

## Revisión

# Mecanismos de Neurotransmisión y Trastornos Psiquiátricos en la infancia y adolescencia.

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Mardomingo Sanz

Madrid

### INTRODUCCIÓN

El estudio de los mecanismos de neurotransmisión constituye un capítulo central en la investigación de los trastornos del desarrollo en Psiquiatría Infantil y, por supuesto, en la investigación de los trastornos depresivos y de la esquizofrenia. Sus aplicaciones abarcan dos grandes áreas: el descubrimiento de los mecanismos etiopatogénicos subyacentes y el hallazgo de nuevos fármacos y alternativas terapéuticas.

La característica básica del Sistema Nervioso Central es su capacidad para la comunicación y transmisión de información. La transmisión de información se realiza a través de grandes distancias y puede alcanzar extraordinarias velocidades que llegan a los 120 m/seg. Este proceso implica complejos cambios electrofisiológicos y bioquímicos que consisten básicamente en la liberación de una

sustancia química (el neurotransmisor) por parte de la membrana presináptica, que pasa a la hendidura sináptica y afecta al funcionamiento de la membrana postsináptica. El neurotransmisor tiene dos posibles efectos en la membrana postsináptica: excitación mediante depolarización, e inhibición mediante hiperpolarización. Se puede distinguir un tercer efecto de tipo modulador. El estado final de la membrana será expresión del balance entre los miles de estímulos que afectan a la neurona.

De modo resumido, puede decirse que el estudio de la función de la neurona consiste fundamentalmente en el estudio de los mecanismos de excitación e inhibición y en el estudio de los neurotransmisores. Tanto los procesos patológicos, como las drogas o las toxinas pueden perturbar la neurotransmisión neuronal y por tanto la comunicación y transmisión de información. Lo harán interfiriendo en cualquiera de sus fases: síntesis del neurotransmisor, almacenamiento, liberación, acción en el receptor, recaptación y catabolismos. Se comprende, por tanto, la importancia de este proceso.

La Psiquiatría Infantil tiene como objetivo establecer la etiología y patogenia de los trastornos psiquiátricos y descubrir medidas tera-

Jefe de la Sección de Psiquiatría Infantil.  
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.  
Dra. M<sup>a</sup> Jesús Mardomingo Sanz  
Sección de Psiquiatría Infantil,  
Hospital General Gregorio Marañón  
c/ Doctor Esquerdo, 46  
28007 Madrid.

péuticas eficaces. El logro de estos dos objetivos se ha plasmado en los últimos años en el interesante campo de la identificación de marcadores biológicos. La búsqueda de marcadores biológicos va unida al estudio de la etiología, de tal forma, que la formulación de hipótesis etiológicas sirve en ocasiones para establecer nuevas vías de investigación de marcadores.

Los marcadores indican tanto el estado de un determinado proceso patológico como la predisposición individual para padecer una determinada enfermedad. Existen casos en los que no guardan relación directa con la causa concreta de la enfermedad, pero siguen teniendo un enorme interés, ya que aportan importantes datos respecto de los mecanismos fisiopatológicos del cuadro clínico. Los marcadores biológicos son fundamentales en el establecimiento del diagnóstico y de subgrupos diagnósticos, en los estudios genéticos y familiares, en el pronóstico y en la elección del tratamiento.

Existen tres grandes sistemas de neurotransmisión: monoaminas, aminoácidos y neuropéptidos. Los sistemas monoamínicos incluyen la acetilcolina, las catecolaminas, la serotonina y la histamina. En el grupo de los aminoácidos destacan el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la glicina, el glutamato y el aspartato. Dentro de los neuropéptidos tienen especial interés los péptidos opiáceos. (Ver capítulo de Psico-neuro-endocrinología).

En el campo de la Psiquiatría Infantil se han estudiado fundamentalmente tres neurotransmisores: la serotonina (5-hidroxitriptamina, o 5-HT), la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA). Otros neurotransmisores objeto de atención son los péptidos opiáceos, el GABA y la acetilcolina (Cohen y Young, 1977; Young et al., 1983, 1984).

El énfasis puesto en las tres monoaminas: serotonina, dopamina y noradrenalina deriva de su importante papel como mediadores en los fenómenos de la conducta y del efecto que tienen en estos tres sistemas aquellos fármacos que son altamente eficaces en el tratamiento de síntomas psiquiátricos.

Los sistemas serotoninérgicos son fundamentales en funciones tan importantes como el sueño, humor, apetito, percepción y secreción de hormonas (Green, 1988; Iverson y Iverson, 1981). Los sistemas dopaminérgicos juegan un papel clave en la modulación del movimiento y en los procesos cognitivos (Iverson y Alpert, 1982; Moore y Bloom, 1978). La noradrenalina interviene en las respuestas al estrés (ver capítulo de Psico-neuro-endocrinología), en los estados de alerta y vigilancia central y periférica y en la memoria y mecanismos de aprendizaje (Amaral y Sinnamon, 1977); Iverson y Iverson, 1981).

Los tres sistemas monoamínicos están íntimamente relacionados desde el punto de vista funcional, tienen numerosas interconexiones sinápticas y actúan asimismo como mediadores y moduladores de otros neurotransmisores.

En este trabajo se expone el desarrollo ontogénico de los neurotransmisores, de especial interés en Psiquiatría Infantil y su posible correlación con los trastornos psiquiátricos infantiles.

## **DESARROLLO ONTOGÉNICO DE LOS NEUROTRANSMISORES**

El estudio del desarrollo ontogénico de los sistemas de neurotransmisión tiene especial relevancia en Psiquiatría Infantil, pues puede contribuir a explicar el carácter evolutivo de algunos trastornos psiquiátricos y el significado de su aparición y comienzo en determinadas épocas de la vida. Este grupo de enfermedades incluye trastornos tan importantes como el Autismo Infantil Precoz, la Anorexia Nerviosa, la Hiperactividad con déficit de la atención, el Síndrome de Gilles de la Tourette, la esquizofrenia y los trastornos afectivos (Rutter, 1981).

El estudio de la ontogénesis de los neurotransmisores se realiza mediante dos métodos fundamentales: el empleo de modelos animales y la determinación de niveles de los neurotransmisores y de sus metabolitos en sangre, LCR y orina. A continuación nos referiremos a cada uno de estos apartados.

## MODELOS ANIMALES

Los modelos animales, y concretamente el estudio del desarrollo de la corteza cerebral en primates han aportado una información fundamental sobre las distintas etapas del desarrollo embrionario humano y sobre el desarrollo de la conducta en el niño (Kandel y Schwartz, 1981; Rabic, 1988; Purves y Litchman, 1986; Shepherd, 1983).

El desarrollo de los neurotransmisores se caracteriza porque no tiene lugar en todos los sistemas al mismo tiempo. Los sistemas colinérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, localizados en el tronco cerebral son los primeros en aparecer en el curso de la ontogénesis, mientras que los sistemas GABA-érgicos corticales lo hacen más tarde, coincidiendo con el desarrollo de la corteza cerebral (Goldman - Rakic y Brown, 1982).

### Sistema noradrenérgico

Las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus forman la región más caudal de la sustancia reticular, y se cree que aparecen precozmente en el curso del desarrollo ontogénico. De hecho en la rata el nucleus coeruleus ya está formado cuando el cerebro aún no ha alcanzado el 1% de su peso adulto, lo cual correspondería aproximadamente a la mitad del segundo trimestre de la gestación humana (Lauder y Bloom, 1974). Los axones noradrenérgicos son los primeros en aparecer en la corteza cerebral en formación, de tal forma que en estos primeros estadios del desarrollo representan el 30% del total de las sinapsis. Sin embargo, en el cerebro adulto este porcentaje es mucho menor, lo cual quiere decir que se han reducido de forma progresiva (Coyle y Molliver, 1977).

El predominio de neuronas noradrenérgicas en las primeras fases del desarrollo sugiere que pueden tener un importante papel en la formación de la corteza cerebral. De hecho, las lesiones noradrenérgicas se traducen en alteraciones de la plasticidad neuronal en la corteza,

íntimamente implicada en la integración de estímulos sensoriales (Kasamatsu y Pettigrew, 1976).

El aumento en tamaño de la corteza cerebral, a lo largo del proceso de maduración, se acompaña de la aparición progresiva de otros muchos tipos de sinapsis mientras se da una disminución proporcional de las noradrenérgicas. Al mismo tiempo las neuronas del locus coeruleus desarrollan un complejo sistema de arborizaciones axonales que se proyectarán en numerosas regiones cerebrales. Estas neuronas están implicadas en la modulación del sueño y vigilia, de la ansiedad y de los estados afectivos.

### Sistema serotoninérgico

Las neuronas serotoninérgicas se desarrollan más tarde que las noradrenérgicas y se cree que ambos tipos de neuronas interactúan modulando la actividad neuronal en diversas regiones cerebrales (Molliver, 1982). Las vías serotoninérgicas intervienen en la regulación del humor, de la agresividad y de los movimientos oculares rápidos durante el sueño (Vanpraag, 1982).

La invención serotoninérgica precoz de la corteza cerebral en desarrollo hace pensar que este tipo de neuronas tienen una importante función en el desarrollo neuronal. De hecho, el trastorno de los sistemas serotoninérgicos se traduce en alteraciones del proceso de división celular en la corteza fetal (Lidov y Molliver, 1982).

### Sistema dopaminérgico

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se forman en la especie humana durante un breve periodo de división celular al final del primer trimestre de la gestación. Estas neuronas dopaminérgicas envían inmediatamente sus axones al núcleo estriado donde adoptan, en principio, una distribución en islotes. Estos islotes parecen tener un papel impor-

tante en el desarrollo y organización del núcleo estriado, repercutiendo tanto en la llegada de estímulos aferentes como en el ritmo de la división celular a ese nivel (Graybiel, 1981).

A lo largo del proceso de maduración, la distribución dopaminérgica en islotes va cambiando hasta adoptar una disposición definitiva de tipo confluyente que es la propia del adulto.

El desarrollo de la innervación dopaminérgica del núcleo estriado se produce lentamente, alcanzando su punto máximo en la pubertad. Aproximadamente el 15% de todas las terminaciones nerviosas del estriado son dopaminérgicas. Este sistema es fundamental en la modulación de la actividad motriz, como se comprueba en la enfermedad de Parkinson, en la cual se da una degeneración selectiva de estas neuronas en la sustancia negra y en el estriado (Hornjkiwicz, 1966).

Las neuronas dopaminérgicas que inervan el sistema límbico y la corteza cerebral intervienen en la regulación de los mecanismos de atención, de los sistemas de refuerzo y de los procesos cognitivos (Wise, 1982).

## ESTUDIOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La determinación de neurotransmisores y de sus metabolitos en LCR permite conocer sus valores y márgenes de variación en sujetos normales y comparar con los obtenidos en procesos psicopatológicos.

El estudio de los metabolitos de las aminas biógenas, concretamente del HVA (ácido homovanílico, derivado de la dopamina) y del 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético, derivado de la serotonina), en LCR, ha aportado importantes datos acerca de la ontogénesis de los neurotransmisores.

En primer lugar se ha observado que los niveles de estos metabolitos cambian con la edad, siendo máximos en la infancia y disminuyendo progresivamente (Anderson et al., 1985). Este descenso de niveles en LCR es especialmente llamativo en niños tratados de leucemia, en los cuales los valores medios de

HVA en tres grupos de niños de 2 a 5 años, 6 a 11 y 12 a 17 años, decrecieron desde 92 ng/ml en el primero a 62 y a 44 ng/ml respectivamente en los otros dos. Las cifras de 5-HIAA pasaron asimismo de 30 a 21 y a 17 ng/ml (Riddle, Anderson et al., 1986). Este descenso progresivo de los niveles de HVA y de 5-HIAA en LCR se ha comprobado también en la rata en desarrollo, observándose un descenso paralelo de los niveles de metabolitos cerebrales. De forma paradójica hay un incremento de los niveles totales de dopamina y 5-HT cerebrales (Schaywitz et al., 1985).

Los niveles de HVA y HIAA son aún más elevados en la especie humana en el periodo neonatal alcanzando cifras de 184 y 143 ng/ml respectivamente. Lo mismo sucede con las cifras de triptófano y tirosina (Anderson et al., 1985).

Los niveles de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol) también son más elevados en el periodo neonatal en el ser humano, pero su periodo de descenso es mucho más corto, de tal forma, que a la edad de cinco años, e incluso a los dos años, ya han alcanzado las cifras propias del adulto.

En segundo lugar se ha comprobado la existencia de diferencias en los niveles de HVA y de HIAA en LCR, en función del sexo. Shaywitz y colaboradores (1980) han observado que la proporción de ambos metabolitos es diferente en los varones que en las hembras en un grupo de niños afectados de trastornos neurológicos. Las niñas tienen menor cantidad de HVA y mayor cantidad de HIAA que los varones y viceversa. Los autores se preguntan si esta discrepancia puede tener alguna relación con la mayor incidencia de trastornos psiquiátricos en el sexo masculino durante la infancia, concretamente con la mayor incidencia en varones del Autismo, el Síndrome de Gilles de la Tourette y el Síndrome de Hiperactividad con déficit de la atención.

En contraste con el lento descenso de los niveles de HVA a lo largo de la infancia, otro metabolito de la dopamina, el ácido 3-4-dihidro fenilacético (DOPAC) disminuye de forma precoz y rápidamente (Anderson et al., 1988).

No se sabe bien el significado de esta discrepancia, pero tal vez indica que los cambios en el transporte y aclaramiento no son determinantes.

Los niveles de las catecolaminas en sangre y la excreción urinaria disminuyen también con la edad a lo largo de la infancia (Dalmaz y Peyrin, 1982). Este descenso se atribuye a una disminución de la síntesis y a un aumento de la actividad de las enzimas catabolizantes MAO y COMT (Young et al., 1984). Se cree que la captación y almacenamiento de 5-HT por parte de las plaquetas queda completamente establecida en los primeros años de vida.

## **DESARROLLO DE LOS NEUROTRANSMISORES Y PSICOPATOLOGÍA**

Las drogas psicótropas mejoran la sintomatología de los trastornos psiquiátricos actuando entre otros mecanismos sobre los sistemas de neurotransmisión. Esta observación ha planteado la hipótesis del papel de los neurotransmisores en la fisiopatología de estos trastornos.

Desde la perspectiva de la Psiquiatría Infantil el estudio de los sistemas de neurotransmisión, tal como indicábamos al principio de este apartado, puede ayudar a la comprensión y cómo aparecen determinadas pautas de conducta en el niño y por qué ciertos trastornos se inician coincidiendo con determinadas etapas cronológicas.

### **Sistema noradrenérgico**

Es interesante destacar que los sistemas noradrenérgicos que regulan actividades esenciales para la supervivencia, como son la vigilancia y la ansiedad, aparecen muy precozmente en el curso del desarrollo ontogénico humano y están ya presentes en vertebrados que ocupan un lugar muy inferior en la escala filogenética. Desde el punto de vista clínico, en el

primer año de vida se observan en el niño reacciones de miedo y ansiedad a la separación probablemente mediados por estos sistemas.

Dado que la noradrenalina interviene en la adecuada plasticidad neuronal en las etapas primeras del desarrollo, algunos autores han postulado la hipótesis de que existe una relación entre los estímulos afectivos que recibe el niño en los primeros años y el establecimiento de circuitos polisinápticos en la corteza cerebral (Kasamatsu y Pettigrew, 1976).

El estudio de los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos ha llevado a la conclusión de que los sistemas noradrenérgicos están implicados en la fisiopatología de los trastornos afectivos. La depresión en la infancia y adolescencia tiene características fisiológicas y cognitivas similares a las del adulto (Puig-Antich, 1983) y responden de modo semejante a la mediación antidepresiva.

### **Sistema serotoninérgico**

El sistema serotoninérgico interviene en los trastornos depresivos (Murphy et al., 1978) y se le atribuye un papel muy importante en la fisiopatología del Autismo Infantil Precoz. Los síntomas de este cuadro clínico se manifiestan en el primer año y medio de vida, precisamente coincidiendo con la invasión precoz serotoninérgica de la corteza cerebral y del sistema límbico. En los niños con autismo se han encontrado cifras elevadas de serotonina en sangre y la fenfluramina que potencia la neurotransmisión serotoninérgica central tiene un efecto beneficioso sobre la sintomatología (Young et al., 1982; Geller et al., 1983). Toda y Ciaranello (1985) han puesto de manifiesto por su parte la existencia en el autismo de anticuerpos frente a los receptores de 5-HT en suero y en líquido cefalorraquídeo.

### **Sistema dopaminérgico**

El sistema dopaminérgico se ha considerado tradicionalmente implicado en la fisiopatolo-

gía del déficit de atención con hiperactividad (Wender, 1976). Drogas estimulantes como la anfetamina y el metilfenidato potencian la neurotransmisión dopaminérgica central y mejoran el periodo de atención y la inquietud. De forma paradójica los fármacos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos del tipo del haloperidol reducen también la hiperactividad (Werry y Aman, 1975). Es posible que la acción de los sistemas dopaminérgicos no sea tan específica como se pensaba. Nuevas investigaciones contribuirán a aclarar estos aspectos.

El desarrollo gradual de las vías dopaminérgicas estriado-límbicas aporta interesantes sugerencias respecto de la edad de comienzo y características del Síndrome de Gilles de la Tourette y de la esquizofrenia. En ambos cuadros clínicos está potenciada la transmisión dopaminérgica.

El Síndrome de Gilles de la Tourette suele comenzar entre los 5 y 12 años y su cuadro clínico se caracteriza por hiperactividad, tics motores y vocales que evolucionan a lo largo del tiempo. Mejora con fármacos que bloquean la transmisión dopaminérgica como los neurolepticos y empeora con fármacos estimulantes que la potencian (Singer et al., 1982). Asimismo el ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, está disminuido en LCR, de lo que se deduce que en este síndrome hay un incremento de la respuesta postsináptica a la dopamina, probablemente debida a una hiperactividad de los receptores (Singer, 1982).

Por lo que respecta a la esquizofrenia la irrupción de la enfermedad tiene lugar en los últimos años de la adolescencia, justo cuando los sistemas dopaminérgicos están plenamente desarrollados y los niveles de dopamina en el neocórtex han alcanzado su cifra más alta.

### Sistema colinérgico

La investigación farmacológica clínica y el método de lesiones selectivas en animales de experimentación han establecido una estrecha relación entre proyecciones colinérgicas del

neocórtex y funciones cognitivas, especialmente la memoria. Esto se ha corroborado al descubrirse importantes alteraciones en las vías colinérgicas corticales y del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer (Coyle et al., 1983). Por otra parte, hay que señalar que el desarrollo de funciones cognitivas fundamentales en el niño, como el lenguaje y la memoria, tiene lugar sobre todo a partir del primer año de vida, coincidiendo con el desarrollo postnatal de las proyecciones colinérgicas de la corteza cerebral y del hipocampo. Esto plantea la hipótesis de que determinados trastornos del aprendizaje, tanto hereditarios como adquiridos, se deban o estén ligados a una disfunción de las proyecciones colinérgicas corticales. Otro dato de interés es la alteración de los sistemas colinérgicos corticales en pacientes con Síndrome de Down que desarrollan la enfermedad de Alzheimer de forma precoz, en la edad media de la vida (Price et al., 1982) y no a partir de los 65 años como es lo habitual. Incluso se cree que existe una cierta disfunción colinérgica en los niños con Síndrome de Down. No obstante la relación entre sistema colinérgico y funciones cognitivas debe ser objeto de nuevas y más amplias investigaciones.

### CONCLUSIONES Y ÁREAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

De modo resumido puede decirse que los resultados de la investigación sobre los mecanismos de neurotransmisión en la infancia son los siguientes:

Los estudios neuroquímicos y neuroendocrinológicos en el síndrome de hiperactividad con déficit de la atención no son concluyentes, sin embargo existen fuertes evidencias desde la perspectiva farmacológica de la afectación de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos, especialmente de la existencia de una disfunción dopaminérgica.

Las investigaciones en el Autismo infantil precoz abogan por una clara afectación del sistema serotoninérgico sin que se hayan detec-

tado anomalías adrenérgicas. Las cifras altas de serotonina en sangre y en plaquetas han sido ampliamente corroboradas. Se plantean dos retos para el futuro: descubrir las posibles correlaciones entre cifras altas de 5-HT y sintomatología clínica, especialmente entre 5-HT y retraso mental, y elucidar el mecanismo por el cual se produce la hiperserotonemia. Esto sería fundamental para el desarrollo de nuevos marcadores biológicos más específicos, el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad y el desarrollo de modalidades terapéuticas nuevas y más eficaces.

La implicación de los sistemas dopaminérgicos en el Síndrome de Gilles de la Tourette se dedujo de la mejoría de estos pacientes ante el tratamiento con neurolépticos. Efectivamente, los estudios de HVA en LCR dan cifras bajas de este metabolito de la dopamina en un número elevado de pacientes, deduciéndose la existencia de una hipersensibilidad de los receptores centrales de dopamina como mecanismo etiopatogénico del síndrome.

De modo similar, la mejoría de los pacientes al ser tratados con fármacos inhibidores de la recaptación de 5-HT hizo suponer la alteración de estos sistemas serotoninérgicos. Hay que añadir que esta mejoría se daba sobre todo en aquellos con un marcado componente obsesivo. Los estudios en cerebro post-mortem han añadido la interesante observación de un descenso de 5-HT en el núcleo caudado y de glutamato en el globus pallidus.

La investigación de los mecanismos de neurotransmisión en la infancia y adolescencia contribuirá sin lugar a dudas en el futuro a la mejor comprensión de una serie de mecanismos fundamentales en el desarrollo de la conducta, así como en la etiopatogenia y tratamiento de importantes trastornos psiquiátricos. Estas investigaciones son imprescindibles en el estudio de los siguientes paradigmas:

1) Edad de comienzo de ciertos trastornos y su correlación con la etapa madurativa correspondiente del Sistema Nervioso Central.

2) Mecanismo de acción de los fármacos.

3) Mecanismos subyacentes en la expresión de los genes.

4) Interacciones entre factores genéticos y ambientales en la etiología de muchos trastornos.

5) Descubrimiento de genes específicos de las enfermedades a partir de la información que aportan las alteraciones bioquímicas.

## Bibliografía

- AMARAL, D.G., SINNAMON, H.M.: The locus coeruleus: Neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Prog. Neurobiol* 9: 147, 1977.
- ANDERSON, G.M., HODER, E.L., SHAYWITZ, B.A., et. al.: Neurotransmitter precursors and metabolites in cerebrospinal fluid of human neonates. *Child Neurology Dev Med*, 27:207-214, 1985.
- ANDERSON, G.M., RIDDLE, M.A., HODER, E.L., et. al.: The ontogeny of 3, 4-dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC) in human cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1100, 1988.
- COHEN, D.J., YOUNG, J.G.: Neurochemistry and Child Psychiatry. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 16:353-411, 1977.
- COYLE, J.T., MOLLIVER, M.E.: Major Innervation of Newborn Rat Cortex by Monoaminergic Neurons. *Science* 196:444-447, 1977.
- COYLE, J.T., PRICE, D., AND DELONG, M.R.: Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation. *Science* 219:1184-1190, 1983.
- DALMAZ, Y., PEYRIN Z.: Sex-differences in catecholamine metabolites in human urine during development and at adulthood. *J Neural Transm* 54:193, 1982.
- GELLER, E. et. al.: Preliminary Observations of the Effect of Fenfluramine on Blood Serotonin and Symptoms in three autistic boys. *New England Journal of Medicine* 307:165-168, 1983.
- GOLDMAN-RAKICK, P.S., BROWN, R.M.: Postnatal Development of Monoamine Content and Activity in the Cerebral Cortex of Rhesus Monkeys. *Developmental Brain Research* 4:339-349, 1982.
- GRAYBIEL, A.M. et. al.: Direct Demonstration of a Correspondence Between Dopamine Islands and Acetylcholinesterase Patches in the Developing Striatum. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, 78:5871-5875, 1981.
- GREEN, A.R. (ed): *Neuropharmacology of Serotonin*. New York, Oxford University Press, 1988.
- HORNJKIEWICZ, O.: Dopamine and Brain Function. *Pharmacological Reviews* 18:925-964, 1966.
- IVERSON, S.D., ALPERT, J.E.: Functional organization of the dopamine system in normal and abnormal behavior. En Friedhoff A.J., Chase T.N. (eds.). *Advances in Neurology: Gilles de la Tourette Syndrome* (vol. 35). New York, Raven Press p. 69, 1982.
- IVERSON, S.D., IVERSON, L.L.: *Behavioral Pharmacology* (2nd ed.). New York, Oxford University Press, 1981.

- JANOWSKY, D.S., DAVIS, J.M., EL-YOUSEF, M.K., SEKERKE, H.J.: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2:632-635, 1972.
- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H.: *Principles of Neural Science*. New York, Elsevier/North Holland, 1981.
- KASAMATSU, T., PETTIGREW, J.D.: Depletion of Brain Catecholamines: Failure of Ocular Dominance Shift After Monocular Occlusion in Kittens. *Science* 194:206-209, 1976.
- LAUDER, J.M., BLOOM, F.E.: Ontogeny of Monoamine Neurons in the Locus Coeruleus, Raphe Nuclei and Substantia Nigra of the Rat. *Journal of Comparative Neurology* 155:469-482, 1974.
- LIDOV, H., MOLLIVER, M.E.: An Immunocytochemical Study of the Development of Serotonergic Neurons in the Rat CNS. *Brain Research Bulletin* 8:389-430, 1982.
- MOLLIVER, M.E. et. al.: Monoamine Systems in Cerebral Cortex, en S. Palay and V. Chan-Palay eds. *Cytochemical Methods in Neuroanatomy*. New York, Alan R Liss pp. 255-277, 1982.
- MOORE, R.Y., BLOOM, F.E.: Central Catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the dopamine systems. *Ann Rev Neurosci* 1:129, 1978.
- MURPHY, D.L., CAMPBELL, I., COSTA, J.L.: Current Status of the Indolamine Hypothesis of Affective Disorders, en M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam, eds. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York, Raven Press pp. 1235-1248, 1978.
- PRICE, D.L. et. al.: Alzheimer» S Disease and Down's Syndrome. *Annals of the New York Academy of Science* 396:145-164, 1982.
- PUIG-ANTICH J., WESTON, B.: The Diagnosis and Treatment of Major Depressive Disorder in Childhood. *Annual Review of Medicine* 34:231-245, 1983.
- PURVES, D., LITCHMAN, J.W.: *Principles of Neural Development*. New York, Sinaver, 1986.
- RAKIC, P.: Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241:170, 1988.
- RIDDLE, M.A., ANDERSON, G.M., MCINTOSH, S., et. al.: Cerebrospinal fluid monoamine precursor and metabolite levels in children treated for leukemia: Age and sex effects and individual variability. *Biol Psychiatry* 21:69, 1986.
- RUTTER, M.: Psychological Sequelae of Brain Damage in Children. *American Journal of Psychiatry* 138:1533-1544, 1981.
- SHAYWITZ, B.A., et. al.: Ontogeny of Dopamine and Serotonin Metabolites in the Cerebrospinal Fluid of Children with Neurological Disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology* 22:748-754, 1980.
- SHAYWITZ, B.A., ANDERSON, G.A., COHEN, D.J.: Cerebrospinal Fluid (CSF) and brain monoamine metabolites in the developing rat pup. *Dev Brain Res* 17:225, 1985.
- SHEPHERD, G.: *Neurobiology*. New York, Oxford University Press, 1983.
- SINGER, H.S., et. al.: Dopamine Dysfunction in Tourette Syndrome. *Annals of Neurology* 12:361-366, 1982.
- TODD, R.D., CIARANELLO, R.D.: Demonstration of Inter- and Intraspecies Differences in Serotonin Binding Sites by Antibodies from an Autistic Child. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, 82:612-616, 1985.
- VANPRAAG, H.M.: Depression, Suicide and the Metabolism of Serotonin in the Brain. *Journal of Affective Disorders* 4:275-290, 1982.
- WENDER, P.: Hypothesis for a Possible Biochemical Basis of Minimal Brain Dysfunction. en R.M. Knights and D.J. Baker, eds. *Neuropsychology of Learning Disorders*. Baltimore: University Park Press, pp. 126-142, 1976.
- WERRY, J.A., AMAN, M.G.: Methylphenidate and Haloperidol in Children: Effects on Attention, Memory and Activity. *Archives of General Psychiatry* 32:790-796, 1975.
- WISE, R.A.: Neuroleptics and Operant Behavior: The Anhedonia Hypothesis. *Behavioral & Brain Sciences* 5:39-87, 1982.
- YOUNG, J.G., KAVANAUGH, M.E., ANDERSON, G.M. et. al.: Clinical Neurochemistry of Autism and Associated Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 12:147-156, 1982.
- YOUNG, J.G., COHEN, D.J., ANDERSON, G.M. et. al.: Neurotransmitter ontogeny as a perspective for studies of child development and pathology, En B. Shopsin L, Greenhill (eds.). *The Psychobiology of Childhood: A Profile of Current Issues*. New York, Spectrum p.51, 1984.
- YOUNG, J.G., COHEN, D.J., SHAYWITZ, B.A.: Molecular pathology in the childhood psychoses, en J.K. Wing, (ed.). *Handbook of Psychiatry* (vol. 3). Cambridge University Press, p. 229, 1983.