *cannabinoides* puedan ser estimulantes de la adenilato ciclasa (Hillard y Bloom, 1983). Todo ello hace suponer una estrecha relación entre las prostaglandinas y la acción de los *cannabinoides*. Relación que se ha demostrado recientemente al descubrirse el ligando endógeno del receptor de los *cannabinoides*, que ha resultado ser un derivado del ácido araquidónico (Devane et al. 1992).

4.1.4.- Receptores y ligando endógeno.

Se ha demostrado que los *cannabinoides* inhiben la actividad de la adenil ciclasa *in vitro*, en membranas de células de neuroblastoma N18TG2 y de células híbridas de NG108-15 de neuroblastoma y de glioma (Howlet et al. 1986). Estas células también contienen receptores de opioides y receptores muscarínicos, pero los efectos de los *cannabinoides* no son inhibidos por los antagonistas de estos tipos de receptores. La inhibición de la adenil ciclasa es específica y estereoselectiva para los *cannabinoides* psicoactivos, ya que el *cannabidiol* y el *cannabinol* producen poca respuesta.

Mediante autorradiografía se ha demostrado que existe una distribución heterogénea de los receptores que se conserva en distintas especies de mamíferos, incluidos los humanos. Las concentraciones más altas de todo el cerebro se ven en los núcleos eferentes de los ganglios basales (globus pálido, núcleo entopeduncular y sustancia negra porción reticular, SNr), en cerebelo, las capas más internas del bulbo olfatorio y algunas zonas del hipocampo (CA3 y gyrus dentatus). Son igualmente altas en estriado dorsolateral, cortex cerebral y otras porciones del hipocampo, sin embargo son moderadas en el estriado ventromedial incluyendo al núcleo accumbens. Las concentraciones más altas se dan en la SNr en humanos, ratas y monos rhesus. Concentraciones muy bajas en el tálamo, tronco del encéfalo, incluyendo todos los grupos neuronales que contienen monoaminas y médula espinal (Herkenham et al. 1990 y 1991; Herkenham, 1992). Además en las áreas de mayor densidad se ha visto que el número de receptores, mayor de 1 pg/mg de proteína, excede al de neuropéptidos y es equivalente a los receptores benzodiazepínicos corticales, dopaminérgicos en estriado, y glutamatérgicos (Herkenham, 1992). Estudios de densitometría han confirmado esta distribución que por otro lado se correlaciona muy bien con algunos de los efectos farmacológicos de los *cannabinoides*, por ejemplo, alteraciones cognitivas (disminución de la capacidad asociativa, fragmentación del pensamiento, confusión, alteración de la memoria reciente) en relación con altas concentraciones en hipocampo y cortex; alteraciones del movimiento en relación con una alta densidad en axones y en terminales de neuronas estriatales gabérgicas de los ganglios basales y en células granulares glutamatérgicas del cerebelo; y baja toxicidad, probablemente en relación con la ausencia de receptores en el tronco cerebral donde están las áreas de control de las

funciones cardiovascular y respiratoria, que explicaría que altas dosis de δ -9-THC no sean letales (Herkenham, 1992).

Matsuda et al. (1990) consiguieron la clonación y expresión del gen que dirige la síntesis del receptor del *cannabis* en el cortex cerebral de rata. La estrategia seguida, denominada farmacología inversa, consiste en la clonación y expresión de genes cuyos productos deben producir las acciones fisiológicas del receptor buscado. En este caso, fundamentados en datos previamente demostrados, se buscaba un receptor ligado a la proteína G que actuase en el cerebro y en líneas celulares neurales, y que tuviese una acción inhibitoria sobre la actividad de la adenilato ciclasa que fuese dosis dependiente y estereoselectiva (Howlett y Fleming, 1984; Howlett, 1985; Howlett et al. 1986; Devane et al. 1986). Además dicho receptor debía responder más a los *cannabinoides* psicoactivos que a los no psicoactivos (Howlett 1987). Otro dato importante, la distribución del mRNA para el receptor del *cannabis* en el cerebro es paralela a la distribución de los receptores (Matsuda, 1990).

Por otra parte se ha conseguido clonar una secuencia de nucleótidos de origen humano cuyo producto (HGMP08) cumple todas las características de un receptor asociado a una proteína G (Gerard et al. 1990). Es importante señalar que existe una homología de un 97.3% entre el HGMP08 y el receptor clonado por Matsuda et al. (1990). Posteriormente (Gerard et al. 1991) probaron la existencia de receptores de *cannabinoides* en tejido de testículo humano (BS/08) y demostraron inhibición estereoselectiva de la acumulación de cAMP estimulada por forskolin en células de ovario de hamster chino transfectas con dichos receptores.

Trabajos más recientes (Schatz et al. 1992; Kaminski et al. 1992) demuestran que el δ -9-THC es capaz de inhibir la acumulación de cAMP estimulada por forskolin en células de bazo de ratón, que dicha modulación es estereoselectiva, que el [3 H]CP-55940 se une con gran especificidad a dichas células donde además encuentran mRNA para el receptor del *cannabis*. Con todos estos datos sugieren la existencia de un receptor *cannabinoides* que estaría ligado al sistema inmune y proponen un mecanismo bioquímico por el que los *cannabinoides* podrían interactuar con dicho sistema.

Por otra parte (Felder et al. 1992) han demostrado que los *cannabinoides* actúan de modo receptor dependiente y de modo receptor independiente en la misma célula. Para ello han utilizado células de ovario de hamster chino y fibroblastos. A las primeras se les transfirió clones del receptor humano del *cannabis* y a las segundas clones del receptor de rata y se utilizaron como control células desprovistas de receptores. Los agonistas *cannabinoides* provocan una disminución de la acumulación de cAMP sólo en células que exhiben receptores y para ello requieren una concentración de rango nanomolar. Otros efectos como la liberación de ácido araquidónico y la movilización de calcio intracelular se produjeron en ambos tipos de células. Además demostraron la estereoselectividad de los agonistas *cannabinoides* para la unión a receptores y la inhibición del cAMP, pero no para la liberación de ácido araquidónico ni para la movilización de calcio intracelular.

Recientemente (Devane et al. 1992) en una prueba de ligandos endógenos para receptores de *cannabis*, han identificado y aislado un derivado del ácido araquidónico en cerebro porcino, Araquidoniletanolamida, al que han denominado *anandamida*. Este compuesto inhibe la unión específica del *cannabis* a membranas de sinaptosomas de forma similar a como lo hacen ligandos competitivos y produce una inhibición concentración-dependiente de la respuesta de contracción evocada eléctricamente en vasos deferentes de ratón, un efecto característico de los *cannabinoides psicotrópicos*. Todo esto sugiere que la *anandamida* puede funcionar como un ligando endógeno para el receptor del *cannabis*. Además en este trabajo se apunta la posibilidad de que la *anandamida* se produzca a través de una vía metabólica del ácido araquidónico que todavía no estaría caracterizada y cuyos productos, al menos en parte, podrían actuar vía receptor del *cannabis*.

4.2.- Niveles plasmáticos y efectos de los *cannabinoides*.

Galander et al. (1972) estudiaron un grupo de fumadores y vieron que se producía un pico en los niveles plasmáticos de δ -9-THC a los quince minutos paralelamente a un incremento en la frecuencia cardiaca. Ambos declinaban rápidamente, mientras que los efectos subjetivos psicológicos comenzaban más tarde pero permanecían más tiempo. Desde

entonces se ha intentado correlacionar los niveles de δ -9-THC y de su metabolito 11-hidroxi- δ -9-THC con los efectos psicológicos subjetivos, memoria, frecuencia cardiaca y pruebas de ejecución.

Hollister et al. (1981) intentaron correlacionar el grado de intoxicación con la velocidad de pulso y la inyección conjuntival tras la administración de δ -9-THC por vía oral, iv., y por inhalación. Encontraron una relación modesta cuando la vía de administración era iv., algo mejor cuando se administraba por vía oral y mejor cuando se consumía fumando. Por otra parte había sujetos que experimentaban muy poco "high" (sensación subjetiva de placer) a pesar de los niveles plasmáticos de δ -9-THC y sin embargo otros experimentaban un "high" pronunciado a pesar de tener niveles mas bajos de δ -9-THC. En este trabajo demostraron que el tiempo que tardaban en alcanzar el "high" tanto por vía iv. como fumando así como las curvas plasmáticas en los mismos sujetos era similar. Por vía oral el "high" tarda mas tiempo en alcanzarse y con unos niveles plasmáticos mas bajos (alrededor de 6 ng/ml). Este estudio demostró asimismo, que aunque existía una cierta correlación entre los niveles δ -9-THC y el "high", había también una gran variación individual en los valores. En cuanto al enrojecimiento conjuntival, era máximo a los diez minutos tanto por via iv. como fumando y por via oral el máximo enrojecimiento coincidía con el pico de δ -9-THC en plasma. En general el enrojecimiento permanecía mientras los niveles de δ -9-THC en plasma estaban por encima de 5 ng/ml. En cuanto a la frecuencia cardiaca, en el mismo trabajo después de administrar por via iv., una dosis de 5 mg/kg de δ -9-THC, esta aumentaba en una media de 40 por minuto con unos niveles plasmáticos de unos 100 ng/ml.

El descubrimiento del metabolito 11-OH- δ -9-THC llevó a pensar que el retraso de los efectos psicológicos se podía deber a la lenta formación del metabolito activo. Sin embargo se comprobó que al administrar 11-hydroxi- δ -9-THC iv. el "high" aparecía con un retraso similar al que se produce al administrar δ -9-THC. El metabolito activo no proporciona un "high" instantáneo y tiene un perfil farmacocinético similar (Lemberger et al. 1972; Pérez-Reyes et al. 1972).

Menkes et al. (1991) realizaron un trabajo con voluntarios en el que tratan de correlacionar el grado de intoxicación subjetiva, con la frecuencia cardiaca y los niveles de δ -9-THC en saliva. Este estudio presenta una correlación significativa entre el δ -9-THC en saliva y el grado de intoxicación subjetiva en fumadores experimentados después de fumar un cigarrillo con 11 mg de δ -9-THC aproximadamente.

5.- EFECTOS FARMACOLOGICOS Y DE COMPORTAMIENTO EN MODELOS ANIMALES DE EXPOSICION A PREPARADOS DE CANNABIS.

Los *cannabinoides* psicoactivos producen un mezcla de efectos estimulantes y efectos depresores en animales. Entre los primeros se incluyen hiperreactividad a estímulos auditivos y táctiles, y entre los segundos hipocinesia y catalepsia. Los efectos depresores del SNC de los *cannabinoides* difieren de la depresión producida por barbitúricos, tranquilizantes mayores y otros depresores del SNC, en que durante el periodo depresivo se produce un estado de hiperreflexia o hiperestimulación. Los *cannabinoides* también afectan a la postura, empeoran la coordinación y pueden producir varios tipos de conducta estereotipada (Pertwee, 1992).

Según Dewey (1986) a dosis bajas se producen cambios de comportamiento caracterizados por ser una mezcla de efectos de tipo estimulante y de tipo depresor de la actividad psicomotora, y a altas dosis se producen cambios predominantemente de tipo depresor.

Sieber et al. (1981) estudiaron el efecto del *cannabis* en el comportamiento social en ratones. Observaron como una dosis de extracto de *hachish* que contenía 20 mgr. de δ -9-THC/Kg producía un debilitamiento en la posición del ratón dominante y comprobaron que se producía un efecto de tolerancia con la tercera dosis. Además si se administraba la misma dosis de extracto a los tres ratones del grupo no se producían cambios en la dominancia.

Sassenrath (1983) realizó un estudio similar en monos, a los que administró una dosis diaria de 2,4 mgr/Kg de δ -9-THC a los monos dominantes en un grupo y a los

subordinados en otros. Entre los efectos agudos se produjo un aumento de la irritabilidad que los experimentadores atribuyeron al estrés. La administración prolongada provocó una disminución en el juego, un aumento de la actividad no social y un aumento de autoactividad.

Burgess et al. (1980) realizaron un trabajo con monos a los que administraron δ -9-THC crónicamente. La administración a una parte de ellos provocó una disminución de las distancias en todos. Los efectos se produjeron tanto con tratamiento agudo como crónico e incluso persistieron tras la finalización del tratamiento. En este caso, al contrario que en el trabajo anterior, una disminución de la agresividad facilitaría el aumento de la actividad social en todos los monos del grupo.

Alves et al. (1973) administraron dosis de 5 a 40 mgr/Kg de δ -9-THC y extractos alcohólicos de *marihuana* a ratas que habían sido privadas de sueño REM. Observaron que se producía un aumento de la agresividad y que los efectos se prolongaban durante más de cuatro horas. Los autores concluyeron que dependiendo de las condiciones de los animales, los efectos podían ser opuestos, ya que el δ -9-THC que normalmente produce depresión de la actividad en ratas, cuando éstas son previamente estresadas los efectos son de un aumento de la agresividad y de la irritabilidad.

Carlini et al. (1972) en un trabajo en el que administraban cannabis a ratas deprivadas de comida durante 20 horas, comprobaron que se producía un gran aumento de la agresividad.

Hine et al. (1975) observaron que la administración de naloxona a ratas morfino dependientes pretatadas 60 minutos antes con δ -8-THC ó δ -9-THC, producía actividad locomotora en círculos. Dicha actividad se atenuaba con la administración de haloperidol y no con la administración de prometazina.

Tulanay et al. (1982) hallaron que el efecto depresor del δ -9-THC sobre la actividad motora espontánea en ratas era parcialmente reversible con la administración de naloxona (5 mg/kg i.p.).

Pickens (1981) en un trabajo con ratones demostró que los efectos depresores del *cannabis*, δ -9-THC y CBD sobre la actividad locomotora, se atenuaban con la administración de ácido acetil salicílico y que a su vez dicha atenuación era reversible con la administración de PGE2.

Duncan y Dagirmanjian (1979) observaron actividad en círculos contralateral tras inyectar carbacol directamente en el núcleo septal lateral izquierdo poco después de una inyección intraperitoneal de δ -9-THC. Cuando ambos compuestos se administraron por separado no se produjo dicha actividad.

De Souza y Neto (1978) en un trabajo realizado con ratas privadas de sueño REM y tratadas con *marihuana* crónicamente, demostraron que la administración de drogas anticolinérgicas producía una disminución de la conducta agresiva de forma significativa. Esta disminución fue dosis dependiente necesitándose dosis de atropina de al menos 50 mg/kg.

Jones et al. (1975 y 1976) vieron que la administración de δ -9-THC tenía un efecto depresor sobre la locomoción, rearing (ponerse en pie), grooming (aseo), y actividad exploratoria. La administración de fisostigmina provocaba un aumento de dicha actividad y la administración de ambas provocaba un antagonismo mútuo.

Pryor et al. (1978) demostraron que existe un efecto antagonista mútuo entre el efecto depresor del δ -9-THC y el efecto estimulante de la cocaína sobre la actividad locomotora en ratas. Además encontraron que la nicotina aumentaba el efecto depresor del δ -9-THC pero en cambio no afectaba la capacidad del δ -9-THC de empeorar la ejecución de un test de respuesta condicionada de evitación. En un estudio previo estos mismos autores demostraron que el δ -9-THC y el clordiazepóxido tenían un efecto aditivo sobre la depresión de la actividad locomotora en ratas.

Grunfeld y Edery (1969) demostraron que la disminución de la actividad locomotora espontánea provocada por la administración de δ -8 ó δ -9-THC, en monos rhesus, podía ser totalmente reversible con la administración de anfetamina.

Consroe et al. (1975 y 1976) realizaron trabajos en los que la administración de metaanfetamina revertía los efectos depresores que el *cannabis* provocaba sobre la conducta exploratoria en conejos.

Lew y Richardson (1981) observaron que las ratas tratadas con δ -9-THC tendían a dar círculos hacia atrás y que dicho efecto se podía atenuar con anfetamina.

Sabelli et al. (1974) en trabajos con grupos de ratones encontraron que el pretratamiento con pargylina o nialamida, producía un refuerzo muy importante del efecto excitador inducido por el δ -9-THC, provocando saltos, carreras y vocalización ("popcorn effect"). Los efectos estimulantes aumentaban al inyectar 2-feniletilamina poco después del δ -9-THC. En estos trabajos, ni la p-clorofenilalanina ni la α -metil-p-tirosina prevenían el "popcorn effect". También observaron que la pargylina aumentaba el efecto estimulante del δ -9-THC en conejos.

Carder y Deikel (1976) en un experimento en ratas con electrodos implantados bilateralmente en la región hipotalámica bilateral, demostraron que el pretratamiento con nialamida inducía un aumento, en respuesta al THC, de la velocidad de presión de una barra para autoestimulación eléctrica. Por separado la nialamida tenía muy poco efecto sobre la autoestimulación y el δ -9-THC tenía un efecto depresor.

Musty et al. (1976) realizaron un trabajo con ratas privadas de sueño REM. La administración de 6-OHDA producía un aumento de la conducta agresiva provocada por la administración previa de *marihuana*. La inyección de DA empeoró ésta conducta, en cambio la inyección de NA en el mismo ventrículo produjo una disminución significativa de dicha conducta agresiva. Los autores concluyeron que la *marihuana* provocaría un aumento de sensibilidad del sistema dopaminérgico y en cambio una inhibición del sistema noradrenérgico lo que llevaría a un aumento de agresividad.

Sakurai et al. (1985) encontraron que ratas a las que había administrado previamente 6-OHDA unilateralmente en la sustancia negra, mostraban una asimetría postural unilateral

o giraban en círculos ipsilateralmente cuando se les administraba δ -9-THC por vía sistémica tres semanas más tarde. Dicha conducta podía ser abolida con haloperidol.

Ferri et al. (1981) comprobaron que la conducta estereotipada (movimientos rítmicos de cabeza, mordisqueo y olfateo), e hiperreactividad (hipersensibilidad al ser tocadas) que es provocada por la administración de *cannabis* en ratas, puede ser atenuada por apomorfina y por el pimozide. La atropina atenuaba las estereotipias pero no la hiperactividad.

Conty y Musty (1984) en estudios de comportamiento con ratas demostraron que la inyección directa de δ -9-THC en núcleo accumbens incrementaba la actividad locomotora.

En general la mayor parte de los trabajos realizados con animales en laboratorio demuestran que la administración de *cannabis* induce agresividad, y en animales sometidos a situaciones estresantes (deprivación de sueño REM, de alimentos, etc..) la potencia. Existe evidencia para la implicación de numerosos neurotransmisores (véase apartado II-8).

6.- TOLERANCIA.

En general, se puede decir que la mayor parte de los datos demuestran claramente que el consumo prolongado de *cannabis* produce el desarrollo de tolerancia a la mayor parte de los efectos farmacológicos de la *marihuana* tanto en humanos como en modelos animales de experimentación.

El desarrollo de tolerancia tanto a los efectos farmacológicos como a los psicológicos tras un consumo prolongado ha sido estudiado por distintos autores (Pérez-Reyes et al. 1974; Hunt y Jones, 1980; Hollister, 1979).

Hunt y Jones (1980) estudiaron la influencia de la administración prolongada de δ -9-THC por vía oral sobre la farmacocinética y el metabolismo del δ -9-THC en el hombre. Para ello administraron ^{14}C - δ -9-THC iv. antes y después de dos semanas de consumir

δ -9-THC. Sólomente encontraron que se producía un ligero aumento en el aclaramiento del plasma, permaneciendo el resto de parámetros farmacocinéticos invariables y concluyeron que el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares y psicológicos producidos por el δ -9-THC no se podían explicar por cambios en la disponibilidad de la droga. McMillan et al. (1970) observaron que tras la administración de δ -9-THC a palomos se producía una inhibición de una respuesta condicional y como tras la administración repetida de δ -9-THC, dicha respuesta tendía a desaparecer.

McMillan et al. (1973) y Dewey et al. (1973) demostraron que el desarrollo de tolerancia a los efectos farmacológicos del *cannabis*, no eran debidos a una alteración en la absorción o del metabolismo, ni tampoco a una variación en los niveles de δ -9-THC o de sus metabolitos mayores en sangre o en el cerebro, sino que era una verdadera tolerancia farmacodinámica.

Dewey et al. (1976) en un estudio con ratas y ratones que habían desarrollado tolerancia de comportamiento después de un tratamiento crónico con δ -9-THC comprobaron que tampoco había cambios en los niveles cerebrales ni en la distribución subcelular.

Una característica de la tolerancia producida por el δ -9-THC es su larga duración después de que se ha dejado de administrar la droga. Por ejemplo, después de inyectar δ -9-THC a perros durante 8 días y tras 11 días de no hacerlo, una nueva dosis que produce cambios en perros no consumidores apenas los produce en aquellos a los que previamente se les había administrado la droga (Dewey 1986).

7.- DEPENDENCIA.

No es fácil determinar la dependencia bien física, bien psicológica, de una droga determinada en consumidores humanos debido a toda una serie de factores sociales y legales y a que habitualmente los consumidores de drogas no lo son de una sola sino de varias al mismo tiempo. De aquí se deduce la importancia de la experimentación animal para el

estudio e investigación de las drogodependencias. Una de las estrategias más utilizadas consiste en la exposición continua a la droga que se quiere estudiar, la suspensión de la misma, la observación de la aparición de signos de retirada (abstinencia) y la reversibilidad de los mismos al reintroducir la droga.

Según Dewey (1986) y Abood y Martin (1992) no se ha demostrado de forma concluyente que los *cannabinoides* produzcan dependencia. Al revisar algunos de los trabajos más importantes realizados sobre este tema, varios autores afirmaban encontrar cambios de comportamiento importantes tras el cese agudo del consumo de *cannabis*, sin embargo al reintroducir la droga no se interrumpen tales cambios. En otros casos en los que se cumple esta condición no se ha podido replicar en otros laboratorios o cuando se han empleado otras vías de administración. Sería muy importante desarrollar un antagonista específico del δ -9-THC ya que serviría, entre otras cosas, para comprobar si en efecto se produce dependencia física tras el consumo crónico de *cannabis*. Respecto a los modelos de autoadministración de drogas, indicadores de dependencia psicológica o de abuso potencial, según los mismos autores no se ha conseguido desarrollar modelos experimentales de autoadministración con *cannabis*.

8.- NEUROQUIMICA DE LOS CANNABINOIDES. EFECTOS SOBRE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISION.

Los efectos más importantes de los *cannabinoides* son sobre el SNC por lo que se ha investigado intensamente la implicación de los distintos sistemas de neurotransmisión. Existen evidencias de que los efectos psicotrópicos de los *cannabinoides* son mediados por varios neurotransmisores o neuromoduladores, fundamentalmente por NA, DA, serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), ácido gammaaminobutírico (GABA), histamina, péptidos opiáceos y prostaglandinas (PGs) (Pertwee 1990).

Es importante señalar en este punto que muchos de los datos que conocemos se deben a trabajos en los que interaccionan dos o más drogas por lo que a la hora de interpretar los resultados debemos tener en cuenta una serie de factores. Por ejemplo

algunas de las interacciones observadas pueden ser debidas a interferencias de una de las drogas con la absorción, distribución o eliminación de la otra. Esto es especialmente importante para los datos obtenidos en experimentos con *cannabis*. Así el CBD, que no tiene efecto psicotrópico y que habitualmente está presente en las preparaciones de *cannabis*, se sabe que es un importante inhibidor del metabolismo de drogas a nivel del citocromo microsomal hepático P450 (Burke et al. 1984; Bornheim y Correia, 1989 y 1990; Narimatsu et al. 1990). En segundo lugar (Agarwal et al. 1989) afirma que el *cannabis* aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

8.1.- Sistema de neurotransmisión monoaminérgico.

Maitre et al. (1970) en un trabajo en el que inyectaron dosis de δ -9-THC de 10-100 mg/kg a ratas, encontraron que no se alteraban los niveles cerebrales de DA y NA pero en cambio si aumentaba la velocidad de síntesis de ambas.

Bloom et al. (1978 y 1980) administraron por vía iv. dosis de δ -9-THC de 1 a 16 mg/kg. El resultado fue que se produjo un aumento en la velocidad de síntesis de DA y NA en el cerebro de ratón.

Mazurkiewicz y Filezewski (1973) comprobaron que tras la administración de una dosis diaria de 2 mg/kg de THC de forma crónica a ratas no se producían alteraciones en los niveles de DA y NA tanto a nivel glandular como a nivel cerebral. Sin embargo se producía un aumento significativo de la síntesis de CAs a nivel glandular y a nivel cerebral.

En un trabajo posterior (Bloom, 1982) con una preparación de sinaptosomas, demostró que el δ -9-THC también aumentaba la síntesis de CAs *in vitro* y que tal aumento se debía a un efecto directo del *cannabis*.

Patel et al. (1985) en un trabajo en el que administraron una dosis diaria de 3 mg/kg de δ -9-THC durante 25 días, observaron cambios en los niveles de CAs. La NA disminuía en el área preóptica, en hipotálamo mediobasal y en plasma. La epinefrina disminuía en

plasma e hipotálamo mediobasal y los niveles de DA y DOPAC aumentaban en el hipotálamo mediobasal.

Howes y Osgood (1974) observaron que el δ -9-THC en una preparación de sinaptosomas de cerebro de ratón producía una disminución de la captación y un aumento de la liberación de DA marcada. Estos mismos autores demostraron que la administración de δ -9-THC aumentaba los niveles en estriado de HVA y ácido DOPAC en animales tratados previamente con l-dopa, pero no los aumentaba en los controles. Concluyeron que el δ -9-THC alteraba la distribución interneuronal de DA sin alterar los enzimas que intervienen en su metabolismo.

Bracs et al. (1975) no encontraron cambios en los niveles cerebrales de NA, DA y 5-HT en ratas tras la administración oral de 20 mg/kg de δ -9-THC. Tampoco encontraron cambios en áreas específicas como neostriado, hipotálamo, tálamo, cerebelo y médula espinal.

Banerjee et al. (1975) demostraron que el δ -9-THC, inhibía la captación de NA y 5-HT en una preparación de sinaptosomas de hipotálamo. También inhibían la captación de DA en sinaptosomas de estriado.

En estudios *in vivo* con microdiálisis cerebral (Taylor et al. 1988) demostraron que la administración de δ -9-THC aumentaba la liberación de DA en el cuerpo estriado. Chen et al. (1990a,b) estudiaron los efectos de la administración aguda de δ -9-THC sobre el flujo extracelular de DA y sus metabolitos en núcleo accumbens y en cortex prefrontal medial de ratas. Encontraron que tanto la administración de 0.5 como la de 1 mg/kg de δ -9-THC aumentaban de modo significativo el flujo basal de DA. Sin embargo no se producían cambios significativos en las concentraciones de DOPAC ó de HVA. La administración de naloxona atenuaba significativamente el aumento del flujo basal de DA. Además comprobaron que el aumento del flujo es calcio dependiente de modo que una perfusión libre de calcio inhibía dicho aumento.

Estos hallazgos concuerdan con estudios *in vitro* que demuestran que el δ -9-THC aumenta la síntesis y liberación de DA en sinaptosomas (Poddar y Dewey, 1980; Bloom, 1982). También están de acuerdo con otros trabajos (Banarjee et al. 1975; Johnson et al. 1976; Hershkowitz y Szechtman, 1979) en los que demuestran que el δ -9-THC inhibe la captación de DA en sinaptosomas. Del mismo modo estaría en la línea de los hallazgos realizados por Sakurai et al. (1985) en modelos animales con denervación nigroestriatal unilateral en los que el δ -9-THC provoca actividad ipsilateral en círculos, un efecto típico de los drogas que aumentan la concentración de DA en los terminales nerviosos del estriado, como la anfetamina, en tests de comportamiento.

Por otra parte, es importante señalar que el aumento de DA en el cuerpo estriado o en el núcleo accumbens no es un efecto directo del δ -9-THC sobre las neuronas dopaminérgicas, ya que no parece que haya receptores para el *cannabis* en los cuerpos celulares dopaminérgicos o en los terminales nerviosos en la SNc, CE o NAc (Herkenham et al. 1991). En línea con esta idea, está el hecho de la capacidad que tiene el δ -9-THC de aumentar el flujo extracelular de DA es antagonizada por la naloxona (Chen et al. 1990a).

En conjunto parece claro que el δ -9-THC produce un efecto sobre el sistema aminérgico central caracterizado por un incremento en la síntesis de CAs. De todas formas es dudoso que un sólo efecto neuroquímico pudiera explicar los cambios de comportamiento que se producen en los distintos modelos animales de experimentación o de los efectos psicomiméticos en el hombre. Seguramente el δ -9-THC, al igual que otras drogas que alteran el comportamiento, produce un cambio en el control homeostático de numerosos mecanismos neuroquímicos.

8.2.- Aminoácidos: GABA y Glutamato.

Es importante recordar en este punto que los receptores para *cannabis* se encuentran en neuronas gabérgicas del estriado (Herkenham, 1991) o glutamaérgicas en cerebelo e hipocampo (Herkenham, 1992).

Banerjee et al. (1975) demostraron que el δ -9-THC inhibía la captación de GABA en una preparación de sinaptosomas de cortex frontal.

El δ -9-THC puede aumentar el turnover de GABA en ciertas areas cerebrales en ratas como la SN y septum, pero no en el CE o NAc (Pertwee, 1990).

9.- EFECTOS PSICOPATOLOGICOS DEL *CANNABIS*.

El consumo del *cannabis* puede dar lugar directamente a distintas alteraciones psicopatológicas: Estados paranoides agudos, reacciones de pánico agudas, delirio tóxico o un estado agudo de manía. El hecho de si puede provocar directamente estados depresivos o de tipo esquizofreniforme, de si puede conducir a una sociopatía o incluso a provocar un síndrome amotivacional es motivo de controversia según los distintos autores (Hollister et al. 1986). Para este mismo autor, del dato de que los consumidores de *cannabis* tengan niveles más altos de problemas psicopatológicos no se puede inferir una relación causal e incluso cree que los problemas psicopatológicos anteceden y predisponen al consumo del *cannabis*.

Para Halikas et al. (1972 y 1983) si se tomaran en cuenta los antecedentes de los trastornos de conducta, problemas escolares y asociación con el consumo de otras drogas, sería más difícil relacionar directamente el consumo de *cannabis* con el deterioro psicopatológico.

9.1.- Reacción de pánico aguda.

Es probablemente la reacción adversa más frecuente. Entre un tercio de los consumidores en unos trabajos, y uno de cada cinco en otros, tienen experiencias de ansiedad, confusión, y otros efectos displacenteros tras el consumo de *cannabis*. Este tipo de reacción no siempre está asociada con una falta de familiaridad con la droga y con mucha frecuencia se presentan en consumidores habituales (Annis et al. 1973). Sin embargo, el convencimiento general entre los distintos autores es que este tipo de reacciones ocurre

sobre todo entre consumidores relativamente inexperimentados, cuando las dosis son altas, y entre los consumidores de mayor edad (Halikas et al. 1974).

En este tipo de reacciones los sujetos afectos se encuentran angustiados porque tienen la sensación de una absoluta pérdida de control. Son generalmente reacciones de tipo autolimitadas y pueden responder a una intervención psicológica tranquilizadora. Raramente se requiere el uso de sedantes debido al efecto inherente de la droga tras un periodo inicial de estimulación. Otras veces se dan reacciones de tipo disociativo pero éstas son rápidamente reversibles.

Los trastornos de despersonalización pueden ser más duraderos y recurrentes y se parecen algo a los "flashbacks" producidos por alucinógenos (Szimanski, 1981).

9.2.- Delirio tóxico.

Generalmente son reacciones producidas tras el consumo de dosis muy altas de *cannabis* y se caracterizan por una pérdida muy marcada de memoria, confusión y desorientación (Meyer 1975). Habitualmente se trata de un cuadro de tipo autolimitado que no requiere tratamiento.

9.3.- Estados agudos paranoides.

No hay mucha coincidencia entre los distintos autores respecto al grado de incidencia de este tipo de reacciones. Además concurren otros factores causales importantes tales como el tema de la legalidad-ilegalidad del *cannabis*, el grado individual de paranoia, el escenario de consumo etc..

9.4.- Flashbacks.

Se pensaba que este curioso fenómeno estaba asociado al consumo de LSD y otros alucinógenos. Sin embargo (Stanton, 1976) refiere haber encontrado que se produce tras el consumo de *cannabis*. La mayor parte de las veces ocurre meses después del consumo de la droga. Las reacciones son leves y no requieren tratamiento específico.

9.5.- Violencia y agresividad.

Diversos trabajos en con sujetos humanos y no humanos, en condiciones naturales y en laboratorios de agresividad se han ocupado de estudiar la relación entre el consumo de *cannabis* y la conducta violenta. La mayoría de ellos (Taylor et al. 1976; Tinkleberg, 1974; Abel, 1977; Chereck y Thompson, 1973; Chereck y Steimberg, 1987 a,b; Miczek, 1978) han demostrado que el consumo de *cannabis* no aumenta la conducta violenta y la agresividad.

Sin embargo recientemente (Chereck et al. 1993) en un trabajo con fumadores de *marihuana* en condiciones de laboratorio han encontrado un aumento significativo de la agresividad en la primera hora tras el consumo de *cannabis* para disminuir después a niveles basales. Los autores que no esperaban este resultado piensan que los efectos del *cannabis* podrían variar con los distintos subgrupos de población y que estos son potencialmente distinguibles fundamentalmente por el consumo previo de otras drogas y por la conducta antisocial.

9.6.- Síndrome amotivacional.

Sharma (1975) en un estudio comparativo entre consumidores habituales solamente de *cannabis* y no consumidores encontró que los primeros ejercían peor su trabajo, tenían peores relaciones sociales y familiares, pérdida de interés sexual y pérdida de iniciativa y eficacia.

Para algunos autores (Kupffer et al. 1973) los signos de aparente pérdida de motivación que se dan entre los consumidores de *cannabis* serían en realidad una manifestación de una depresión concurrente para la cual el *cannabis* podría ser una forma de autoprescripción.

La demostración de la existencia de éste síndrome en distintos estudios ha tenido en general poco éxito. Por ejemplo, Carter et al. (1976) no encontraron ningún signo de empeoramiento funcional en un grupo de trabajadores en Costa Rica. En un trabajo similar en Jamaica, Comitas (1976) no encontró signos de apatía, pérdida de efectividad, disminución de productividad o déficits en general. Mellinger et al.(1979) y Miranne (1979) llegaron a conclusiones similares en sendos trabajos.

Sin embargo (Babor et al. 1978a y 1978b; Higgings y Stitzer, 1986) encontraron una disminución de la interacción social, midiendo la conducta interpersonal y la conversación, después de consumir *cannabis* por vía inhalatoria.

Heishman y Stitzer (1991) en cambio no encontraron una disminución significativa del lenguaje conversacional y de la interacción social, a la vez que sí se apreciaban aumentos significativos tanto en parámetros subjetivos "high", como objetivos, aumento de la frecuencia cardiaca a los dos minutos. Foltin et al. (1987) tampoco hallaron un efecto del *cannabis* sobre la interacción social cuando dichos niveles basales previos de interacción eran bajos.

9.7.- Deterioro psicomotor.

Estudios experimentales en ratas (Fher, 1976) parecen demostrar que tras la administración prolongada de *cannabis* se produce un deterioro importante.

Aigner (1988) en un trabajo realizado con monos rhesus encontró que el δ -9-THC alteraba más la memoria visual que el aprendizaje discriminatorio. Para el autor esto era consecuencia de una posible alteración selectiva en el SL.

Wig (1977) realizó un trabajo comparativo entre dos grupos, uno compuesto por 23 personas consumidores de *cannabis*, unos 50 mgr. de δ -9-THC diarios, y otro grupo de 11 personas voluntarias no consumidoras. Los primeros obtuvieron unos cocientes de memoria e inteligencia con una baja puntuación en tests de tipo psicomotor.

Schwartz et al. (1989) realizaron un estudio comparativo en tres grupos de adolescentes, uno de consumidores crónicos de *cannabis*, el segundo consumidor de otras drogas pero no de *cannabis*, fenciclidina ni alcohol, y el tercero sin antecedentes de consumo de ningún tipo de drogas. Encontraron diferencias significativas del grupo consumidor de *cannabis* y los otros dos grupos en el Test de Retención Visual de Benton y Whesler Memory Scale Prose Passages. Después de 6 meses de abstención vigilada de consumo, mejoraron las puntuaciones de forma ligera y no significativa. Concluyeron que el consumo de *cannabis* en la adolescencia produce déficits selectivos de memoria reciente que contiúan al menos seis meses después de suprimir el consumo de *cannabis*.

10.- CANNABIS Y PSICOSIS.

Moreau de Tours (1845) describió las reacciones psicóticas agudas por consumo de *cannabis* " generalmente no duran sino unas horas aunque a veces pueden durar hasta una semana; las recciones parecen ser dosis-dependientes y entre sus principales rasgos se incluyen ideación paranoide, delirios, alucinaciones, despersonalización, confusión, intranquilidad y excitabilidad".

Wert y Raulin (1986a,b) describen la intoxicación aguda por *cannabis* caracterizada por un estado confusional y una rección psicótica transitoria como un efecto farmacológico dosis dependiente.

Numerosos autores han utilizado el término de psicosis *cannábica* para referirse a una forma de psicosis dentro del espectro esquizofrénico. Los rasgos más importantes incluyen ideas paranoides, delirios, despersonalización y excitabilidad (Thacore, 1973; Negrete, 1973; Chopra y Smith, 1974).

Binitie (1975) refiere dos casos de psicosis con rasgos maniacos en niños expuestos repetidamente al consumo de *cannabis*. Ambos fueron tratados con antipsicóticos y mostraron buena recuperación.

Harding (1973) observó en cuatro personas que aumentaron el consumo de *cannabis* un cuadro caracterizado por hipomanía con ideaciones de tipo paranoide, alucinaciones auditivas y trastornos del pensamiento.

Rottamburg et al. (1982) realizaron un trabajo en el que compararon 20 pacientes psicóticos con niveles altos de *cannabinoides* en orina con otros 20 pacientes psicóticos que no tenían evidencia de exposición al *cannabis*. Encontraron que el grupo expuesto al *cannabis* estaba más agitado e hipomaniaco pero mostraban menos alteraciones afectivas y menos alucinaciones auditivas. Al analizar los síntomas con el programa CATEGO, seis pacientes fueron clasificados dentro del grupo de las psicosis maniaco depresivas (comparado con tres controles) y diez de esquizofrenia paranoide (comparado con quince controles). Asimismo mejoraron tras una semana con tratamiento antipsicótico, mientras que el grupo de no consumidores permanecieron prácticamente igual.

Chopra y Smith (1974) describen 200 casos de ingresos por reacciones psicóticas, en general de tipo agudo y transitorio, tras consumir *cannabis*. De ellos, el 45% no tenían alteraciones psicopatológicas previas. La mayor parte se recuperaron completamente, pero entre los que presentaban patología previa algunos tuvieron un curso menos favorable, caracterizándose sus reacciones por presentar síntomas esquizofrénicos y paranoides. Asimismo encontraron una relación entre la dosis de la droga, potencia de la misma y los mas jóvenes de edad, con una mayor frecuencia de psicosis tóxicas. En un 16% de la muestra y sobre todo en los pacientes menos estables, se producían síntomas con droga de baja potencia. Los síntomas más comunes en todos los pacientes eran la confusión generalmente asociada con delirios, alucinaciones, la más frecuentes de tipo visual y labilidad emocional. También eran comunes la amnesia temporal, la despersonalización y síntomas paranoides. En general tras la resolución del cuadro y ser dados de alta, el brote sólo reaparecía en aquellos pacientes que volvían a consumir la droga. Algunos continuaron mas incapacitados por su psicopatología subyacente de lo que estaban con anterioridad al

consumo de *cannabis*, y otros pertenecientes a un subgrupo con antecedentes de psicosis, sufrían un cuadro psicótico que les incapacitaba totalmente al consumir de nuevo la droga.

Knudsen y Vilmar (1984) demostraron que el consumo de *cannabis* en un grupo de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con neurolépticos depot agravaba la sintomatología bruscamente. Los autores piensan que esto se debe a que el *cannabis* tiende a bloquear el sistema colinérgico en el área del hipocampo y esto a su vez tiende a disminuir la eficacia de los neurolépticos.

Palsson et al. (1982) realizaron un estudio con once pacientes durante un periodo de un año en el sur de Suecia. Ninguno tenía antecedentes de posesión o abuso de otras drogas. Los rasgos más comunes fueron alteraciones del humor, pobre concentración y orientación, alucinaciones auditivas y visuales y delirios de persecución. Estas alteraciones fueron de tipo autolimitado. Los autores las describieron como psicosis cicloides.

Tennant et al. (1972) realizaron un estudio en un grupo de 720 militares. Las reacciones de pánico, psicosis tóxica, y las reacciones esquizofrénicas fueron infrecuentes, excepto cuando se asociaba el consumo de *cannabis* con alcohol u otras drogas. Un subgrupo de 10 personas que consumió dosis muy altas de 50 gr/mes, desarrolló un cuadro de intoxicación crónica caracterizado por apatía, inactividad, así como pérdida de juicio, concentración y memoria.

Thacore et al. (1976) realizaron un estudio comparativo de dos grupos de 25 pacientes. Uno asociado con el consumo prolongado de *cannabis* y diagnosticado de psicosis paranoide, y el otro de no consumidores diagnosticados de esquizofrenia paranoide. El cuadro de psicosis asociado al consumo de *cannabis* se caracterizaba por una conducta mas extraña, mas violenta y asustadiza y ausencia de alteraciones del pensamiento. El cuadro psicótico remitió rápidamente con hospitalización y tratamiento antipsicótico y sólo re- apareció con el posterior consumo de *cannabis*.

Simoes et al. (1991) realizaron un trabajo con un grupo de 61 personas, todos ellos ingresados con sintomatología psicótica aguda con al menos 1 ó 2 síntomas primarios de

Kurt Schneider. De éstas, 17 eran fumadoras de *cannabis* (6–10 mg/kg y día). Además de la entrevista y de la observación clínica, se les aplicó distintos instrumentos de evaluación psicopatológica al ingreso y tras siete días de tratamiento antipsicótico. Entre los criterios de exclusión de la muestra estaba el haber consumido otras drogas distintas al *cannabis* durante los seis meses anteriores. Entre las conclusiones destacan que:

–no encuentran datos ni clínicos ni sobre el curso de la enfermedad que permitan diferenciar una psicosis *cannábica* sintomática específica.

–un brote psicótico inducido por *cannabis* no excluye con seguridad el diagnóstico de esquizofrenia.

–el consumo de *cannabis* influye en la psicopatología del brote psicótico agudo y en su evolución de modo que existen unos parámetros clínicos característicos que son:

- 1.– Ausencia de percepciones delirantes.
- 2.– Test de atención y de concentración con pocos errores
- 3.– *Mejoría significativa de la sintomatología psicótica en la primera semana con tratamiento antipsicótico.*

Imade y Ebie (1991) trataron de comparar los rasgos clínicos de la psicosis por *cannabis* de una parte, con los rasgos clínicos de la esquizofrenia y la manía por otra, para tratar de establecer diferencias y/o similitudes o al menos un modelo consistente en cuanto a rasgos clínicos en pacientes diagnosticados de psicosis por *cannabis*. Para ello estudiaron retrospectivamente una muestra de 272 pacientes en cinco años y los síntomas se agruparon en 25 categorías. No observaron similitud entre la psicosis por *cannabis* y las otras dos entidades en cuanto a síntomas psicóticos mayores. Observaron rasgos frecuentes comunes a los tres grupos: alteraciones en el afecto, actividad psicomotora, pérdida de insight, apariencia y otras formas de conductas anormales no psicóticas. Los rasgos asociados con más frecuencia a la psicosis por *cannabis* pero no estadísticamente significativos con respecto a los asociados a la esquizofrenia y a la manía fueron: agresividad, ansiedad y conducta anormal violenta y extraña. Los síntomas del área de la volición y orientación a personas distinguía a la psicosis por *cannabis* de los otros dos grupos pero la incidencia de estos síntomas fué muy baja para tipificarlos como síntomas cardinales. Por último, los autores

encontraron síntomas psicóticos mayores con un patrón de distribución de las puntuaciones que no era único en la psicosis por *cannabis*, por lo que los autores no pudieron encontrar una consistencia entre los síntomas de esta entidad que la diferencien claramente de las otras dos y que permitan un diagnóstico independiente.

Tien y Anthony (1990) a partir de un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico de consumidores de distintas drogas concluyeron que el consumo diario de *marihuana* se asociaba con un riesgo doble respecto a los controles de padecer episodios de psicosis.

Mathers y Ghodse (1992) realizaron un estudio comparativo en pacientes diagnosticados de psicosis en función que previamente hubiesen consumido *cannabis* o no, lo que se determinó en el momento de la admisión por análisis de orina. A los pacientes se les aplicó el PSE a la semana, al mes y a los seis meses de la admisión. A la semana de admisión los dos grupos diferían sólo en 5 ítems del PSE: Cambios de percepción, inserción del pensamiento, alucinaciones auditivas no verbales, ilusiones de control y delirio de grandeza. Sólo un ítem, retraso de sueño, persistía al mes y ninguno a los seis meses. El conjunto de síntomas que aparece en la primera semana es compatible con el diagnóstico de intoxicación aguda por *cannabis*. En este trabajo no se encontraron pacientes diagnosticados de psicosis crónica inducida por *cannabis*.

Andreason et al. (1987) estudiaron la asociación entre el nivel de *cannabis* consumido y el desarrollo de esquizofrenia durante un estudio de 15 años de duración en una población de 45.570 reclutas suecos. El riesgo relativo para la esquizofrenia entre los grandes consumidores (consumo en más de 50 ocasiones) fué 6 veces mayor, con una probabilidad superior al 95% con respecto a los no consumidores. Todos los pacientes que presentaron alteraciones psiquiátricas fueron evaluados por un psiquiatra y diagnosticados según los criterios de la ICD-8. La persistencia de tal asociación después de descartar otras enfermedades psiquiátricas y antecedentes sociales les permite, según los autores, establecer una relación de causalidad y establecer el consumo de *cannabis* como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esquizofrenia. Esta conclusión final ha sido criticada entre otros, por Johnson et al. (1988) y Negrete (1989) para quienes correlación no implica

causalidad y sugieren que es igualmente posible que el consumo de *cannabis* sea una consecuencia de alteraciones sociales y de una vulnerabilidad psicológica preexistente y que en cualquier caso parte de esa población llegaría a estar enferma de la misma manera. Además Negrete criticó la ausencia de datos sobre:

- el *cannabis* consumido a lo largo del estudio.
- comportamiento y salud mental en la niñez y en la juventud
- datos clínicos detallados sobre el tipo y curso de los trastornos esquizofrénicos.

Andreasson et al. (1989) comparan 8 consumidores de *cannabis*, en más de 10 ocasiones, que subsecuentemente desarrollaron esquizofrenia y validados con criterios DSM III, con 13 casos control de la muestra que desarrollan esquizofrenia y no tienen antecedentes de consumo de *cannabis*. El riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad entre los consumidores de *cannabis* en más de 10 ocasiones fué de 4.1. No se demostró el consumo de otras drogas ni de antecedentes de enfermedades mentales previas al consumo de *cannabis*. Por otra parte el comienzo de la esquizofrenia es más abrupto en el grupo estudio que en el grupo control, no había diferencias en herencia en cuanto a esquizofrenia y otra alteraciones mentales, y entre los consumidores había más antecedentes sociales negativos.

Thornicroft (1990) trató de encontrar evidencias epidemiológicas de asociación entre el consumo de cannabis y las alteraciones psicóticas producidas. Para ello hizo una revisión de los trabajos más importantes realizados hasta entonces y aplicó los criterios epidemiológicos de Hill (1965): el grado de asociación, su consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia y evidencia experimental. Además Thornicroft consideró los problemas metodológicos de los trabajos revisados. Sus conclusiones más importantes son las siguientes:

- El consumo de *cannabis* puede producir una breve reacción orgánica aguda. Las evidencias de reacciones orgánicas crónicas son escasas.

- Dosis moderadas a altas pueden producir síntomas psicóticos, sin pérdida de consciencia, con alucinaciones auditivas y visuales y delirio de persecución.

- No es convincente que el consumo de *cannabis* pueda causar el síndrome de hipomanía.

- La ingestión de *cannabis* en no consumidores o el consumo creciente en consumidores habituales puede precipitar episodios esquizofreniformes, pero estos generalmente son brotes de casos previamente conocidos o reacciones idiosincráticas infrecuentes.

- Los grupos de grandes consumidores probablemente tengan un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en los próximos quince años. En este punto Thornicroft dice que convendría replicar nuevos estudios prospectivos.

- Considera que no hay un soporte convincente para el diagnóstico separado de psicosis por *cannabis* y recomienda el abandono clínico del término.

Allebeck (1991) también basándose en los criterios epidemiológicos de Hill, hace una revisión de los trabajos publicados por Andreasson et. al. (1987 y 1989) y analiza en particular la posible relación causal entre *cannabis* y esquizofrenia. Concluye el análisis asegurando que existen bases sólidas que demuestran la asociación causal entre ambas, pero precisa que la cuestión no es si tal asociación es causal o no, sino más bien en qué personas, bajo qué circunstancias, qué tipo de esquizofrenia desarrollarán y sobre todo ello se pregunta cómo se podría prevenir.

II-2.- PSICOSIS ESQUIZOFRENICA

1.- INTRODUCCION.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, una de las psicosis mayores funcionales, caracterizada por un trastorno caótico del contenido y la forma del pensamiento del paciente, de las percepciones, las emociones y de la conducta. Aunque los síntomas son tan variados que probablemente deberíamos hablar de esquizofrenias más que de esquizofrenia, ha resultado muy útil agrupar los síntomas en tres categorías: positivos, negativos y psicomotores. Los *síntomas positivos* constituyen el lado florido de la enfermedad y, desde la distinción de Snyder en síntomas de primer rango, todavía constituyen los signos fundamentales diagnósticos para la esquizofrenia a pesar del hecho de que pueden aparecer en otras psicosis. Estos síntomas son particularmente prominentes en los estadios agudos de la enfermedad o en las exacerbaciones de la enfermedad e incluyen síntomas tales como alteraciones extrafalarias del pensamiento, delirios, alucinaciones y trastornos afectivos sugiriendo una disfunción cortical del hemisferio izquierdo. Los *síntomas negativos*, el lado defectual de la enfermedad, son más difíciles de definir pero son más específicamente "esquizofrénicos". Estos síntomas dominan el cuadro de los estadios crónicos residuales de la enfermedad e incluyen síntomas tales como apatía, falta de iniciativa, pobreza de lenguaje y de pensamiento, aplanamiento afectivo, enlentecimiento de la conducta y del pensamiento y aislamiento social. Los síntomas negativos sugieren un proceso degenerativo mesolímbico y mesocortical. La apariencia degenerativa de los síntomas negativos, junto con la desorganización profunda del pensamiento y la típica y progresiva bajada en el estatus social del paciente, condujo a Kraepelin (1893), tomándolo de Morel (1860), según Bonfils (1979), a aplicar el término "dementia praecox" para la esquizofrenia. Los *síntomas psicomotores* varían desde el estupor hasta la excitación catatónica. Incluyen síntomas tales como posturas anómalas, conducta estereotipada y rigidez muscular lo que sugiere un trastorno estriato-límbico y de ganglios basales.

Los síntomas negativos, positivos o motores tienden a dominar el cuadro clínico del paciente individual aunque cualquier combinación de dichos síntomas puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad en el mismo paciente y de hecho el concepto básico de la distinción entre síntomas negativos y positivos ha sido cuestionada recientemente (Berrios, 1991; Malmberg y David, 1993).

La esquizofrenia típicamente se desarrolla en gente joven (20 a 40 años de edad) con un episodio agudo o insidioso que o bien se resuelve o bien da lugar a un estado defectual de deterioro gradual pero progresivo salpicado de exacerbaciones agudas. Sin embargo, la evolución de la enfermedad en cualquier paciente individual puede presentar cualquiera de los cursos posibles desde una remisión total a un defecto moderado o grave (en la serie de Bleuler, 1960, 30%, 45% y 25% respectivamente).

No es sorprendente por tanto que una enfermedad o grupo de enfermedades de tal complejidad, eluda su demarcación biológica. La evidencia actual incluye anomalías en estructuras corticotemporales mediales (hipocampo y giro parahipocampal), corteza prefrontal y cingular, estructuras límbicas más profundas (amígdala etc.) y ganglios basales (como revisión véase Palomo, 1993; Sharma y Murray, 1993; Royston y Lewis, 1993; y véase más adelante en la discusión general). Evidencia neuroquímica existe tanto para cambios primarios como secundarios en la mayoría de los sistemas neurotransmisores estudiados (para revisión véase Palomo, 1991a; Garza-Treviño et al. 1990 y véase más abajo).

Se sabe que la esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y que su incidencia aparentemente no guarda correlación con los distintos status económicos o culturales, (Sartorius et al, 1986; Torrey et al, 1987). Esta enfermedad es particularmente devastadora para el individuo que la padece ya que su inicio se sitúa sobre todo entre los 20 y los 30 años (Strömberg 1987), una edad en la que al menos en la cultura occidental se suele adquirir cierta independencia económica y familiar. Debido a la pérdida de productividad y a la necesidad de cuidados en la mayoría de los casos, ello supone que sus familias se vean obligadas a prestar todo el apoyo económico y a proporcionar los cuidados necesarios. Desde el punto de vista económico y a pesar de que los estados dedican pocos recursos para las necesidades reales, en U.S.A supone un presupuesto superior a los 20.000 millones de dólares anuales (Grace, 1991).

Sin embargo y a pesar de los esfuerzos realizados en investigación tanto básica como clínica no se ha llegado a saber su etiología ni se ha conseguido desarrollar un modelo neurobiológico definitivo, lo que a su vez ha impedido el desarrollo de un tratamiento eficaz de la esquizofrenia.

2.- HIPOTESIS DOPAMINERGICA DE LA ESQUIZOFRENIA.

2.1- Introducción

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, en su forma original y mas simple, postula un aumento de la actividad en la neurotransmisión de la DA en la enfermedad. La hipótesis inicialmente se desarrolló a partir de la observación de que drogas con propiedades agonistas o que estimulan la liberación de la DA, pueden producir una psicosis que es indistinguible de la esquizofrenia aguda paranoide (Connell, 1958). La correlación entre la eficacia clínica de los neurolépticos, y su acción antagonista sobre los receptores D2 dopaminérgicos proporcionan un mayor apoyo a esta hipótesis (Creese et al. 1976; Seeman et al. 1976).

Inicialmente la hipótesis dopaminérgica más comúnmente aceptada se basaba en una elevación anormal de la DA en el cerebro de los esquizofrénicos (Snyder, 1972). Sin embargo no se ha podido demostrar que haya un aumento ni de DA ni de su metabolismo en enfermos de esquizofrenia (Berger et al. 1980; Bowers, 1974; Post et al. 1975; Van Kammen et al. 1986).

Datos mas recientes muestran un incremento en receptores D₂ en regiones subcorticales de enfermos esquizofrénicos independientemente de que previamente hayan sido tratados con medicación (Joyce et al. 1988; Mackay et al. 1982; Mita et al. 1986; Seeman, 1987; Wong et al. 1986). Sin embargo otros datos (Farde et al. 1987) de estudios con imagenes obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET), no confirman el aumento de receptores D₂ en jóvenes esquizofrénicos no tratados y actualmente parece que existe una aceptación general de que dicho aumento es una respuesta al tratamiento con drogas (Reynolds, 1992). Además algunos autores han encontrado que el turnover de DA puede estar disminuido en los esquizofrénicos (Karoum, 1987; Meltzer, 1985), lo que ha conducido a distintos autores a la teoría opuesta, esto es, que la esquizofrenia puede estar causada por un déficit de DA (Wyatt et al. 1988).

Estudios en animales y en humanos han demostrado que el sistema dopaminérgico está controlado por un sistema homeostático que es capaz de compensar las alteraciones en los niveles de DA. De este modo un exceso simple de DA tendría poco efecto en la función cerebral porque se produciría un descenso compensatorio en la síntesis y liberación de DA y en la sensibilidad de los receptores, todo lo cual llevaría al sistema a su funcionamiento normal (Scatton et al. 1978 y 1979; Zigmond et al. 1990; Stricker y Zigmond, 1986).

Por otra parte, es necesario destacar la reciente clonación, caracterización farmacológica y localización cromosómica, 5p, del gen que codifica la proteína transportadora de la DA en humanos (Girós et al. 1992) ya que abre la posibilidad de nuevas perspectivas en el estudio de la etiopatogenia de distintas alteraciones cerebrales, por supuesto de la esquizofrenia, del mecanismo de acción de psicofármacos y de las distintas drogas psicoestimulantes.

2.2.- La hipótesis dopaminérgica a la luz de la evidencia clínica.

Como se deduce de los párrafos anteriores existen muchos modelos basados en *diferentes teorías psicobiológicas que intentan explicar aspectos particulares de la esquizofrenia* y, especialmente aquellas que sugieren una hiperactividad dopaminérgica, han resultado de una gran utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos antipsicóticos. Sin embargo cualquier hipótesis biológica sobre la esquizofrenia tiene que tener en cuenta y explicar datos clínicos tales como la enorme variabilidad de síntomas (incluyendo los síntomas negativos), la respuesta parcial al tratamiento neuroléptico, el curso variable y las diferencias clínicas, tanto en lo que se refiere a los síntomas como a su evolución, entre otras formas de psicosis (anfetamina, manía etc.) y la esquizofrenia (Palomo, 1989b). Además, una hipótesis biológica moderna de la esquizofrenia debe estar de acuerdo con los hallazgos recientes acerca de la vulnerabilidad genética (Gottesman y Shields, 1982; Owen y McGuffin, 1992), disfunción cerebral (Stevens, 1988; Weinberger, 1988; Royston y Lewis, 1993) y las influencias ambientales tales como patología perinatal (Jablensky, 1993), niveles de expresión emocional en la familia de los esquizofrénicos (Brown et al. 1972;

Vaughan y Leff, 1976; Leff et al. 1992), del estrés (Goldstein, 1990; Hirsgh y Bristow, 1993), la exposición a drogas y tóxicos (Davison, 1987; Andreason et al. 1987), etc.

La gran diversidad del trastorno esquizofrénico sugiere múltiples posibles desarreglos biológicos. De todas las teorías neuroquímicas de la esquizofrenia, la dopaminérgica continúa siendo la más influyente. A pesar de algunas contradicciones, hallazgos recientes fortalecen la hipótesis dopaminérgica. En los párrafos que siguen resumimos los datos clínicos y neurobiológicos que apoyan la teoría de una disfunción dopaminérgica para la esquizofrenia. Estos datos provienen de evidencia indirecta (efectos farmacológicos de los neurolépticos y los psicoestimulantes) y evidencia más directa (estudios postmortem cerebrales y metabolismo dopaminérgico *in vivo* en pacientes esquizofrénicos).

2.2.1.- Efectos de los neurolépticos.

La primera indicación de que la DA podía tomar parte en el origen de la esquizofrenia se basa en un hecho farmacológico: Carlsson y Linnquist, (1963) observaron que la administración de medicamentos antipsicóticos a animales producía un aumento específico del turnover de la DA, se produce un aumento del HVA, si bien en las siguientes semanas se produce una disminución del mismo (Pickar et al. 1986). Estudios con técnicas de ligandos a receptores demostraron que existía una correlación entre la potencia clínica de los antipsicóticos con su afinidad por los receptores D₂ para la DA (Creese et al. 1976; Seeman et al. 1976).

Además se sabe que los neurolépticos bloquean los receptores dopaminérgicos rápidamente tras ser administrados (Friedhoff y Miller, 1983; Rupniak et al. 1983; Sedvall, 1986) y *sin embargo se necesitan semanas de tratamiento con neurolépticos antes de que se observen tanto los efectos terapéuticos, como los efectos motores secundarios* (Beckmann et al. 1979; Cotes et al. 1978; Jhonstone et al. 1978). Durante este periodo de tiempo se produce una correlación entre la mejoría clínica y un descenso del turnover de DA. Este descenso gradual se debe a que los neurolépticos producen un bloqueo de depolarización de las neuronas dopaminérgicas a nivel presináptico lo que provoca una disminución de la

liberación de DA y una reducción del turnover (Bowers et al. 1984; Pickar et al. 1984 y 1986; Post et al. 1975). Este efecto varía entre las distintas regiones cerebrales, con un mayor desarrollo de tolerancia en la amígdala y el menor en el cortex frontal (Matsumoto et al. 1983). Por ello parece que el incremento del metabolismo dopaminérgico en el cortex frontal es importante para que se produzca el efecto antipsicótico (Bacopoulos et al. 1979). Otros atribuyen la respuesta antipsicótica a un descenso del metabolismo dopaminérgico en la amígdala (Kilts et al. 1988). Otra hipótesis (Reynolds, 1992) es que los neurolépticos podrían actuar atenuando alguna de las consecuencias de la pérdida de un grupo neuronal gabérgico en el hipocampo que a su vez, según este autor, se correlaciona con un aumento de la DA en la amígdala izquierda.

2.2.2.- Efectos de los psicoestimulantes.

Uno de los datos objetivos más importantes que apoyan el papel de la DA en la etiología de la esquizofrenia se basa en los estudios en los que la administración de fármacos que aumentan la liberación de DA y/o inhiben su recaptación producen o exacerbaban la psicosis.

2.2.2.1.- Anfetamina.

La administración repetida de altas dosis de anfetamina produce un cuadro que es clínicamente indistinguible de la esquizofrenia de tipo paranoide (Bell, 1973; Connell, 1958; Griffith et al. 1972). Aunque la anfetamina se sabe que afecta a los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico, la d-anfetamina provoca una psicosis más intensa (Angrist y Gherson, 1970; Angrist et al. 1971) y actúa comparativamente de forma más potente sobre la liberación de DA que la l-anfetamina (Costa y Gropeti, 1980; Costa y Garattini, 1970), lo que apoya el papel etiológico de la DA en la esquizofrenia.

Sin embargo el asunto de la estereoselectividad de la anfetamina ha sido siempre un tema controvertido (Matthysse, 1974). Así por ejemplo, Angrist et al. (1971) encuentran que

la d-anfetamina es sólo de 1.2 a 2 veces más potente que la l-anfetamina para producir su efecto psicotrópico por lo que Snyder (1974) apoyado en los efectos de la anfetamina sobre la liberación de la DA y de la NA en lugar del efecto sobre la recaptación, propone que los efectos mediados por la DA son menos estereoespecíficos que los mediados sobre la NA y utiliza este argumento para apoyar que el efecto psicotrópico de la anfetamina sería por tanto mediado por la DA ya que en el caso de la liberación de catecolaminas el efecto sobre la NA es del orden de 10 veces más potente que el efecto sobre la DA.

Además en humanos el consumo repetido de anfetamina produce una hipersensibilidad a los efectos psicotrópicos de la anfetamina que persisten desde unos meses hasta años después del cese de su consumo (Antelman, 1988). En animales se ha visto que la administración repetida e intermitente de anfetamina produce un aumento mantenido de la conducta con cada nueva dosis (Robinson, 1986), y además con otros agentes farmacológicos y/o situaciones estresantes (Antelman, 1980). Este fenómeno llamado sensibilización o sensibilización cruzada, se ha propuesto como un modelo causante de diversas alteraciones psiquiátricas progresivas (Post, 1988).

Por otra parte, se ha comprobado la existencia de estereoselectividad para la d y l anfetamina respecto al transportador de dopamina, mientras que para la afinidad es similar para ambas formas en el caso del transportador de la NA (Giros y Caron, 1993).

2.2.2.2.- Fenciclidina (PCP).

Allen y Young (1978) demostraron que la administración de PCP a sujetos controles producía un estado similar a la psicosis. Itil et al. (1967) y Luby et al. (1959), observaron que la PCP exacerbaba el grado de psicosis en enfermos esquizofrénicos. Sin embargo y a diferencia de la anfetamina, reproduce los síntomas negativos de la esquizofrenia (Javitt, 1987). También, como la anfetamina, aumenta la liberación de DA e inhibe su recaptación (Ari y Kominsky, 1980a, b; Bagchi, 1981; Garey y Heath, 1976; Vickroy y Johnson, 1983). Sin embargo su potencia como estimulador de la liberación de DA es sólo una décima

parte de la de la anfetamina (Bowyer et al. 1984). Por otra parte se sabe que la PCP se liga específicamente a los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) donde actúa como modulador allostérico negativo (Wroblewski et al. 1987) y otros autores han encontrado que la PCP puede producir una disminución de la DA extracelular al actuar en los receptores NMDA de modo que se produciría una disminución de su liberación (Jones et al. 1978; Snell y Jhonson, 1985 y 1986).

2.3.- Estudios *in vivo* en pacientes esquizofrénicos.

Wong et al. (1986), mediante la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) encontraron un aumento de receptores D_2 en esquizofrénicos que no habían recibido tratamiento farmacológico. Sin embargo Farde et al. (1987), descubrieron que no se producía tal aumento. Quizás estos resultados se deban más a las distintas tecnologías utilizadas que a diferencias reales. En pacientes tratados con neurolépticos (Farde et al. 1992) demuestran diferencias de receptores D_1/D_2 .

2.4.- Estudios *Postmortem*.

Reynolds (1983) y Reynolds y Czudek (1986) encontraron un aumento de DA y de HVA en la amígdala izquierda de enfermos esquizofrénicos.

En cuanto al estudio de receptores Owen et al. (1978) encontraron que éstos estaban aumentados. Posteriormente se ha cuestionado si tal aumento era debido a la enfermedad en sí o era consecuencia del tratamiento con neurolépticos (Mackay, et al. 1980). Más recientemente (Jaskiw y Kleiman, 1989), han descrito un aumento de receptores D_2 y una disminución de los receptores D_1 en ganglios basales.

Como la DA prefrontal actúa como un modulador inhibitor tanto de los receptores postsinápticos dopaminérgicos como sobre el turnover presináptico de la DA en el SL y en los ganglios basales, Jaskiw y Kleinman (1989) han propuesto que un déficit primario

prefrontal dopaminérgico resultaría en un aumento secundario de la actividad dopaminérgica subcortical de acuerdo con los estudios de Weinberger (1987). Sin embargo recientemente, Weinberger et al. (1992) proponen que la hipofrontalidad sería secundaria y no primaria.

3.- SISTEMA NORADRENERGICO Y ESQUIZOFRENIA.

Distintos autores han sugerido que el sistema noradrenérgico esta implicado en la etiología de la esquizofrenia. Entre ellos (Stein y Wise, 1971) piensan que la anhedonía y la falta de motivación típicas de la esquizofrenia, se deberían a un deterioro progresivo del sistema noradrenérgico. Estos autores hallaron una disminución de la DA- β -hidroxilasa en un grupo de esquizofrénicos (Wise y Stein, 1973). Mas recientemente (Hornykiewicz, 1982; Van Kammen y Antelman, 1984) afirman que el funcionamiento de la NA está alterado en la esquizofrenia.

Otra de las evidencias de la implicación de la NA nos viene dada por el hecho de que los neurolépticos producen un aumento de los receptores α_1 -adrenérgicos, un cambio que incluso es mas consistente que los observados en el caso de la DA (Cohen y Lipinsky 1986; Cohen, 1988). Por otra parte algunos efectos secundarios de los neurolépticos como la acatisia parece que tienen que ver con la NA ya que los betabloqueantes ayudan a mejorar el problema.

Aunque no existen datos concluyentes, parece que los esquizofrénicos de tipo paranoide tendrían un aumento de la NA y del MHPG en el SL y en el SE (Farley et al. 1978; Jaskiw y Kleiman 1989).

En general los estudios sobre receptores demuestran un aumento del binding de los receptores α y una disminución de la sensibilidad de los receptores α_2 en enfermos esquizofrénicos de tipo paranoide (revisado por Palomo, 1991a).

4.- SISTEMA COLINERGICO Y ESQUIZOFRENIA.

La mayor parte de fármacos antipsicóticos poseen efectos anticolinérgicos, aunque éstos no se correlacionan con el efecto antipsicótico. Por otra parte existen modelos animales en los que una atropinización provoca alteraciones de la atención, distractibilidad y falta de filtraje de la información similar a lo que ocurre en la esquizofrenia. Además se sabe que la ACh está implicada en los sistemas de atención general y que en algunas regiones del SNC existe una clara interacción entre la DA y la ACh (para revisión ver Palomo, 1991a).

Mcgeer y Mcgeer (1977) encontraron un aumento de la colinacetiltransferasa en regiones límbicas en enfermos esquizofrénicos en relación con enfermos de Alzheimer, enfermos deprimidos y sujetos controles.

Krupenina y Vinogradov (1985) encontraron en enfermos de esquizofrenia paranoide una disminución de los niveles de ACh, un aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa y un aumento del cociente NA/ACh que se normaliza con la medicación antipsicótica.

Gershon y Shaw (1961); Singh y Kay (1985), entre otros estudios, utilizando agonistas colinérgicos y fármacos anticolinesterásicos, demuestran que éstos provocan alucinaciones auditivas, delirios etc... en sujetos sanos. La administración de antagonistas colinérgicos de tipo atropínico a sujetos normales produce efectos psicóticos que para algunos autores es similar a la psicosis esquizofrénica (Singh y Kay, 1985), pero el consenso general entre los especialistas es que ambos tipos de psicosis son totalmente diferentes. En enfermos esquizofrénicos se han descrito varios casos de mejoría con coma atropínico (Singh y Kay, 1985), a la vez que otros han descrito lo contrario, es decir, un claro empeoramiento de los síntomas (Karcznar, 1988).

5.- SISTEMA SEROTONINERGICO Y ESQUIZOFRENIA.

Debido a que las propiedades alucinógenas del LSD se deben al bloqueo de los receptores serotoninérgicos, inicialmente se pensó que la 5-HT estaba implicada entre las causas de psicosis. Sin embargo este tipo de psicosis es distinto de la psicosis esquizofrénica.

La clozapina, un antipsicótico que mejora tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia, actúa bloqueando entre otros los receptores 5-HT₂ y produce un aumento de la liberación de 5-HT, lo que algunos autores interpretan como una evidencia de la implicación de la 5-HT en la esquizofrenia (Meltzer, 1990).

Los hallazgos más importantes refieren un aumento de la 5-HT y de su metabolito el 5-HIAA, en el globus pálido (Farley et al. 1982; Korpi et al. 1986), en el putamen (Korpi et al. 1986) y una disminución de los receptores 5-HT₂ en la corteza de los enfermos esquizofrénicos (Mitta et al. 1986).

En este punto parece que existe un acuerdo general de que la 5-HT plaquetaria estaría aumentada sin que hubiese un aumento de la reincorporación de la misma. Estos cambios se dan en enfermos esquizofrénicos que no han recibido tratamiento (Sthaal et al. 1988).

La ritanserina, un fármaco que bloquea los receptores 5-HT₂, produce una mejoría evidente de los síntomas negativos de la esquizofrenia y reduce el riesgo de los efectos extrapiramidales (Reyntjens et al. 1986; Gelders et al. 1986). La fenfluramina, que produce una deplección de 5-HT, mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia (Sthaal et al. 1988; Kalakowska et al. 1987). Estos datos sugieren que la 5-HT, de algún modo, estaría implicada en la patogenia de la esquizofrenia.

6.- NEUROPEPTIDOS Y ESQUIZOFRENIA.

Las encefalinas y otros opioides coexisten en neuronas aminérgicas y son liberadas junto con la DA y la NA en áreas límbicas (Lundberg y Hökfelt, 1983). Los receptores opiáceos están presentes en las terminales dopaminérgicas en el SE y en el sistema mesolímbico y se ha demostrado que los opiáceos endógenos estimulan la actividad dopaminérgica en éste último (Koob y Bloom, 1983). A partir de estos datos se ha sugerido que en la interacción DA opiáceos podría estar una de las bases del desarrollo de la esquizofrenia. Se han utilizado tanto agonistas como antagonistas (Meltzer et al. 1982; Berger et al. 1981) en el tratamiento de enfermos esquizofrénicos.

La DT gammaendorfina aumenta la sensibilidad de los autorreceptores dopaminérgicos (Ree y De Wied, 1983), por lo que sugieren que en la esquizofrenia habría un error metabólico que da lugar a una deficiencia de DT gamaendorfina y como consecuencia una disminución de la sensibilidad de los autorreceptores dopaminérgicos, una alteración del feedback y por lo tanto un aumento sostenido de la DA.

Otros péptidos implicados son la neurotensina y la CCK. Esta última está localizada junto con la DA en las mismas neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales pero no en las proyecciones mesoestriatales y tendría un efecto inhibitor sobre la función dopaminérgica. La CCK está disminuida en el cerebro de esquizofrénicos, sobre todo en los enfermos con síntomas negativos, en la amígdala y en el hipocampo (Ree y De Wied, 1982) y en la corteza frontal (Farmery et al. 1985). De lo anterior se deduce que un aumento de la CCK en esquizofrénicos podría ser útil pero no se ha encontrado un efecto beneficioso (Hommer et al. 1984).

La administración de neurotensina produce un aumento del turnover de DA. Se ha encontrado un aumento de neurotensina en la corteza frontal de enfermos esquizofrénicos (Nemeroff et al. 1983; Quirion et al. 1982) y niveles bajos en LCR que se normalizan con el tratamiento (Widerlow et al. 1982).

7.- SISTEMA GABERGICO Y ESQUIZOFRENIA.

El aminoácido GABA es un neurotransmisor de tipo inhibitor en el SNC. Roberts (1972), propuso que en la esquizofrenia habría una deficiencia de GABA que provocaría un aumento de la actividad dopaminérgica. Perry y Kish (1979) encontraron un déficit de GABA en cerebros de esquizofrénicos y Hanada et al. (1986), un aumento del binding de GABA en la corteza prefrontal. Reynolds et al. (1992) encontraron una correlación entre la pérdida de un grupo neuronal gabérgico en el hipocampo y el aumento de DA en la amígdala izquierda, de modo que dicho grupo de neuronas tendría un efecto regulador en el sistema dopaminérgico.

8.- ACIDO GLUTAMICO Y ESQUIZOFRENIA.

8.1.- Evidencia de implicación glutamatérgica.

Estudios de la función excitadora de los aminoácidos tales como l-glutamato o l-aspartato en el cerebro han llevado a la hipótesis de que una alteración en la neurotransmisión del l-glutamato puede jugar un papel importante en la fisiopatología de algunas alteraciones psiquiátricas, entre ellas, la esquizofrenia. Una contribución importante a esta hipótesis es la observación que la PCP produce efectos que mimetizan los síntomas de la esquizofrenia (Snyder, 1980; Javitt, 1987) y que en contraste con otras sustancias como la anfetamina no solo produce síntomas positivos sino también negativos, como dijimos antes. La PCP, la dizolcipina (MK801), y la ketamina son antagonistas no competitivos del receptor NMDA. La PCP y la dozilcipina producen síntomas que se asemejan a los producidos por dosis altas de anfetamina en animales de experimentación (Freed et al. 1988). Además la PCP y la dizolcipina producen cambios morfológicos en el cortex cingulado en roedores (Olney et al. 1989), cambios estructurales que además aparecen en enfermos de esquizofrenia (Benes et al. 1986). Basándose en los hallazgos que demostraban una disminución de glutamato en el líquido cerebroespinal de enfermos de esquizofrenia, Kim et al. (1980), propusieron que en la esquizofrenia existía un hipofunción del sistema del ácido glutámico. Teniendo en cuenta que una de las mayores vías

glutamatergicas se origina en el cortex cerebral, esta hipótesis estaría de acuerdo con las observaciones hechas en cerebros de esquizofrénicos donde se observa atrofia cortical y con los trabajos en los que se afirma que existe una disminución del metabolismo en zonas del cortex de quienes padecen esta enfermedad.

Estudios mas recientes con ligandos de receptores de aminoácidos excitadores en cerebros de enfermos esquizofrénicos postmortem parecen apoyar la hipótesis del déficit de glutamato en la esquizofrenia. Así, Nishikawa (1983), encontró un aumento del binding de ^3H -kainico en el cortex frontal medial. Kornhuber et al. (1989) encontraron aumentado el binding de ^3H -dizolcipina en el putamen.

Un problema sin resolver todavía, es si la atrofia cortical o el aumento de la densidad de receptores del glutamato observadas en esquizofrénicos es un fenómeno causante o secundario a la enfermedad.

Otro dato que parece apoyar el déficit de glutamato en la esquizofrenia se basa en el hecho de que la mejoría que se observaba tras una serie de shocks hipoglucémicos con que eran tratados los enfermos hasta la llegada de los neurolépticos, se debía a que dicho tratamiento producía un incremento del contenido de glutamato cerebral (Sandberg et al. 1986).

Etienne y Baudry (1987) sugieren que la causa de los síntomas esquizofrénicos podría estar en una regulación genética anormal de los receptores NMDA.

8.2.- Posible interacción Glutámico-Dopamina en la esquizofrenia.

En un intento de conciliar éstos datos con la hipótesis dopaminérgica y de tratar de dar una explicación mas completa sobre las causas de la esquizofrenia desde el punto de vista neuroquímico, se han desarrollado distintas hipótesis que engloban los dos sistemas. Así, Kornhuber y Kornhuber (1986) postulan que las fibras dopaminérgicas nigroestriatales median una acción presináptica inhibitoria sobre la liberación de glutamato via receptores D_2 localizados en los terminales de las neuronas corticoestriatales. La activación de los

receptores D_2 en una situación de hiperactividad dopaminérgica puede provocar un déficit de ácido glutámico. De este modo los neurolépticos ejercerían su efecto antipsicótico reforzando la actividad glutamatérgica.

Otra forma de interacción dopaminérgica–glutamatérgica dentro del estriado, nos proporciona la hipótesis de un circuito de feed–back negativo cortico–estriado–talamo–cortical (Carlsson, 1988). Dicho circuito sirve para proteger a la corteza de una sobrecarga de información y de un hiperarousal. Las neuronas glutamatérgicas excitadoras del cortex se proyectan al estriado, las neuronas gabérgicas inhibitoras se proyectan del complejo estriatal, probablemente via núcleo subtalámico, al tálamo, y las neuronas excitadoras glutamatérgicas desde el tálamo a la corteza. El tálamo actuaría como un filtro para los impulsos sensoriales y la activación del circuito cortico–estriato–talámico serviría para cerrar el filtro. Por otra parte la activación de otro sistema neuronal, el sistema mesoestriatal dopaminérgico, actúa en sentido contrario, es decir abriendo el filtro talámico y aumentando el flujo de información al cortex. Estos dos sistemas a través de las proyecciones gabérgicas estriatotalámicas podrían controlar el flujo desde la formación reticular mesencefálica hasta el cortex y controlar el grado de arousal. De este modo el sistema corticoestriatal glutamatérgico y el sistema nigroestriatal dopaminérgico pueden actuar independientemente el uno del otro en el estriado sobre el sistema gabérgico estriatotalámico y operando sobre el filtro talámico en sentido opuesto. En la esquizofrenia, se daría un descenso de la función excitadora del ácido glutámico procedente de la corteza cerebral sobre las proyecciones gabérgicas inhibitoras que parten desde el estriado hasta el tálamo y la formación reticular. La desinhibición de las proyecciones excitadoras desde la formación reticular al tálamo y desde el tálamo a la corteza (apertura del filtro talámico), aumentaría la llegada de estímulos a la corteza de modo que se provocaría una sobrecarga sensorial, una percepción alterada y todo ello desencadenaría una conducta psicótica.

Carlson y Carlson (1989 y 1990), basándose en la experimentación animal y farmacológica sugieren que la DA juega un papel menos importante del que se había supuesto hasta entonces en la regulación de las funciones psicomotoras. Demostraron que la administración de dizolcepin produce un gran aumento de la actividad locomotora, que es dosis dependiente y resistente a la actividad de los neurolépticos, en ratones a los que

previamente se les había tratado con reserpina o α -metil-p-tirosina y por lo tanto se les había depleccionado sus depósitos de aminas. Además demostraron un sinergismo al administrar a ratones depleccionados de aminas dosis bajas de dizolcipina, que por si solas no producen un aumento de la actividad locomotora, con el agonista α -adrenérgico clonidina y con el antagonista muscarínico atropina. Estos mismos autores han encontrado sinergismo entre la dizolcipina con dosis bajas del agonista dopaminérgico apomorfina, con el agonista α_1 -adrenérgico ST-587 y con el agonista selectivo del receptor D_1 el SKF-38393. Para Carlsson estos datos demuestran que:

- 1) la DA no es indispensable para el inicio y para la generación de la locomoción.
- 2) que el sistema glutamatérgico central ejerce un poderoso control de inhibición sobre la locomoción
- 3) que el sistema glutamatérgico y el sistema dopaminérgico son funcionalmente opuestos y que probablemente dicha interacción antagonista se produzca en el sistema estriatal de un modo similar a la que se produce entre la DA y la ACh.

Como conclusión, Carlsson y Carlsson (1990), creen que de todo lo expuesto anteriormente se puede inferir que la esquizofrenia se podría producir por un déficit primario de glutamato, independientemente del tono dopaminérgico. Esto supone también que un agonista NMDA que actuase en el receptor glutamatérgico podría ser una alternativa terapéutica y/o complementaria en la esquizofrenia. (Véase también discusión general).

9.- CONCLUSION.

Aunque múltiples tipos de evidencia clínica sugieren de algún modo alguna forma de estado hiperdopaminérgico en la esquizofrenia, no existen hallazgos importantes que apoyen un aumento de DA (véase apartado II.2.2). Por ello se postuló que existiría una situación de hipersensibilidad dopaminérgica de manera que los receptores DA responderían más de lo normal a la misma cantidad de neurotransmisor.

Sin embargo, aunque existe un hiperrespuesta dopaminérgica aparente, la hipótesis dopaminérgica no es la única capaz de explicar la evidencia farmacológica. La actividad de un sistema depende de múltiples factores: desde las entradas al mismo (excitadoras e inhibitoras) a la sensibilidad del sistema. Así, lo que aparece funcionalmente como un aumento de la actividad dopaminérgica puede ser debido, aparte de a un aumento primario de la propia DA, a un aumento de las entradas excitadoras, o a una disminución de las entradas inhibitoras, o a una disminución (disminución y no aumento al ser la acción dopaminérgica fundamentalmente inhibitoria) de la actividad de las neuronas postsinápticas (colinérgicas etc.). En cualquiera de estas situaciones, el bloqueo dopaminérgico con neurolepticos o la deplección aminérgica con reserpina resultaría en un efecto terapéutico incluso aunque la DA no esté primariamente alterada (de la misma manera a como los fármacos anticolinérgicos son útiles en la enfermedad de Parkinson en la que la alteración está en las neuronas dopaminérgicas y no en las colinérgicas).

De hecho hemos visto en los apartados anteriores diferente evidencia acerca de cambios primarios o secundarios en la mayoría de los sistemas neurotransmisores estudiados (véase también Palomo, 1991a y Garza-Treviño et al. 1990). Muchos de estos hallazgos tan diversos en relación con la esquizofrenia tienen como común denominador el de referirse a sustancias implicadas en la modulación de la DA (véase también Jaskiw y Kleimman, 1989) por lo que los enfoques teóricos actuales plantean como central no la actividad dopaminérgica en sí, sino su modulación (Palomo, 1992).

Este nuevo enfoque, que fué propuesto ya por Ashcroft et al. (1981), forma el esqueleto de la hipótesis de los límites de tolerancia del próximo apartado (apartado III) y es analizado también en algún detalle en la Discusión General (apartado VI).

III.- LIMITES DE TOLERANCIA A LA DOPAMINA

1. INTRODUCCION.

1.1 Las contradicciones clínicas.

Como hemos visto en el apartado anterior la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia continúa siendo la hipótesis más influyente. Sin embargo era difícil consolidar la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia debido a que los datos disponibles demostraban diferentes inconsistencias tales como: estudios negativos en el LCR, la coexistencia en algunos pacientes de parkinson (DA baja) y esquizofrenia (donde se postula una DA alta), niveles normales de prolactina (inhibidos por la DA) en pacientes esquizofrénicos, etc. Sin embargo en la opinión de Palomo (1989b) fue la evidencia clínica la que provocó que se reconsiderara la teoría dopaminérgica. Las tres observaciones clínicas clave fueron:

1- que los neurolépticos (antagonistas dopaminérgicos) no curan la esquizofrenia.

2- que los neurolépticos alivian no solamente la esquizofrenia sino cualquier psicosis.

3- y que los neurolépticos son útiles sólo para un grupo de los síntomas esquizofrénicos (los síntomas positivos o floridos que de hecho son comunes a otras psicosis, ver introducción) pero que son ineficaces en otro grupo de síntomas (síntomas negativos o defectuales que de hecho son más específicamente "esquizofrénicos").

1.2. La hipótesis dopaminérgica reconsiderada.

Conciliar la realidad clínica con una teoría simple de hiperactividad dopaminérgica no era fácil. De este modo, dos hipótesis aparentemente opuestas, aunque con muchos puntos en común, fueron propuestas:

Crow (1980a, 1980b) sugirieron que la esquizofrenia consistía en una enfermedad caracterizada por hiperactividad dopaminérgica que era controlable mediante medicación neuroléptica. El síndrome defectual sería una entidad diferente. Para él habría dos entidades clínicas diferentes: *tipo I*, que se correspondería con la esquizofrenia aguda con síntomas

positivos prominentes, buen pronóstico, buena respuesta a los neurolepticos y tamaño normal de los ventriculos cerebrales. Esquizofrenia *tipo II* que corresponderia a un estado más crónico, con síntomas negativos prominentes, respuesta pobre a los neurolepticos y ventriculos agrandados. Crow (1980b) sugirió que el tipo I estaria relacionado con anomalías dopaminérgicas mientras que el tipo II seria el resultado de patología cerebral orgánica que se empeoraria con los neurolepticos.

MacKay (1980) sugirió que el síndrome más característico esquizofrénico era el defectual y por tanto sugirió que la esquizofrenia consistiria en una hipoactividad de los sistemas dopaminérgicos (*síntomas negativos*). En consecuencia, los neurolepticos no curarian la esquizofrenia y la podrian empeorar. Los neurolepticos serian sólomente útiles durante la aparición aguda de los fenómenos psicóticos durante el curso progresivamente deteriorante de la enfermedad.

2. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS.

Una teoría simple de hiper o hipo actividad dopaminérgica no es consistente con los datos clinicos. La propuesta de Crow (1980a) sugería dos entidades diferentes pero ello contradice la experiencia clínica donde podemos ver cómo un tipo puede cambiar al otro y *veceversa* en el mismo paciente. Además una hipótesis para la esquizofrenia debe ser capaz de explicar las diferencias en síntomas, curso y pronóstico con otras psicosis (anfetamina, manía, etc).

Aschroft et al. (1981) propusieron la hipótesis de la constricción de los límites de tolerancia a la DA, (Fig III-1). Según ésta, en sujetos normales la DA y otras aminas se mueven dentro de unos límites superior e inferior dentro de los cuales la actividad aminérgica es compatible con la conducta organizada. En la psicosis maniaca, anfetamínica etc.. la actividad aminérgica aumenta tanto que sobrepasa el límite superior dando lugar a un síndrome psicótico que se controla con antipsicóticos. En la psicosis esquizofrénica la alteración bioquímica no sería primariamente un aumento de la actividad aminérgica, sino un cambio en los límites que quedarían estrechados, y así la actividad aminérgica podría

un cambio en los límites que quedarían estrechados, y así la actividad aminérgica podría sobrepasar el límite superior dando lugar a *síntomas positivos* o caer por debajo del límite inferior, produciendo *síntomas negativos*, incluso pueden estar tan estrechados que sea imposible mantenerse dentro de ellos, con lo que coexistirían *síntomas positivos y negativos* (Palomo et al. 1985; Palomo, 1989b; Palomo et al. 1989). Véase *síntomas positivos y negativos en página 47*.

Este modelo teórico constituye un intento de dar explicación a la diversidad de formas clínicas y la posibilidad de la existencia de síntomas positivos y negativos, las similitudes y diferencias con otros tipos de psicosis, la diferente respuesta de los síntomas a los neurolépticos, etc...(ver Fig. III.1). Esta hipótesis es consistente con el hecho de que el tratamiento con neurolépticos sea eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos (cayendo el nivel de actividad DA debajo del umbral superior) pero no lo sea para los síntomas negativos(donde se postula una disminución de la actividad DA) y de ahí la respuesta deferencial a los neurolépticos de los distintos grupos de síntomas.

Además la hipótesis de los límites puede servir de puente entre la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia y otras teorías, ya que otros factores no dopaminérgicos descritos anteriormente podrían actuar como moduladores de la DA. La idea de los límites se podría entender como resultado de una modulación ejercida sobre la DA que haría que su actividad se mantuviese por encima de un nivel mínimo y evitase que se disparase en exceso (Palomo, 1991). Por ejemplo, la 5-HT modula en algunas áreas la actividad de la DA, (Nicolau et al. 1979; Meltzer, 1990; Leysen et al. 1988). Otros (Mogluicka et al. 1976) implican a la NA como modulador de la DA. Jenner et al. (1983) describen la existencia de hiper e hiporrespuestas a la anfetamina que concuerda con la teoría de la alteración de los límites. La modulación dopaminérgica también se podría producir por el juego de receptores D₁ y D₂ opuestos (Stoof, 1981; Robertson, 1987) o por el equilibrio entre receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos (Lehman, 1984). Los péptidos antes mencionados también pueden tener un papel modulador de la DA. Entre ellos los más importantes en este sentido serían la neurotensina (Nemeroff, 1985) y la CCK que es cotransmisor de la DA y se halla disminuida en el hipocampo y la amígdala de los esquizofrénicos crónicos (Phillips, 1986; Hökfel, 1980).

La importancia de este modelo estriba no sólo en que puede encajar mejor con los datos clínicos sino también porque permite explorar alternativas terapéuticas. Si este modelo es correcto deberíamos buscar tratamientos que expandan estos límites en lugar de fármacos que bloquean la actividad. Los neurolepticos clásicos consiguen controlar la sintomatología psicótica probablemente mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos pero pueden empeorar los síntomas negativos. Como alternativa necesitamos un fármaco que evite tanto la psicosis (síntomas positivos) y el estado defectual (síntomas negativos).

3.- DE LA HIPOTESIS CLINICA A LA INVESTIGACION ANIMAL: MODELO ANFETAMINICO.

Una nueva hipótesis, para ser fértil, debe encajar la evidencia mejor que las hipótesis previas y además, debe ser verificable experimentalmente. Una hipótesis que no puede ser experimentalmente probada o rechazada es en el mejor de los casos inútil porque no sirve para mejorar la condición de los pacientes esquizofrénicos que es nuestro objetivo final. En el peor de los casos, una hipótesis que no puede ser verificada corre el riesgo de no ser más que un delirio especulativo (Fichte, 1806).

Por tanto necesitamos un modelo animal en el cual podamos en primer lugar comprobar la existencia de los límites de tolerancia para la actividad aminérgica y en segundo lugar la posibilidad de modificarlos farmacológicamente. Estudios preliminares realizados por Palomo y su equipo tanto a nivel preclínico (Palomo y Rusell, 1983; Palomo et al. 1984; Palomo et al. 1989) como clínico (Palomo et al. 1985) parecen sugerir que el modelo anfetamínico puede ser útil para este objetivo. Por ello una de las partes fundamentales de la presente tesis para el grado de doctor se refiere a la comprobación de dichos resultados y su ampliación y profundización (véase apartado IV).

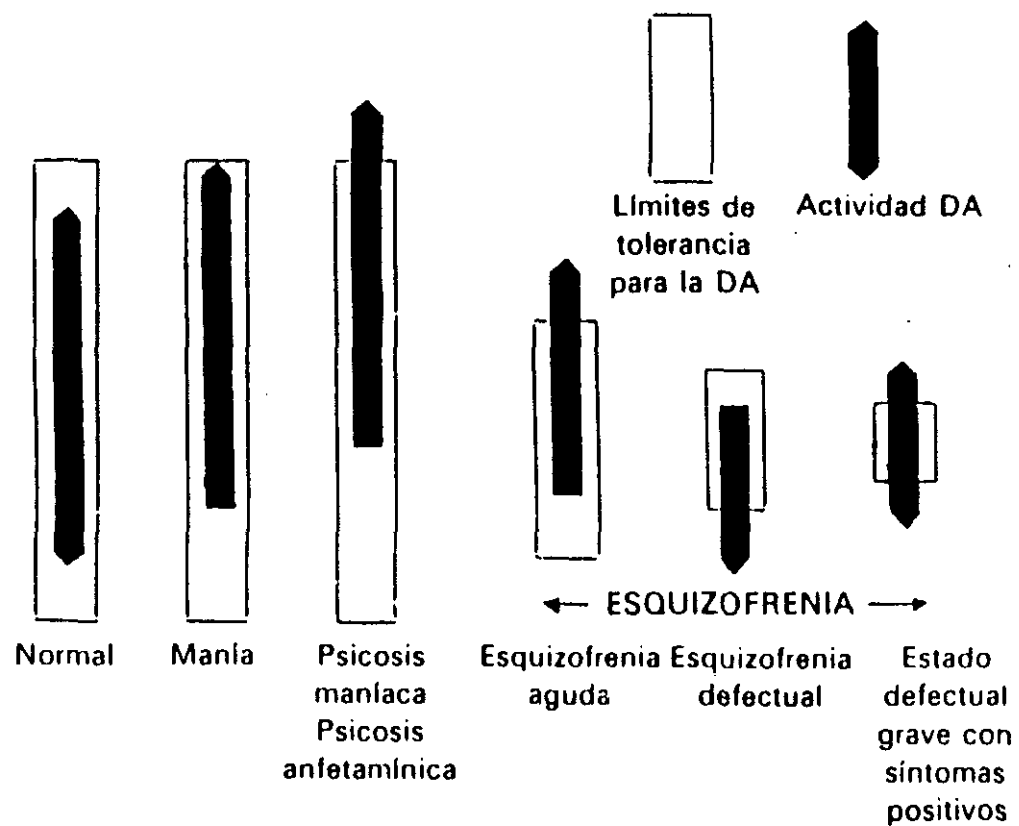


FIG. III-1 Límites de tolerancia para la dopamina (DA) y actividad dopaminérgica en algunas condiciones normales y patológicas.

4.- PREDICCIONES DEL MODELO DE LOS LIMITES DE TOLERANCIA A LA DOPAMINA (CLINICAS Y EXPERIMENTALES).

Como dijimos anteriormente, cualquier hipótesis biológica debe ser capaz de explicar no sólo los diferentes síntomas pero también debe estar de acuerdo con lo que conocemos actualmente acerca de la etiología de la esquizofrenia y de los factores que interactúan.

4.1.- Vulnerabilidad genética.

El grueso de la evidencia sobre estudios genéticos demuestra que los factores genéticos tienen una importancia grande en la esquizofrenia, y los estudios en gemelos homocigóticos con una concordancia del 50% para la esquizofrenia sugiere con fuerza que la vulnerabilidad a la esquizofrenia es heredada. En relación con el modelo propuesto, este aumento de la vulnerabilidad podría estar mediado por un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA. En consecuencia, la predicción sería que en pacientes con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia existiría una respuesta anormal a la estimulación dopaminérgica lo cual podría desencadenar fenómenos bioquímicos y conductuales a dosis más bajas que las que se necesitarían en sujetos normales. Esta predicción que puede ser fácilmente estudiada experimentalmente (Lieberman et al. 1990) parece ser correcta (véase discusión general).

4.2.- Factores psicosociales.

La evidencia genética explica sólo la vulnerabilidad heredada pero, la misma tasa de concordancia del 50% en gemelos homocigóticos sugiere que otros factores no genéticos son igualmente importantes. El papel de los factores sociales no es claro. Es difícil saber hasta qué punto las relaciones paternas anormales son causa o consecuencia de la conducta esquizofrénica. Sin embargo, en cualquier caso, es necesario explicar el hecho de que demasiada estimulación social o demasiada poca puede agravar la sintomatología esquizofrénica y el hecho de que las tasas de recaída son mayores en los esquizofrénicos

que viven en familias con un nivel alto de expresividad emocional (Kavanagh,1992; Leff et al. 1992).

Por tanto, se podría predecir que los factores sociales pueden influir en los límites de la tolerancia a la DA y esta predicción se podría fácilmente comprobar en el modelo animal. De hecho, estudios preliminares realizados por el equipo de Palomo (Ashcroft et al. 1983; Palomo et al. 1989) demuestran de manera preliminar que las manipulaciones ambientales y sociales producen de hecho cambios en estos límites de tolerancia de modo que la conducta del animal responde en mayor medida o en menor medida a la anfetamina.

4.3.- La esquizofrenia defectual.

Uno de los problemas clínicos más difíciles e importantes se refiere al problema de por qué algunos esquizofrénicos evolucionan hacia un estado defectual y otros no. Sabemos por la investigación animal (Costall et al. 1982) que la administración intercerebral de DA en el NAc de la rata produce un cambio permanente tanto en la conducta espontánea como en su respuesta a la DA. Parece por consiguiente que una hiperactividad dopaminérgica podría dar lugar a cambios permanentes en dicha actividad.

Basado en los límites de tolerancia a la DA, en el modelo animal la predicción sería que si la estimulación dopaminérgica se repite o se mantiene durante suficiente tiempo se produciría un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA. De hecho sabemos que la administración de anfetamina crónica da lugar a tolerancia de algunos de sus efectos (Jori y Dolfini, 1977) mientras que produce sensibilización a otros de sus efectos (Klawans y Marrgolin, 1975). Estos fenómenos señalados por muchos (Cador et al. 1992; Kalivas y Stewart, 1991; Ellinwood y Lee, 1989; véase también Kalivas y Sanson, 1992). podrían explicarse en términos de cambios en los límites de tolerancia postulados.

En la situación clínica, si la hiperactividad dopaminérgica produce un estrechamiento progresivo de los límites de tolerancia entonces se podría predecir que la psicosis aguda repetida o su prolongación en el tiempo podría ser responsable de un curso

defectuosa en algunos pacientes esquizofrénicos. La importancia de esta predicción radica en la consecuencia de que si este fuera el caso, el tratamiento antipsicótico debería de ser enérgico y establecido cuanto antes tan pronto como aparecen los síntomas psicóticos en lugar de esperar de forma reticente, como algunos psiquiatras hacen, para utilizar dosis efectivas de neurolepticos en lugar de esperar a ver cómo los síntomas evolucionan sin tratamiento. La evidencia reciente acumulada demuestra que esta predicción es verdad (Lieberman et al. 1992a; Loebel et al. 1992; McEvoy et al. 1992; Leff et al. 1992).

4.4.- Abuso de drogas y riesgo de psicosis.

Si la estimulación aminérgica hace que el cerebro sea más vulnerable a cambios dopaminérgicos en algunas circunstancias, el modelo predeciría que otras psicosis (drogas, etc.) aumentarían la probabilidad de episodios psicóticos subsiguientes o incluso un riesgo mayor de un defecto esquizofreniforme. De hecho está de acuerdo con la impresión clínica (Davison, 1987) de la existencia de un aumento de incidencia de psicosis en poblaciones con abuso de drogas y con estudios que sugieren que el cannabis puede producir, o al menos facilitar la aparición de psicosis a través de la estimulación del sistema dopaminérgico cerebral (Andreason et al. 1987; véase también apartado anterior).

Si la psicosis *cannábica* está relacionada con el desencadenamiento o la recaída en la psicosis esquizofrénica, se podría postular que esto se debe a un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA. Esto se puede comprobar experimentalmente en animales utilizando el modelo propuesto aquí y constituye precisamente una de las partes más importantes del presente trabajo de tesis para la obtención del grado de doctor (véase más adelante estudios con el δ -9-THC).

De cualquier forma, como dijimos anteriormente, una hipótesis para que sea fructífera debe de ser experimentalmente verificable. En el apartado siguiente del modelo anfetamínico se realiza dicho estudio (apartado IV) y a continuación se aplica el modelo al estudio experimental de la hipótesis (predicción) del párrafo anterior comprobando si efectivamente el THC produce un estrechamiento de los límites de tolerancia (apartado V).

IV.- MODELO ANFETAMINICO

1.- INTRODUCCION.

Se han desarrollado muchos modelos animales de esquizofrenia con dos objetivos fundamentales, por un lado, estudiar los procesos neuroquímicos subyacentes y tratar de extrapolar al funcionamiento humano, y por otro, como ensayo de drogas con potencial terapéutico para el tratamiento de las psicosis. Analizar si se ha conseguido el primero de los objetivos es cuando menos controvertido, pero sin duda han servido para estimular la investigación y mejorar nuestro conocimiento del funcionamiento cerebral animal. Por supuesto, también han servido para aumentar las posibilidades terapéuticas.

En este contexto, Ashcroft et al. (1981) propusieron que los cambios que se producen en la esquizofrenia no son primariamente en la actividad dopaminérgica sino en los límites dentro de los cuales la actividad dopaminérgica es compatible con la actividad organizada, como vimos en el apartado III. En los pacientes esquizofrénicos éstos límites estarían estrechados de modo que la actividad dopaminérgica podría superar el límite superior dando lugar a los *síntomas positivos* o caer por debajo del límite inferior dando lugar a los *síntomas negativos* (fig. III-1).

Si este fuese el caso, deberíamos buscar tratamientos que sirvan para expandir dichos límites en lugar de emplear medicamentos que bloqueen la actividad dopaminérgica. Los neurolépticos son muy útiles para controlar los fenómenos psicóticos pero por otro lado pueden empeorar los síntomas negativos (Palomo, 1993b). De acuerdo con lo anterior, sería interesante desarrollar un modelo animal con el cual podamos demostrar primero, la

existencia de unos límites de tolerancia para la actividad dopaminérgica, y posteriormente la posibilidad de modificarlos farmacológicamente.

Rupniak et al. (1983) establecieron una serie de paralelismos entre la conducta motora en ratas y la conducta psicótica en humanos. Idealmente deberíamos estudiar el comportamiento en ratas que se correspondiese con el funcionamiento tanto psicótico como no psicótico en humanos. Sin embargo éste es un problema de difícil resolución (Green, 1983) por lo que vamos a centrar nuestro trabajo en la conducta motora mediada por el sistema aminérgico como una estrategia provisional para tratar de averiguar si la conducta inducida por la anfetamina ocurre dentro de unos límites y si éstos son modificables farmacológicamente.

Makanjuola et al. (1977) desarrollaron un modelo animal en el que consideraron la conducta exploratoria como un índice de conducta organizada, y la conducta estereotipada inducida por la anfetamina, como una conducta desorganizada sin una finalidad. En este primer estudio, utilizó como medida de exploración, la introducción de la cabeza en agujeros (dipping) en un campo abierto, y como medida de estereotipias la introducción repetida de la cabeza en los mismos. Posteriormente se han ido añadiendo a esta técnica otros aspectos tanto en la conducta exploratoria como de la conducta estereotipada (Berlyne, 1960; Russell, 1983). Dentro de la conducta exploratoria se incluyen la locomoción, ponerse en pie sobre las patas traseras (rearing), olfatear, y en un campo con agujeros, el dipping. A su vez todos estos parámetros son al menos parcialmente dissociables, por ejemplo, File y Wardell (1975), trabajando con ratones encontraron que la anfetamina aumentaba la locomoción en un campo abierto con agujeros, mientras que simultáneamente se reducía el

dipping. Leyland et al. (1976), de forma similar, trabajando con ratas demostraron que la anfetamina producía un aumento de la locomoción mientras que disminuía la exploración definida en términos de inspección de ambientes nuevos y de estímulos complejos. Russell y Chalkely-Maker (1979), incluyeron otras medidas de conducta no exploratoria tales como asearse (grooming) y la no actividad.

Estudios preliminares realizados por Palomo y Reid (1983) y Palomo y Russell (1983), sugieren que el modelo anfetamínico podría ser útil para la comprobación experimental de los límites de tolerancia a la DA. Estos autores encuentran un efecto diferencial de la anfetamina sobre las conductas exploratoria y estereotipada de la rata que es modificada de manera diferente por neurolépticos típicos (haloperidol) y atípicos (oxypertina). Veáse Palomo 1989b.

2.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE OXYPERTINA EN UN MODELO ANIMAL ANFETAMINICO.

Este trabajo constituye un intento de establecer un modelo animal de psicosis metodológicamente válido con el cual posteriormente podamos explorar distintas hipótesis sobre tratamientos con psicofármacos, efectos de psicoestimulantes etc., siguiendo los trabajos preliminares de Palomo referidos anteriormente.

El experimento trata de resolver la cuestión de qué medidas son más informativas, la posibilidad de utilizar múltiples medidas y medidas asociadas y la utilidad de incluir otras medidas no exploratorias como el aseo y la no actividad (Russel y Chakeley Maber, 1977).

La droga que estamos buscando en este modelo animal anfetamínico debería prevenir la conducta estereotipada a la vez que potenciaría la conducta exploratoria.

En resumen, el experimento tiene el doble objetivo de desarrollar la técnica del campo abierto con agujeros para investigar los efectos de las drogas sobre la exploración y las estereotipias, y de examinar el efecto de la oxypertina sobre el modelo animal de psicosis propuesto.

Hemos escogido la oxypertina porque básicamente es una droga antipsicótica que paradójicamente potencia el efecto de la anfetamina (Ban et al. 1977). La oxypertina fue descrita inicialmente por Archer et al. (1962). Este compuesto es una indolilakilpiperacina (Fig. IV-1) que pertenece al grupo de las drogas depletoras de aminas (Back y Hasler, 1968; Anden y Fuxe, 1971; Moroji et al. 1986), pero a diferencia de otros depletores como la reserpina o la tetrabenzina, la oxypertina no produce depresión y puede tener propiedades antidepresivas (Adamson et al. 1966). Algunos trabajos sugieren un tipo de acción bloqueante para receptores de tipo dopaminérgico y serotoninérgico (Nakahara et al. 1980).

2.1.- Material y métodos.

En este trabajo hemos utilizado 200 ratas Hooded Lister de 200–300 grs. (Animal Suppliers, London). Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. Cada rata recibió uno de los 26 tratamientos distintos consistente en una dosis de d-anfetamina (0, 0.5, 1, 2, 4, 8, o 16 mg/kg) sólo o en combinación con oxypertina (0, 0.25, 1, 4, 16 mg/kg). La d-amfetamina se obtuvo de Sigma Chemical y la oxypertina de Sterling. Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas (ácido ascórbico 0,3M). Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata.

Inmediatamente después de la administración i.p. colocábamos a cada animal en un campo abierto de 50 X 50 X 40 cm y se estudiaba la conducta motora del mismo durante dos horas. El campo está dividido por líneas perpendiculares entre sí en 16 cuadrados y 25 agujeros de 2.5 cm de diámetro que estaban distribuidos de manera uniforme, 1 por 100 cm². El campo estaba pintado de color gris y era iluminado por un lámpara suspendida centralmente 40 cm. por encima del campo y proporcionando una iluminación aproximada de 1537 lux a nivel del suelo.

Los principales parámetros estudiados fueron:

- 1.- **Locomoción:** Una unidad cada vez que el animal atraviesa una línea con las patas traseras en cualquier dirección.
- 2.- **Dipping:** Una unidad cada vez que la rata introduce su cabeza en un agujero.
- 3.- **Rearing:** Una unidad cada vez que la rata eleva su cuerpo sobre las patas traseras.
- 4.- **Exploración:** Una unidad cada vez que la rata se para y realiza una actividad investigadora no incluida en las categorías precedentes, por ejemplo, oler el suelo, las paredes, un agujero, excrementos, etc.
- 5.- **Aseo:** Tiempo en segundos que la rata dedica a asearse.
- 6.- **Miscelánea:** Una unidad cada vez que la rata realiza un movimiento no especificado en las categorías anteriores.
- 7.- **Estereotipias:** Una unidad cada vez que la rata repite de forma continuada y en el mismo sitio cualquier actividad motora excluyendo el aseo. La frecuencia de las estereotipias rearing, estereotipias dipping, estereotipias de exploración y estereotipias misceláneas fueron analizadas separadamente. Cuando la conducta de la rata era totalmente estereotipada y la frecuencia mayor que una unidad por segundo, se medía el tiempo en lugar de la frecuencia y las estereotipias se calculan a una unidad por segundo.

8.- Inactividad: Tiempo en segundos que la rata permanece sin hacer nada.

Las medidas de conducta no estereotipadas (locomoción, dipping, rearing, exploración y miscelánea) no se incluyen en las cuentas de conducta estereotipada. Por ejemplo: Cinco dips consecutivos en el mismo agujero (agujero 1), seguidos por dos dips consecutivos en otro agujero (agujero 2), un rear y después tres dips más en el mismo agujero (agujero 2), lo contabilizaríamos como 3 unidades de conducta dipping (D), una unidad de rearing (R), y siete unidades de conducta dipping estereotipada (SD). (D-SD-SD-SD-SD-D-SD-R-D-SD-SD).

2.2.- Resultados.

Las relaciones entre las distintas medidas de conducta las medimos por intercorrelación de las cantidades totales de cada rata en cada comportamiento (tab.IV-I).

Incluimos en la estudio estadístico las drogas, dosis, cada apartado de la conducta exploratoria, (locomoción, rearing, dipping y exploración), de la conducta estereotipada, (estereotipias rearing, dipping, exploración y miscelánea), y la conducta no dirigida directamente hacia el ambiente (aseo y no actividad).

La inspección de la tabla IV-I, revela que varias medidas de exploración se intercorrelacionan positivamente y todas ellas se correlacionan en alto grado con el total de la exploración. En contraste, las medidas de las estereotipias no se correlacionan unas con

otras aunque, con la excepción de las estereotipias rearing, se correlacionan con la cantidad total de estereotipias. Hay una tendencia para la conducta estereotipada de correlacionarse con sus respectivas conductas no estereotipadas, pero llama la atención la no correlación entre el total de las exploraciones con el total de las estereotipias.

El resto de conductas, aseo, no actividad y miscelánea, no se correlacionan entre si. El aseo y la no actividad tienden a correlacionarse negativamnete con cada una del resto de las conductas, así como con el total de las mismas.

Además se estudiaron las relaciones por análisis de factores mediante el estudio de la matriz de correlaciones para las distintas medidas de conducta por separado (por ejemplo las correlaciones drogas/dosis y las medidas agrupadas totales son excluidas), utilizando un análisis de los componentes principales con interacción seguido de rotación de la varianza (tab IV-II). Los dos primeros factores, que juntos suponen el 41% de la varianza, son fundamentales para distinguir la conducta estereotipada de la conducta exploratoria. El resto de los factores suponen menos del 10% cada uno.

El Factor 1 merece la etiqueta "*exploración*" porque recibe contribuciones positivas de todas las conductas exploratorias, locomoción, rearing, dipping e investigación, y de ninguna otra con la excepción de la no-actividad que contribuye negativamente. *El Facator 2* es más difícil de interpretar pero parece estar mas relacionado con las *estereotipias* en tanto que reciben su mayor aporte de las estereotipias misceláneas y de las estereotipias dipping. Estas dos estereotipias contribuyen a la mayor parte de las medidas de estereotipias. Sin embargo las otras estereotipias no se intercorrelacionan (probablemente porque los animales

tienden a fijarse más en un tipo de estereotipias que en otro) y de ese modo las medidas separadas es improbable que se intercorrelacionen.

Las puntuaciones de aseo y de no-actividad no se correlacionan y no parece justificado juntar las medidas como un índice de "actividad dirigida hacia dentro". Cuando se analizaron separadamente las medidas de ratas tratadas con 4 y 8 mg/kg de anfetamina se daba una tendencia significativa a covariar para el aseo y la no-actividad ($r= 0.30$, $p< 0.05$). Sin embargo no se encontró tendencia a la covarianza para medidas separadas de estereotipias.

2.2.1.- ANOVA incluyendo el tiempo como factor.

En la Fig. IV-2, la tendencia general en el tiempo (los valores son las medias en todos los casos contrastada con la actividad media espontánea sin tratamiento) es la siguiente: la actividad exploratoria cae de forma aguda entre los periodos 1 y 2, y después de forma más gradual entre los periodos 2 y 6. Las estereotipias aumentan gradualmente en los 6 periodos. El aseo permanece estable con un ligero aumento en la última media hora. La no-actividad se incrementa marcadamente entre los periodos 1 y 2, y después permanece estable. (Datos de aseo y no actividad expresados en la figura).

El ANOVA se realizó sobre las cuatro medidas de conducta para investigar los efectos del periodo de tiempo, de las drogas y de las interacciones entre ellos. Los resultados se presentan resumidos en la tabla IV-III.

En la tabla IV–IIIA vemos que la anfetamina afecta todas las medidas, el tiempo afecta todas las medidas excepto el aseo, y la oxypertina sólo afecta las estereotipias. La anfetamina interactúa con el tiempo en todas las medidas excepto en el aseo. La oxypertina y el tiempo interactúan sobre la exploración y hay una interacción significativa entre todos los factores sobre la exploración.

2.2.2.– ANOVA en cada periodo de tiempo.

En este apartado estudiamos el efecto de la anfetamina, oxypertina y sus interacciones en cada una de las formas de conducta, en cada tiempo empleando el ANOVA. Los resultados se hallan resumidos en la tabla IV–IIIB. Estos indican que la anfetamina generalmente es efectiva después del periodo 1, mientras que la oxypertina es efectiva antes sobre la exploración y en los periodos intermedios sobre las estereotipias. Las interacciones entre anfetamina y oxypertina aparecen en los periodos 3 y 4 para la exploración y en los periodos 4 y 5 para las estereotipias.

Al analizar globalmente el conjunto de respuestas parece que los periodos 3 y 4 son los que proporcionan el mejor balance de los principales efectos e interacciones entre estereotipias y exploración.

En resumen, del conjunto de análisis descritos anteriormente parece justificado primero, el empleo de los totales de dos medidas para el estudio de nuestras comparaciones: exploración y estereotipias, y segundo, el uso de la actividad conjunta en los periodos 3 y 4,

(40 y 60 minutos después de la administración de la droga). En estos periodos de tiempo, las ratas están muy bien habituadas al nuevo ambiente (fig IV-2) y los efectos de las drogas e interacciones se demuestran mejor (tabla IV-III).

2.2.3.- Efectos de las drogas. Análisis factorial de la varianza.

En este apartado basados en el análisis anterior se analizaron los valores promedio obtenidos de los periodos 3 y 4. Los valores totales de exploración y estereotipias no se correlacionaban entre sí ($r = -0.16$, n.s.) en los periodos citados por lo que está justificado el análisis separado de los mismos.

Se designaron con distintos números los datos de combinación de seis niveles de anfetamina (0, 1, 2, 4, 8 y 16 mg/kg), y tres niveles de oxypertina, (0, 1 y 4 mg/kg) con diferente número (n), y se realizó con ellos un ANOVA. Los resultados (tabla IV-IV), muestran efectos significativos de la anfetamina y de la interacción anfetamina oxypertina sobre la exploración. En el caso de las estereotipias, encontramos que los principales efectos de las dos drogas por separado y su efecto interactivo eran significativos (tabla IV-IV).

2.2.3.1.- Efecto sobre la exploración.

En la figura IV-3 se muestra el efecto de la anfetamina a cada nivel de oxypertina y en la figura IV-4 se muestra el efecto de la oxypertina en cada nivel de anfetamina.

En la figura IV-3A, parece como si la anfetamina tuviese un efecto no lineal sobre la exploración a cada nivel de oxypertina siendo el efecto máximo desplazado por la oxypertina.

El análisis de estos efectos (tabla IV-V), indica que la anfetamina tiene claramente un efecto significativo sobre la exploración a todos los niveles de oxypertina. La comparación individual de cada uno de los puntos (siguiendo el método de Newman Keuls), demuestra que los niveles 2 y 4 de anfetamina son significativamente distintos de los otros cuando no se administra oxypertina. Para oxypertina = 1, el nivel 8 de anfetamina es significativamente distinto de los niveles 0, 1 y 16 pero no de los niveles 2 y 4. Para oxypertina = 4, el nivel 8 de anfetamina es significativamente distinto de los demás, que a su vez no difieren entre sí.

El efecto de la oxypertina sobre la exploración en cada nivel de anfetamina se muestra en la figura IV-5A. En ella parece que la oxypertina tiende a deprimir la conducta exploratoria en los niveles bajos de anfetamina (<4), mientras que potencia la exploración a niveles mas altos (≥ 8). El análisis de los efectos en cada nivel de anfetamina (tabla IV-V) muestra efectos no significativos de la oxypertina en los niveles mas bajos (<4). Con 8 mgs de anfetamina, la oxypertina tiene un marcado efecto (aumentando la actividad exploratoria) y el test de Newman Keuls muestra que las medias para 1 y 4 mgr. de oxypertina difieren significativamente de la media sin oxypertina (0 mgr).

2.2.3.2.- Efectos sobre las estereotipias.

Los efectos de la anfetamina y de la oxypertina se muestran en las figuras IV-3 y IV-4.

En la figura IV-4B parece que la anfetamina tiene un marcado efecto en aumentar las estereotipias con dosis ≥ 8 mgr en todos los niveles de oxypertina (las estereotipias apenas se dan con niveles de anfetamina inferiores a 8 mgr). El análisis de los efectos muestra que la anfetamina tiene un efecto altamente significativo sobre las estereotipias en todos los niveles de oxypertina (tabla IV-V). Las diferencias entre cada punto a lo largo de una línea muestran que:

a.- cuando la oxypertina es = 0, las medias para anfetamina = 8 y 16 difieren significativamente entre sí y con cada uno de los puntos precedentes.

b.- cuando la oxypertina es =1 y 4, el efecto de 8 mgrs de anfetamina difiere significativamente del resto que por su parte, no difieren entre sí.

Los efectos de la oxypertina en los seis niveles de anfetamina se muestran en la figura IV-4B. En esta gráfica parece que la oxypertina no tiene efecto sobre las estereotipias para los niveles de anfetamina 0 a 4, mientras que tiene un efecto reductor de las mismas para los niveles 8 a 16 (la ausencia de efecto de la oxypertina cuando la anfetamina es menor de 8 mgr puede que sea artificial debida a la inexistencia virtual de estereotipias a esos niveles de anfetamina. El análisis de la tabla IV-5B muestra que la oxypertina no tiene

efectos sobre la anfetamina hasta que ésta es ≈ 8 . A este nivel, la oxypertina tiene un efecto significativo. El test de Newman Keuls muestra que la puntuación de las estereotipias es significativamente mas baja cuando se administran 4 y 1 mgr. de oxypertina que cuando ésta no se administra.

2.2.3.3.- Aseo y no actividad (Tabla IV-IV, Fig. IV-5 y IV-6).

La administración de anfetamina tiende a reducir la cantidad total del aseo. Al analizar cada nivel de oxypertina por separado, vemos que la anfetamina no tiene un efecto significativo. Cuando oxypertina = 1, tiene un efecto reductor límite ($p = 0.08$), y cuando es = 4, tiene un efecto marginalmente significativo no lineal.

En conjunto, a cada nivel de anfetamina separadamente, la oxypertina no tiene un efecto significativo sobre el aseo, y tampoco hay una interacción entre la anfetamina y la oxypertina.

La anfetamina, en conjunto y a cada nivel de oxypertina, reduce significativamente (tabla IV-IV) la no-actividad. La oxypertina no tiene un efecto significativo sobre la no actividad. No aparece tampoco interacción anfetamina oxypertina.

2.3.- Discusión y conclusiones.

De acuerdo con la hipótesis de esquizofrenia expuesta anteriormente, necesitamos un modelo animal en el cual podamos demostrar, primero, la existencia de unos límites de tolerancia para la actividad aminérgica, y después, la posibilidad de modificarlos farmacológicamente. Parece que de los resultados obtenidos se deduce que el modelo amfetamínico serviría para este propósito: con la amfetamina incrementamos la actividad aminérgica (Costa y Gropeti, 1980; Costa y Garattini, 1970; Snyder, 1974), lo que resulta en un incremento de la actividad exploratoria hasta que alcanzamos el umbral superior, entonces aparece la actividad estereotipada y disminuye la actividad exploratoria (fig IV-7).

Los efectos de la amfetamina son altamente significativos tanto sobre la exploración como sobre las estereotipias ($F_s = 7.37$ y 21.44 respectivamente, ambos con una $p < 0.001$). El efecto sobre la exploración es claramente curvilíneo (F para la no linealidad = 8.8 ; $p < 0.001$) con un pico a los 2 mg. El efecto sobre las estereotipias es lineal sobre el intervalo explorado aquí. Por lo tanto, tenemos la actividad exploratoria como un índice de la actividad aminérgica, dentro de los límites de tolerancia, con un umbral superior de actividad estereotipada y un umbral inferior de actividad exploratoria.

Acerca de las medidas de comportamiento, los datos proporcionan un mayor soporte para diferenciar la conducta exploratoria de la conducta estereotipada. Respecto a las correlaciones obtenidas de las medidas de exploración, concuerdan altamente con otros trabajos sobre medidas similares (Gray, 1965; Russell, 1983) y son consistentes con la existencia de una dimensión de exploración general que se puede ordenar por puntuaciones

globales basadas en el conjunto de medidas de la conducta exploratoria o, con una pérdida poco importante, por una de las demás medidas tomadas por separado: la locomoción es la medida que más contribuye al factor exploración y por lo tanto puede ser considerada como el mejor índice individual.

La independencia de la actividad exploratoria de la actividad estereotipada se enfatiza por el hecho de que la puntuación global de ambas no se correlacionan y de que la conducta estereotipada no recibe aportes significativos de las medidas exploratorias. Otra diferencia es que en el tema de las correlaciones para conductas estereotipadas dentro de cada sujeto, éstas son bajas, excepto para la exploración, lo que refleja el hecho de que las ratas tienden a permanecer durante largos periodos de tiempo en un determinado tipo de estereotipias, con la exclusión relativa de los otros tipos. Por lo tanto, la puntuación global de las estereotipias es el mejor índice de las mismas, no siendo adecuadas las medidas separadas.

Respecto a las medidas no exploratorias ni estereotipadas, ambas la no actividad y el aseo, contribuyen de forma negativa tanto al factor exploración como al factor estereotipias, mientras que el factor miscelánea no contribuye a ninguno de los dos, de modo que ambas medidas no parecen ser útiles para distinguir exploración de estereotipias.

Este modelo anfetamínico nos permite investigar drogas que aumenten el umbral de conducta estereotipada (de modo que dosis altas de anfetamina sean toleradas sin producir conducta estereotipada), y que disminuyan el umbral de conducta exploratoria (de modo que dosis inferiores de anfetamina producirían estimulación de la misma). A este respecto hemos

estudiado la oxypertina como un posible candidato para esta acción. Cuando se administra sólo no tiene un efecto significativo sobre la conducta exploratoria ni sobre la estereotipada (tabla IV-IV), pero cuando se administra en combinación con la anfetamina encontramos que la oxypertina tiene un efecto diferencial sobre ambas conductas de modo que la administración tanto de 1 como de 4 mg, bloquean la conducta estereotipada inducida por 8 mg de anfetamina mientras que aumenta la exploración (fig IV-8). La administración de 0.25 mg de oxypertina no produce efectos significativos sobre ambas conductas, y dosis de 16 mg bloquea no sólo la conducta estereotipada sino también la conducta exploratoria (fig IV-8). Sobre la conducta exploratoria, por lo tanto, la oxypertina produce el efecto deseado (aumento del umbral) desplazando la curva de conducta estereotipada a la derecha (fig IV-3B). Sin embargo, sobre la conducta exploratoria, la oxypertina no disminuye el umbral y el único efecto significativo es un aumento de la conducta exploratoria inducida por la administración de 8 mg de anfetamina (fig IV-3A).

Es cuestionable si los estudios sobre la conducta estereotipada (probablemente ligada a la función estriatal, Kelly et al. 1975) son relevantes para la psicosis esquizofrénica, o incluso si la conducta animal motora dopaminérgica, límbica o estriatal, puede ser útil a este respecto (Rupniak et al. 1983). Aunque la extrapolación desde las conductas exploratorias y estereotipadas de la rata al funcionamiento psicótico humano es problemático (veáse introducción y apartados I y VI), el efecto de la oxypertina sobre la conducta inducida por 8 mg de anfetamina parece prometedor pero son necesarios otros trabajos para dilucidar que amina o aminas y qué mecanismo o mecanismos depletors (Back y Hasler, 1968; Anden y Fuxe, 1971) o bloqueadores (Nakahara, 1980) son responsables de esta interesante acción.

En resumen podemos concluir que el modelo animal anfetamínico expuesto es un herramienta experimental útil para probar el modelo de esquizofrenia propuesto y su tratamiento. En particular podría ser utilizado para investigar nuevas drogas (posiblemente análogos a la oxypertina) capaces de estimular la exploración y a la vez de inhibir la conducta estereotipada. Del mismo modo puede ser utilizado para investigar si tóxicos (como el δ -9-THC) o cambios ambientales (como estrés) que parecen tener un efecto facilitador/inductor de psicosis esquizofrénica (veáse apartado II y III) producen o no un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA en consonancia con la hipótesis mantenida en esta tesis. Ello se traduciría en un aumento del umbral exploratorio (desplazamiento de la curva exploratoria dosis-respuesta anfetamínica a la derecha) y una disminución del umbral superior (desplazamiento de la curva dosis-respuesta anfetamínica para estereotipias a la izquierda) al contrario del efecto buscado para la oxypertina.

En el apartado V se estudia esta posibilidad investigando los efectos del THC agudo y crónico.

LEYENDAS PARA LAS TABLAS

TABLA IV-I. Correlación entre drogas y medidas de comportamiento. (N=161).

ANF= ANFETAMINA

OXY= OXYPERTINA

R= Frecuencia rearing

D= Frecuencia dipping

EX= Frecuencia exploración

L= Frecuencia locomoción

M= Frecuencia miscelánea

EXM= Medidas de Exploración (R+D+E+L)

SR= Estereotipias rearing

SD= Estereotipias dipping

SE= Estereotipias exploración

SM= Estereotipias miscelánea

STM= Medidas de estereotipias (SR+SD+SE+SM)

As= Tiempo aseo

NA= No actividad

ANA= Aseo o no actividad (As+NA)

Correlaciones significativas ($p < 0.05$, test de dos colas) subrayados.

TABLA IV-II. Peso de las medidas de comportamiento en cada factor (N= 161).

Rotación Varimax.

Significatividad de los pesos (≥ 0.3) subrayado.

Factor 1. Se identifica con las medidas de exploración.

Factor 2. Se identifica con las principales medidas de estereotipias.

Las abreviaturas igual que para la tabla IV-I.

TABLA IV-1

CORRELACION ENTRE DROGAS Y MEDIDAS DE COMPORTAMIENTO (N=161)

	drogas		actividad exploratoria					actividad estereotipada					aseo no actividad			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1. ANF		-.03	.11	<u>.24</u>	<u>.23</u>	<u>.26</u>	.00	<u>.28</u>	.12	<u>.47</u>	<u>.22</u>	<u>.70</u>	<u>.79</u>	<u>-.40</u>	<u>-.56</u>	<u>-.63</u>
2. OXY			<u>-.24</u>	<u>-.26</u>	<u>-.22</u>	<u>-.29</u>	.00	<u>-.22</u>	<u>-.01</u>	<u>-.01</u>	<u>-.04</u>	<u>-.16</u>	<u>-.17</u>	<u>-.02</u>	<u>.42</u>	<u>.40</u>
3. R				<u>.25</u>	<u>.27</u>	<u>.72</u>	.01	<u>.74</u>	<u>.39</u>	<u>-.12</u>	<u>-.03</u>	<u>-.17</u>	<u>-.13</u>	<u>-.11</u>	<u>-.51</u>	<u>-.51</u>
4. D					<u>.28</u>	<u>.44</u>	<u>-.15</u>	<u>.60</u>	<u>-.05</u>	<u>.20</u>	<u>-.06</u>	<u>.16</u>	<u>.17</u>	<u>-.13</u>	<u>-.50</u>	<u>-.51</u>
5. EX						<u>.58</u>	.04	<u>.64</u>	<u>.01</u>	<u>.02</u>	<u>.25</u>	<u>.01</u>	<u>.08</u>	<u>-.26</u>	<u>-.39</u>	<u>-.44</u>
6. L							<u>-.12</u>	<u>.58</u>	<u>.20</u>	<u>.00</u>	<u>.05</u>	<u>.01</u>	<u>.03</u>	<u>-.25</u>	<u>-.62</u>	<u>-.65</u>
7. M								<u>.04</u>	<u>.01</u>	<u>-.11</u>	<u>-.07</u>	<u>.05</u>	<u>-.01</u>	<u>.01</u>	<u>-.08</u>	<u>.07</u>
8. EXM									<u>.02</u>	<u>.02</u>	<u>.25</u>	<u>.01</u>	<u>.08</u>	<u>-.26</u>	<u>-.40</u>	<u>-.70</u>
9. SR										<u>-.06</u>	<u>-.02</u>	<u>-.08</u>	<u>.04</u>	<u>-.04</u>	<u>-.22</u>	<u>-.21</u>
10. SD											<u>.00</u>	<u>-.37</u>	<u>-.60</u>	<u>-.20</u>	<u>-.26</u>	<u>-.30</u>
11. EX												<u>-.00</u>	<u>.22</u>	<u>-.08</u>	<u>-.10</u>	<u>-.11</u>
12. SM													<u>.93</u>	<u>-.27</u>	<u>-.35</u>	<u>-.41</u>
13. STM														<u>-.30</u>	<u>-.42</u>	<u>-.48</u>
14. As															<u>.09</u>	<u>.36</u>
15. NA																<u>.96</u>
16. GNA																

TABLA IV-II.

PESO DE LAS MEDIDAS DE COMPORTAMIENTO EN CADA FACTOR (N= 161)
 ROTACION VARIMAX. CONTRIBUCIONES SIGNIFICATIVAS APARECEN
 SUBRRAYADAS.

<u>Medidas</u>	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 6
R	<u>0.49</u>	-0.20	<u>0.71</u>	0.04	0.30
D	<u>0.65</u>	0.20	-0.7	-0.0	0.08
EX	<u>0.43</u>	-0.03	0.03	<u>0.71</u>	-0.0
L	<u>0.72</u>	-0.05	<u>0.37</u>	0.35	0.30
M	-0.03	-0.0	-0.02	0.04	<u>-0.32</u>
SR	-0.01	-0.04	<u>0.55</u>	0.00	-0.01
SD	0.12	<u>0.55</u>	-0.10	-0.04	0.08
SM	0.06	<u>0.72</u>	-0.04	0.03	-0.11
SI	-0.02	0.00	-0.00	<u>0.33</u>	-0.06
As	-0.04	<u>-0.35</u>	-0.07	<u>-0.34</u>	-0.28
NA	<u>-0.74</u>	<u>-0.38</u>	<u>-0.42</u>	-0.11	<u>0.33</u>

TABLA IV-III.

A.- ANOVA SOBRE EL TIEMPO, D-ANFETAMINA Y OXYPERTINA.DIFERENCIAS

SIGNIFICATIVAS EN LA TABLA (* p< 0.05, ** p< 0.01).

	EX	S	NA	As
ANFETAMINA	18.06**	57.96**	49.11**	3.06*
OXYPERTINA	--	6.40**	--	--
TIEMPO	14.89**	36.51**	12.17**	--
ANF x OXY	2.53*	3.72*	--	--
ANF x TIEM	3.38**	15.18**	6.94**	--
OXY x TIEM	3.00**	--	--	--
ANxOXxTIEM	1.91**	--	--	--

B.- RESUMEN DE ANOVAS EN CADA TIEMPO. SE INDICAN LOS RESULTADOS SIGNIFICATIVOS.

TIEMPO	EX			S			NA			As		
	AN	OX	ANxO	AN	OX	ANxOX	AN	OX	ANxOX	AN	OX	ANxOX
1	-	*	-	-	-	-	*	-	-	**	-	-
2	**	**	-	**	*	-	**	-	-	-	-	-
3	**	-	**	**	*	-	**	-	-	-	-	-
4	**	-	**	**	**	**	**	-	-	**	-	-
5	**	-	-	**	*	**	**	-	-	-	-	-
6	**	-	-	**	-	-	**	-	-	*	-	-

TABLA IV-IV Efecto de la anfetamina y de la oxypertina sobre el comportamiento en ratas. Los datos representan la frecuencia de medias por periodo de tiempo para los periodos 3 y 4 combinados. (N)

	DOSIS OXY (mg/kg)	DOSIS ANFETAMINA (mg/kg)							F
		0	1	2	4	8	16		
EXPLORACION	0	6.8 (13)	31.2 (5)	125.5(10)	114.0(10)	50.8 (8)	20.8 (5)	ANF	18.25**
	1	8.2 (6)	20.3 (5)	102.9 (4)	106.5 (6)	150.6 (6)	42.3 (5)	OXY	N.S
	4	2.4 (6)	12.0 (5)	41.6 (4)	60.2 (3)	201.8 (6)	58.6 (5)	ANF x OXY	4.08**
ESTEREOTIPIAS	0	0.7 (13)	1.0 (5)	1.8(10)	13.6(10)	106.8 (8)	171.2 (5)	ANF	35.61**
	1	0.2 (6)	2.0 (5)	7.4 (4)	3.9 (4)	44.2 (6)	169.2 (5)	OXY	7.66**
	4	0.2 (6)	1.1 (5)	4.3 (4)	9.5 (3)	8.7 (6)	68.6 (5)	ANF x OXY	3.43**
NO ACTIVIDAD	0	153.7 (13)	111.1 (5)	7.5(10)	0.7(10)	0.0 (8)	0.0 (5)	ANF	44.25**
	1	135.0 (6)	77.3 (5)	3.9 (4)	0.0 (4)	0.0 (6)	0.0 (5)	OXY	N.S.
	4	220.4 (6)	88.7 (5)	40.5 (4)	27.0 (3)	0.0 (6)	0.0 (5)	ANF x OXY	N.S.
ASEO	0	34.6 (13)	15.1 (5)	6.9(10)	4.0(10)	0.1 (8)	0.0 (5)	ANF	3.07**
	1	29.4 (6)	26.3 (5)	20.9 (4)	0.2 (4)	0.0 (6)	0.0 (5)	OXY	N.S.
	4	1.0 (6)	19.9 (5)	8.9 (4)	6.5 (3)	4.1 (6)	0.0 (5)	ANF x OXY	N.S.

* p 0.05 ; ** p 0.01

TABLA IV-V

V-A	OXY = 0						OXY = 1						OXY = 4					
	0	1	2	4	8	16	0	1	2	4	8	16	0	1	2	4	8	16
0			X	X							X						X	
1			X	X							X						X	
2					X	X											X	
4					X	X											X	
8	X	X	X	X							X						X	
16	X	X	X	X			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	

EXPL F= 7.88(5,46) p 0.01

F= 5.83(5,23) p 0.01

F= 15.13(5,23) p 0.01

STER F= 22.95(5,46) p 0.01

F= 13.08(5,24) p 0.01

F= 3.68(5,23) p 0.05

97

V-B	= 0			= 1			= 2			= 4			= 8			= 16		
	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4
0													X	X				
1																		
4										X								

EXPL F=8.92(2,17) p 0.01

STER F=4.57(2,17) p 0.05

TABLA IV-VI.

A.- EFECTO DE LA OXYPERTINA SOBRE LA ACTIVIDAD ESPONTANEA. MEDIAS \pm ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.

Dosis (mg/kg)	0	0.25	1	4	16
Actividad motora	7.2 \pm 2.8	15.6 \pm 5.8	6.9 \pm 2.8	2.7 \pm 2.7	2.3 \pm 2.8
Actividad estereotipada	0.7 \pm 0.39	1.4 \pm 0.58	0.1 \pm 0.1	0.3 \pm 0.3	0.1 \pm 0.1

B.- EFECTO DE LA D-ANFETAMINA SOBRE LA ACTIVIDAD EXPONTANEA. MEDIAS \pm ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.

Dosis (mg/kg)	0	0.5	1	2	4	8
Actividad motora	7.2 \pm 2.8	31.5 \pm 10.5	31.7 \pm 15.1	122.3 \pm 36.2	113.8 \pm 23.3	46.6 \pm 28.1
Actividad esterotipada	0.7 \pm 0.4	2.0 \pm 0.9	1 \pm 0.7	2.5 \pm 1.1	11.5 \pm 7.3	106.7 \pm 39.9

C.- EFECTO DE LA OXYPERTYNA SOBRE LA ACTIVIDAD INDUCIDA POR LA D-ANFETAMINA (8 mg/kg). MEDIAS \pm ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.

Dosis Oxypertina (mg/kg)	0	0.25	1	4	16
Actividad motora	46.6 \pm 28.11	30.0 \pm 8.1	200 \pm 62.8	196.3 \pm 30.4	4.2 \pm 0.5
Actividad estereotipada	106.7 \pm 40	77.2 \pm 25	25.1 \pm 8.9	7.5 \pm 4	0.2 \pm 0.2

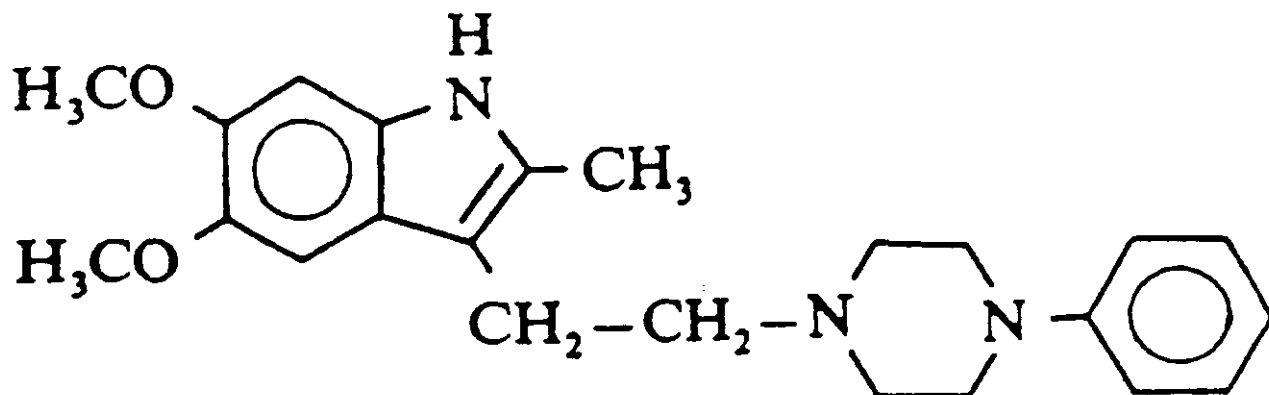
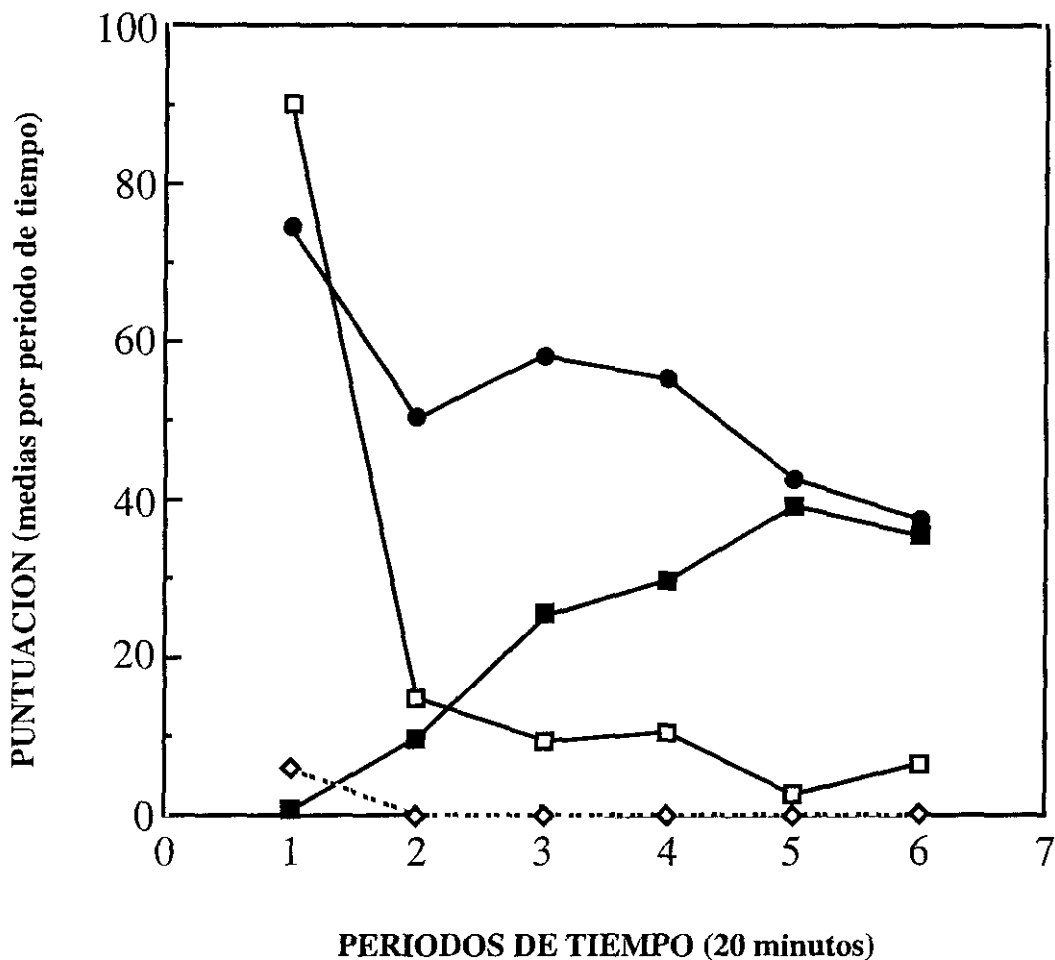


FIG. IV-1 OXYPERTINA.

5,6-dimetoxi-2-metil-3-[2-(4-fenil-1-piperacini)-etil]indol.

FIG. IV-2

TENDENCIAS EN EL TIEMPO DE LAS MEDIDAS DE ACTIVIDAD AGRUPADAS



- MEDIAS DE TODOS LOS TRATAMIENTOS Y DOSIS PARA CADA TIEMPO
- (Actividad motora y estereotipada respectivamente)

- ACTIVIDAD ESPONTANEA EN CADA TIEMPO SIN TRATAMIENTO (Actividad motora y estereotipada respectivamente)
- ◇

FIG. IV-3A

EFFECTO DE LA OXYPERTINA SOBRE LA CURVA
DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA PARA
LA ACTIVIDAD EXPLORATORIA

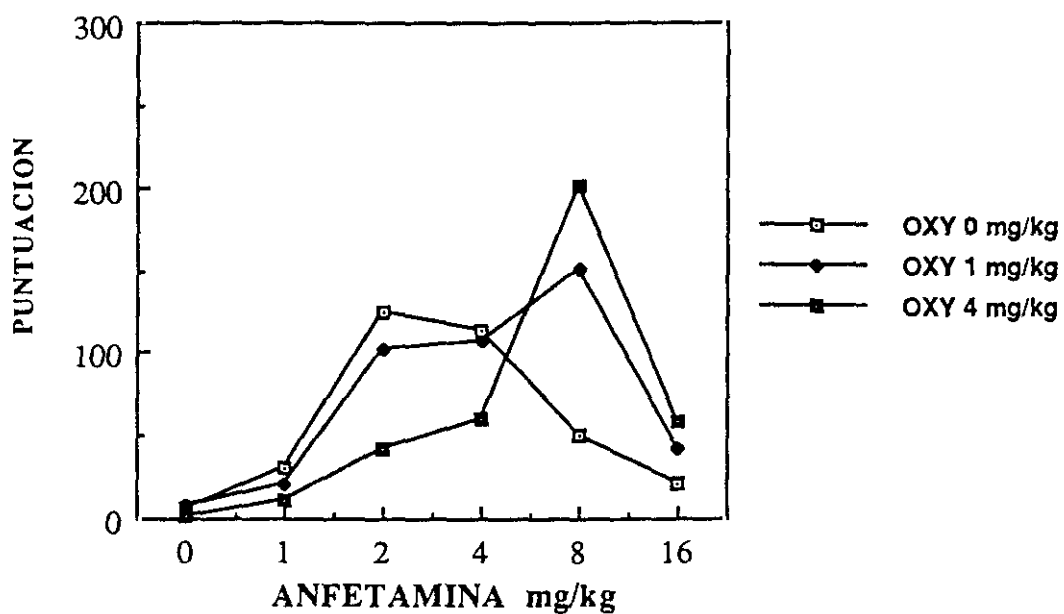


FIG. IV-3B

EFFECTO DE LA OXYPERTINA SOBRE LA CURVA
DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA PARA
LA CONDUCTA ESTEREOTIPADA.

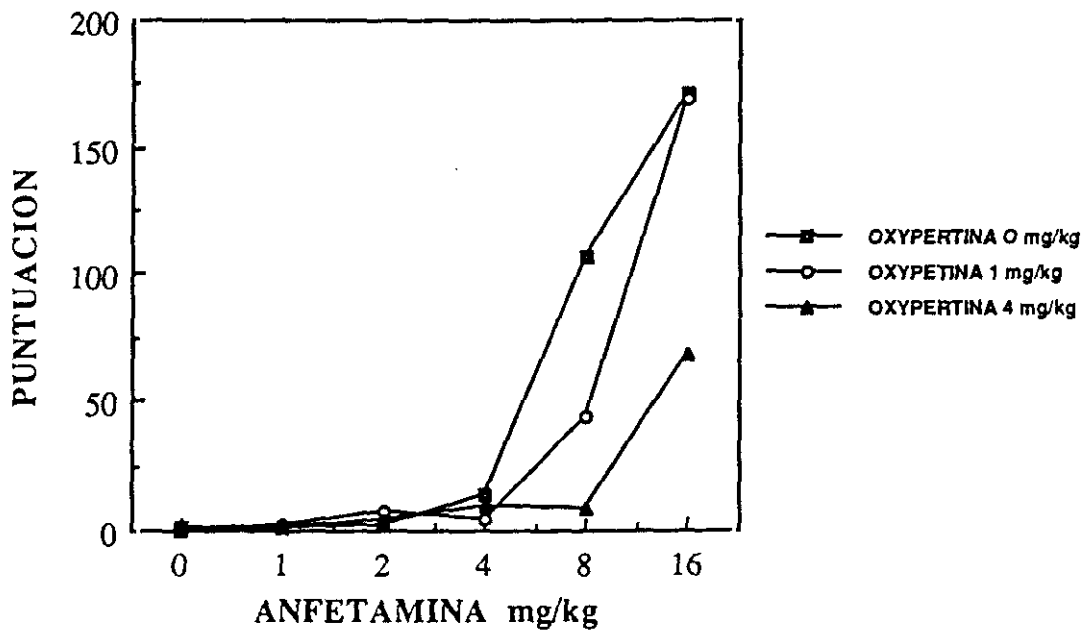


FIG. IV-4A

EFFECTO DE LA OXYPERTINA A LAS DISTINTAS
DOSIS DE D-ANFETAMINA PARA LA CONDUCTA
EXPLORATORIA

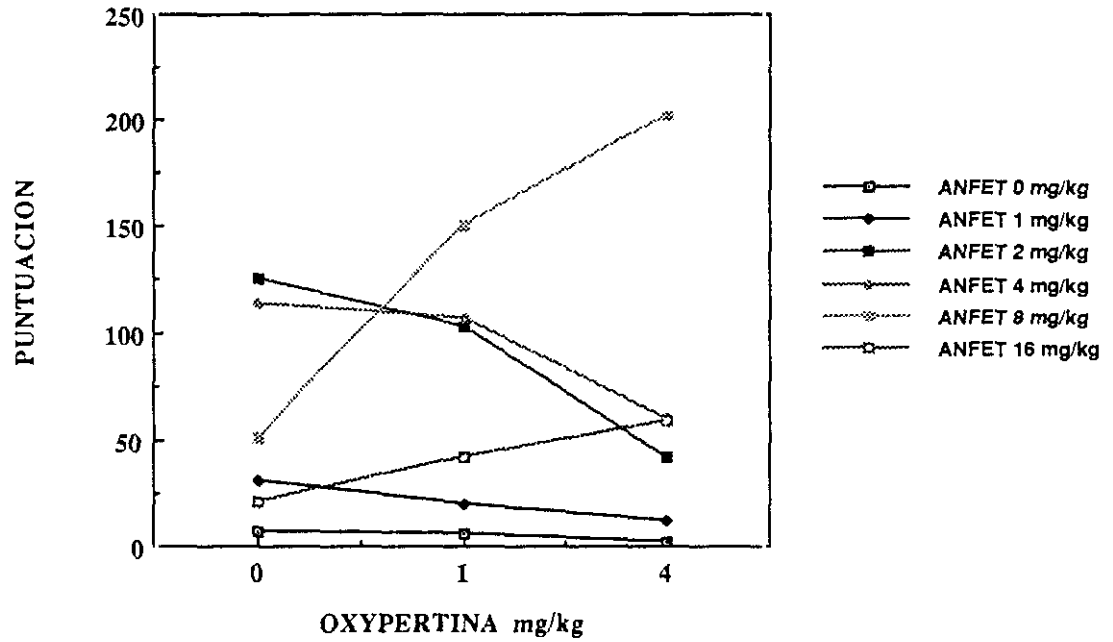


FIG. IV-4B

EFFECTO DE LA OXYPERTINA A LAS DISTINTAS
DOSIS DE D-ANFETAMINA PARA LA CONDUCTA
ESTEREOTIPADA

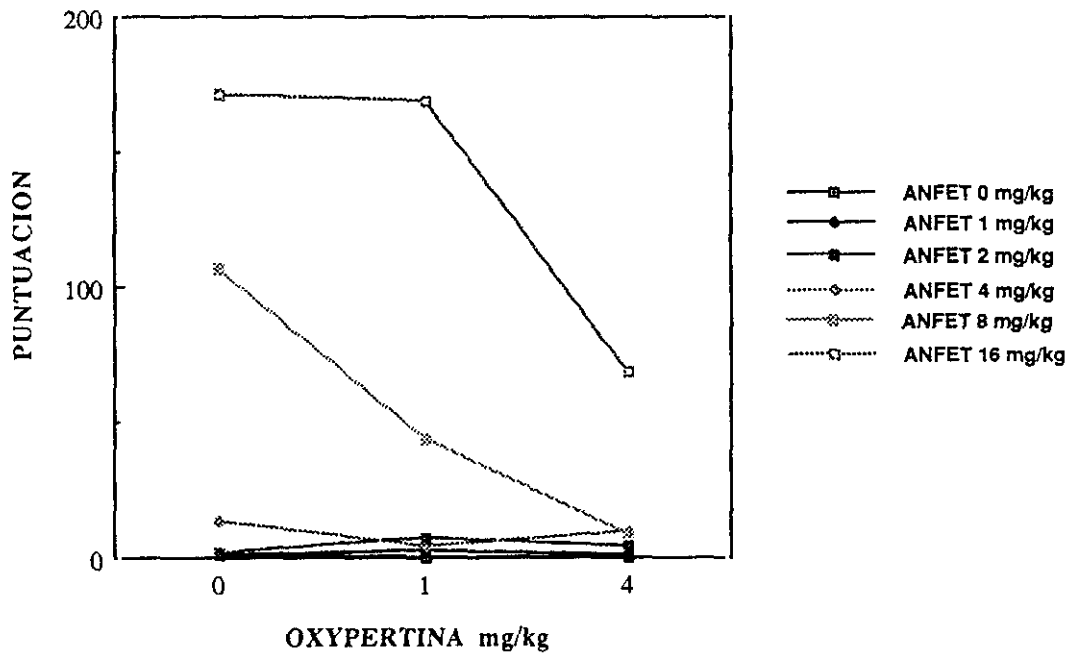


FIG. IV-5A

EFFECTO DE LA OXYPERTINA A LA CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA PARA LA CONDUCTA DE ASEO.

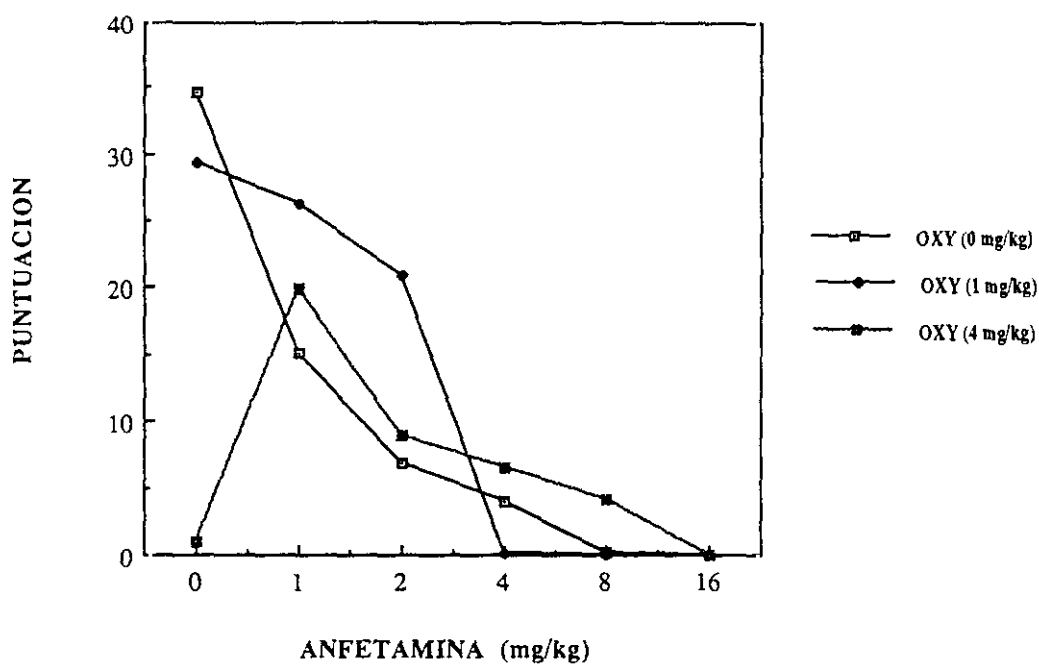


FIG. IV-5B

EFFECTO DE LA OXYPERTINA SOBRE LA CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA PARA LA NO ACTIVIDAD.

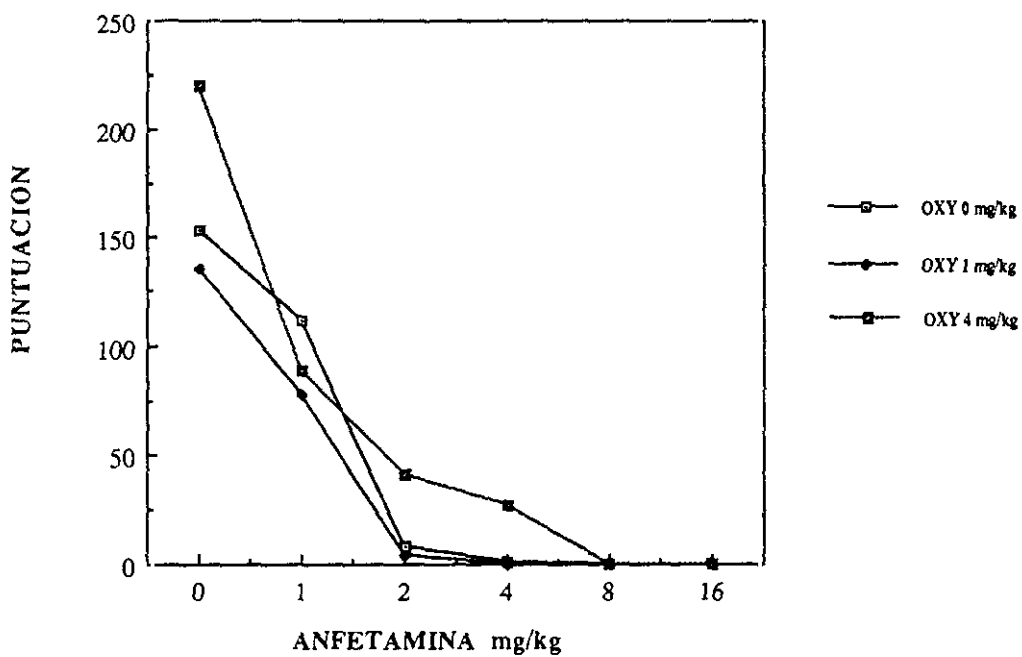


FIG. IV-6A

EFFECTO DE LA OXYPERTINA A DISTINTAS DOSIS DE D-ANFETAMINA SOBRE LA CONDUCTA DE ASEO

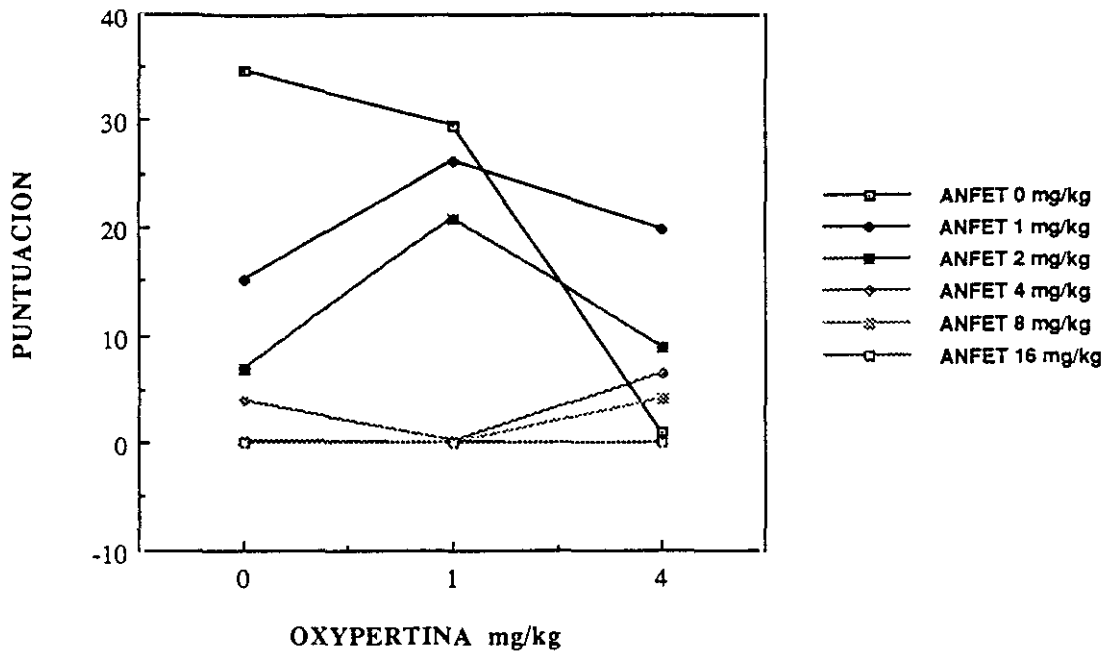


FIG. IV-6B

EFFECTO DE LA OXYPERTINA A DISTINTAS DOSIS DE D-ANFETAMINA SOBRE LA NO ACTIVIDAD

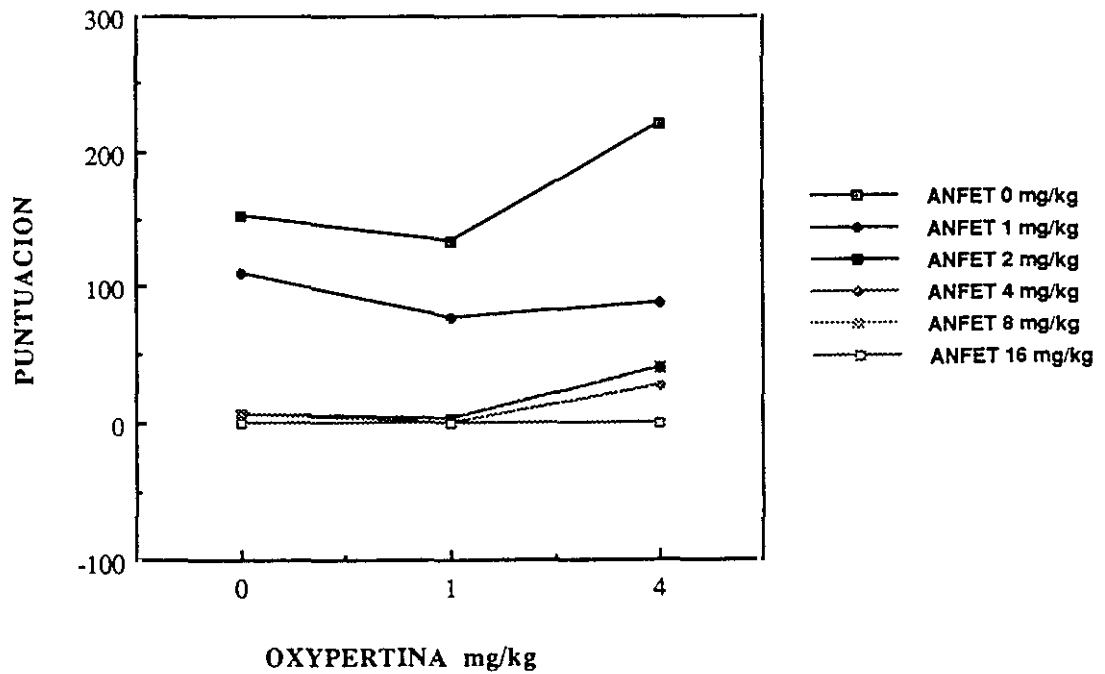


FIG. IV-7 CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA

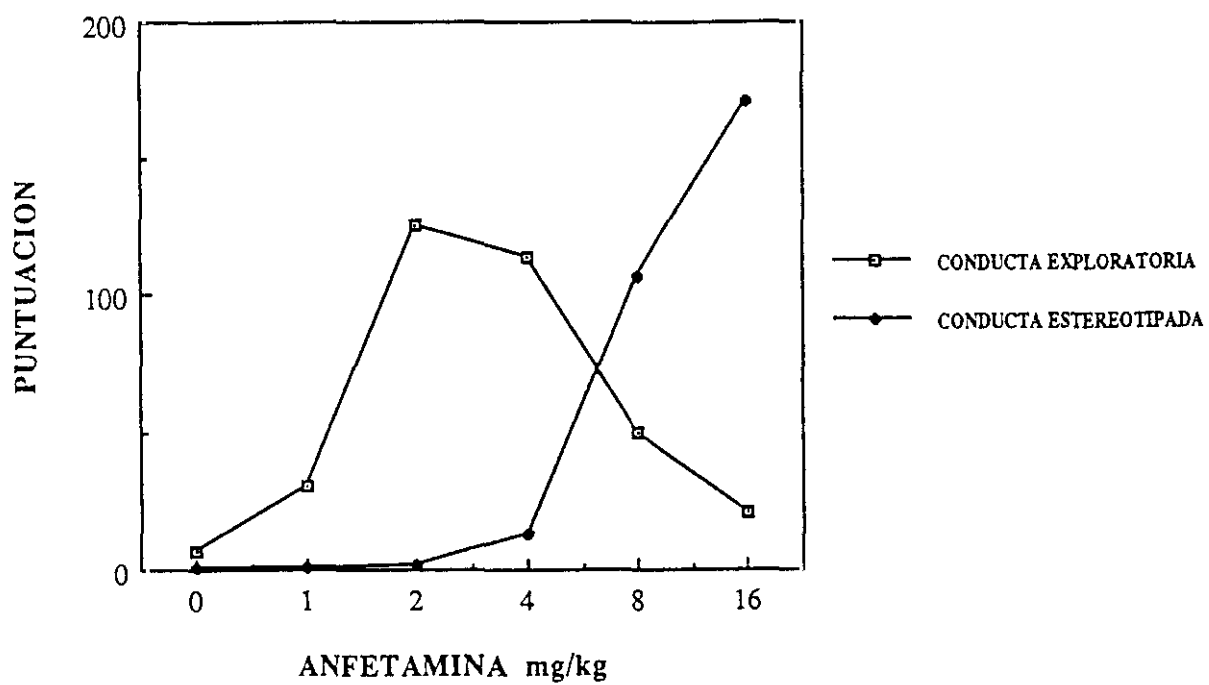
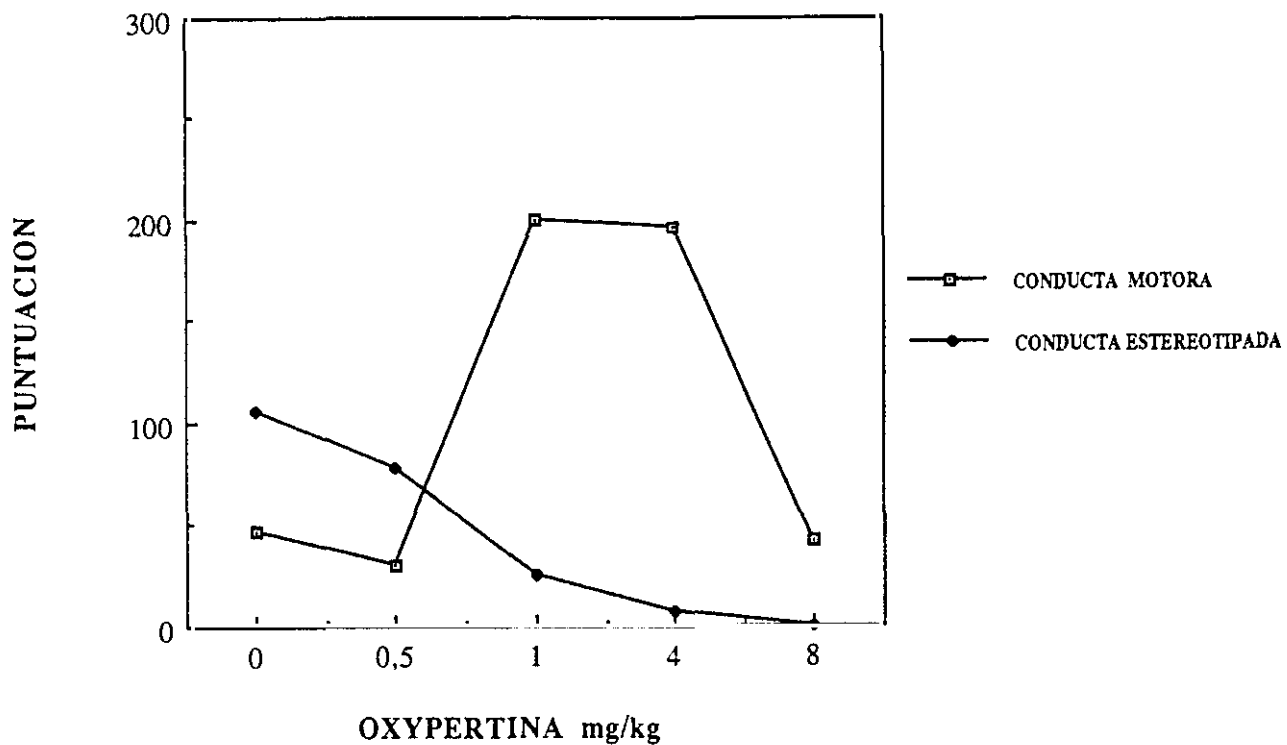


FIG. IV-8 EFECTO DE LA OXYPERTINA SOBRE LA ACTIVIDAD INDUCIDA POR LA D-ANFETAMINA (8 mg/kg)



**V.- EFECTOS DEL δ -9-THC SOBRE EL MODELO
ANFETAMINICO**

1.- INTRODUCCION.

Aunque existe cierta controversia acerca de la relación entre el *cannabis* y la esquizofrenia, distintos autores (Andreasson et al. 1987; Allebeck, 1991) sugieren que el consumo de *cannabis* puede producir, o al menos facilitar, la aparición de procesos psicóticos estimulando los sistemas dopaminérgicos cerebrales (Banarjee et al. 1975; Sakurai et al. 1985 y 1989; Ton, 1988; Chen et al. 1990a, b; Taylor et al. 1988; Poddar y Dewey, 1980; Bloom, 1982; Johnson et al. 1976; Hershkowitz y Szechtman, 1979).

De acuerdo con la teoría de los límites de tolerancia a la DA y basándonos en el modelo experimental anfetamínico desarrollado y validado previamente, proponemos que si el *cannabis* es capaz de desencadenar brotes psicóticos o de provocar la aparición de brotes esquizofrénicos, también producirá un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA que se manifestará, tanto a nivel de comportamiento como a nivel bioquímico, por una potenciación de los efectos de la d-*amfetamina* que es bien sabido puede provocar un brote psicótico indistinguible de la esquizofrenia paranoide o exacerbar uno previamente existente (ver introducción general).

Para ello hemos realizado una serie de trabajos a nivel de comportamiento que se completarán con el estudio neuroquímico mediante la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alta presión).

V-1.- CURVA DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA.

Aunque previamente hemos descrito un trabajo similar (apartado IV), al tratarse de una cepa de ratas diferente (wistar) por dificultades en el suministro, creemos necesario por razones metodológicas convalidar el estudio a nivel de comportamiento en la cepa de ratas que utilizamos en todos los experimentos de este apartado V.

1.- MATERIAL Y METODOS.

En este trabajo hemos utilizado 47 ratas wistar machos de 200–225 grs (las ratas fueron obtenidas de PANLAB). Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. La d-amfetamina se obtuvo de Sigma Chemical. Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas (suero fisiológico). Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata.

Inmediatamente después de la administración i.p., colocábamos a cada animal en el campo abierto descrito en el experimento anterior conservando las mismas condiciones ambientales.

Los principales parámetros estudiados han sido descritos en el apartado IV (pags. 79 y 80).

2.- RESULTADOS.

Los resultados obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico BMDP. Por una parte se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de la dosis, el efecto del tiempo y la posible interacción entre ambos (dosis y tiempo) respecto de cada una de las variables de conducta. Además aplicamos el análisis de la varianza para ver el efecto de la dosis sobre los valores totales de cada variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control) en cada periodo de tiempo y respecto a los valores totales de cada variable.

2.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(34/184)=11.27$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad exploratoria organizada aumenta con las dosis de d-anfetamina, alcanzando la mayor intensidad con dosis de 4 mg/kg (ver tabla V-1-I, figuras V-1-1 a V-1-6) y disminuye con dosis mayores. Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(34/184)=34.28$, $p < 0.00001$, con efectos más claros a partir de T2, cuando el animal se ha acostumbrado al campo. No existe interacción dosis-tiempo, $F(34/184)=1.42$, $p=0.10$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la variable $F(6/37)=5.13$, $p<0.0001$ (ver tabla V-1-I y fig V-1-25).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-1-I, $*p< 0.05$, y con letras en la fig. V-1-25 para una $p< 0.05$.

2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + actividad locomotora).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(34/184)=14$, $p< 0.00001$, de forma que la actividad motora organizada aumenta con las dosis de d-
anfetamina, alcanzando la mayor intensidad con dosis de 4 mg/kg (ver tabla V-1-II, figuras V-1-7 a V-1-12) y disminuye con dosis mayores. Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(34/184)=31.48$, $p< 0.00001$, siendo de nuevo a partir de T2 cuando los efectos son más claros. No existe interacción dosis-tiempo, $F(34/184)=0.75$, $p=0.795$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la variable $F(6/37)=6.05$, $p<0.005$ (ver tabla V-1-II y fig V-1-26).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-1-II, $*p< 0.05$ y con letras en fig. V-1-26 para una $p< 0.05$.

2.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(34/184)=21.15$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad estereotipada aumenta con las dosis de d-anfetamina a partir de 4 mg/kg, y son significativas con dosis de 8 y 16 mg/kg (ver tabla V-1-III, figuras V-1-13 a V-1-18). Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(34/184)=7.09$, $p < 0.00001$, siendo T2, T3, T4 y T5 significativos. No existe interacción dosis-tiempo, $F(34/184)=1.43$, $p=0.079$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la variable $F(6/37)=13,83$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-1-III y fig V-1-27).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-1-III, $*p < 0.05$ y con letras en fig. V-1-27 para una $p < 0.05$.

2.4.- No actividad (en segundos).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(34/184)=47.13$, $p < 0.00001$, de forma que la no actividad disminuye con las dosis de d-anfetamina, alcanzando la mayor disminución con dosis de 4 mg/kg y mayores (ver tabla V-1-IV, figuras V-1-19 a V-1-24). Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(34/184)=6.90$, $p < 0.00001$, siendo T2, T3, T4 y T5 significativos. Además existe una clara interacción dosis-tiempo, $F(34/184)=3.25$, $p < 0.00001$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la variable $F(6/37)=6.05$, $p<0.0005$ (ver tabla V-1-IV y fig V-1-28).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-1-IV, $*p< 0.05$ y con letras en fig. V-1-28 para una $p< 0.05$.

TABLA V-1-I.

DOSIS mg/kg ANFETAMIN A. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (6)	74.66 ±5.91	22.16 ±6.32	11.83 ±4.33	19.66 ±8.34	22.5 ±7.6	127.8 ±11.2
0.5 ANFETA. (7)	91.7 ±6.2	33.5 ±5.8	29.14 ±8.08	22.14 ±7.76	24.85 ±10.44	176.5 ±21.4
1 ANFETA. (7)	89.66 ±7.66	40.5 ±9.5	*55.6 ±9.91	33.4 ±12.0	41 ±15.36	219.2 ±34.1
2 ANFETA. (7)	74.85 ±5.5	34.7 ±6.7	48.33 ±7.71	*62.91 ±1.01	*62.2 ±12.45	220.8 ±8.2
4 ANFETA. (7)	75.57 ±15.8	*75.28 ±8.44	*59.28 ±9.36	*66.8 ±12.2	52.2 ±14.8	*277 ±34.1
8 ANFETA. (7)	83.5 ±7.66	22 ±9.29	18.8 ±9.04	11.5 ±6.2	21 ±12.6	136 ±20.8
16 ANFETA. (6)	79.5 ±8.21	8.66 ±8.26	13.5 ±12.5	12.3 ±12.3	14.1 ±14.1	114 ±33.6

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(34,184)= 11.27$, $p< 0.00001$.

ANOVA TIEMPO, $F(34,184)= 34.28$, $p<0.00001$,

INTERACCIÓN DOSIS-TIEMPO, $F(34,184)=1.42$, $p=0.10$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(6,34)=5.13$, $p< 0.0001$.

Test de Duncan, Tratados-Control * $p< 0.05$.

FIG. V-1-1

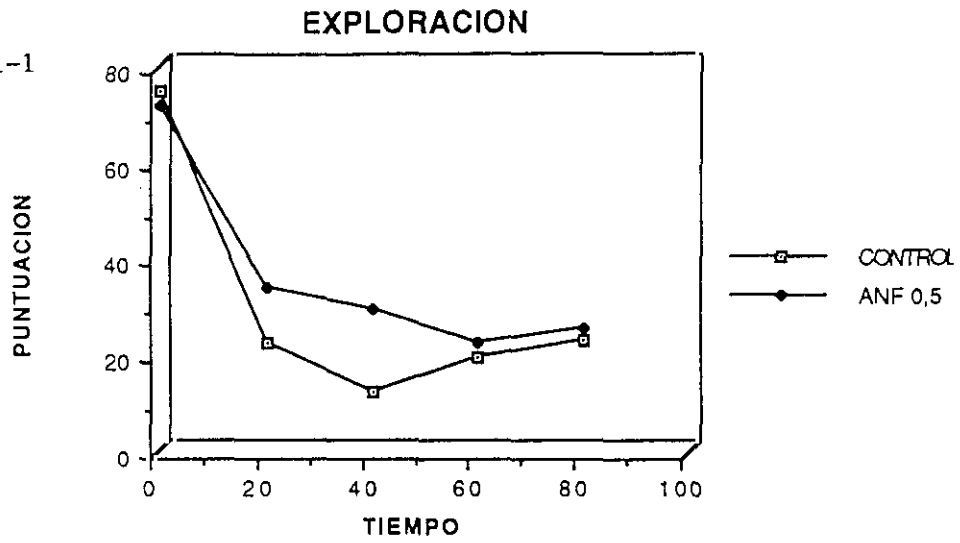


FIG. V-1-2

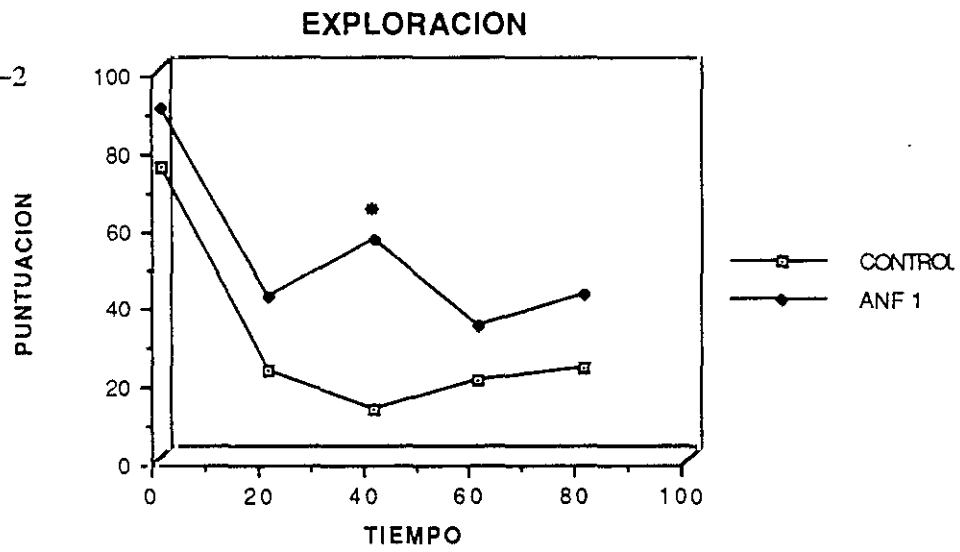


FIG. V-1-3

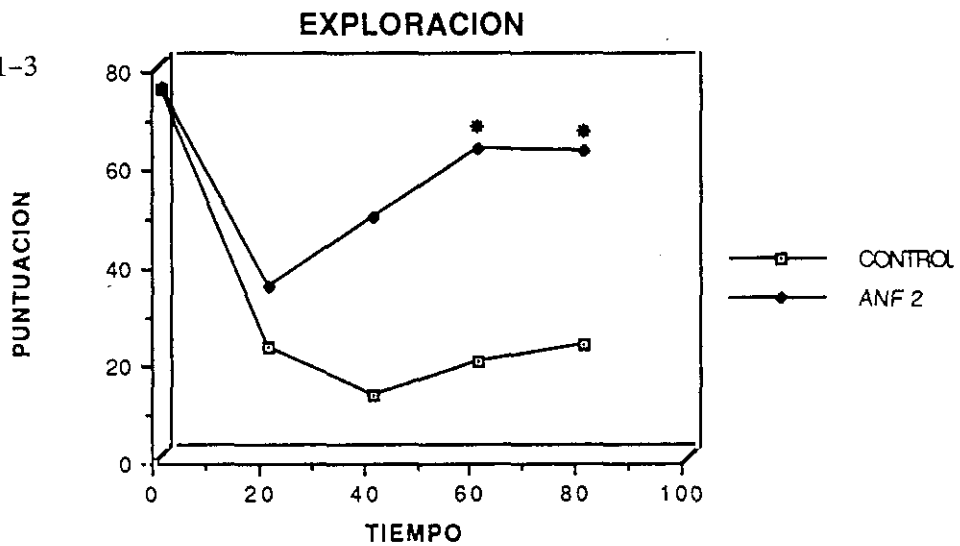


FIG. V-1-4

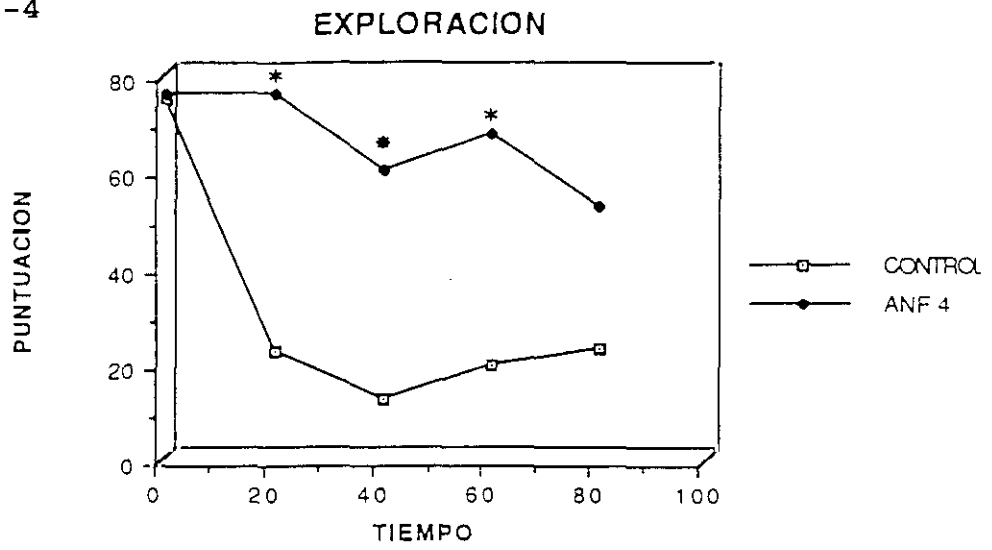


FIG. V-1-5

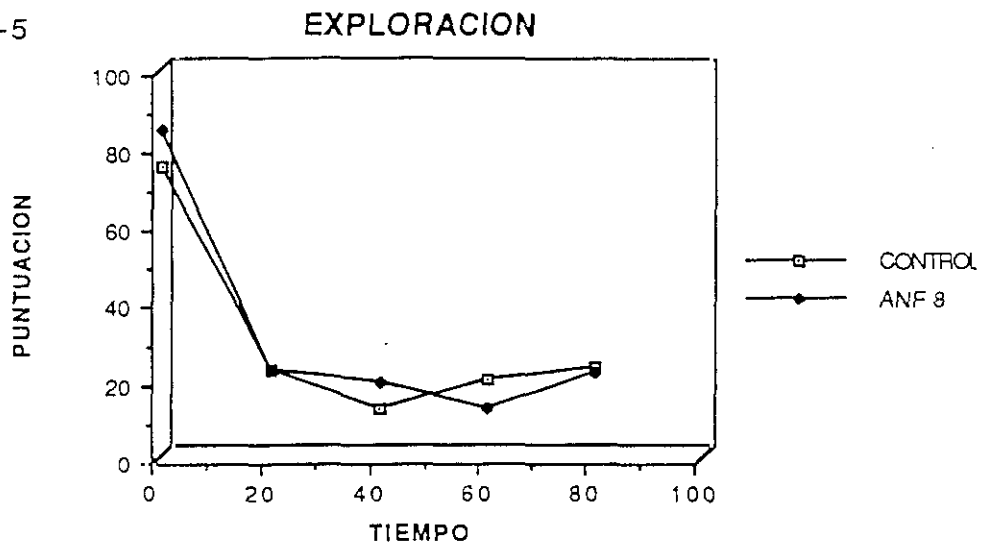


FIG. V-1-6

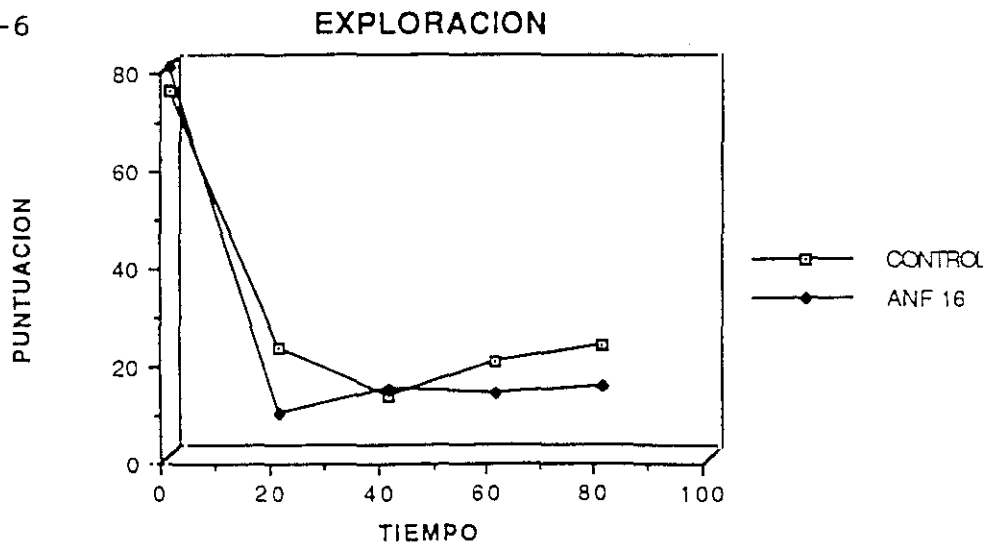


TABLA V-1-II.

DOSIS mg/kg ANFETAMIN A. (N)	ACTIVIDAD MOTORA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (6)	142.8 ±14.0	34.1 ±9.8	16.1 ±4.4	32.1 ±14.1	37.3 ±12.6	225.3 ±19.9
0.5 ANFETA. (7)	182.4 ±14.8	61.7 ±9.9	54.5 ±14.9	38.1 ±13.4	41.8 ±12.1	336.8 ±45.0
1 ANFETA. (7)	189 ±12.6	86 ±24.1	*109.5 ±20.6	67.6 ±26.3	63.5 ±28.9	*455.4 ±82.1
2 ANFETA. (7)	168.2 ±17.0	*112.5 ±31.1	*96.6 ±17.0	92.1 ±23.9	*126.2 ±29.7	*469.4 ±53.5
4 ANFETA. (7)	184.4 ±18.9	*156.1 ±19.9	*140.4 ±15.4	*142.1 ±28.2	100.8 ±17.2	*623.1 ±62.0
8 ANFETA. (7)	170.8 ±10.1	59.4 ±22.1	65 ±29.9	44.4 ±22.1	58.1 ±36.2	329.7 ±65.5
16 ANFETA. (6)	161.5 ±8.8	21.5 ±13.8	26.5 ±24.9	23.8 ±23.8	28 ±28	233.3 ±58.2

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(34,184)=14$, $p < 0000.1$.

ANOVA TIEMPO, $F(34,184)=31.48$, $p < 0000.1$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(34,184)=0.75$, $p=0.795$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(6,37)=6.05$, $p < 0.005$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

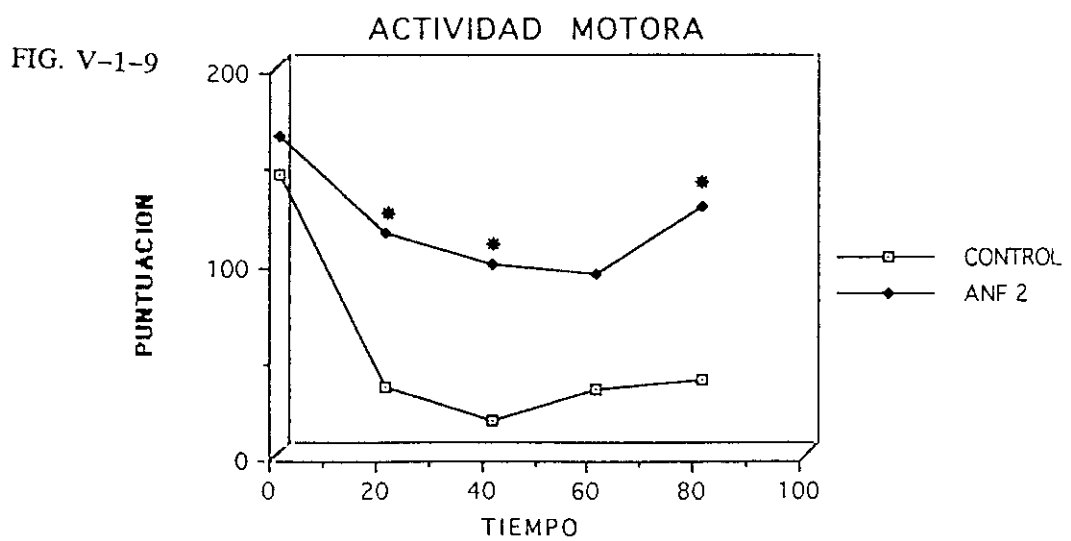
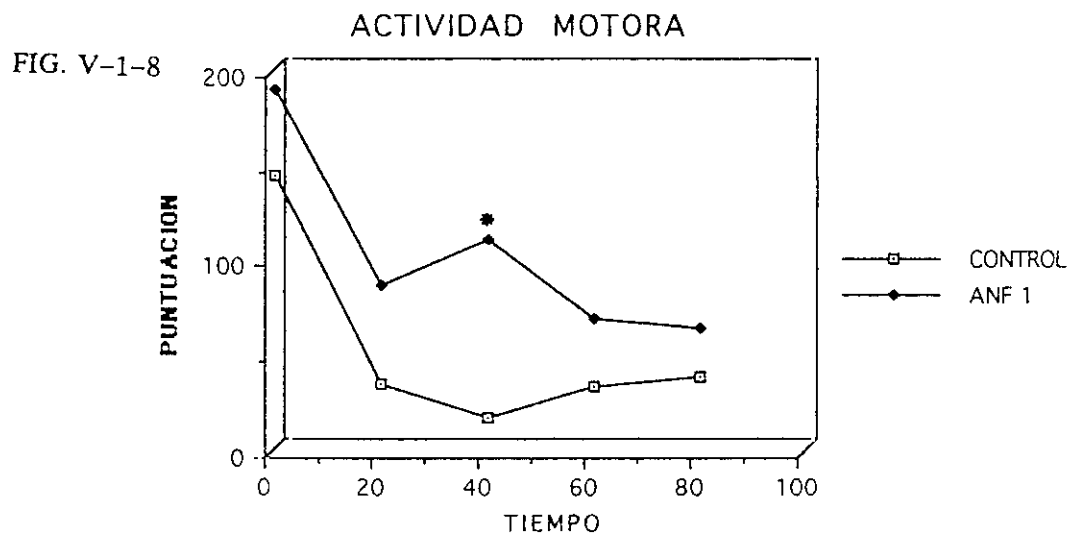
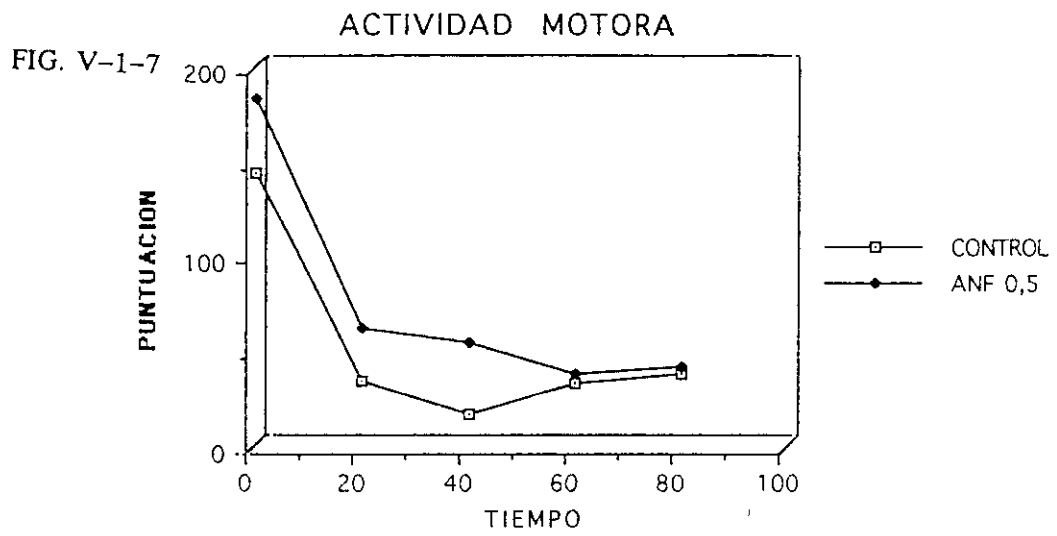


FIG. V-1-10

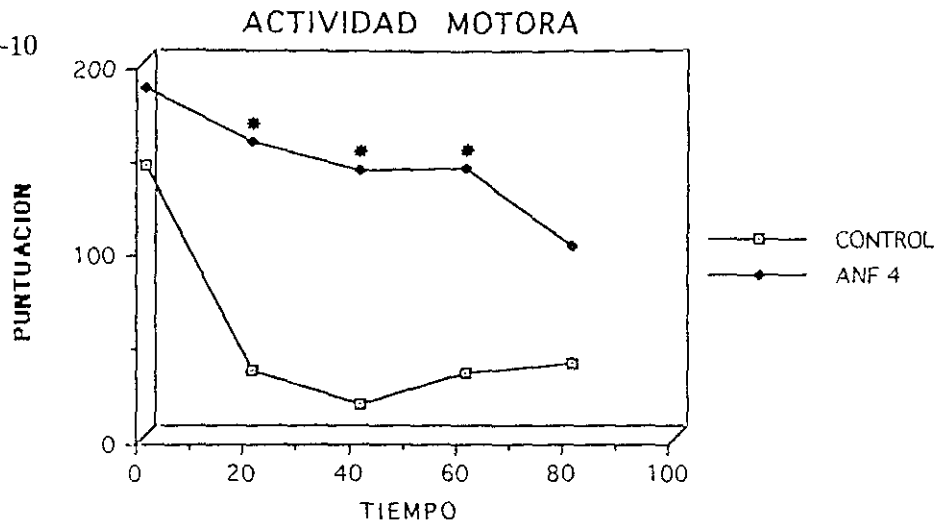


FIG. V-1-11

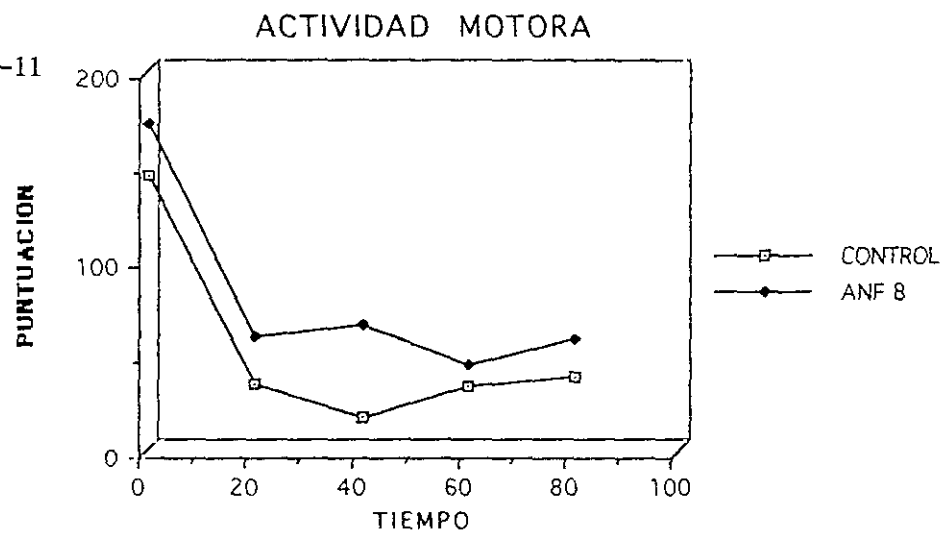


FIG. V-1-12

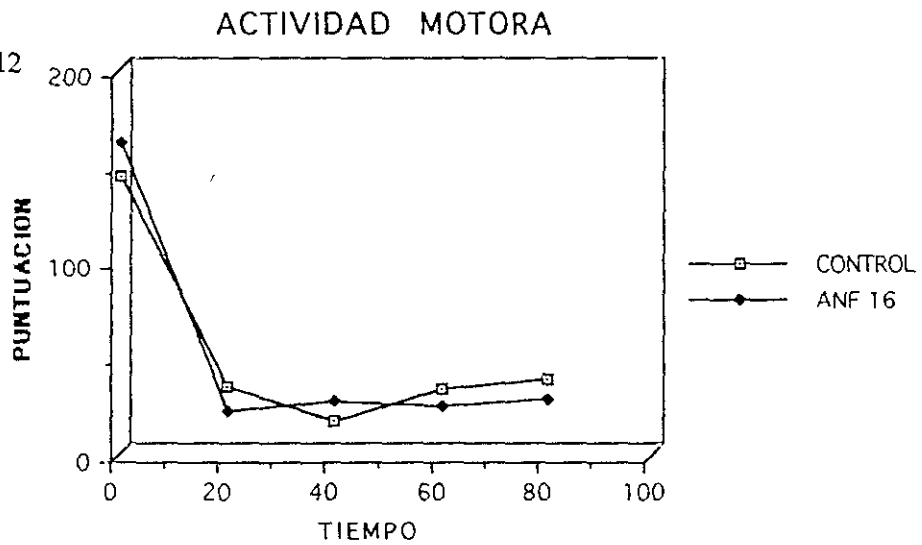


TABLA V-1-III.

DOSIS mg/kg ANFETAMIN A. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (6)	1.33 ±0.71	0.1 ±0.1	0.1 ±0.1	0.6 0.3	0.6 0.4	2.1 ±0.6
0.5 ANFETA. (7)	3.5 ±1.1	0.7 ±0.4	1.7 ±1.0	1.5 ±1.2	0.2 0.8	7.5 ±1.4
1 ANFETA. (7)	4.1 ±0.8	0.8 ±0.4	3.6 ±2.4	0.2 ±0.2	0.5 ±0.5	8.7 ±2.7
2 ANFETA. (7)	2.7 ±1.0	0.7 ±0.4	0.1 ±0.1	0.8 ±0.4	0.8 ±0.4	4.3 ±0.8
4 ANFETA. (7)	2.1 ±1.3	1.1 ±0.7	1.8 ±1.0	4.8 ±2.7	4.4 ±3.2	9.8 ±4.1
8 ANFETA. (7)	3.5 ±0.9	*68.5 ±25.7	*134.2 ±47	*156.8 ±41.4	*101.2 ±56.8	*363 ±118.4
16 ANFETA. (6)	0.33 ±0.33	*189 ±37.9	*196.8 ±39.4	*192 ±39	*200 ±40	*578.1 ±115.9

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(6,37)=47.13$, $p < 0.00001$.

ANOVA TIEMPO, $F(6,37)=6.90$, $p < 0.00001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(6,37)= 3.25$, $p < 0.00001$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(6,37)=13.83$, $p < 0.0001$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$.

FIG. V-1-13

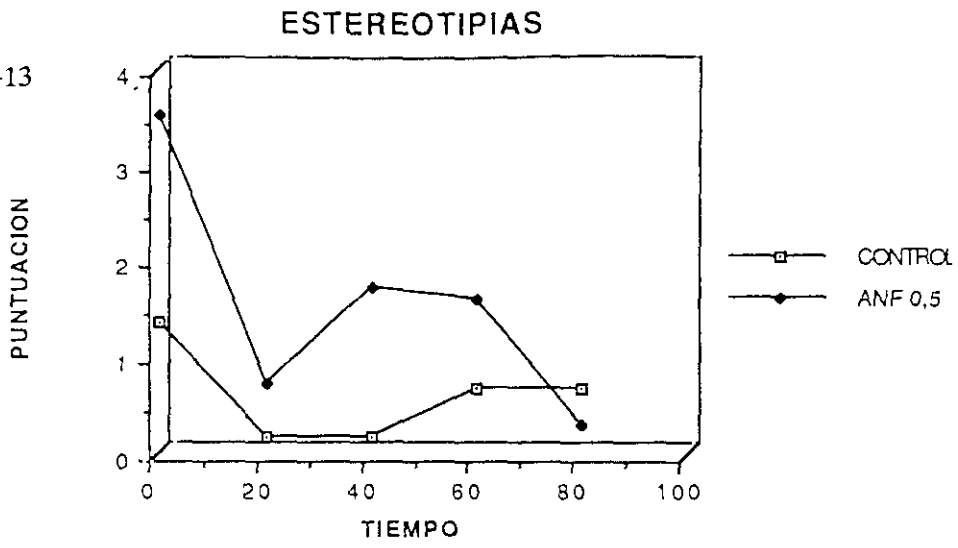


FIG. V-I-14

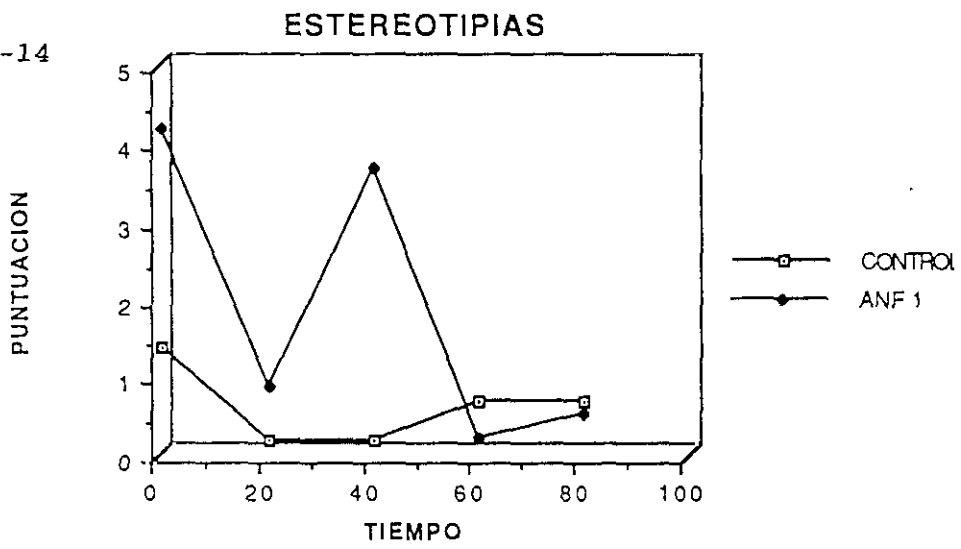


FIG. V-1-15

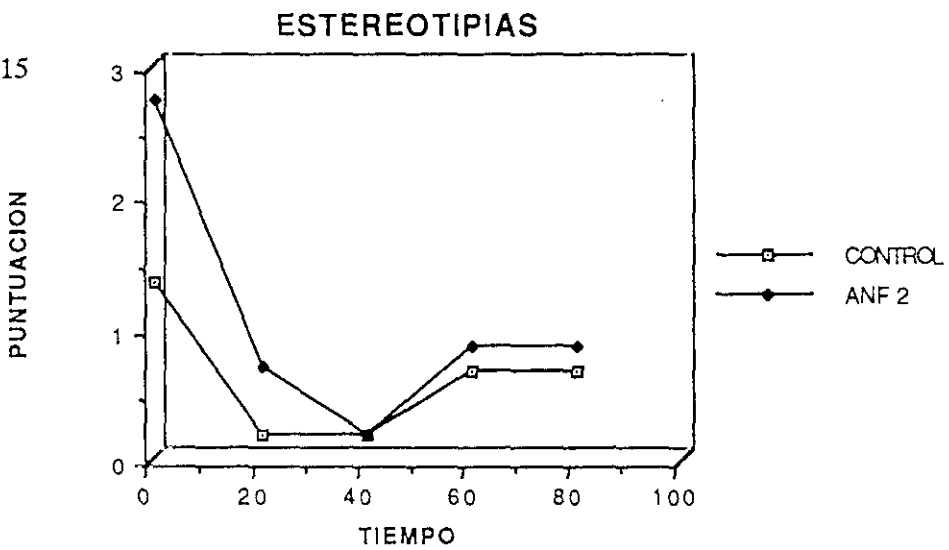


FIG. V-1-16

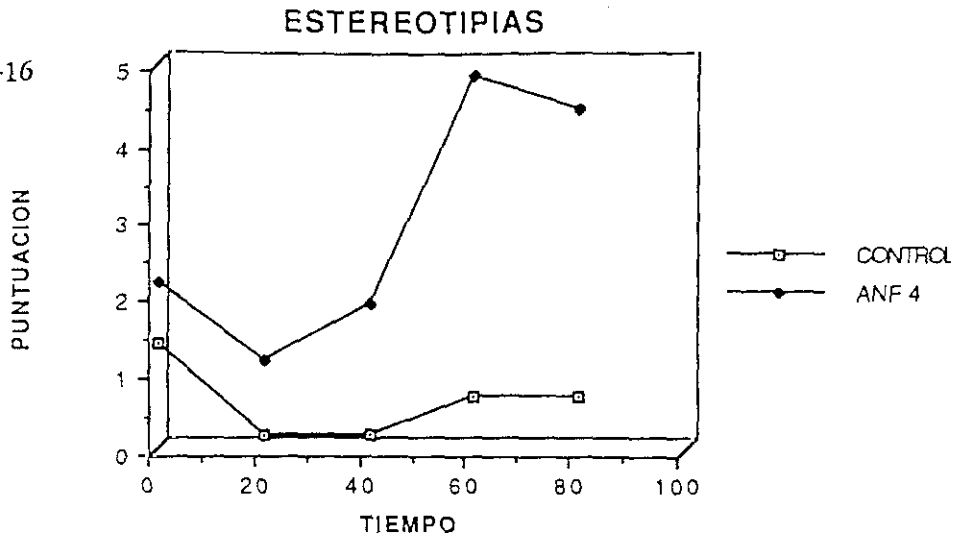


FIG. V-1-17

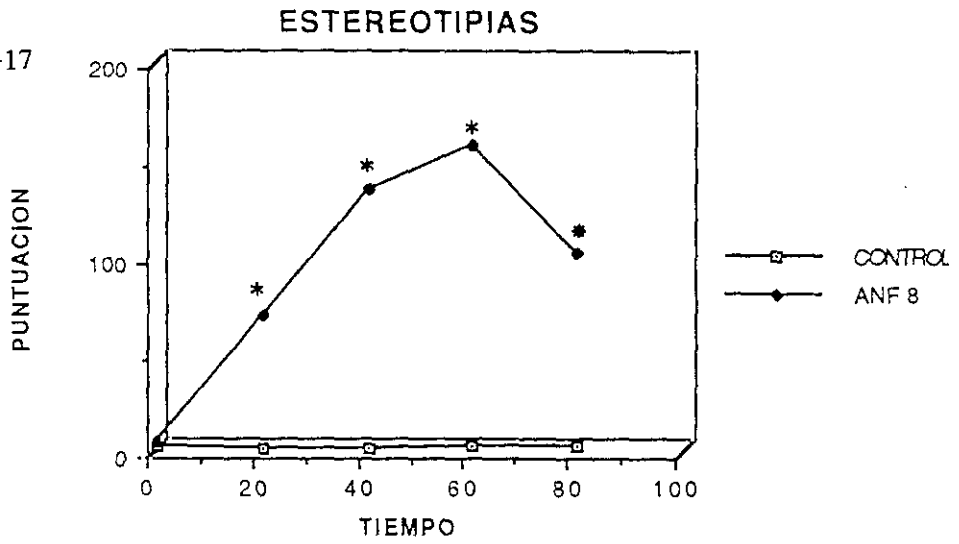


FIG. V-1-18

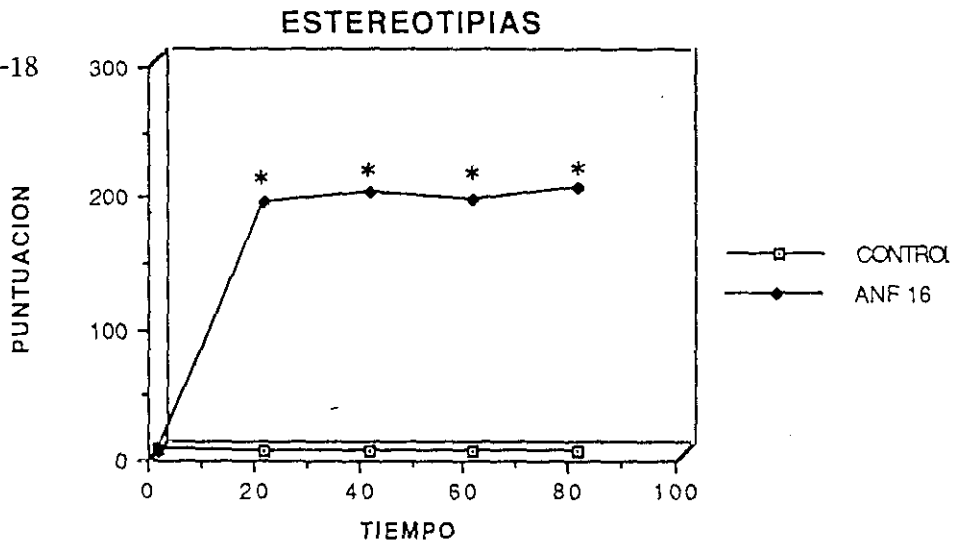


TABLA V-1-IV.

DOSIS mg/kg ANFETAMIN A. (N)	NO ACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS \pm ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (6)	12.8 \pm 6.4	125 \pm 27.4	156 \pm 15.9	136.6 \pm 36.1	137 \pm 35.2	430.5 \pm 32.4
0.5 ANFETA. (7)	8.7 \pm 2.0	81.8 \pm 23.7	98.1 \pm 31.5	107.5 \pm 29.4	134.8 \pm 33.7	*296.1 \pm 62.4
1 ANFETA. (7)	3.8 \pm 2.4	*63.5 \pm 0.5	*38 \pm 2.4	99.8 \pm 42.2	63.5 \pm 28.9	*205.1 \pm 93.5
2 ANFETA. (7)	10 \pm 5.0	*58.3 \pm 26	*35.3 \pm 8.4	*26.1 \pm 10.7	*26.1 \pm 10.7	*129.7 \pm 48.3
4 ANFETA. (7)	5.8 \pm 2.9	*13.2 \pm 7.4	*11 \pm 9.5	*16.3 \pm 6.9	*46.6 \pm 12.4	*46.4 \pm 25.9
8 ANFETA. (7)	0.5 \pm 0.5	*16 \pm 8.7	*7 \pm 5.1	*18.1 \pm 9.6	*7.2 \pm 6.0	*41.7 \pm 20.8
16 ANFETA. (6)	0.3 \pm 0.3	*16.3 \pm 15.9	*5.9 \pm 5.6	*12 \pm 7.8	*7.1 \pm 7.1	*34.5 \pm 24.6

RESULTADOS.

ANOVA-DOSIS, $F(6,37)=47.13$, $p < 0.00001$.

ANOVA-TIEMPO, $F(6,37)=6.90$, $p < 0.00001$.

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(6,37)=3.25$, $p < 0.00001$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(6,37)=6.05$, $p < 0.0005$

Test de Duncan, tratados-control,* $p < 0.05$.

FIG. V-1-19

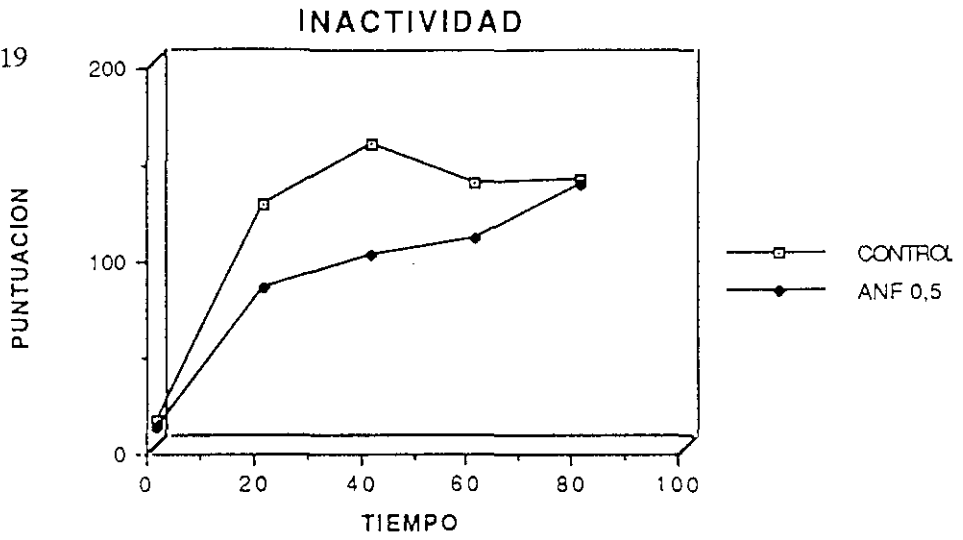


FIG. V-1-20

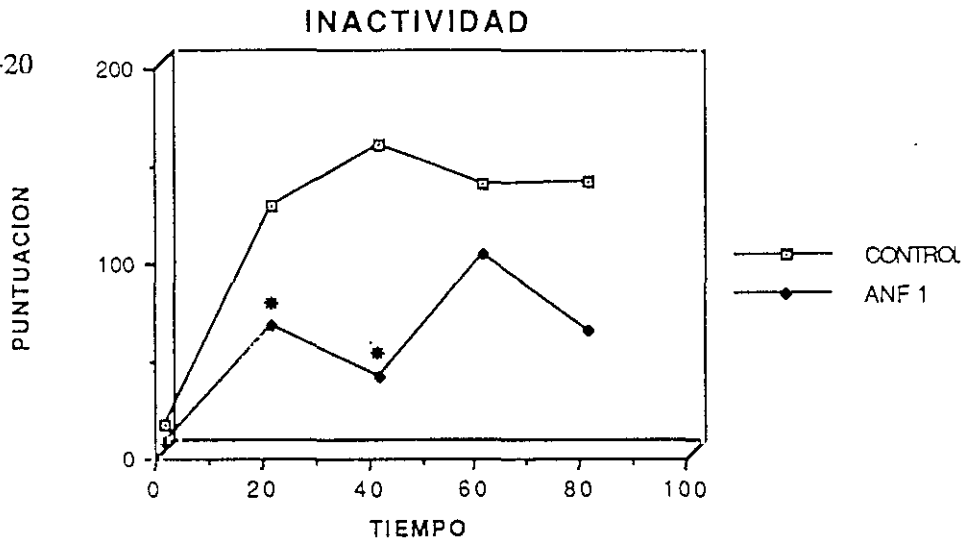


FIG. V-1-21

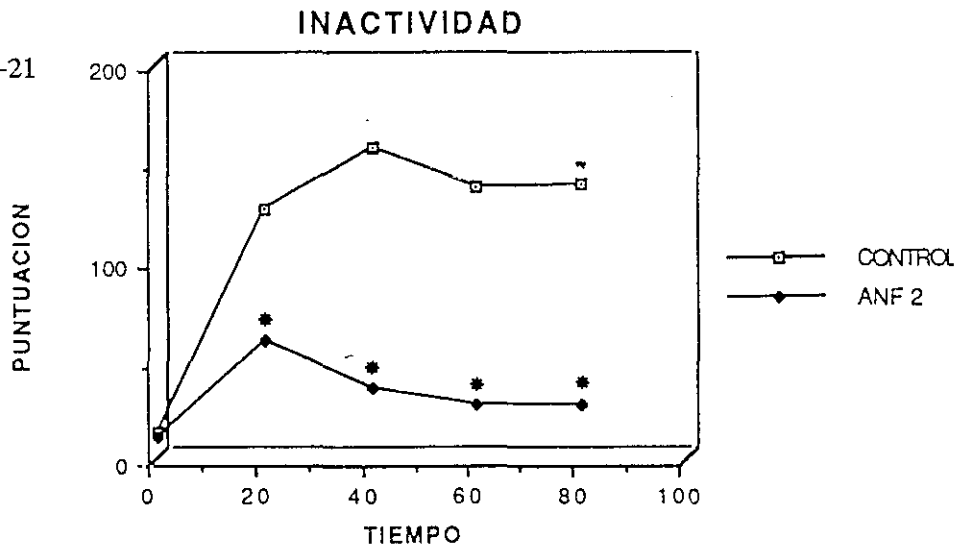


FIG. V-1-22

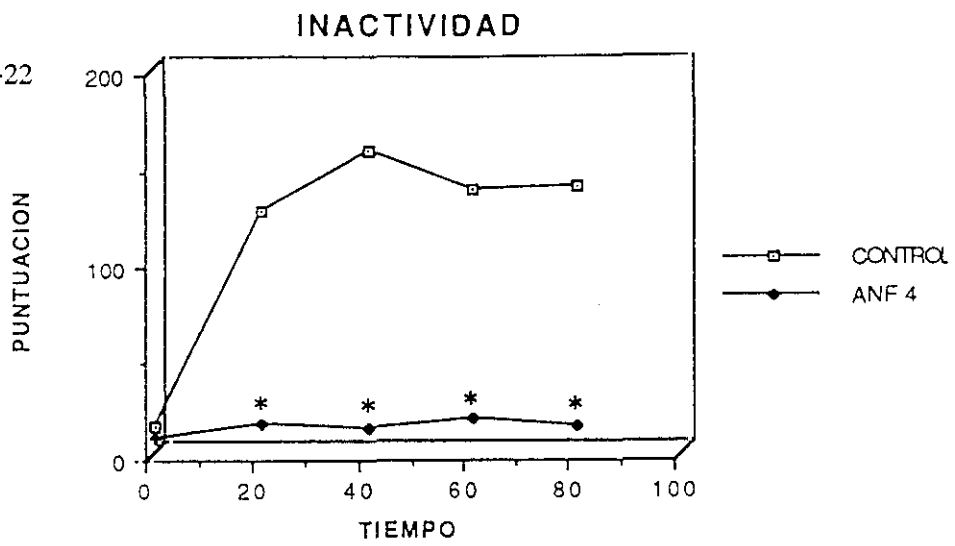


FIG. V-1-23

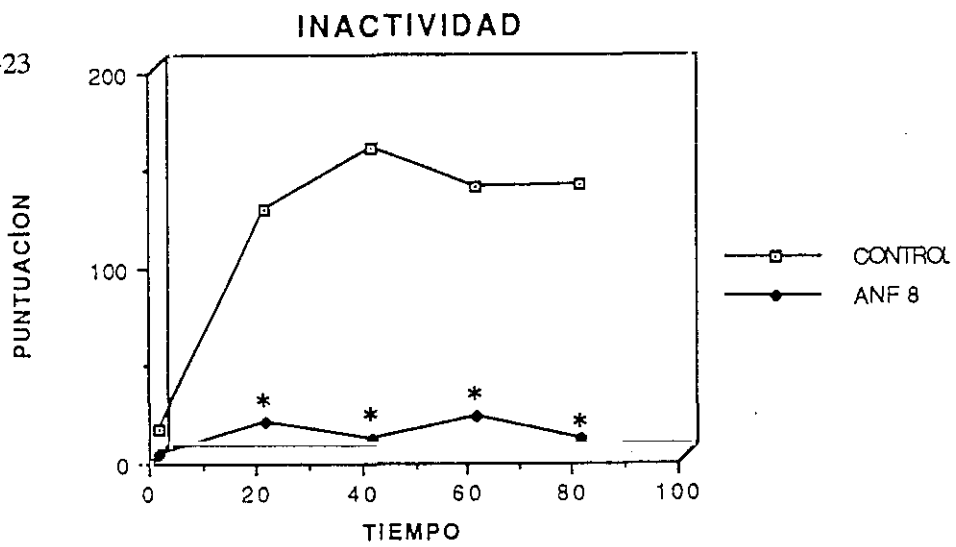
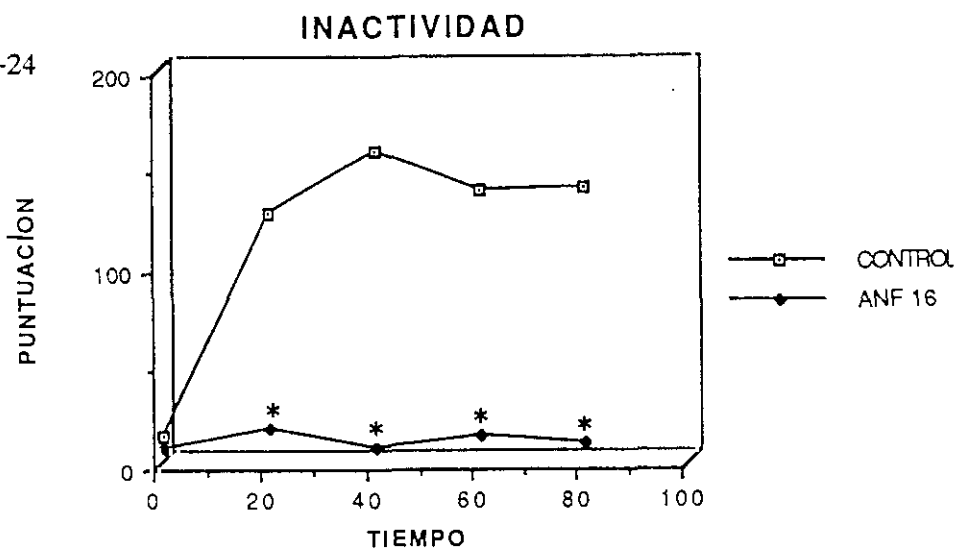
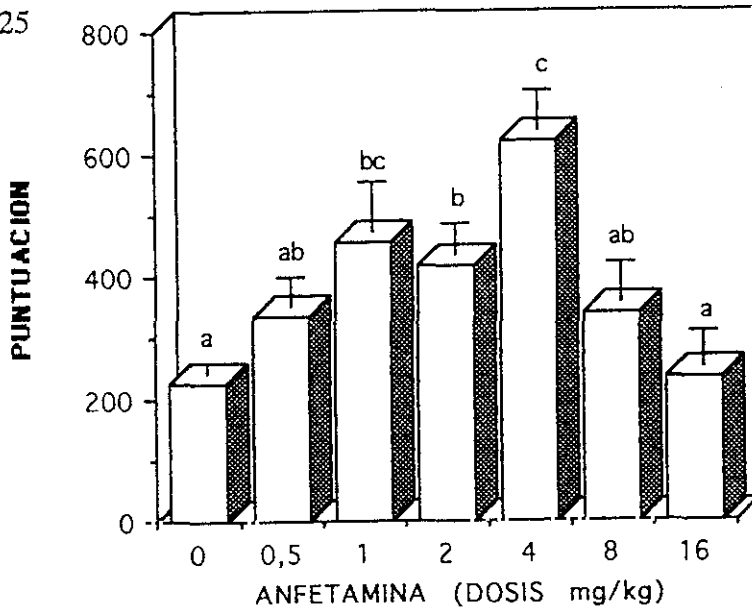


FIG. V-1-24



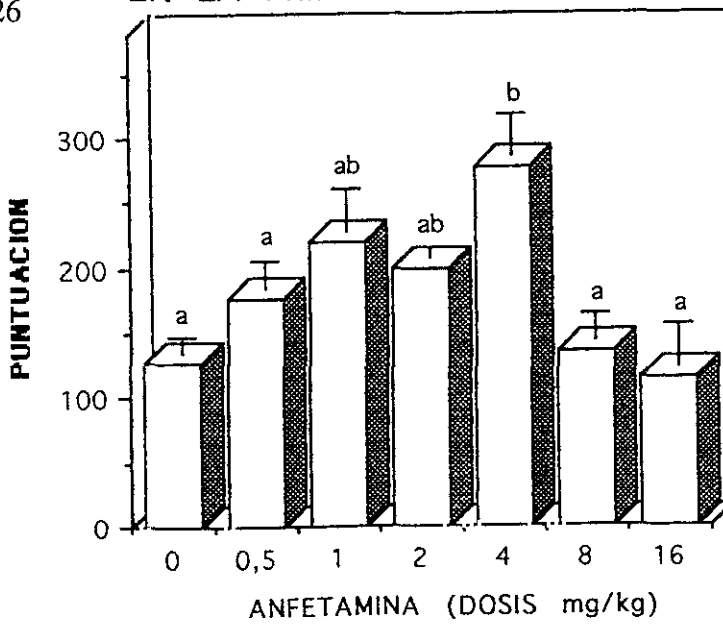
ACTIVIDAD MOTORA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-1-25



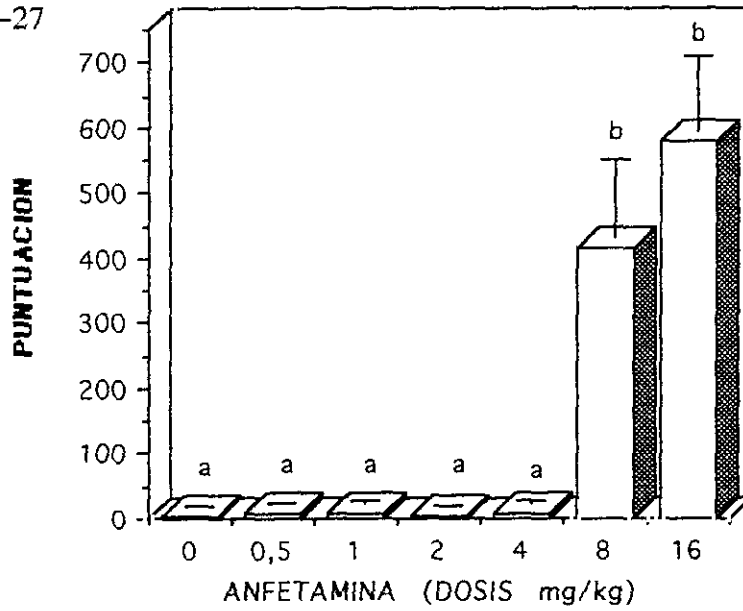
ACTIVIDAD EXPLORATORIA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-1-26



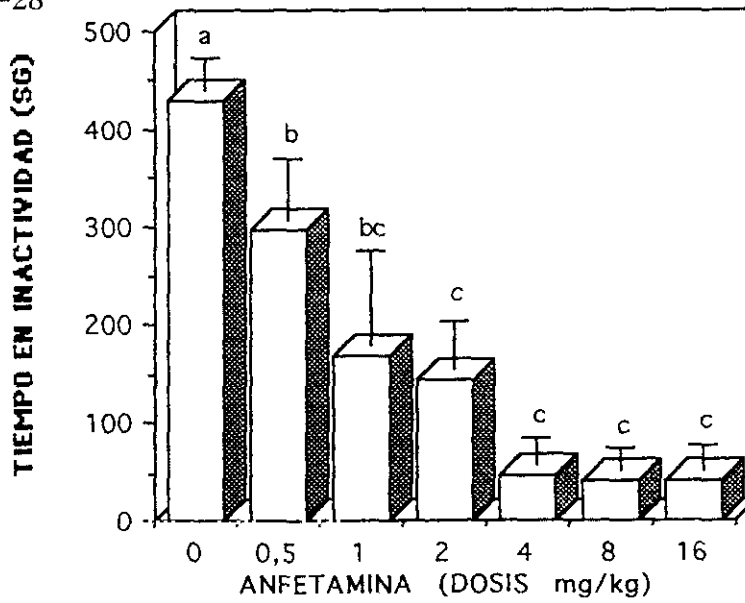
ESTEREOTIPIAS TOTALES EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-1-27



INACTIVIDAD TOTAL EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-1-28



3.- DISCUSION.

Uno de los problemas fundamentales en investigación proviene de la necesidad de controlar en la medida de lo posible cualquier variable no relevante que pueda aumentar la variabilidad de los resultados. Ello implica, en investigación animal, el control estricto de las condiciones ambientales de luminosidad, humedad, temperatura, alimentación, etc. además de otras como la edad, el peso, la hora del día en el que se realiza la investigación, etc. Naturalmente como se observa en la metodología todas estas condiciones se han mantenido escrupulosamente a lo largo de todos los experimentos. Aún así debido a la posibilidad de la existencia de variables no conocidas o no controladas, cuya influencia puede ser disminuida en un muestreo al azar de los animales mantenidos todos ellos en dichas condiciones idénticas, es importante siempre que es posible que los animales del grupo control sean estudiados a la vez y en una combinación al azar con los animales experimentales. De este modo se consigue una mayor homogeneidad de los resultados y una mayor seguridad en las inferencias obtenidas de los mismos.

En este sentido, uno de los problemas que nos encontramos en la realización de los trabajos presentados en esta tesis, derivaron del hecho de que la casa proveedora de los animales hooded lister utilizados en el experimento anterior (modelo anfetamínico) dejaron de suministrar dicha raza. Por ello, al vernos obligados a cambiar de casa suministradora y de raza para los siguientes animales (albino wistar) existía la posibilidad de que los resultados del modelo anfetamínico no fueran extrapolables a esta nueva raza de animales. Para obviar dicho problema, hemos repetido la curva dosis respuesta a la d-anfetamina con

ratas albino wistar de la misma raza de la que se han utilizado en todos los experimentos que se refieren a los estudios con *cannabis* en los apartados correspondientes.

A la vista de los resultados descritos anteriormente, podemos comprobar que efectivamente la curva dosis respuesta a la anfetamina se mantiene esencialmente similar a la descrita en el apartado anterior. Así, en lo que se refiere a la exploración encontramos un efecto máximo con la dosis de 4mg/kg de anfetamina, encontramos que dicho aumento en la actividad exploratoria es dependiente de la dosis hasta el máximo de 4mg y que disminuye con las dosis altas de 8mg/kg. En el caso de la actividad estereotipada observamos que ésta prácticamente no aparece con dosis bajas de anfetamina apareciendo sólo de manera marcada en las dosis más altas de anfetamina (8mg/kg y 16mg/kg). En lo que se refiere a la actividad locomotora y a la actividad motora (exploratoria más locomotora) los resultados siguen el mismo perfil que en el caso de la conducta exploratoria. Por último, en lo que se refiere a la no actividad, observamos que su perfil es prácticamente opuesto, como es lógico esperar, a la actividad motora sumada a la actividad estereotipada para las dosis altas (véase figs. V-1-19 a V-1-24 y fig. V-1-28).

Estos resultados son superponibles en esencia a los encontrados en el apartado anterior de manera que podemos deducir que el modelo anfetamínico es aplicable a las ratas albino wistar justificándose así su utilización para los experimentos subsiguientes (véase más adelante). Ello hace que el modelo anfetamínico sea particularmente fiable por la consistencia de sus resultados no sólo en diferentes razas de animales sino en diversas condiciones experimentales y por diferentes grupos investigadores de diferentes centros

como se refleja en el consenso general de los grupos que investigan los efectos de la anfetamina en animales de experimentación.

En conclusión podemos añadir a las conclusiones del experimento anterior acerca del modelo anfetamínico que los efectos encontrados en el apartado anterior con ratas hooded lister se producen también en las ratas albino wistar.

Así mismo también encontramos que de la misma forma que en el experimento anterior, y aunque los efectos descritos resultan claros cuando comparamos actividades totales, ya sea esta exploratoria, estereotipada, motora o de no actividad, los efectos se demarcan con mayor nitidez cuando nos fijamos en las puntuaciones obtenidas en los tiempos 3 y 4 (40 y 60 minutos después de la administración de la anfetamina) debido a que durante estos tiempos el efecto farmacológico de la anfetamina estaría menos contaminado por diferencias farmacocinéticas y por diferencias debidas al efecto de la novedad al introducir al animal en el aparato de estudio, ya que dichos efectos aparecen fundamentalmente en un tiempo más temprano cuando el animal todavía no se ha acostumbrado a la situación experimental y cuando la anfetamina está llegando a su lugar de acción tras distribuirse por los diferentes compartimentos corporales.

A pesar de ello hemos considerado que resulta ilustrativo de los posibles efectos de la anfetamina y del *cannabis* los resultados obtenidos en cada uno de los tiempos estudiados separadamente, ya que ello puede darnos información acerca de los efectos de las diferentes interacciones farmacológicas con el efecto de la novedad y permite además un análisis más detallado de los resultados. En los siguientes experimentos por consiguiente decidimos

presentar no sólomente los datos obtenidos en los tiempos tercero y cuarto sino individualizados para cada tiempo así como los totales.

V-2.- CURVA DOSIS RESPUESTA AL δ -9-THC (AGUDO).

1.- MATERIAL Y METODOS.

En este trabajo hemos utilizado 62 ratas wistar (PANLAB) machos de 200–225 grs en el momento de la experimentación. Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. El δ -9-THC se obtuvo de Sigma Chemical. Durante todo el trabajo se ha utilizado δ -9-THC purificado en solución de etanol obtenido de Sigma Chemical (Londres) y conservado a -40° . Las preparaciones se realizaban diariamente según el método, modificado, utilizado por Hiltunen et al. (1988). Las suspensiones contenían propilenglicol 5%, Tween-80 5%, y suero salino fisiológico 90%. La forma de administración era intraperitoneal (i.p.) en un volumen final de 1 ml por Kg de peso. En primer lugar preparábamos el vehículo solvente, (propilenglicol, Tween-80 y suero salino fisiológico) en las proporciones mencionadas. El δ -9-THC, lo disolvíamos en el vehículo solvente mediante ultrasonicación y posteriormente gasificábamos la solución con N₂ líquido para evaporar el etanol e impedir la oxidación del δ -9-THC.

Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas. Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata.

Inmediatamente después de la administración i.p. colocábamos a cada animal en el campo abierto descrito en el apartado IV conservando las mismas condiciones ambientales.

Los principales parámetros estudiados han sido descritos en el apartado IV (págs. 79 y 80).

2.- RESULTADOS.

Los resultados obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico BMDP. Por una parte se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de la dosis, el efecto del tiempo y la posible interacción entre ambos (dosis y tiempo) respecto de cada una de las variables de conducta. Además aplicamos el análisis de la varianza para ver el efecto de la dosis sobre los valores totales para cada variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control) en cada periodo de tiempo y respecto a los valores totales para cada variable.

2.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(39/269)=11.27$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad exploratoria organizada aumenta con dosis bajas de THC (0.1 y 0.4 mg/kg) y disminuye con dosis mayores (6.4, 12.8 y 25.6 mg/kg) de forma significativa (ver tabla V-2-I, figuras V-2-1 a V-2-7).

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/269)=78.74$, $p < 0.00001$, con mayor significatividad en los periodos T1 y T2.

No existe interacción dosis-tiempo, $F(39/269)=1.46$, $p=0.068$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad exploratoria $F(6/37)=5.13$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-2-I y fig V-2-21).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-2-I, * $p < 0.05$ y con letras en fig. V-2-21 para una $p < 0.05$.

2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + actividad locomotora).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(39/269)=8.77$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad motora organizada aumenta con dosis bajas y disminuye con dosis altas de THC, (ver tabla V-2-II, figuras V-2-8 a V-2-14).

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/269)=31.48$, $p < 0.00001$, siendo T1 y T2 los periodos más significativos.

Si existe interacción dosis-tiempo, $F(39/269)=1.82$, $p < 0.01$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad motora $F(7/50)=3,68$, $p < 0.0005$, con significatividad para las dosis de 1.6 mg/kg de delta-9-THC o mayores (ver tabla V-2-II y fig V-2-22).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-2-II, * $p < 0.05$ y con letras en fig. V-2-22 para una $p < 0.05$.

2.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados indican un efecto dependiente de la dosis $F(39/269)=$, $p < 0.05$. (ver tabla V-2-III)

No existe efecto del tiempo sobre la variable, $F(39/269)=1.35$, $p=0.25$, y tampoco observamos interacción entre ambos factores, $F(39/269)= 0.79$, $p=0.7668$.

Tampoco observamos efecto de las dosis sobre los valores totales de la actividad estereotipada, $F(7/50)=5.91$, $p=0.3045$ (ver tabla V-2-III y fig V-2-23).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-2-III, * $p < 0.05$ y con letras en fig V-2-23 para una $p < 0.05$.

2.4.- No actividad (en segundos).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis $F(39/269)=11.80$, $p < 0.00001$, de forma que la no actividad aumenta claramente con las dosis más altas, 6.4, 12.8 y 25.6 mg/kg. Ver tabla V-2-IV y figuras V-2-15 a V-2-21.

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/269)=47.07$, $p < 0.00001$, siendo T1 y T2 los periodos más significativos.

No existe interacción dosis-tiempo, $F(39/269)=1.05$, $p=0.3985$.

Si observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la inactividad $F(7/50)=6.05$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-2-IV y fig V-2-24).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla 5-2-4, $*p < 0.05$ y con letras en fig. V-2-24, para una $p < 0.05$.

TABLA V-2-I.

DOSIS THC mg/kg. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (8)	47.12 ±3.34	19.75 ±4.51	8.87 ±4.69	8.28 ±4.52	7.62 ±4.52	83.14 ±12.46
0.025 THC (9)	52.11 ±4.82	21.55 ±5.05	7.33 ±3.86	8 ±4.7	12.22 ±4.03	89.0 ±10.74
0.1 THC (9)	59.44 ±3.31	21.22 ±5.52	15.33 ±4.49	6.44 ±2.92	15.82 ±5.52	102.4 ±11.4
0.4 THC (9)	57.77 ±7.79	25 ±5.19	18.22 ±5.31	9.11 ±3.02	7.77 ±4.77	110.11 ±15.05
1.6 THC (7)	43.42 ±8.68	21.57 ±6.37	3.42 ±1.87	14.5 ±7	3.85 ±2.82	80.57 ±20.11
6.4 THC (6)	*22.66 ±4.91	2.66 ±1.77	0.57 ±0.57	3.42 ±2.22	0 ±0	*30 ±7.51
12.8 THC (7)	*24.5 ±7.88	*0.66 ±0.42	2 ±1.58	1.71 ±1.71	4.85 ±2.94	*29.5 ±9.1
25.6 THC (7)	*33.33 ±14.46	3.16 ±2.19	3.57 ±2.48	0 ±0	0 ±0	*40.16 ±19.30

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS $F(39,269)=11.27$, $p < 0.00001$.

ANOVA TIEMOR $F(39,269)=78.74$, $p < 0.00001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO $F(39,269)=1.46$, $p=0.068$.

ANOVA DOSIS VALORES TOTALES $F(7,50)$, $p < 0.0005$.

Test de Duncan, tratados control * $p < 0.05$.

FIG. V-2-1

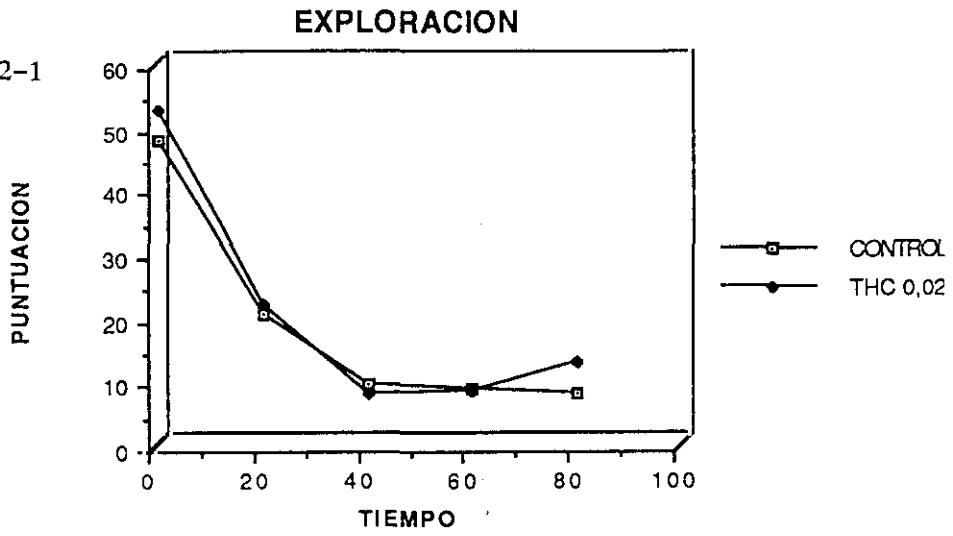


FIG. V-2-2

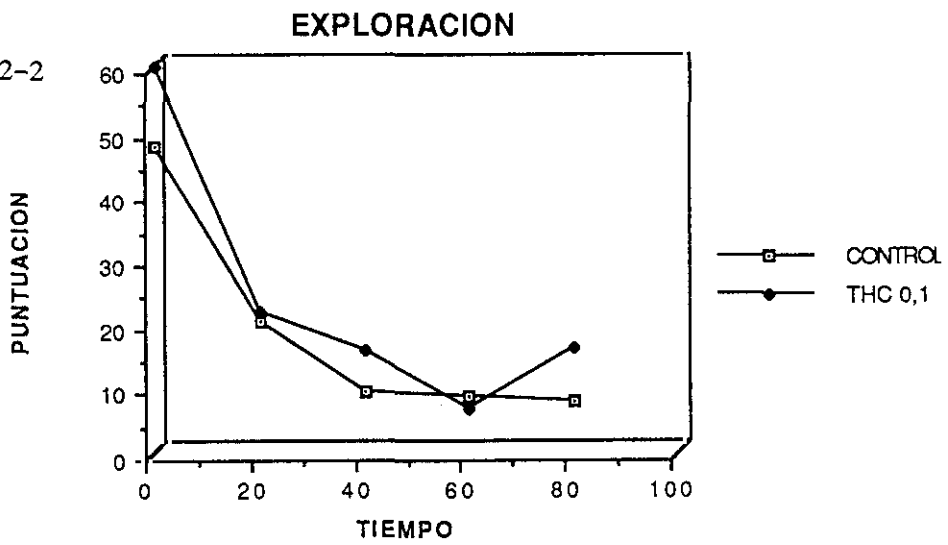


FIG. V-2-3

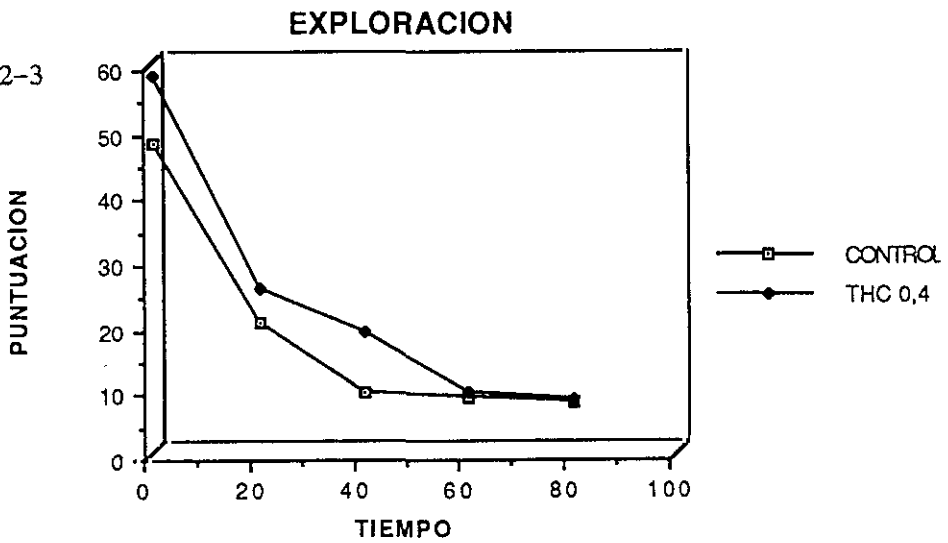


FIG. V-2-4

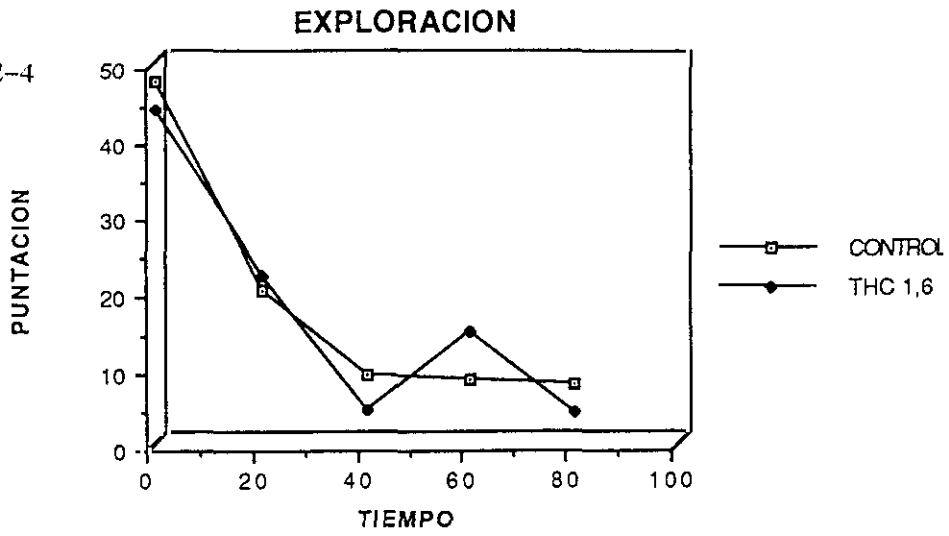


FIG. V-2-5

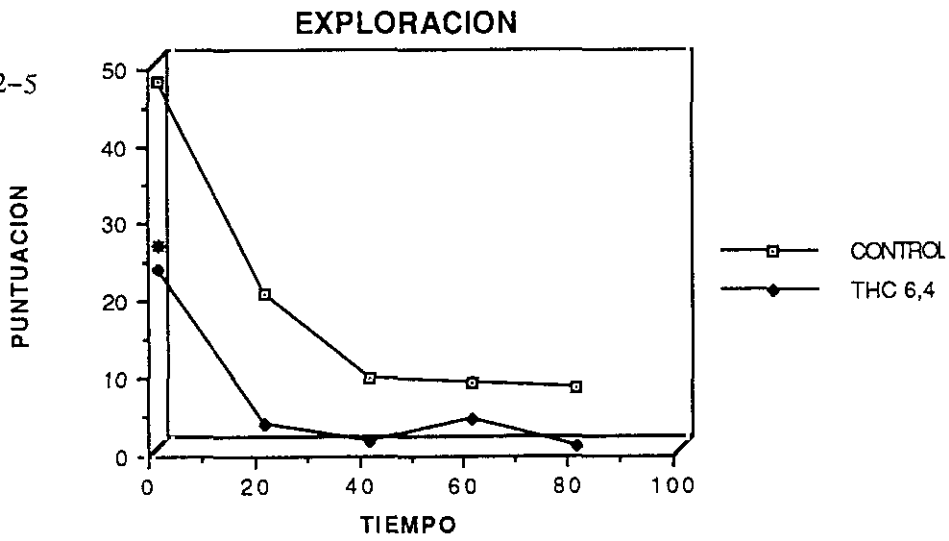


FIG. V-2-6

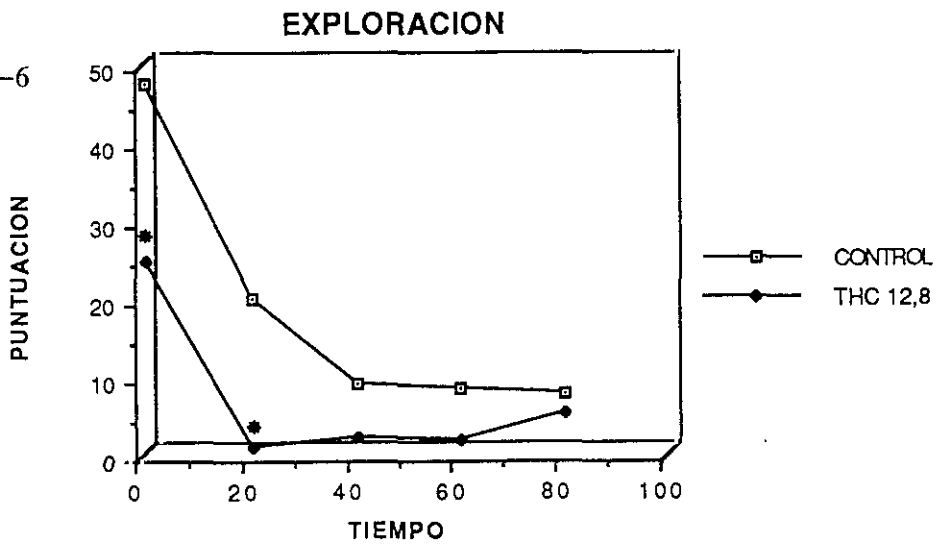


FIG. V-2-7

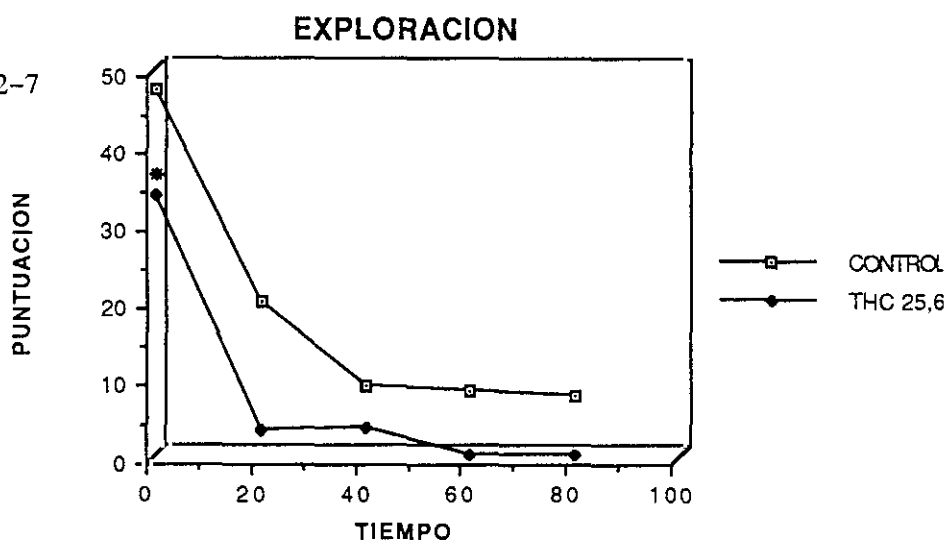


TABLA V-2-II.

DOSIS THC mg/kg.(N)	ACTIVIDAD MOTORA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTALES
VEHICULO (8)	107.5 ±9.6	37.1 ±9.3	15.8 ±8.8	15.2 ±8.6	14.1 ±6.3	175.2 ±24.4
0.025 THC (9)	122.6 ±11.2	39.5 ±9.9	12.6 ±7.1	12.5 ±7.5	19 ±6.5	187.4 ±18.9
0.1 THC (9)	*138.8 ±8.3	44.7 ±10.8	29.4 ±8.4	10.1 ±5.0	25.6 ±8.8	223.2 ±24.7
0.4 THC (9)	119.7 ±17.4	42.8 ±9.2	31.7 ±10.5	14 ±4.6	14.1 ±8.7	208.4 ±30.9
1.6 THC (7)	*91.7 ±17.3	34.7 ±10.8	4.1 ±2.3	19.6 ±9.5	5 ±3.2	*150.1 ±35.3
6.4 THC (6)	*68.5 ±15.8	*6.3 ±4.2	0.7 ±0.7	11.1 ±7.2	0 ±0	*86.1 ±20.8
12.8 THC (7)	*61.3 ±18.8	*1.5 ±1.0	2.4 ±1.6	6.5 ±6.5	12 ±8.1	*71.7 ±21.5
25.6 THC (7)	*74.8 ±27.4	13.6 ±10.3	13.7 ±11.4	0 ±0	0 ±0	*102.1 ±47.4

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS $F(39,269)=8.77$, $p < 0.00001$.

ANOVA TIEMPO $F(39,269)=109.27$, $p < 0.00001$.

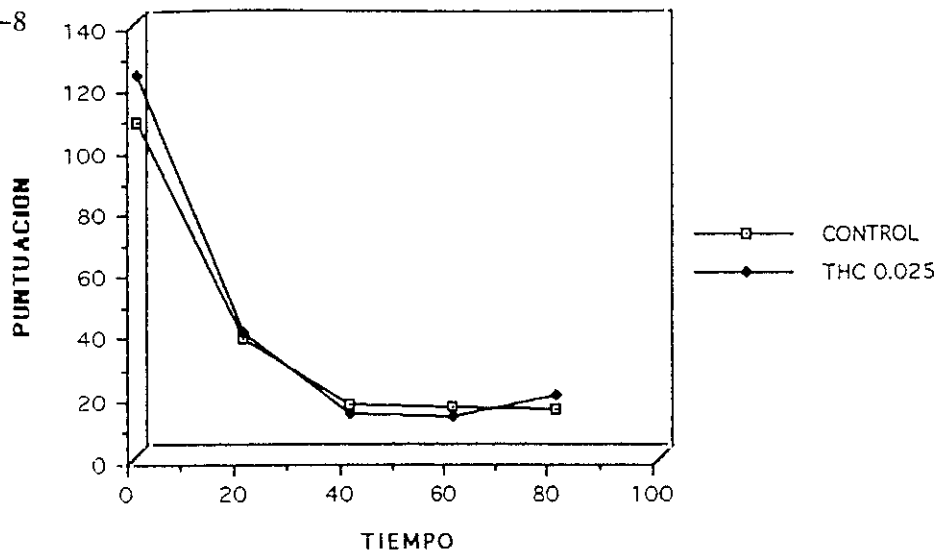
INTERACCION DOSIS TIEMPO $F(39,269)=1.82$, $p < 0.01$.

ANOVA DOSIS VALORES TOTALES $F(7.50)=3.68$, $p < 0.0005$

Test de Duncan ,tratados-control, * $p < 0.05$,

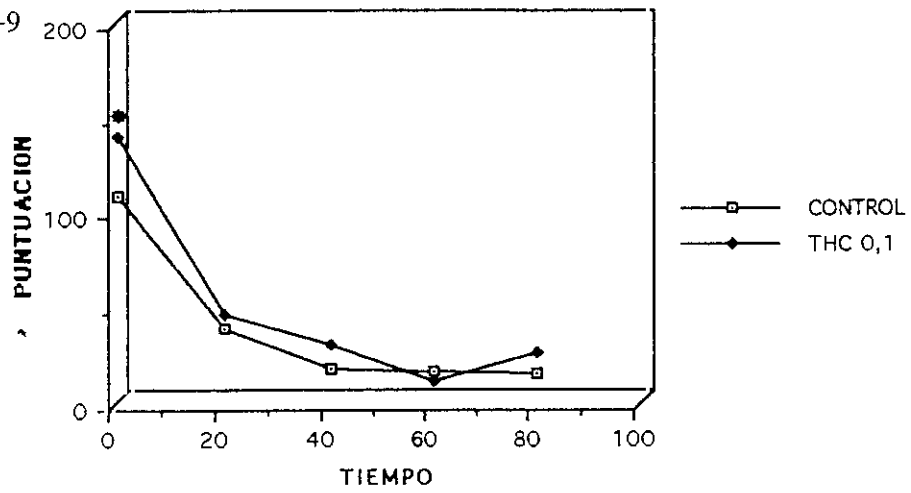
ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-8



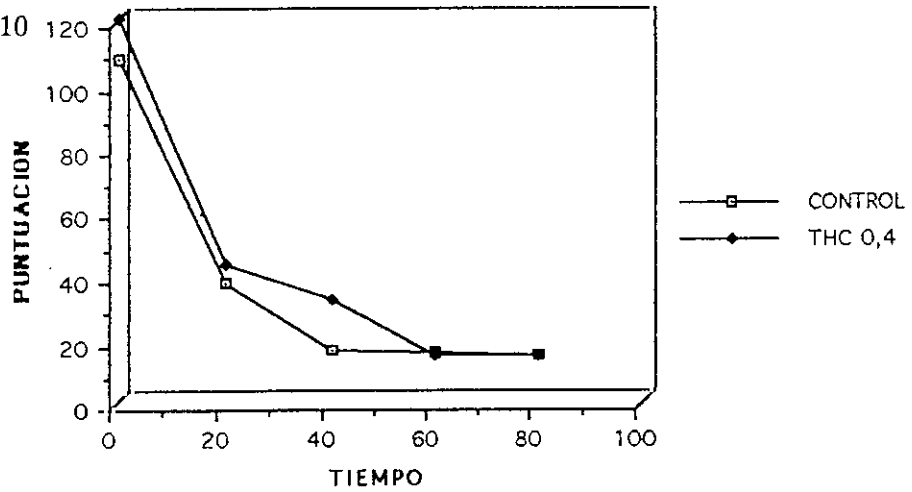
ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-9



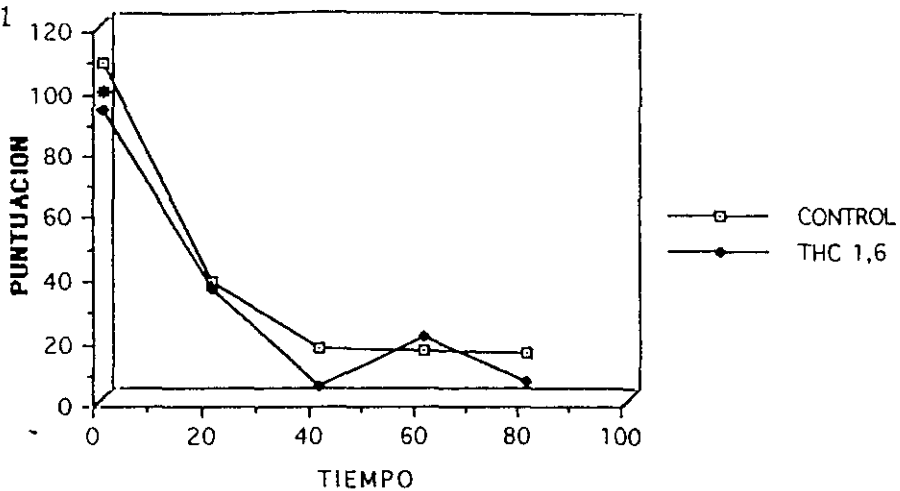
ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-10



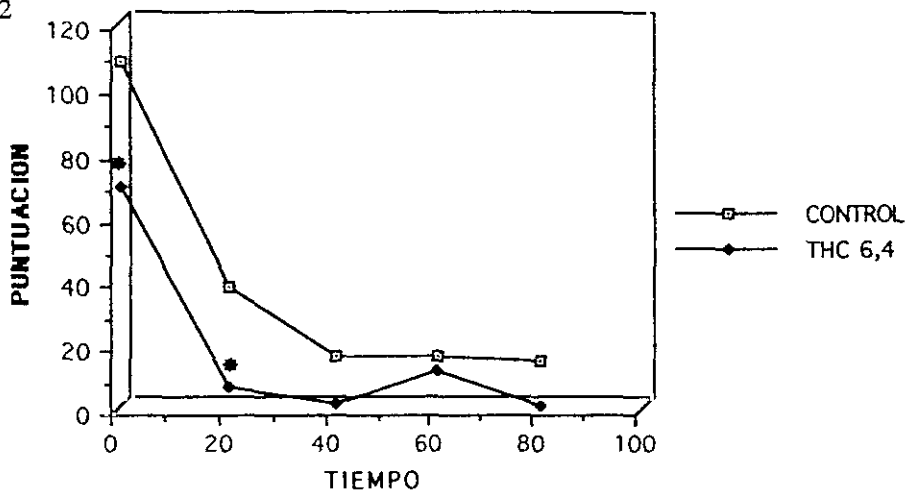
ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-11



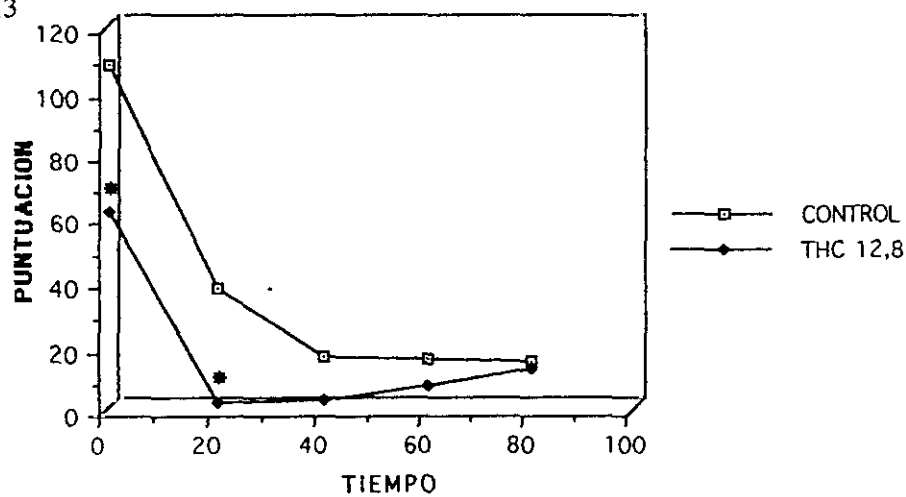
ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-12



ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-13



ACTIVIDAD MOTORA

FIG. V-2-14

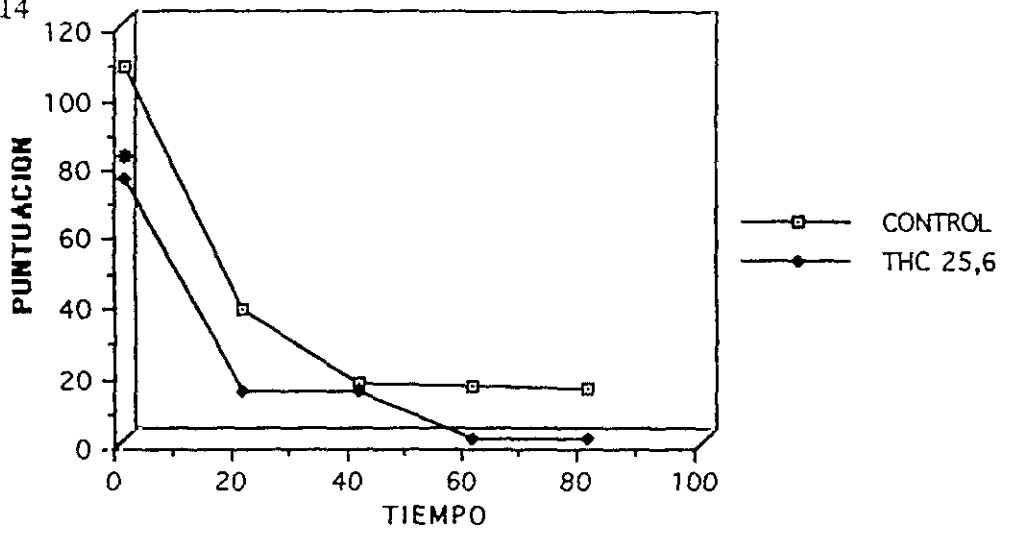


TABLA V-2-III.

DOSIS THC mg/kg. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTALES
VEHICULO (8)	1.1 ±1.1	0.2 ±0.2	0 ±0	0.1 ±0.1	0.2 ±0.2	1.4 ±1.2
0.025 THC (9)	0.6 ±0.4	0.3 ±0.2	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.9 ±0.6
0.1 THC (9)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0
0.4 THC (9)	0.7 ±0.5	0.1 ±0.1	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.8 ±0.5
1.6 THC (7)	0 ±0	0.1 ±0.1	0 ±0	0.6 ±0.6	0 ±0	0.8 ±0.8
6.4 THC (6)	0 ±0	0.1 ±0.1	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.1 ±0.1
12.8 THC (7)	3 ±3	0 ±0	1 ±1	0 ±0	2 ±1.8	4 ±2.9
25.6 THC (7)	0.5 ±0.5	0.1 ±0.1	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.6 0.6

RESULTADOS.

ANOVA-DOSIS, $F(39,269)=2.51$, $p < 0.05$

ANOVA-TIEMPO, $F(39,269)=1.35$, $p=0.25$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(39,269)=0.79$, $p=0.7668$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(7,50)=5.91$, $p=0.3045$.

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$.

TABLA V-2-IV.

DOSIS THC mg/kg. (N)	NO ACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO (8)	20.2 ±5.3	101.8 ±28.2	123.1 ±11.3	181.1 ±20.6	180 ±19.6	426.2 ±77.4
0.025 THC (9)	28.3 ±8.3	108.1 ±21.4	191.4 ±21.3	196.7 ±22.5	170.5 ±22.7	524.6 ±44.1
0.1 THC (9)	27.4 ±14.3	117.6 ±27.3	147.3 ±19.1	186.4 ±20.7	143.6 ±28.2	478.8 ±52.2
0.4 THC (9)	37.4 ±16.1	79.3 ±18.5	129.8 ±28.1	186.1 ±19.1	183.7 ±31.2	432.7 ±51.3
1.6 THC (7)	66.5 ±27.8	131.2 ±29.4	215.8 ±11.2	174.3 ±28.7	212.4 ±14.8	587.8 ±79.3
6.4 THC (6)	*124.1 ±24.1	*219 ±7.5	235 ±2.9	208.5 ±19.5	238 ±0.2	*786.6 ±41.9
12.8 THC (7)	*122.3 ±31.5	*226 ±7.7	222.4 ±7.6	225.8 ±11.6	190.4 ±26.6	*796.5 ±43.1
25.6 THC (7)	*118.6 ±39.9	*195.8 ±27.5	210.1 21.5	238 ±0.2	238 ±0.2	*762.5 ±77.0

RESULTADOS.

ANOVA-DOSIS, $F(39,269)=11.80$, $p < 0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(39,269)=47.07$, $p < 0.00001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(39,269)=1.05$, $p=0.3985$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(7,50)=5.91$, $p < 0.0001$

Test de Duncan, tratados-control,* $p < 0.05$.

FIG. V-2-15

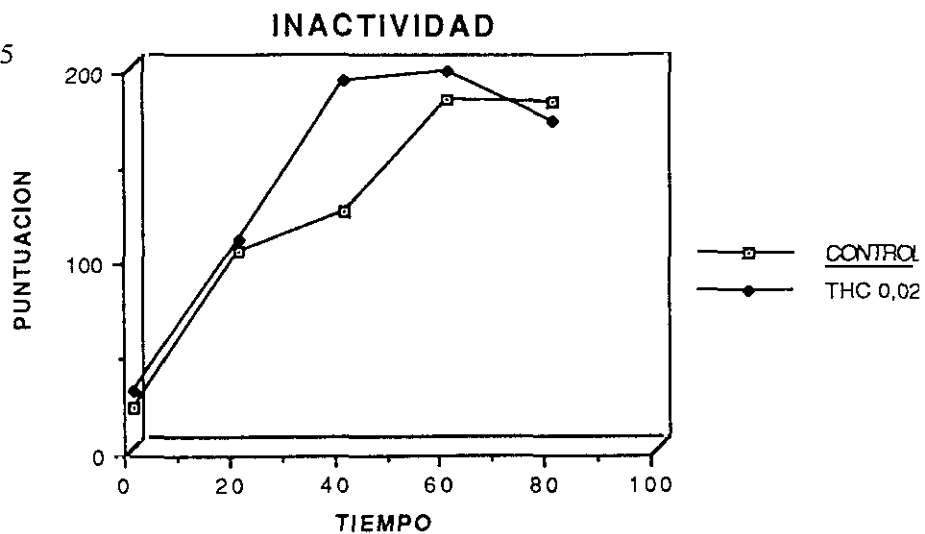


FIG. V-2-16

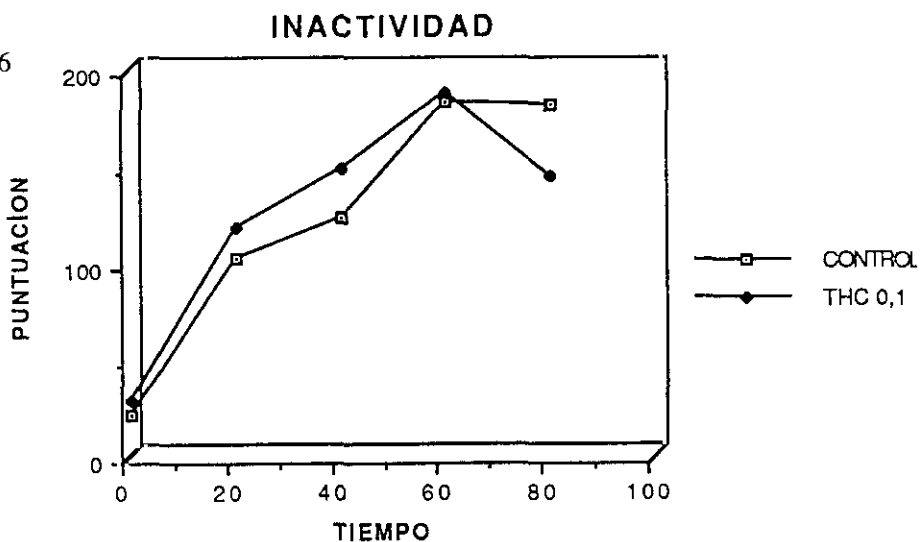


FIG. V-2-17

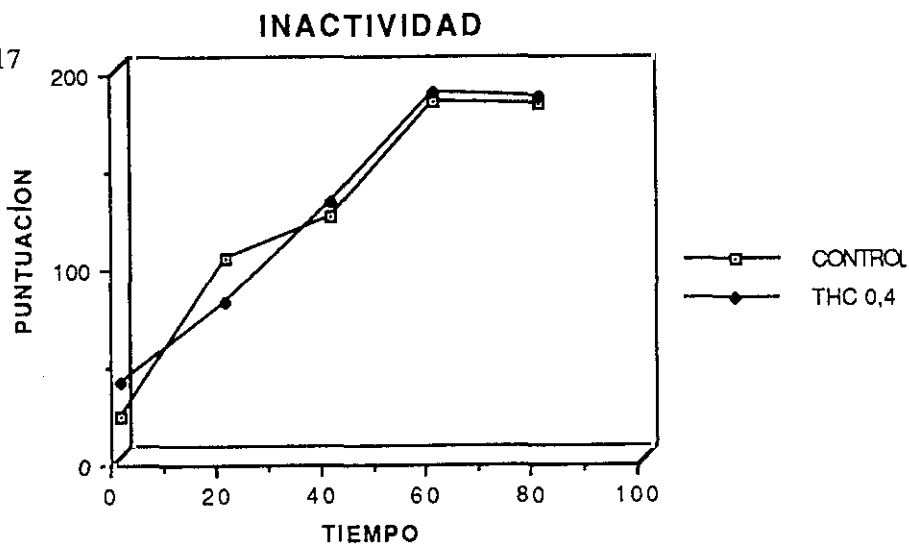


FIG. V-2-18

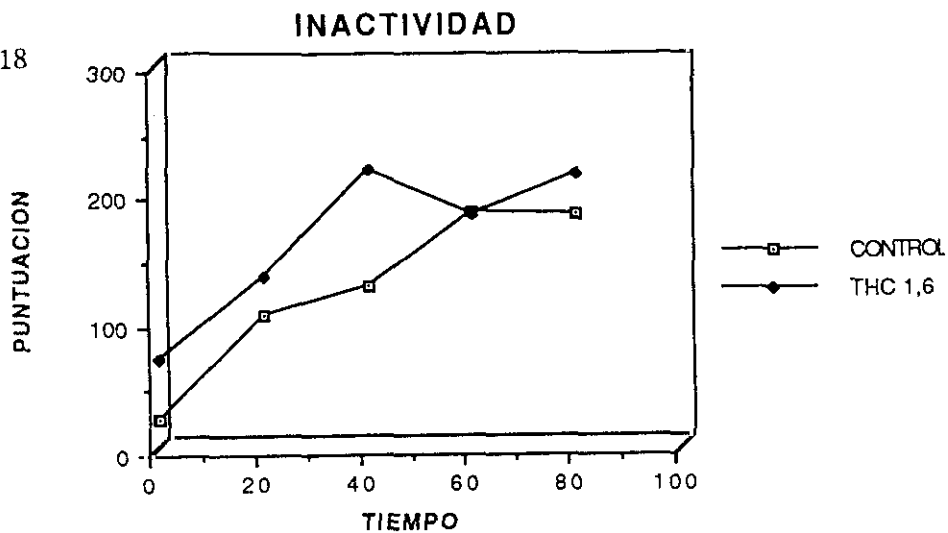


FIG. V-2-19

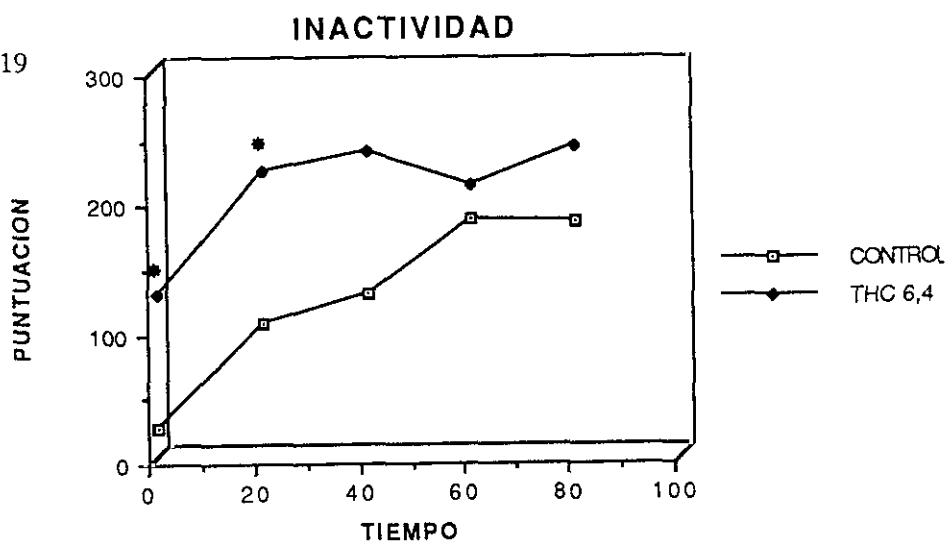


FIG. V-2-20

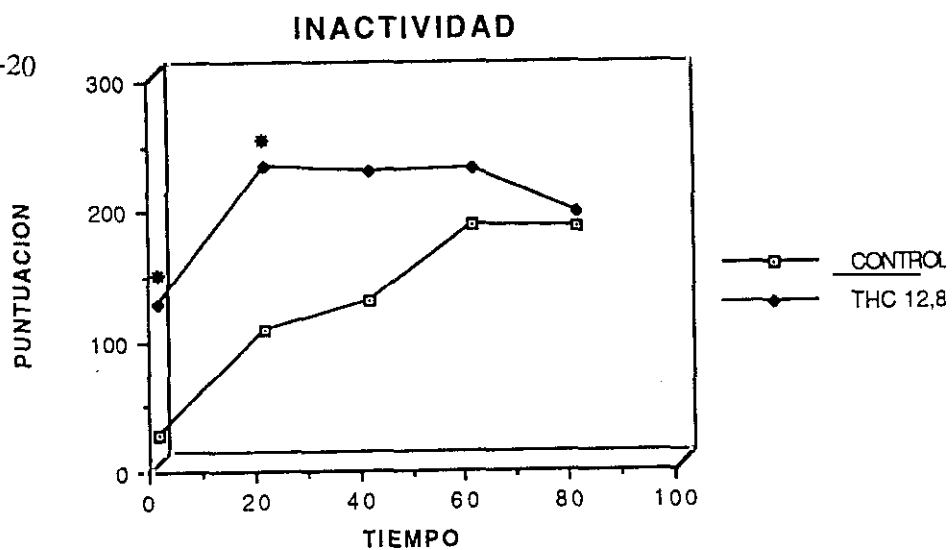


FIG. V-2-21

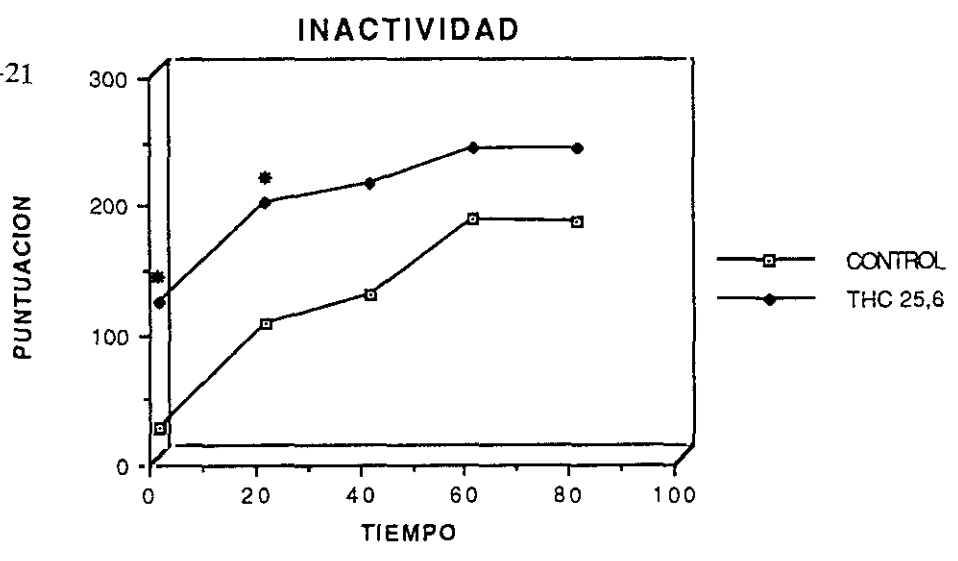


FIG. V-2-22

ACTIVIDAD MOTORA TOTAL EN LA PRIMERA HORA

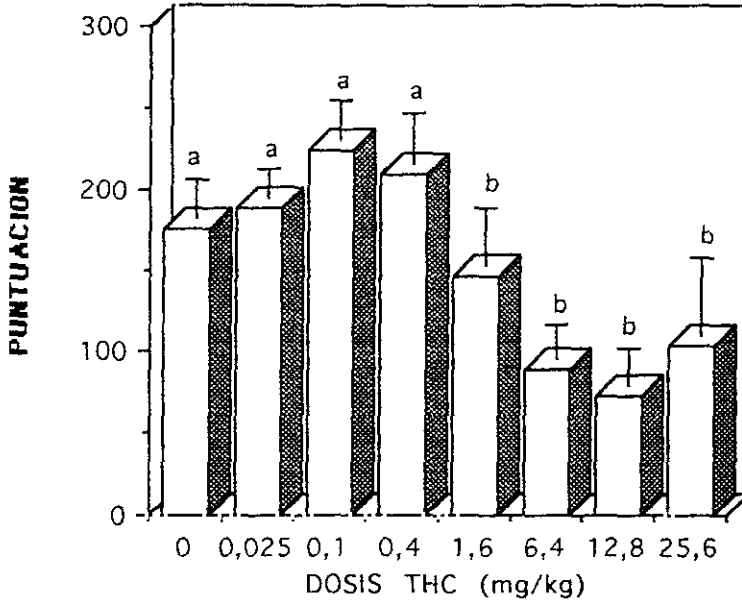


FIG. V-2-23

ACTIVIDAD EXPLORATORIA TOTAL EN LA PRIMERA HORA

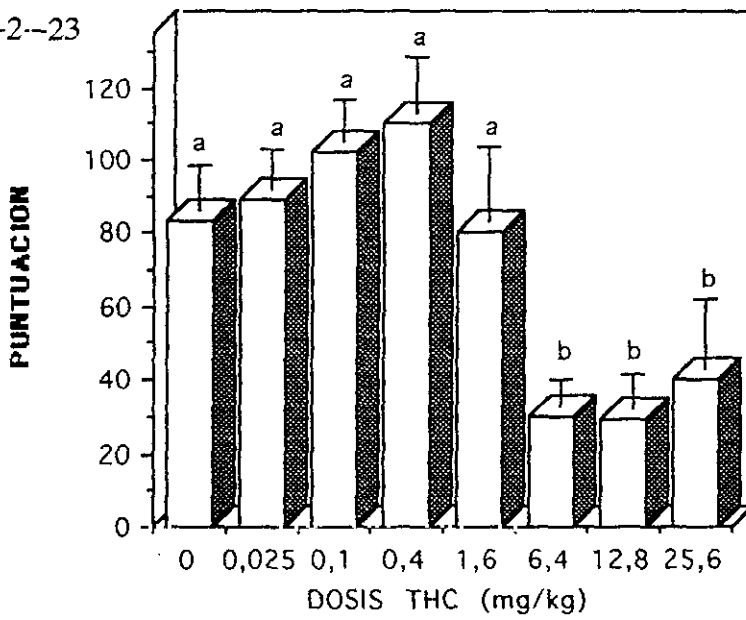


FIG. V-2-24

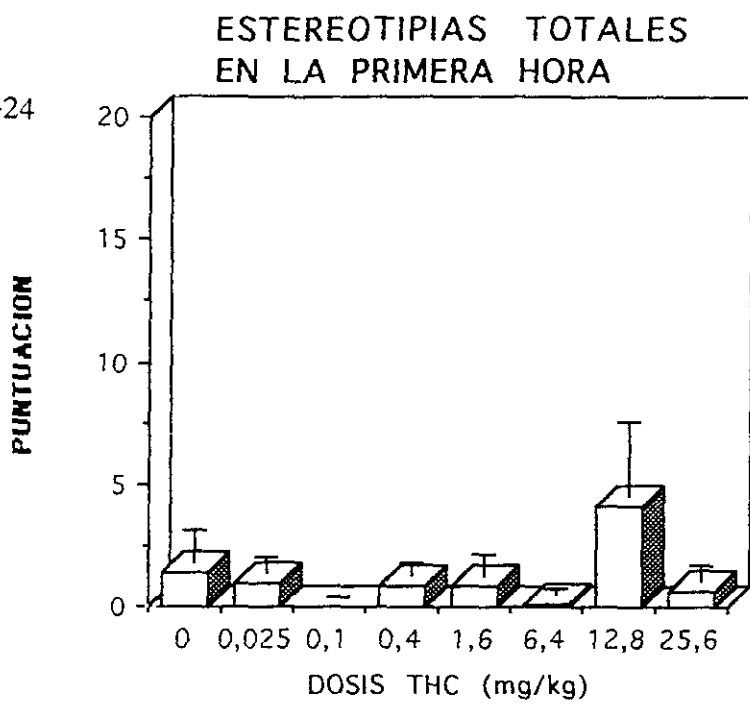
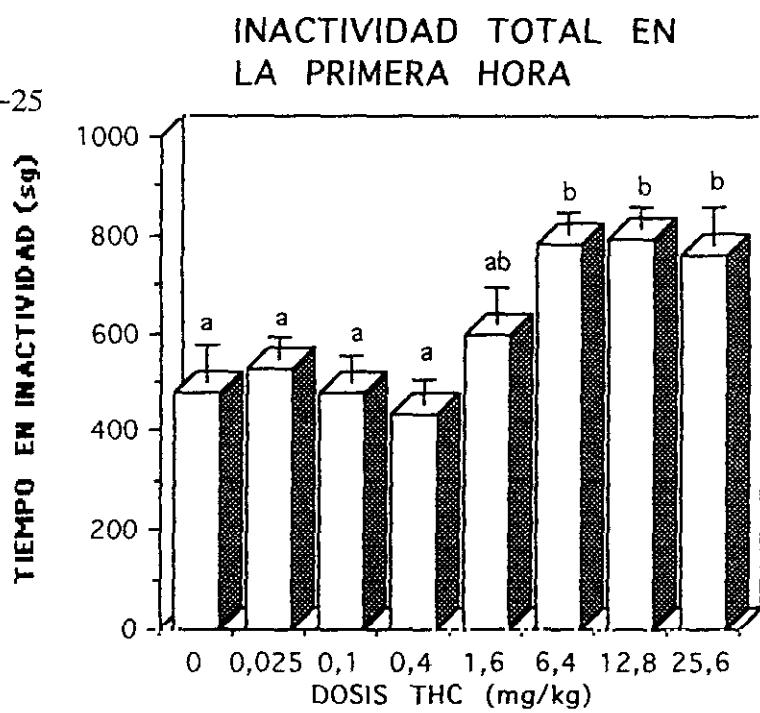


FIG. V-2-25



3.- DISCUSION

De los resultados descritos en los párrafos anteriores se observa que el δ -9-THC tiene un efecto agudo diferente dependiendo de la dosis utilizada. Así vemos que mientras que a dosis bajas existe un efecto dosis dependiente estimulador de las conductas motoras tanto exploratoria como locomotora cuando comparamos la actividad total durante la primera hora, en el caso de las dosis altas por encima de 0.4mg/kg existe un efecto depresor también dosis dependiente sobre estas mismas conductas. El hecho de que los efectos depresores de la actividad se vean más claramente en los primeros periodos (T1 y T2) probablemente sea debido a que en estos periodos la actividad basal (dosis 0) es mayor de modo que es más fácil ver diferencias. En los tiempos tardíos la actividad basal es tan baja que resulta más difícil observar un efecto depresor significativo.

Estos efectos están de acuerdo con los trabajos referidos en la introducción acerca de efectos agudos de tipo estimulante a dosis bajas y efectos depresores a dosis altas de THC (Dewey, 1986). Sin embargo el estudio detallado de las gráficas y de las tablas de los resultados demuestran claramente que el efecto fundamental es de tipo depresor sobre la actividad exploratoria y la actividad motora general a dosis altas de THC mientras que el efecto a dosis bajas, incluso en los casos en los que dicho efecto es significativo, se trata de un efecto pequeño y que no es consistente en todos los tiempos estudiados.

En lo que se refiere a las estereotipias debido probablemente al hecho de que este tipo de actividad es muy poco frecuente en este experimento, las diferencias son marginales.

En el caso de la no actividad de nuevo observamos cómo independientemente de su significatividad los efectos mayores los encontramos en el sentido de un aumento del periodo de no actividad con dosis altas de THC.

Por consiguiente como resumen podemos concluir que de acuerdo con la literatura (Dewey, 1986) existe un efecto diferencial del THC sobre la conducta espontánea de las ratas en el sentido de que el efecto de dosis bajas sería más bien de tipo estimulador (aumento de las conductas motoras) mientras que los efectos de dosis altas tendrían un efecto de tipo depresor (disminución de dichas conductas) y que dicho efecto es particularmente marcado en lo que se refiere a las dosis altas de THC agudo.

Del examen de los datos resumidos en las tablas y figuras correspondientes podemos deducir también que los estudios de la actividad total en la primera hora así como los estudios en cada uno de los tiempos registrados permite observar diferencias que pasarían desapercibidas en el caso del THC si nos limitáramos a estudiar los efectos en el tiempo tres y cuatro como se sugería en el trabajo en el apartado del modelo anfetamínico (apartado IV) donde los efectos de la anfetamina al ser más consistentes y de mayor intensidad resultaba útil y seguramente más fiable el estudio de los tiempos tres y cuatro combinados (véase apartado IV).

El interés del estudio de los efectos agudos estriba en primer lugar en que nos permite compararlo con los aspectos crónicos más interesantes desde el punto de vista de la psicopatología como vimos en la introducción, y en segundo lugar con objeto de conocer las dosis que tienen un efecto claro farmacológico sobre el comportamiento cuando no han

aparecido fenómenos de tolerancia. En este sentido observamos que la dosis de 6.4 mg/kg de THC es suficiente para mostrar los efectos de las dosis altas de THC, mientras que la dosis de 0.1 mg/kg es la más demostrativa de los efectos de dosis bajas de THC. Estas dosis son por tanto las escogidas en los siguientes experimentos.

V-3.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO (7 DIAS).

1.- MATERIAL Y METODOS.

En este trabajo hemos utilizado 22 ratas wistar machos (PANLAB) de 200–225 grs en el momento de la experimentación. Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo.

La metodología seguida fue idéntica a la descrita en el apartado anterior (apartado V-2, página 134). Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas. Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata. En total se hicieron tres grupos de animales: el grupo control, el grupo de dosis bajas de THC (0.1 mg/kg de THC) y el grupo de dosis altas de THC (6.4 mg/kg de THC).

Todos los animales recibieron diariamente, cada 24 horas, durante 7 días consecutivos, dosis i.p. de solvente, 0.1 mg/kg de THC ó 6.4 mg/kg de THC según fuese del grupo control, experimental dosis baja o experimental dosis alta respectivamente. Treinta minutos después de la última administración, cada animal era colocado en el campo abierto descrito en el experimento anterior conservando las mismas condiciones ambientales.

Los principales parámetros estudiados fueron descritos en el apartado IV (páginas 79 y 80).

2.- RESULTADOS.

Se aplicó el análisis de la varianza para estudiar el efecto de las dosis, el efecto del tiempo y la posible interacción entre ambos respecto de cada una de las variables estudiadas.

2.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados demuestran un claro efecto dependiente de las dosis, $F(11/76)=13.64$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad exploratoria con dosis de 0.1 mg/kg es mayor y con dosis de 6.4 mg/kg es menor respecto a los controles (ver tabla V-3-I y fig. V-3-1).

También observamos un efecto dependiente del tiempo, $F(11/76)=45.0$, $p < 0.0001$.

No se producen interacciones significativas dosis x tiempo $F(11/76)=0.95$, $p=0.465$.

Si podemos observar un claro efecto dependiente de la dosis respecto de los valores totales de la actividad exploratoria, $F(2/19)=7.14$, $p < 0.005$ (ver tabla V-3-I, fig V-3-4).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control). Los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-3-I, y con letras en la figura V-3-4.

2.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción).

De la misma manera que para la actividad exploratoria los resultados muestran un claro efecto dependiente de las dosis, $F(11/76)=14.05$, $p<0.00001$, de forma que la actividad motora con dosis de 0.1 mg/kg es mayor y con 6.4 mg/kg es menor respecto a los controles (ver tabla V-3-II, fig V-3-2).

También observamos un efecto dependiente del tiempo, $F(11/76)=96.36$, $p< 0.00001$.

No existe interacción significativa dosis x tiempo, $F(11/76)=1.33$, $p=0.2538$.

Observamos también un claro efecto dependiente de la dosis respecto de los valores totales de la actividad motora, $F(2/19)=6.83$, $p< 0.01$ (ver tabla V-3-II, fig V-3-5).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control). Los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-3-II, y con letras en la figura V-3-5.

2.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados demuestran un efecto dependiente de las dosis, $F(11/76)=3.20$, $p< 0.05$, y dependiente del tiempo, $F(11/76)=19.38$, $p< 0.0001$ respecto de la variable (ver tabla V-3-III).

No existe interacción de ambos factores, $F(11/76)=0.47$, $p=0.8296$.

Tampoco observamos un efecto respecto a los los valores totales de la actividad estereotipada, $F(2/19)=1.77$, $p=0.8296$ (ver tabla V-3-III y fig V-3-6).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), no encontrando diferencias significativas.

2.4.- No actividad (en segundos).

Los resultados demuestran un efecto dependiente de las dosis, $F(11/76)=5.54$, $p < 0.01$, de forma que la no actividad con dosis de 0.1 mg/kg es menor y con 6.4 mg/kg es mayor respecto a los controles (ver tabla V-3-IV, fig V-3-3).

También observamos un efecto dependiente del tiempo, la no actividad aumenta del periodo T1 al periodo T4, $F(11/76)=19.38$, $p < 0.0001$.

No existe interacción de ambos factores, $F(11/76)=0.47$, $p=0.8296$.

Tampoco observamos un efecto significativo respecto de los valores totales de no actividad, $F(2,19)=2.87$, $p=0.0813$ (ver tabla V-3-IV, fig V-3-7).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), no encontrando diferencias significativas.

TABLA V-3-I.

DOSIS THC mg/kg. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO (8)	66.875 ±8.22	26.75 ±6.07	21.375 ±4.25	16.125 ±4.40	131.12 ±14.11
0.1 THC (7)	63 ±2.52	36.28 ±3.07	30.42 ±3.13	15 ±5.07	144.71 ±8.97
6.4 THC (7)	*43.42 ±5.73	*12.57 ±5.56	8.28 ±4.91	8.28 ±4.91	*72.57 ±17.65

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(11,76)=13.64$, $p < 0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(11,76)=45.0$, $p < 0.0001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(11,76)=0.95$, $p=0.465$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(2,19)=7.14$, $p < 0.005$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

TABLA V-3-II.

DOSIS THC mg/kg. (N)	ACTIVIDAD MOTORA TOTAL EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO. (8)	161.37 ±13.70	50.25 ±11.61	36.625 ±7.83	26.62 ±8.65	274.87 ±30.22
0.1 THC (7)	166.14 ±12.44	63.71 ±6.54	48.28 ±7.07	24 ±9.63	302.14 ±21.99
6.4 THC (7)	*110.55 ±14.31	*21.14 ±10.18	11.85 ±5.45	14.85 ±8.70	*158.71 ±31.88

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(11,76)=14.05$, $p < 0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(11,76)=96.36$, $p < 0.00001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(11,76)=1.33$, $p = 0.2538$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(2,19)=6.83$, $p < 0.01$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

TABLA V-3-III.

DOSIS THC mg/kg. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO (8)	0.37 ±0.18	0 ±0	1.62 ±0.9	1 ±0.75	3 ±1.69
0.1 THC (7)	1.28 ±0.68	0.14 ±0.14	1.85 ±0.85	0.14 ±0.14	3.43 ±1.39
6.4 THC (7)	0.14 ±0.14	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.14 ±0.14

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(11,76)=3.20$, $p < 0.05$

ANOVA TIEMPO, $F(11,76)=2.71$, $p < 0.05$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(11,76)=1.22$, $p=0.3069$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(2,19)=1.77$, $p=0.1967$

Test de Duncan, control-tratados, * $p < 0.05$

TABLA V-3-IV.

DOSIS THC mg/kg. (N)	INACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO (8)	52.57 ±14.37	133.12 ±23.11	147.62 ±17.83	161.62 ±20.54	495.25 ±50.17
0.1 THC (7)	50.28 ±9.02	101.14 ±12.82	121.28 ±10.87	180.57 ±19.63	453.29 ±35.69
6.4 THC (7)	88.42 ±12.11	160.85 ±29.26	185.85 ±25.28	195.71 ±24.37	630.86 ±70.29

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS, $F(11,76)=5.54$, $p < 0.01$

ANOVA TIEMPO, $F(11,76)=19.38$, $p < 0.0001$

INTERACCION DOSIS-TIEMPO, $F(11,76)=0.47$, $p=0.8296$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(2,19)=2.87$, $p=0.0813$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

FIG. V-3-1

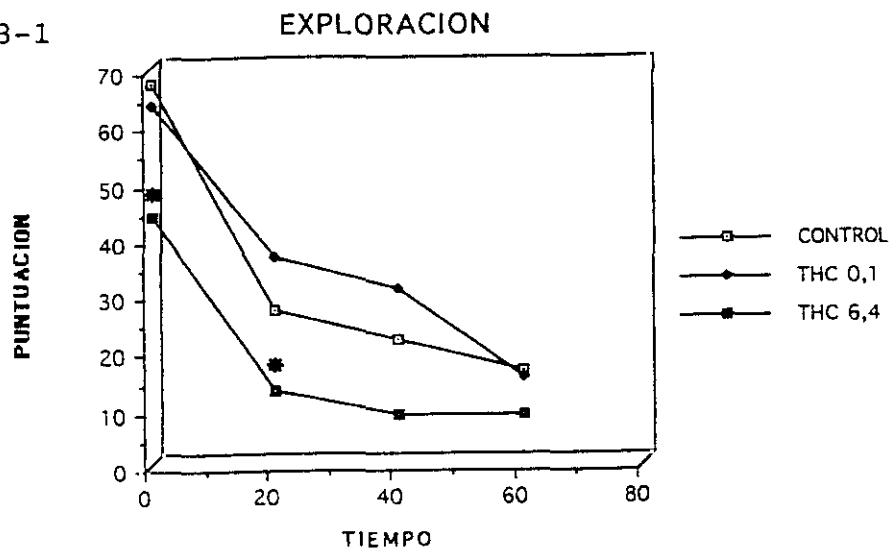


FIG. V-3-2

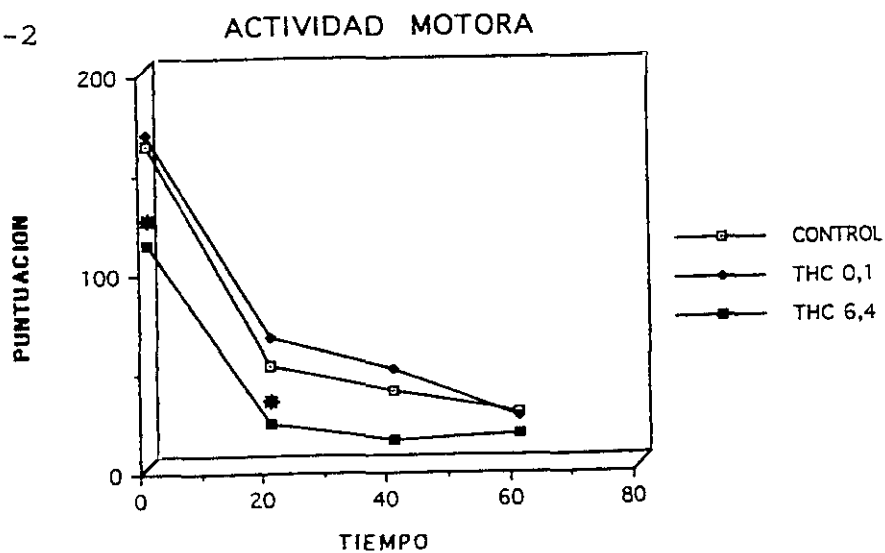
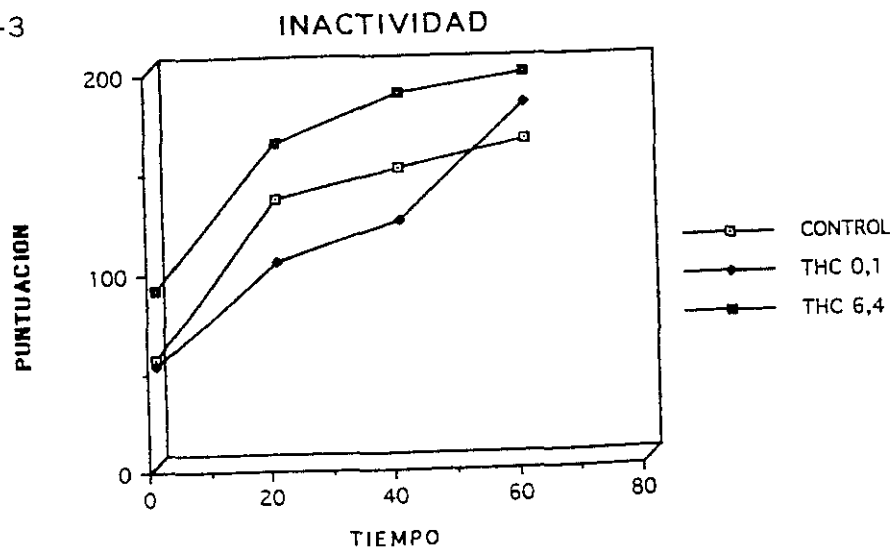
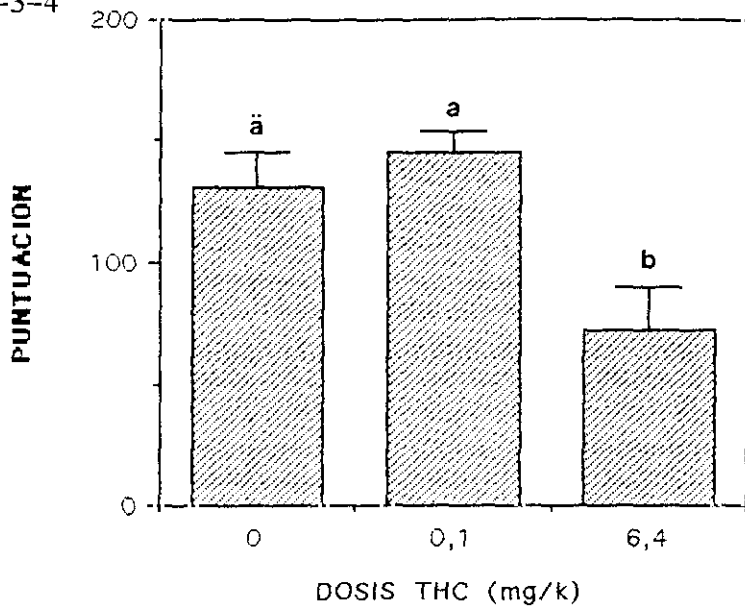


FIG. V-3-3



ACTIVIDAD EXPLORATORIA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-3-4



ACTIVIDAD MOTORA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-3-5

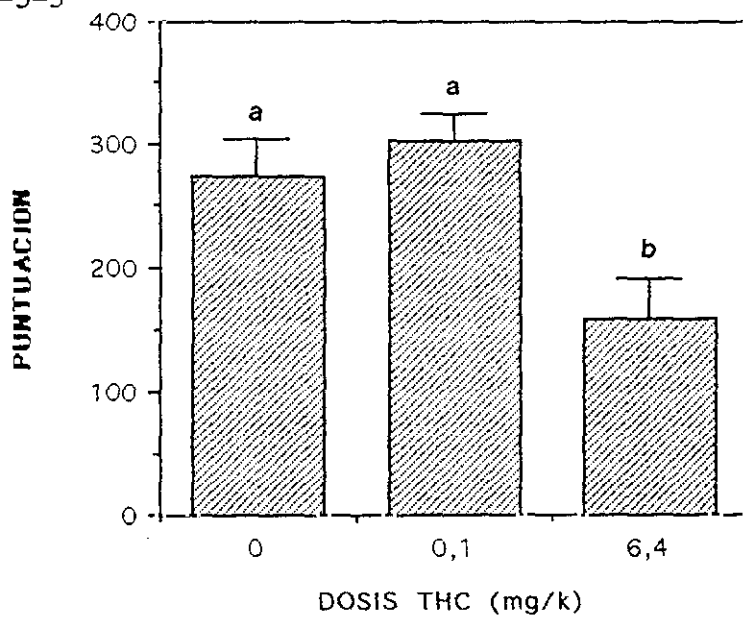


FIG. V-3-6

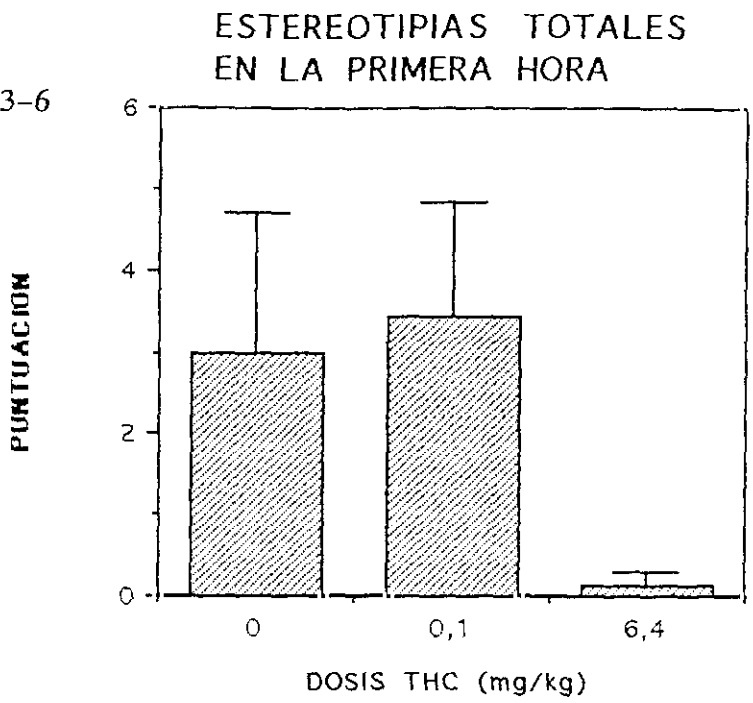
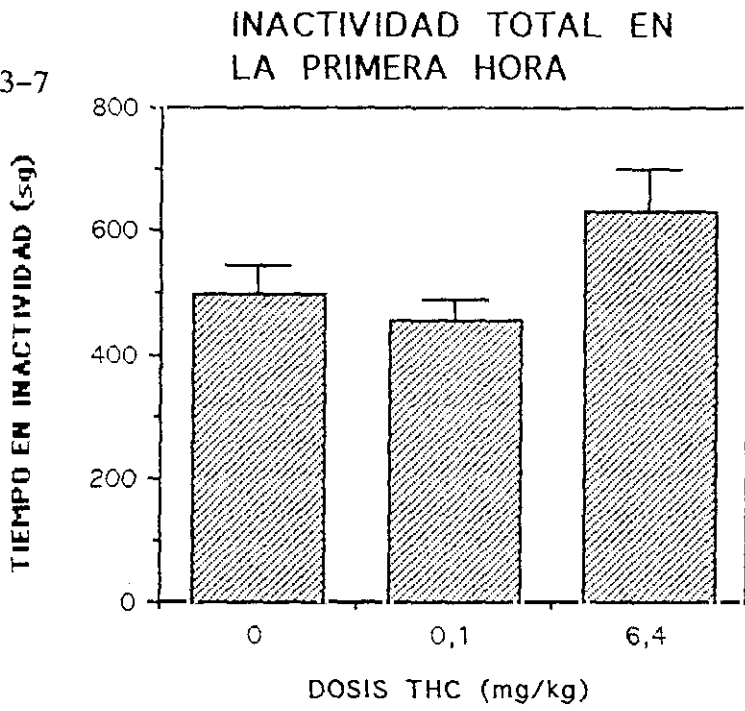


FIG. V-3-7



3. DISCUSION

En el experimento anterior observamos cómo los efectos agudos del THC para dosis bajas se observaban más claramente con la dosis de 0.1 mientras que en el caso de las dosis altas este efecto se veía con claridad con dosis de 6.4mg/kg. Por ello, con objeto de conocer el efecto crónico del THC sobre la conducta espontánea de las ratas, se utilizan tres grupos de animales para los tres tratamientos utilizados: vehículo solvente como control, 0.1mg/kg y 6.4mg/kg. El objeto del experimento era comprobar en primer lugar si los efectos crónicos eran diferentes de los agudos, en segundo lugar si se producían fenómenos de tolerancia a los efectos agudos y en tercer lugar como base para los estudios posteriores en combinación con *anfetamina*.

El análisis de los resultados referidos en el apartado anterior nos permite observar cómo los efectos crónicos (7 días) del THC son parecidos a los efectos descritos para el tratamiento agudo. En efecto, observamos que existe un efecto estimulante de la conducta exploratoria con dosis bajas de THC mientras que dosis altas producen un efecto depresor. Por consiguiente la dirección del efecto del THC se mantiene igual que en el caso agudo.

En lo que se refiere a los posibles efectos del tratamiento crónico ya sea en el sentido de una sensibilización (potenciación de los efectos) como a una tolerancia (disminución de los efectos) en el tratamiento crónico respecto del agudo observamos que dichos efectos prácticamente no son relevantes al menos a las dosis y durante el tiempo utilizado por nosotros y en lo que se refiere a la conducta espontánea de la rata media hora después de la última dosis.

De los resultados de este experimento también deducimos que la elección de 0.1 y 6.4mg/kg parece adecuada para los estudios posteriores de interacción con la curva de la amfetamina (apartado V-4 y siguientes).

Sin embargo, es posible que los efectos crónicos (posible sensibilización o tolerancia) no se observen en un periodo de 7 días por lo que en los experimentos descritos a continuación se utilizó un periodo mayor (14 días). Además debido a la posibilidad de que algún efecto de subsensibilidad o supersensibilidad estuviera enmascarado con la última dosis del THC y para diferenciar mejor el efecto crónico del agudo se planificó el experimento descrito en el apartado V-6 en el que no se administra una dosis de THC en el día del estudio del comportamiento con o sin amfetamina (véase más adelante).

Por consiguiente podemos concluir que los efectos de administración crónica de THC durante 7 días confirman la impresión de los estudios agudos de que dosis bajas de THC (0.1mg/kg) tienen un efecto estimulador sobre la conducta motora de la rata al contrario que dosis altas de THC (6.4mg/kg) que tiene un efecto depresor. Además, dado que la última dosis de THC se administraba media hora antes de las observaciones conductuales, los resultados obtenidos se deberían a una superposición de los efectos del tratamiento crónico y del tratamiento agudo.

**V-4.- EFECTO AGUDO DEL δ -9-THC SOBRE LA CURVA
DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA.**

1.- MATERIAL Y METODOS.

1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.

En este trabajo hemos utilizado 115 ratas wistar machos (PANLAB) de 200–225 grs en el momento de la experimentación. Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. Para la preparación y la administración del δ -9-THC se siguió la misma metodología descrita en el apartado V-2 (pág. 134). La d-anfetamina se obtuvo de Sigma Chemical. Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas.

Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata. En total se hicieron tres grupos de animales: el grupo control, el grupo de dosis bajas de THC (0.1 mg/kg) y el grupo de dosis altas de THC (6.4 mg/kg). Dentro de cada grupo los animales recibieron las distintas dosis de d-anfetamina (0, 1, 2, 4 o 8 mg/kg) con objeto de obtener una curva dosis respuesta para cada grupo.

La administración de ambas drogas era i.p., primero inyectamos el THC (vehículo solvente, 0.1 o 6.4 mg/kg), a los 30 minutos la dosis correspondiente de d-anfetamina (vehículo solvente, 1, 2, 4 o 8 mg/kg) e inmediatamente después colocábamos a cada animal en el campo abierto descrito en los apartados anteriores conservando las mismas condiciones ambientales.

1.2.- Estudio del comportamiento.

Los principales parámetros (actividad exploratoria, actividad motora, actividad estereotipada y no actividad) y la metodología seguida para su estudio han sido descritas anteriormente (apartado V-2, pág 79 y 80).

1.3.- Estudio neuroquímico.

Mediante el sistema HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Presión) con detector electroquímico, se determinaron las concentraciones de DA, su metabolito DOPAC, 5-HT y su metabolito 5-HIAA en el CE y en el SLa de los cerebros de las ratas cuyo comportamiento habíamos estudiado previamente.

1.3.1.- Obtención de muestras.

Los animales fueron sacrificados por decapitación 80 minutos después de serles administrada la droga correspondiente y sus cerebros se congelaban inmediatamente a -70° para su posterior estudio bioquímico.

1.3.2.- Determinación de DA y DOPAC mediante HPLC.

Para ello las muestras se preparaban de la siguiente manera:

- Los tejidos se homogeneizaron en 100 volúmenes de una solución de ácido perclórico 0.2 M que contenía bisulfito sódico 0.5 mM, EDTA 0,4 mM y una concentración conocida de DHBA como estándar interno.

A continuación las muestras se centrifugaron a 9000 g durante dos minutos y el sobrenadante estaba ya en condiciones de ser inyectado en el sistema HPLC. Este constaba de los siguientes elementos:

- Una bomba isocrática (Spectra-Physic modelo 8700 XR) acoplada a un inyector para 0.02 ml de muestra.

- La columna fue de fase reversa (RP-18) de 10 cm de longitud, 4.6 mm de diámetro y 5 micras de tamaño de las partículas (Brownlee Labs; Santa Clara, CA, USA).

- La fase móvil estaba formada por:

Acido citrico	10 mM
Fosfato bisódico	5 mM
EDTA	0.05 mM
Sulfonato de octano	0.12 mM
Metanol	3%

que se preparó con agua bidestilada y se ajustó a pH 3.0. Se filtró (a través de filtros de 0.45 μm) y se desgasificó con helio; el flujo de trabajo fue de 1.0–1.5 ml/minuto.

El eluyente se monitorizó con un sistema analítico de detección amperométrica (Methron, modelo 641-VA, Suiza), utilizando un electrodo de trabajo de fibra de carbono. Las DA y el DOPAC se midieron a un potencial de 0.80 voltios relativo a un electrodo de referencia Ag/AgCl, a una sensibilidad de 50 nA.

- La señal fue recogida y analizada con ayuda de un integrador registrador (Spectra-Physic, modelo 4290). La concentración de ambos catecoles en distintas muestras se calculó por comparación de sus áreas con el área correspondiente al estándar interno (DHBA), considerando a la vez la diferente respuesta individual de cada catecol en el detector calculada a partir de las muestras utilizadas como estándares externos.

1.3.3.- Determinación de 5-HT y 5-HIAA mediante HPLC.

Las concentraciones de 5-HT y de 5-HIAA se midieron en el SL y en el CE y las muestras se prepararon del siguiente modo:

- Los tejidos se homogeneizaron en 100 volúmenes de una solución de ácido perclórico 0.2 M que contenía bisulfito sódico 0.5 mM, EDTA 0,4 mM y una concentración conocida de 5-metil-5-HT como estándar interno.

A continuación las muestras se centrifugaron a 9000 g durante dos minutos y el sobrenadante estaba ya en condiciones de ser inyectado en el sistema HPLC que constaba de los mismos elementos empleados para la determinación de DA y DOPAC.

– Una bomba isocrática (Spectra-Physic modelo 8700 XR) acoplada a un inyector para 0.02 ml de muestra.

– La columna fue de fase reversible (RP-18) de 10 cm de longitud, 4.6 mm de diámetro y 5 micras de tamaño de las partículas (Brownlee Labs; Santa Clara, CA, USA).

– La fase móvil estaba formada por:

Acetato sódico	100 mM
Acido cítrico monohidratado	100 mM
EDTA	0.1 mM
Metanol	8%

que se preparó con agua bidestilada y se ajustó con NaOH 10 N a un pH de 4.2. Se filtró (a través de filtros de 0.45 μ m) y se degasificó con helio; el flujo de trabajo fue de 1.0–1.5 ml/minuto.

– El eluyente se monitorizó con un sistema analítico de detección amperométrica (Methron, modelo 641-VA, Suiza), utilizando un electrodo de trabajo de fibra de carbono.

La 5-HT y su metabolito el 5-HIAA se midieron a un potencial de 0.80 voltios relativo a un electrodo de referencia Ag/AgCl, a una sensibilidad de 50 nA.

– La señal fue recogida y analizada con ayuda de un integrador registrador (Spectra-Physic, modelo 4290). La concentración de ambos indoles en distintas muestras se calculó por comparación de sus áreas con el área correspondiente a su estándar interno 5-metil-5-HT, considerando a la vez la diferente respuesta individual de cada indol en el detector calculada a partir de las muestras utilizadas como estándares externos.

2.- RESULTADOS

2.1.- ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO.

2.1.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis de δ -9-THC $F(74/481)=72.12$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad exploratoria organizada aumenta con dosis bajas de δ -9-THC (0.1 mg/kg) y disminuye con la dosis de 6.4 mg/kg de forma significativa (ver tabla V-4-I, fig. V-4-1 a V-4-5).

También observamos un efecto dependiente de las dosis de la d-anfetamina $F(74/481)=48.26$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad exploratoria aumenta progresivamente con dosis crecientes siendo máxima con la dosis de 4 mg/kg de d-anfetamina.

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(74/481)=48.26$, $p < 0.00001$, con mayor significatividad en el periodo T1 para los tratamientos que incluyen dosis de 6.4 mg/kg de δ -9-THC.

También observamos interacción entre las dosis de δ -9-THC tiempo, $F(74/481)=2.44$, $p < 0.01$.

No observamos interacción entre tratamientos (THC, anfetamina), $F(74/481)=1.14$, $p=0.33$.

No existe interacción dosis d-anfetamina-tiempo, $F(74/481)=1.26$, $p=0.33$.

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(74/481)=0.86$, $p=0.65$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad exploratoria $F(14/99)=5.87$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-4-I y fig V-4-21).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-4-I, $*p < 0.05$ y con letras en fig. V-4-21 para una $p < 0.05$.

2.1.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis de δ -9-THC $F(74/481)=33.25$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad motora organizada aumenta con dosis bajas de δ -9-THC (0.1 mg/kg) y disminuye con la dosis de 6.4 mg/kg de forma significativa (ver tabla V-4-II, fig. V-4-6 a V-4-10) como sucedía en los experimentos anteriores.

También observamos un efecto dependiente de las dosis de la d-anfetamina $F(74/481)=22.19$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad motora organizada aumenta progresivamente con dosis crecientes siendo máxima con la dosis de 4 mg/kg de d-anfetamina.

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(74/481)=72.48$, $p < 0.00001$, con mayor significatividad en el periodo T1 para los tratamientos que incluyen dosis de 6.4 mg/kg de δ -9-THC y en los T2, T3, y T4 para los tratamientos con anfetamina.

No observamos interacción entre ambas drogas, $F(74/481)=1.14$, $p=0.33$.

Tampoco observamos interacción δ -9-THC-tiempo, ($F(74/481)=1.0$, $p=0.4358$) ni d-anfetamina-tiempo, ($F(74/481)=1.13$, $p=0.32$).

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(74/481)=0.57$, $p=0.9714$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad motora $F(14/99)=5.87$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-4-II y fig V-4-22).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-4-II, * $p < 0.05$ y con letras en fig. V-4-22 para una $p < 0.05$.

2.1.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis de δ -9-THC $F(74/481)=7.18$, $p < 0.001$, de forma que la actividad estereotipada aumenta con dosis de 6.4 mg/kg y disminuye con la dosis de 0.1 mg/kg del δ -9-THC (ver tabla V-4-III, figuras V-4-11 a V-4-15).

También observamos un efecto dependiente de las dosis de la d-anfetamina $F(74/481)=123.34$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad estereotipada aumenta progresivamente con dosis crecientes siendo máxima con la dosis de 8 mg/kg de d-anfetamina.

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del tiempo $F(74/481)=21.17$, $p < 0.00001$, con mayor significatividad en el periodo T4 y alta también en los periodos T2, T3 y T5.

Podemos observar que existe interacción entre ambas drogas, $F(74/481)=3.17$, $p < 0.005$; y entre las dosis de d-anfetamina y el tiempo $F(74,481)=11.38$, $p < 0.00001$.

Por el contrario no observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(74/481)=0.81$, $p=0.59$.

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(74/481)=0.65$, $p=0.92$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad estereotipada $F(14/99)=10.46$, $p<0.0001$ (ver tabla V-4-III y fig V-4-23).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-4-III, * $p<0.05$ y con letras en fig. V-4-23 para una $p<0.05$.

2.1.4.- No actividad (en segundos).

Los resultados indican un efecto claro dependiente de la dosis de δ -9-THC $F(74/481)=36.27$, $p<0.00001$, de forma que la no actividad aumenta con dosis de 6.4 mg/kg y disminuye con la dosis de 0.1 mg/kg del δ -9-THC (ver tabla V-4-IV, fig. V-4-16 a V-4-20).

También observamos un efecto dependiente de las dosis de la d-anfetamina $F(74/481)=109.99$, $p<0.00001$, de modo que la no actividad disminuye progresivamente con dosis crecientes de d-anfetamina.

Del mismo modo se observa un claro efecto dependiente del factor tiempo, $F(74/481)=28.94$, $p<0.00001$.

Podemos observar que existe interacción entre ambas drogas, $F(74/481)=5.71$, $p<0.00001$; y entre las dosis de d-anfetamina y el tiempo, $F(74/481)=5.49$, $p<0.00001$.

Por el contrario no observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(74/481)=0.96$, $p=0.46$.

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(74,481)=0.47$, $p=0.99$.

También observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la no actividad $F(14/99)=10.92$, $p<0.0001$ (ver tabla V-4-IV y fig V-4-24).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-4-IV, * $p<0.05$ y con letras en fig. V-4-24 para una $p<0.05$.

TABLA V-4-I.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO- VEHICULO.(8)	50.5 ±7.86	12.5 ±4.65	15.75 ±4.62	5.62 ±1.93	0 ±0	84.37 ±12.34
0.1 THC- VEHICULO.(8)	43.37 ±7.38	22.12 ±4.48	18.75 ±5.49	15.5 ±5.91	11.12 ±4.25	99.75 ±14.66
6.4 THC- VEHICULO.(7)	*9.28 ±2.73	2.57 ±1.98	0.14 ±0.14	1 ±1	0 ±0	*13.0 ±3.78
VEHICULO- 1 ANFETA.(8)	48.78 ±7.49	16.12 ±1.57	19.75 ±6.52	11.5 ±4.11	10.75 ±3.75	96.25 ±12.12
0.1 THC- 1 ANFETA.(8)	38.87 ±4.93	10.12 ±2.97	9.5 ±2.0	9.87 ±4.16	13.88 ±6.33	68.37 ±6.42
6.4 THC- 1 ANFETA.(8)	*21.62 ±4.88	4.12 ±1.79	2.87 ±2.87	3.62 ±2.69	1 ±1	32.25 ±9.38
VEHICULO- 2 ANFETA.(8)	43.75 ±6.34	13.5 ±5.13	12.87 ±5.04	18.25 ±3.16	17.16 ±4.31	88.37 ±16.69
0.1 THC- 2 ANFETA.(8)	50.37 8.57	14.25 4.91	19.5 5.86	15.87 5.48	19 7.72	100 ±20.82
6.4 THC- 2 ANFETA.(8)	*15.62 ±3.07	3.12 ±1.50	1.87 ±0.97	1.75 ±1.03	0.25 ±0.16	*22.37 ±5.45
VEHICULO- 4 ANFETA.(8)	49.37 ±7.25	*34.87 ±10.11	25 ±6.65	23.12 ±6.23	*24.71 ±6.29	132.37 ±9.60
0.1 THC- 4 ANFETA.(8)	50.62 ±6.79	19.75 ±5.80	27 ±6.12	15.31 ±4.61	*25.75 ±5.13	112.7 ±16.7
6.4 THC- 4 ANFETA.(8)	*19.5 ±2.47	13.75 ±6.80	7.25 ±2.85	3.25 ±1.85	3.5 ±1.86	43.87 ±10.16
VEHICULO- 8 ANFETA.(6)	45 ±7.73	*34 ±13.71	*40 ±24.73	10.7 ±6.59	7.8 ±7.05	129.7 ±37.68
0.1 THC- 8 ANFETA.(7)	30.42 ±6.44	*37.42 ±12.75	20.57 ±12.05	23.71 ±12.48	21.16 ±8.02	112.1 ±18.45
6.4 THC- 8 ANFETA.(6)	*20.42 ±3.07	13.14 ±4.74	7.71 ±4.99	10.14 ±6.29	0.71 ±0.56	51.41 ±11.15

RESULTADOS.

ANOVA-DOSIS THC, F(74,481)=72.12, p<0.00001

ANOVA-DOSIS ANFETAMINA, F(74,481)=6.81, p<0.00001

ANOVA-TIEMPO, F(74,481)=48.26, p<0.00001

INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(74,481)=1.14, p=0.33

INTERACCION THC-TIEMPO, F(74,481)=2.44, p< 0.01

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)=1.26, p=0.2174

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)=0.86, p=0.65.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, F(14,99)=5.87, p<0.0001

Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-4-1

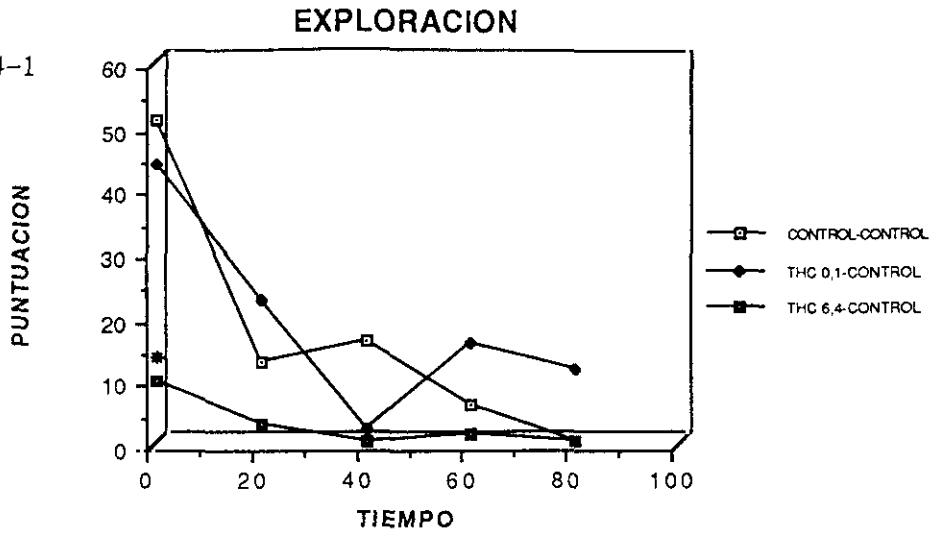


FIG. V-4-2

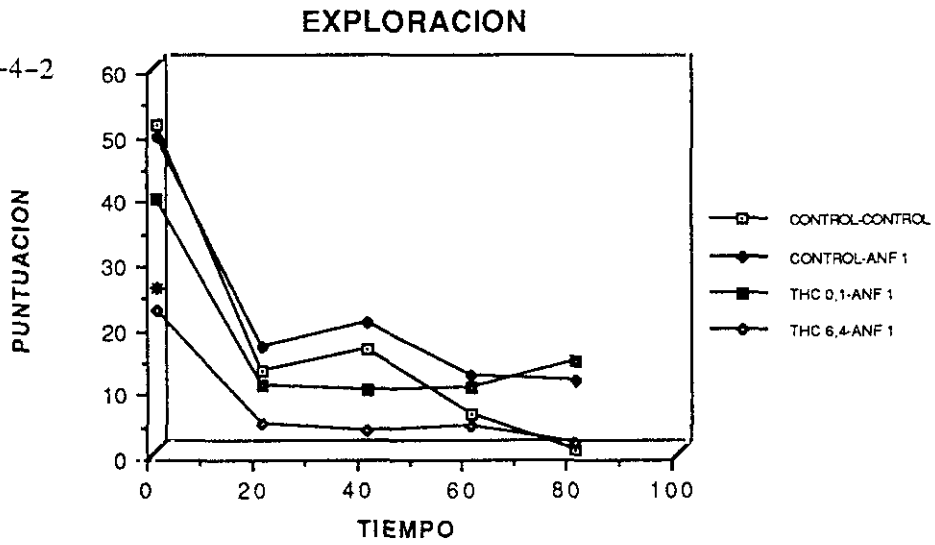


FIG. V-4-3

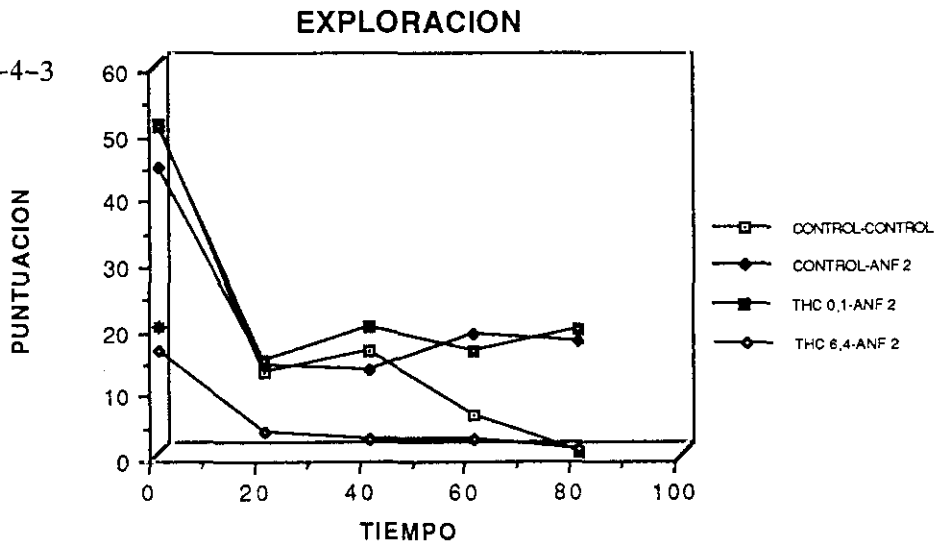


FIG. V-4-4

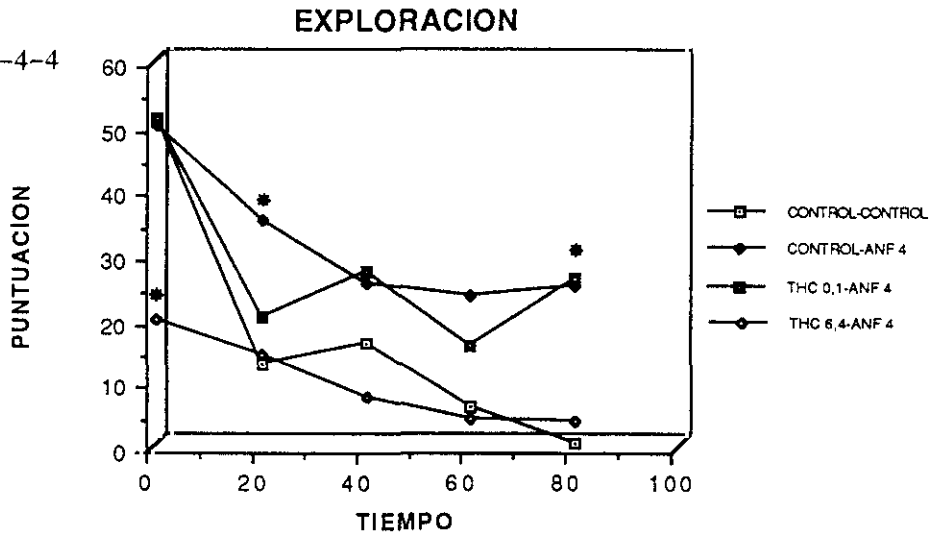


FIG. V-4-5

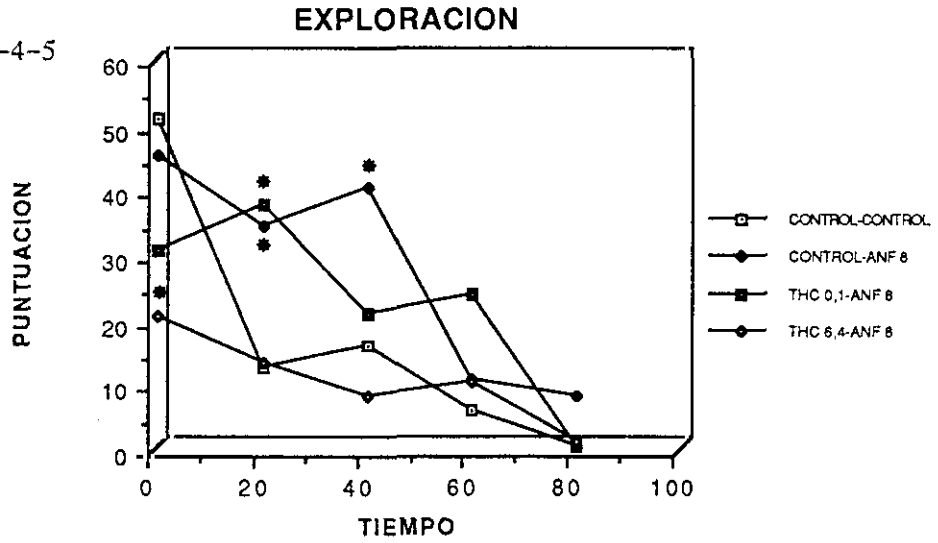


TABLA V-4-II.

DOSIS mg/kg THC/ANFETA. (N)	ACTIVIDAD MOTORA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO- VEHICULO.(8)	107 ±15.8	18.75 ±6.55	23.62 ±7.41	8.75 ±3.19	0 ±0	158.13 ±44.42
0.1 THC- VEHICULO.(8)	109.87 ±17.5	39.75 ±7.68	34.34 ±10.79	28 ±10	19.62 ±6.65	212.0 ±30.53
6.4 THC- VEHICULO.(7)	*36.28 ±13.86	4.85 ±3.81	2 ±2	1.42 ±1.42	0 ±0	44.57 ±16.5
VEHICULO- 1 ANFETA.(8)	116.12 ±13.86	39.37 ±9.37	40.75 ±13.16	20.11 ±6.92	15.87 ±4.59	216.37 ±28.88
0.1 THC- 1 ANFETA.(8)	118.75 ±11.11	30.50 ±8.08	29.75 ±4.05	17.87 ±8.60	27.6 ±13.07	197.0 ±16.2
6.4 THC- 1 ANFETA.(8)	93.62 ±18.75	14.73 ±7.24	5.75 ±5.75	8.37 ±5.75	2.35 ±2.35	122.12 ±27.60
VEHICULO- 2 ANFETA.(8)	119.12 ±10.01	46.75 ±17.87	39 ±3.80	41.37 ±10.47	36.56 ±12.32	246.37 ±49.57
0.1 THC- 2 ANFETA.(8)	120 ±15.53	49.62 ±15.42	49.37 ±12.27	33.75 ±12.82	35.6 ±13.29	252.75 ±44.14
6.4 THC- 2 ANFETA.(8)	*64.12 ±14.44	11.37 ±4.44	6.75 ±3.05	9 ±4.81	2.50 ±1.81	91.25 ±23.68
VEHICULO- 4 ANFETA.(8)	140.8 ±14.4	*100.6 ±4.4	72.75 ±3.05	53.25 ±4	55.85 ±1.85	*338.6 ±40.6
0.1 THC- 4 ANFETA.(8)	140.75 ±12.88	*72.75 ±15.79	*92.5 ±15.9	*73.18 ±19.39	*77.67 ±16.14	*379.1 ±60.3
6.4 THC- 4 ANFETA.(8)	94.39 ±10.38	62.5 ±28.89	35.12 ±10.85	17.37 ±6.29	30.83 ±11.79	230.5 ±40.67
VEHICULO- 8 ANFETA.(6)	131 ±14.43	*89.2 ±32	*90.4 ±47.57	27.4 ±17.75	20.4 ±19.65	*366 ±68.7
0.1 THC- 8 ANFETA.(7)	101 ±17.73	*107.1 ±49.5	43.71 ±18	36.85 ±19.23	50.66 ±29.05	286.0 ±71.78
6.4 THC- 8 ANFETA.(6)	89.71 ±18.77	65.42 ±11.54	47.22 ±22.10	28.59 ±15.23	16.28 ±6.37	187.17 ±39.2

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS THC, $F(74,481)=33.25$, $p < 0.00001$

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, $F(74,481)=22.19$, $p < 0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(74,481)=72.48$, $p < 0.00001$

INTERACCION DOSIS THC-ANFETAMINA, $F(74,481)=1.03$, $p = 0.40$

INTERACCION DOSIS THC-TIEMPO, $F(74,481)=1.0$, $p <$

ANFETAMINA-TIEMPO, $F(74,481)=1.13$, $p = 0.32$

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, $F(74,481)=0.57$, $p = 0.97$.

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(14,99)=5.08$, $p < 0.00001$.

Test de Duncan, tratados-control,* $p < 0.05$.

FIG. V-4-6

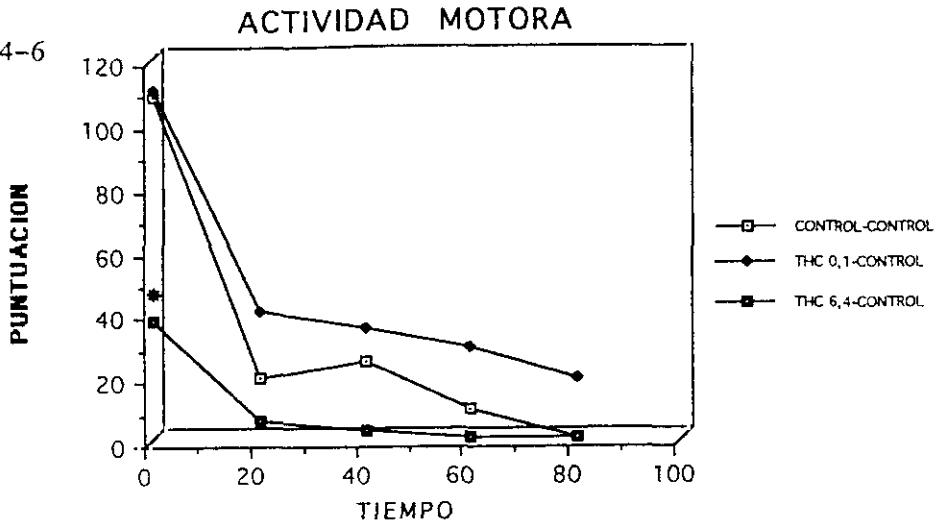


FIG. V-4-7

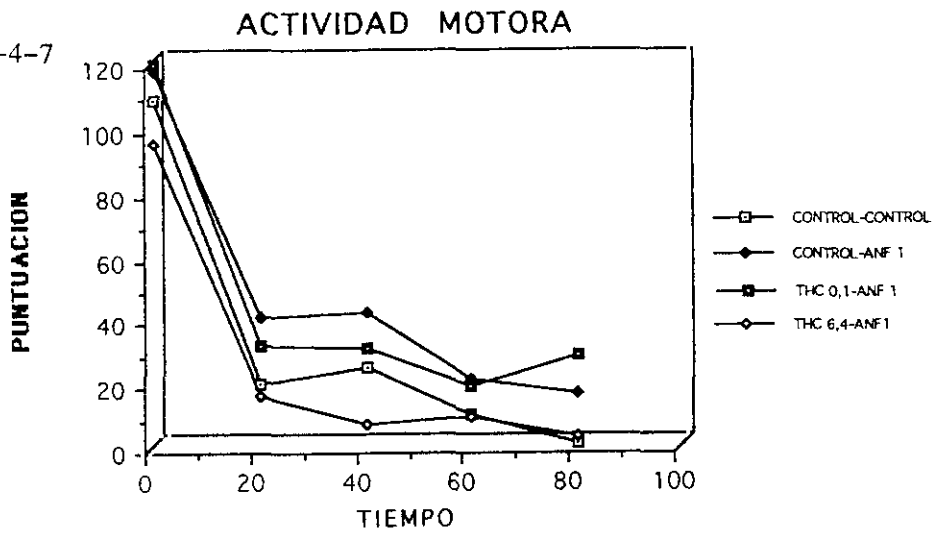


FIG. V-4-8

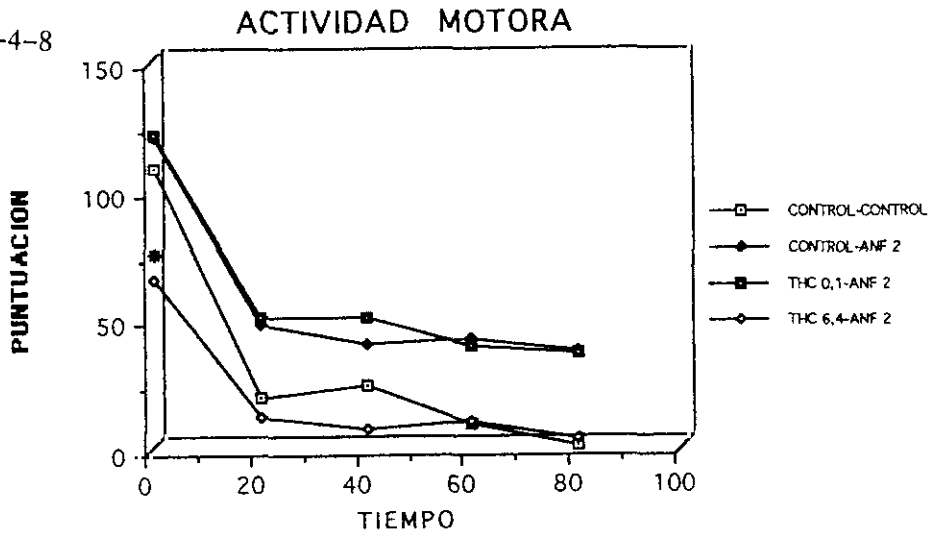


FIG. V-4-9

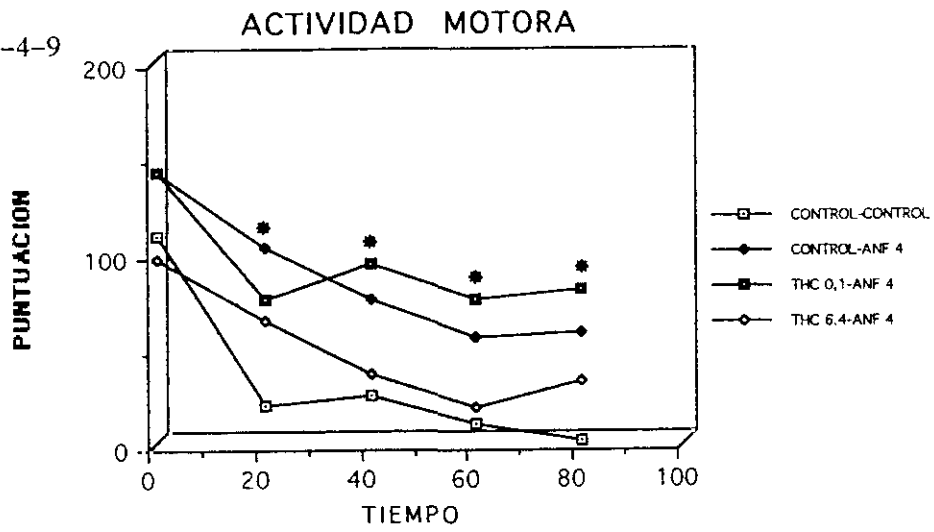


FIG. V-4-10

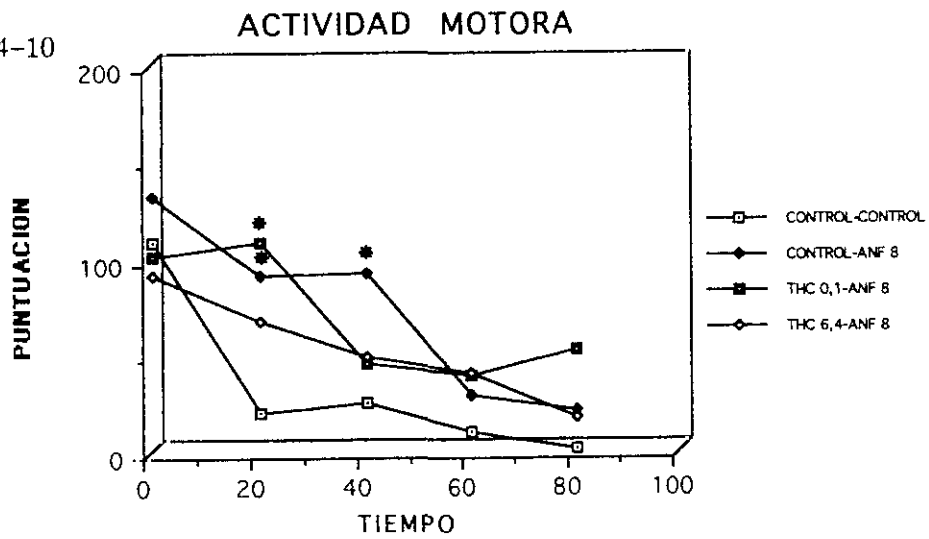


TABLA V-4-III.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO- VEHICULO.(8)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.37 ±0.37	0 ±0	0.37 ±0.37
0.1 THC- VEHICULO.(8)	0.75 ±0.31	0.25 ±0.25	0 ±0	0.99 ±0.62	0 ±0	2.0 ±0.89
6.4 THC- VEHICULO.(8)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0
VEHICULO- 1 ANFETA.(8)	1.25 ±0.99	0.12 ±0.12	0 ±0	0 ±0	0 ±0	1.37 ±0.98
0.1 THC- 1 ANFETA.(8)	1.12 ±0.96	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.2 ±0.2	1.13 ±0.6
6.4 THC- 1 ANFETA.(8)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0
VEHICULO- 2 ANFETA.(8)	0.75 ±0.41	0.125 ±0.125	0.375 ±0.375	0.75 ±0.61	0.33 ±0.33	2 ±1.12
0.1 THC- 2 ANFETA.(8)	1.87 ±1.73	0.125 ±0.125	0.875 ±0.875	0.5 ±0.5	0.2 ±0.2	3.37 ±3.23
6.4 THC- 2 ANFETA.(8)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0
VEHICULO- 4 ANFETA.(8)	0.37 ±0.26	0 ±0	44.75 ±30.11	*69.75 ±37.57	16.42 ±15.60	131.87 ±60.4
0.1 THC- 4 ANFETA.(8)	0.25 ±0.16	0.125 ±0.125	2.12 ±1.18	19.87 ±14.38	19.5 ±17.95	22.37 ±15.33
6.4 THC- 4 ANFETA.(8)	0 ±0	18.62 ±18.42	46.62 ±25.22	*83.87 ±41.01	38.33 ±38.13	149.13 ±76.01
VEHICULO- 8 ANFETA.(6)	7.6 ±3.5	*79.6 ±55.5	*129.8 ±53.5	*192 ±28.7	*213 ±23.3	*409 ±115.1
0.1 THC- 8 ANFETA.(7)	0.85 ±0.55	46.42 ±33.09	30.42 ±6.44	*124.4 ±40.7	*100.5 ±40.8	*201.2 ±98.2
6.4 THC- 8 ANFETA.(6)	0 ±0	*91.28 ±28.45	*175.7 ±31.6	*186.7 ±32.9	*204.2 ±14.3	*453.6 ±99.4

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS THC, F(74,481)=7.18, p< 0.001

ANOVA DOSIS ANFETAMINA F(74,481)=123.34, p< 0.00001

ANOVA TIEMPO, F(74,481)=21.17, p< 0.00001

INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(74,481)=3.17, p< 0.005

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)= 11.38, p< 0.00001

INTERACCION THC-TIEMPO, F(74,481)=0.81, p= 0.59

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)=0.65, p< 0.92

ANOVA DOSIS-VAORES TOTALES, F(14,99)=10.46, p< 0.0001

Test de Duncan, tratados-control,* p< 0.05

FIG. V-4-11

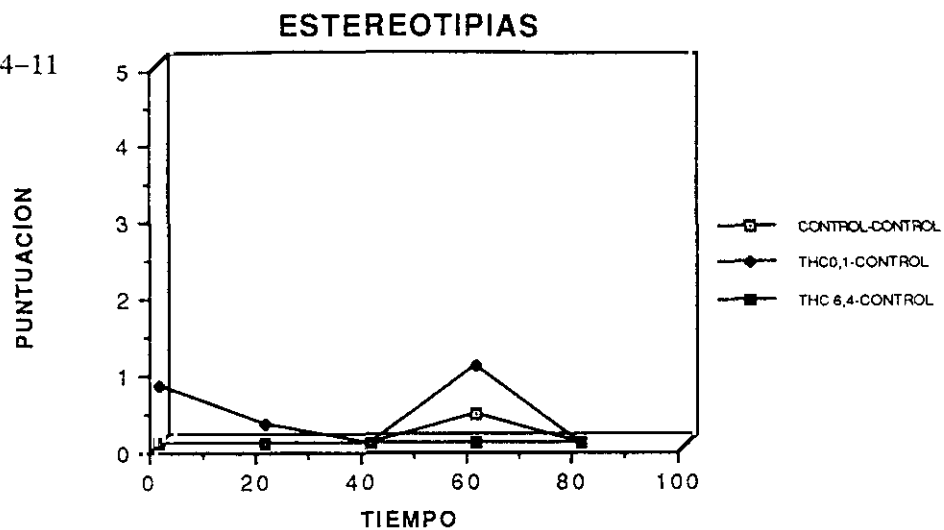


FIG. V-4-12

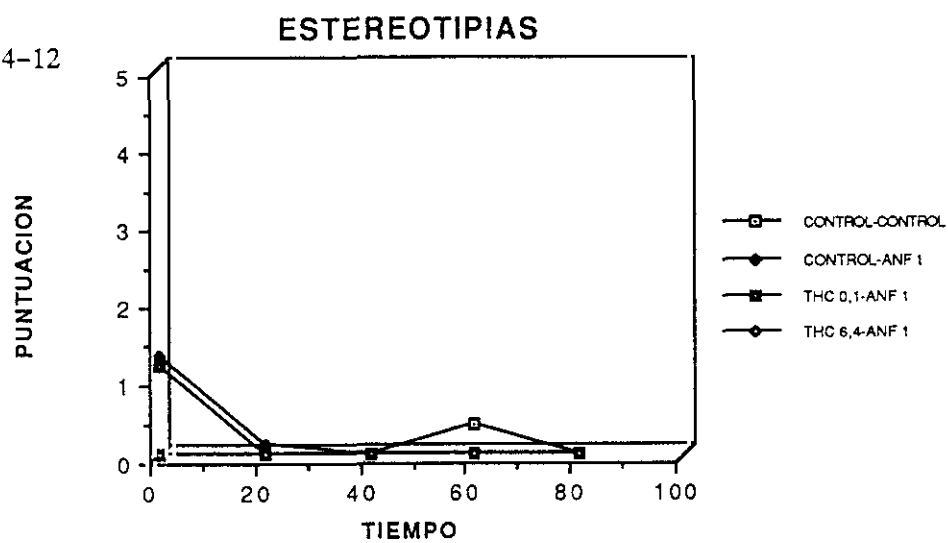


FIG. V-4-13

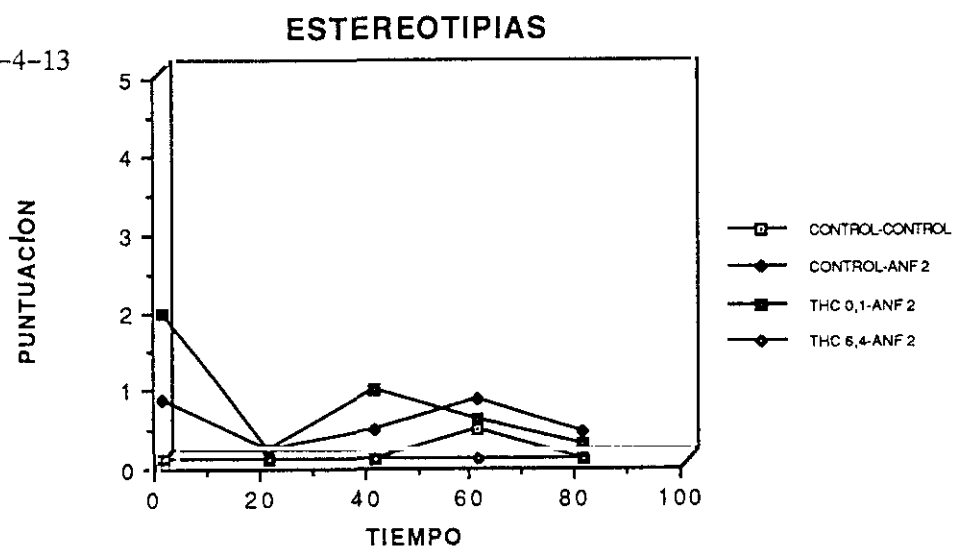


FIG. V-4-14

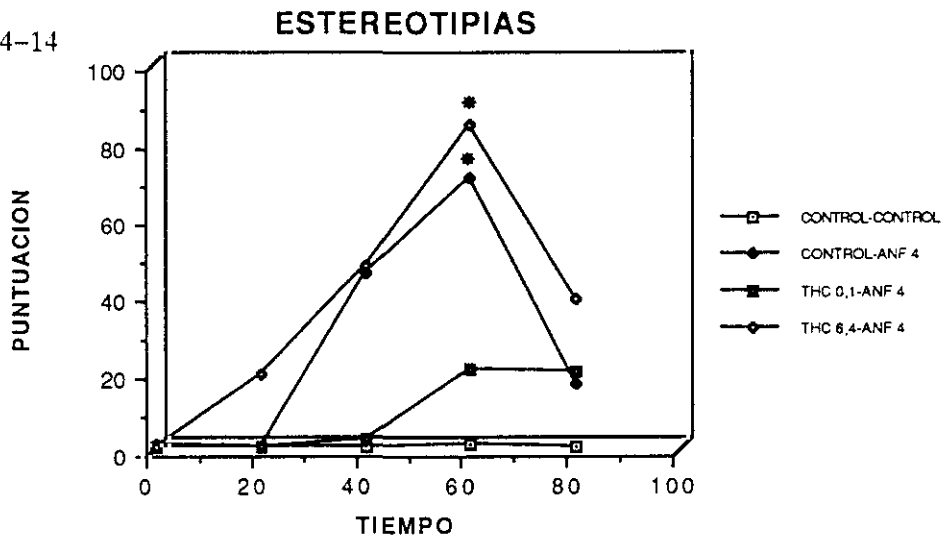


FIG. V-4-15

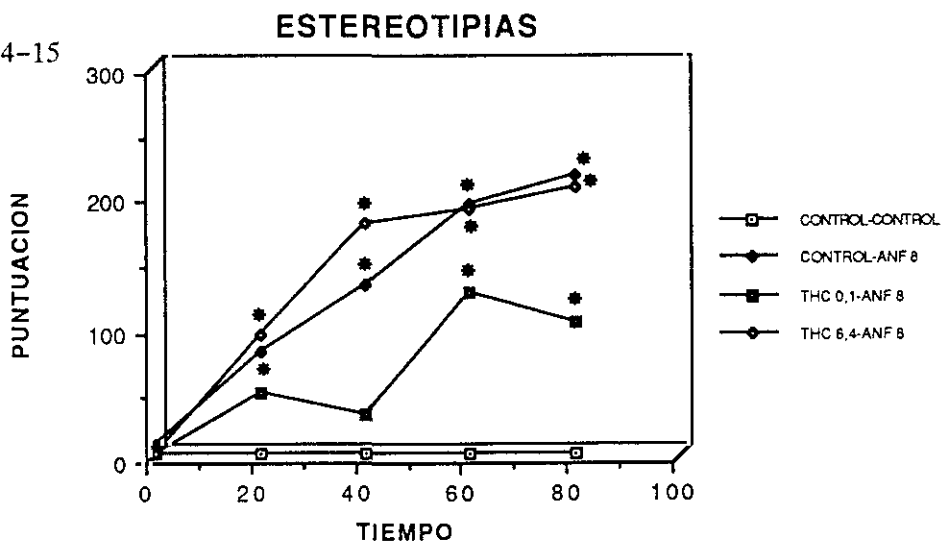


TABLA V-4-IV.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	NO ACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.					
	T1	T2	T3	T4	T5	TOTAL
VEHICULO- VEHICULO.(8)	59.62 ±19.03	183.12 ±20.70	165 ±22.2	207.75 ±9.94	238 ± 0	615.5 ±44.12
0.1 THC- VEHICULO.(8)	68.12 ±20.97	*136.5 ±18.3	146.75 ±26.50	170 ±26.03	180.5 ±19.19	521.37 ±56.99
6.4 THC- VEHICULO.(7)	*174 ±20.6	226.57 ±8.46	*235.2 ±2.71	234.85 ±3.14	238 ±0	*870.7 ±25.8
VEHICULO- 1 ANFETA.(8)	51.37 ±13.55	*135 ±18.8	144.12 ±20.39	174.12 ±26.03	192.37 ±13.62	504.62 ±52.45
0.1 THC- 1 ANFETA.(8)	59.25 ±12.69	183.25 ±13.75	178 ±11.87	199.5 ±13.8	171.8 ±34.8	620 ±31.28
6.4 THC- 1 ANFETA.(8)	*104.2 ±22.0	213.12 ±11.10	230.12 ±7.87	213.87 ±16.84	237.25 ±0.61	761.37 ±44.12
VEHICULO- 2 ANFETA.(8)	54.62 ±11	157 ±27	161.25 ±25.6	145 ±28.33	156.5 ±24.7	518.12 ±86.15
0.1 THC- 2 ANFETA.(8)	64.5 ±20.25	*137.7 ±27.4	137.5 ±26.55	166.12 ±20.48	159.4 ±30.23	505.5 ±79.98
6.4 THC- 2 ANFETA.(8)	*119.6 ±26.2	203.75 ±16.28	225.62 ±8.13	222.12 ±10.88	231.25 ±5.78	771.12 ±49.4
VEHICULO- 4 ANFETA.(8)	37.87 ±8.97	*93 ±18.83	*85.62 ±25.03	*99.50 ±28.26	*116.8 ±19.6	*316.0 ±60.4
0.1 THC- 4 ANFETA.(8)	37.87 ±16.94	*101.6 ±24.1	*84.5 ±24.0	*103 ±29.9	*103.1 ±22.2	*327.0 ±86.1
6.4 THC- 4 ANFETA.(8)	103.87 ± 17.1	*144.7 ±34.6	130.87 ±38.87	*125.5 ±37.8	168.0 ±35.8	505.0 ±114.4
VEHICULO- 8 ANFETA.(6)	34.8 ±3.15	*25.6 ±15.93	*0.8 ±0.53	*1.4 ±0.97	*0.2 ±0.2	*62.6 ±15.66
0.1 THC- 8 ANFETA.(7)	70.2 ±25.0	*48.5 ±34.5	*52.7 ±35.6	*124.4 ±58.9	*54 ±39.1	*295.6 ±123.1
6.4 THC- 8 ANFETA.(6)	*92.71 ±8.68	*10.57 ±2.88	*5.14 ±5.14	*8 ±6.7	*1.85 ±1.85	*116.4 ±20.0

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS THC, F(74,481)=36,27, p< 0.00001

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, F(74,481)=109.99, p< 0.00001

ANOVA TIEMPO F(74,481)=28.94, p< 0.00001

INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(74,481)=5.71, p< 0.00001

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)=5.49, p< 0.00001

INTERACCION THC-TIEMPO, F(74,481)=0.96, p=0.46

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(74,481)=0.47, p=0.99

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, F(14,99)=10.92, p< 0.0001

Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-4-16

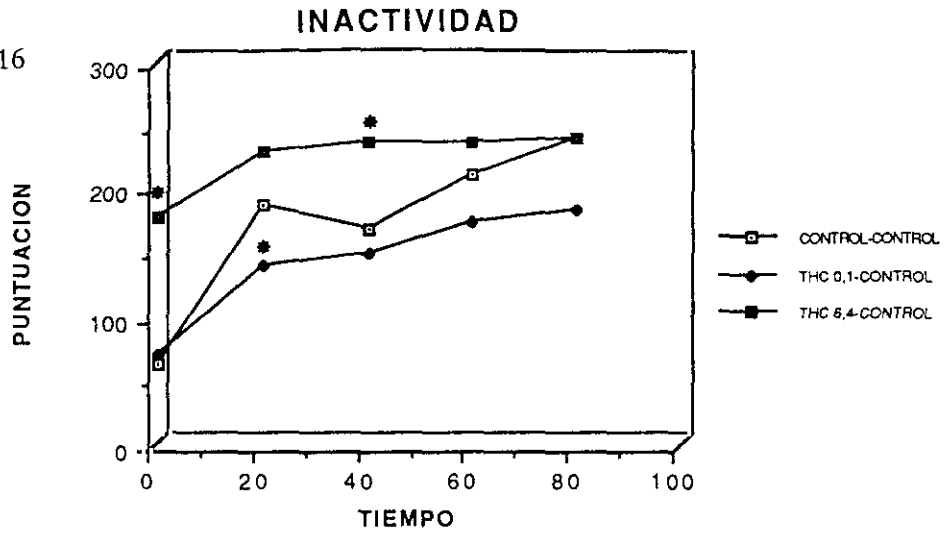


FIG. V-4-17

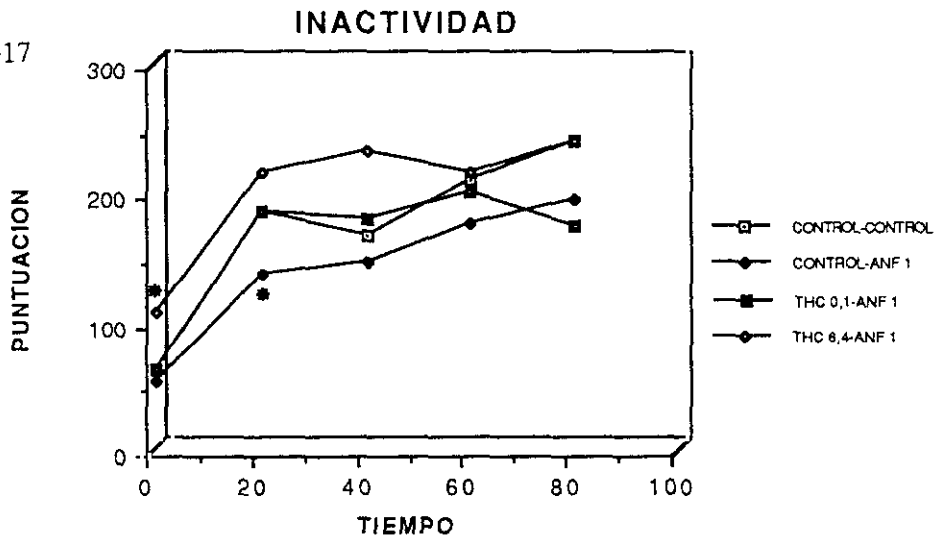


FIG. V-4-18

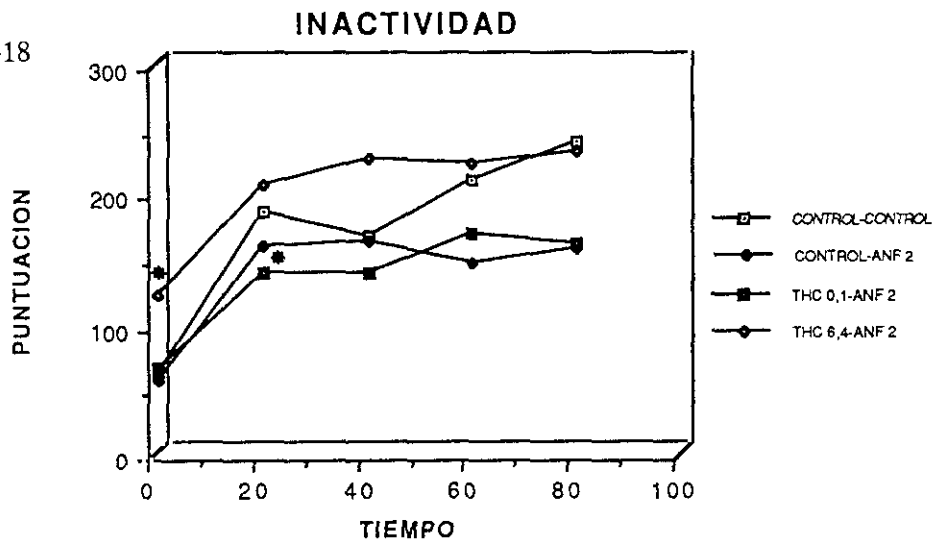


FIG. V-4-19

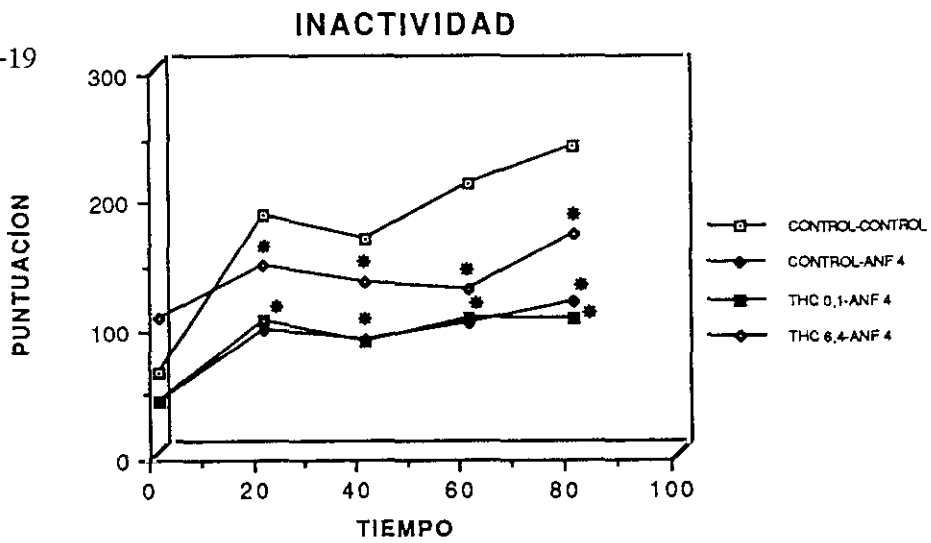
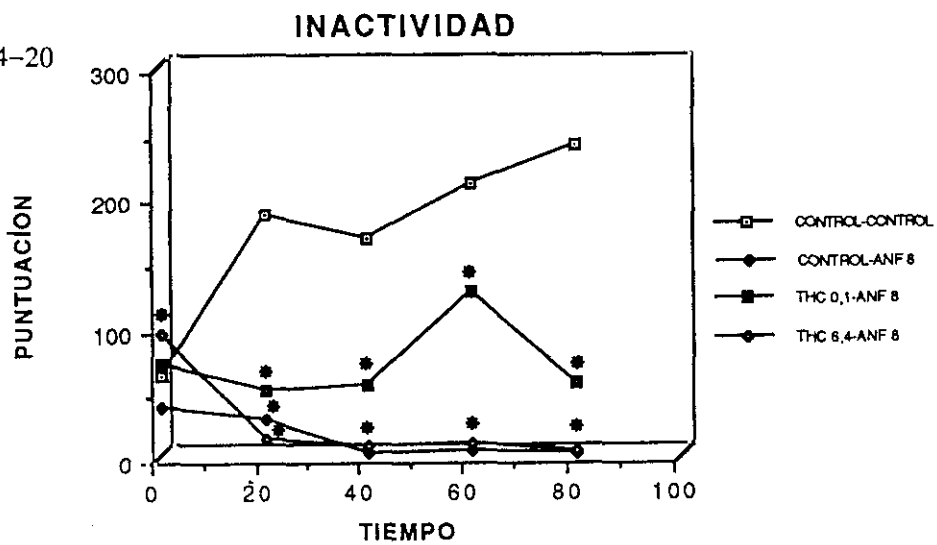
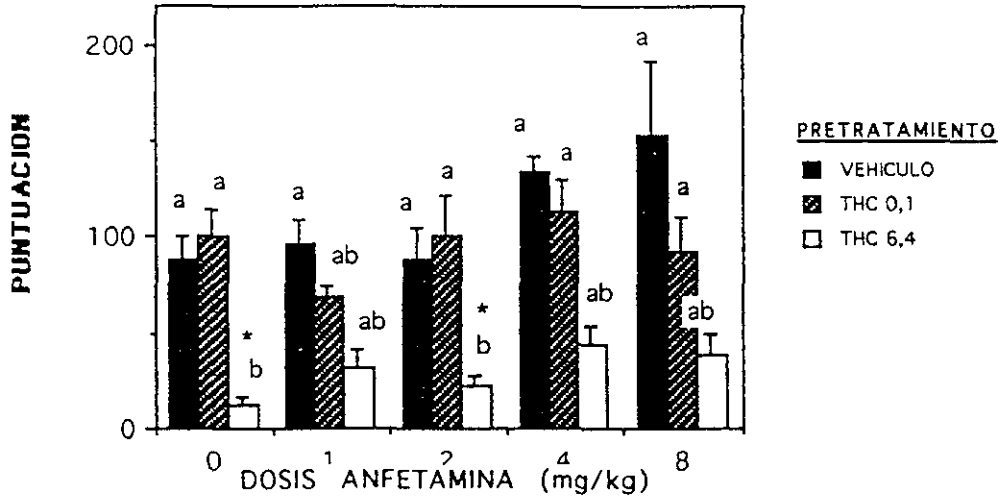


FIG. V-4-20



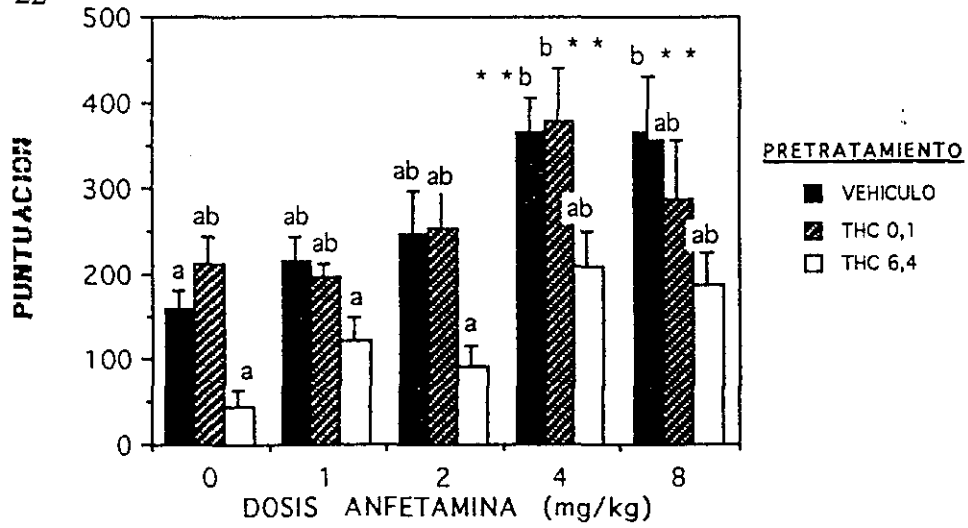
ACTIVIDAD EXPLORATORIA
TOTAL EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-4-21



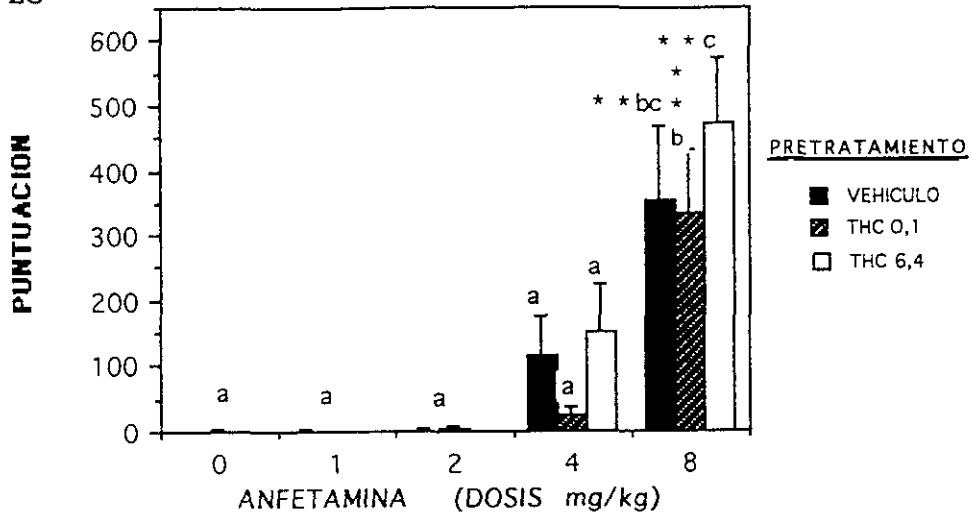
ACTIVIDAD MOTORA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-4-22



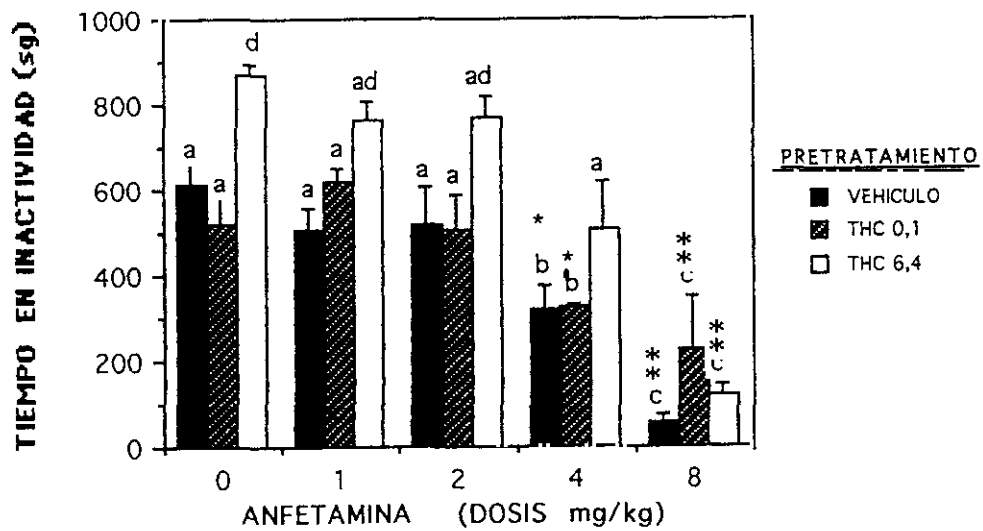
ESTEREOTIPIAS TOTALES EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-4-23



INACTIVIDAD TOTAL EN LA PRIMERA HORA

FIG. V-4-24



2.2.- ESTUDIO NEUROQUIMICO.

2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.

Los resultados se hallan recogidos en la tabla V-4-V.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los distintos tratamientos respecto a las variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA.

No encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/93)=2.48$, $p=0.089$, ni de la d-anfetamina, $F(4/93)=0.76$, $p=0.5522$, y tampoco existe interacción d-anfetamina-THC, $F(8/93)=0.75$, $p=0.6447$ respecto a la variable DA.

Tampoco observamos un efecto significativo del THC, $F(2/92)=1.40$, $p=0.2510$, ni de la d-anfetamina $F(4/29)=0.38$, $p=0.8201$, ni interacción d-anfetamina-THC $F(8/92)=2.02$, $p=0.0530$ sobre el DOPAC.

No encontramos efecto significativo del THC, $F(2/93)=0.75$, $p=0.4737$, ni de la d-anfetamina, $F(4/93)=0.87$, $p=0.4881$, y tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/93)=0.88$, $p=0.5390$ respecto a la variable DOPAC/DA.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre si (tratados control). Los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-5-V y con letras en las figuras V-4-25 a V-4-27.

2.2.2.- Contenidos de serotonina (5-HT), ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema estriado.

Los resultados se hallan resumidos en la tabla V-4-VI.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los distintos tratamientos respecto a la variables 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT.

No encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/91)=0.74$, $p=0.48$, ni de la d-anfetamina $F(4/91)=0.84$, $p=0.5011$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC $F(8/91)=0.86$, $p=0.5459$ respecto a la variable 5-HT.

No existe un efecto significativo del THC, $F(2/94)=0.61$, $p=0.5459$, ni de la d-anfetamina, $F(4/94)=0.46$, $p=0.7676$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/94)=0.84$, $p=0.5992$ respecto a la variable 5-HIAA.

Tampoco encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/94)=0.82$, $p=0.4449$, ni de la d-anfetamina, $F(4/94)=0.67$, $p=0.6174$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/94)=0.78$, $p=0.6221$ respecto a la variable 5-HIAA/5-HT.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-4-VI y con letras en las fig. V-4-28 a V-4-30.

2.2.3.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.

Los resultados se hallan recogidos en la tabla V-4-VII.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de las distintos tratamientos respecto a la variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA.

No encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/91)=0.73$, $p=0.4852$, ni de la d-anfetamina, $F(4/91)=0.86$, $p=0.4936$, y tampoco existe interacción d-anfetamina-THC, $F(8/91)=0.0.86$, $p=0.5886$ respecto a la variable DA.

Tampoco observamos un efecto significativo del THC, $F(2/92)=0.65$, $p=0.5239$, ni de la d-anfetamina $F(4/92)=0.90$, $p=0.4674$, ni interacción d-anfetamina-THC $F(8/92)=0.80$, $p=0.6265$ sobre el DOPAC.

No encontramos efecto significativo del THC, $F(2/91)=0.03$, $p=0.97$ ni tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/93)=0.88$, $p=0.5390$ respecto a la variable DOPAC/DA.

Por el contrario si observamos un efectosignificativo del tratamiento con d-anfetamina, $F(4/91)=0.02$, $p < 0.05$ respecto a la misma variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre si (tratados control). Los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-5-VII y con letras en las figuras V-4-31 a V-4-33.

2.2.4.- Contenidos de serotonina (5-HT), ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema límbico anterior.

Los resultados se hallan resumidos en la tabla V-4-VIII.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los distintos tratamientos respecto a la variables 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT.

No encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/93)=0.71$, $p=0.4947$, ni de la d-anfetamina, $F(4/93)=0.85$, $p=0.4978$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC $F(8/93)=0.84$, $p=0.5704$ respecto a la variable 5-HT.

No existe un efecto significativo del THC, $F(2/93)=0.35$, $p=0.7070$, ni de la d-anfetamina, $F(4/93)=0.16$, $p=0.9579$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/93)=0.45$, $p=0.9903$ respecto a la variable 5-HIAA.

Tampoco encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/93)=0.82$, $p=0.4719$, ni de la d-anfetamina, $F(4/93)=0.16$, $p=0.9579$ y tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(8/93)=0.84$, $p=0.5668$ respecto a la variable 5-HIAA/5-HT.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-4-VIII y con letras en las fig. V-4-34 a V-4-36.

TABLA V-4-V.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS DE DA, DOPAC (ng/mg) Y RELACION DOPAC/DA EN ESTRIADO.MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DA	DOPAC	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (7)	7.96 ±0.49	0.63 ±0.04	0.078 ±0.002
0.1 THC VEHICULO (8)	7.29 ±0.71	0.66 ±0.09	0.087 ±0.007
6.4 THC VEHICULO (7)	6.36 ±0.58	0.73 ±0.15	0.130 ±0.04
VEHICULO 1 ANFETAMI.(8)	7.42 ±0.71	0.77 ±0.07	0.112 ±0.016
0.1 THC 1 ANFETAMI.(8)	9.34 ±0.71	0.72 ±0.11	0.085 ±0.008
6.4 THC 1 ANFETAMI.(8)	6.88 ±0.63	0.59 ±0.04	0.091 ±0.009
VEHICULO 2 ANFETAMI.(7)	8.43 ±0.84	0.69 ±0.09	0.083 ±0.009
0.1 THC 2 ANFETAMI.(8)	8.69 ±1.08	0.63 ±0.07	0.078 ±0.011
6.4 THC 2 ANFETAMI.(8)	7.62 ±0.70	0.55 ±0.05	0.074 ±0.006
VEHICULO 4 ANFETAMI.(8)	7.18 ±0.97	0.46 ±0.05	0.068 ±0.007
0.1 THC 4 ANFETAMI.(8)	10.52 ±0.80	0.86 ±0.12	0.084 ±0.014
6.4 THC 4 ANFETAMI.(6)	7.37 ±0.75	0.58 ±0.06	0.083 0.012
VEHICULO 8 ANFETAMI.(8)	7.22 ±0.78	0.46 ±0.05	0.066 ±0.010
0.1 THC 8 ANFETAMI.(6)	8.93 ±0.68	0.52 ±0.07	0.061 ±0.009
6.4 THC 8 ANFETAMI.(8)	7.16 ±1.12	0.72 ±1.10	0.120 ±0.030

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: F(2/93)=2.48, p=0.089

DA-ANF: F(4/3)=0.76, p=0.5522

DA-THC/A: F(8/93)=0.75, p=0.6447

ANOVA DOPAC/THC: F(2/92)=1.40, p=0.2510

DOPAC/ANF: F(4/92)=0.38, p=0.8201

DOPAC-THC/A: F(8,92)=2.02, p=0.0530

ANOVA DOPAC/DA-THC: F(2/93)=0.75, p=0.4737

DOPAC/DA-ANF: F(4/93)=0.87, p=0.4881

DOPAC/DA-THC/A: F(8/93)=0.88, p=0.5390

Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-4-25

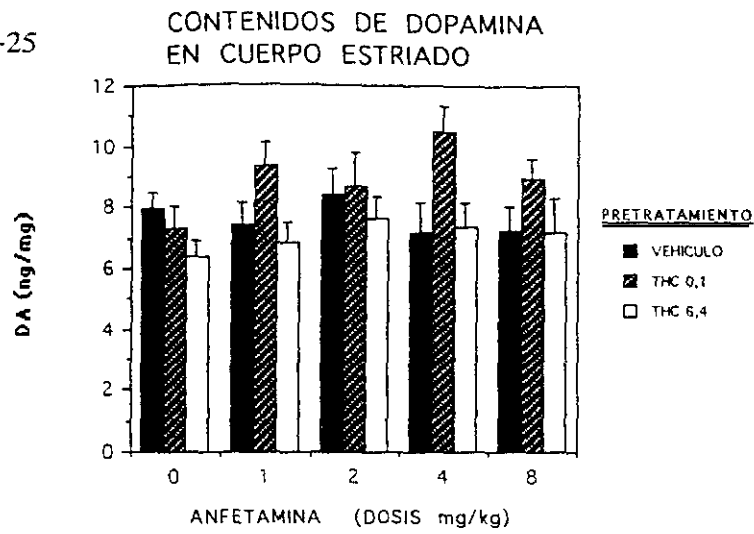


FIG. V-4-26

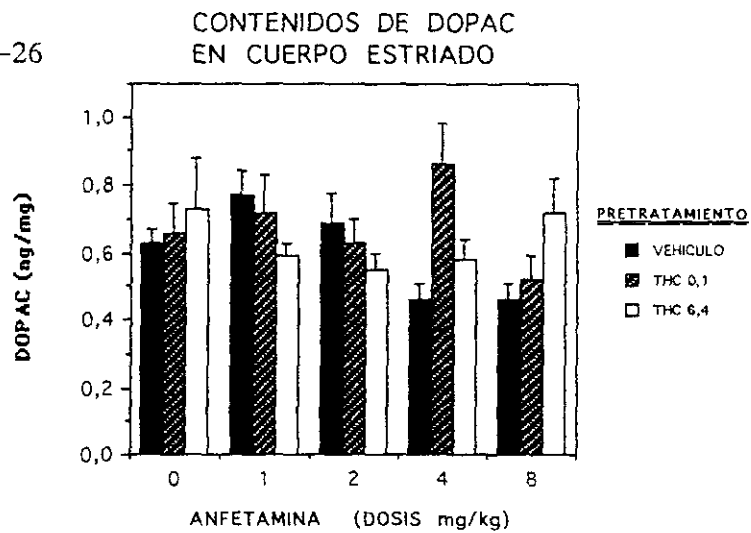


FIG. V-4-27

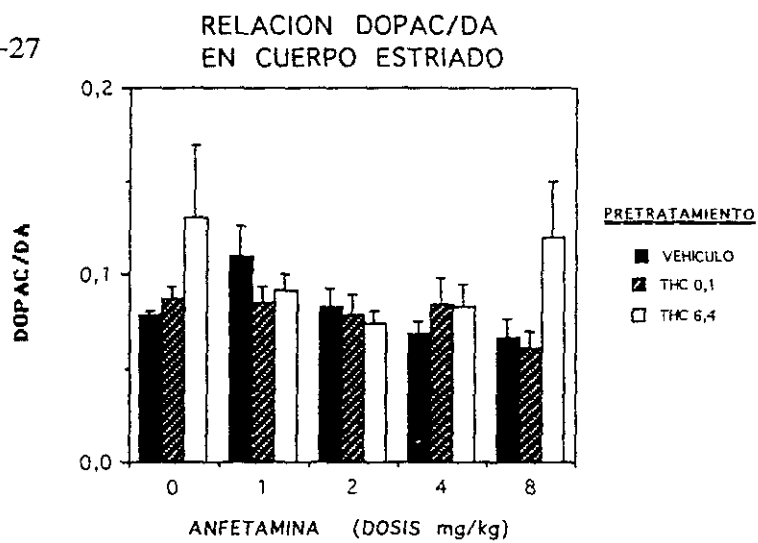


TABLA V-4-VI.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS DE 5-HT, 5-HIAA (ng/mg) Y RELACION 5-HT/5-HIAA EN ESTRIADO. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
VEHICULO VEHICULO (7)	0.78 ±0.16	0.80 ±0.12	1.07 ±0.09
0.1 THC VEHICULO (8)	0.73 ±0.18	0.61 ±0.11	0.94 ±0.11
6.4 THC VEHICULO (7)	0.91 ±0.19	0.73 ±0.09	0.85 ±0.10
VEHICULO 1 ANFETAMI.(8)	0.84 ±0.13	0.67 ±0.11	0.82 ±0.07
0.1 THC 1 ANFETAMI.(8)	0.88 ±0.17	0.66 ±0.11	0.81 ±0.09
6.4 THC 1 ANFETAMI.(8)	0.67 ±0.11	0.65 ±0.09	1.02 ±0.08
VEHICULO 2 ANFETAMI.(7)	0.66 ±0.11	0.61 ±0.09	0.96 ±0.06
0.1 THC 2 ANFETAMI.(8)	0.94 ±0.18	0.80 ±0.15	0.89 ±0.07
6.4 THC 2 ANFETAMI.(8)	0.80 ±0.16	0.72 ±0.12	1.01 ±0.12
VEHICULO 4 ANFETAMI.(8)	0.87 ±0.14	0.71 ±0.04	0.99 ±0.16
0.1 THC 4 ANFETAMI.(8)	0.90 ±0.18	0.93 ±0.13	1.20 ±0.15
6.4 THC 4 ANFETAMI.(6)	0.60 ±0.09	0.64 ±0.11	0.99 ±0.10
VEHICULO 8 ANFETAMI.(8)	0.81 ±0.14	0.82 ±0.14	1.10 ±0.13
0.1 THC 8 ANFETAMI.(6)	0.78 ±0.16	0.78 ±0.12	1.16 ±0.17
6.4 THC 8 ANFETAMI.(8)	0.72 ±0.10	0.61 ±0.07	1.08 ±0.10

RESULTADOS

ANOVA 5-HT-THC: F(2/91)=0.74, p=0.48

5-HT-ANF: F(4/91)=0.84, p=0.5011

5-HT-THC/A: F(8/91)=0.86, p=0.5459

ANOVA 5-HIAA-THC: F(2/94)=0.61, p=0.5459

5-HIAA-ANF: F(4/94)=0.46, p=0.7676

5-HIAA-THC/A: F(8/94)=0.81, p=0.5992

ANOVA 5-HIAA/5-HT-THC: F(2/94)=0.82, p=0.4449

5-HIAA/5-HT-ANF: F(4/94)=0.67, p=0.6174

5-HIAA/5-HT-THC/A: F(8/97)=0.78, p=0.6221

Test de Duncan, tratados control, * p< 0.05

FIG. V-4-28

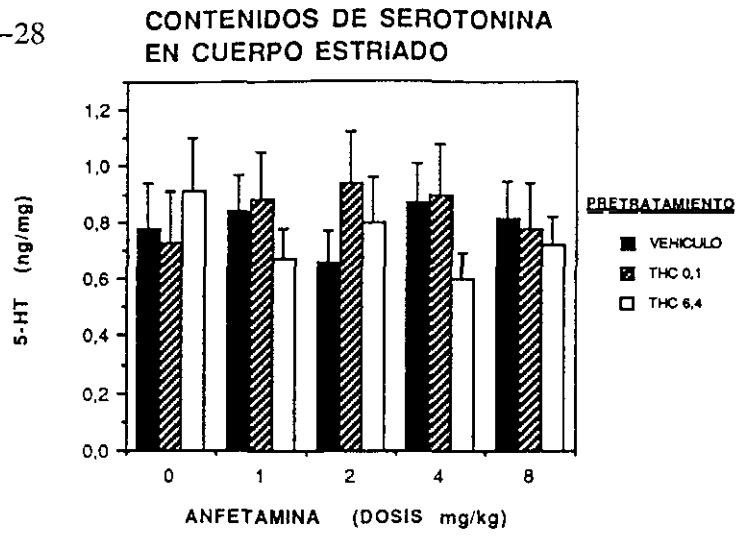


FIG. V-4-29

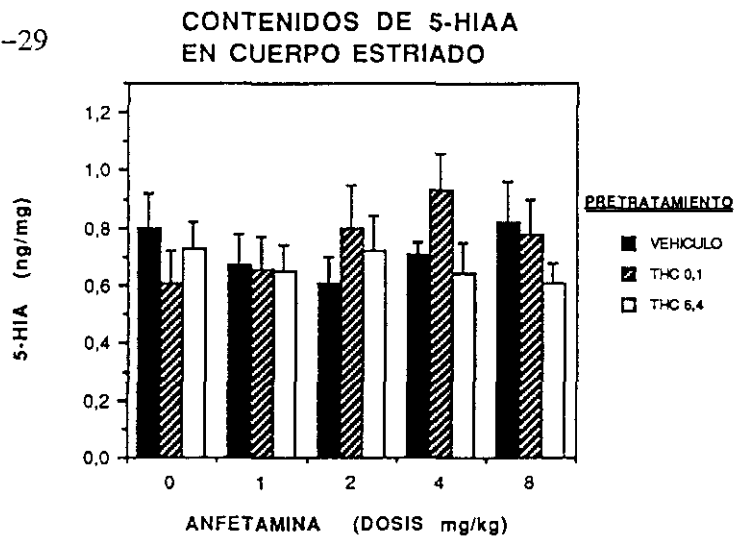


FIG. V-4-30

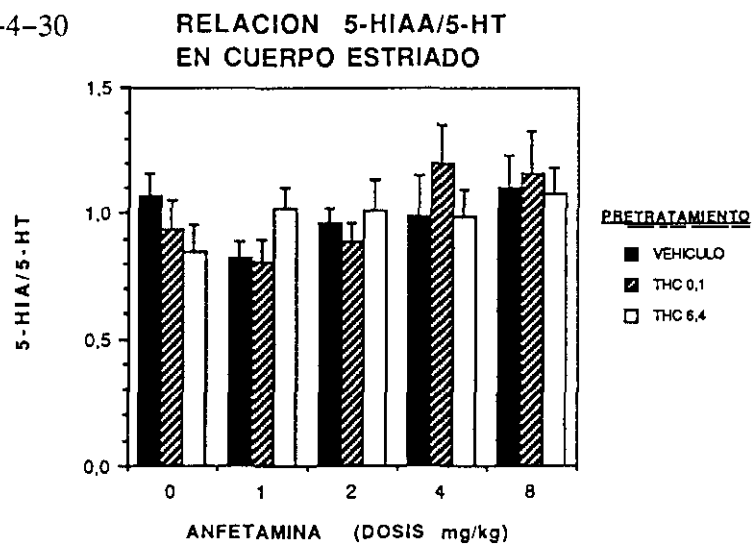


TABLA V-4-VII.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS DE DA, DOPAC (ng/mg) Y RELACION DOPAC/DA EN EL SISTEMA LIMBICO ANTERIOR. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DA	DOPAC	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (7)	3.06 ±0.49	0.35 ±0.07	0.132 ±0.016
0.1 THC VEHICULO (8)	3.12 ±0.25	0.34 ±0.04	0.112 ±0.011
6.4 THC VEHICULO (7)	3.83 ±0.52	0.49 ±0.04	0.125 ±0.011
VEHICULO 1 ANFETAMI.(8)	2.87 ±0.31	0.32 ±0.05	0.097 ±0.010
0.1 THC 1 ANFETAMI.(8)	3.95 ±0.59	0.47 ±0.07	0.124 ±0.018
6.4 THC 1 ANFETAMI.(8)	3.64 ±0.52	0.49 ±0.04	0.121 ±0.008
VEHICULO 2 ANFETAMI.(7)	4.06 ±1.01	0.54 ±0.10	*0.171 ±0.045
0.1 THC 2 ANFETAMI.(8)	3.73 ±0.64	0.32 ±0.04	0.095 ±0.008
6.4 THC 2 ANFETAMI.(8)	4.47 ±0.78	0.40 ±0.06	0.098 ±0.013
VEHICULO 4 ANFETAMI.(8)	4.31 ±0.49	0.31 ±0.03	0.075 ±0.008
0.1 THC 4 ANFETAMI.(8)	4.38 ±0.81	0.37 ±0.05	0.079 ±0.010
6.4 THC 4 ANFETAMI.(6)	4.41 ±0.58	0.41 ±0.08	0.101 ±0.027
VEHICULO 8 ANFETAMI.(8)	3.68 ±0.32	0.25 ±0.05	0.067 ±0.011
0.1 THC 8 ANFETAMI.(6)	3.43 ±0.46	0.39 ±0.09	0.098 ±0.027
6.4 THC 8 ANFETAMI.(8)	4.26 ±0.22	0.31 ±0.05	0.075 ±0.015

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: $F(2/91)=0.73$, $p=0.4852$

DA-ANF: $F(4/91)=0.86$, $p=0.49362$

DA-THC/A: $F(8/91)=0.86$, $p=0.5886$

ANOVA DOPAC/THC: $F(2/92)=0.65$, $p=0.5239$

DOPAC/ANF: $F(4/92)=0.90$, $p=0.4674$

DOPAC-THC/A: $F(8,92)=0.80$, $p=0.6265$

ANOVA DOPAC/DA-THC: $F(2/91)=0.03$, $p=0.97$

DOPAC/DA-ANF: $F(4/91)=0.02$, $p < 0.05$

DOPAC/DA-THC/A: $F(8/91)=0.88$, $p=0.0535$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

FIG. V-4-31

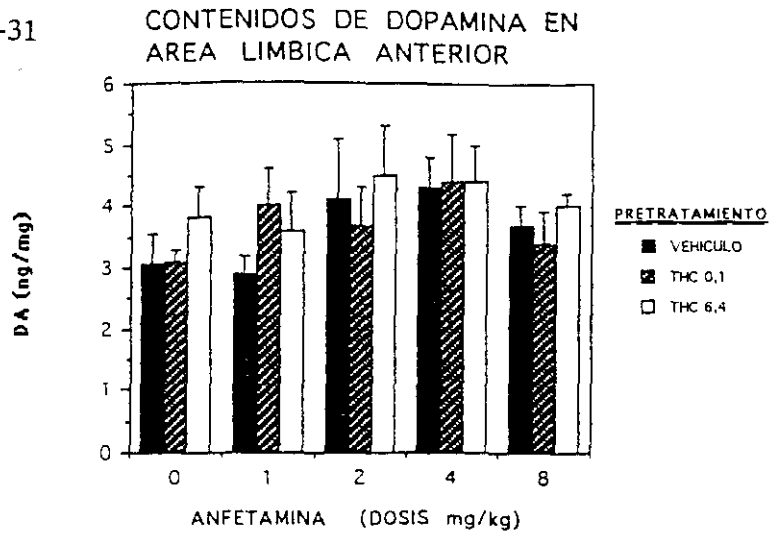


FIG. V-4-32

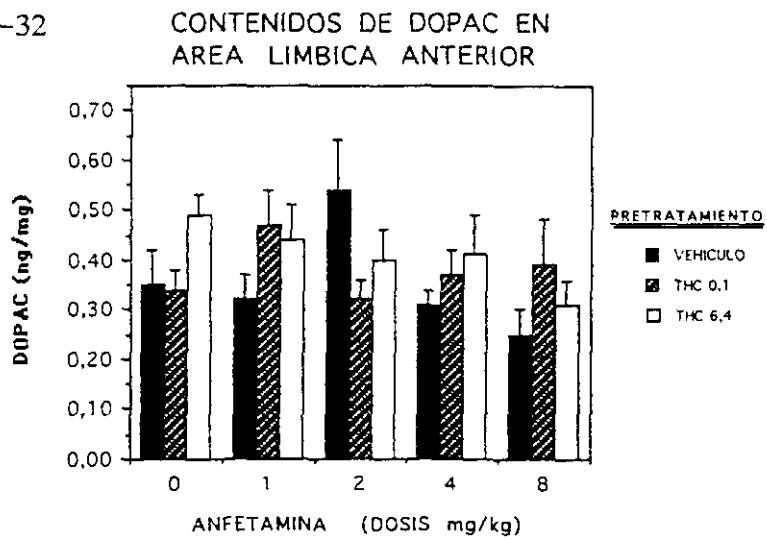


FIG. V-4-33

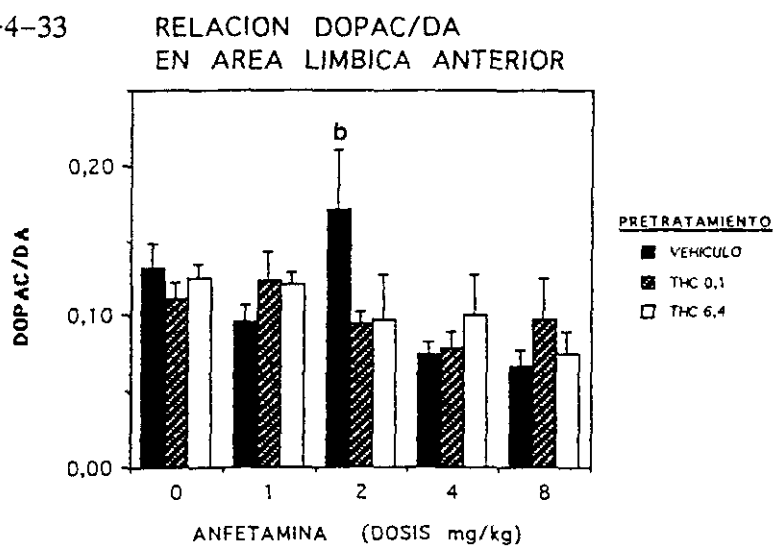


TABLA V-4-VIII.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS EN 5-HT Y 5-HIAA (ng/mg) Y RELACION 5-HT/5-HIAA EN EL SISTEMA LIMBICO ANTERIOR. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
VEHICULO VEHICULO (7)	0.86 ±0.14	0.62 ±0.08	0.70 ±0.04
0.1 THC VEHICULO (8)	0.72 ±0.09	0.58 ±0.08	0.84 ±0.09
6.4 THC VEHICULO (7)	1.05 ±0.14	0.74 ±0.14	0.65 ±0.04
VEHICULO 1 ANFETAMI.(8)	0.76 ±0.10	0.58 ±0.08	0.77 ±0.06
0.1 THC 1 ANFETAMI.(8)	0.85 ±0.14	0.61 ±0.10	0.74 ±0.06
6.4 THC 1 ANFETAMI.(8)	0.92 ±0.11	0.69 ±0.10	0.75 ±0.05
VEHICULO 2 ANFETAMI.(7)	0.92 ±0.09	0.65 ±0.13	0.81 ±0.13
0.1 THC 2 ANFETAMI.(8)	0.90 ±0.08	0.67 ±0.11	0.72 ±0.07
6.4 THC 2 ANFETAMI.(8)	0.80 ±0.10	0.53 ±0.09	0.65 ±0.04
VEHICULO 4 ANFETAMI.(8)	0.78 ±0.12	0.54 ±0.05	0.68 ±0.06
0.1 THC 4 ANFETAMI.(8)	0.89 ±0.06	0.63 ±0.06	0.72 ±0.06
6.4 THC 4 ANFETAMI.(6)	0.75 ±0.11	0.65 ±0.09	0.86 ±0.04
VEHICULO 8 ANFETAMI.(8)	0.87 ±0.08	0.71 ±0.09	0.80 ±0.06
0.1 THC 8 ANFETAMI.(6)	1.05 ±0.17	0.69 ±0.12	0.65 ±0.04
6.4 THC 8 ANFETAMI.(8)	0.98 ±0.12	0.64 ±0.11	0.68 ±0.05

RESULTADOS

ANOVA 5-HT-THC: F(2/93)=0.71, p=0.4947

5-HT-ANF: F(4/93)=0.85, p=0.4978

5-HT-THC/A: F(8/93)=0.84, p=0.5704

ANOVA 5-HIAA-THC: F(2/93)=0.35, p=0.7070

5-HIAA-ANF: F(4/93)=0.16, p=0.9579

5-HIAA-THC/A: F(8/93)=0.45, p=0.9903

ANOVA 5-HIAA/5-HT-THC: F(2/92)=0.76, p=0.4719

5-HIAA/5-HT-ANF: F(4/92)=0.87, p=0.4858

5-HIAA/5-HT-THC/A: F(8/92)=0.84, p=0.5668

Test de Duncan, tratados control, * p< 0.05

FIG. V-4-34

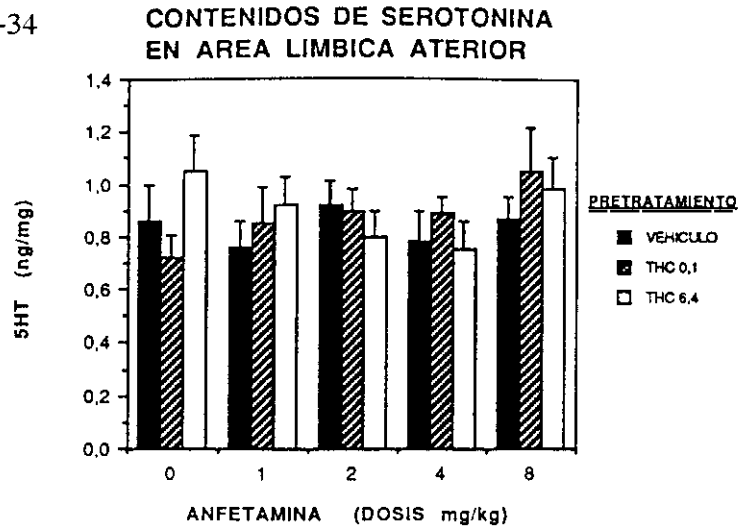


FIG. V-4-35

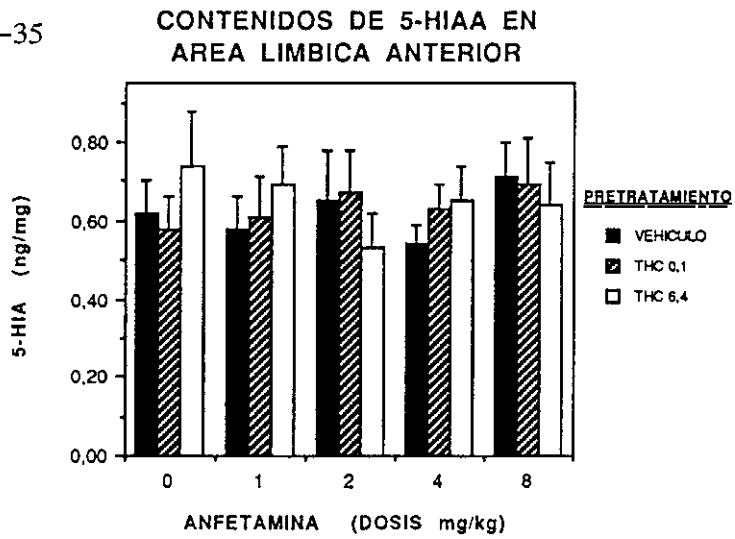
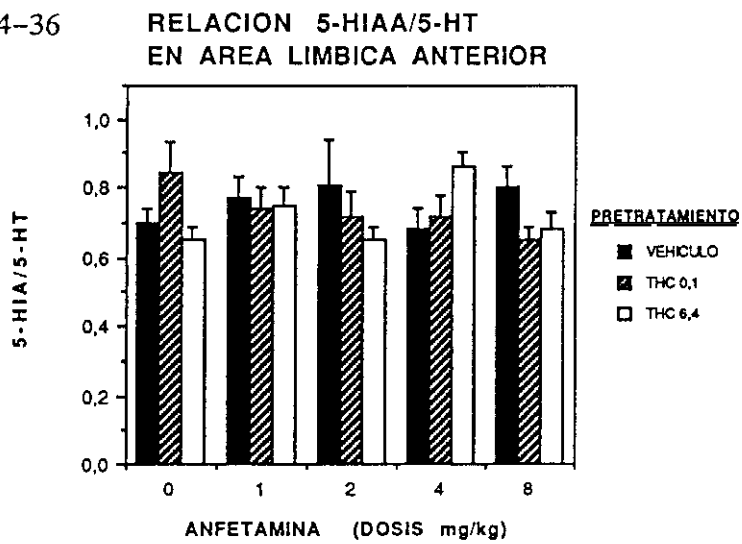


FIG. V-4-36



3. DISCUSION

3.1.- Estudio del comportamiento.

En lo que se refiere a los estudios del comportamiento volvemos a comprobar cómo en la situación control es decir en la situación sin anfetamina, los animales tratados con 0.1 mg/kg de THC tienen un efecto de tipo estimulador mientras que los tratados con 6.4mg/kg tienen un efecto depresor sobre la conducta motora. Ello confirma los estudios previos realizados en los experimentos anteriores tanto en la situación aguda como en la situación crónica aportando más evidencia acerca del efecto diferencial de las dosis bajas y las dosis altas del THC sobre la conducta espontánea de la rata.

En lo que se refiere a la curva dosis respuesta a la anfetamina vemos cómo hay diferencias notables entre la situación de los animales tratados con el solvente (animales control) frente a aquellos tratados con THC. En efecto, el análisis de los resultados arroja diferencias tanto entre los animales tratados con THC y los animales control como entre las diferentes dosis THC.

En lo que se refiere a las dosis bajas (0.1mg/kg) observamos que en general los efectos sobre la curva dosis respuesta a la anfetamina son pequeños a dosis bajas de anfetamina tanto en lo que se refiere a la conducta motora y exploratoria como a lo que se refiere a la conducta estereotipada. Sin embargo, resulta interesante el observar lo que sucede con dosis altas de anfetamina. En lo que se refiere a la conducta exploratoria observamos una actividad similar en el grupo control respecto del grupo tratado con THC.

Sin embargo en lo que respecta a la actividad motora encontramos que existe un aumento de la conducta motora en los animales tratados con THC y 4mg de anfetamina frente a aquellos tratados sólomente con 4mg de anfetamina. En lo que se refiere a la conducta estereotipada aparece una disminución de las estereotipias a dosis altas de anfetamina en los animales tratados con THC a dosis baja (0.1mg/kg).

Ello resulta interesante puesto que parecería como si el pretratamiento con dosis bajas de THC produjera un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis respuesta a la anfetamina para la conducta estereotipada a la vez que estimula la actividad motora. En términos del modelo anfetamínico en relación con los límites de tolerancia a la DA ello aparecería como si se produjera una ampliación de dichos límites.

En lo que se refiere a los animales que han recibido un pretratamiento con dosis altas de THC (6.4mg/kg) nos encontramos con una situación muy diferente. En efecto así como en el caso de la conducta exploratoria y la conducta motora aparece un aplanamiento de la curva dosis respuesta a la anfetamina en los animales tratados con THC (curva dosis respuesta para la exploración desplazada hacia la derecha) en el caso de la conducta estereotipada sucede lo contrario, es decir, aparece mayor frecuencia de estereotipias a dosis altas de anfetamina en los animales tratados con THC. En términos del modelo anfetamínico en relación con los límites de tolerancia a la DA ello aparece, al contrario de lo que sucedía en el caso de dosis bajas de THC, como un estrechamiento de dichos límites.

En resumen por consiguiente nos encontramos con que la administración de THC a dosis bajas (0.1mg/kg) produce una modificación significativa de la curva dosis respuesta a

la anfetamina. Esta modificación iría en el sentido de un menor efecto de la anfetamina en lo que respecta a la conducta estereotipada sin que por ello disminuya la actividad exploratoria y locomotora. En los animales tratados con dosis altas de THC (6.4 mg/kg), por el contrario se produciría una potenciación de los efectos de la anfetamina a dosis altas en su capacidad de producir estereotipias mientras que a la vez produce un aplanamiento de la conducta motora y exploratoria.

3.2.- Estudio neuroquímico.

En lo que respecta al estudio neuroquímico realizado al finalizar el estudio del comportamiento nos encontramos que según se desprende del análisis de varianza realizado no existen diferencias significativas en lo que se refiere a la 5-HT tanto en el sistema límbico anterior como en el cuerpo estriado. En lo que se refiere a la DA y su metabolito DOPAC encontramos que tampoco existen diferencias significativas según el análisis de varianza realizado en lo que respecta al cuerpo estriado mientras que sí que aparece alguna diferencia en el sistema límbico. Aquí encontramos que mientras que en el grupo control se produce un aumento del cociente DOPAC/DA a dosis de 2mg de anfetamina en el caso de los animales tratados con THC a dosis bajas o altas no se produce ningún cambio significativo.

El hecho de que la anfetamina no produzca efectos claros sobre el metabolismo de la DA y la 5-HT se debe probablemente al hecho de que al actuar sobre un pool menor (extravesicular) de neuroaminas, cualquier efecto sobre el contenido de dichas aminas

resultaría diluido en el total. Por otro lado, en lo que se refiere a los metabolitos, al tratarse el DOPAC de un metabolito intraneuronal, tampoco es fácil que refleje diferencias en tasas metabólicas ya que el efecto fundamental de la amfetamina sería una liberación de aminas en el espacio sináptico donde sería rápidamente metabolizadas. Naturalmente, es posible que cualquier diferencia real existente como consecuencia de los efectos tanto del THC como de la amfetamina esté enmascarada dentro de la variabilidad individual y de las posibles interacciones de variables controladas y no controladas. Un análisis más detallado de cada uno de los resultados individuales en relación al comportamiento del mismo animal puede que arrojase algún dato interesante.

**V-5.- EFECTO DEL δ -9-THC CRONICO SOBRE LA RESPUESTA A
LA D-ANFETAMINA (CONDUCTA Y DA, DOPAC Y 5-HT).**

1.- MATERIAL Y METODOS.

1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.

La elección de la dosis de 4mg/kg de anfetamina fue en función de los resultados de los trabajos anteriores donde observamos que es una dosis en la que la actividad exploratoria organizada y la actividad motora son máximas dentro de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina, y por el contrario la actividad estereotipada todavía no ha aumentado significativamente (ver tablas y figuras). Esto nos puede ser muy útil para estudiar el posible efecto potenciador del *cannabis* sobre la actividad estereotipada a la vez que vemos si disminuye la actividad motora.

En este trabajo hemos utilizado 47 ratas wistar machos (PANLAB) de 200–225 grs en el momento del estudio. Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. Para la preparación y administración del δ -9-THC se siguió la misma metodología descrita en el apartado V-2 (pág. 134). La d-anfetamina se obtuvo de Sigma Chemical. Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas.

Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata. En total se hicieron tres grupos: el grupo control, el grupo de dosis

baja de THC (0.1 mg/kg THC) y el grupo de dosis alta de THC (6.4 mg/kg THC). Dentro de cada grupo los animales se dividieron en dos grupos según recibieran suero salino o d-anfetamina (4 mg/kg). Tanto las drogas como los vehículos solventes fueron administrados por vía i.p.

Todos los animales recibieron diariamente cada 24 horas, durante 14 días consecutivos una dosis de vehículo solvente, 0.1 mg/kg de THC o 6.4 mg/kg de THC según fuera del grupo control, experimental de dosis baja o experimental de dosis alta respectivamente.

El día del estudio del comportamiento, 30 minutos después de la última dosis de THC, se administró la dosis correspondiente de d-anfetamina (4 mg/kg) o vehículo solvente y cada animal era colocado inmediatamente en el campo abierto descrito en los experimentos anteriores conservando las mismas condiciones ambientales.

1.2.- Estudio del comportamiento.

Los principales parámetros (actividad exploratoria, actividad motora, actividad estereotipada y no actividad) y la metodología seguida para el estudio han sido descritos anteriormente (apartado V-2, páginas 79 y 80).

1.3.- Estudio neuroquímico.

Mediante el sistema HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Presión) con detector electroquímico, se determinaron las concentraciones de DA, su metabolito DOPAC, 5-HT y de su metabolito 5-HIAA en el CE y en el SLa de los cerebros de las ratas cuyo comportamiento habíamos estudiado previamente.

1.3.1.- Obtención de las muestras.

Los animales fueron sacrificados por decapitación 80 minutos después de serles administrada la droga correspondiente y sus cerebros se congelaban inmediatamente a -70° para su posterior estudio bioquímico. Las muestras fueron preparadas como en el experimento anterior (pág. 174)

1.3.2.- Determinación de DA y ácido dihidroxifenilacético (DOAC), 5-HT y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Se emplearon el material y métodos descritos previamente (páginas 175-178).

2.- RESULTADOS.

2.1.- ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO.

2.1.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados indican un efecto dependiente de la dosis de δ -9-THC $F(23/162)=3.88$, $p < 0.05$, de forma que la actividad exploratoria organizada disminuye con la dosis de 6.4 mg/kg (ver tabla V-5-I, figuras V-5-1 a V-5-5).

También observamos un efecto de la d-anfetamina $F(23/162)=3.92$, $p < 0.05$.

El efecto dependiente del tiempo no llega a alcanzar significatividad $F(23/162)=2.51$, $p = 0.06$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=1.1$, $p=0.36$.

No existe interacción d-anfetamina-tiempo, $F(23/162)=1.66$, $p=0.17$.

No existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(23/162)=1.07$, $p=0.34$.

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=1.07$, $p=0.38$.

Existe un claro efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad exploratoria $F(5/41)=7.54$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-5-I y fig V-5-13).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-5-I, * $p < 0.05$ y con letras en fig. V-5-13 para una $p < 0.05$.

2.1.2.- Actividad motora (actividad exploratoria + locomoción)

Los resultados indican un efecto dependiente de la dosis de d-anfetamina, $F(23/162)=91.01$, $p < 0.00001$, de forma que la actividad motora aumenta claramente con 4 mg/kg de d-anfetamina (ver tabla V-5-II, figuras V-5-4 a V-5-6).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(23/162)=35.45$, $p < 0.00001$.

Sin embargo no observamos un efecto dependiente de las dosis de δ -9-THC, $F(23/162)=0.61$, $p=0.545$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=1.35$, $p=0.2676$.

No existe interacción d-anfetamina-tiempo, $F(23/162)=2.18$, $p=0.0927$.

No existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(23/162)=1.42$, $p=0.2437$.

Igualmente, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=1.24$, $p=0.29$.

Existe un claro efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad motora $F(5/41)=7.83$, $p<0.0001$ (ver tabla V-5-II y fig. V-5-14).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-5-II, * $p<0.05$ y con letras en fig. V-5-14 para una $p<0.05$.

2.1.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados indican un efecto dependiente de la de d-anfetamina, $F(23/162)=30.68$, $p<0.00001$ (ver tabla V-5-III, figuras V-5-7a V-5-9). Existe también un claro efecto dependiente de las dosis de δ -9-THC, $F(23/162)=29.08$, $p<0.00001$.

Además observamos un efecto dependiente del tiempo $F(23/162)=4.4$, $p<0.01$.

Existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(23/162)=30.81$, $p<0.00001$.

Observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=5.25$, $p=0.00001$.

Existe interacción d-anfetamina-tiempo, $F(23/162)=5.08$, $p<0.005$.

Por último, observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=4.86$, $p < 0.00001$.

Además existe un claro efecto respecto a los valores totales de la actividad estereotipada $F(5/41)=29.05$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-5-III y fig. V-5-15).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-5-III con un asterisco (*), y con letras en fig. V-5-15 (para una $p < 0.05$).

2.1.4.- No actividad (en segundos)

Los resultados indican un claro efecto dependiente de la d-anfetamina, $F(23/162)=80.33$, $p < 0.00001$, de forma que la no actividad disminuye con 4 mg/kg de d-anfetamina (ver tabla V-5-IV, figuras V-5-10 a V-5-12).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(23/162)=17.95$, $p < 0.00001$.

Igualmente observamos la existencia de interacción d-anfetamina-tiempo, $F(23/162)=6.88$, $p < 0.0005$.

Observamos interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(23/162)=6.09$, $p < 0.005$.

Sin embargo no observamos un efecto dependiente de las dosis de δ -9-THC, $F(23/162)=0.59$, $p=0.556$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(23/162)=0.27$, $p=0.95$.

Tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(23,162)=0.59$, $p=0.739$.

Existe un claro efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de no actividad $F(5,41)=10.57$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-5-4 y fig V-5-16).

Los resultados del test de Duncan se muestran en la tabla V-5-4 con un asterisco (*), y con letras en fig. V-5-16 (para una $p < 0.05$).

TABLA V-5-I.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (7)	60.14 ±10.57	32.28 ±9.96	25.28 ±5.42	8.57 ±4.47	126.28 ±20.53
0.1 THC- VEHICULO. (8)	62.12 ±8.90	23.15 ±3.74	26.5 ±7.57	15.5 ±5.54	127.62 ±14.46
6.4 THC- VEHICULO. (8)	43.12 ±5.07	8.5 ±4.05	8 ±4.31	5.5 ±3.92	65.13 ±12.2
VEHICULO- 4 ANFETA. (8)	58 ±6.47	32.75 ±6.04	57.75 ±10.47	43.25 ±8.31	*191.75 ±23.04
0.1 THC- 4 ANFETAMINA (8)	64 ±6.95	31.25 ±6.63	34.37 ±7.38	45.87 ±7.20	*175.25 ±23.75
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (8)	55.62 ±3.94	9.87 ±2.57	3.49 ±1.80	9.87 ±5.05	78.87 ±9.87

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS THC, $F(23,162)=3.88$, $p < 0.05$

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, $F(23,162)=3.92$, $p < 0.05$

ANOVA TIEMPO, $F(23,162)=2.51$, $p=0.06$

INTERACCION THC-TIEMPO, $F(23,162)=1.1$, $p=0.36$

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, $F(23,162)=1.66$, $p=0.17$

INTERACCION THC-ANFETAMINA, $F(23,162)=1.07$, $p=0.34$

INTERACCION ANFETAMINA-THC-TIEMPO, $F(23,162)=1.07$, $p=0.38$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(5,41)=7.54$, $p < 0.0001$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

FIG. V-5-1

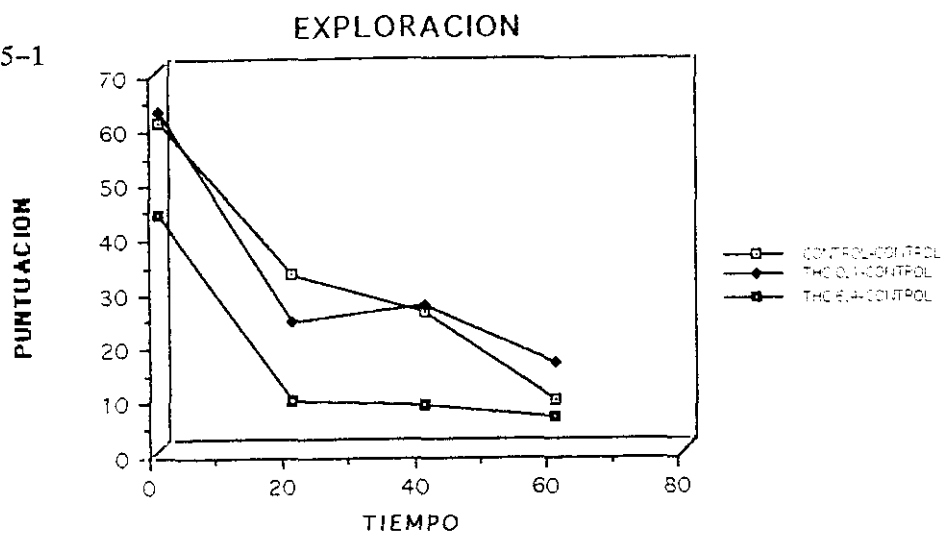


FIG. V-5-2

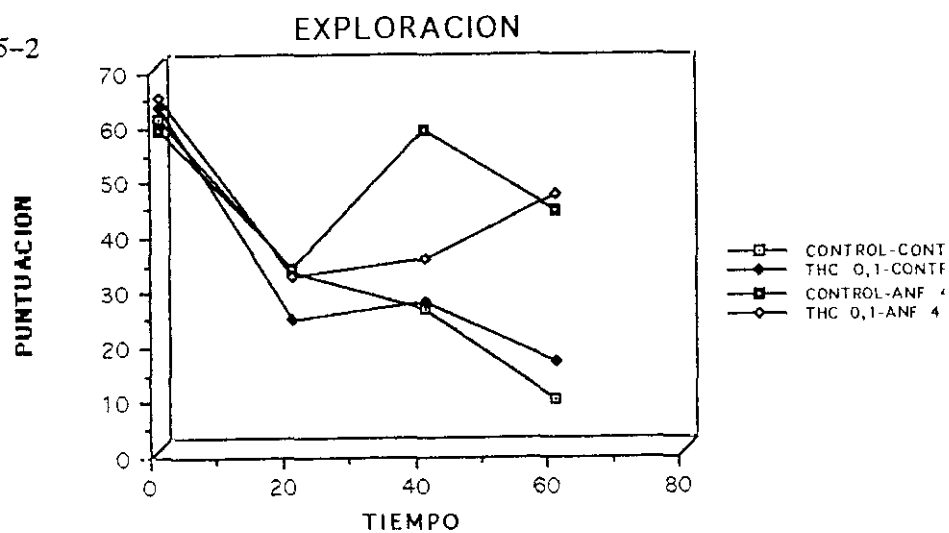


FIG. V-5-3

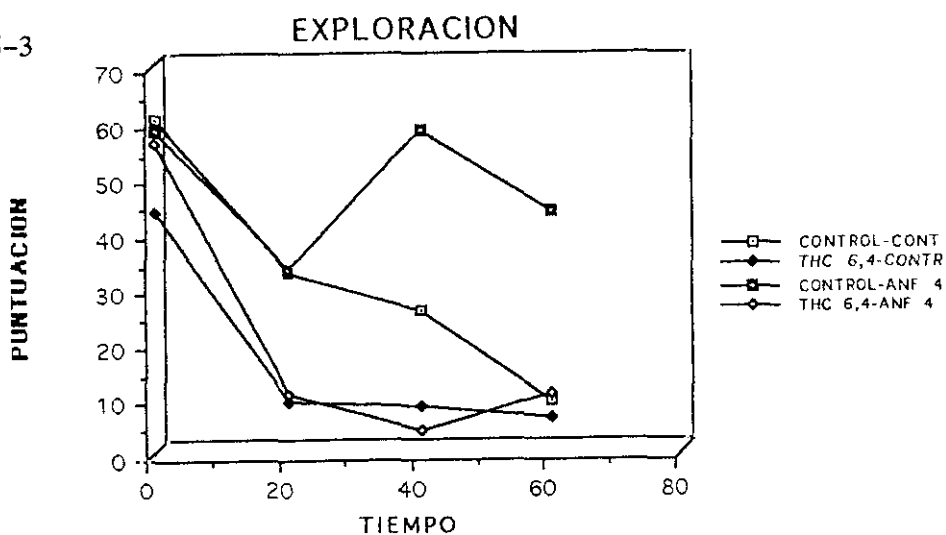


TABLA V-5-II.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD MOTORA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (7)	115.85 ±19.85	55.42 ±16.93	41.14 ±8.98	15.85 ±7.53	228.29 ±33.02
0.1 THC- VEHICULO. (8)	144.87 ±8.90	43.0 ±6.81	46.25 ±13.46	23.12 ±8.3	257.5 ±30.43
6.4 THC- VEHICULO. (8)	120.87 ±17.77	16.75 ±9.91	18.28 ±10.69	13.79 ±10.11	169.63 ±55.87
VEHICULO- 4 ANFETAMINA (8)	149.87 ±12.28	*85.12 ±14.81	*137.75 ±20.43	*128.75 ±21.14	*500.6 ±52.07
0.1 THC- 4 ANFETAMINA (8)	154.37 ±12.47	*87.87 ±19.14	*110.87 ±24.42	*97.24 ±16.20	450.38 ±64.09
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (8)	*197.5 ±18.10	*93.5 ±24.0	*89.62 ±17.95	*76.62 ±19.20	*457.25 ±66.25

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, F(23,162)=91.01, p< 0.00001
 ANOVA TIEMPO, F(23,162)=35.45, p< 0.00001
 ANOVA DOSIS THC, F(23,162)=0.61, p=0.545
 INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(23,162)=1.42, p=0.2437
 INTERACCION THC-TIEMPO, F(23,162)=1.35, p=0.2376
 INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(23,162)=2.18, p=0.0927
 INTERACCION ANFETAMINA-THC-TIEMPO, F(23,162)=1.24, p=0.29
 ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, F(5,41)=7.83, p< 0.0001
 Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-5-4

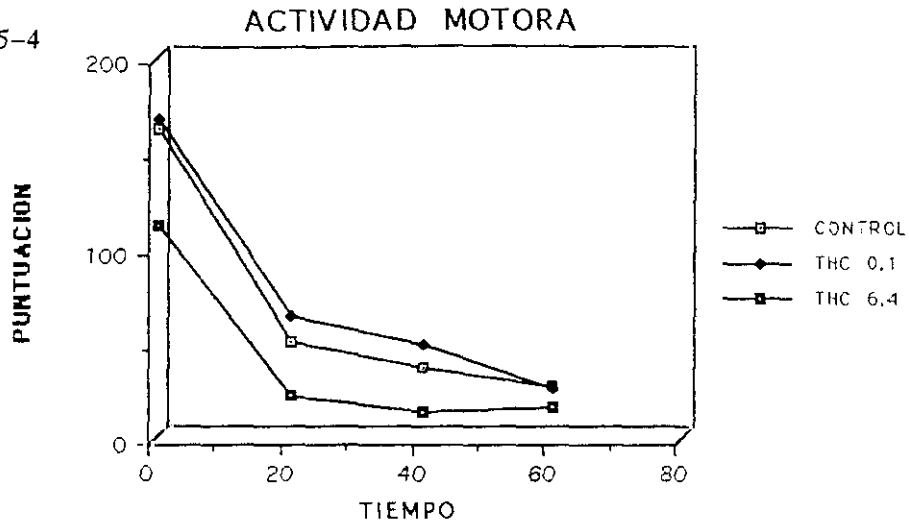


FIG. V-5-5

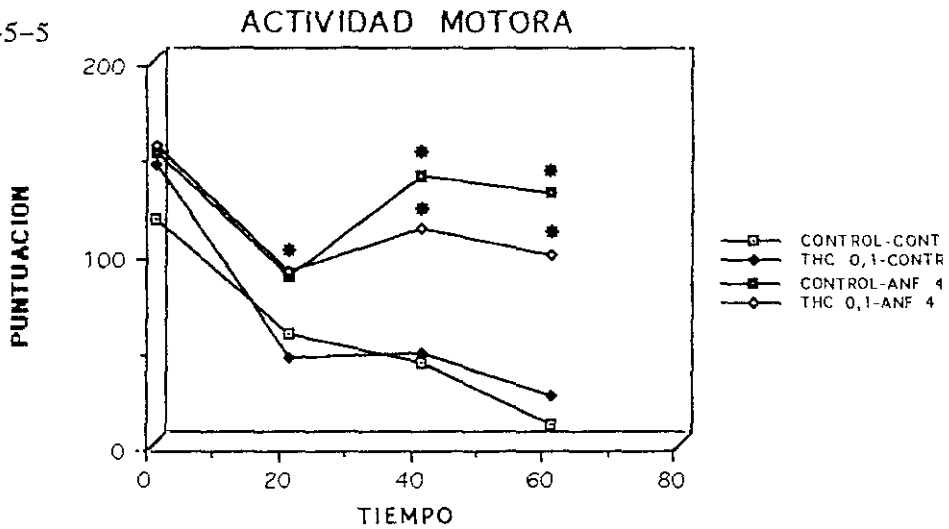


FIG. V-5-6

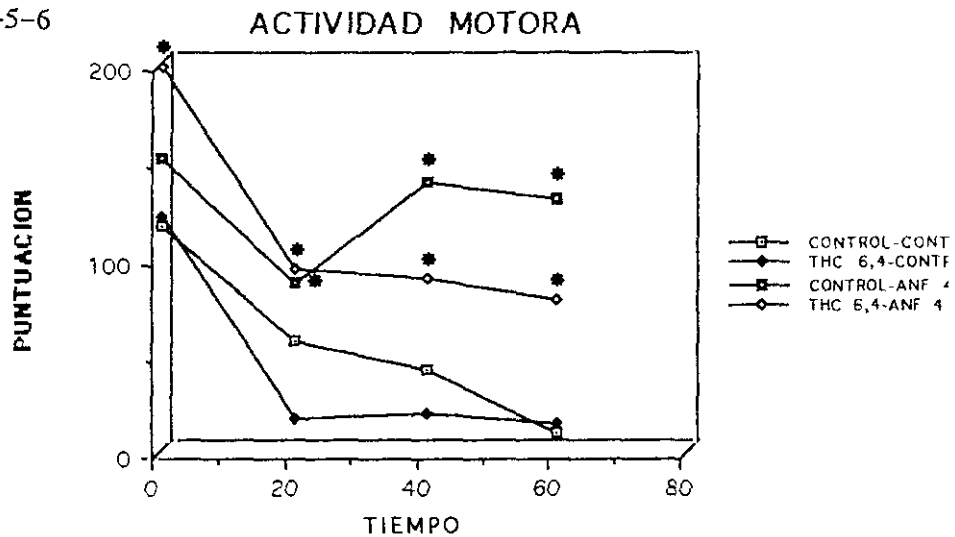


TABLA V-5-III.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (7)	2.42 ±1.84	0.28 ±0.18	0.85 ±0.40	0 ±0	3.57 ±2.03
0.1 THC- VEHICULO. (8)	2.49 ±1.32	0.37 ±0.18	0.25 ±0.16	0.62 ±0.41	3.75 ±1.72
6.4 THC- VEHICULO. (8)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.25 ±0.25	0.25 ±0.25
VEHICULO- 4 ANFETAMINA (8)	1.75 ±1.37	0.25 ±0.16	1.5 ±0.7	0.62 ±0.32	4.12 ±2.09
0.1 THC- 4 ANFETAMINA (8)	2.25 ±0.81	0.5 ±0.37	0 ±0	3.15 ±0.63	5.87 ±1.3
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (8)	0 ±0	*44.87 ±15.18	*107.75 ±23.31	*95 ±31.14	*241.13 ±44.37

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS THC, F(23,162)=29.08, p< 0.00001

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, F(23,162)=30.68, p< 0.00001

ANOVA TIEMPO, F(23,162)=4.4, p< 0.01

INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(23,162)=30.81, p<0.00001

INTERACCION THC-TIEMPO, F(23,162)=5.25, p<0.00001

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(23,162)=5.08, p< 0.005

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(23,162)=4.86, p<0.00001

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, F(5,41)=29.05, p< 0.0001

Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-5-7

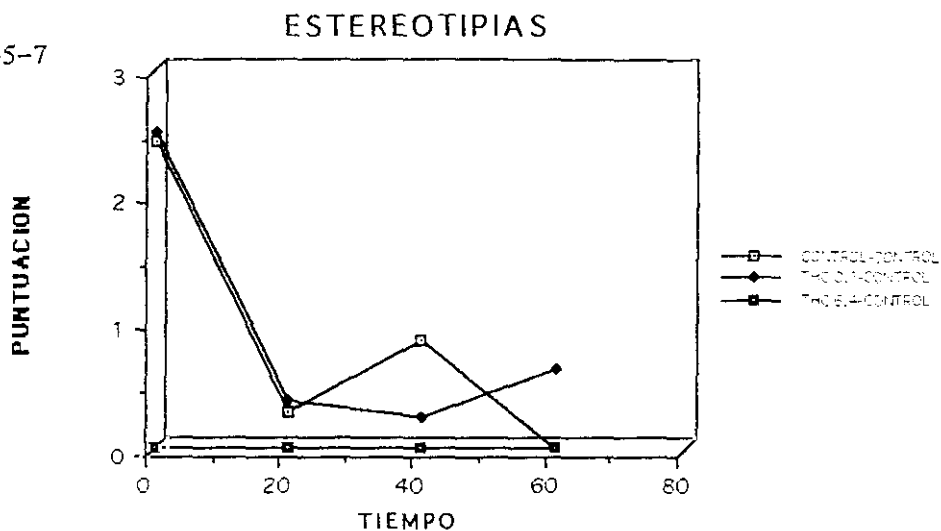


FIG. V-5-8

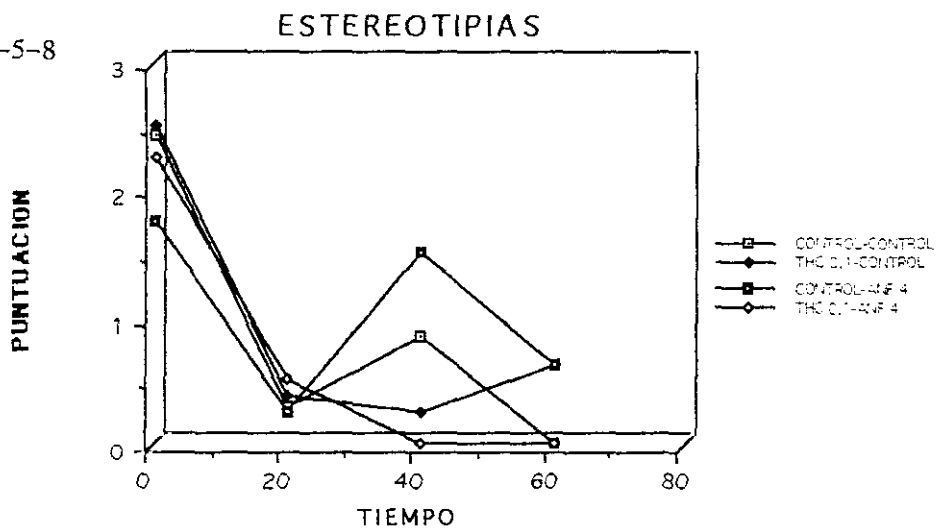


FIG. V-5-9

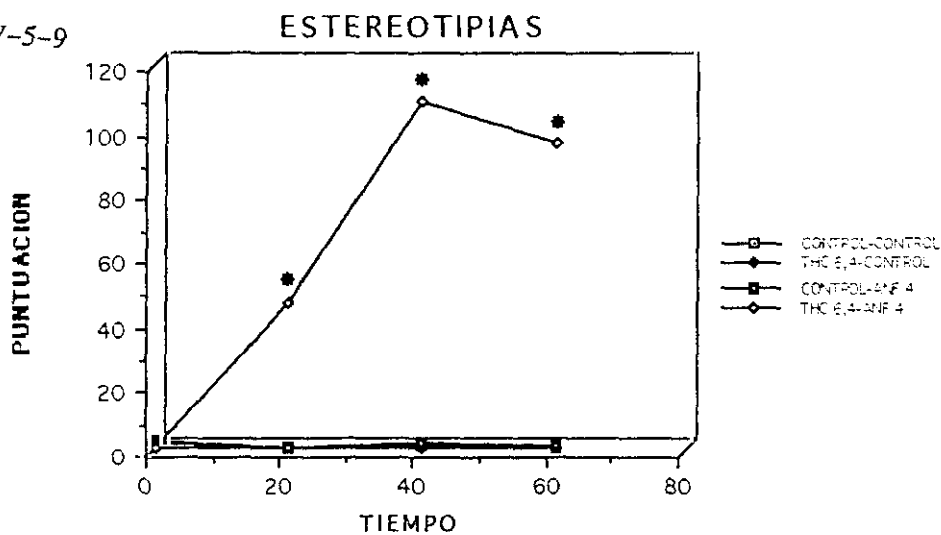


TABLA V-5-IV.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	NO ACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (7)	71.42 ±23.90	136 ±30.98	150.14 ±19.24	205.71 ±14.29	563.29 ±58.49
0.1 THC- VEHICULO. (8)	66.37 ±20.27	134 ±12.84	139 ±24.89	175.12 ±23.20	514.5 ±37.17
6.4 THC- VEHICULO. (8)	78.75 ±12.15	192 ±21.63	199.87 ±19.87	214.25 ±17.21	684.87 ±55.08
VEHICULO- 4 ANFETAMINA (8)	51.87 ±7.87	106.87 ±23.92	*57.12 ±18.95	*74.87 ±18.22	*290.72 ±57.51
0.1 THC- 4 ANFETAMINA (8)	53.5 ±12.02	110.37 ±23.02	101 ±25.05	*88.62 ±15.68	*353.5 ±67.46
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (8)	43.62 ±7.72	82.5 ±24.11	*49.75 ±21.68	*66.25 ±21.54	*242.13 ±44.37

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, $F(23,162)=80.33$, $p<0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(23,162)=17.95$, $p<0.00001$

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, $F(23,162)=6.88$, $p<0.0005$

INTERACCION THC-ANFETAMINA, $F(23,162)=6.09$, $p<0.005$

ANOVA DOSIS THC, $F(23,162)=0.59$, $p=0.556$

INTERACCION THC-TIEMPO, $F(23,162)=0.27$, $p=0.95$

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, $F(23,162)=0.59$, $p=0.739$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(5,41)=10.57$, $p<0.00001$

Test de Duncan, tratados-control, * $p<0.05$

FIG. V-5-10

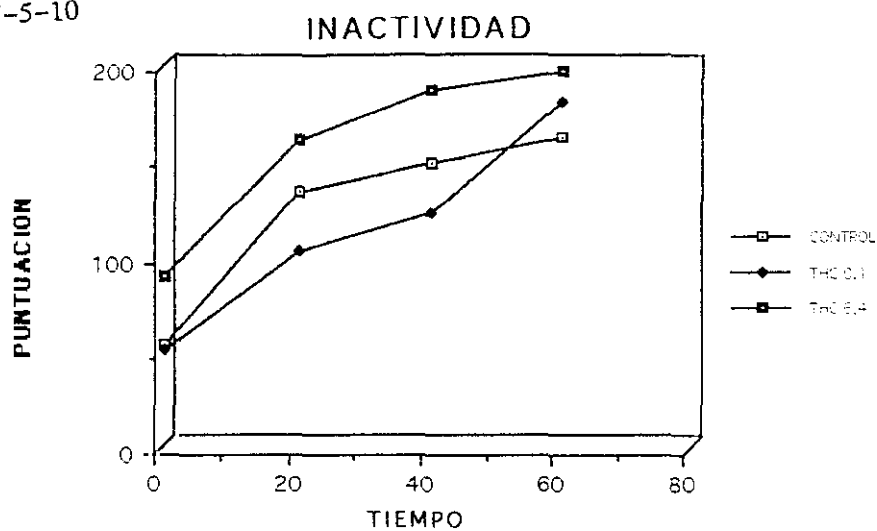


FIG. V-5-11

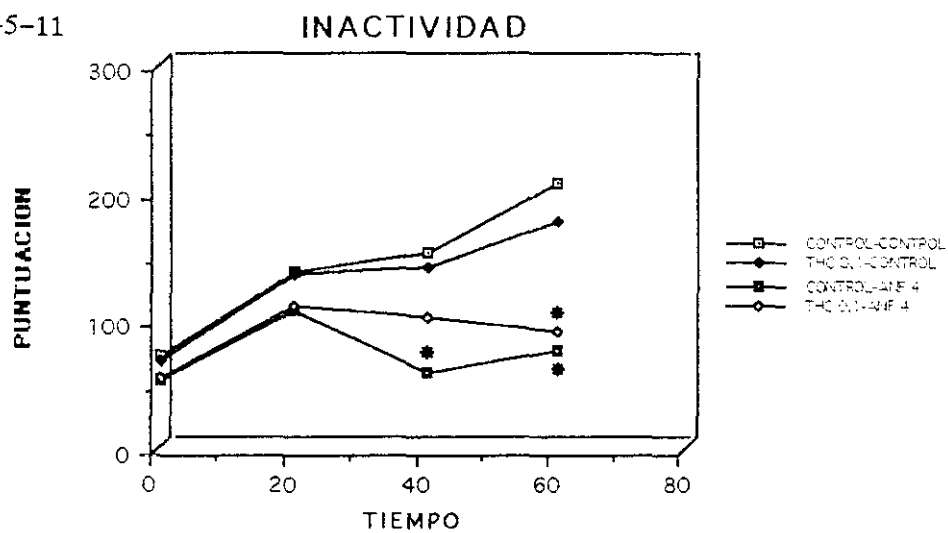


FIG. V-5-12

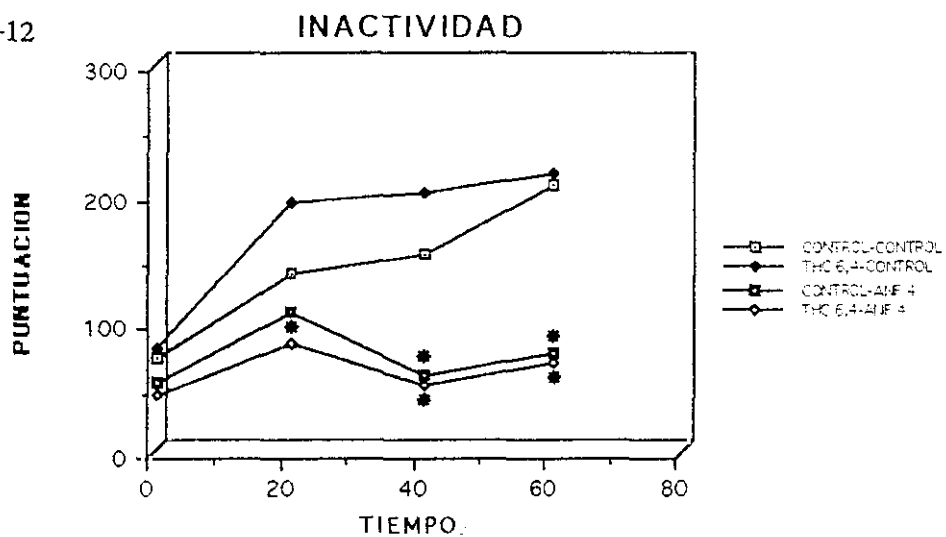


FIG. V-5-13

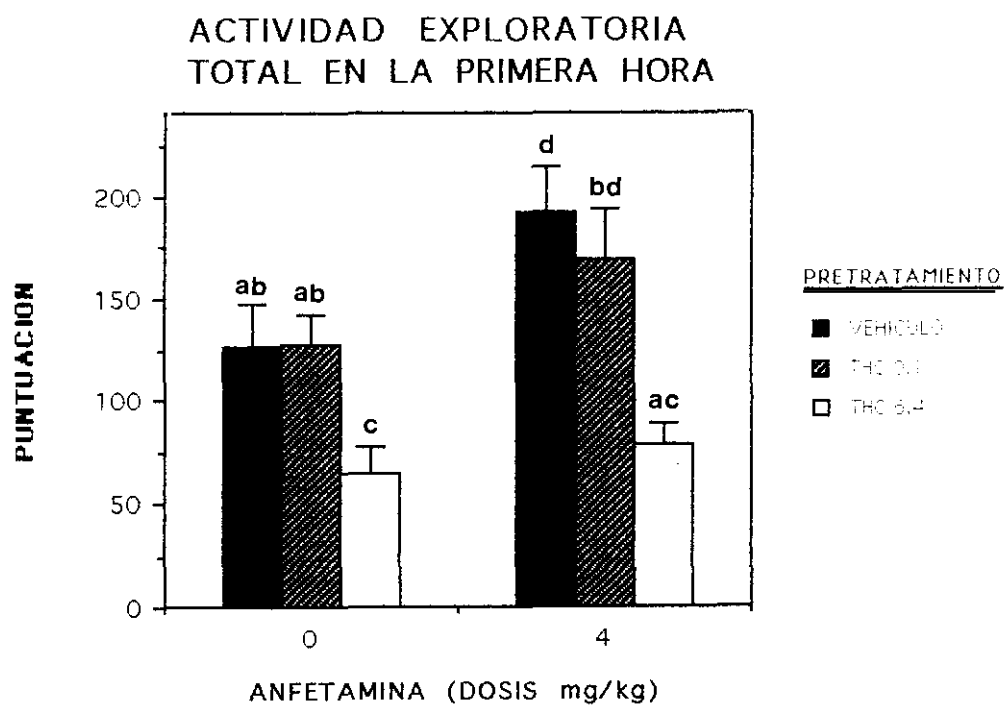


FIG. V-5-14

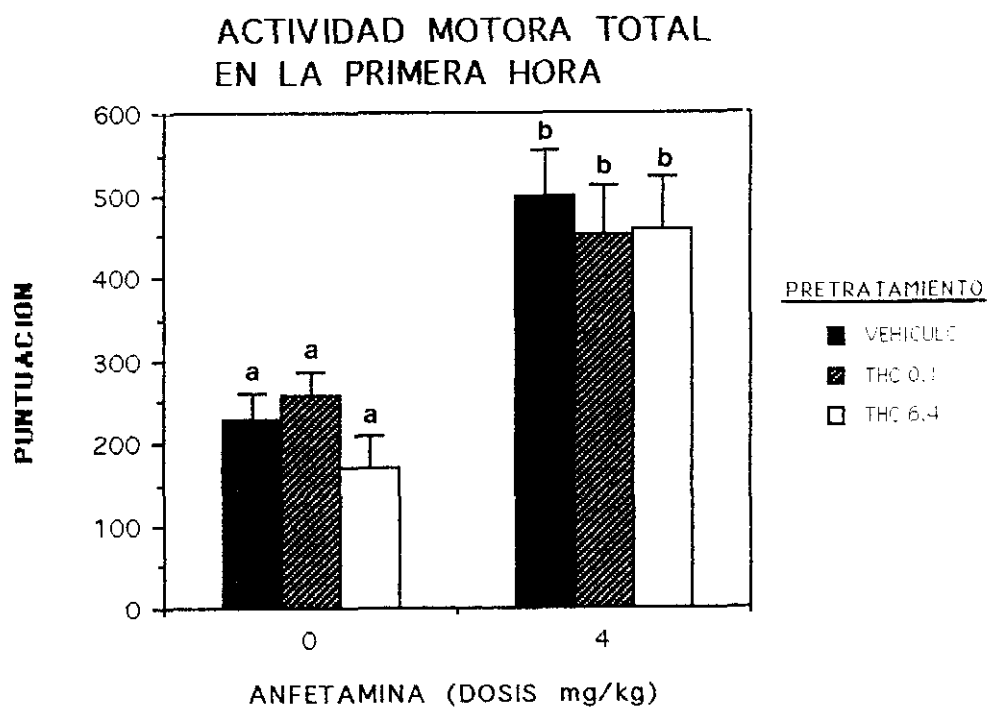


FIG. V-5-15

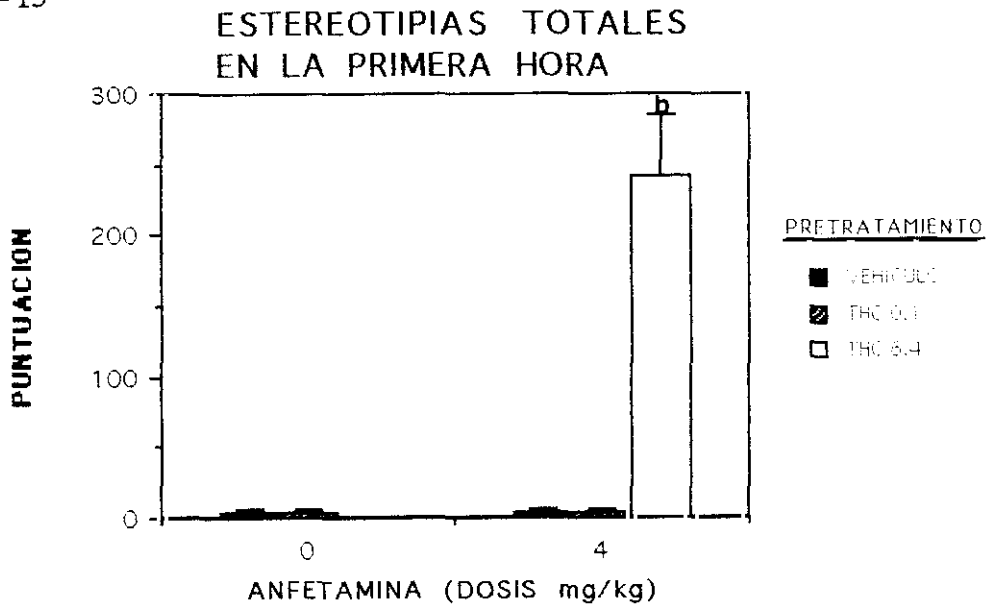
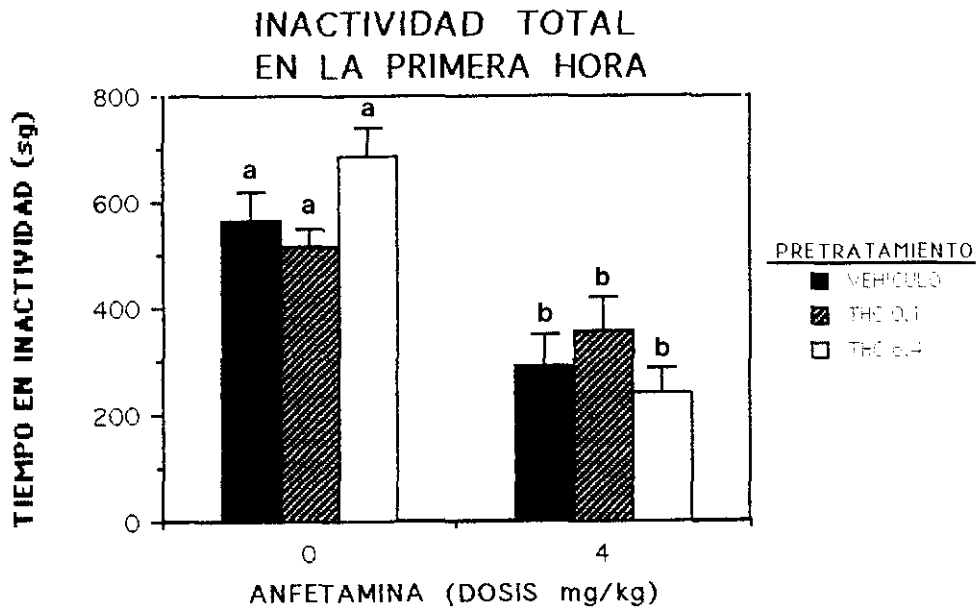


FIG. V-5-16



2.2.- ESTUDIO NEUROQUIMICO.

2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.

Los resultados se hallan recogidos en la tabla V-5-V.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los tratamientos respecto a la variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA.

No encontramos un efecto significativo del THC, $F(2/39)=0.13$, $p=0.87$, ni de la d-anfetamina, $F(1/39)=1.44$, $p=0.24$, y tampoco existe interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)= 0.11$, $p=0.899$ respecto de la variable DA.

Existe un efecto significativo de la d-anfetamina respecto a la variable DOPAC, $F(1/39)=13.43$, $p< 0.0005$. En cambio no encontramos efecto del THC, $F(2/39)=0.43$, $p=0.6552$ ni interacción d-anfetamina-THC, $F(F(2/39)=0.22$, $p=0.806$ respecto a la misma variable.

Existe un efecto significativo de la d-anfetamina respecto a la variable DOPAC/DA, $F,(1/39)=27,9$, $p< 0.00001$. Por contra, no observamos efecto del THC, $F(2/39)=0.30$, $p=0.74$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.13$, $p=0.87$ respecto a la misma variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-5-V, y con letras en las fig. V-5-17 a V-5-19 (para una $p < 0.05$).

2.2.2.- Contenidos de 5-HT, ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema estriado.

Los resultados se hallan resumidos en la tabla V-5-VI.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los tratamientos respecto a la variables 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT.

Encontramos un efecto significativo de la d-anfetamina, $F(1/39)=7.32$, $p < 0.05$ respecto de la variable 5-HT. En cambio no encontramos efecto del THC, $F(2/39)=0.47$, $p=0.6293$ ni interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.12$, $p=0.88$ respecto a la misma variable.

No encontramos efecto del THC, $F(2/39)=0.06$, $p=0.94$, ni de la d-anfetamina, $F(1/39)=0.02$, $p=0.90$, ni tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.56$, $p=0.57$, respecto a la variable 5-HIAA.

Tampoco observamos efecto del THC, $F(2/39)=0.05$, $p=0.9548$, ni de la

d-anfetamina, $F(1/39)=0.60$, $p=0.44$, ni de la interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.44$, $p=0.64$ respecto a la relación 5-HIAA/5-HT. (ver tabla V-5-VI, fig. V-5-20 a V-5-22).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-5-VI y con letras en las fig. V-5-20 a V-5-22 (para una $p<0.05$).

2.2.3.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.

Los resultados se hallan recogidos en la tabla V-5-VII.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los tratamientos respecto a la variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior. (ver tabla V-5-VII, fig. V-5-23 a V-5-25).

No encontramos un efecto significativo del THC respecto a la variable DA, $F(2/39)=0.72$, $p=0.49$; tampoco respecto a la variable DOPAC, $F(2/39)=0.98$, $p=0.38$, ni respecto al cociente DOPAC/DA, $F(2/39)= 1.47$, $p=0.2434$.

Si que encontramos un efecto significativo de la d-anfetamina tanto en lo que respecta a la DA ($F(1/39)=4.22$, $p< 0.05$) como al DOPAC ($F(1/39)=5.32$, $p< 0.055$), como al cociente DOPAC/DA ($F(1/39)=15.53$, $p< 0.0005$).

No existen interacciones significativas d-anfetamina-THC respecto a ninguno de los tres parámetros, DA, DOPAC y DOPAC/DA ($F(2/39)=0.79$, $p=0.46$; $F(2/39)=0.15$, $p=0.85$; $F(2/39)=1.61$, $p=0.2135$ respectivamente).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control); los resultados se expresan con un asterisco (*) en la tabla V-5-VII y con letras en la figura V-5-23 a V-5-25 (para una $p < 0.05$).

2.2.4.- Contenidos de 5-HT, ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema límbico anterior.

Los resultados se hallan resumidos en la tabla V-5-VIII.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de los distintos tratamientos respecto a la variables 5-HT, 5-HIAA y relación 5-HIAA/5-HT en el sistema límbico anterior (ver tabla V-5-VIII, fig. V-5-26 a V-5-28).

No encontramos un efecto significativo de la d-anfetamina, $F(1/39)=1.22$, $p=0.2765$, ni del THC, $F(2/39)=0.86$, $p=0.43$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.42$, $p=0.6610$ respecto a la variable 5-HT.

No encontramos efecto del THC, $F(2/39)=0.95$, $p=0.3967$, ni de la d-anfetamina, $F(1/39)=0.53$, $p=0.47$, ni tampoco interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.88$, $p=0.42$, respecto a la variable 5-HIAA.

Tampoco observamos efecto del THC, $F(2/39)=1.95$, $p=0.15$, ni de la d-anfetamina, $F(1/39)=0.00$, $p=0.97$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(2/39)=0.044$, $p=0.9577$ respecto a la relación 5-HIAA/5-HT. (ver tabla V-5-VIII, fig. V-5-26 a V-5-28).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control); los resultados se expresan con un asterisco (*) en la tabla V-5-VIII y con letras en la figura V-5-26 a V-5-28 (para una $p < 0.05$).

TABLA V-5-V.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAMINA (N)	CONTENIDOS EN DA, DOPAC (ng/mg) Y RELACION DOPAC/DA EN ESTRIADO. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DOPAC	DA	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (7)	1.01 ±0.15	13.19 ±1.97	0.08 ±0.01
0.1 THC VEHICULO (8)	0.95 ±0.10	12.95 ±1.61	0.08 ±0.008
6.4 THC VEHICULO (8)	0.87 ±0.09	11.88 ±1.08	0.07 ±0.007
VEHICULO 4 ANFETAMINA (8)	0.64 ±0.07	*13.99 ±1.74	*0.05 ±0.005
0.1 THC 4 ANFETAMINA (8)	0.68 ±0.12	*13.68 ±1.39	*0.04 ±0.007
6.4 THC 4 ANFETAMINA (8)	0.62 ±0.07	*14.19 ±2.19	*0.05 ±0.006

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: $F(2/39)=0.13$, $p=0.87$
 DA-ANF: $F(1/39)=1.44$, $p=0.24$
 DA-THC/A: $F(2/39)=0.11$, $p=0.899$
 ANOVA DOPAC-THC: $F(2/39)=0.43$, $p=0.6552$
 DOPAC-ANF: $F(1/39)=13.43$, $p< 0.0005$
 DOPAC-THC/A: $F(2/39)=0.22$, $p=0.806$
 ANOVA DOPAC/DA-THC: $F(2/39)=0.30$, $p=0.74$
 DOPAC/DA-ANF: $F(1/39)=27.9$, $P< 0.00001$
 DOPAC/DA-THC/A: $F(2/39)=0.13$, $p=0.87$
 Test de Duncan, tratados-control, * $p< 0.05$.

FIG. V-5-17

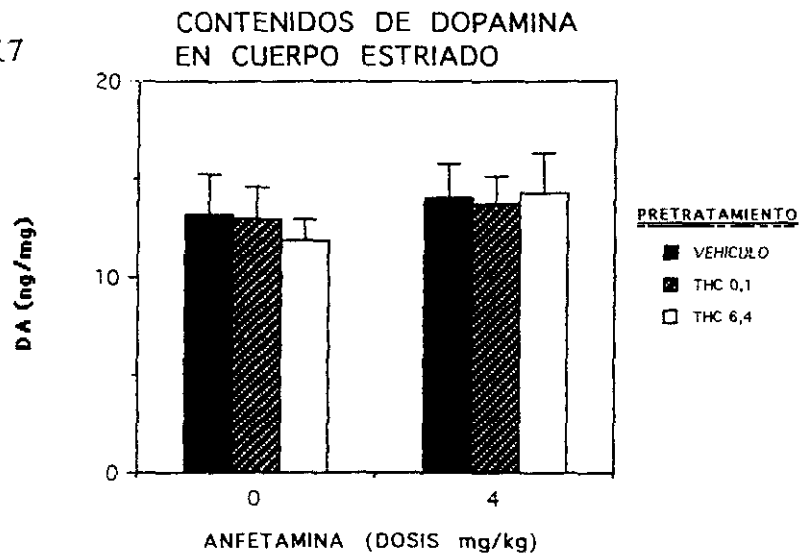


FIG. V-5-18

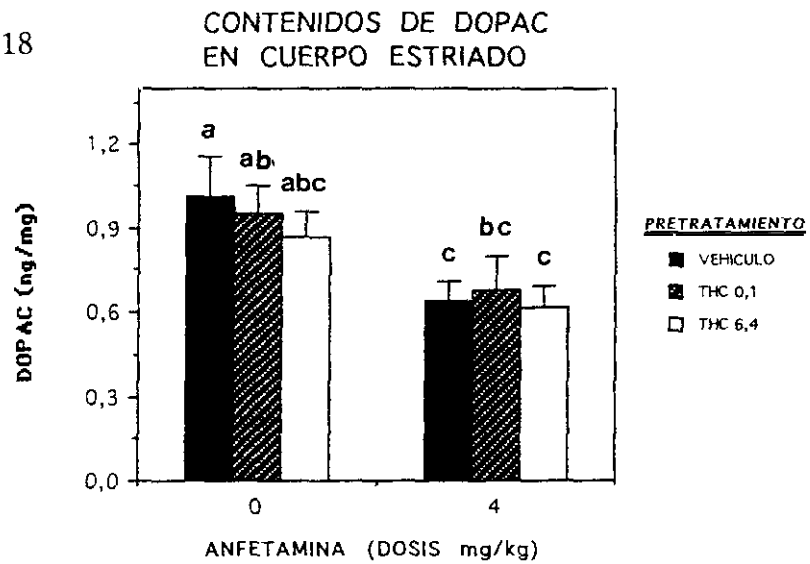


FIG. V-5-19

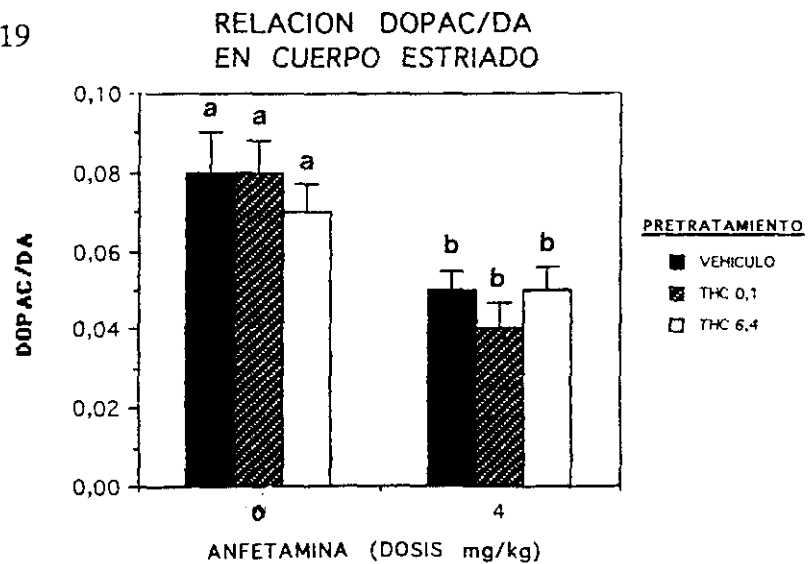


TABLA V-5-VI.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAMINA (N)	CONTENIDOS EN 5-HT, 5-HIAA (ng/mg) Y RELACION 5-HIAA/5-HT EN ESTRIADO. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
VEHICULO VEHICULO (7)	1.04 ±0.20	1.90 ±0.15	2.11 ±0.29
0.1 THC VEHICULO (8)	1.16 ±0.16	2.05 ±0.11	1.97 ±0.33
6.4 THC VEHICULO (8)	1.08 ±0.19	1.94 ±0.15	2.11 ±0.27
VEHICULO 4 ANFETAMINA (8)	1.19 ±0.20	2.28 ±0.14	2.16 ±0.23
0.1 THC 4 ANFETAMINA (8)	1.18 ±0.15	2.32 ±0.13	2.31 ±0.22
6.4 THC 4 ANFETAMINA (8)	1.12 ±0.12	2.19 ±0.14	2.11 ±0.23

RESULTADOS

ANOVA 5-HT-THC: $F(2/39)=0.47$, $p=0.6293$

5-HT-ANF: $F(1/39)=7.32$, $p< 0.05$

5-HT-THC/A: $F(2/39)=0.12$, $p=0.85$

ANOVA 5-HIAA-THC: $F(2/39)=0.43$, $p=0.6552$

5-HIAA-ANF: $F(1/39)=13.43$, $p< 0.0005$

5-HIAA-THC/A: $F(2/39)=0.22$, $p=0.806$

ANOVA 5-HIAA/5-HT-THC: $F(2/39)=0.30$, $p=0.74$

5-HIAA/5-HT-ANF: $F(1/39)=27.9$, $P< 0.00001$

5-HIAA/5-HT-THC/A: $F(2/39)=0.13$, $p=0.87$

Test de Duncan, tratados-control, * $p< 0.05$.

FIG. V-5-20

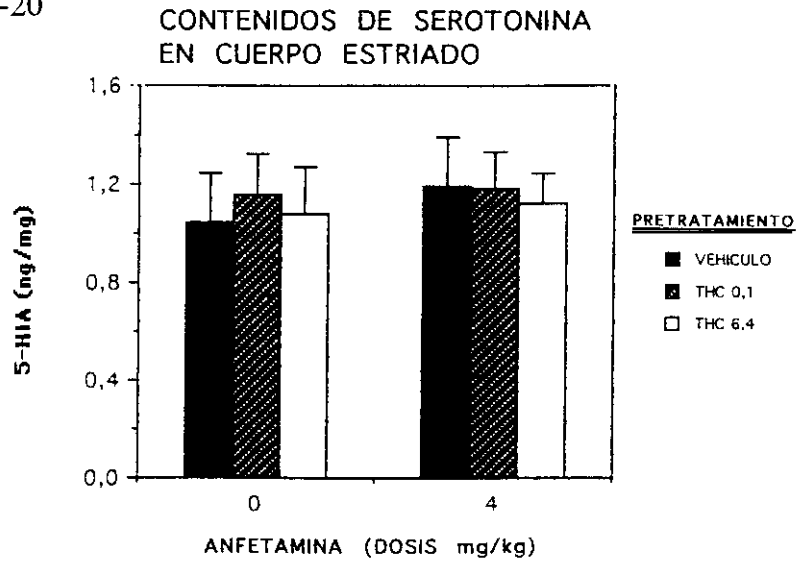


FIG. V-5-21

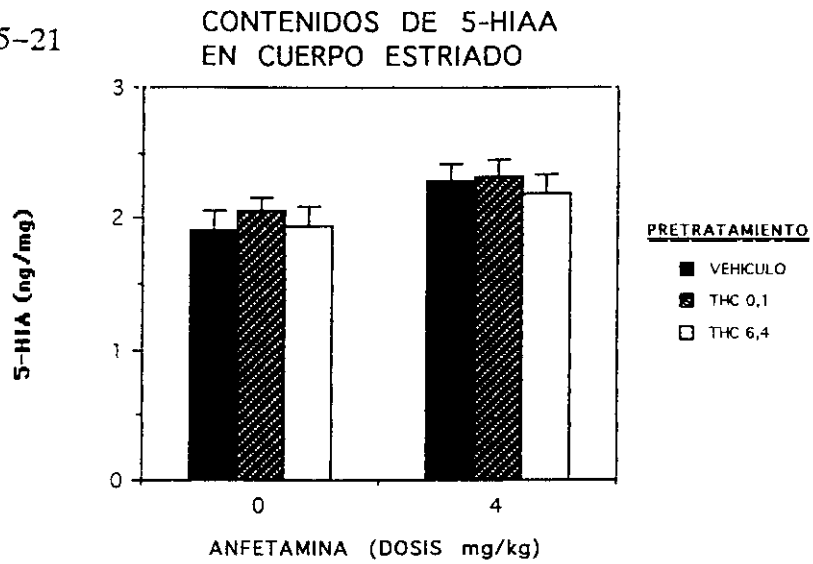


FIG. V-5-22

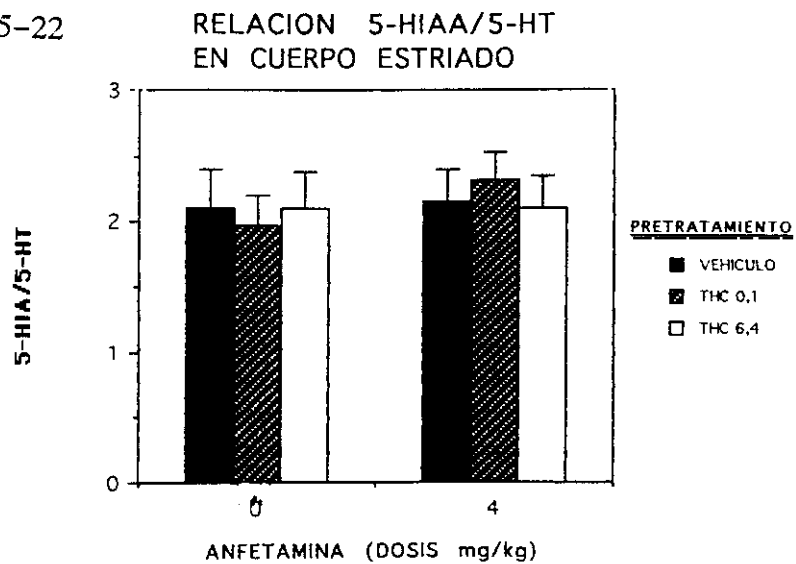


TABLA V-5-VII.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	CONTENIDOS EN DA, DOPAC (ng/mg) y RELACION DOPAC/DA EN EL SISTEMA LIMBICO ANTERIOR. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DOPAC	DA	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (7)	0.45 ±0.08	4.10 ±0.55	0.12 ±0.02
0.1 THC VEHICULO (8)	0.44 ±0.05	4.79 ±0.45	0.10 ±0.01
6.4 THC VEHICULO (8)	0.39 ±0.08	5.62 ±0.94	*0.08 ±0.01
VEHICULO 4 ANFETAMINA (8)	0.27 ±0.03	5.89 ±1.06	*0.05 ±0.006
0.1 THC 4 ANFETAMINA (8)	0.33 ±0.05	5.97 ±1.01	*0.06 ±0.01
6.4 THC 4 ANFETAMINA (8)	0.32 ±0.05	6.77 ±1.03	*0.05 ±0.006

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: $F(2/39)=0.72$, $p=0.49$

DA-ANF: $F(1/39)=4.22$, $p< 0.05$

DA-THC/A: $F(2/39)=0.15$, $p=0.46$

ANOVA DOPAC-THC: $F(2/39)=0.98$, $p=0.38$

DOPAC-ANF: $F(1/39)=5.32$, $p< 0.05$

DOPAC-THC/A: $F(2/39)=0.15$, $p=0.85$

ANOVA DOPAC/DA-THC: $F(2/39)=1.47$, $p=0.2434$

DOPAC/DA-ANF: $F(1/39)=15.83$, $P< 0.0005$

DOPAC/DA-THC/A: $F(2/39)=1.61$, $p=0.2135$

Test de Duncan, tratados-control, * $p< 0.05$.

FIG. V-5-23

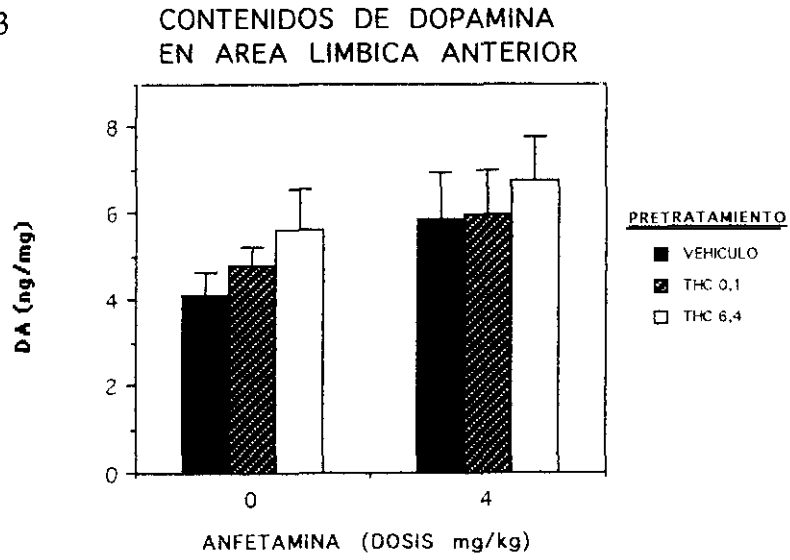


FIG. V-5-24

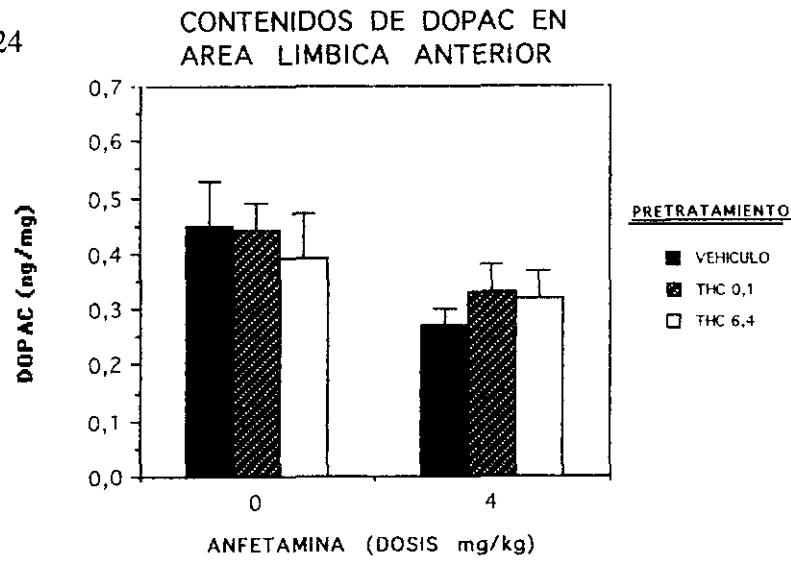


FIG. V-5-25

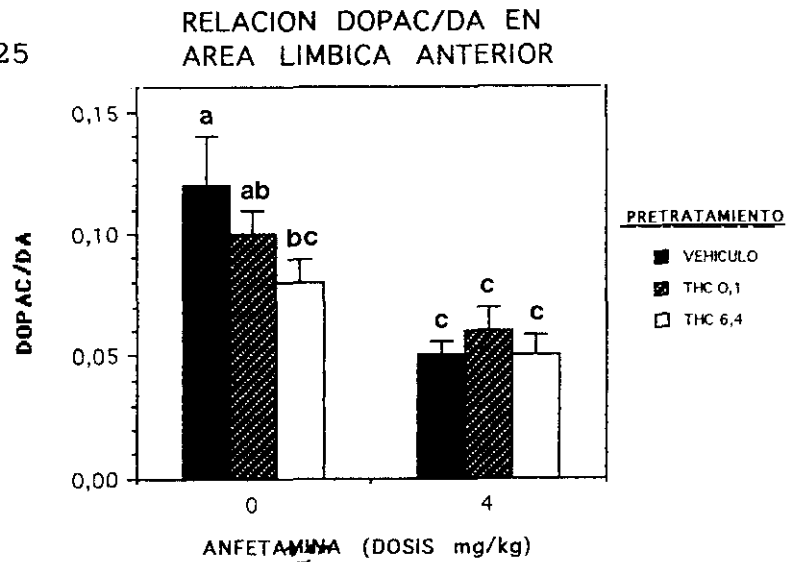


TABLA V-5-VIII.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM (N)	CONTENIDOS EN 5-HT, 5-HIAA (ng/mg) Y RELACION 5-HIAA/5-HT EN EL SISTEMA LIMBICO ANTERIOR. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA		
	5-HT	5-HIAA	5HIAA/5-HT
VEHICULO VEHICULO (7)	1.14 ±0.09	1.72 ±0.09	1.55 ±0.09
0.1 THC VEHICULO (8)	1.33 ±0.12	1.87 ±0.12	1.45 ±0.10
6.4 THC VEHICULO (8)	1.31 ±0.10	1.69 ±0.04	1.34 ±0.12
VEHICULO 4 ANFETAMINA (8)	1.33 ±0.10	1.98 ±0.11	1.52 ±0.10
0.1 THC 4 ANFETAMINA (8)	1.37 ±0.11	1.89 ±0.14	1.41 ±0.09
6.4 THC 4 ANFETAMINA (8)	1.41 ±0.09	1.81 ±0.10	1.33 ±0.10

RESULTADOS

ANOVA 5-HT-THC: $F(2/39)=0.86$, $p=0.4315$

5-HT-ANF: $F(1/39)=1.72$, $p=0.2765$

5-HT-THC/A: $F(2/39)=0.42$, $p=0.6610$

ANOVA 5-HIAA-THC: $F(2/39)=0.95$, $p=0.3967$

5-HIAA-ANF: $F(1/39)=0.53$, $p=0.47$

5-HIAA-THC/A: $F(2/39)=0.88$, $p=0.42$

ANOVA 5-HIAA/5-HT-THC: $F(2/39)=1.98$, $p=0.15$

5-HIAA/5-HT-ANF: $F(1/39)=0.00$, $P=0.97$

5-HIAA/5-HT-THC/A: $F(2/39)=0.04$, $p=0.9577$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$.

FIG. V-5-26

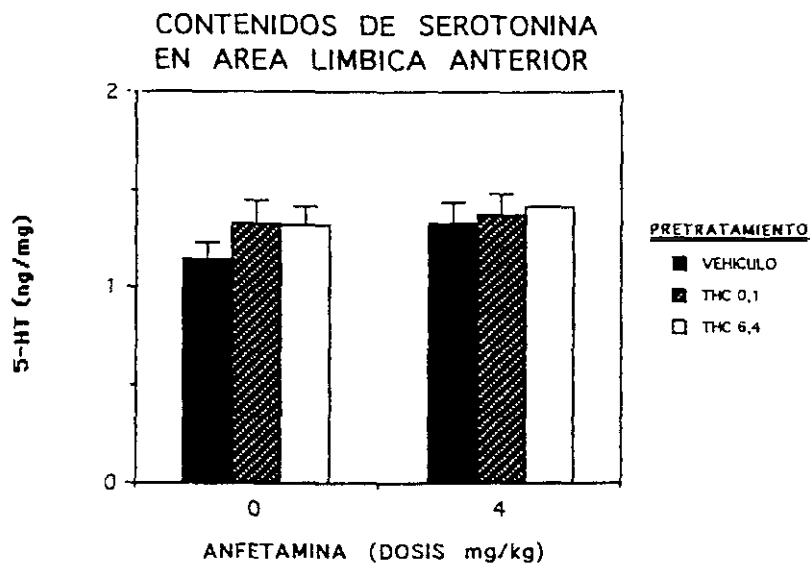


FIG. V-5-27

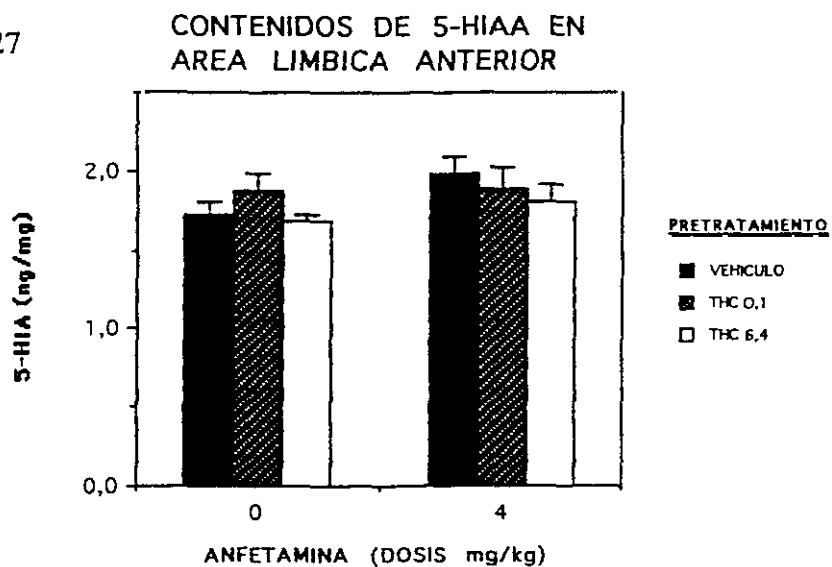
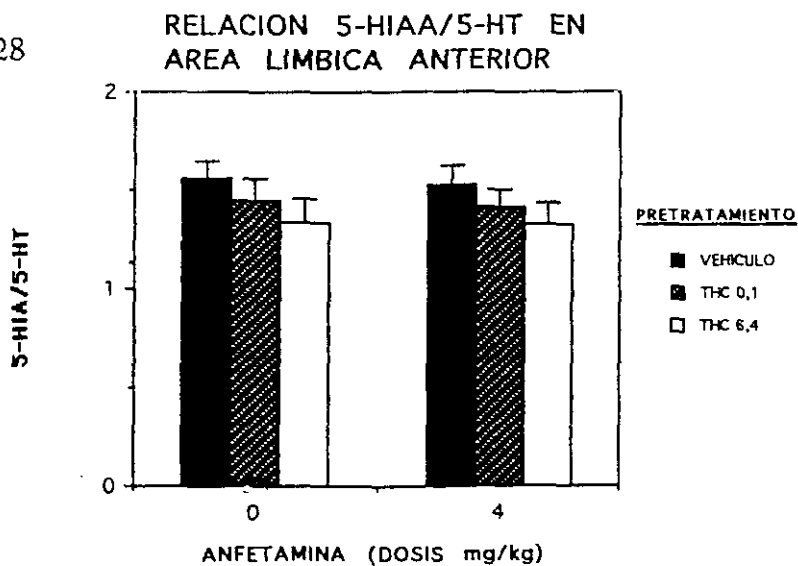


FIG. V-5-28



3. DISCUSION

3.1.- Estudio del comportamiento.

Con el experimento descrito en las páginas precedentes tratábamos de ver si el tratamiento crónico con dosis bajas o altas de THC alteraban la respuesta a la estimulación anfetamínica en el sentido de una potenciación de acuerdo con la hipótesis del aumento del riesgo psicótico. En relación al modelo anfetamínico descrito examinábamos la posible aparición precoz de estereotipias junto o no, con una posible disminución de la actividad motoray exploratoria que indicaría un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA.

Los resultados de los experimentos anteriores mostraban como 4 mg/kg de d-anfetamina produce una activación importante de la actividad motora y exploratoria y comienzan a aparecer algunas estereotipias. Por consiguiente con objeto de ver hasta qué punto un fármaco agudo o crónico estimula la actividad motora o la inhibe o estimula o inhibe las estereotipias inducidas por la anfetamina, la dosis de 4mg/kg de anfetamina resulta la más idónea para demostrar dichos ejemplos. En el presente experimento se estudia precisamente los efectos del tratamiento crónico con dosis bajas (0.1mg/kg) o dosis altas (6.4mg/kg) de *cannabis* durante 14 días sobre la respuesta a 4mg de anfetamina.

En los resultados reflejados en las tablas y gráficas anteriores podemos observar como datos interesantes el hecho de que los efectos estimulador o depresor de las dosis bajas o altas de THC respectivamente, en la situación crónica no son tan aparentes. De hecho apenas existe diferencias en el caso de las dosis bajas de THC en el tratamiento de 14 días

al contrario de lo que sucedía con el experimento mencionado anteriormente cuando se daba durante 7 días. En el caso de las dosis altas (6.4mg/kg) el efecto depresor, aunque menos marcado que en la situación aguda, sigue siendo aparente.

En lo que respecta al efecto del tratamiento crónico con THC sobre la respuesta a 4mg/kg de anfetamina observamos que al contrario de lo que sucedía en la situación aguda no se produce un aumento de la actividad motora inducida por la anfetamina en los animales pretratados con 0.1mg/kg de THC. Mientras que en lo que se refiere a las estereotipias apenas aparecen estereotipias en los animales tratados con el solvente y en los animales tratados con dosis bajas de THC.

En lo que respecta al tratamiento con 6.4mg/kg encontramos que sigue habiendo una potenciación marcada de las estereotipias inducidas por 4mg/kg de anfetamina a la vez que se sigue produciendo una disminución de la actividad exploratoria y motora inducida por 4mg/kg de anfetamina. Estos resultados de las dosis altas de THC en el tratamiento crónico estarían de acuerdo con nuestra hipótesis, de la misma forma que en el experimento anterior con tratamiento agudo, en el sentido de un estrechamiento de los límites y en el sentido de un aumento de las estereotipias y una reducción de la actividad motora exploratoria.

En conclusión, por consiguiente, los resultados observados con el tratamiento crónico con dosis altas estarían de acuerdo con la hipótesis planteada de que el THC produciría un estrechamiento de los límites y que ésto podría estar relacionado con un posible efecto inductor, facilitador de psicosis para el *cannabis* (véase introducción y discusión general).

3.2.- Estudio neuroquímico.

En el caso de la DA, seguramente por las mismas razones que comentábamos en el apartado anterior en la situación aguda, no existen diferencias en la DA estriatal. Sin embargo, en la situación crónica si que aparece un efecto significativo de la anfetamina aumentando el contenido de DA en el SL y produciendo una disminución del metabolito DOPAC de la DA y una disminución del cociente DOPAC/DA. Estos cambios se producen tanto a nivel del CE (con excepción del contenido de DA) como en el SLa y se trata de diferencias observables tanto en el grupo control como en los animales pretratados con THC.

La disminución del DOPAC y DOPAC/DA en el SL y en el CE sugiere un enlentecimiento del turnover de la DA que estaría de acuerdo con unas cifras no modificadas (CE) o aumentadas (SL) de DA. Sin embargo sería necesario conocer las cifras de HVA (metabolito de procedencia fundamentalmente extraneuronal) para poder interpretar correctamente los resultados ya que la d-anfetamina produce un desplazamiento de la DA hacia el espacio sináptico que haría predecir una disminución del DOPAC junto con un aumento del HVA.

En lo que se refiere a la 5-HT encontramos un aumento tanto en el sistema estriatal como en el límbico, que sólo es significativo en el caso del cuerpo estriado en los animales tratados con 4 mg/kg de d-anfetamina. Ello unido a que los niveles del metabolito principal (5-HIAA) no están disminuidos (lo que indicaría un enlentecimiento del turnover) sino si

acaso aumentados (aunque no de forma significativa) podría sugerir un aumento de respuesta serotoninérgica en respuesta a la d-anfetamina. Sin embargo el cociente 5-HIAA/5-HT expresión de dicho turnover no se encuentra modificado. Las diferencias con relación a la situación aguda podría explicarse por el efecto que la manipulación clínica de los animales pueda tener sobre el estatus neuroquímico.

A pesar de las diferencias observadas en algunos de los parámetros neuroquímicos estudiados relativos a la DA y la 5-HT, de la observación de los resultados se puede deducir que no existe un efecto claro del tratamiento del THC en el sentido de una potenciación o inhibición del efecto de 4mg/kg de anfetamina sobre las aminas cerebrales.

Uno de los problemas que nos encontramos en el experimento que estamos analizando se refiere al hecho de que al tratarse de un tratamiento crónico en el cual la última dosis se da en el mismo día del experimento media hora antes de los estudios del comportamiento los resultados que obtenemos se deben a una superposición de los efectos crónicos del *cannabis* con (pretratamiento durante 14 días) con el efecto agudo.

Por ello se planteó la necesidad de estudiar el efecto del tratamiento crónico del THC sobre la curva dosis respuesta a la d-anfetamina 24 horas después de la última dosis de THC para obviar el solapamiento del efecto agudo (véase apartado V-6 a continuación).

**V-6.- EFECTOS DEL δ -9-THC CRONICO, TRAS SU SUSPENSION,
SOBRE LA CURVA ANFETAMINICA (CONDUCTA, DA Y DOPAC).**

1.- MATERIAL Y METODOS.

1.1.- Animales, drogas y pauta de tratamiento.

En el experimento anterior vimos como los efectos más claros se producían con dosis altas de THC (6.4 mg/kg). Sin embargo los resultados reflejaban la superposición de los efectos crónicos del THC (diario durante 14 días) con los efectos agudos (última dosis 30 minutos antes del estudio del comportamiento con respecto a la d-anfetamina) por lo que se plantea el presente experimento utilizando la dosis de THC con efectos más claros (6.4 mg/kg) y haciendo el estudio anfetamínico 24 horas después de la última dosis de THC.

En este trabajo hemos utilizado 60 ratas wistar machos (PANLAB) de 200–225 grs en el momento del estudio. Durante un periodo previo de al menos 15 días, las ratas permanecieron enjauladas por parejas con libre acceso a la comida y al agua, en una habitación con un ciclo de luz invertido (luz de 20 a 8h). Las pruebas se realizaron durante la fase de oscuridad (activa) del ciclo. Para la preparación y administración del δ -9-THC se siguió la misma metodología descrita en el apartado V-2 (pág. 134). La d-anfetamina se obtuvo de Sigma Chemical. Los animales controles recibieron el mismo volumen con el vehículo solvente empleado en las drogas.

Los tratamientos fueron randomizados y el observador ignoraba el tratamiento recibido por cada rata. En total se hicieron dos grandes grupos: el grupo control y el grupo tratados con dosis altas de THC (6.4 mg/kg). Dentro de cada grupo los animales se subdividieron en cinco subgrupos según recibieran las distintas dosis de d-anfetamina (0, 1,

2, 4 ó 8 mg/kg) con objeto de obtener una curva dosis respuesta a la d-anfetamina para cada grupo. Tanto las drogas como los vehículos solventes fueron administrado por vía i.p.

Todos los animales recibieron diariamente cada 24 hora durante 14 días consecutivos, una dosis i.p. de vehículo solvente o 6.4 mg/kg de δ -9-THC según fuese del grupo control o experimental.

El día de la experimentación, 24 horas después de la última dosis de δ -9-THC o solvente, inyectamos a cada rata la dosis correspondiente de d-anfetamina (vehículo solvente, 1, 2, 4 ó 8 mg/kg) según el subgrupo que se tratara y cada animal era colocado inmediatamente en el campo abierto descrito en los experimentos anteriores conservando las mismas condiciones ambientales.

1.2.- Estudio del comportamiento.

Los principales parámetros (actividad exploratoria, actividad motora, actividad estereotipada y no actividad) y la metodología seguida para el estudio han sido descritos anteriormente (apartado V-2, páginas 79 y 80).

1.3.- Estudio neuroquímico.

Mediante el sistema HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Presión) con detector electroquímico, se determinaron las concentraciones de DA y su metabolito DOPAC en el CE y en el SLa de los cerebros de las ratas cuyo comportamiento habíamos estudiado previamente.

1.3.1.- Obtención de las muestras.

Los animales fueron sacrificados por decapitación 80 minutos después de serles administrada la droga correspondiente y sus cerebros se congelaban inmediatamente a -70° para su posterior estudio bioquímico.

1.3.2.- Determinación de DA y DOPAC mediante HPLC.

Se emplearon el material y métodos descritos previamente (páginas 175-178).

2.- RESULTADOS.

2.1.- ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO.

2.1.1.- Actividad exploratoria.

Los resultados, recogidos en la tabla V-6-I, indican un claro efecto dependiente de la dosis de d-anfetamina, $F(39/198)=5.98$, $p < 0.0001$ de forma que la actividad exploratoria organizada aumenta con las dosis de d-anfetamina, alcanzando el máximo con la dosis de 4 mg/kg (ver tabla V-6-I, figuras V-6-1 a V-6-5).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/198)=13.36$, $p < 0.00001$.

En cambio no observamos un efecto significativo del δ -9-THC, $F(39/198)=1.30$, $p = 0.2558$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.43$, $p=0.7286$.

No existe interacción d-anfetamina-tiempo, $F(39/198)=0.35$, $p=0.9970$.

No existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(39/198)=1.24$, $p=0.2968$.

Por último, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.14$, $p=0.9998$.

Si existe un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de la actividad exploratoria $F(9/50)=2.15$, $p < 0.05$ (ver tabla V-6-I y fig. V-6-21).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre si (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-6-I, y con letras en fig. V-6-21 (para una $p < 0.05$).

2.1.2.- Actividad motora (Actividad exploratoria + locomoción)

Los resultados, resumidos en la tabla V-6-II, indican un claro efecto dependiente de la dosis de d-anfetamina, $F(39/198)=10.92$, $p < 0.00001$ de forma que la actividad motora aumenta con las dosis de d-anfetamina, alcanzando el máximo con la dosis de 4 mg/kg (ver tabla V-6-II, figuras V-6-6 a V-6-10).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/198)=11.91$, $p < 0.00001$.

En cambio el efecto del δ -9-THC no llega a alcanzar significatividad estadística, $F(39/198)=2.91$, $p = 0.089$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.61$, $p= 0.6087$.

No existe interacción d-anfetamina-tiempo, $F(39/198)=1.50$, $p=0.1380$.

No existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(39/198)=0.98$, $p=0.4181$.

Por último, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.78$, $p=0.6737$.

Si observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de actividad motora $F(9/50)=3.76$, $p< 0.005$ (ver tabla V-6-II y fig. V-6-22).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-6-II, y con letras en la fig. V-6-22 (para una $p< 0.05$).

2.1.3.- Actividad estereotipada.

Los resultados, resumidos en la tabla V-6-III, indican un claro efecto dependiente de la dosis de d-anfetamina, $F(39/198)=157.69$, $p< 0.00001$ de forma que la actividad estereotipada aumenta con las dosis de d-anfetamina, alcanzando el máximo con la dosis de 8 mg/kg (ver tabla V-6-III, figuras V-6-11 a V-6-15).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/198)=28.58$, $p < 0.00001$.

Existe interacción dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(39/198)=2.95$, $p < 0.05$.

Observamos interacción d-anfetamina-tiempo, $F(39/198)=22.62$, $p < 0.0001$.

En cambio no observamos un efecto dependiente del δ -9-THC, $F(39/198)=0.13$, $p = 0.7144$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.48$, $p = 0.69$.

Por último, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.64$, $p = 0.8019$.

Si observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de actividad estereotipada, $F(9/50)=42.75$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-6-III y fig V-6-23).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre si (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-6-III, y con letras en fig. V-6-23 (para una $p < 0.05$).

2.1.4.- No actividad (en segundos)

Los resultados, recogidos en la tabla V-6-IV, indican un claro efecto dependiente de la dosis de d-anfetamina, $F(39/198)=34.82$, $p < 0.00001$ de forma que la no actividad disminuye con las dosis de d-anfetamina, alcanzando el mínimo con dosis de 8 mg/kg (ver tabla V-6-IV, figuras V-6-16 a V-6-20).

También observamos un claro efecto dependiente del tiempo $F(39/198)=6.78$, $p < 0.00001$.

Existe interacción entre las dosis δ -9-THC-d-anfetamina, $F(39/198)=3.28$, $p < 0.05$.

Observamos interacción d-anfetamina-tiempo, $F(39/198)=3.68$, $p < 0.0001$.

En cambio no observamos un efecto dependiente del δ -9-THC, $F(39/198)=3.19$, $p = 0.0758$.

No observamos interacción δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.61$, $p = 0.6115$.

Por último, tampoco observamos interacción d-anfetamina- δ -9-THC-tiempo, $F(39/198)=0.45$, $p = 0.9399$.

Si observamos un efecto dependiente de la dosis respecto a los valores totales de no actividad, $F(9/50)=10.26$, $p < 0.0001$ (ver tabla V-6-IV y figura V-6-24).

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre si (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-6-IV, y con letras en la figura V-6-24 (para una $p < 0.05$).

TABLA V-6-I.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD EXPLORATORIA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (6)	60.66 ±5.10	16 ±4.9	10.33 ±3.17	12.83 ±5.34	99.83 ±10.78
VEHICULO- 1 ANFETAMINA (6)	61.66 ±6.56	7.16 ±3.11	20 ±6.11	23.15 ±11.67	112.0 ±18.48
VEHICULO- 2 ANFETAMINA (6)	49.5 ±10.83	32.5 ±12.53	33.66 ±11.33	28.16 ±7.13	143.83 ±37.38
VEHICULO- 4 ANFETAMINA (6)	47.33 ±11.07	31.16 ±11.01	48.5 13.06	35.33 ±10.85	162.33 ±41.38
VEHICULO- 8 ANFETAMINA (6)	40 ±7.18	11 ±3.9	9.5 4.89	1.83 ±1.83	62.33 ±9.59
6.4 THC- VEHICULO (6)	46 ±7.66	11.66 ±5.78	7.5 ±3.93	5.33 ±2.94	70.5 ±10.88
6.4 THC- 1 ANFETAMINA (6)	45.17 ±3.46	26.16 ±4.96	21.83 ±4.96	13.66 ±4.16	106.83 ±12.9
6.4 THC- 2 ANFETAMINA (6)	57.83 ±13.67	43.66 ±10.28	39.5 ±15.36	34.33 ±13.87	*175.33 ±47.51
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (6)	87.16 ±11.12	41.66 ±12.28	40.16 ±17.16	35.5 ±0.34	*204.0 ±42.2
6.4 THC- 8 ANFETAMINA (6)	57.5 ±10.39	53.83 ±18.93	37.5 ±19.62	19.33 ±14.75	168.16 ±53.15

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, $F(39,198)=5.98$, $p<0.0001$
ANOVA TIEMPO, $F(39,198)=13.36$, $p<0.00001$
ANOVA DOSIS THC, $F(39,198)=1.30$, $p=0.2558$
INTERACCION THC-TIEMPO, $F(39,198)=0.43$, $p=0.7286$
INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, $F(39,198)=0.35$, $p=0.9770$
INTERACCION ANFETAMINA-THC, $F(39,198)=1.24$, $p=0.2968$
INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, $F(39,198)=0.14$, $p=0.9998$
ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(9,50)=2.15$, $p<0.05$
Test de Duncan, tratados-control, * $p<0.05$

FIG. V-6-1

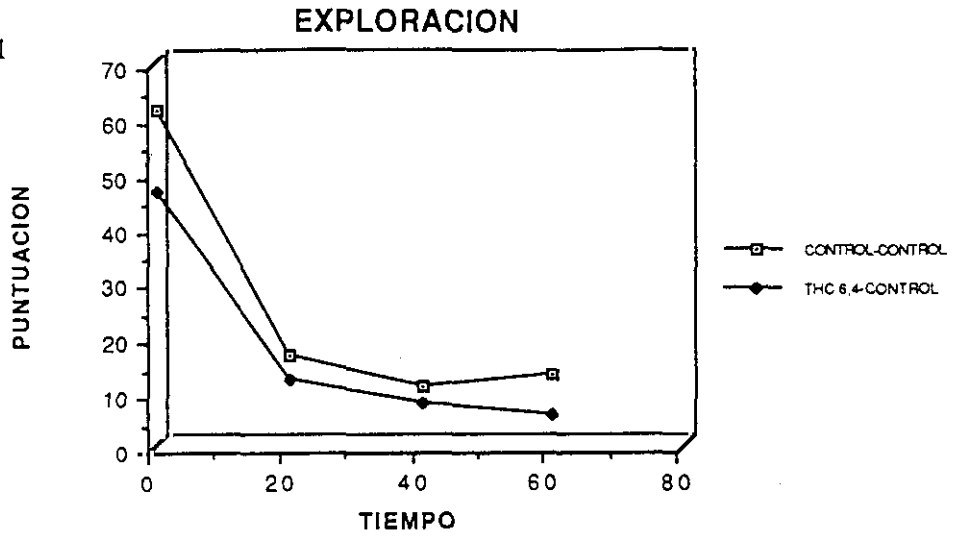


FIG. V-6-2

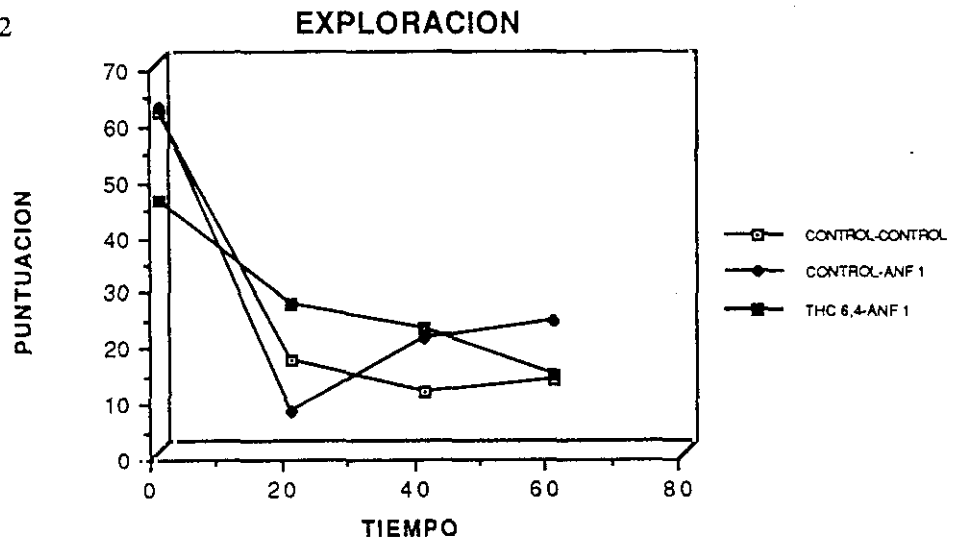


FIG. V-6-3

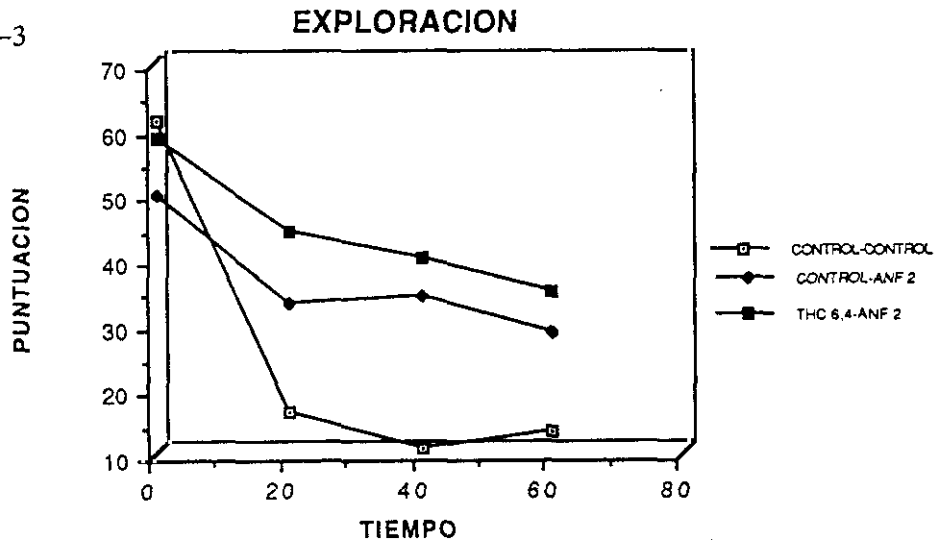


FIG. V-6-4

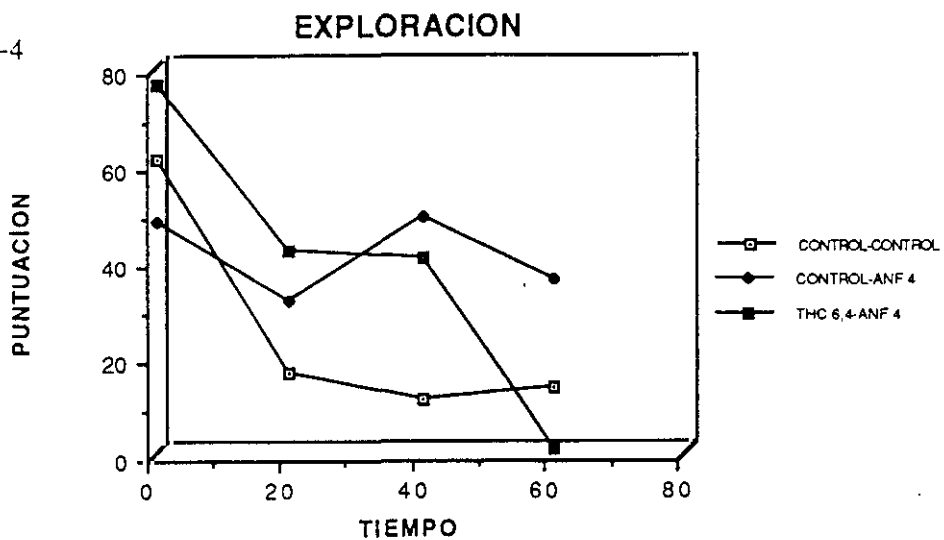


FIG. V-6-5

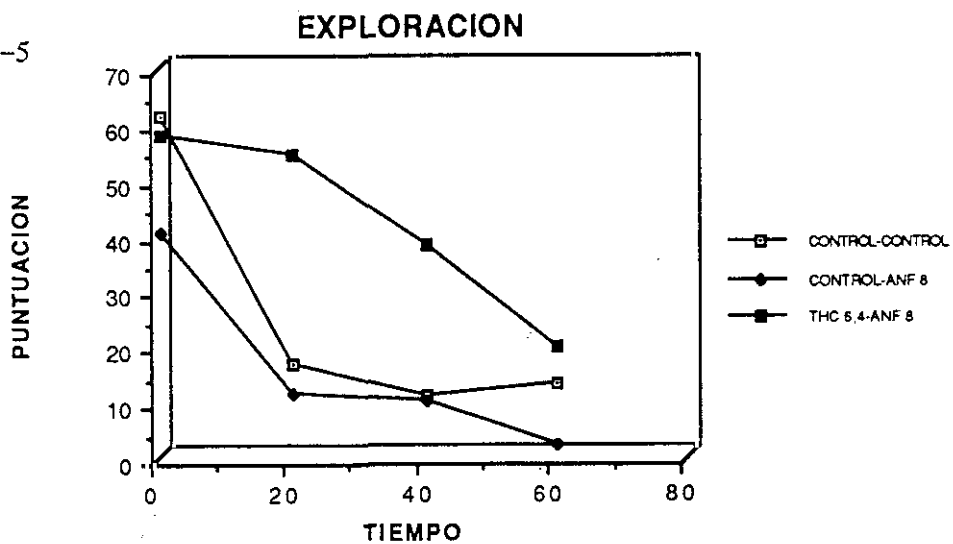


TABLA V-6-II.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD MOTORA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (6)	132.33 ±10.66	28 ±8.74	18.66 ±6.05	19.66 ±8.90	198.66 ±21.90
VEHICULO- 1 ANFETAMINA (6)	141.66 ±14.80	17 ±7.11	38.66 ±14.75	42.83 ±24.77	240.16 ±44.44
VEHICULO- 2 ANFETAMINA (6)	119.33 ±20.02	71 ±19.56	88 ±17.38	65.5 ±17.84	344.33 ±64.75
VEHICULO- 4 ANFETAMINA (6)	110.16 ±18.64	80.23 ±23.62	113.83 ±32.47	88.66 ±37.78	392.67 ±100.71
VEHICULO- 8 ANFETAMINA (6)	112.66 ±7.31	46.5 ±9.63	18.33 ±9.27	4.33 ±2.69	181.93 ±18.48
6.4 THC- VEHICULO. (6)	104.33 ±12.13	22 ±11.67	11.33 ±6	7.83 ±5.24	145.5 ±21.7
6.4 THC- 1 ANFETAMINA (6)	124.33 ±6.63	75.16 ±17.19	57.16 ±10.69	36.66 ±9.68	293.33 ±26.78
6.4 THC- 2 ANFETAMINA (6)	127.16 ±29.79	100.5 ±19.26	116.66 ±24.12	87.66 ±25.36	432.84 ±84.41
6.4 THC- 4 ANFETAMINA (6)	157.83 ±17.24	97.5 ±13.68	122.16 ±27.8	*163.83 ±54.48	*540.5 ±93.32
6.4 THC- 8 ANFETAMINA (6)	142.23 ±16.57	124.83 ±36.09	83.33 ±33.66	44.33 ±29.86	395.0 ±91.12

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, F(39,198)=10.92, p< 0.00001

ANOVA TIEMPO, F(39,198)=11.91, p<0.00001

ANOVA DOSIS THC, F(39,198)=2.91, p= 0.089

INTERACCION THC-ANFETAMINA, F(39,198)=0.98, p=0.4181

INTERACCION THC-TIEMPO, F(39,198)=0.61, p=0.6087

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(39,198)=1.50, p=0.1380

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(39,198)=0.78, p=0.6737

ANOVA DOSIS- VALORES TOTALES, F(9,50)=3.76, p< 0.005

Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-6-6

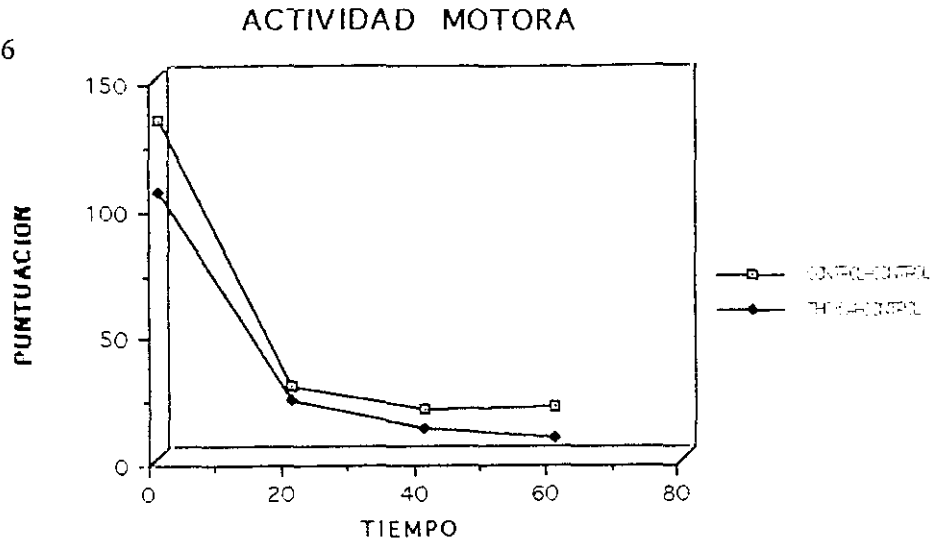


FIG. V-6-7

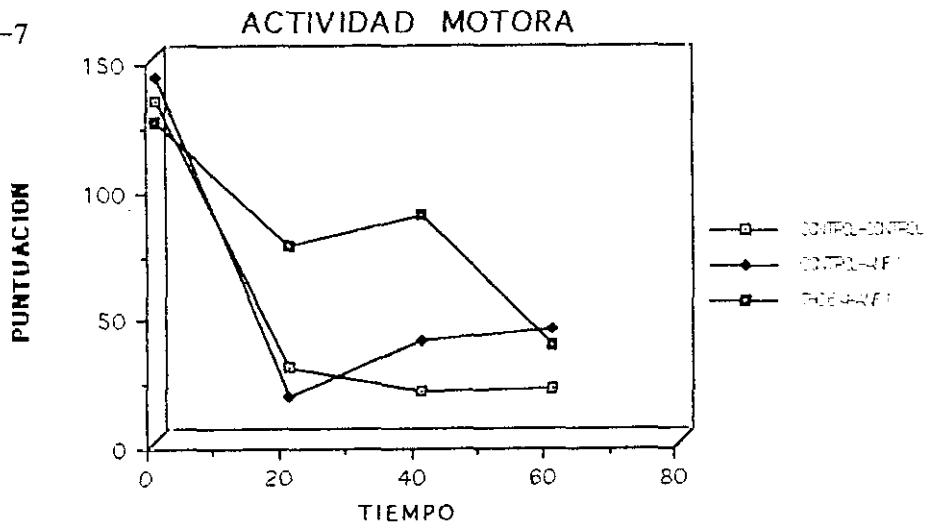


FIG. V-6-8

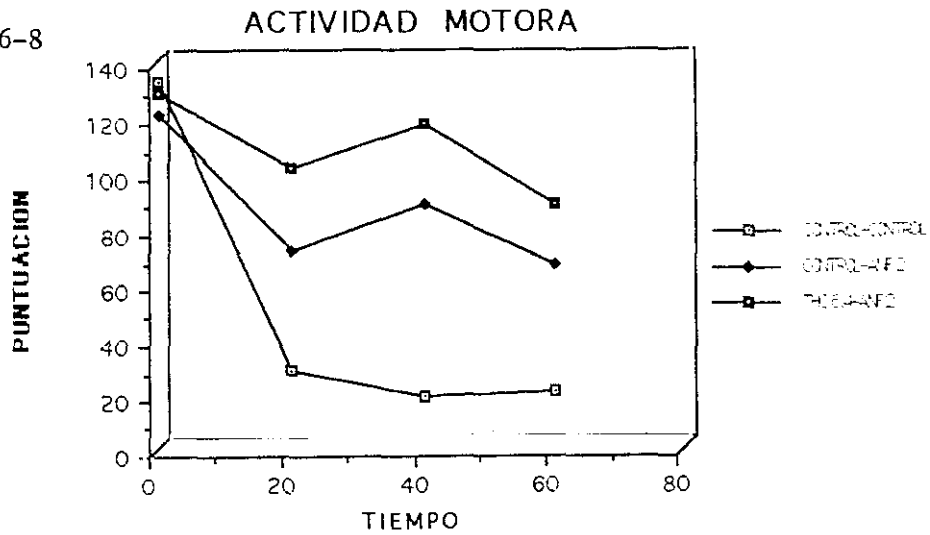


FIG. V-6-9

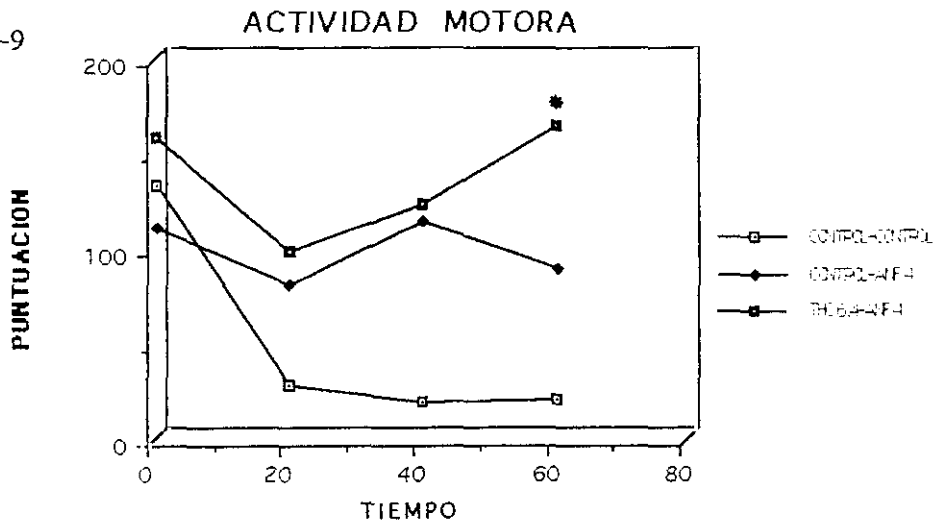


FIG. V-6-10

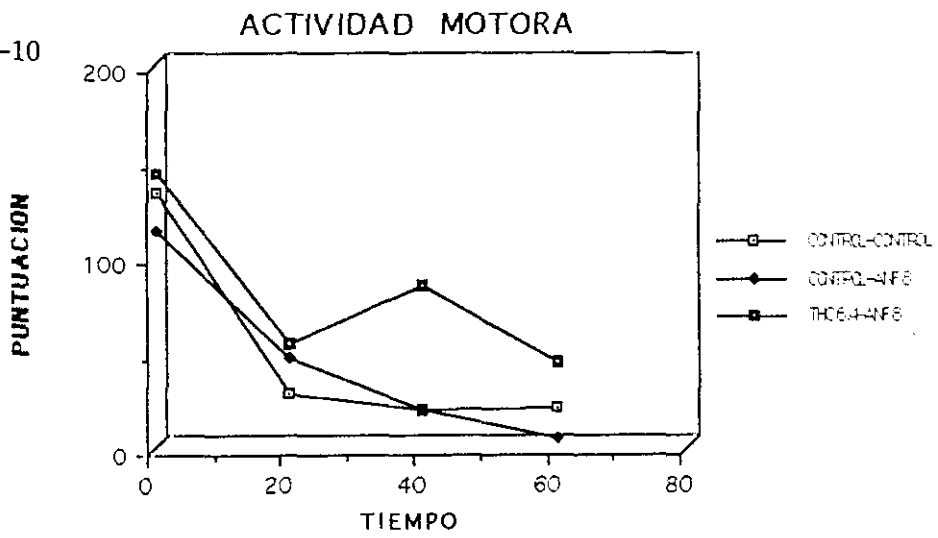


TABLA V-6-III.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	ACTIVIDAD ESTEREOTIPADA EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTALES. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (6)	0.33 ±0.33	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.33 ±0.33
VEHICULO- 1 ANFETA. (6)	0 ±0	0 ±0	0.16 ±0.16	0 ±0	0.16 ±0.16
VEHICULO- 2 ANFETA. (6)	1 ±0.63	0.16 ±0.16	0.16 ±0.16	0 ±0	1.33 ±0.84
VEHICULO- 4 ANFETA. (6)	0 ±0	0.33 ±0.21	1 ±0.81	2 ±1.81	3.83 ±2.56
VEHICULO- 8 ANFETA. (6)	0.16 ±0.16	*137 ±21.77	*198.33 ±18.89	*233.5 ±2.34	*569.0 ±37.96
6.4 THC- VEHICULO. (6)	0.33 ±0.33	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0.33 ±0.33
6.4 THC- 1 ANFETA. (6)	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0	0 ±0
6.4 THC- 2 ANFETA. (6)	2.66 ±1.92	0.3 ±0.3	0 ±0	0 ±0	3 ±2.25
6.4 THC- 4 ANFETA. (6)	0.5 ±0.34	1.83 ±1.44	30.33 ±22.92	42.82 ±29.71	75.70 ±51.50
6.4 THC- 8 ANFETA. (6)	0 ±0	*83 ±41.3	*168 ±31.24	*220.66 ±27.64	*471.66 ±83.36

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, $F(39,198)=157.69$, $p < 0.00001$

ANOVA TIEMPO, $F(39,198)=28.58$, $p < 0.00001$

INTERACCION THC-ANFETAMINA, $F(39,198)=2.95$, $p < 0.05$

INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, $F(39,198)=22.62$, $p < 0.0001$

ANOVA DOSIS THC, $F(39,198)=0.13$, $p=0.7144$

INTERACCION THC-TIEMPO, $F(39,198)=0.48$, $p=0.69$

INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, $F(39,198)=0.64$, $p=0.8019$

ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, $F(9,50)=42.75$, $p < 0.0001$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$

FIG. V-6-11

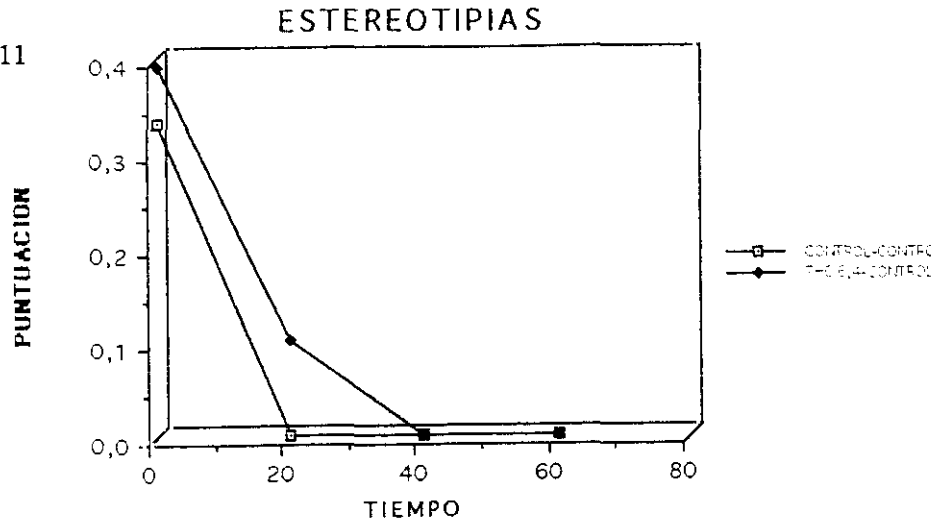


FIG. V-6-12

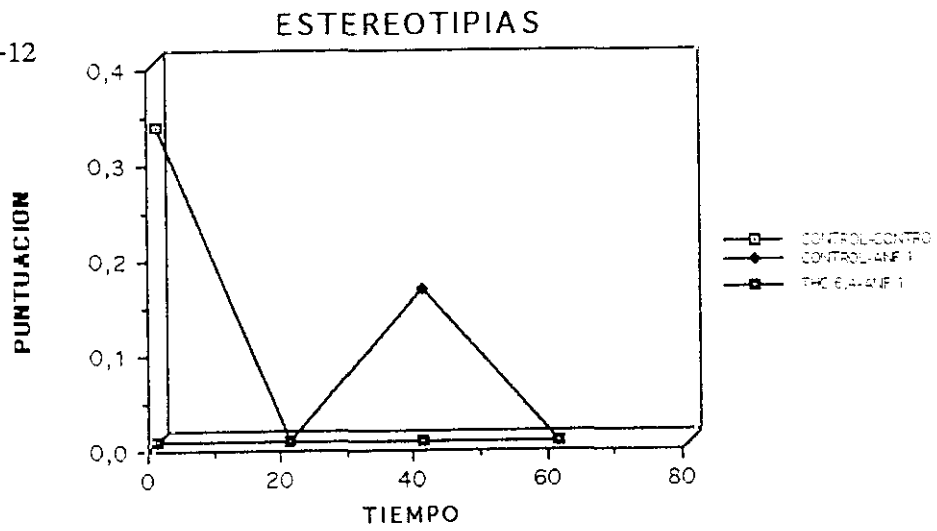


FIG. V-6-13

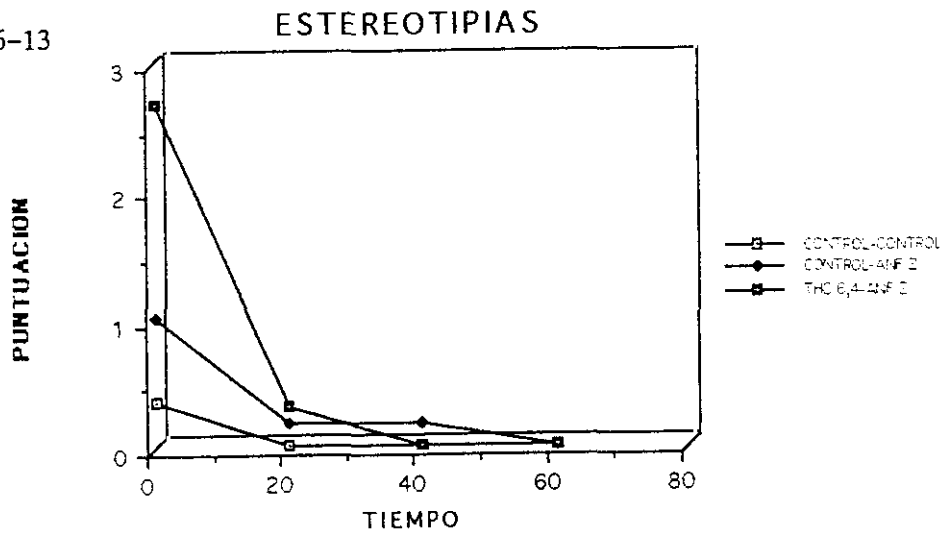


FIG. V-6-14

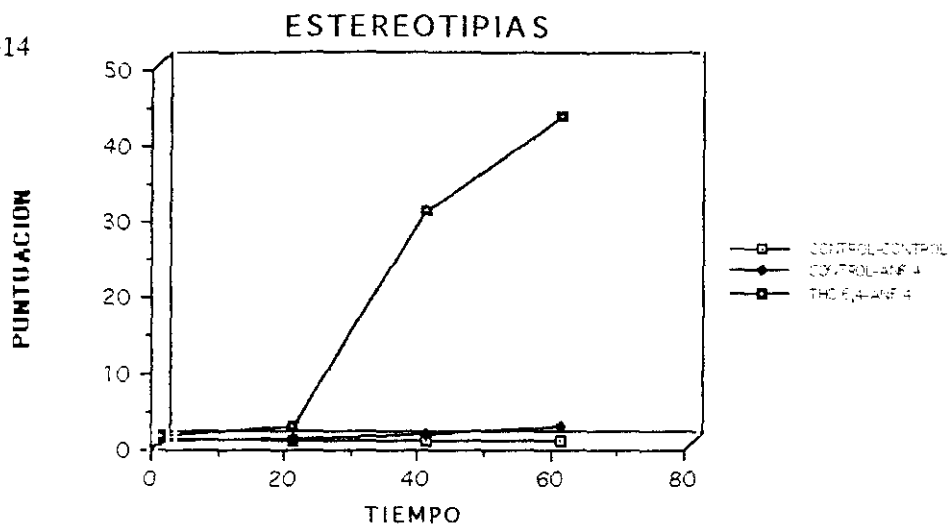


FIG. V-6-15

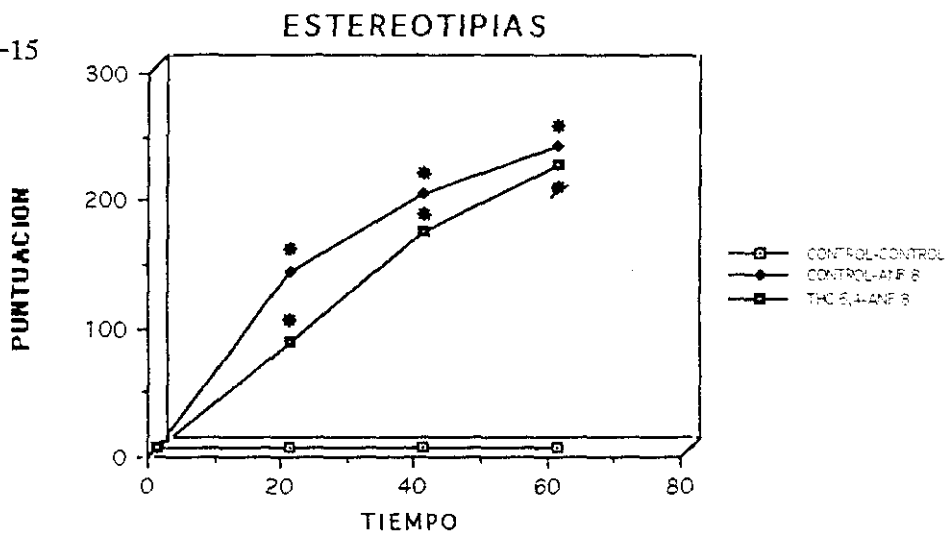


TABLA V-6-IV.

DOSIS mg/kg THC/ANFETAM. (N)	NO ACTIVIDAD (EN SEGUNDOS) EN CADA PERIODO DE TIEMPO Y TOTAL. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.				
	T1	T2	T3	T4	TOTALES
VEHICULO- VEHICULO. (6)	37.33 ±6.73	165.83 ±21.53	190.66 ±17.5	172.83 ±26.73	566.17 ±42.76
VEHICULO- 1 ANFETA. (6)	50 ±14.17	201.66 ±13.77	201.66 ±13.75	170.5 ±29.40	623.83 ±62.61
VEHICULO- 2 ANFETA. (6)	55.33 ±18.62	111 ±27.67	*89 ±19.49	116.83 ±33.64	372.17 ±87.73
VEHICULO- 4 ANFETA. (6)	76.66 ±23.33	104.83 ±28.43	*84.33 ±35.91	94.66 ±36.64	360.5 ±110.62
VEHICULO- 8 ANFETA. (6)	40 ±7.97	*0 ±0	*11.66 ±11.46	*0.33 ±0.33	*52.0 ±11.46
6.4 THC- VEHICULO. (6)	74.16 ±19.07	174.83 ±34.14	200.66 ±19.49	205.83 ±18.80	655.5 ±53.94
6.4 THC- 1 ANFETA. (6)	72.16 ±9.14	106.66 ±25.66	142 ±17.88	160 ±22.87	480.6 ±56.99
6.4 THC- 2 ANFETA. (6)	66.87 ±28.12	*77.66 ±22.74	*80.33 ±24.80	121.16 ±36.97	346.0 ±94.76
6.4 THC- 4 ANFETA. (6)	27.5 ±12.44	*43.33 ±14.78	*46.33 ±34.0	44.66 ±34.09	*161.83 ±74.23
6.4 THC- 8 ANFETA. (6)	42.83 ±19.05	*2.33 ±0.84	*1.16 ±0.74	*0 ±0	*46.33 ±19.24

RESULTADOS.

ANOVA DOSIS ANFETAMINA, F(39,198)=34.83, p< 0.00001
 ANOVA TIEMPO, F(39,198)=6.78, p< 0.0005
 INTERACCION ANFETAMINA-TIEMPO, F(39,198)=3.68, p< 0.0001
 INTERACCION ANFETAMINA-THC, F(39,198)=3.28, p< 0.05
 ANOVA DOSIS-THC, F(39,198)=3.19, p=0.0758
 INTERACCION THC-TIEMPO, F(39,198)=0.61, p=0.6115
 INTERACCION THC-ANFETAMINA-TIEMPO, F(39,198)=0.45, p=0.9399
 ANOVA DOSIS-VALORES TOTALES, F(9,50)=10.26, p< 0.0001
 Test de Duncan, tratados-control, * p< 0.05

FIG. V-6-16

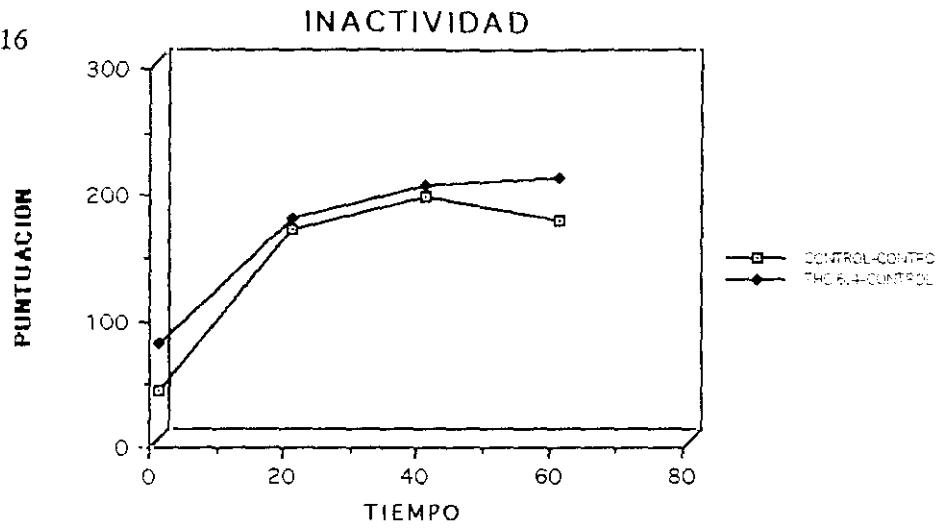


FIG. V-6-17

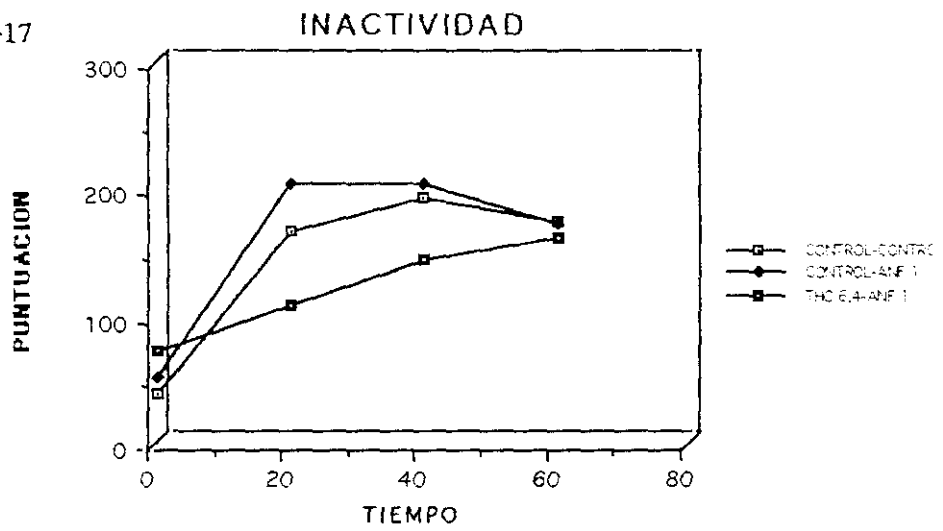


FIG. V-6-18

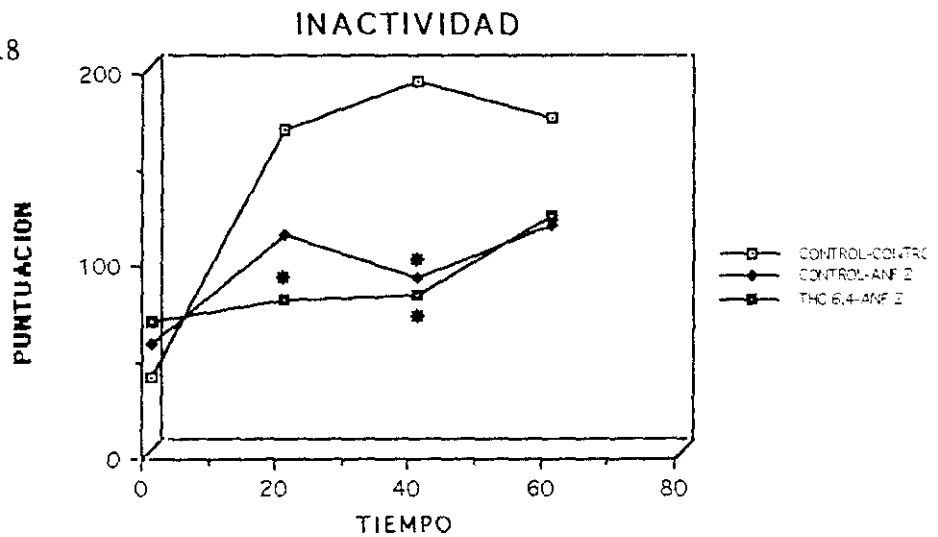


FIG. V-6-19

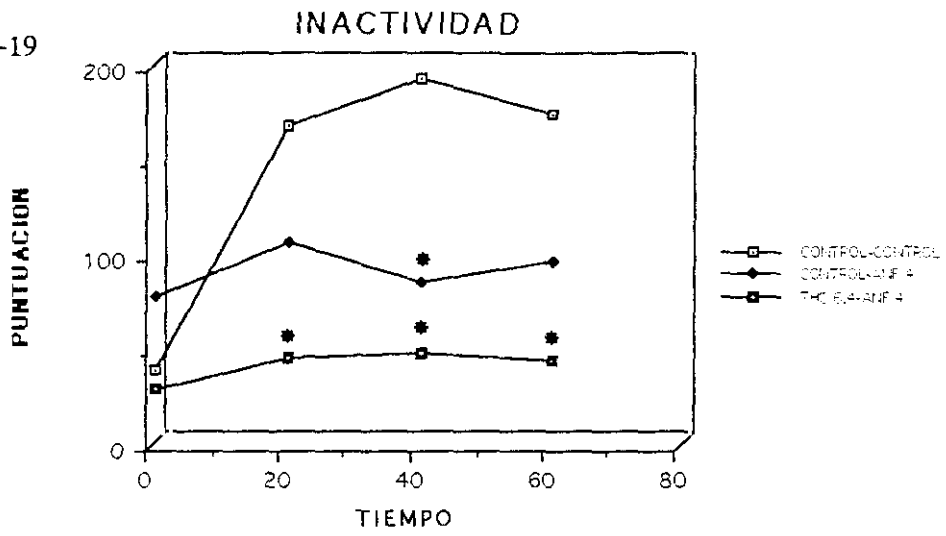


FIG. V-6-20

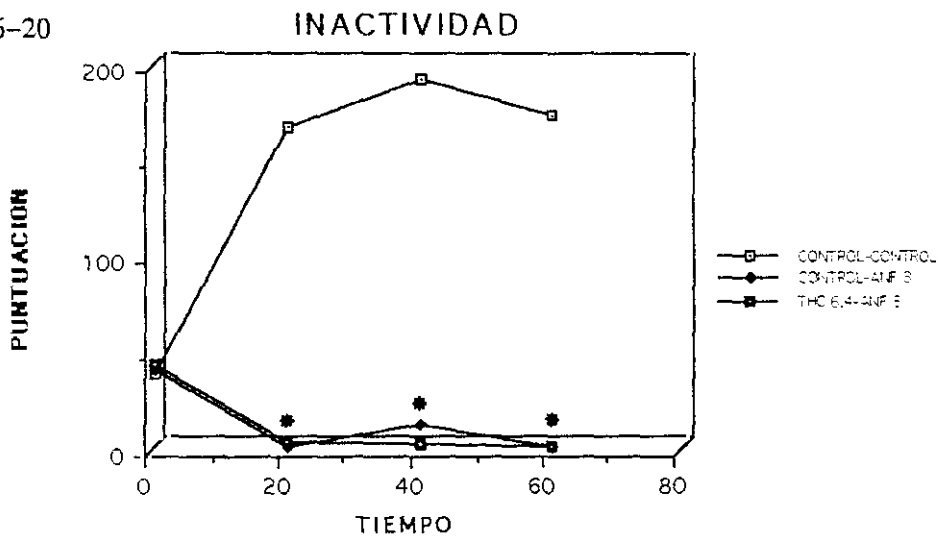


FIG. V-6-21

ACTIVIDAD MOTORA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

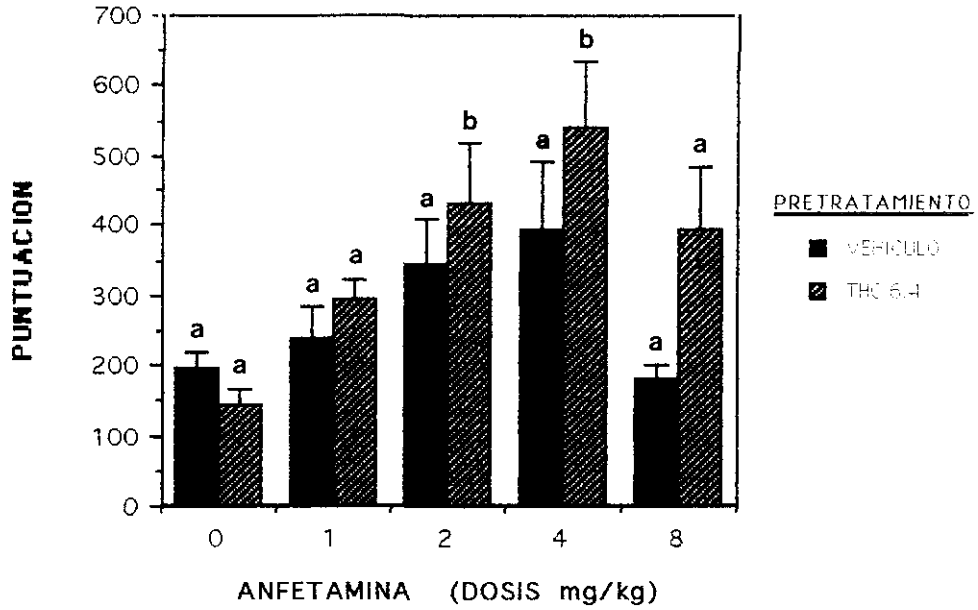


FIG. V-6-22

ACTIVIDAD EXPLORATORIA TOTAL
EN LA PRIMERA HORA

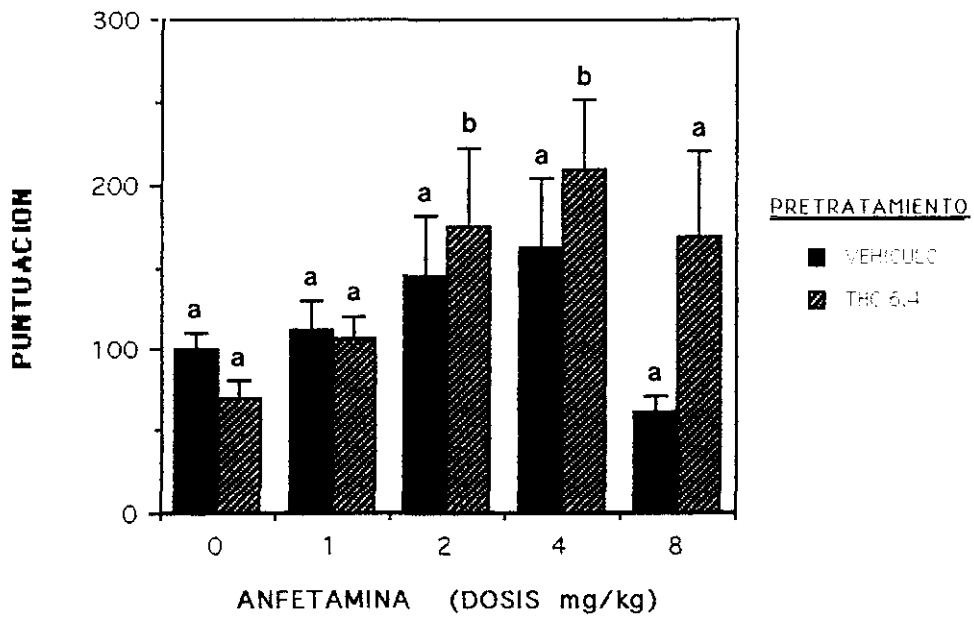


FIG. V-6-23

ESTEREOTIPIAS TOTALES
EN LA PRIMERA HORA

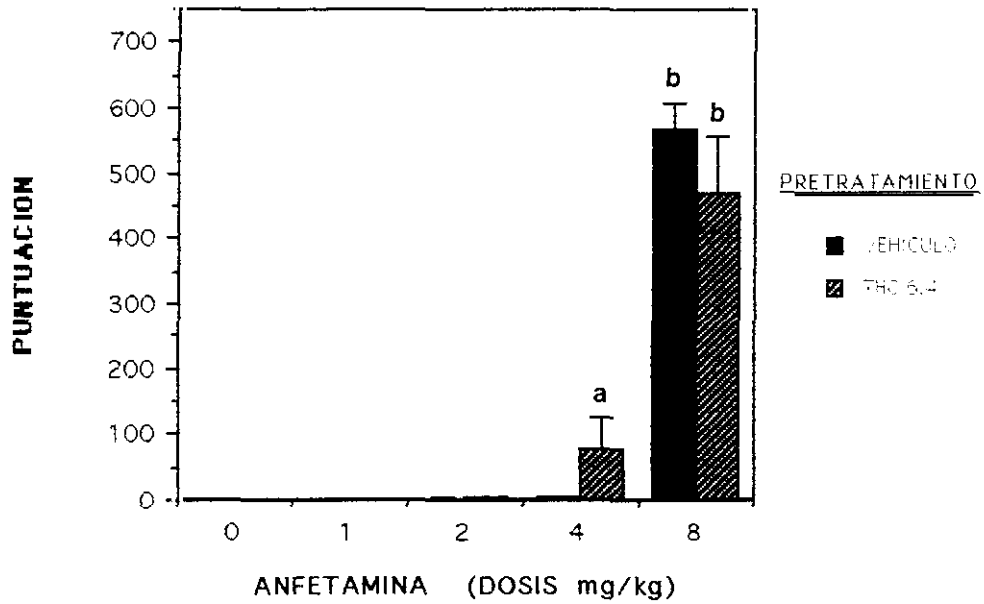
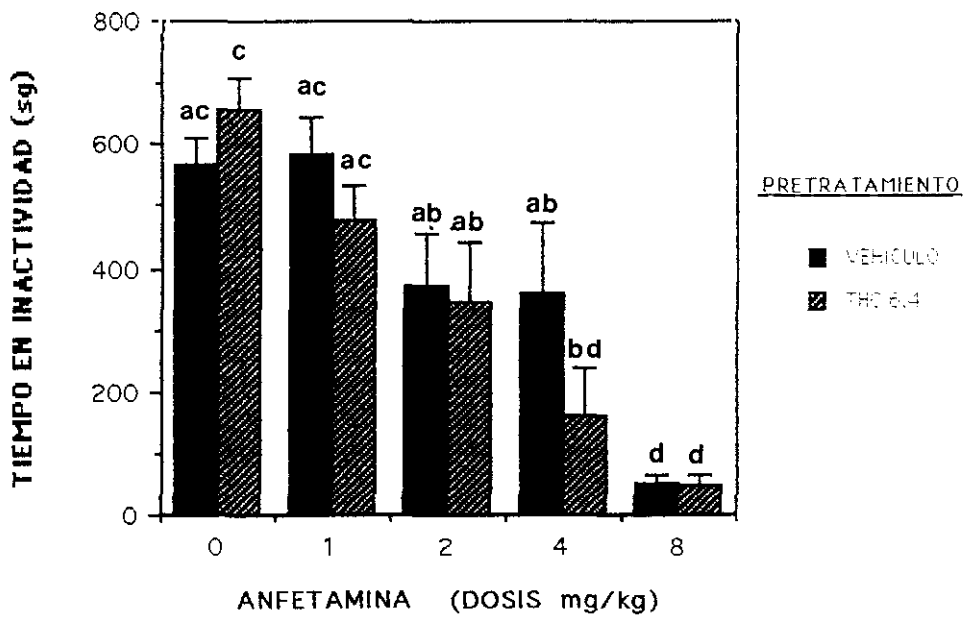


FIG. V-6-24

INACTIVIDAD TOTAL
EN LA PRIMERA HORA



2.2- ESTUDIO NEUROQUÍMICO.

2.2.1.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema estriado.

Los resultados se hallan recogidos en la tabla V-6-V.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de las dosis respecto a la variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el SE. (ver tabla V-6-V, figuras V-6-25 a V-6-27).

Existe un efecto significativo de la d-anfetamina, $F(4/43)=3.73$, $p < 0.05$, respecto a la DA. En cambio, no observamos un efecto significativo del THC, $F(1/43)=1.90$, $p=0.30$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(4/43)=0.39$, $p=0.81$, respecto a la misma variable.

Existe también un efecto significativo de la d-anfetamina, $F(4/43)=18.86$, $p < 0.00001$, respecto al DOPAC. Por el contrario no observamos un efecto significativo del THC, $F(1/43)=0.66$, $p=0.42$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(4/43)=0.71$, $p=0.5929$ respecto a la misma variable.

Igualmente encontramos un efecto significativo de la d-anfetamina $F(4/43)=32.87$, $p < 0.00001$ respecto al cociente DOPAC/DA. No observamos un efecto significativo de la THC, $F(1/43)=0.000$, $p=0.9893$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(4,43)=0.57$, $p=0.6888$ respecto a la misma variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control), los resultados se muestran con un asterisco (*) en la tabla V-6-V, y con letras en las figuras V-6-25 a V-6-27 (para una $p < 0.05$).

2.2.2.- Contenidos de DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el sistema límbico anterior.

Los resultados se hallan resumidos en la tabla V-6-VI.

Se aplicó un análisis de la varianza para estudiar el efecto de las dosis respecto a la variables DA, DOPAC y relación DOPAC/DA en el SLa. (ver tabla V-6-VI y figuras V-6-28 a V-6-30).

No existen efectos significativos del THC, $F(1/43)=0.16$, $p=0.6911$, de la d-anfetamina, $F(4,43)=0.89$, $p=0.4796$, ni tampoco existe interacción d-anfetamina-THC, $F(4,43)=0.37$, $p=0.8257$, respecto a la DA.

Existe un efecto significativo de la d-anfetamina, $F(4,43)=7.12$, $p < 0.0005$ respecto de la variable DOPAC. En cambio no observamos un efecto del THC, $F(1/43)=0.24$, $p=0.62$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(4,43)=0.61$, $p=0.66$ para la misma variable.

Existe un efecto significativo de la d-anfetamina $F(4/43)=14.16$, $p < 0.00001$ respecto al cociente DOPAC/DA. Sin embargo no encontramos un efecto del THC, $F(1/43)=0.02$,

$p=0.89$, ni interacción d-anfetamina-THC, $F(4/43)=1.05$, $p=0.39$ respecto a la misma variable.

Posteriormente aplicamos el test de Duncan para comparar grupos específicos entre sí (tratados-control); los resultados se expresan con un asterisco (*) en la tabla V-6-VI y con letras en las figuras V-6-28 a V-6-30 (para una $p < 0.05$).

TABLA V-6-V.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS EN DA, DOPAC (ng/mg) Y RELACION DOPAC/DA EN CUERPO ESTRIADO.MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DA	DOPAC	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (6)	10.03 ±0.46	1.21 ±0.06	0.121 ±0.006
VEHICULO 1 ANFETAMINA (6)	*11.88 ±0.53	1.11 ±0.06	*0.096 ±0.009
VEHICULO 2 ANFETAMINA (6)	11.27 ±0.47	*0.80 ±0.04	*0.072 ±0.004
VEHICULO 4 ANFETAMINA (6)	*12.65 ±0.62	*0.66 ±0.04	*0.053 ±0.003
VEHICULO 8 ANFETAMINA (6)	*12.40 ±0.85	*0.47 ±0.06	*0.038 ±0.002
6.4 THC VEHICULO (6)	10.01 ±0.32	1.19 ±0.120	0.119 ±0.013
6.4 THC 1 ANFETAMINA (6)	*12.49 ±1.01	1.01 ±0.13	*0.083 ±0.008
6.4 THC 2 ANFETAMINA (6)	*13.07 ±0.68	1.04 ±0.13	*0.080 ±0.009
6.4 THC 4 ANFETAMINA (6)	*12.80 ±1.12	*0.7 ±0.04	*0.056 ±0.004
6.4 THC 8 ANFETAMINA (6)	*12.96 ±1.06	*0.55 ±0.06	*0.044 ±0.003

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: F(1/43)=1.09, p=0.30

DA-ANF: F(4/43)=3.73, p< 0.05

DA-THC/A: F(4/43)=0.39, p=0.81

ANOVA DOPAC-THC: F(1/43)=0.66, p=0.42

DOPAC-ANF: F(4/43)=18.86, p< 0.00001

DOPAC-THC/A: F(4/43)=0.71, p=0.5929

ANOVA DOPAC/DA-THC: F(1/43)=0.00, p=0.9893

DOPAC/DA-ANF: F(4/43)=32.87, p< 0.00001

DOPAC/DA-THC/A: F(4/43)=0.57, p0.6888

Test de Duncan, tratados-control,* p< 0.05.

FIG. V-6-25

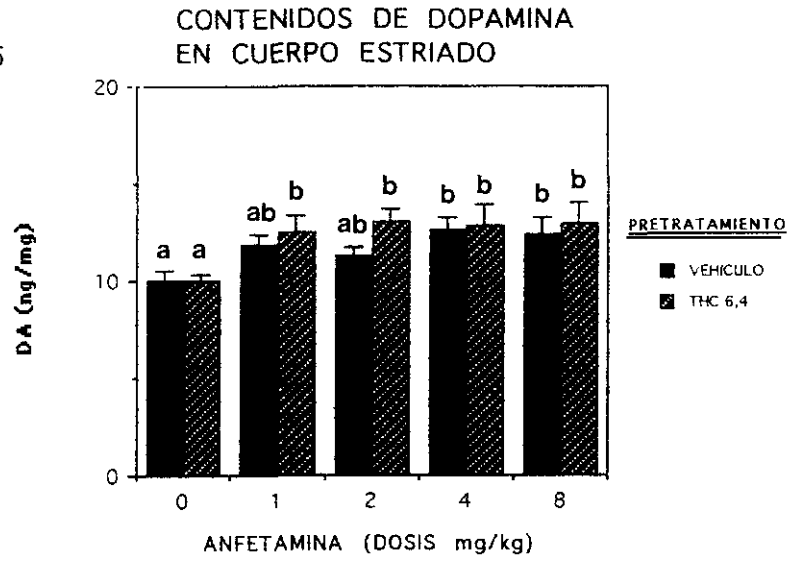


FIG. V-6-26

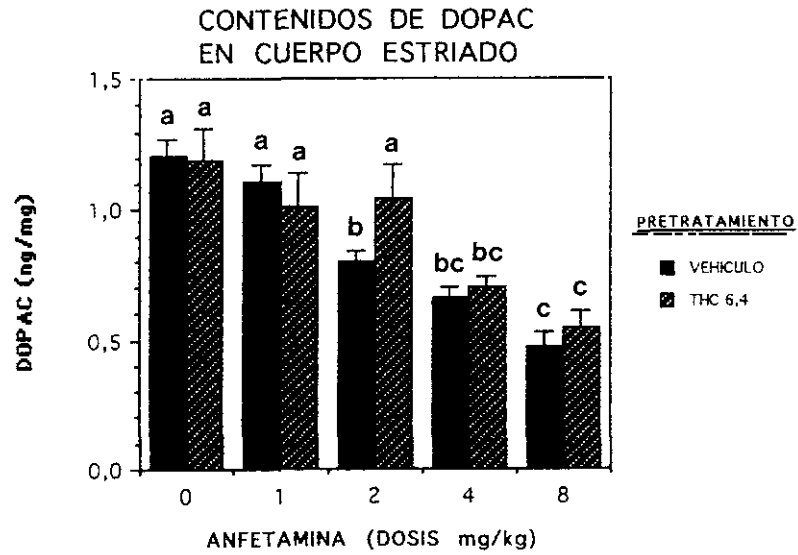


FIG. V-6-27

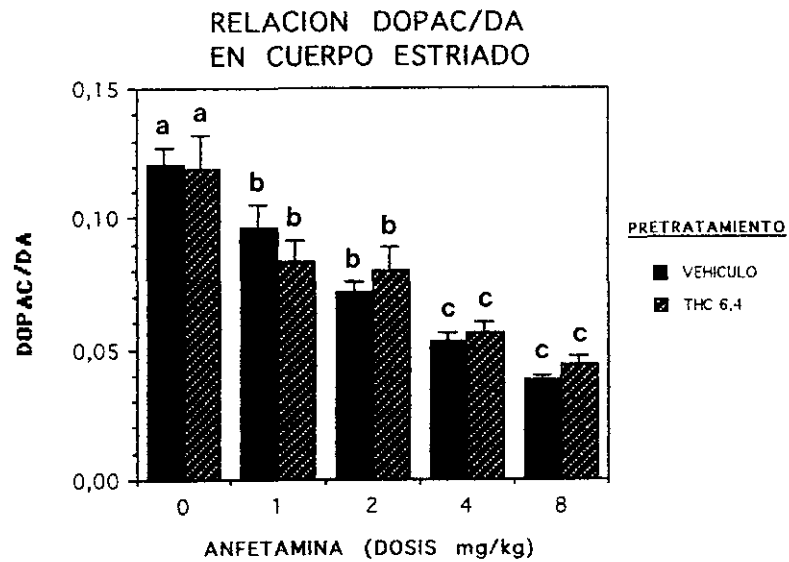


TABLA V-6-VI.

DOSIS mg/kg THC/ANF.(N)	CONTENIDOS EN DA, DOPAC (ng/mg) Y RELACION DOPAC/DA EN EL SISTEMA LIMBICO ANTERIOR. MEDIAS ± ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA.		
	DA	DOPAC	DOPAC/DA
VEHICULO VEHICULO (6)	2.16 ±0.42	0.40 ±0.08	0.183 ±0.012
VEHICULO 1 ANFETAMINA (6)	2.72 ±0.14	0.48 ±0.04	0.190 ±0.013
VEHICULO 2 ANFETAMINA (6)	2.50 ±0.36	0.33 ±0.05	0.136 ±0.018
VEHICULO 4 ANFETAMINA (6)	2.96 ±0.38	*0.24 ±0.04	*0.083 ±0.007
VEHICULO 8 ANFETAMINA (6)	2.69 ±0.28	*0.25 ±0.04	*0.090 ±0.010
6.4 THC VEHICULO (6)	2.40 ±0.21	0.43 ±0.03	0.182 ±0.013
6.4 THC 1 ANFETAMINA (6)	3.30 ±0.55	0.48 ±0.10	0.149 ±0.022
6.4 THC 2 ANFETAMINA (6)	2.91 ±0.35	0.45 ±0.05	0.170 ±0.032
6.4 THC 4 ANFETAMINA (6)	2.92 ±0.42	*0.24 ±0.03	*0.090 ±0.008
6.4 THC 8 ANFETAMINA (6)	2.41 ±0.21	*0.20 ±0.02	*0.085 ±0.007

RESULTADOS

ANOVA DA-THC: $F(1/43)=0.16$, $p=0.6911$
 DA-ANF: $F(4/43)=0.89$, $p=0.4796$
 DA-THC/A: $F(4/43)=0.37$, $p=0.8297$
 ANOVA DOPAC-THC: $F(1/43)=0.24$, $p=0.62$
 DOPAC-ANF: $F(4/43)=7.13$, $p < 0.0002$
 DOPAC-THC/A: $F(4/43)=0.61$, $p=0.66$
 ANOVA DOPAC/DA-THC: $F(1/43)=0.02$, $p=0.89$
 DOPAC/DA-ANF: $F(4/43)=14.16$, $p < 0.00001$
 DOPAC/DA-THC/A: $F(4/43)=1.05$, $p=0.39$

Test de Duncan, tratados-control, * $p < 0.05$.

FIG. V-6-28

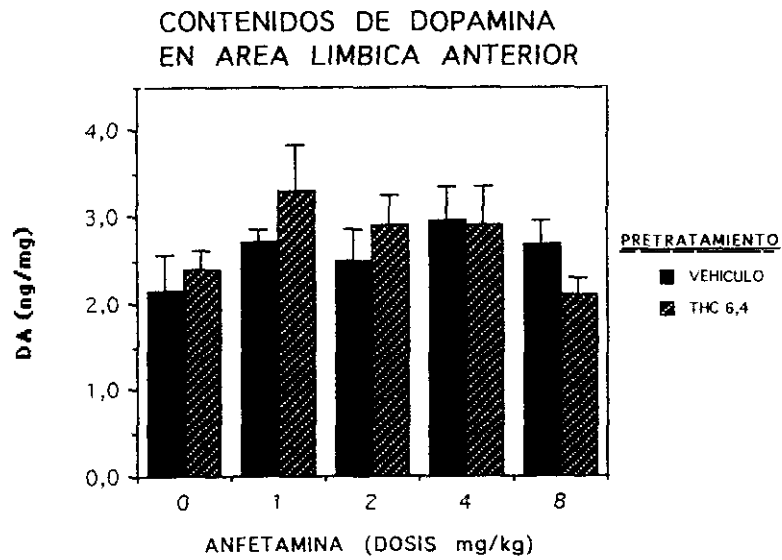


FIG. V-6-29

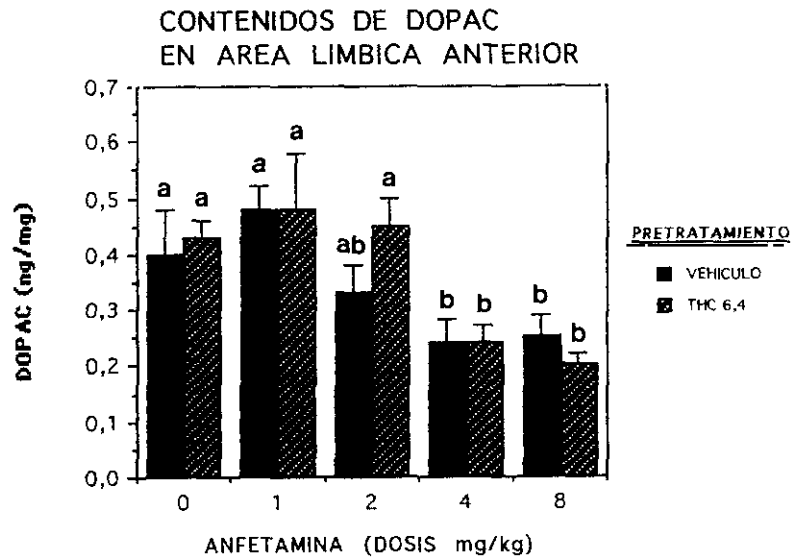
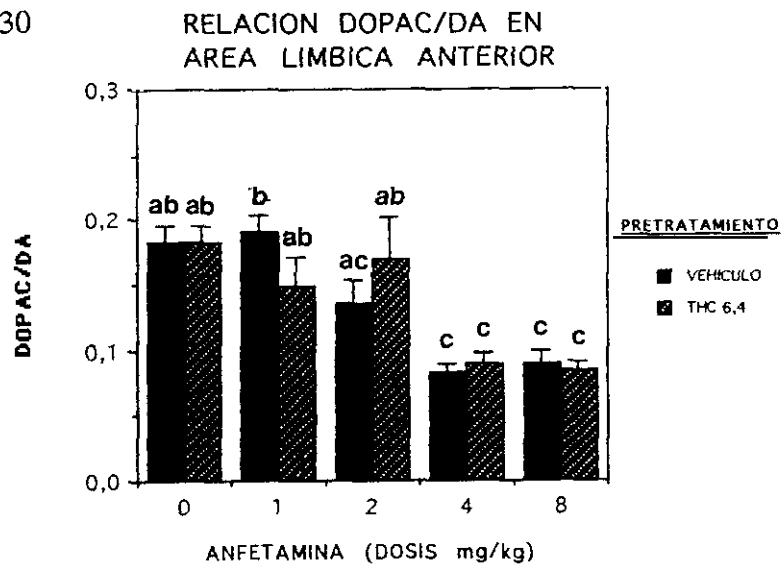


FIG. V-6-30



3. DISCUSION

3.1.- Estudio del comportamiento.

Uno de los problemas que habíamos encontrado en la interpretación de los experimentos anteriores se refería a la posibilidad de que el efecto crónico del *cannabis* se superpusiera al efecto agudo lo cual podría oscurecer los resultados de uno y otro en su capacidad de potenciar o inhibir los efectos de la anfetamina. Por ello en el presente experimento se estudiaron animales que habían sido tratados crónicamente con 6.4mg/kg de THC por ser ésta la dosis que parecía producir un efecto más aparente en el aumento de las estereotipias y en la disminución de la conducta motora congruente con el estrechamiento de los límites postulados en nuestra hipótesis.

Del análisis de los resultados obtenidos se observa efectivamente que también en el caso de la situación crónica en la cual se realiza el estudio del comportamiento en respuesta a la anfetamina al día siguiente de la última dosis de THC vemos que en lo que se refiere a la conducta estereotipada sigue apareciendo una clara potenciación de los efectos anfetamínicos en el sentido de una aparición más temprana de las estereotipias (a dosis menores de anfetamina) sin embargo en lo que respecta a la actividad motora los efectos depresores del THC a dosis altas no son tan claros y de hecho aparece como un aumento de la actividad motora a lo largo de la curva dosis respuesta a la anfetamina. En el caso de la conducta exploratoria tampoco aparece el efecto claro depresor que aparecía en la situación aguda o en la situación crónica en la que el estudio se realizaba inmediatamente después de la última dosis. En conjunto podemos ver cómo también en el caso de este experimento el

tratamiento con dosis elevadas de *cannabis* produce un estrechamiento de los límites de tolerancia en el sentido del modelo anfetamínico descrito anteriormente. Sin embargo en este experimento en concreto los resultados parecen indicar fundamentalmente que existe una potenciación de los efectos de la anfetamina demostrable tanto a nivel de la conducta motora como de la conducta estereotipada.

3.2.- Estudio neuroquímico.

En lo que se refiere a los estudios neuroquímicos encontramos diferencias importantes tanto en los niveles de DA como en los de DOPAC y del cociente DOPAC/DA tanto en el CE como en el SLa.

Los cambios fundamentales se refieren a una disminución dosis-dependiente del contenido de DOPAC en respuesta a la anfetamina que se produce tanto en los animales pretratados con THC como en los tratados con el vehículo solvente. Aparte de estos cambios, quizá lo más interesante destacar sea la inexistencia de diferencias entre el grupo de animales tratados con vehículo y el grupo de animales tratados con THC en ninguno de los parámetros estudiados en la situación en la que no reciben tratamiento anfetamínico.

El efecto de la d-anfetamina podría sugerir, como en el experimento anterior un enlentecimiento del turnover de DA, pero esta interpretación está sujeta a las mismas limitaciones que las señaladas en el apartado anterior (véase pág. 250)

VI. - DISCUSSION GENERAL.

Como se indicó en el planteamiento general (apartado I), el trabajo de esta tesis se plantea como un ejemplo de investigación básica fundamentada en la evidencia clínica. A lo largo de esta tesis se han comentado distintos aspectos de esta problemática, especialmente en los apartados III y IV a propósito del modelo anfetamínico para la esquizofrenia.

La discusión por consiguiente la hemos dividido en diferentes apartados para una mayor claridad de la exposición. Así tras discutir la justificación de la experimentación básica en la investigación psiquiátrica (apartado VI-1) pasamos a revisar las bases clínicas actuales que sirven de fundamento al modelo de los límites de tolerancia a la DA propuesto por Aschroft et al. (1981) y seguido por nosotros en el presente trabajo (apartado VI-2). En este apartado se discute así mismo dicho modelo teórico a la luz de la evidencia actual tanto clínica como preclínica, en un intento integrador de dicha evidencia. Este intento tiene que ser necesariamente abierto para que permita acoplar en él los avances continuos relevantes que se están produciendo en la neurobiología moderna de la esquizofrenia.

En el apartado VI-3 se retoma la discusión de la parte experimental de la presente tesis para el grado de doctor. Los resultados experimentales ya fueron discutidos a propósito de cada experimento (apartados IV y V) por lo que muchos detalles de las discusiones correspondientes se omiten en esta discusión general. Aquí la discusión de los resultados la dividimos en tres subapartados bien diferenciados: El modelo anfetamínico experimental (apartado VI-3-1), los efectos del δ -9-THC agudo y crónico sobre el comportamiento de la rata (apartado VI-3-2) y los efectos del δ -9-THC sobre el modelo anfetamínico (apartado VI-3-3). En los lugares pertinentes se hace una referencia a los resultados

neuroquímicos obtenidos complementando lo que ya se dijo por separado en cada experimento.

1.- ESTUDIOS DEL COMPORTAMIENTO ANIMAL FRENTE A ESTUDIOS BIOQUIMICOS CON O SIN RELEVANCIA CLINICA.

En la investigación clínica y experimental ambos lados, el neurobiológico y el clínico, son necesarios para avanzar de forma realística en nuestro conocimiento de los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los estudios de experimentación animal han sido criticados argumentando que en el organismo vivo, en el sistema vivo, existen tantas variables incontrolables que al final sepamos poco acerca del verdadero mecanismo que subyace a la enfermedad que estamos investigando. De este modo, se argumenta que deberíamos de tratar de aislar una preparación biológica tan simple como sea posible (un trozo de membrana, un receptor, etc.) y aquí estudiar los mecanismos fisicoquímicos en una situación en la cual creemos conocer todas las variables relevantes.

El debate continúa no sólo acerca de la complejidad de los sistemas vivos sino incluso también acerca de lo apropiado de utilizar las observaciones clínicas como hilo conductor de la investigación. La contribución de la investigación clínica para nuestra comprensión de los mecanismos cerebrales ha sido cuestionada por algunos investigadores cerebrales (Green, 1983). Green afirma que es innecesario apelar a la "relevancia clínica" y que deberíamos ignorar la sintomatología de la esquizofrenia y concentrarnos en el análisis de los mecanismos cerebrales de la conducta. Naturalmente, podemos estar de acuerdo con

el principio detrás de ese concepto: que un mejor conocimiento de los mecanismos cerebrales traen como consecuencia, y son necesarios para, una mejor comprensión y mejores modelos de los trastornos mentales. Sin embargo, nosotros pensamos: 1) una perspectiva clínica ayuda a seleccionar lo que tenemos que estudiar y de este modo nos permite acercarnos más rápidamente a la comprensión de aquellos mecanismos específicos más relevantes para la esquizofrenia. Y 2) puede también llevarnos a aprender acerca de mecanismos fundamentales como resultado colateral de una investigación concreta. De este modo, por ejemplo, mucho de lo que sabemos acerca de los mecanismos dopaminérgicos cerebrales son la consecuencia de investigaciones realizadas guiadas según las observaciones clínicas. También, el mecanismo de acción de la oxypertina y la utilización de la oxypertina como un instrumento de investigación (Palomo,1993b) resultó de estudios orientados por las observaciones clínicas.

Los estudios sobre la oxypertina son útiles también para ilustrar las ventajas de estudiar *modelos complejos a nivel de sistema frente a preparaciones sofisticadas simples* en investigación neurobiológica. Aunque es cierto que cuanto más simple sea el modelo mejor conocemos las variables que intervienen y por consiguiente mejor podemos controlarlas, también es verdad que los estudios sofisticados de acontecimientos moleculares en, por ejemplo, preparaciones de membrana, tienen la desventaja de constituir una situación demasiado artificial y simple que puede darnos poca información acerca de lo que sucede en la realidad de organismos intactos. En la situación real viva interactúan muchas influencias diversas de diferente signo y fuerza y cualidad etc. que implican feedbacks moduladores locales, a corta distancia y a larga distancia etc. todos ellos influenciando el sistema que estamos estudiando. El debate acerca de la idoneidad de estudios a nivel de sistemas

complejos frente a estudios a nivel molecular simple sofisticado podría resolverse aceptando la complementariedad de ambos enfoques. De este modo, comenzando a nivel de sistema podemos profundizar entonces en los detalles sinápticos utilizando otros enfoques. De este modo, nosotros pensamos que se debe de empezar con las observaciones clínicas acerca de una enfermedad determinada y avanzar en profundidad hacia estudios más controlados hasta que alcanzamos el nivel molecular pasando de manera consecutiva a través del diseño del modelo animal, estudios del comportamiento de la conducta relevante, estudio de un cambio concreto en la conducta, análisis farmacológico de dicha conducta, análisis neurofarmacológico y neuroquímico, y así sucesivamente hasta alcanzar el nivel molecular.

Ello puede ilustrarse por ejemplo en el estudio del mecanismo de acción de la oxipertina. Analizando la controversia y las diferentes preparaciones experimentales utilizadas por diferentes autores podemos ver que las dosis que utilizan son muy diferentes por lo que resulta difícil conciliar las evidencias aportadas por los diferentes autores. Nosotros, del mismo modo que Palomo y Rusell, 1983; Palomo y Reid, 1983, 1984, investigando una amplia gama de dosis vemos que las que son relevantes desde el punto de vista del comportamiento son las que se encuentran entre 0.5 y 16mg/kg mientras que la mayoría de los estudios neuroquímicos (Black y Hassler, 1968; Anden y Fuxe, 1971) utilizaban dosis por encima de los 50mg (los animales utilizados por Palomo, 1993b, que recibieron una dosis de 64 mgs murieron). Por consiguiente los experimentos con dosis tan altas como las que se refieren en la literatura son útiles para saber acerca del mecanismo de acción de la oxipertina a niveles tóxicos pero es dudoso que tenga valor para comprender cómo la oxipertina actúa cuando produce el efecto sobre el comportamiento.

Otros problemas que pueden surgir al tratar de comprender los trastornos psiquiátricos humanos cuando empezamos nuestra investigación a nivel molecular es que uno puede terminar con una hipótesis muy sofisticada y elegante pero con un grado muy bajo de certeza acerca de la aplicabilidad clínica de la evidencia experimental. Este es siempre el caso con este tipo de estudios donde uno elige una de las muchas posibles hipótesis explicativas para un acontecimiento dado y, al no tener feedback comportamental que nos de pistas acerca de si estamos o no en el camino correcto, podemos continuar nuestra investigación cada vez con una probabilidad más reducida de alcanzar nuestro objetivo. Esto no quiere decir por supuesto que esta investigación no sea útil para nuestro objetivo acerca del estudio de una enfermedad sino que por el contrario todos los estudios sinápticos aumentan nuestra comprensión del funcionamiento cerebral y esto a su vez puede ser útil para nuestra comprensión de una enfermedad particular.

Sin embargo, cuando vamos paso a paso desde la situación clínica, vamos mucho más despacio, nuestras hipótesis pueden ser demasiado amplias en su comienzo, y al final puede que nos quede todavía mucho estudio farmacológico etc. por hacer. Sin embargo, la ventaja de este enfoque es que cada uno de los pasos está basado en uno previo bien fundamentado en una cadena ininterrumpida de pasos que comienza en los datos clínicos, y luego estudiando solamente aquellos mecanismos que nosotros elegimos basados en su relevancia de acuerdo con el paso previo.

2.- DISCUSION DEL ESTADO ACTUAL DE LA HIPOTESIS DOPAMINERGICA DE LA ESQUIZOFRENIA.

2.1.- Evidencia clínica.

Dada la complejidad y diversidad del síndrome esquizofrénico, los múltiples factores etiológicos, formas clínicas, curso, etc. son necesarios estudios diseñados de manera que eviten la mezcla de diferentes variables clave. Afortunadamente, recientemente disponemos de estudios fundamentales como: 1) Estudios en el primer episodio esquizofrénico en el que todavía no inciden otras variables. 2) Estudios realizados en gemelos homocigóticos discordantes para la esquizofrenia que nos permiten separar el componente genético del componente no genético. 3) Estudios de genética molecular que pueden revolucionar el tratamiento de la esquizofrenia si conseguimos actuar sobre el posible gen responsable de la vulnerabilidad a padecer esquizofrenia. 4) Estudios prospectivos longitudinales amplios que permite seguir una población de alto riesgo desde antes de la aparición de la enfermedad hasta su aparición y posteriores consecuencias de modo que podamos averiguar el peso que cada una de las variables etiológicas tiene en la esquizofrenia. 5) Por último son importantes los estudios que se dirijen expresamente a estudiar posibles predictores clínicos y biológicos del curso pronóstico y respuesta terapéutica, ya que ello nos permitirá ajustar el manejo terapéutico de cada paciente de manera preventiva y con la terapia más adecuada. Necesitamos también conocer si la evidencia clínica previa que sirvió de base para la investigación neurobiológica continúa siendo válida (Palomo, 1993a).

2.1.1.- Demarcación clínica

La gran diversidad del síndrome esquizofrénico sugiere múltiples posibles desajustes biológicos. En los últimos años se han realizado numerosos estudios tratando de conciliar lo que sabemos acerca de la esquizofrenia con posibles parámetros biológicos. Quizás, por tanto es conveniente revisar los fundamentos que nos han servido de base en estos años.

En efecto, revisiones recientes (Barnes, 1993; Jablensky, 1993; Hirsch y Bristow, 1993; etc.) siguen señalando que las características de la esquizofrenia que sirven como factores fundamentales demostrados para cualquier hipótesis de tipo biológico de la esquizofrenia incluyen: 1) heredabilidad de la vulnerabilidad a padecer esquizofrenia, 2) la importancia de factores ambientales (neonatales, psicosociofamiliares, abuso de tóxicos, etc.). 3) Seguimos igualmente con una dificultad en agrupar los diferentes síndromes esquizofrénicos en relación a los síntomas, curso y respuesta terapéutica y 4) se siguen confirmando alteraciones previamente descritas en el cerebro de los esquizofrénicos. En la actualidad parece haber un debate importante sobre la agrupación en síntomas positivos y síntomas negativos, distinción en la que se han basado muchos de los estudios anteriores y en curso (Berrios, 1991; Malmberg y David, 1993).

2.1.2.- Demarcación biológica.

Numerosos estudios cerebrales han intentado relacionar los hallazgos patológicos cerebrales con la sintomatología clínica y con las diferentes formas clínicas esquizofrénicas

(Wolkin et al. 1992; Taminga et al. 1992; Andreasen et al. 1992; Culberg and Nyback, 1992; Cannon and Mednick, 1993).

En general en los trabajos realizados con técnicas neuroradiológicas modernas (TAC, RNM, PET, SPECT) existe una controversia acerca de la posible relación entre alteraciones prefrontales y síntomas negativos y/o defectuales. Sin embargo, a pesar de la controversia existente, si damos mayor peso a los trabajos realizados en pacientes que no han tomado medicación, y sobre todo, a los estudios realizados en gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia que permiten una mayor homogeneidad e interpretabilidad de los datos, **podemos concluir:** 1, que en el paciente esquizofrénico existe evidencia irrefutable de alteraciones cerebrales graves a nivel fundamentalmente de estructuras temporolímbicas, corticoestriatales y frontales, 2, que en estos enfermos existe una hipofrontalidad correlacionada con estudios neuropsicológicos y 3, que estos trastornos parecen generalizados en los enfermos esquizofrénicos y, de cualquier modo, su relación con síntomas específicos resulta altamente cuestionable (Berman et al. 1992; Weinberger et al. 1992; Buchsbaum et al. 1992a; Corcoran y Frith, 1993; Wilms et al 1992).

2.1.1.- Predictores de curso, pronóstico y respuesta terapéutica.

Uno de los problemas en el estudio de la esquizofrenia es su gran heterogeneidad. En el caso del curso, pronóstico y respuesta terapéutica, estudios recientes encuentran correlaciones importantes entre predictores clínicos y biológicos y el curso de la enfermedad (Lieberman and Sobel, 1993). Sin duda el dato más importante es que *el predictor clínico*

más potente de mal pronóstico es la duración de la sintomatología psicótica antes del tratamiento (Lieberman et al. 1992a; Loebel et al, 1992), mientras que la menor duración de la psicosis antes del tratamiento ofrece un mejor pronóstico (McEvoy et al. 1992; Leff et al. 1992). Siguiendo con los predictores clínicos se confirma que los niveles de expresión emocional alta familiar correlacionan con la probabilidad de recaída (Kavanagh, 1992). De acuerdo con la teoría de la modulación dopaminérgica, el estudio del proyecto de Copenhague en personas con alto riesgo de padecer esquizofrenia demuestra que una hiperrespuesta autonómica es predictor de mayor vulnerabilidad a síntomas psicóticos positivos mientras que una hiporespuesta simpática lo es para la sintomatología negativa/defectuosa (Cannon y Mednick, 1993).

En lo que respecta a *predictores biológicos*, un aumento del tamaño ventricular es un índice de peor pronóstico y en general medidas de la actividad dopaminérgica cerebral y de las estructuras que la contienen, son los predictores biológicos con mayor futuro (niveles de prolactina, respuesta de la prolactina al haloperidol, HVA antes del tratamiento etc) (véase la revisión de Lieberman y Sobel, 1993).

De entre todos los predictores, llama la atención la fuerza predictiva de factores relacionados con un estado de hiperactividad dopaminérgica como son la duración del primer episodio, la duración de los síntomas antes del tratamiento, el número de episodios etc, todo lo cual coincide con la hipótesis propuesta por nosotros de que una situación mantenida de estimulación dopaminérgica mediante estrés, actividad psicótica, tóxicos, etc, podrían producir cambios en el funcionamiento dopaminérgico cerebral que dieran lugar a

una evolución menos favorable. Esta constatación clínica tiene una gran importancia ya que indica que el tratamiento antipsicótico debe ser instaurado enérgicamente y lo antes posible.

2.1.4.- Etiología

En lo que se refiere a las causas podemos decir que a pesar de los avances tan importantes realizados seguimos aproximadamente con las mismas hipótesis que hace unos años. El desarrollo reciente más importante se refiere a la evidencia acumulada en el sentido de considerar la esquizofrenia como una enfermedad del desarrollo cerebral frente a la posición clásica de un trastorno degenerativo. La evidencia más clara a favor de un trastorno del desarrollo proviene de estudios postmortem y de estudios funcionales con resonancia nuclear magnética y PET.

En los *estudios potmortem* se observa evidencia neuropatológica de daño cerebral fundamentalmente en el lóbulo temporal izquierdo (hipocampo y parahipocampo), en todo tipo de esquizofrenia. La esquizofrenia por tanto, es homogénea desde el punto de vista neuropatológico, las diferencias serían sólomente en cantidad. Además, la pérdida celular evidente no se acompaña de gliosis (que indicaría un cambio degenerativo). Estos datos apuntan claramente a una enfermedad del desarrollo. Por último, estudios recientes postmortem de la distribución de neuronas con actividad enzimática NADPH-D demuestran una disminución de éstas en la corteza hipocampal, en el neocortex temporal y en la corteza prefrontal junto con un aumento de este tipo de neuronas en la sustancia blanca subyacente. Todo ello es altamente sugestivo de trastorno del desarrollo cerebral con alteración de las

conexiones corticales del lóbulo temporal, de la formación hipocampal y del lóbulo frontal que podría ser debido a un trastorno de la migración neuronal y/o de la muerte celular preprogramada que sucede precisamente durante el segundo trimestre del desarrollo neuronal normal humano (Akbarian et al. 1993a, 1993b; Sharma y Murray, 1993; Royston y Lewis, 1993).

Asimismo la acumulación de *evidencia neuroradiológica* comprobándose que los cambios cerebrales descritos anteriormente no cambian con la enfermedad sino que se trata de alteraciones presentes desde el principio de la misma, proporcionan argumentos importantes para la teoría de que la esquizofrenia consiste en una enfermedad del desarrollo cerebral. Estudios recientes utilizando RNM para el estudio de la morfología cerebral y de las subdivisiones del sistema ventricular en pacientes esquizofrénicos crónicos y en pacientes esquizofrénicos en su primer episodio demuestran claramente que los cambios encontrados en dichos pacientes, que corroboran estudios previos, existen ya desde el primer episodio lo que apunta hacia una enfermedad del desarrollo. Estos cambios se relacionan con la gravedad de la sintomatología (tanto positiva como negativa) pero no con un grupo de síntomas en particular frente a otro (Royston y Lewis, 1993; Lieberman et al. 1992; Degreef et al. 1992).

Dos hipótesis se han propuesto para la explicación de la interacción genes–desarrollo cerebral en la esquizofrenia: 1) que las anomalías del desarrollo son consecuencias de un trastorno genético que afecta al desarrollo neuronal entre el segundo y el tercer trimestre de la vida intrauterina (Roberts, 1991). 2) La hipótesis alternativa sería que un factor ambiental en la época clave del desarrollo sobre una predisposición genética, que hace al cerebro más

vulnerable, sería lo que daría lugar al trastorno del desarrollo descrito. Así, por ej. un daño cerebral de cualquier tipo en el momento apropiado provocaría una reinervación anormal, un establecimiento de conexiones anómalas, que daría lugar a la esquizofrenia en el sujeto genéticamente predispuesto (Stevens, 1992). Estudios futuros podrán comprobar si esto es así. Los trabajos realizados en gemelos monocigóticos aportan evidencia importante a favor de la existencia de un factor ambiental añadido sobre la predisposición genética (Bracha et al. 1992).

En resumen la evidencia apunta hacia un trastorno del desarrollo cerebral superpuesto sobre una base de vulnerabilidad genética.

2.2.- Evidencia preclínica.

Como hemos sugerido antes la hipótesis de los límites de tolerancia a la DA es un modelo amplio que permite incluir las diferentes teorías que implican a diferentes neurotransmisores para la modulación de la DA. Como sugiere Grace (1991) el sistema dopaminérgico se encuentra bajo una regulación homeostática muy poderosa que evita tanto un exceso de su activación como una reducción en su función. Según el modelo utilizado por nosotros, como en otros, este mecanismo homeostático estaría alterado en los pacientes esquizofrénicos. Es por consiguiente fundamental clarificar cómo la actividad dopaminérgica es modulada con objeto de saber qué neurotransmisor o neurotransmisores o circuitos son responsables para esta modulación y por tanto candidatos para los trastornos esquizofrénicos.

Naturalmente, esto deja abierto demasiadas posibilidades. Sin embargo, si nos guiamos por la evidencia clínica acerca de la acción de los neurolépticos, deberíamos buscar neurotransmisores o sistemas que expliquen los efectos de los neurolépticos atípicos tanto sobre los síntomas positivos como los negativos. En este sentido, las drogas antipsicóticas con efecto diferencial sobre los receptores $D_1/D_2/D_3/D_4/D_5$, presináptico/postsináptico, estriatal/límbico, transportador dopaminérgico, DA fásica/DA tónica, etc. junto con los nuevos avances en el desarrollo de nuevas drogas antipsicóticas con efecto como agonistas parciales dopaminérgicos, antagonistas dopaminérgicos preferenciales etc, sugieren que el trastorno bioquímico responsable del estrechamiento de los límites dopaminérgicos en la esquizofrenia puede ser explicado en términos estrictamente dopaminérgicos. Sin embargo, otros candidatos importantes son aquellos neurotransmisores y circuitos que se sabe que interactúan a diferentes niveles modulando la respuesta dopaminérgica (Hooks y Kalivas, 1993; Kalivas, 1993; Kalivas y Steward, 1991; Nencini,1993; Markou et al. 1993, etc.). Estos trabajos demuestran (véase en particular la revisión reciente de Kalivas, 1993) la importancia de las proyecciones glutamatérgicas, gabaérgicas, encefalinérgicas y otras sustancias opioides, neurotensina, CCK, 5-HT etc., todos los cuales podrían actuar ya sea directamente sobre las estructuras límbicas, el área ventral del tegmento mesencefálico, en el lugar de acción de la DA, o podrían estar implicadas en circuitos a distancia moduladores de la DA tanto en las zonas aferenciales como en las zonas eefectoras.

2.3.- Los límites de tolerancia a la DA.

Uno de los problemas en relación con la hipótesis propuesta para la esquizofrenia por Ashcroft et al. (1981) utilizada por nosotros en la presente tesis, radica en la existencia y naturaleza de los límites de tolerancia para la actividad dopaminérgica propuestos. Desde que la hipótesis fuera propuesta inicialmente (1981) se ha ido acumulando nueva evidencia en apoyo de la idea de dichos límites. El concepto de que un parámetro biológico nunca es fijo sino que de hecho se mueve dentro de ciertos límites en individuos normales no es nuevo ni extraño a la biología. Además, cuando un parámetro bioquímico supera un límite superior o cae por debajo de uno inferior, mecanismos adaptativos y compensatorios se ponen en marcha con objeto de mantener un nivel apropiado. Cuando esos mecanismos compensatorios fracasan o son incapaces de mantener la sustancia bioquímica dentro de los límites normales, se producen una serie de acontecimientos que constituyen una enfermedad dada específica o inespecífica (por ejemplo, niveles de glucemia por encima o por debajo de ciertos límites dan lugar a acontecimientos que pueden resultar en un coma hiperglucémico o hipoglucémico respectivamente etc.).

Sabemos también que existen límites para la activación dopaminérgica tal como se demuestra en los experimentos referidos con la anfetamina y sus efectos sobre la conducta exploratoria y estereotipada. Ello está de acuerdo con evidencia reciente acumulada que demuestra diferencias individuales en estos límites dopaminérgicos (diferencias en la respuesta a la activación dopaminérgica), véase por ejemplo Hooks y Kalivas, 1993. Estas diferencias individuales no solamente apoyan el concepto de los límites de tolerancia sino que también se ha demostrado que pueden modificarse bajo ciertas condiciones en un

individuo concreto (especialmente claro en los fenómenos de tolerancia y sensibilización, Kalivas y Stewart, 1991; Kalivas y Sanson, 1992). Por consiguiente tenemos que tanto en animales como en humanos la respuesta a la DA es diferente de unos individuos a otros y que ciertos fármacos y condiciones ambientales pueden producir modificaciones a largo plazo en dicha respuesta.

Por tanto tenemos evidencia procedente de diferentes centros de investigación con diferentes enfoques que apoyan la existencia de límites para la acción dopaminérgica (límites de tolerancia a la DA) así como evidencia de nuestros propios experimentos que demuestran que estos límites pueden ser modificados tanto farmacológicamente (efectos descritos anteriormente de la oxypertina y del *cannabis*) como mediante la manipulación del ambiente social (Ashcroft et al. 1983; Palomo et al. 1989). Esta evidencia es además apoyada por estudios sobre la drogadicción (véase Kalivas y Stewart, 1991; Kalivas, 1993; Hooks y Kalivas, 1993). Es interesante además, que la droga más claramente y repetidamente descrita como produciendo un estrechamiento de los límites dopaminérgicos propuestos es la PCP (véase introducción) una droga que en el hombre produce tanto síntomas positivos como negativos similares a los de la esquizofrenia y que parece actuar como dijimos a través de receptores glutamatérgicos NMDA que parecen implicar proyecciones glutamatérgicas corticolímbicas en la modulación de la respuesta dopaminérgica (véase más adelante).

Otro de los puntos fundamentales para el desarrollo de la hipótesis de los límites de tolerancia a la DA era el efecto diferencial de los fármacos neurolépticos sobre los síntomas positivos y negativos. Existía la sugerencia de que los neurolépticos actuarían

fundamentalmente sobre los síntomas positivos con acción limitada sobre los síntomas negativos y que incluso podrían agravar el estado defectual negativo esquizofrénico (véase apartados anteriores). Sin embargo estudios recientes sugieren que los neurolépticos típicos tienen de hecho un efecto sobre los síntomas negativos pero, curiosamente, este efecto se produce solamente a dosis que o no bloquean los receptores postsinápticos o bien a través de una acción preferencial sobre otros receptores dopaminérgicos o actuando diferencialmente sobre distintos sistemas dopaminérgicos cerebrales, todo ello resultando en una acción desinhibitoria (Gerlach, 1988; Leysen et al. 1988; Dahl, 1988; Lecrubrier, 1986; Alfredson et al. 1984, 1985). Por otro lado los neurolépticos atípicos que parecen tener un efecto más claro sobre los síntomas negativos deben sus acciones a la activación o a la inhibición de otros receptores o sistemas neurotransmisores diferentes de la DA. De estos neurolépticos atípicos, la evidencia más fuerte para dicho modo atípico de acción proviene de estudios con la clozapina que tiene un perfil farmacológico atípico actuando sobre muchos diferentes receptores además de los dopaminérgicos (Gerlach, 1988; Altar et al. 1986). De ahí la propuesta (Kane et al. 1990, Meltzer, 1989b; Robertson y McDonald, 1984) de que el efecto activador de la clozapina (la bajada del límite inferior de tolerancia a la DA según la hipótesis seguida por nosotros) se realiza a través del sistema serotoninérgico ($5HT_{1D}$, $5HT_2$, $5HT_3$ etc.) (Meltzer, 1990, 1991, 1993). Por consiguiente la hipótesis de los límites de tolerancia a la DA no solamente encajan con los datos clásicos acerca del mecanismo de acción de los neurolépticos típicos sino también está de acuerdo con las observaciones más recientes acerca del mecanismo de acción de los neurolépticos atípicos actuando sobre la modulación de la DA más que bloqueando dicha DA (para revisión véase Palomo, 1992; Reynolds, 1992 y Wirshing and Marder, 1993).

Que la tolerancia dopaminérgica más que la propia DA es lo que se halla alterado en los esquizofrénicos, está de acuerdo con la evidencia reciente en la que no se encuentra alteraciones de los genes de los receptores dopaminérgicos en estudios genéticos (Wang et al. 1993a, b; Su et al. 1993) mientras que es interesante que alguna evidencia existe para el componente dopaminérgico genético de la conducta adictiva (Uhl et al. 1993) que se postula sea mediado por una diferente sensibilidad de los sistemas dopaminérgicos. La farmacología y la función del receptor D₄ con alta afinidad para la clozapina (Van Tol et al. 1991) todavía requiere de más investigación.

En nuestra opinión cualquier hipótesis que encaja con los datos es una buena contribución para estimular investigación relevante pero que sin embargo debemos estar alerta para evitar que una buena hipótesis se fije prematuramente. Sin duda alguna es la "pista clínica" más que la "sináptica" la que debemos seguir para tener éxito. Es posible que tengamos suficiente evidencia clínica y preclínica para poder encajar las piezas del rompecabezas esquizofrénico en una teoría explicatoria sólida. Hasta que esto sea hecho puede que sea más sabio mantener una hipótesis amplia y una mente abierta.

2.4.- Panorama general: todos los caminos llevan a Roma.

Si cogemos tanto la evidencia clínica como la preclínica resulta claro que la modulación de la actividad dopaminérgica es de algún modo alterada en la esquizofrenia. A pesar sin embargo de numerosas investigaciones, todavía no podemos estar seguros acerca del mecanismo neuroquímico responsable de la esquizofrenia. Sin embargo desde que se

propuso la hipótesis original de la modulación de la DA en 1981 (Ashcroft et al. 1981), muchos autores han llegado a la misma conclusión procedentes de diferentes enfoques experimentales. Grace (1991) sugiere que la DA tónica, regulada por proyecciones glutamatérgicas, modula la actividad fásica dopaminérgica. Basándose en evidencias de control homeostático de la DA, Grace, A.A. (1991), propone un nuevo modelo según el cual la actividad dopaminérgica se regula a nivel subcortical por dos mecanismos diferentes: 1) Liberación **fásica o transitoria** de DA, 2) Liberación **tónica o sostenida** regulada por aferentes prefrontales. Los estímulos comportamentales serían los causantes de la liberación fásica de las neuronas dopaminérgicas, que sería de gran amplitud pero breve, de modo que la DA activase los receptores postsinápticos pero fuese rápidamente inactivada o recaptada fuera del espacio sináptico. Por el contrario, la liberación tónica de la DA regularía la intensidad de la respuesta fásica al controlar los niveles de DA extracelular. De esta forma la liberación tónica de DA constituiría la base de la estimulación de los receptores dopaminérgicos (autorreceptores y receptores postsinápticos), y a través de mecanismos homeostáticos, la respuesta del sistema a la DA. En los esquizofrénicos, una disminución prolongada en la actividad prefrontal provocaría una reducción de la fase tónica y de los niveles extracelulares de DA en la región ventral del CE y en el NAc accumbens dando lugar a compensaciones de tipo homeostático, (disminución de la inhibición y liberación de la DA mediada por autorreceptores, aumento de la actividad de la tiroxina hidroxilasa, aumento del número de receptores postsinápticos, etc...) aumentando el conjunto de la respuesta dopaminérgica y también de la liberación fásica de la DA alcanzando éstos niveles anormalmente altos.

Sin embargo no sólo la DA sino cualquiera de los sistemas implicados en la modulación de su actividad podría en principio ser propuesto dentro de una hipótesis de los límites de tolerancia dopaminérgicos para la esquizofrenia. Por ejemplo si nos fijamos en el sistema serotoninérgico, que ha sido propuesto por Meltzer (1989a, 1989b, 1990, 1991, 1993) basado en la superioridad clínica de la clozapina (Baldessarini y Frankenburg, 1991), podríamos fácilmente comprender cómo el sistema dopaminérgico es sin duda un neurotransmisor modulador importante en este sentido. Se sabe que la 5-HT produce un tono inhibitorio en las células dopaminérgicas pero que también la 5-HT facilita la liberación de DA por la amfetamina. La 5-HT a través de los receptores 5HT₂ es permisiva para el aumento de la síntesis dopaminérgica necesaria para el mantenimiento del pool dopaminérgico liberable por la amfetamina (véase la revisión de Kalivas, 1993) lo cual podría estar de acuerdo con la DA fásica y con el tono dopaminérgico y según la propuesta de Grace, (1991). Además la 5-HT en la SN tiene una acción excitatoria sobre las proyecciones dopaminérgicas del NAc mientras que tiene una acción inhibitoria sobre la transmisión en este núcleo lo cual sugiere un efecto bifásico de la 5-HT que podría estar implicada tanto en el umbral superior como en el inferior para la acción dopaminérgica. En su revisión, Kalivas (1993) sugiere que existe un límite superior para la regulación de retroalimentación por una liberación excesiva dopaminérgica somatodendrítica responsable del mecanismo sensibilizante a los psicoestimulantes y que ese mecanismo puede que juegue un papel importante en psicopatologías tales como las psicosis, el trastorno de estrés posttraumático etc.

La hipótesis de Grace (1991) es notablemente similar a la propuesta en esta tesis en esencia aunque mucho más sofisticada en sus detalles. La sugerencia de Grace por una

alteración no dopaminérgica (glutamato) para explicar los cambios dopaminérgicos es sin duda alguna una hipótesis atractiva y bien fundamentada. Sin embargo nos parece que es aún prematuro sugerir una alteración específica de alguno de los muchos sistemas moduladores dopaminérgicos específicos (véase apartados anteriores). De otro modo corremos el riesgo de nuevo de no seguir el camino correcto. Por ejemplo, la hipótesis de Grace de una alteración de la DA tónica/DA fásica implica y está fundamentada sobre un sistema transportador normal para la recaptación de la DA (caracterizado recientemente por Giros et al. 1992) cuando de hecho, se ha sugerido (Giros y Caron, 1993) que dicho transportador podría estar alterado en la esquizofrenia lo cual encajaría con las interacciones esquizofrenia–estrés–psicoestimulantes referidas anteriormente.

3.- DISCUSION GENERAL DE LOS DATOS EXPERIMENTALES.

Debido a que se trata de experimentos independientes, en cada uno de los apartados anteriores referidos a cada uno de los experimentos individuales se ha incluido la discusión específica para dicha situación experimental. En este apartado no vamos a repetir los detalles de las discusiones particulares de cada uno de los experimentos sino que nos limitamos específicamente a discutir de una manera global los puntos fundamentales del trabajo experimental desarrollado en esta tesis.

3.1.- Modelo anfetamínico.

Uno de los aspectos fundamentales de la presente tesis consistía en aportar evidencia experimental acerca de la existencia de límites para la actividad aminérgica en consonancia con el modelo propuesto por Ashcroft et al (1981) que es el que hemos seguido en esta tesis. En este sentido hemos visto cómo efectivamente, el modelo anfetamínico nos sirve como anteriormente se expuso, para delimitar una conducta inducida por la anfetamina de manera que dosis crecientes de anfetamina producen un aumento de la conducta exploratoria hasta llegar a un punto donde aumenta bruscamente la conducta estereotipada y disminuye la conducta exploratoria. En relación con la hipótesis propuesta, la aparición de la conducta estereotipada podría considerarse como un límite de estimulación aminérgica por encima del cual la conducta se desorganiza. Este modelo anfetamínico lo hemos comprobado en diferentes condiciones y con diferentes animales produciendo siempre un perfil similar (véase fig. IV-7).

En el apartado IV de la tesis se desarrolla el modelo anfetamínico experimental que nos sirve para el resto de la tesis. De acuerdo con los resultados descritos en dicho apartado, que ya fueron discutidos al final del mismo, comprobamos como las diferentes conductas de la rata se podían agrupar en medidas compuestas para las diferentes conductas de exploración y para las diferentes actividades estereotipadas. Así mismo encontramos que la actividad exploratoria no se correlaciona con la actividad estereotipada por lo que dichas conductas parecen tener una independencia suficiente que nos permite analizar efectos diferenciales de tratamientos sobre una y otra conducta. Todo ello se discute con mayor detalle en el apartado IV (pág. 89).

En el apartado V-1 se repite en esencia el estudio de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina en las mismas condiciones y en la misma raza de animales que se utilizaron a lo largo del resto de los experimentos. Ello se hizo como se apuntó en la discusión correspondiente, para comprobar que el modelo anfetamínico era válido en estas condiciones nuevas. No vamos a repetir aquí la discusión correspondiente (apartado V-1, pág. 129), sólo vamos a subrayar el hecho de la consistencia, de la constancia de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina a lo largo de todos los experimentos. Las diferencias observadas en las distintas curvas dosis respuesta a la d-anfetamina que se han realizado en el apartado V (V-1, V-4 y V-6) para las conductas exploratorias, motoras y estereotipadas respectivamente, pueden atribuirse al hecho de que se han realizado en diferentes momentos, a la manipulación en el caso del tratamiento crónico etc..., pero en cualquier caso, las curvas son similares en lo esencial.

De lo anterior se deduce que el modelo anfetamínico resulta ser de una gran estabilidad y ello le convierte en particularmente adecuado para el tipo de estudios que hemos realizado (límite de tolerancia a la estimulación anfetamínica en términos de conducta exploratoria y conducta estereotipada como expusimos anteriormente).

Otro de los problemas a los que se dirige el presente estudio consiste en comprobar si estos límites son modificables farmacológicamente abriéndose así la posibilidad de actuar terapéuticamente sobre ellos. En efecto comprobamos como tanto la oxypertina como el THC producen modificaciones en las curvas de respuesta a la anfetamina como ya hemos discutido. Todo ello es consistente con los trabajos preliminares previos de Palomo y cols. (1983 y 1984).

En efecto, en el apartado IV vimos como el modelo anfetamínico nos permitía estudiar drogas que aumenten el umbral de conducta estereotipada (de modo que dosis altas de anfetamina sean toleradas sin producir conducta estereotipada) y que disminuyan el umbral de conducta exploratoria (de modo que dosis inferiores de anfetamina produzcan estimulación de la misma). En dicho apartado vimos (pág 90) cómo la oxyperitina actuaba diferencialmente sobre las curvas exploratoria y estereotipada, y cómo esta droga era capaz de estimular la exploración y a la vez inhibir la conducta estereotipada lo cual puede servir de modelo en la búsqueda de fármacos antipsicóticos que actúen a la vez sobre los síntomas positivos y sobre los síntomas negativos en la esquizofrenia.

En los experimentos realizados con δ -9-THC confirmamos que la curva dosis respuesta a la d-anfetamina y los límites de estimulación en términos de curva exploratoria y estereotipada son modificables farmacológicamente (en este caso por el THC). La discusión de dichos efectos se halla recogida en los apartados correspondientes (apartados V-4, V-5, V-6).

En resumen por consiguiente podemos decir que el modelo anfetamínico proporciona una herramienta experimental útil para probar el modelo de esquizofrenia de los límites de tolerancia (curvas exploratoria y estereotipada), útil para la investigación de nuevas drogas antipsicóticas capaces de estimular la exploración y a la vez de inhibir la conducta estereotipada, ya que hemos demostrado que dichas curvas son modificables farmacológicamente, y por la misma razón, puede ser utilizado para investigar si tóxicos (como el THC), cambios ambientales (como el estrés) y otras situaciones que parecen tener

un efecto facilitador/inductor de psicosis esquizifrénica, producen o no un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA en consonancia con la hipótesis mantenida en esta tesis.

3.2.- Efectos del δ -9-THC sobre la conducta de la rata.

Con objeto de estudiar los efectos del δ -9-THC agudo sobre la conducta de la rata hemos realizado una curva dosis respuesta con dosis que van desde 0, 0.25 mg/kg a 25.6 mg/kg de δ -9-THC. El objetivo de este estudio (apartado V-2) era doble: de un lado comprobar cual son los efectos agudos del δ -9-THC y de otro determinar la dosis eficaz del δ -9-THC para los estudios subsiguientes. Como ya dijimos en la discusión correspondiente (véase apartado V-2) encontramos, de acuerdo con la literatura (Dewey, 1986), que existe un efecto diferencial del THC sobre la conducta espontánea de la rata en el sentido de que el efecto de las dosis bajas sería más bien de tipo estimulador (aumento de las conductas motoras) mientras que los efectos de dosis altas tendrían un efecto de tipo depresor (disminución de dichas conductas). En el caso de no actividad el patrón de respuestas sería el opuesto a las conductas motoras, mientras que en el caso de las conductas estereotipadas no se observa ningún efecto importante.

Podemos afirmar por consiguiente, que el efecto fundamental del THC sobre la conducta motora es de tipo depresor a dosis altas (por encima de 1.6 mg/kg de δ -9-THC), y que este efecto es particularmente claro a las dosis de 6.4 mg/kg de THC y superiores. De la misma manera observamos cómo los efectos de dosis bajas de THC (efecto estimulador) se observa claramente con la dosis de 0.1 THC.

El experimento descrito en el apartado V-4, nos proporciona una replicación del estudio anterior de manera que podemos observar cómo en la situación control (sin d-anfetamina) el efecto de dosis bajas de THC (0.1 mg/kg) es estimulador sobre las conductas motoras y exploratoria mientras que dosis altas de δ -9-THC (6.4 mg/kg) son depresoras de dicha actividad.

Para el efecto crónico del δ -9-THC sobre la conducta espontánea de la rata, contamos con tres experimentos diferenciados. En el apartado V-3 se describe el experimento diseñado específicamente para estudiar dichos efectos crónicos. En el apartado V-5, en la situación basal sin anfetamina, observamos el efecto crónico del δ -9-THC administrado durante 14 días. En el apartado V-6, en condiciones basales sin d-anfetamina, tenemos los resultados del tratamiento crónico (14 días) del δ -9-THC tras la suspensión del tratamiento. Ello nos permite en conjunto tener datos acerca del efecto del tratamiento crónico durante 7 días a dosis bajas (0.1 mg/kg) y a dosis altas (6.4 mg/kg) de δ -9-THC, los mismos efectos estudiados tras 14 días de tratamiento, y el efecto del tratamiento crónico (14 días) 24 horas después de dicho tratamiento. El objeto del experimento como vimos en la discusión del apartado V-3 era comprobar en primer lugar si los efectos crónicos eran diferentes de los agudos, en segundo lugar si se producían fenómenos de tolerancia a los efectos que habíamos observado en los estudios del tratamiento agudo y en tercer lugar como base para los estudios posteriores en combinación con la d-anfetamina.

Quizás lo más destacable del apartado V-3 sea, como se puede observar en los resultados correspondientes (págs. 159-162), la observación de que: en primer lugar

encontramos que la actividad espontánea en los animales no tratados con THC resulta aumentada en comparación con los experimentos agudos descritos en el apartado anterior. Este efecto podría interpretarse como resultado de la manipulación del animal al tenerle que inyectar el solvente cada día durante los días del tratamiento crónico. En segundo lugar observamos que los efectos del THC crónico durante 7 días son similares a los efectos agudos en el sentido de que existe una tendencia a producir estimulación de la actividad espontánea con dosis bajas de THC mientras que las dosis altas producen una depresión de dicha conducta. Por último, en tercer lugar, observamos que estos efectos del THC sobre la conducta espontánea de la rata resultan menos marcados que en el caso del tratamiento agudo.

El hecho de que los efectos del THC crónicos sean menos marcados que en el tratamiento agudo podría ser debido al desarrollo de un cierto grado de tolerancia de manera que dosis bajas de THC fueran menos estimuladoras de la actividad motora mientras que dosis altas de THC fueran menos depresoras de esta conducta. Sin embargo también podría ser debido a que en la condición de tratamiento crónico, como dijimos anteriormente, partimos de una situación basal de mayor actividad que es posible que enmascare en cierto grado los efectos del tratamiento con THC. En tercer lugar pudiera ser que al tratarse de una situación en la que la última dosis del THC se administra media hora antes de las observaciones de comportamiento, los datos que estamos observando se debieran a una suma de los efectos del tratamiento agudo (última dosis) y el tratamiento crónico (dosis previas durante 7 días) con lo que los efectos agudos y crónicos pudieran estar superpuestos.

De estas posibilidades, la posibilidad más plausible sería la que se daría un cierto grado de tolerancia al THC, ya que los resultados de la conducta encontrados por nosotros se correlacionan con estudios realizados en estos mismos animales sobre la densidad de los receptores de *cannabinoides* en CE, SLa y mesencéfalo publicados recientemente (véase fig. VI-1) Rodríguez de Fonseca et al. (1993).

Esta interpretación (desarrollo de cierto grado de tolerancia) estaría de acuerdo con los resultados encontrados y descritos en las condiciones basales en el apartado V-5 en la que observamos cómo los efectos tanto de las dosis bajas (0.1 mg/kg) como altas (6.4 mg/kg) de δ -9-THC, Tras 14 días de tratamiento, son aún menos marcados que en el experimento de 7 días hasta el punto de que el efecto estimulador de las dosis bajas prácticamente ha desaparecido y el efecto depresor de las dosis altas se encuentra bastante reducido (véase págs. 248 y 249, figs. V-5-14 y V-5-16). Esta disminución del efecto del THC sobre la conducta espontánea también queda reflejada en el experimento V-6 en el que se deja pasar 24 horas después de la última dosis de THC (durante 14 días). Aquí vemos que en la condición basal ha desaparecido ese aparente aumento de la actividad motora espontánea que veíamos en los tratamientos crónicos previos y que atribuíamos al posible efecto de la manipulación de los animales. De todas formas, comprobamos en ese experimento también que las diferencias entre el grupo control y el grupo tratado con THC son aún menores, lo cual se podría explicar por la ausencia del efecto agudo del THC proporcionado por la última dosis del THC media hora antes de las observaciones del comportamiento de los experimentos anteriores (V-3 y V-5).

En conclusión podemos afirmar que el tratamiento agudo con THC produce a dosis bajas un efecto estimulador y a dosis altas un efecto depresor, que este efecto se atenúa en los tratamientos crónicos debidos al desarrollo de un fenómeno de tolerancia, y que los efectos observados con el tratamiento crónico continuado se deben en parte a la superposición con el tratamiento agudo proporcionado por la última dosis de THC.

3.3.- Efectos del δ -9-THC sobre el modelo anfetamínico.

En los apartados anteriores hemos visto cómo el modelo anfetamínico nos permitiría distinguir límites de estimulación aminérgicos y como estos límites eran modificables farmacológicamente. Basados en estos resultados obtenidos por nosotros y en estudios preliminares citados anteriormente, el objetivo central de esta tesis consistía en comprobar si el THC, que tiene un efecto facilitador o provocador de brotes psicóticos (Thacore, 1973; Negrete, 1973; Knudsen y Vilmar, 1984; Davison, 1987; Andreasson et al, 1987 y 1989; Tien y Anthony, 1990; Thornicroft, 1990; Allebeck, 1991), actuaría estrechando los límites de tolerancia a la DA. Esto lo hemos estudiado en el modelo anfetamínico referido anteriormente analizando los efectos sobre la curva dosis respuesta a la d-anfetamina tanto de la administración aguda de δ -9-THC (apartado V-4) cómo con la administración crónica (14 días) estudiándolo un día después de la última dosis de tratamiento crónico con objeto de evitar la superposición de efectos agudo y crónicos.

En el caso del tratamiento agudo con THC los efectos son diferentes según que se trate de dosis bajas (0.1 mg/kg) o dosis altas (6.4 mg/kg).

Aunque la discusión en detalle se puede ver en el apartado correspondiente (apartado V-2, pág. 154) queremos resaltar en la discusión general que en el tratamiento agudo con THC con dosis bajas en lugar de producirse un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA, observamos cómo la curva dosis respuesta a la d-anfetamina para la conducta estereotipada se desplaza a la derecha (menos estereotipias a dosis altas) a la vez que observamos un aumento de la conducta motora inducida por la d-anfetamina particularmente evidente a la dosis de 4 mg/kg de d-anfetamina. Estos resultados exactamente lo contrario a lo que sucede con dosis altas de THC (6.4 mg/kg). En el tratamiento agudo con dosis altas encontramos un aplanamiento de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina en términos de conducta exploratoria y motora, junto a una potenciación de los efectos de la d-anfetamina sobre la conducta estereotipada dando lugar a un aumento de las estereotipias con las dosis de 4 y 8 mg/kg de d-anfetamina.

Como vimos en el apartado V-2, en resumen podemos decir que la administración aguda de THC a dosis bajas (0.1 mg/kg) produce una modificación significativa de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina y que esta modificación iría en el sentido de un menor efecto de la d-anfetamina en lo que respecta a la conducta estereotipada sin que ello disminuya la actividad exploratoria y locomotora. En el caso del tratamiento agudo con THC a dosis altas (6.4 mg/kg) se produciría al contrario una potenciación de los efectos de la d-anfetamina a dosis altas en su capacidad de producir estereotipias mientras que a su vez se produce un aplanamiento de la conducta motora y exploratoria. Este estrechamiento de los límites estaría de acuerdo con la hipótesis planteada de la capacidad del *cannabis* (al menos a dosis altas) de estrechar los límites y aumentar el riesgo de psicosis.

Los efectos agudos contrastan con la situación del tratamiento crónico en la cual nos encontramos (apartado V-6) que cuando se estudia los efectos de la d-anfetamina 24 horas después de la última dosis lo que aparece básicamente es una potenciación de los efectos de la d-anfetamina. Esta potenciación se demuestra tanto en el sentido de un aumento de las conductas motora y exploratorias inducidas por la d-anfetamina (desviación de la curva de la d-anfetamina para la conducta motora y exploratoria hacia la izquierda) como de un aumento de la conducta estereotipada inducida por la d-anfetamina que además aparece a dosis más bajas (4 mg/kg) indicando así mismo una desviación a la izquierda de la curva dosis respuesta a la d-anfetamina para las estereotipias.

En el experimento del apartado V-5 encontramos que cuando no se suspende el tratamiento crónico con THC, sumándose por consiguiente el efecto agudo de la última dosis a los efectos del tratamiento crónico, vemos que con dosis altas (6.4 mg/kg) de THC, se sigue produciendo una potenciación marcada de las estereotipias inducidas por 4 mg/kg de d-anfetamina, pero que en lugar de producirse un aumento de las actividades motora y exploratoria del tratamiento crónico tras la suspensión, se produce una disminución así mismo de la actividad exploratoria y motora inducida por la d-anfetamina como sucedía en el tratamiento agudo. Ello indica, por consiguiente, que cuando el tratamiento crónico con dosis altas se mantiene, el estrechamiento de los límites de tolerancia resulta evidente. El tratamiento continuado con dosis bajas (0.1 mg/kg) de THC no arroja en estas condiciones ningún efecto destacable.

En resumen podemos por consiguiente afirmar que tanto el tratamiento agudo con dosis altas de THC como el crónico, producen efectos marcados sobre la estimulación

aminérgica en el sentido de un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA. Así (véase fig. VI-1 ,tratamiento agudo y fig. VI-2, tratamiento crónico) se produce una disminución del umbral para las estereotipias de manera que con dosis menores de d-anfetamina aparece conducta estereotipada. Del mismo modo se produce un aplanamiento de la conducta exploratoria, es decir, una elevación del umbral exploratorio de manera que a dosis bajas de d-anfetamina se produce una menor cantidad de exploración (son necesarias dosis mayores de d-anfetamina para aumentar la conducta exploratoria). Todo ello por consiguiente de acuerdo con la hipótesis planteada en el trabajo para esta tesis doctoral.

Por tanto podemos concluir que el modelo anfetamínico es un modelo útil para comprobar la hipótesis de los límites de tolerancia a la DA, que este modelo sirve así mismo para estudiar aquellos factores que pueden relacionarse con una incidencia o una vulnerabilidad mayor a tener brotes psicóticos, como es el caso de THC, estrés etc., y que el THC administrado crónicamente da lugar al desarrollo de mecanismos adaptatorios del tipo de la tolerancia según se desprende de los datos del comportamiento animal y del estudio de la densidad de los receptores *cannabinoides*.

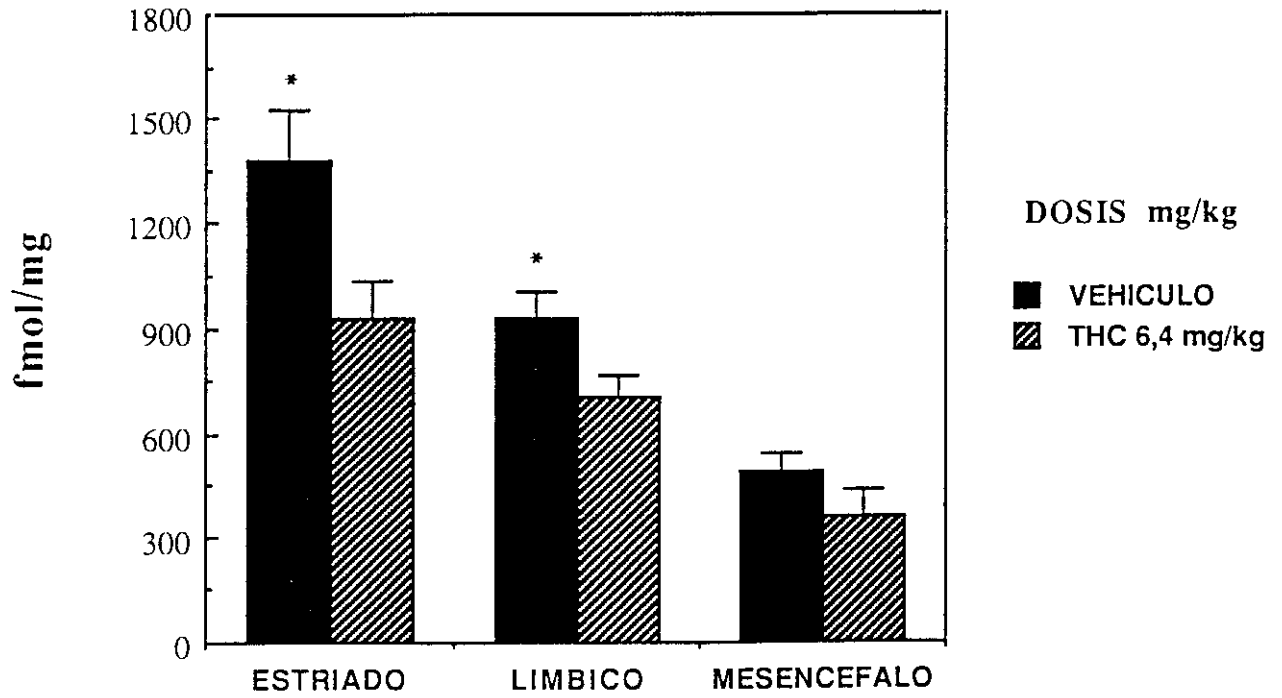
3.4.- Estudios neuroquímicos.

En lo que se refiere a los estudios neuroquímicos, la investigación realizada por nosotros a las dosis utilizadas y con los indicadores escogidos (5-HT, 5-HIAA, DA y DOPAC) no arrojan resultados esclarecedores acerca del mecanismo neuroquímico responsable de los efectos observados. Aunque estos resultados son discutidos en los

apartados correspondientes, estudios posteriores realizados en diferentes condiciones experimentales y utilizando una gama más amplia de metabolitos aminérgicos contribuirían a dilucidar dicho mecanismo. Estos estudios se encuentran actualmente en progreso.

FIG. VI-1

DENSIDAD RECEPTORES CANNABINOIDES



Test de Student * $p < 0.05$.

FIG. VI-2

EFFECTO DEL THC (AGUDO) SOBRE LA CURVA
DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA

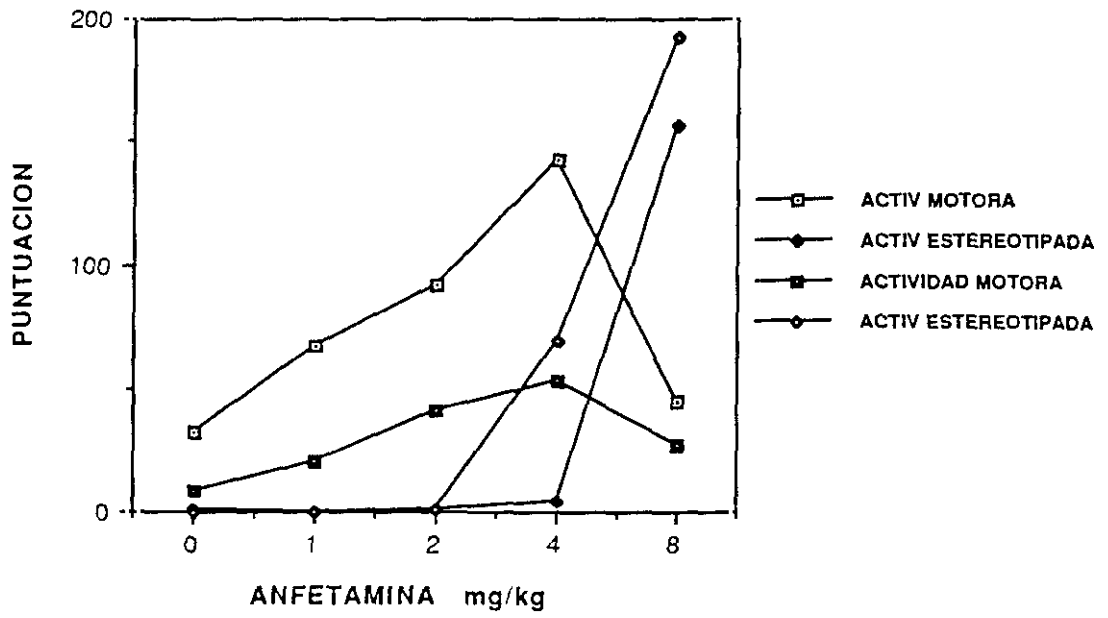
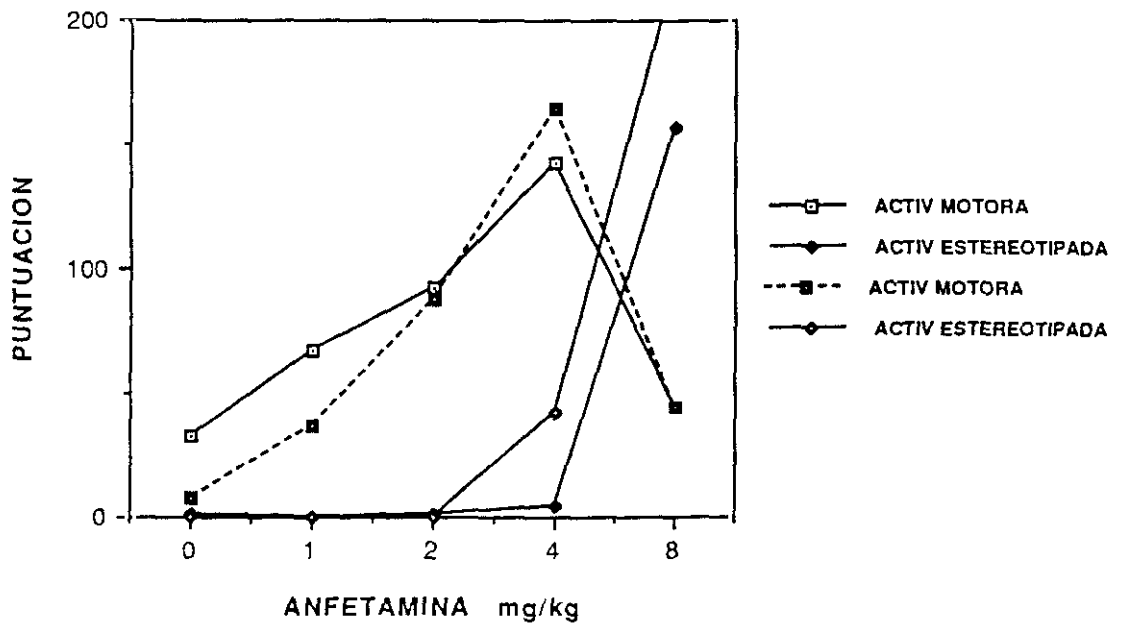


FIG. VI-3

EFFECTO DEL THC (CRONICO) SOBRE LA CURVA
DOSIS RESPUESTA A LA D-ANFETAMINA



VII.- CONCLUSIONES.

1.- La administración de anfetamina tiene un efecto diferencial sobre la conducta exploratoria y la conducta estereotipada ambas de manera dosis-dependiente. Ambas conductas exploratoria y estereotipada son suficientemente independientes para el estudio de efectos diferenciales de manipulaciones diversas sobre dichas conductas.

2.- Este modelo anfetamínico es estable en lo que se refiere a la conducta exploratoria locomotora, estereotipada y a la inactividad, de manera que resulta una herramienta útil para probar el modelo de los límites de tolerancia a la DA propuesto para la esquizofrenia.

3.- De acuerdo con otros autores encontramos un efecto bifásico diferencial del THC agudo y crónico en el sentido de que dosis bajas producen un efecto estimulador dosis-dependiente de la actividad motora mientras que a dosis altas, por encima de 0.4 mg/kg, produce un efecto depresor de tipo dosis dependiente de esta misma actividad motora y que este efecto depresor es mayor que el efecto estimulador de las dosis bajas. En lo que se refiere a la no actividad el efecto es opuesto.

4.- Con el tratamiento crónico con THC se aprecia, sin embargo, una disminución tanto de los efectos estimuladores (dosis baja, 0.1 mg/kg) como de los efectos depresores (dosis altas 6.4 mg/kg) indicando la aparición de cierto grado de tolerancia que se hace más significativo en los tratamientos más largos. Esta tolerancia estaría de acuerdo con la hiposensibilidad de los receptores *cannábicos* encontrados en estos mismos animales.

5.- La oxyperlina tiene un efecto diferencial sobre ambas conductas de modo que produce un desplazamiento de la curva de estereotipias inducidas por la anfetamina a la derecha y al mismo tiempo aumenta la conducta exploratoria inducida por 8mg/kg de anfetamina.

6.- El THC agudo a dosis bajas (0.1 mg/kg) modifica la curva dosis respuesta a la anfetamina en el sentido de un aumento de la conducta exploratoria (particularmente evidente con 4 mg/kg de anfetamina) y una disminución de las estereotipias. En relación con el modelo propuesto ello indicaría una ampliación de los límites de tolerancia a la DA.

7.- El THC agudo y crónico continuado a dosis altas (6.4 mg/kg) produce un efecto opuesto con aplanamiento de la conducta exploratoria inducida por la anfetamina (desplazamiento a la derecha) junto con un aumento de las estereotipias (desplazamiento de la curva de estereotipias a la izquierda). En relación con el modelo propuesto ello indicaría un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA.

8.- El efecto del tratamiento crónico con THC (6.4 mg/kg) durante 14 días, estudiado 24 horas después de la última dosis produce una clara potenciación de los efectos de la anfetamina tanto en lo que respecta a la conducta motora como a la estereotipada.

9.- Por último, como conclusión general final, podemos afirmar que el tratamiento con THC agudo o crónico interactúa con la estimulación aminérgica anfetamínica, que dichos efectos son consistentes con un estrechamiento de los límites de tolerancia a la DA propuesto en la hipótesis y que todo ello concordaría con los trabajos clínicos que parecen indicar que el THC puede predisponer o precipitar un brote psicótico al menos en personas vulnerables.

VIII.- BIBLIOGRAFIA.

- Abel, E.L. The relationship between cannabis and violence: a review. Psychol. Bull. 1977: 84: 193–211.
- Abood, M.E.; Martin, B.R. Neurobiology of Marijuana abuse. Trends Pharmacol. Sci. 1992: 13: 201–206.
- Adamson, G.T.; Finlay, S.E. A comparison of the effects of varying dose levels of oxypertine on mood and physical performance of trained athletes. Br. J. Psychiatry. 1966: 112: 1177–1180.
- Agarwal, A.K.; Kumar, P.; Gulati, A.; Seth P.K. Cannabis-induced neurotoxicity in mice: effect of cholinergic (muscarinic) receptors and blood brain barrier permeability. Res. Commun. Subst. Abuse. 1989: 10: 155.
- Aguell, S.; Leander, K. Stability, transfer, and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (hachish) during smoking. Acta Pharm. Suec. 1971: 8: 391–402.
- Aguell, S.; Leander, K.; Asberg, M. Marijuana: Absorption of delta-1-tetrahydrocannabinol by smoking. A preliminary study. En: The cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects. Ed. by S. Aguell, W.L. Dewey and R.E. Willette, pp. 239–343. Academic Pres. New York. 1984.
- Aguell, S.; Gillespie, H.; Halldin, M.; Hollister, L.E.; Johansson, E.; Lindgren, J.E.; Ohlsson, A.; Szirmai, M.; Widman, M. A review of recent studies on the pharmacokinetics and metabolism of delta-1-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and cannabinol in man. En: Marijuana'84. Ed by D.J. HARVEY, pp.49–62, IRL Press, Oxford,1985.
- Aguell, S.; Halldin, M.; Lingren, J.E.; Ohlsson, A.; Widman M.; Gillespie, H.; Hollister, L. Pharmacokinetics and metabolism of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacological Reviews. 1986: 38,1: 21–43.
- Aigner, T.G. Delta-9-tetrahydrocannabinol impairs visual recognition memory but not discrimination learning in rhesus monkeys. Psychopharmacology. 1988: 95: 507–511.
- Akbarian, S.; Bunney, W.E. Jr.; Potkin, S.G.; Wigal, S.B.; Hagman, J.O.; Sandman, C.A.; Jones, E.G. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry. 1993a: 50: 169–177.
- Akbarian, S.; Viñuela, A.; Kim, J.J.; Potkin, S.G.; Bunney, W.E. Jr.; Jones, E.G. Distorted distribution of nicotinamideadenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. Arch Gen Psychiatry. 1993b: 50: 178–187.
- Alfredsson, G.; Härnryd, C.; Wiesel, F.A.; Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. Psychopharmacology. 1984: 84: 237–241.

- Alfredsson, G.; Härnryd, C.; Wiesel, F.A. Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients—relationship to drug concentrations. Psychopharmacology. 1985: 85: 8–13.
- Altar, C.A.; Wasley, D.M.; Neale, R.F.; Stone, G.A. Typical and atypical antipsychotic occupancy of D-2 and S-2 receptors: an autoradiographic study in rat brain. Brain Res Bull. 1986: 16: 527–535.
- Alves, C.N.; Goyos, A.; Carlini, E.A. Aggressiveness induced by marijuana and other psychotropic drugs in REM sleep deprived rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 1973: 1: 183–189.
- Allebeck, P. Cannabis and Schizophrenia: Is there a causal association?. En: Advances in biosciences. 1991: 80: 23–37.
- Allen, R.M.; Joung, S.J. Phencyclidine-induced psychosis. Am. J. Psychiat. 1978: 135: 1081–1084.
- Anden, N.; Fuxe, K. The influence of benzquinamide, oxypertine and prenylamine on monoamine levels and on monoamine effects in the spinal cord. Acta Pharmacol. et toxicol. 1971: 30, 225–237.
- Andreasen, N.C.; Rezai, K.; Alliger, R.; Swayze, V.W.; Flaum, M.; Kirchner, P.; Cohen, G.; O'Leary, D.S. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 1992: 49, 943–958.
- Andreason, S.; Engstrom, A.; Allebeck, P.; Rydberg, U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet. 1987: 26: 1483–1485.
- Andreasson, S.; Allebeck, P.; Rydberg, U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stocohm County. Acta Psychiatr. Scand. 1989: 79: 505–510.
- Angrist, B.M.; Gershon, S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis. Preliminary observations. Biol. Psychiatry. 1970: 2,2: 95–107.
- Angrist, B.M.; Shospin, B.; Gershon, S. The comparative psychotomimetic effects of stereoisomers of amphetamine. Nature. 1971: 234: 152–153.
- Annis, H.M.; Smart, R.G. Adverse reactions and recurrences from marijuana use. Br. J. Addict Alcohol Other Drugs. 1973: 68: 315–319.
- Antelman, S.M.; Eichler, A.J.; Black, C.A.; Kocan, D. Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. Science. 1980: 207: 329–339.
- Antelman, S.M. Stressor induced sensitization to subsequent stress: Implications for the development and treatment of clinical disorders. En: Sensitization in the Nervous System. P.W. Kalivas and C.D. Barnes., Eds.: 1988: 227–257. The Telford Press. Caldwell NJ.

Archer, S.; Wylie, D.W.; Harris, L.S.; Lewis, T.R.; Schulenberg, J.W.; Bell, M.R.; Kulling, R.K.; Arnold, A. (Indolyalkyl)-4-aryl-piperazines: A new class of tranquillisers. J. Am. Chem. Soc. 1962: 84, 1306-1307.

Ary, T.E.; Komintskey, H.L. Basis of phencyclidine's ability to decrease de synaptosomal accumulation of 3H-catecholamines. Eur. J. Pharm. 1980a: 61: 401-405.

Ary, T.E.; Komintskey, H.L. Phencyclidine induced release of 3-H-dopamine from chopped striatal tissue. Neuropharmacology. 1980b: 21: 639-645.

Ashcroft, G.W.; Blackwood, G.W.; Besson, J.A.O.; Palomo, T.; Waring, H.L. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br. J. Psychiatry. 1981: 138: 268-269.

Aschroft, G.W.; Palomo, T.; Russell, P.A.; Salzen, E.A.; Tomon, L. Effects of environmental and social separation on the amphetamine induced behaviour. Br. J. Pharmacol. 1983: 80: 449.

Babor, T.F.; Mendelsson, J.H.; Gallant, B.A.; Kuhenle, J.C. Interpersonal behaviour in group discussion during marihuana intoxication. Int. J. Addict. 1978a: 13: 89-102.

Babor, T.F.; Mendelson, J.H.; Uhly, B.; Kuhenle, J.C. Social effects of marihuana use in a recreational setting. Int. J. Addit. 1978b: 13: 947-959.

Back, I.J.; Hassler, R. Action of oxypertine on monoamine nerve terminals. Agressologie IX. 1968: 341-350.

Back, I.J.; Hassler, R.; Kim, J.S. Differential monoamine depletion by oxypertine in nerve terminals. Z. Zellforsch. 1969: 101, 448-462.

Bagchi, S.P. Effects of phencyclidine on synaptosomal dopamine continuously appearing from phenylalanine; sensitivity to reserpine. Neuropharmacology. 1981: 20: 845-851.

Baldessarini, R.J.; Frankenburg, F.R. Clozapine a novel antipsychotic agent. The New England Journal of Medicine. 1991: 324: 746-754.

Ban, T.A.; Pecknold, J.C. Other antipsychotic agents, En: Psychotherapeutic Drugs (Eds. E. Usdin and I.S. Forrest). 1977: 971-995. M. Dekker Inc., New York.

Banerjee, S.P.; Snyder, S.H.; Mechoulam, R. Cannabionids: influences on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1975: 194: 74-81.

Barnes, T.R.E Schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 39-42.

Beckmann, B.; Hippus, H.; Ruther, E. Treatment of schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. 1979: 3: 47-52.

- Bell, D.S. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. Arch. Gen. Psychiat. 1973: 29: 35–40.
- Benes, F.M.; Davidson, J.; Bird, E.D. Arch. Gen. Psychiatry. 1986: 43: 31–36.
- Berger, P.A.; Faull, K.F.; Kilkowski, J.; Anderson, P.J.; Kraemer, H.; Davis, K.J.; Barchas. CSF monoamine metabolites in depression and schizophrenia. Am. J. Psychiat. 1980: 137: 174–180.
- Berger, P.; Watson, S.; Akil, H. The effects of naloxone in chronic schizophrenia. Am. J. Psychi. 1981: 138: 913–915.
- Berman, K.F.; Torrey, E.F.; Daniel, D.G.; Weinberger, D.R. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 1992: 9: 927–934.
- Berrios, G.E. French Views on positive and negative symptoms: A conceptual history. Compr Psychiatry. 1991: 32: 395–403.
- Bidaut–Russell, M.; Devane, W.A.; Howlett, C. Cannabinoid receptors and modulation of Cyclic AMP. Accumulation in the rat brain. J. Neurochem. 1990: 55,1: 21–26.
- Binitie, A. Psychosis following ingestion of hemp in children. Psychopharmacologia. 1975: 44: 301–302.
- Bleuler, E (1960) Lehrbuch der psychiatrie. Springer–Verlag. Berlín–Göttinger–Heidelberg. Spanish translation: E. (1971) Tratado de psiquiatría, pp. 467–470. Espasa Calpe S.A., Madrid.
- Bloom, A.S.; Dewey, W.L. A comparison of some pharmacological actions of morphine and delta–9–tetrahydrocannabinol in the mouse. Psychopharmacology. 1978: 57: 243.
- Bloom, A.S.; Kiernan, C.J. Interaction of ambient temperature with the effects of delta–9–tetrahydrocannabinol on brain catecholamine synthesis and plasma corticosterone levels. Psychopharmacology. 1980: 67: 215–219.
- Bloom, A.S. Effect of delta–9–tetrahydrocannabinol on the synaptosomes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982: 221: 97–103.
- Bonfils, B. Histoires du concept de Démence Précoce en France (Thèse de Médecine). Paris, 1979).
- Bornheim, L.M.; Correia, M.A. Effect of cannabidiol on cytochrome P–450 isozymes. Biochem. Pharmacol. 1989: 38: 2789.
- Bornheim, L.M.; Correia, M.A. Selective inactivation of mouse liver cytochrome P–450III_A by cannabidiol. Mol. Pharmacol. 1990: 38: 319.

- Bowers, M.B. Family history and CSF homovanilic acid pattern during neuroleptic treatment. *1974: 141: 296-298.*
- Bowyer, J.F.; Spuhler, K.P.; Weiner, N. Effects of phencyclidine, amphetamine and related compounds on dopamine release from and uptake into striatal synaptosomes. *J. Pharmac. exp. Ther.* 1984: 229: 671-680.
- Bracs, P.; Jakson, D.M.; Chesher, G.B. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on brain amine concentration and turnover in whole rat brain and in various regions of the brain. *J. Pharm. Pharmac.* 1975: 27: 713-715.
- Bracha, H.S.; Torrey, E.F.; Gottesman, I.I.; Bigelow, L.B.; Cunniff, C. Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am J Psychiatry.* 1992: 149, 1355-1361.
- Brown, G.W.; Birley, J.L.T.; Wing, J.T. Influence on the course of schizophrenic disorders: a replication. *Br. J. Psychiatry.* 1972: 121: 241-258.
- Bruggeman, E.P.; Melchior, D.L. Alterations in the organization of phosphatidylcolyne/cholesterol bilayers of tetrahydrocannabinol. *J. Biol. Chem.* 1983: 258: 8298-8303.
- Buchsbaum, M.S.; Haier, R.J.; Potkin, S.G.; Nuechterlein, K.; Bracha, H.S.; Katz, M.; Lohr, J.; Wu, J.; Lottenberg, S.; Jerabek, P.A.; Trenary, M.; Tafalla, R.; Reynolds, C.; Bunney, W.E. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1992a: 49: 935-942.
- Buchsbaum, M.S.; Potkin, S.G.; Siegel, B.V.; Lohr, J.; Katz, M.; Gottschalk, L.A.; Gulasekaram, B.; Marshall, J.F.; Lottenberg, S.; Teng, C.Y.; Abel, L.; Plon, L.; Bunney, W. Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1992b: 49: 966-974.
- Burgess, J.W.; Witt, P.N.; Phoebus, E.; Weisbard, C. The spacing of rhesus monkeys troops changes when a few group of members receive delta-9-THC or d-amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980: 13: 121-124.
- Burke, M.D.; Kilgour, C.; Pertwee R.G. Potent but selective inhibition of cytochrome P-450 by cannabidiol. *Br. J. Pharmacol.* 1984: 83: 445.
- Burnstein, S.; Kupfer, D. Hydroxylation of trans-delta-1-tetrahydrocannabinol by hepatic microsomal microoxygenase. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971: 191: 61.
- Cador, M.; Dumas, S.; Cole, B.J.; Mallet, J.; Koob, G.F.; Le Moal, M.; Stinus, L. Behavioral sensitization induced by psychostimulants or stress: Search for a molecular basis and evidence for a CRF-Dependent phenomenon. En: *The neurobiology of drug and alcohol addiction* (Eds. PW Kalivas and HH Samson). *Annals of the N.Y. Acad. of Sci.* New York. 1992: 416-420.

- Cannon, T.D.; Mednick, S.A. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. Acta Psychi. Scand. 1993: 370: 33-47.
- Carder, B.; Deikel, S.M. Similarities between delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) and reserpine-like drugs. Behav. Biol. 1976: 14: 313.
- Carlini, E.A.; Hamaqui, A.; Martz, R.M.W. Factor influencing aggressiveness elicited by marihuana in food deprived rats. Br. J. Pharmacol. 1972: 44: 794-804.
- Carlson, A.; Lindqvist, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanefrine in mouse brain. Acta Pharmac. Toxicol. 1963: 20: 140-144.
- Carlson, A. The current status of dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 1988: 1: 179-186.
- Carlsson, M.; Carlsson, A. Dramatic synergism between MK-801 and clonidine with respect to locomotor stimulatory effect in monoamine depleted mice. J. Neural Transm. 1989a: 77: 65-71.
- Carlsson, M.; Carlsson, A. The NMDA antagonist MK-801 causes marked locomotor stimulation in monoamine depleted rats. J. Neural Transm. 1989b: 75: 221-226.
- Carlsson, M.; Carlsson, A. Interactions between glutamatergic and dopaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and parkinson's disease. Trends Neurosci. 1990: 13: 272-276.
- Carter, W.; Doughty, P. Social and cultural aspects of cannabis use in Costa Rica. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1976: 282: 1-16.
- Cohen, B.M.; Lipinsky, J.F. In vivo potencies of antipsychotic drugs in blocking alpha 1 and dopamine D2 receptors: implications for mechanisms of action. Life Sciences. 1986: 39: 2571-2580.
- Cohen, S.; Johnson, K. Psychosis from alcohol or drug abuse (letter). Br. Med. J. 1988: 297: 1270-1271.
- Comitas, N. Cannabis and work in Jamaica: A refutation of the amotivational syndrome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1976: 282: 24-32.
- Connel, P.H. Amphetamine psychosis (review). Br. Med. J. 1959: 21: 488-490.
- Consroe, P.F.; Jones, B.C.; Akins, F. Delta-9-tetrahydrocannabinol-methamphetamine interaction in the rabbit. Neuropharmacology. 1975: 14: 377.

- Consroe, P.F.; Jones, B.; Laird, H. EEG and behavioural effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in combination with stimulants drugs in rabbits. Psychopharmacology. 1976: 50: 47.
- Conti, L.H.; Musty R.E. The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol injections to the nucleus accumbens on the locomotor activity of the rats. En: The cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic aspects. Agurell, S., Dewey, W.L. and Willette, R.E. Eds. Academic. Press, Orlando, FL. 1984: 649.
- Corcoran, R.; Frith, C.D. Neuropsychology and neurophysiology in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 74-79.
- Costa, E.; Garattini, S. Amphetamine and related compounds. Raven Press. New York. 1970.
- Costa, E.; Gropetti, A. Biosynthesis and storage of catecholamines in tissues of rats injected with various doses of d-amphetamine. En: Amphetamine and Related Compounds (eds Costa E. and Garattini S.). 1980: 231-255.
- Costall, B.; Domeney, A.M.; Naylor, R.J. Behavioural and biochemical consequences of persistent overstimulation of mesolimbic dopamine systems in the rat. Neuropharmacology. 1982: 21: 327-335.
- Cotes, P.M.; Crow, T.J.; Johnstone, E.C.; Bartlett, W.; Bourne, R.C. Neuroendocrine changes in acute schizophrenia as a function of clinical state and neuroleptic medication. Psychol. Med. 1978: 8: 657-665.
- Cresse, I.; Burt, D.R.; Snyder, S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenics drugs. Science. 1976: 192: 481-486.
- Crow, T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. Br. Med. J. 1980a: 280: 66-68.
- Crow, T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br. J. Psychiat. 1980b: 137: 383-386.
- Cullberg, J.; Nybäck, H. Persistent auditory hallucinations correlate with the size of the third ventricle in schizophrenic patients. Acta Psychi. Scand. 1992: 86: 469-472.
- Curle, P.E.; Geddes, E.; Palomo, T. The effect of oxyperline on dopamine, DOPAC and HVA in the rat striatum. Br. J. Pharmacol. 1985: 84: 197.
- Chaudry, A.; Thompson, R.H.; Rubin, R.P.; Laichock S.G. Relationship between delta-9-tetrahydrocannabinol induced arachidonic acid release and secretagogue-evoked phosphoinositide breakdown and Ca⁺⁺ mobilization in exocrine pancreas. Molecular Pharmacology. 1988: 34: 543-548.

- Chen, J.; Paredes, W.; Li, J.; Smith, D.; Lowinson, J.; Gardner, E.L. Delta-9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. Psychopharmacology. 1990a: 102: 156-152.
- Chen, J.; Paredes, W.; Lewinson, J.H.; Gardner, F.L. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. Eur. J. Pharmacol. 1990b: 190: 259.
- Cherek, D.R.; Thompson, T. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on schedule induced aggression in pigeons. Pharmacol. Biochem. Behav. 1973: 1: 493-500.
- Cherek, D.R.; Steimberg J.L. Effects of drugs on human aggressive behaviour. En: Advances in human psychopharmacology. Burrows, G.D.; Werry, J.S. (Eds). Vol IV. JAI Press, Greenwich, CN. 1987a: 239-290.
- Cherek, D.R.; Steimberg J.L. Psychopharmacology of human aggression: laboratory studies. En: Ethopharmacology of agonistic behaviour in humans and animals. Oliver, B.; Mos, J.; Brain, P.F. (Eds). Martinus Nijhoff, Amsterdam. 1987b: 245-256.
- Cherek, D.R.; Roache, J.D.; Egli, M.; Davis, Ch.; Spiga, R.; Cowan, K. Acute effect of marijuana smoking on aggressive, escape and point-maintained responding of male drug users. Psychopharmacology. 1993: 111: 163-168.
- Chopra, G.S. ; Smith, J.W. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. Arch. Gen. Psychiatry. 1974: 30: 24-37.
- Dahl, S.G.; Hals, P.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors causing variability in response to neuroleptic drugs. En: Clinical pharmacology in psychiatry. Selectivity in psychotropic drug action – promises or problems? (Eds. SG Dahl, LF Gram, SM Paul, WZ Potter). Springer, Berlin Heidelberg, New York. 1987: 226-274
- Davison, K. Organic and toxic concomitants of schizophrenia: Association or chance?. En: Biological perspectives of Schizophrenia (Eds. H Helmchen and FA Henn). John Wiley and sons limited, Chichester. 1987: 139-160.
- De Souza and Neto, J.P. Effects of anti acetylcholine drugs on aggressive behaviour induced by cannabis sativa in REM sleep deprived rats. J. Pharm. Pharmacol. 1978: 30: 591-592.
- Degreef, G.; Ashtari, M.; Bogerts, B.; Bilder, R.M.; Jody D.N.; Alvir, J.M.J.; Lieberman, J.A. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry. 1992: 49: 531-537.
- Devane, W.A.; Spain; J.W.; Coscia, C.J., Howlett, A.C. An assesment of the role of opioid receptors in response to cannabimimetic drugs. J. Neurochem. 1986: 46: 1929.

- Devane, W.A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R.G.; Stevenson, L.A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992: 258: 1946–1949.
- Dewey, L.; Mcmillan, D.E.; Harris, L.S.; Turk, R.F. Distribution of radioactivity in brain of tolerant and no tolerant pigeons treated with ³H-delta-9-THC. Biochem. Pharmacol. 1973: 22: 399–404.
- Dewey, W.L.; Johnson, K.M.; Bloom, A.S. Interactions of active constituents of marijuana with other drugs in the neuron. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1976: 281: 190–197.
- Dewey, W.L. Cannabinoid pharmacology. Pharmacological Reviews. 1986: 38,4: 151–178.
- Dill, J.A.; Howlett, A.A. Regulation of Adenylate cyclase by chronic exposure to cannabimimetic drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988: 244,3: 1157–1163.
- Duncan, G.E.; Dagirmanjian, R. Delta-9-tetrahydrocannabinol sensitization of the rat brain to direct cholinergic stimulation. Psychopharmacology. 1979: 60: 237.
- Ellinwood, E.H.; Lee, T.H. Dose- and time-dependent effects of stimulants. En: Pharmacology and toxicology of amphetamine and related designer drugs. (Eds K. Asghar and E de Souza), NIDA Research Monograph. 1982: 94, 323–340.
- Etienne, P.; Blandry, M. Neurobiol. 1987: 362–366.
- Farde, L.; Wiesel, F.A.; Hall, H.; Halldin, C.; Stone-Elander, S.; Sedvall, G. Pet Determination of striatal D₂-dopamine receptors in drug-naive schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry. 1987: 192: 278–284.
- Farde, L.; Nordström, A.L.; Wiedel, F.A.; Pauli, S.; Halldin, C.; Sedvall, G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in clozapine treated with classical neuroleptics and clozapine. Arch Gen Psychiatry. 1992: 49: 538–544.
- Farley, I.J.; Price, K.S.; McCullough, E.; Deck, J.; Hordynski, W.; Hornykiewicz, O. Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: Above-normal levels in limbic forebrain. Science. 1978: 200: 456–458.
- Farmery, S.M.; Owen, F.; Poulter, M.; Crow, T.J. Reduced high affinity cholecystokinin binding in hippocampus and frontal cortex of schizophrenia patients. Life Sci. 1985: 36: 472–478.
- Felder, C.C.; Veluz, J.S.; Holly, L.W.; Briley, E.M.; Matsuda, L. Cannabinoid agonists stimulate both receptor and no receptor-mediated signal transduction pathways in cells transfected with and expressing cannabinoid receptors. Molecular Pharmacology. 1992: 42: 838–845.

- Ferri, S.; Costa, G.; Murari, G.; Panico, A.M.; Rapisarda, E.; Spironi, E.; Arrigo-Reina, R. Investigation on behavioural effects of an extract of *cannabis sativa L* in the rat. Psychopharmacology. 1981: 75: 144.
- Fher, K.A.; Leblanc, A.E. Residual learning deficit after heavy exposure to cannabis or alcohol in rats. Science. 1976: 192: 1249-1251.
- Foltin, R.W.; Brady J.W.; Fishman, M.W.; Emurian, C.S.; Dominitz J. Effects of smoked marihuana on social interaction in small groups. Drug Alcohol Depend. 1987: 20: 87-93.
- Freed, W.J.; Weimberger D.R.; Bing L.A.; Wyatt R.J. Psychopharmacology. 1988: 71: 291-297.
- Friedhoff, A.J.; Miller, J.C. Clinical implications of receptor sensitivity modification. A. Rev. Neurosci. 1983: 6: 121-148.
- Galanter, M.; Wyatt, R.J.; Lemberger, L.; Weingartner, H.; Vaughan, T.B.; Roth, W.T. Effects on human of delta-1-tetrahydrocannabinol by smoking. Science. 1972: 176: 934-936.
- Garey, R.E.; Heath, R.G. The effects of phencyclidine on the uptake of 3H-catecholamines by rat striatal and hipotalamic synaptosomes. Life Sci. 1976: 283: 1105-1110.
- Garret, E.R.; Hunt, C.A. Physiochemical properties, solubility, and protein binding of delta-9-tetrahydrocannabinol. J. Pharm. Sci. 1974: 63: 1056-1064.
- Garret, E.R.; Hunt, C.A. Pharmacokinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in dogs. J. Pharm. Sci. 1977: 66: 395-407.
- Garza Treviño, E.S.; Volkow, N.D.; Cancro, R.; Contreras, S. Neurobiology of Schizophrenic Syndromes. Hospital and Community Psychiatry. 1990: 41,9: 971-980.
- Gelders, Y.; Vanden Bussche, G.; Reyntjens, A.; Janssen, P. Serotonin S²-receptor blockers in the treatment of chronic schizophrenia. Clin. Neuropharmacol. (Suppl 4). 1986: 9: 325-327.
- Gerard, C.M.; Mollereau, C.; Vassart, G.; Parmentier, M. Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. Nucleic Acids Res. 1990: 18: 7142.
- Gerard, C.M.; Mollereau, C.; Vassart, G.; Parmentier, M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressec in testis. Biochem. J. 1991: 279: 129-134.
- Gerlach, J. Future treatment of schizophrenia. En: Psychopharmacology: Current Trends. (Eds. D Casey and C Vibeke). Springer-Verlag, Berlin. 1988: 94-105.
- Gershon, S.; Shaw, F.H. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. Lancet. i: 1961: 1371-1374.

- Gill, E.W. ; Jones, G. Brain levels of delta-1-tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice. Correlation with behaviour and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525 A and piperonyl butoxide. Biochem. Pharm. 1972: 21: 2237- 2248.
- Giros, B.; Mestikawy, S.; Godinet, N.; Zhenc, K.; Han, H.; Yang Feng, T.; Caron, M.G. Cloning, pharmacological characterization and chromosome assignment of the human dopamine transporter. Mol. Pharmacol. 1992: 42: 383-390.
- Giros, B.; Caron, M.G. Molecular characterization of the dopamine transporter. Trends Pharmacol. Sci. 1993: 14: 43-49.
- Goldstein, M.J. Risk factors and prevention in schizophrenia. En: Recent Advances in Schizophrenia (Eds. A Kales, CN Stefanis, JA Talbott). Springer-Verlag, New York. 1990: 191-212.
- Gottesman, I.I.; Shields, J. Schizophrenia: The epigenetic puzzle. MacMillan Company, New York. 1982.
- Grace, A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience. 1991: 41, 1: 1-24.
- Green, S. Animal Models in Schizophrenia Research. Animal Models of Human Behaviour (Ed. GCL Davey). John Wiley and Sons Ltd, Chichester. 1983: 315-338.
- Grinson, L. Effects of marijuana. Hosp. Community Psychiatry. 1983: 34,4: 307.
- Grunfeld, Y.; Edery, H. Psychopharmacological activity of the active constituents of hashish and some related cannabinoids. Psychopharmacología. 1969: 14: 200.
- Halikas, J.; Goodwin, D.; Guze S. Marijuana effects: A survey of regular users. J.A.M.A. 1971: 217,5: 692-694.
- Halikas, J.; Goodwin, D.; Guze, S. Marijuana use and psychiatric illness. Arch. Gen. Psychiatry. 1972: 27: 162-165.
- Halikas, J.A. Marijuana use and psychiatric illness. In Marijuana: Effects on human behaviour, ed by L.L. Miller. Acad. Press. N.Y. 1974: 265-302.
- Halikas, J.A.; Welles, R.A.; Morse, C.L.; Hoffman, R.G. Regular marijuana use and its effect in psychological variables: a longitudinal study. Comp. Psychiatry. 1983: 24: 229-235.
- Halldin, M.M.; Isaac, H.; Widman, M.; Nilsson, E.; Rydferlt, A. A comparison between the metabolism of delta-9-tetrahydrocannabinol by lung and liver of rat and guinea-pig. Xenobiotica. 1984: 14: 277-282.
- Hanada, S.; Mita, T.; Nishino, N.; Tanaka, C. ³H-muscimol binding in autopsied brains of chronic schizophrenics. Life Sci. 1986: 40: 259-266.

- Harding, T.; Knight, F. Marijuana modified mania. Archives of General Psychiatry. 1973: 29: 635-637.
- Heishman, E.J.; Stitzer, M.L.; Yingling, J.E. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. Pharmacology Biochemistry & Behavior. 1989: 34: 173-179.
- Heishman, S.J.; Stitzer, M.L. Effect of amphetamine, secobarbital, and marijuana on choice behaviour: social versus non social options. Psychopharmacology. 1989: 99: 156-162.
- Heishman, S.J.; Huestis, M.A.; Henningfield, J.A.; Cone E.J. Acute and residual effects of marijuana: Profiles of plasma THC, levels, physiological, subjective, and performance measures. Pharmacology Biochemistry & Behavior. 1990: 37: 561-565.
- Herkenham, M.; Lynn, A.B.; Little, E.D.; Johnson, M.R.; Melvin, L.S.; De Costa, B.R.; Rice, K.C. Cannabinoid receptor localization in brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990: 87: 1932:1936.
- Herkenham, M.; Lynn, A.B.; De Costa, B.R.; Richfield, E.K. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. Brain Research. 1991: 547: 267-274.
- Herkenham, M. Cannabinoid receptor localization in brain: Relationship to Motor and Reward Systems. En: The neuro biology of drug and alcohol addiction. Annals of the New York Academy of Sciences. Editors, Kalivas, P. W. and Samson, H.H. 1992: 654: 19-32.
- Hershkowitz, M.; Szechtman, H. Pretreatment with delta-1-tetrahydrocannabinol and psychoactive drugs: effects on uptake of biogenic amines and on behavior. Eur. J. Pharmacol. 1979: 59: 267-276.
- Higgins, S.T.; Stitzer, M.L. Acute marijuana effects on social conversation. Psychopharmacology. 1986: 234-238.
- Hiltunen, A.J.; Jarbe, T.U.C.; Wangdahl, K. Cannabinol and cannabidiol in combination: Temperature, open-field activity, and vocalization. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1988: 30: 675-678.
- Hill, A.B. The environment and disease. Association or causation?. Proc. R. Soc. Med. 1965: 295-300.
- Hillard, C.J.; Bloom, A.S. Delta-9-tetrahydrocannabinol induces changes in beta-adrenergic receptor binding in mouse cerebral cortex. Brain Res. 1982: 235: 370-377.
- Hillard, C.J.; Bloom, A.S. Possible role of prostaglandins in the effects of the cannabinoids on adenylate cyclase activity. Eur. J. Pharmac. 1983: 91: 21-27.

- Hillard, C.J.; Bloom, A.S.; Houslay, M.D. Effects of delta-9- tetrahydrocannabinol on glucagon receptor coupling to adenylate cyclase in rat liver plasma membranes. Biochem. Pharmacol. 1986: 35: 2797–2803.
- Hillard, C.J.; Pounds, J.J.; Boyer, D.R.; Bloom, A.S. Studies of the role of membrane lipid order in the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on adenylate cyclase activation in heart. J. Pharm. Exp. Ther. 1990: 252: 1075–1082.
- Hine, B.; Friedman, E.; Torrelío, M.; Gershon, S. Morphine dependent rats: blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol. Science. 1975: 187: 443.
- Hirsch, S.R.; Bristow, M.F. Psychological, family, ethnic and community factors affecting the course and treatment of schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 53–57.
- Hökfelt, R.; Rehfeld, J.F.; Skirboll, L.; Wemark, B.; Goldstein, M.; Markey, K. Evidence for coexistence of dopamine and CCK in mesolimbic neurons. Nature. 1980: 285: 476–478.
- Hollister, L.E. Cannabidiol and cannabinol in man. Experientia. 1973: 29: 825–826.
- Hollister, L.E. Cannabis and the development of tolerance. En: Marihuana: Biological Effects. Ed. by G. G. Nahas and W. D. M. Paton. Pergamone Press. London. 1979: 585–589.
- Hollister, L.E.; Gillespie, H.K.; Ohlsson, A.; Lindgren, J.E.; Wahlen, A.; Agurell, S. Do plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? J. Clin. Pharmacol. 1981: 21: 171–181.
- Hollister, L.E. Health aspects of cannabis. Pharmacological Reviews. 1986: 38,1: 1–20.
- Hollister, L.E. Cannabis-1988. Acta psychiatr. scand. Suppl 345. 1988: 78: 108–118.
- Hommer, D.W.; Pickar, D.; Roy, A.; Nivan, P.; Boronw, J.; Paul, S. The effects of ceruletide in schizophrenia. Arch. G. Psych. 1984: 41: 617.
- Hommer, D.W.; Zahn, T.P.; Pickar, D.; Van Kamen D.P. Prazosin, a specific alpha-noradrenergic receptor antagonist, has no effect on symptoms but increases autonomic arousal in schizophrenics patients. Psychiaty Res. 1984: 11: 192–204.
- Hooks, M.S.; Kalivas, P.W. Methods to analyze individual vulnerability to drug of abuse. En Prensa. 1993.
- Hornykiewicz, O. Brain catecholamines in schizophrenia. A good case of for noradrenaline. Nature. 1982: 299: 484–486.
- Houston, D.B.; Howlett, A.C. Solubilization of the cannabinoid receptor from rat brain membranes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992: 654: 448–450.

- Houston, D.B.; Howlett, A.C. Solubilization of the Cannabinoid Receptor from rat brain and its functional interaction with Guanine Nucleotide-Binding Proteins. Molecular Pharmacology. 1993: 43: 17-22.
- Howes, J.; Osgood, P. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the uptake and release of 14c-dopamine from crude striatal synaptosomal preparations. Neuropharmacology. 1974: 13: 1109-1114.
- Howlett, A.C.; Fleming, R.M. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. Molec. Pharmacol. 1984: 26: 532-538.
- Howlett, A.C. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase: Biochemistry of the response in neuroblastoma cell membranes. Molec. Pharmacol. 1985: 27: 429-436.
- Howlett, A.C.; Qualy, J.M.; Kachatraian, L.L. Involvement of Gi in the inhibition of the adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. Molec. Pharmacol. 1986: 29: 307-313.
- Howlett, A.C. Cannabinoid inhibition of the adenylate cyclase: relative activity of constituents and metabolites of marijuana. Neuropharmacology. 1987: 26: 507-512.
- Howlett, A.C. Nonclassical cannabinoids analgesics inhibit adenylate-cyclase. Development of a cannabinoid receptor model. Molecular Pharmacology. 1988: 33,3:
- Howlett, A.C. Reverse pharmacology applied to the cannabinoid receptor. Trends Pharmacol. Sci. 1990: 11: 395-397.
- Howlett, A.C.; Bidaut-Russell, M.; Devane, W.A.; Melvin, L.S.; Johnson, M.R.; Herkenham, M. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. Trends in Neurosciences. 1990: 13: 420-423.
- Hunt, C.A.; Jones, R.T. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980: 215: 35-44.
- Imade, A.G.T.; Ebie, J.C. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. Acta Psychiatr. Scand. 1991: 83: 134-136.
- Itil, T.; Keskiner, A.; Kirimitici, N., Holden, J.M.C. Effect of Phencyclidine in chronic schizophrenics. Can. Psychiat. Assoc. J. 1967: 12: 209-212.
- Jablensky, A. The epidemiology of schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 43-52.
- Jaskiw, G.; Kleinman, J. Postmortem Neurochemistry studies in schizophrenia. En: Schizophrenia: Scientific Progress (Eds. SH Schulz and CA Tamminga). Oxford University Press, New York. 1989: 264-273.

- Javitt, D.C. Negative symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. Hillside J. Clin. Psychiat. 1987: 9: 12-35.
- Jenner, P.; Sheehy, M.; Marsden, G.D. Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease. Br. J. Clin. Pharmacol. 1983: 15: 2775-2795.
- Johanson, E. Pharmacokinetics studies of cannabis in man. Acta Pharmaceutica Nordica. 1989: 1,3:
- Johnson, K.M.; Dewey, W.L.; Harris, L.S. Some structural requirements for inhibition of high-affinity synaptosomal serotonin uptake by cannabinoids. Mol Pharmacol. 1976: 12: 345-352.
- Johnson, B.; Smith, B.L.; Taylor, P. Cannabis and schizophrenia (letter). Lancet. 1988: 12: 592-593.
- Jones, B.C.; Consroe, P.F.; Akins, F. Physostigmine induced reversal of EEG and behavioural effects of delta-9-tetrahydrocannabinol. Bull. Psychom. Soc. 1975: 6: 204.
- Jones, B.C.; Consroe, P.F.; Laird, H.E. The interaction of delta-9-tetrahydrocannabinol with cholinomimetic drugs in an agonist antagonist paradigm. Eur. J. of Pharmac. 1976: 38: 253.
- Jori, A.; Dolfini, E. Tolerance to the increase of striatal homovanillic acid elicited by several anorectic drugs. European J. Pharmacol. 1977: 41: 443-445.
- Joyce, J.N.; Lexow, N.; Bird, E.; Winokur, A. Organization of dopamine D1 and D2 receptors in human striatum: receptor autoradiographic studies in Huntington's disease and schizophrenia. Synapse. 1988: 2: 546-547.
- Kalakowska, T.; Gadhvi, H.; Molineux, S. An open clinical trial of fenfluramine in chronic schizophrenia: a pilot study. Int. Clin. Psychopharmacol. 1987: 2: 83-88.
- Kalivas, P.W.; Stewart, J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. Brain Research Reviews. 1991: 16: 223-244.
- Kalivas, P.W. y Sanson, H.H. (Eds.) The neurobiology of drug and alcohol addiction. Annals of the New York Academy of Sciences. New York. 1992: 654.
- Kalivas, P.W. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. Brain Research Reviews. 1993: 18: 75-113.
- Kaminski, N.E.; Abood, M.E.; Kessler, F.K.; Martin B.R.; Schatz, R. Identification of a functionally relevant cannabinoid receptor on mouse spleen cells that is involved in cannabinoid mediated immune modulation. Molecular Pharmacology. 1992: 42: 736-742.

- Karczmar, A.G. Schizophrenia and the cholinergic system. En: Receptors and ligands in psychiatry. Eds: Sen, AK and Lee, T. Cambridge University Press. 1988: 27–63.
- Karoum, F.; Karson, C.N.; Bigelow, L.B.; Lawson, W.B. Wyatt, R.J. Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. 1987: 44: 604–607.
- Kavanagh, D.J. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. Br. J. Psychiatry. 1992: 160: 601–620.
- Kelly, P.H. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal or mesolimbic dopamine-containing terminals and the drug induced rotations in rats. Brain Res. 1975: 100, 1: 163–169.
- Kelly, T.H.; Foltin, R.W.; Rose, A.J.; Fischman, M.W.; Brady, J.V. Smoked marijuana effects on tobacco cigarette smoking behaviour. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990: 252: 934–943.
- Kim, J.S.; Kornhuber, H.H.; Schmidburk, W.; Holzmüller, B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenics patients and a new hypothesis of schizophrenia. Neurosci. Lett. 1980: 20: 379–382.
- Klawans; H.L.; Margolin, D.I. Amphetamine-Induced Dopaminergic Hypersensitivity in Guinea Pigs. Arch. Gen. Psychiatry. 1975: 32: 725–732.
- Knudsen, P.; Vilmar, T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. Acta Psychiatr. scand. 1984: 69: 162–174.
- Koob, G.F.; Bloom, F.E. Behavioural effects of opioids peptides. Br. Med. Bull. 1983: 39: 89–94.
- Kornhuber, J.; Konhuber, M.E. Life Sci. 1986: 39: 669–674.
- Kornhuber, J.; Mack-Burkhardt, F.; Riedere, P.; Hebenstreit, G.F.; Reynolds, G.P.; Andrews, H.B.; Beckman, H. 3H-MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenics patients. J. Neural Trans. 1989: 77: 231–236.
- Kornhuber, J. Glutamate and schizophrenia. Trends Pharmacol. Sci. Letter. 1990: 11: 357.
- Korpi, E.R.; Kleiman, J.E.; Goodman, S.I.; Phillips, I.; Delisi, L.E.; Linnoila, M.; Wyatt, R.J. Serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid concentrations in different brain regions of suicide victims: comparison in chronic schizophrenia patients with suicides as cause of death. 1986: 43: 594–600.
- Kraepelin E. "Psychiatrie, Ein Lehrbuch für Studierende und Aertze". Fourth Edition. 1893.
- Krupenina, L.B.; Vinogradov, M.V. State of Adrenergic and cholinergic systems in schizophrenia patients during psychopharmacotherapy. Neurosci. Behav. Physiol. 1985: 15: 1–8.

- Kupfer, D.J.; Detre, T.; Koral, J.; Fajans, P.A. A comment of the amotivational syndrome in marijuana smokers. Am. J. Psychiatry. 1973: 130: 1319-1321.
- Laurent, B.; Roy, P.E.; Gailis, L. Inhibition by delta-1-tetrahydrocannabinol of a Na⁺-K⁺ transport ATPase from rat ileum. Preliminary report. Can. J. Pharmacol. 1974: 52: 1110-1113.
- Lawrence, D.K.; Gill, E.W. The effects of delta-1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids on spin-labeled liposomes and their relationship to mechanisms of general anesthesia. Mol. Pharmacol. 1975: 11: 595-602.
- Leff, J.; Sartorius, N.; Jablensky, A.; Korten, A.; Ernberg G. The international pilot study of schizophrenia: Five year follow-up findings. Psychol. Med. 1992: 22, 131-145.
- Lemberger, L.; Silberstein, S.D.; Axelrod, J.; Kopin, I.J. Marijuana: studies on the disposition and metabolism of delta-9-THC in man. Science. 1970: 170: 1320-1322.
- Lemberger, L.; Axelrod, J.; Kopin, I.J. Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinols in naive subjects and chronic marijuana users. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971: 191: 142-154.
- Lemberger, L.; Weiss, J.L.; Watanabe, A.M.; Galanter, I.M.; Wyatt, R.J.; Cardon, P.V. Delta-9-tetrahydrocannabinol: temporal correlation of the psychological effects and blood levels after various routes of administration. N. Engl. J. Med. 1972: 286: 685-688.
- Lemberger, L.; McMahon, R.; Archer, R. The role of metabolic conversion on the mechanisms of action of cannabinoids. En: Pharmacology of marijuana. Ed by, M.C. Braude and S. Szara. Raven Press. N.Y. 1976: 1: 125-133.
- Lew, E.O.; Richardson, J.S. Neurochemical and Behavioural correlates of the interaction between amphetamine and delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat. Drug Alcohol Dep. 1981: 8: 93.
- Leysen, J.E.; Gommeren, W.; Janssen, P.F.M.; Van Gompel, P. ; Janssen, P.A.J. Receptor Interactions of Dopamine and Serotonin Antagonists: Binding In Vitro and In Vivo and Receptor Regulation. En: Clinical pharmacology in psychiatry. Selectivity in psychotropic drug action-promises or problems? (Eds. SG Dahl, LF Gram, SM Paul, WZ Potter). Springer, Berlin Heidelberg, New York. 1988: 12-26.
- Lieberman, J.; Kane, J.; Woerner, M.; Alvir, J.; Borenstein, M.; Novacenko, H. Prediction of relapse in schizophrenia. Clin neuropharmacol. 1990: 13. 434-435.
- Lieberman, J.; Alvir, J.M.J.; Woerner, M.; Degreef, G.; Bilder, R.M.; Ashtari, M.; Bogerts, R.; Mayerhoff, D.L.; Geisler, S.H.; Loebel, A.; Levy, D.L.; Hinrichsen, G.; Szymanski, S.; Chakos, M.; Koreen, A.; Borenstein, M.; Kane J.M. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. Schizophr. Bull. 1992a: 18: 351-371.

- Lieberman, J.; Bogerts, B.; Degreef, G.; Ashtari, M.; Lantos, G.; Alvir, J. Qualitative assessment of brain morphology in acute and chronic schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1992b: 149, 784–794.
- Lieberman, J.A.; Sobel, S. Predictors of treatment response and course of schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 63–69.
- Lindgren, J.E.; Ohlsson, A.; Agurell, S.; Hollister, L.E.; Gillespie, H. Clinical effects and plasma levels of delta-9-tetrahydrocannabinol in heavy and light users of cannabis. Psychopharmacology. 1981: 74: 208–212.
- Loebel, A.D.; Lieberman, J.A.; Alvir, J.M.J.; Mayerhoff, D.L.; Geisler, S.H.; Szymanski, S.R. Duration of Psychosis and outcome in First-episode schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1992: 149: 1183–1188.
- Luby, E.D.; Cohen, B.D.; Rosebaum, G.; Gottlieb, J.S.; Kelley, R. Study of a new schizophrenomimetic drug. Arch. Neurol. Psychiat. 1959: 81: 363–369.
- Lundberg, J.M.; Hokfelt, T. Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. Trends in Neurosciences. 1983: 6: 325–333.
- MacKay, A.V.P. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. British Journal of Psychiatry. 1980: 1: 379–383.
- MacKay, A.V.P.; Bird, O.; Bird, E.D.; Spokes, E.G.; Rossor M.; Iversen, L.L.; Creese, I.; Snyder, S.H. Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect of illness?. Lancet. 1980: 2: 915–916.
- Mackay, A.W.P.; Iversen, L.L.; Rossor, M.; Spokes, E.; Bird, E.; Arregui, A.; Creese, I.; Snyder, S.H. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. 1982: 39: 991–997.
- Maitre, L.; Staehelin, M.; Bein, H.J. Effect of an extract of cannabis and of some cannabinoids on catecholamine in rat brain and heart. Agents Actions. 1970: 1: 136–143.
- Makanjoula, R.O.A.; Hill, G.; Dow, R.C.; Campbell, G.; Ashcroft, G.W. The effect of psychotropic drugs on exploratory and stereotypical behaviour of rats studied in a holeboard. Psychopharmacology. 1977: 55: 67–74.
- Makriyannis, A.; Benjamali, A.; Jarrel, H.C.; Yang, D.P. The orientation of (-)-delta-9-tetrahydrocannabinol in DPPC bilayers as determined from solid state ²H-NMR. Biochim. Biophys. Acta. 1989: 986: 141–145.
- Makriyannis, A.; Rapaka, R.S. The molecular basis of cannabinoid activity. Life Science. 1990: 47: 2173–2184.

- Malmberg, A.; David A. Positive and negative symptoms in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 58–62.
- Markou, A.; Weiss, F.; Koob, G. Motivational measures of drug dependence. En Prensa. 1993.
- Martin, B.R. Cellular effects of cannabinoids. Pharmacological Reviews. 1986: 38,1: 45–74.
- Mathers, D.C.; Ghodse, A.H. Cannabis and Psychotic illness. British Journal of Psychiatry. 1992: 161: 648–653.
- Matsuda, L.A.; Lolait, S.J., Brownstein, M.J.; Young, A.C.; Bonner, T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature. 1990: 346: 561–564.
- Matthysse, S. Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: the state of the evidence. J. Psychiat. Res. 1974: 11: 107–113.
- Mavromoustakos, T.; Yang, D.P.; Broderick, W.; Fournier, D.; Makriyannis, A. Small angle X-ray diffraction studies on the topography of cannabinoids in synaptic plasma membranes. Pharmacol. Biochem. Behavior. 1991: 40: 547–552.
- Mavromoustakos, T.; Yang, D.P.; Charalambous, A.; Herbette, L.G.; Makriyannis, A. Study of the topography of the cannabinoids in model membranes using X-ray diffraction. Biochem. Biophys. Acta. 1990: 1024: 336–344.
- Mazurkiewicz-Kwilecki, I.M.; Filezewsky, M. The effects of chronic treatment with delta-9-THC on catecholamine synthesis in rat. Psychopharmacology. 1973: 33: 71–79.
- McEvoy, J.P.; Schooler, N.R.; Wilson, W.H. Predictors of therapeutic response to Haloperidol in acute schizophrenia. Psychopharmacol Bull. 1992: 27: 97–101.
- McGeer, P.L.; McGeer, E.G. Possible changes in striatal and limbic cholinergic systems in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 1977: 34: 1319–1323.
- McMillan, D.E.; Frankembien, J.R.; Harris, L.S.; Kennedy, J.S. Delta-9-THC in pigeons. Science. 1970: 169: 501–503.
- McMillan, D.E.; Ford, R.D.; Frankembien, J.R.; Harris, R.A.; Harris, L.S. Tolerance to active constituents of marijuana. Arch. Int. Pharmacodin. Ther. 1972: 198: 132–144.
- McMillan, D.E.; Dewey, W.L.; Turk, R.F.; Harris, L.S.; McNeil, J.H. Blood levels of ³H-delta-9-THC and its metabolites in tolerant and no tolerant pigeons. Biochem. Pharmacol. 1973: 22: 383–397.
- Mechoulam, R. Chemistry of cannabis. Handbook Exp. Pharmacol. 1981: 55: 119–134.

Mechoulam, R.; Devane, W.A.; Glaser, R. "Cannabinoid Geometry and biological activity". En: "Marihuana, Cannabinoids, Neurobiology and neurophysiology". Murphy L.L., Bartke A., Edits. CRC- Press, Boca Ratón, Florida. 1992: 1-34.

Meltzer, H.; Busch, d.; Tricou, B. Effects of (Des-Tyr)-gamma-endorphin in schizophrenia. Psychiatry Research. 1982: 6: 313-326.

Meltzer, H.Y. Pharmacological treatment of schizophrenia. Triangle. 1983: 32, 33-37.

Meltzer, H.Y. Dopamine and negative symptoms in schizophrenics: critique of the typeI-typeII hypothesis. En: Controversies in Schizophrenia: Changes and Constancies (ed. Alpert M.). Guilford Press. New York. 1985: 110-136.

Meltzer, H.Y. Clozapine: Clinical Advantages and Biological Mechanisms. En: Schizophrenia: Scientific Progress (Eds. SH Schulz and CA Tamminga). Oxford University Press, Oxford. 1989a: 302-309.

Meltzer, H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology. 1989b: 99: 518-527.

Meltzer, H.Y. Clozapine: Mechanism of action in relation to its clinical advantages. En: Recent Advances in schizophrenia (Eds. A Kales, CN Stefanis, JA Talbott). Springer Verlag, New York. 1990: 237-256.

Meltzer, H.Y. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophrenia Bulletin. 1991: 17: 263-287.

Mellinger, G.D.; Semers, R.H.; Davidson, S.T.; Manheimer, D.I. The amotivational syndrome and de college student. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1976: 282: 37-55.

Meyer, M.E. *Psychiatric consequences of marihuana use: the state of evidence*. In *Marihuana and health hazards: Methodologic uses in current research*. Ed by, Tinklemberg. Acad. Press. N.Y. 1975: 133-152.

Menkes, D.B.; Howard, R.C.; Spears, G.F.S.; Cairns, E.R. Salivary THC following cannabis smoking correlates with subjetive intoxication and heart reate. Psychopharmacology. 1991: 103: 277-279.

Miczek, K.A. Delta-9-tetrahydrocannabinol: antiaggressive effects in mice, rats and squirrel monkeys. Science. 1978: 199: 1459-1561.

Miranne, A.C. Marihuana use and achievement orientation of college students. J. Healtz Soc. Behav. 1979: 20: 194-199.

Mita, T.; Hanada, S.; Nishino, N.; Kuno, T.; Nakai, H.; Yamadori, T.; Mizoi, Y., Tanaka, C. Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. Biol. Psychiat. 1986: 21: 1407-1414.

- Mogluicka, E.; Braestrup, C. Noradrenergic influence on the stereotyped behaviour induced by amphetamine, phenethylamine and apomorphine. J. Pharm. Pharmacol. 1976: 28: 253–255.
- Morel, B.A. "Traité des Maladies Mentales". 1860.
- Moureau de Tours, J.J. Du hashish et de l' alienation mentale. 1845. Paris. Masson.
- Musty, R.E.; Lindsey, C.J.; Carlini, E.A. 6-hydroxydopamine and the aggressive behaviour induced by marijuana in REM sleep deprived rats. Psychopharmacology. 1976: 48: 175–179.
- Nakahara, T.; Kojima, M.; Uchimura, H.; Hirano, M.; Kim, J.S.; Matsumoto, T. Interaction of oxypertine with rat brain monoamine receptors. Biochem Pharmacology. 1980: 29: 2681–2683.
- Narimatsu, S.; Watanabe, K.; Matsunaga, T.; Yamamoto, I.; Imaoka, S.; Funae, Y.; Yoshimura, H. Inhibition of hepatic microsomal cytochrome P-450 by cannabidiol in adult male rats. Chem. Pharm. Bull. 1990: 38: 1365.
- Negrete, J.C. Psychological adverse effects of cannabis smoking: a tentative classification. Can Med Assoc J. 1973: 108–192.
- Negrete, J.C.; Knap, W.; Douglas, D.; Smith, B. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. Psychological Medicine. 1986: 16: 515–520.
- Negrete, J.C. What's happened to the cannabis debate?. Br. J. Addict. 1988: 83: 359–372.
- Negrete, J.C. Cannabis and schizophrenia. Br. J. Addict. 1989: 84: 349–351.
- Nemeroff, C.B.; Youngblood, W.W.; Mamber, P.J.; Prange, A.J.; Kizer, J.S. Regional brain concentrations of neuropeptides in Huntington's chorea and schizophrenia. Science. 1983: 221: 972–975.
- Nemeroff, C.B.; Cain, S.T. Neurotensin–dopamine interactions in the CNS. Trends Pharmacol. Sci. 1985: 6: 201–205.
- Nencini, P. The interactions between opioids and psychomotor stimulants. En: Strategies for studying brain disorders. Ed. Palomo et al. En Prensa.
- Ng. Cheong Ton, J.M.; Gerhardt, S.A.; Freidman, M.; Etgen, A.; Rose, G.M.; Sharlegg, N.M.; Gardner, E.L. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on potassium evoked release of dopamine in the rat caudate nucleus: An in vivo electrochemical and in vivo microdialysis study. Brain Res. 1991: 40: 603–608.
- Nicolau, N.M.; Garcia Muñoz, M.; Arbuthnott, G.W.; Eccleston, D. Interactions between serotonergic and dopaminergic systems in rat brain demonstrated by small unilateral lesions of the raphe nuclei. European J. Pharmacol. 1979: 57: 295–305.

- Nishikawa, T.; Takashima, M.; Toru, N. Neurosci. Lett. 1983: 40: 245-250.
- Ohlson, A.; Lindgren, J.E.; Wahlen, A.; Agurell, S.; Hollister, L.E.; Gillespie, H.K. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. Clin Pharmacol Ther. 1980: 28: 409-416.
- Ohlsson, A.; Lindgren, J.E.; Wahlen, A.; Agurell, S.; Hollister, L.E.; Gillespie, H.K. Single dose kinetics of deuterium labelled delta-1-tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. Biomed. Mass spectrom. 1982: 9: 6-10.
- Olney, J.W.; Labruyere, J.; Price, M.T. Science. 1989: 244: 1360-1362.
- Owen, F.; Cross, A.J.; Crow, T.J. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. Lancet. 1978: 2: 223-225.
- Owen, M.; McGuffin, P. The molecular genetics of schizophrenia. Br. Med. J. 1992: 305: 664-665.
- Palomo, T.; Russell, P.A. Effect of Oxyperline versus Haloperidol on Amphetamine induced behaviour. Br. J. Pharmacol. 1983: 78: 11p.
- Palomo, T.; Reid I.C. Oxyperline: behavioural evidence for a depletor mode of action. Br. J. Pharmacol. 1983: 80: 455.
- Palomo, T.; Reid, I.C. Oxyperline versus reserpine on amphetamine and methylphenidate induced behaviour. Br. J. Pharmacol. 1984: 83: 455.
- Palomo, T.; Russell, P.A.; Ebmeier, K.P.; Salzen, E.A.; Ashcroft, G.W. Effect of oxyperline versus haloperidol on apomorphine induced activity in rats. IUPHAR 9TH international congress of pharmacology. Abstracts Book Mac Millan Press Ltd London, 1984: 1130P.
- Palomo, T.; Besson, J.A.O.; Ashcroft, G.W. Chronic Schizophrenia: a new approach to treatment. Br. J. Clin. and Soc. Psychiatry. 1985: 3: 6-7.
- Palomo, T. Psiquiatría experimental. Investigación Médica Permanente. 1989a: 2:83-86.
- Palomo, T. Fenomenología clínica y mecanismos cerebrales de la esquizofrenia. En: Monografías de psiquiatría. Ed. Fuentenebro. 1989b: 1: 18-25.
- Palomo, T.; Ashcroft, G.W.; Gorriti, M.A.; Zarco, J.; Toledo, E. An animal model for a constricted dopamine tolerance hypothesis of schizophrenia. Behavioural Pharmacol. 1989: 1: (suppl. 1): 56.
- Palomo, T. Repercusiones epistemológicas de la irrupción de los psicofármacos. En: Epistemología y prácticas psiquiátricas (Eds M Desviat) Editorial Asociación española de Neuropsiquiatría, Madrid. 1990a: 209-226.

Palomo, T. Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de la conducta. En: Psicología médica, psicopatología y psiquiatría. Eds F Fuentenebro. Editorial Interamericana–McGraw Hill. Madrid. 1990b: 3–77.

Palomo, T. Bases neuroquímicas de la esquizofrenia. Farmacología del SNC. 1991a: 5: 5–16.

Palomo, T. Terapia farmacológica de las enfermedades neuropsiquiátricas. En: Neurología clínica básica (Eds F Bermejo Pareja). Ediciones Díaz de Santos, Madrid. 1991b: 666–687.

Palomo, T.; Gorriti, M.A. Effect of acute tetrahydrocannabinol (THC) on amphetamine (AMPH) induced behaviour in rats. European Journal of Neuroscience. 1991: Supplement nº 4: 234.

Palomo, T.; Gorriti, M.A. Effect of chronic delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) on an animal model of schizophrenia. Behavioural Pharmacology. 1992: 3,1: 112.

Palomo, T. A clinician view of animal research in schizophrenia studies. En Prensa. 1993.

Palomo, T. Neurociencias y Psiquiatría. En: Psiquiatría: Libro del año 1993 (Ed. JJ López-Ibor) En prensa. Editorial Sanet. Madrid. 1993.

Palsson, A.; Thulin, S.O.; Tunving, K. Cannabis psychosis in south Sweden. Acta Psychiat. Scand. 1982: 66: 311–321.

Patel, V.; Borysenko, M.; Kumar, M.S.A. Effect of delta-9-THC on brain and plasma catecholamine levels as measured by HPLC. Brain Res. Bull. 1985: 14: 85–90.

Pérez Reyes, M.; Timmons, M.C.; Davis, K.H.; Wall, M.E. Intravenous injection in man of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol. Science. 1972. 177: 633–634.

Pérez-Reyes, M.; Timmons, M.C.; Davis, K.H.; Wall, M.E. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol. Experientia. 1973: 29: 1368–1369.

Pérez-Reyes, M.; Timmons, M.C.; Wall, M.E. Long-term use of marihuana and the development of tolerance or sensitivity to delta-9-tetrahydrocannabinol. Arch. Gen. Psychiatry. 1974: 31: 89–91.

Pérez-Reyes, M.; Di Guiseppi, S.; Davis, K.H.; Schindler, V.H.; Cook, C.E. Comparison of effects of marihuana of cigarettes of three different potencies. Clin. Pharm. Ther. 1982: 31: 617–624.

Pérez Reyes, M.; Burstein, S.H.; White, W.R.; Mc Donald, S.A.; Hicks, R.E. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. Life Sci. 1991: 48: 507–515.

- Pertwee, R.G. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. En: Psychotropic Drugs of abuse. Balfour, D.J.K., Ed., Pergamon Press, New York., 1990. 335.
- Pertwee, R.G. In vivo interactions between psychotropic cannabinoids and drugs involving central and peripheral neurochemical mediators. En: Marijuana/Cannabinoids. Neurobiology and Neurophysiology. Edited by L. Murphy and A. Bartke. Boca Raton. 1992: 165.
- Phillips, A.G.; Lane, R.F.; Blaha, C.D. Inhibition of dopamine release by cholecystokinin: relevance to schizophrenia. TIPS. 1986: 7: 126–128.
- Pickar, D.; Labarca, R.; Doran, A.R., Wolkowitz, O.M.; Roy, A.; Breier, A.; Linnoila, M.; Paul, S.M. Longitudinal measurement of plasma homovanillic acid in schizophrenic patients: correlation with psychosis and response to neuroleptic treatment. Arch. Gen. Psychiatry. 1986: 43: 669–676.
- Pickens, J.T. Sedative activity of cannabis in relation to its delta-1-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol content. Br. J. Pharmacol. 1981: 72: 649.
- Poddar, M.K.; Dewey, W.L. Effects of cannabinoids on catecholamine uptake and release in hippocampal and striatal synaptosomes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980: 214: 63–67.
- Post, R.M.; Fink, E.; Carpenter, W.T.; Goodwin, F.K. Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. Arch. gen Psychiat. 1975: 32: 1063–1069.
- Post, R.M.; Weiss, S.R.B. Sensitization and kindling: Implications for the evolution of Psychiatric symptomatology. En: Sensitization in the Nervous System. P.W. Kalivas and C.D. Barnes, Eds. The Telford Press. Caldwell, NJ. 257–293.
- Pryor, G.T.; Larsen, F.F.; Husain, S.; Braude, M.C. Interactions of delta-9-tetrahydrocannabinol with d-amphetamine, cocaine and nicotine in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 1978: 8: 295.
- Pryor, G.T.; Rebert, C.S. A method for exposing primates to marijuana smoke that simulates the method used by human marijuana smokers. Pharmacology Biochemistry & Behavior. 1989: 34: 521–525.
- Quirion, R.; Larsen, T.A.; Calne, D.; Chase, T.; Rioux, F.; Pierre, S.; Evarist, H.; Pert, A.; Pert, C. Analysis of ³H-neurotensin receptors by computerized densitometry: visualization of central and peripheral neurotensin receptors. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1982: 400: 415–417.
- Ree, J.M.; De Wied, D. Neuroleptic-like profile of gamma-type endorphins as related to schizophrenia. Trends in Neurosciences. 1982: 3: 358–361.
- Reichman, M.; Nen, W.; Hokin L.E. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on prostaglandin formation in brain. Mol. Pharmacol. 1987:32: 686.

- Reichman, M.; Nen, W.; Hokin, L.E. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases arachidonic acid levels in guinea pig cerebral cortex slices. Mol. Pharmacol. 1988: 34: 823-828.
- Reynolds, G.P. Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. Nature. 1983: 305: 527-529.
- Reynolds, G.P.; Czudek, C. Neurochemical laterality of the limbic system in schizophrenia. Abstracts. Third International Symposium of Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology, Hakone. 1986: 61.
- Reynolds, G.P. Developments in the drug treatment of schizophrenia. Trends Pharmacol. Sci. 1992: 13: 116-121.
- Reyntjens, A.; Gelder, Y.G.; Hoppendrouwers, M.; Van Den Bussche, G. Tymosthenic effect of ritanserin (R 55667) a centrally acting serotonin-S2 receptor blocker. Drug Dev. Res. 1986: 8: 205-211.
- Roberts, E. An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. Neuroscience Research Program Bulletin. 1972: 10: 468-507.
- Roberts, G.W. Schizophrenia: A Neuropathological Perspective. Br J Psychiatry. 1991: 158: 8-17.
- Robertson, A.; MacDonald, C. Atypical neuroleptics clozapine and thioridazine enhance amphetamine-induced stereotypy. Pharmacol Biochem Behav. 1984: 21: 97-101.
- Robertson, G.S.; Robertson, H.A. D1 and D2 dopamine agonist synergism: separate sites of action?. Trends Pharmacol. Sci. 1987: 8: 295-299.
- Robertson, H.A. Dopamine receptor interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. Trends Neurosc. 1992: 15: 201-206.
- Robinson, T.E.; Becker, J.B.; Moore, C.J.; Castañeda, E.; Mittleman, G. Enduring enhancement in frontal cortex dopamine utilization in animal model of amphetamine psychosis. Brain Research. 1985: 343: 374-377.
- Robinson, T.E.; Becker, J.B. Enduring changes in brain behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. Brain Research Reviews. 1986: 11: 157-198.
- Robinson, T.E.; Jurson, P.A.; Bennet, J.A.; Bentgen, K.M. Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine: a microdialysis study in freely moving rats. Brain Res. 1988: 446,2: 211-222.

Rodriguez de Fonseca, F.; Fernández Ruiz, J.J.; Murphy, L.L.; Cebeira, M.; Steger, W.R.; Bartke, A.; Ramos, J.J. Acute effects of δ^9 -tetrahydrocannabinol on dopaminergic activity in several rat brain areas. Pharmacology Biochemistry and Behaviour. 1992: 42: 269–272.

Rodriguez de Fonseca, F.; Gorriti, M.A.; Fernández Ruiz, J.J.; Palomo, T.; Ramos, J.A. Downregulation of Rat Brain Cannabinoid Binding Sites After Chronic δ -9-THC Treatment. Pharmacol. Bioch. and Behav. 1993: 46.

Roth, S.H.; Willians, P.J. The non specific membrane binding properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and the effects of various solubilizers. J. Pharm. Pharmac. 1979: 31: 224–230.

Rottanburg, D.; Ben-Arie, O.; Robins, A.H.; Teggin, A.; Elk, R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. Lancet. 1982: 18: 1364–1366.

Royston, M.C.; Lewis, S. Brain pathology in schizophrenia: developmental or degenerative?, Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 70–73.

Rupniak, N.M.J.; Jenner, P.; Mardsen, C.D. The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. Life Sci. 1983: 32: 2289–2311.

Sabelli, H.C.; Pedomonte, W.A.; Whalley, C.; Mosnaim, A.D.; Vázquez, A.J. Further evidence for a role of 2-phenylethylamine in the mode of action of delta-9-tetrahydrocannabinol. Life Sci. 1974: 14: 149.

Sabelli, H.C.; Vázquez, A.J.; Mosnaim, A.D.; Madrid-Pedomonte. L. 2-Phenylethylamine as a possible mediator for delta-9-tetrahydrocannabinol-induced stimulation. Nature. 1974: 248: 144.

Sakar, C.; Ghosh, J.J. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol administration on the lipid constituents of rat brain subcellular fractions. J. Neurochem. 1975: 24: 381–385.

Sakurai, Y.; Ohta, H.; Shimazoe, T.; Kataoka, Y.; Fujiwara, M.; Ueki, S. Delta-9-tetrahydrocannabinol elicit ipsilateral circling behaviour in rats with unilateral nigral lesions. Life Sci. 1985: 37: 2181–2185.

Sakurai, Y.; Kataoka, Y.; Fujiwara, M.; Mine, K.; Veki, S. Delta-9-Tetrahydrocannabinol facilitates striatal dopaminergic transmission. Pharmacol. Biochem. & Behaviour. 1989: 33: 397–400.

Sartorius, N.; Jablensky, A.; Korten, A.; Ernberg, G.; Anker, M.; Cooper, J.E.; Day, R. Early manifestations and first-contat incidence of schizophrenia in different cultures. Psychol. Med. 1986: 16: 909–928.

Sassenrath, E.N. Assesment of acute versus long term effects of delta-9-THC on social behaviour and adaptability in group living macaques. In Ethopharmacology: Primate models of Neuropsychiatric Disorders. Alan R. Liss, Inc. N.Y. 1983: 277–291.

- Schatz, A.R.; Kessler, F.K.; Kaminsky, N.E. Inhibition of adenylyl cyclase by delta-9-tetrahydrocannabinol in mouse spleen cells: a potential mechanism for cannabinoid mediated immunosuppression. Life Sciences. 1992: 51: 25-30.
- Schwartz, R.H.; Gruenewald, P.J.; Klitzner, M.; Fedio, P. Short term memory impairment in cannabis adolescents. AJDC. 1989: 143: 1214-1219.
- Sedvall, G.; Farde, L.; Persson, A.; Wiessel, F.A. Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. Arch. gen. Psychiat. 1986: 43: 995-1005.
- Seeman, P.; Lee, T.; Chau-Wong, M.; Wong, K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic dopamine receptors. Nature. 1976: 261: 717-719.
- Seeman, P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse. 1987: 1: 133-152.
- Sharma, B.P. Cannabis and its users in Nepal. Brit. J. Psychiat. 1975: 127: 550-552.
- Sharma, T.; Murray, R. A etiological theories in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 80-84.
- Sieber, B.; Frischnecht, H.R.; Waser, P.G. Behavioral effects of hashish in mice. I. Social interactions and nest-building behaviour of males. Psychopharmacology. 1980: 70,2: 149-154.
- Sieber, B.; Frischnecht, H.R.; Waser, P.G. Behavioral effects of hashish in mice. III. Social interactions between two residents and intruder male. Psychopharmacology. 1980: 70,3: 273-278.
- Sieber, B.; Frischnecht, H.; Waser, P.G. Behavioural effects of hashish in mice. IV. Social dominance, food dominance and sexual behaviour within a group of males. Psychopharmacology. 1981: 73: 142-146.
- Sieber, M.F. Alcohol, tobacco and cannabis: 12 year longitudinal association with antecedent social context and personality. Drug and Alcohol Dependence. 1990: 25,3:
- Simoës, M.; Carbonell, M.; Pocaterra, M.; Hernández, L. Cannabis y psicosis esquizofrénica: Estudio clínico. Psicopatología. 1991: 11: 1: 15-19.
- Singh, M.M.; Kay, S.R. Pharmacology of central cholinergic mechanisms and schizophrenic disorders. En: Central cholinergic mechanisms and adaptive dysfunctions. Eds. Singh, M.M. Warburton, D.M., Lal, H. New York, Plenum Press. 1988: 27-63.
- Snell, L.D.; Johnson, K.M. Antagonism of N-methyl-D-aspartate induced transmitter release in the rat striatum by phencyclidine like drugs and its relationship to turning behaviour. J. Pharmac. exp. Ther. 1985: 235: 50-57.

- Snell, L.D.; Johnson, K.M. Characterization of the inhibition of excitatory amino acid-induced neurotransmitter release in the rat striatum by phencyclidine like drugs. J. Pharmac. exp. Ther. 1986: 238: 938–946.
- Snyder, S.H. Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. Arch. Gen Psychiatry. 1972: 27: 169–179.
- Snyder, S.H. Stereoselective features of catechol-amine disposition and their behavioral implications. J. Psychiat. Res. 1974: 11: 31–39.
- Snyder, S.H. Dopamine receptors, neuroleptics and schizopreia. Am. J. Psychiatry. 1981: 139: 251–254.
- Sommer, B.; Seeburg, P.H. Glutamate receptor channels: a novel properties and new clones. Trends Pharmacol. Sci. 1992: 13, 291–296.
- Stahl, S.M.; Berger, P.A.; Benson, K.L.; Zarcone, V.P.; Barchas, J.D.; King, R.; Faull, K.F.; Uhr, S.B.; Thieman, S. Serotonin studies in schizophrenia. En: Receptors and ligands in psychiatry. Eds: Sen, AM., Lee, T. Cambridge University Press. 1988: 205–211.
- Stanton, M.D.; Mintz, J.; Franklin, R.M. Drug flashbaks II. Some additional findings. Int. J. Addict. 1976: 11: 53–69.
- Stein, L.; Wise, C.D. Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxidopamine. Science. 1971: 171: 1032–1036.
- Stevens, J.R. Neuropathological findings in Schizophrenia. En: Receptors and ligands in Psychiatry (Eds. AK Sen and T Lee). Cambridge University Press, Cambridge. 1988: 209–227.
- Stevens, J.R. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 1992: 49: 238–243.
- Stoof, J.C.; Kebabian, J.W. Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. Nature. 1981: 294: 366–368.
- Ströngrem, E. Changes in the incidence of schizophrenia?. Br. J. Psychiat. 1987: 150: 1–7.
- Su, Y.; Burke, J.; O'Neil, A.; Murphy, B.; Nie, L.; Kipps, B.; Bray, J.; Shinkwin, R.; Nuallain, M.N.; MacLean, C.J.; Walsh, D.; Diehl, S.R.; Kendler, K.S. Exclusion of linkage between schizophrenia and D2 dopamine receptor gene region of chromosome 111 in 112 irish multiplex families. Arch Gen Psychiatry. 1993: 50: 205–211.
- Szymanski, H.V. Prolonged depersonalization after marijuana use. Am. J. Psychiatry. 1981: 138: 2.

- Tamir, I.; Lichtemberg, D. Correlation between the psychotropic potency of cannabinoids and their effect on the $^1\text{H-NMR}$ spectra of model membranes. J. Pharm. Sci. 1983: 72: 458–461.
- Tamminga, C.A.; Thaker, G.K.; Buchanan, R.; Kirkpatrick, B.; Alphs, L.D.; Chase, T.N.; Carpenter W.T. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alteration with deficit syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1992: 49: 522–530.
- Taylor, S.P.; Vardaris, R.M.; Rawtitch, A.B.; Gammon, C.B.; Crasnton, J.W.; Lubetkin, A.L. The effects of alcohol and delta-9-tetrahydrocannabinol on human Physical aggression. Aggressive Behav. 1976: 2: 153–161.
- Taylor, D.A.; Sitaran, B.R.; Elliot-Baker S. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the release of dopamine in the corpus striatum of the rat. En: Marijuana'87, Proceedings of the Melbourne Symposium of Cannabis. 1988: 405–410.
- Tennat, F.; Groesbeck, J. Psychiatric effects of hashish. Arch Gen. Psychiatry. 1972: 27: 133–136.
- Thacore, V.R. Bhang psychosis. Brit. J. Psychiat. 1973: 123: 225–229.
- Thacore, V.R.; Shukla, S.R.P. Cannabis Psychosis and paranoid schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1976: 33: 383–386
- Thornicroft, G. Cannabis and Psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? British Journal of Psychiatry. 1990: 157: 25–33.
- Tien, A.Y.; Anthony, J.C. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. J. Nerv. Ment. Dis. 1990. 178,8: 473–480.
- Tinklember, J.R. Marihuana and human aggression. En: Marihuana: effects of human behaviour. Ed by L.L. Miller. Acad. Press. N.Y. 1974: 339–357.
- Toro-Goyco, E.; Rodriguez, M.B.; Preston, A.M. On the action of delta-9-tetrahydrocannabinol as an inhibitor of sodium and potassium-dependent adenosine triphosphatase. Mol. Pharmacol. 1978: 14: 130–137.
- Torrey, E.F. Prevalence studies in schizophrenia. Br. J. Psychiat. 1987: 150: 598–608.
- Tulunay, F.C.; Ayhan, I.H.; Sparber, S.B. The effects of morphine and delta-9-tetrahydrocannabinol on motor activity in rats. Psychopharmacology. 1982: 78: 358.
- Turner, C.E.; Elsohly, M.A.; Boeren, E.G. Constituents of cannabis sativa: A review of the natural constituents. J. N. Prod. 1980: 43: 169–234.

- Uhl, G.; Blum, K.; Noble, E.; Smith, S. Substance abuse vulnerability and D₂ receptor genes. Trends Neurosci. 1993: 16: 83–88.
- Van kammen, D.P.; Bunney, W.E.; Docherty, J.P. Et. Al. D–Amphetamine–induced heterogeneous changes in psychotic behavior in schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 1982: 139,8: 991–997.
- Van Kamen, D.P.; Antelman, S. Impaired noradrenergic transmission in schizophrenia?. Life Sciences. 1984: 34: 1403–1413.
- Van Kamen, D.P.; Van Kamen, W.B.; Mann, L.S.; Seppala, T.; Linnoila, M. Dopamine metabolism in the cerebrospinal fluid of drug–free schizophrenic patients with and without cortical atrophy. Arch. gen. Psychiat. 1986: 43: 978–983.
- Varma, V.K.; Malhotra, A.K.; Dang, R.; Das, D.; Nehra, R. Cannabis and cognitive functions: a prospectyve study. Drug Alcohol Depend. 1988: 21,2: 147–152.
- Vaughan, C.E.; Leff, J.P. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. Br. J. Psychiat. 1976: 129: 125–137.
- Vaysse, P.J.; Gardner, E.L.; Zuckin, R.S. Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids. J. Pharm. Exp. Ther. 1987: 241: 534–539.
- Vickroy, T.W.; Johnson, K.M. Effects of phencyclidine on the release and synthesis of newly formed dopamine. Neuropharmacology. 1983: 22: 839–842.
- Wall, M.E.; Brine, D.R.; Brine, G.A.; Pit, C.G.; Freudental, R.I.; Christensen, A.D. Isolation, structure and biological activity of several metabolites of delta–9–tetrahydrocannabinol. J. Am. Chem. Soc. 1970: 92: 3462–3468.
- Wall, M.E.; Brine, D.R.; Pérez Reyes, M. Metabolism of cannabinoids in man. In *Pharmacology of marihuana*, ed by M.C. Braude and S. Szara, Raven Press, New York. 1976: 93–113.
- Wall, M.E.; Pérez Reyes, M. The metabolism of delta–9–tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. J. Clin. Pharmacol. 1981: 23: 168–189.
- Wang, Z.W.; Black, D.; Andreasen, N. Crowe, R.R. A linkage study of chromosome 11q in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1993a: 50: 212–216.
- Wang, Z.W.; Black, D.; Andreasen, N.; Crowe, R.R. Pseudoautosomal locus for schizophrenia excluded in 12 pedigrees. Arch Gen Psychiatry. 1993b: 50: 199–204.
- Weinberger, D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 1987: 44: 660–669.
- Weinberger, D.R. Schizophrenia and the frontal lobe. Trends Neurosci. 1988: 11, 367–370.

Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Suddath, R.; Torrey, E.F. Evidence of dysfunction of a prefrontal–limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am. J. Psychiatry. 1992: 149: 890–897.

Wert, R.C.; Raulin, M.L. The chronic cerebral effects of cannabinoids use, I: methodological issues and neurological findings. Int J Addict. 1986: 21: 605–628.

Wert, R.C.; Raulin, M.L. The chronic cerebral effects of cannabis use, II: psychological findings and conclusions. Int J Addict. 1986: 21: 629–642.

Widerloff, E.; Lindstron, L.; Besev, G.; Manberg, P.; Nemeroff, C.; Breese, C.; Kizer, J.; Prange, A. Subnormal CSF levels of neurotensin in a subgroup of schizophrenic patients: normalization after neuroleptic treatment. Amer. J. Psychi. 1982: 139: 1122.

Widman, M.; Nordquist, M.; Dollery, C.T.; Briant, R.H. Metabolism of delta-1-tetrahydrocannabinol by isolated perfused dog lung. Comparison with in vitro liver metabolism. J. Pharm. Pharmacol. 1975: 27: 842–845.

Wig, N.N.; Varma, K.K. Patterns of long-term heavy cannabis use in North India and its effect on cognitive functions: a preliminary report. Drug Alcohol Depend. 1977: 2: 211–219.

Wilms, G.; Van Ongeval, C.; Baert, A.L.; Claus, A.; Bollen, J.; De Cuyper, H.; Eneman, M.; Malfroid, M.; Peuskens, J.; Heylen, S. Ventricular enlargement, clinical correlates and treatment outcome in schizophrenic inpatients. Acta Psychiatr Scand. 1992: 85: 306–312.

Wirshing, W.C.; Marder, S.R. Drug treatment in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 1993: 6: 85–89.

Wolkin, A.; Sanfilipo, M.; Wolf, A.P.; Angrist, B.; Brodie, J.D.; Rotrosen, J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1992: 49: 959–965.

Wong, D.F.; Wagner, H.N. Jr.; Tune, L.E.; Dannals, R.F.; Pearlson, G.D.; Links, J.M.; Tamminga, C.A.; Broussole, E.P.; Ravert, H.T.; Wilson, A.A.; Toung, J.K.T.; Malat, J.; Williams, J.A.; O'Tuama, L.A.; Snyder, S.J.; Khuar, M.J.; Gjedde, A. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. Science. 1986: 234: 1558–1563.

Wroblewski, J.T.; Nicoletti, E.; Fadda, E.; Costa, E. Phencyclidine is a negative allosteric modulator of signal transduction at two classes of excitatory amino acid receptors. Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A. 1987: 84: 5068–5072.

Wyatt, R.J.; Alexander, R.C.; Egan, M.F.; Kirch, D.C. Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it?. Schizophrenia Res. 1988: 1: 3–18.

Yang, D.P.; Benijamali, A.; Charalmbous, A.; Marciniak, G.; Makriyannis A. Solid state ^2H -NMR as a method for determining the orientation of cannabinoids analogs in membranes. Pharm. Biochem. Behav. 1991; 40: 553–557.

Zigmond, M.J.; Berger, T.W.; Grace, A.A.; Stricker, E.M. Compensatory responses to nigrostriatal bundle injury: studies with 6-hydroxydopamine in an animal model of Parkinson. Molec. chem. Neuropath. 1989; 10: 185–200.

IX.- LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS.

ACh	Acetil colina.
BMDP	Programa biomédico computarizado.
CATEGO	Programa computarizado para la clasificación de síndromes diagnósticos
CBD	Cannabidiol.
CBN	Cannabinol.
CCK	Colecistoquinina.
CAs	Catecolaminas.
CE	Cuerpo estriado.
CIE-8	Clasificación internacional de las enfermedades.
DA	Dopamina.
D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅	Receptores dopaminérgicos 1, 2, 3, 4 y 5.
DHBA	Dihidroxibencilamina.
DOPAC	Acido 3,4-dihidroxifenilacético.
DSM-III	Manual diagnóstico y estadístico de los estados mentales.
GABA	Acido Gammaaminobutírico.
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión.
5-HIAA	Acido 5-hidroxiindolacético.
5-HT	Serotonina.
5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , etc..	Receptores para la serotonina 1, 2, 3, etc..
HVA	Acido Homovanílico.
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico.
MK 801	Dizolcipina.
MHPG	3-4-Metoxihidroxifenilglicol.

NAc	Núcleo accumbens.
NADPH	Dinucleótido de adenina y nicotinamida fosforilado.
NMDA	Receptor para el ácido Glutámico.
NMR	Resonancia magnética nuclear.
6-OHDA	6-Hidroxidopamina.
PET	Tomografía de emisión de positrones.
PGs	Prostaglandinas.
PSE	Examen del estado mental presente.
SPECT	Tomografía computarizada por emisión simple de fotones.
SN, SNc, SNr	Sustancia Negra (porción compacta y reticular).
SNC	Sistema nervioso central.
SL, SLa	Sistema límbico y sistema límbico anterior.
δ -9-THC ó THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol.