

J.L. Blázquez Arroyo<sup>1</sup>  
E. Fraile Malmierca<sup>2</sup>  
A. Casadiego Cubides<sup>2</sup>  
G. Llorca Ramón<sup>3</sup>  
A. Ledesma Jimeno<sup>4</sup>

# Reactividad glial tras el tratamiento con antipsicóticos. Estudio experimental en ratas e implicaciones para la psiquiatría

<sup>1</sup>Profesor Titular de Anatomía Humana  
Director del Servicio de Microscopía Electrónica de la  
Universidad de Salamanca

<sup>2</sup>Estudiantes de Doctorado

<sup>3</sup>Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Salamanca

<sup>4</sup>Catedrático de Psiquiatría  
Emérito del Royal College of Psychiatrists.

**Introducción.** La importancia de las células gliales en la función del sistema nervioso y en su patología ha sido objeto de múltiples estudios en los últimos años. Concretamente se debate su papel en la acción de los antipsicóticos. Nuestro estudio analiza la reactividad glial en ratas tratadas con antipsicóticos.

**Metodología.** En un primer estudio ultraestructural del núcleo arcuato del hipotálamo, los animales fueron tratados con clorpromacina durante 40 días, sacrificándose al final del tratamiento y tras 20 días de descanso. En otra serie de estudios, con el microscopio de luz y con técnicas inmunohistoquímicas valoramos la reacción a la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) en seis regiones del sistema nervioso central de ratas tratadas con antipsicóticos típicos y atípicos.

**Resultados.** Con el microscopio electrónico, las ratas tratadas mostraron una reducción significativa de las sinapsis axosomáticas sobre las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, así como un incremento de la presencia glial evidenciable por la mayor cantidad de laminillas de astrocitos. Las modificaciones mencionadas son reversibles, tendiendo a normalizarse en los animales sacrificados a los 20 días de finalizado el tratamiento. En el estudio inmunohistoquímico la reacción astrocitaria fue muy importante en el territorio del núcleo accumbens con todos los antipsicóticos, moderada en la corteza cingular, aunque sólo con los atípicos, y discreta en el resto de las regiones.

**Conclusiones.** Nuestros resultados confirman que las células gliales son diana de los antipsicóticos, lo que ha de contribuir a entender mejor la acción de estos fármacos y el papel de las células gliales en el normal funcionamiento del sistema nervioso y en la enfermedad mental.

Palabras claves:  
Antipsicóticos, astrocitos, GFAP.

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):278-84

Correspondencia:  
Juan Luis Blázquez Arroyo  
Facultad de Medicina  
Dpto de Anatomía e Histología Humanas  
Avda Alfonso el Sabio s/n. 37007 Salamanca

## Glial reactivity after antipsychotic treatment. An experimental study in rats and its implications for psychiatry

**Introduction.** The importance of the glial cells in the function of the nervous system and in its pathology has been the object of multiple studies in the last years. Specifically, their role in the action of the antipsychotics is debated. Our study has analyzed glial reactivity in rats treated with antipsychotics.

**Methodology.** In a first ultrastructural study of the arcuate nucleus of the hypothalamus, the animals were treated with chlorpromazine for 40 days, and were sacrificed at the end of the treatment, after 20 days of rest without treatment. In another series of studies, with the light microscope and immunohistochemistry we evaluated the immunoreactivity of the glial fibrillary acidic protein (GFAP) in six regions of the central nervous system of rats treated with typical and atypical antipsychotics.

**Results.** With the electron microscope, the animals treated with chlorpromazine showed a significant reduction of the axosomatic synapses on the neurons of the hypothalamic arcuate nucleus and an increase of glial presence, as noted by the greater amount of astrocyte processes. The mentioned modifications were reversible, tending to normalize in a group of animals sacrificed 20 days after completion of the treatment. In the immunohistochemical study, the glial reaction was important in the territory of the nucleus accumbens with all the antipsychotics, moderate in the cingulate cortex, although only with atypical antipsychotics, and scarcely significant in the rest of the regions.

**Conclusions.** Our results confirm that the glial cells are targets of the antipsychotic action, and this will allow us to better understand the action of these drugs and the role of the glial cells in the normal function of the nervous system and in the mental disease.

Key words:  
Antipsychotics, astrocytes, GFAP

## INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XIX, Virchow describió por primera vez la glía, asignándole un papel de cemento neuronal ("nerveglue"); desde entonces, durante más de un siglo se han conocido muchos datos sobre estas células, aunque siempre prevaleció la visión que les asignaba un papel secundario, al servicio de las neuronas. En el sistema nervioso central (SNC) se distinguen la astroglia, la oligodendroglia y la microglia, siendo el primero de los tipos (los astrocitos) el más polivalente y el que mantiene una relación más estrecha con las neuronas.

Centrándonos ya en los astrocitos recordemos que hasta hace pocos años se admitía su participación en funciones de cierta importancia (sostén, aislamiento o nutrición de las neuronas, y guía de las mismas cuando migran a sus destinos durante el desarrollo; captación y eliminación de transmisores liberados en las sinapsis; regulación de los niveles extracelulares de iones, participación en la formación de la barrera hematoencefálica, etc.) pero accesorias, por cuanto dejaban fuera la función principal de procesamiento de la información.

Pero esto también está cambiando. En los últimos años se han identificado diferentes formas de intercambio de señales, en ambos sentidos, entre neuronas y células gliales<sup>1-4</sup>. Hoy sabemos que las células macrogliales, y en especial los astrocitos, expresan canales iónicos y receptores acoplados a proteínas G, así como receptores para muchos de los neurotransmisores, lo que les permite recibir información de las neuronas vecinas. En respuesta a dicha información las células gliales modifican sus niveles de calcio y secretan al espacio extracelular sus propios mensajes (glutamato, prostaglandinas, óxido nítrico, ATP o factores de crecimiento), que alcanzan a otras células gliales así como a las neuronas próximas, modulando su actividad (gliotransmisión)<sup>5-7</sup>.

Particularmente relevante es la evidencia de que la glía desempeña un papel activo en la formación, maduración, mantenimiento y nivel de actividad de las sinapsis<sup>8-11</sup>, hasta el punto de que sin glía las neuronas no pueden cumplir sus funciones. Por si todo lo señalado no fuera suficiente, sabemos también que las denominadas células madre (stem) neurales son de estirpe glial (o al menos comparten ciertos marcadores con la glía), manteniendo la capacidad de generar nuevas células gliales y neuronas en algunos territorios del SNC como la zona subventricular o el hipocampo<sup>12</sup>. El nuevo paradigma señala que la unidad funcional del sistema nervioso no es simplemente la neurona sino que está formada por la asociación de neurona y glía.

Como consecuencia de estos avances, que ponen de manifiesto la importancia de la glía en todas las funciones del sistema nervioso, se hace también patente que las alteraciones de las células gliales están en el origen o tienen relación con muchas enfermedades de dicho sistema nervioso.

Asimismo nos planteamos que la glía puede ser diana de los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neurológicas y mentales, tanto de los que ya se utilizan como de los que puedan diseñarse en un futuro.

Con estos antecedentes nos propusimos estudiar la repercusión que el tratamiento antipsicótico tiene sobre la relación glía-neurona, sobre las conexiones sinápticas y sobre las células gliales. Este estudio pretende mejorar nuestro conocimiento de la acción de los antipsicóticos y del papel de la glía en los procesos mentales.

## METODOLOGÍA

Todos los animales empleados en el presente estudio han sido tratados de acuerdo con las directrices de la CE y el gobierno de España relativas al cuidado de los animales de experimentación. Hemos utilizado ratas albinas Wistar. Todos los animales han estado sometidos desde el nacimiento a un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas, en una habitación con temperatura constante (18-20°C) y humedad controlada, y han dispuesto de alimento y agua *ad libitum*.

Los grupos de animales, tanto tratados como controles, fueron de cinco individuos salvo que se indique otra cosa. Para estudiar con el microscopio electrónico el núcleo arcuato del hipotálamo de ratas tratadas con clorpromacina durante 40 días, los animales, machos adultos, fueron divididos en los siguientes grupos: ratas tratadas (inyección diaria intramuscular), ratas controles (inyección intramuscular de agua destilada) y ratas que fueron tratadas y sacrificadas a los 20 días de finalizado el tratamiento (tratadas más descanso), con el objeto de analizar la reversibilidad de los posibles cambios. La dosis de clorpromacina administrada se estableció de manera progresiva, pasando de 8 a 14 mg/K peso/día entre los días uno y trece de tratamiento, lo que corresponde a un rango alto de las dosis empleadas en humanos. Previa anestesia los animales fueron perfundidos por vía vascular con glutaraldehído al 2% y paraformaldehído al 2% en tampón fosfato 0,1M, pH 7,4. Posteriormente los hipotálamos de todos los animales fueron deshidratados e incluidos en araldita. Los cortes ultrafinos se estudiaron y micrografieron en un microscopio electrónico Zeiss EM 900.

En estos animales también cuantificamos las sinapsis axosomáticas sobre las neuronas arcuatas. Para ello de cada uno de los animales seleccionados se eligió al azar una rejilla y efectuamos el conteo en la propia pantalla del microscopio, al nivel de magnificación de 30.000X. Decidimos prestar atención a las sinapsis axosomáticas, por lo que los valores son expresados como número de sinapsis/soma neuronal, para lo cual tuvimos especialmente en cuenta el que dichos somas neuronales constituyesen una población homogénea y comparable. Por ello se contaron únicamente aquellos somas de un tamaño similar en los que el núcleo celular estuviese bien

representado en el corte. Para el tratamiento de los datos obtenidos, se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA).

En otra serie de experimentos los animales fueron tratados durante 30 días con clomipramina y con antipsicóticos típicos (clorpromacina, haloperidol) y atípicos (risperidona, olanzapina, ziprasidona). Todos los cerebros de los animales, tratados y controles, fueron incluidos en parafina según las técnicas convencionales de microscopía óptica. Los cortes coronales del SNC fueron teñidos por métodos inmunohistoquímicos para poner de manifiesto la presencia de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) en los siguientes territorios: estriado, hipotálamo, hipocampo, corteza cingular, amígdala y núcleo accumbens. El antisuero primario fue obtenido de Dako; como reactivos secundarios empleamos el kit *EnVision doublestain system* de Dako. Como test de control se omitió el antisuero primario o se sustituyó por suero normal. Los cortes teñidos fueron estudiados y fotografiados en un microscopio Nikon Eclipse90i.

## RESULTADOS

### Estudio ultraestructural de las ratas tratadas con clorpromacina

De los hallazgos que se evidencian con el microscopio electrónico el más llamativo es, a nuestro juicio, la notable presencia de células gliales y, especialmente, el desarrollo de las prolongaciones o laminillas de los astrocitos que envuelven a los somas neuronales (fig. 1A) formando, en ocasiones, varias capas que parecen aislar y desconectar a las neuronas (fig. 1B). También es habitual observar dendritas completamente envueltas por laminillas gliales.

El conteo de las sinapsis axosomáticas se efectuó sobre unas 100 neuronas arcuatas por grupo de ratas y se expresa, por tanto, como número de contactos sinápticos por soma neuronal. La figura 2 resume los datos de los distintos grupos de animales identificados como C (controles), T (tratados), C+D (controles que descansaron 20 días antes del sacrificio), y T+D (tratados con clorpromacina y sacrificados a los 20 días de finalizado el tratamiento. Resulta llamativa la reducción del número de sinapsis consecutivo al tratamiento antipsicótico (de 5,86 a 2,35 como promedio por neurona) así como la recuperación parcial en las ratas que descansaron antes del sacrificio (hasta 4,1).

### Estudio inmunohistoquímico de la reactividad glial

Como señalamos en el apartado de material y técnicas hemos analizado la reactividad a la GFAP en seis grandes regiones del SNC (hipotálamo, amígdala, corteza cingular, hipocampo, estriado y accumbens) en ratas controles y tra-

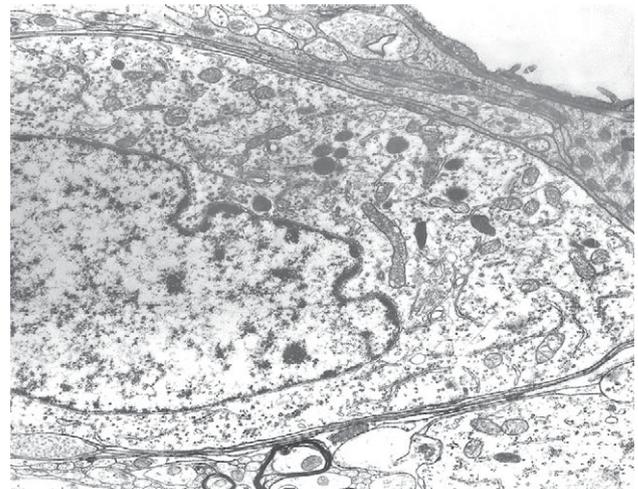


Figura 1A: 7.000 X

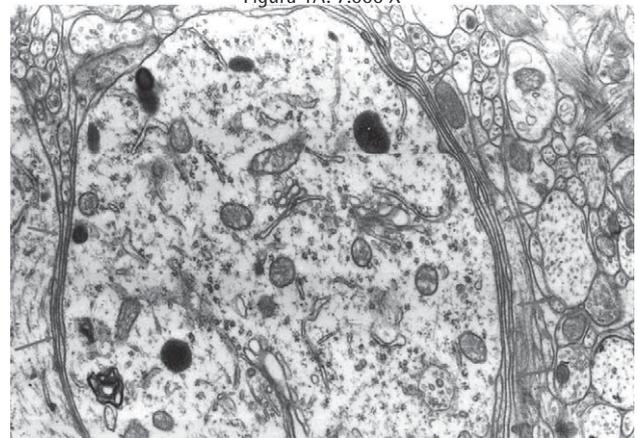
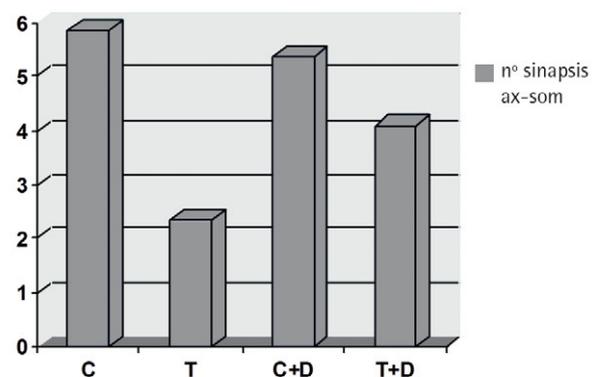


Figura 1B: 12.000 X

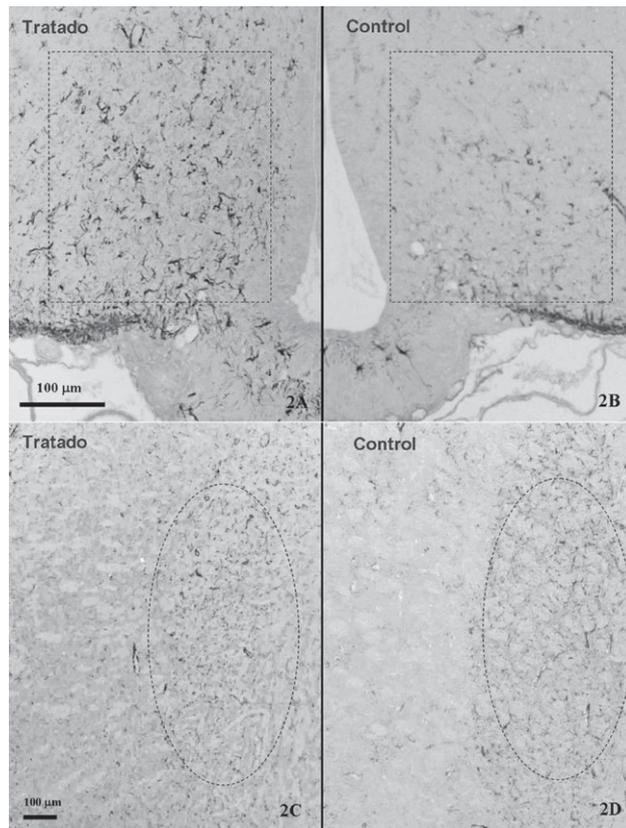
Las neuronas se encuentran rodeadas por laminillas gliales que las aíslan.

Figura 1 Ultraestructura de las neuronas arcuatas de ratas tratadas con clorpromacina



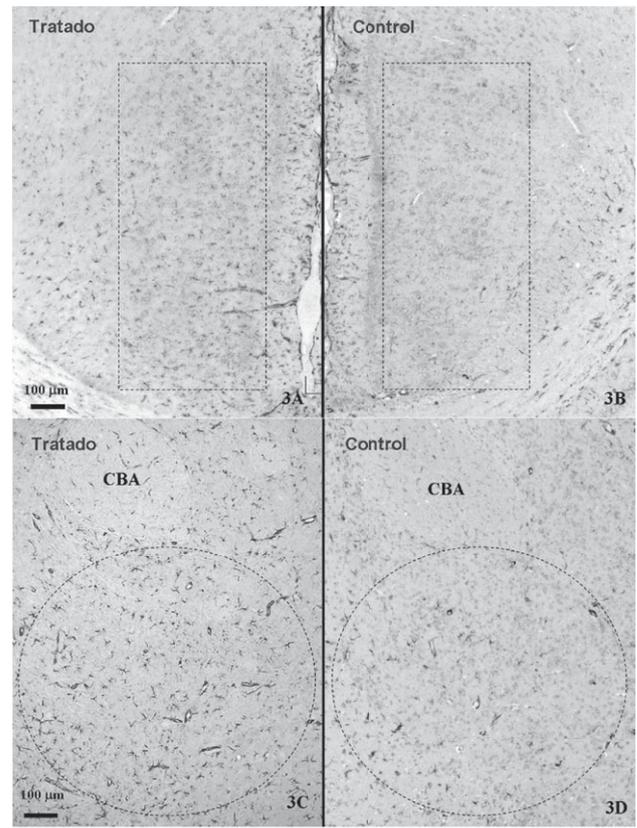
C = controles; T = tratados; C+D = controles sacrificados tras descanso; T+D = tratados sacrificados tras descanso.

Figura 2 Cuantificación de las sinapsis axo-somáticas sobre las neuronas del núcleo arcuato de ratas tratadas con clorpromacina



2A y B corresponden a hipotálamo; 2C y D corresponden a estriado. Se han enmarcado territorios similares para su comparación.

**Figura 3** | Inmunoreactividad a GFAP en ratas tratadas con risperidona



En 3A y B los cortes son del córtex cingular; los cortes de 3C y D son del territorio del núcleo accumbens. Se han enmarcado territorios similares para su comparación

**Figura 4** | Inmunoreactividad a GFAP en ratas tratadas con risperidona

tadas con dos antipsicóticos típicos (clorpromacina y haloperidol) y tres atípicos (risperidona, olanzapina y ziprasidona). Hemos obtenido un gran número de imágenes, por lo que no pueden mostrarse todas y nos limitaremos a elegir unos cuantos ejemplos representativos.

Tal vez la mejor manera de expresar los resultados sea en el resumen comparativo que se ofrece en la tabla 1, en el cual se valora la reactividad a la proteína glial en relación con los controles, según nuestra experiencia y como promedio de toda la iconografía efectuada. Como puede apreciarse, todos los antipsicóticos producen un incremento notable del marcaje en el núcleo accumbens, y moderado en hipotálamo y corteza cingular. La reacción glial es más discreta en otros territorios como la amígdala y el hipocampo, así como en el estriado, donde parece ser mayor tras el tratamiento con haloperidol.

En las figuras 3 y 4 se ilustran nuestros resultados tras la administración de risperidona (la tabla 1 muestra que resultados muy semejantes se obtuvieron tras el tratamiento

con olanzapina o ziprasidona). En estas figuras la imagen correspondiente al animal tratado se sitúa a la izquierda de la obtenida de la rata control. Para hacer más sencilla la comparación hemos enmarcado territorios similares a los mismos aumentos en ambos grupos. La figura 3 (2A y B) compara la reacción a la GFAP en el hipotálamo mediobasal, concretamente en el núcleo arcuato. Las prolongaciones de los astrocitos, especialmente las que rodean los vasos, son más evidentes en las ratas tratadas. En la figura 3 (2C y D) se ilustra la glia reactiva en el estriado, pudiendo comprobar que no hay diferencias en esta región entre las ratas control y las tratadas con risperidona.

En la figura 4 resumimos los hallazgos en la corteza cingular (3A, B) y en el núcleo accumbens (3C, D). En los animales controles, las células marcadas con GFAP son escasas en la corteza cingular dorsal a la parte anterior del cuerpo calloso (fig. 4, 3B), donde se aprecia una reacción moderada en las capas más superficiales, pero muy escasa en las capas más profundas. Lo mismo puede decirse de la región del núcleo accumbens ventral a la comisura blanca anterior (CBA)

Tabla 1	Resumen de la reactividad a GFAP tras los diferentes tratamientos					
	Estriado	Accumbens	Hipocampo	Amígdala	Corteza cingular	Hipotálamo
Clorpromacina	-	+++	-	-	-	+
Haloperidol	++	+++	-	-	-	+
Risperidona	+	+++	+	+	++	++
Olanzapina	-	+++	+	+	++	+
Ziprasidona	+	+++	+	+	++	++

- Sin diferencias apreciables con el control; + Reactividad incrementada discretamente; ++ Reactividad incrementada moderadamente; +++ Reactividad muy incrementada

(fig. 4, 3D). Por el contrario, en las ratas tratadas con Risperidona durante 30 días, en imágenes similares a las mostradas para las ratas control, las células gliales son mucho más numerosas en los mismos territorios (fig. 4, 3A y 3C), si bien, en el accumbens, el marcaje predomina en la zona ventral a la CBA, y en la corteza frontal el incremento en el número de astrocitos se limita a las capas profundas de la corteza, no apreciándose diferencias en las capas más superficiales.

## DISCUSIÓN

A medida que la glía adquiere protagonismo y el reconocimiento que se debe a su importante papel funcional, se hace evidente que estas células tienen mucho que decir en la patología neurológica y mental (su afectación puede ser determinante para el desarrollo de la enfermedad) así como en la terapia con que se hace frente a estos trastornos.

Hace tiempo que es sabido que el tratamiento antipsicótico determina un incremento de la presencia glial<sup>13, 14</sup>, aunque inicialmente no se dio importancia a este hallazgo dentro del paradigma dominante. Sin embargo, con los conocimientos actuales, que demuestran que las células gliales regulan el microambiente y casi todas las funciones neuronales; sabiendo que las células gliales tienen receptores para muchos neurotransmisores, lo que las convierte en diana de los psicofármacos, es necesario revisar y hacer un nuevo planteamiento de los viejos problemas.

En la literatura se encuentran numerosos trabajos que describen un déficit de glía en la esquizofrenia<sup>15-18</sup>. Para ilustrar la importancia del papel que pueden jugar las células gliales, concretamente los astrocitos, en esta enfermedad, vamos a revisar algunas propuestas recientes de su posible papel<sup>19</sup>. Las hipótesis que han intentado explicar la fisiopatología de este mal tienen su origen en la farmacología. Así la hipótesis hiperdopaminérgica procede, sobre todo, de la identificación del bloqueo de receptores D2 como mecanismo de acción de los primeros antipsicóticos, y es apoyada por

el hecho contrastado de que los estimulantes que actúan vía dopamina (anfetaminas) pueden producir signos de psicosis en individuos normales, así como exacerbar los síntomas en esquizofrénicos. También proceden de la farmacología las evidencias que postulan un papel para el glutamato en esta enfermedad (hipótesis hipoglutamatérgica), ya que ciertos antagonistas de los receptores NMDA (fenciclidina) producen signos de psicosis que recuerdan a la esquizofrenia<sup>20</sup>.

Hoy está bien establecido que el glutamato es el neurotransmisor excitador más frecuente en el SNC y no es casual que prácticamente todas las funciones ligadas al glutamato estén controladas por la glía. El mantenimiento de los niveles de glutamato es una tarea que llevan a cabo los astrocitos y es una función clave para el normal funcionamiento del SNC. El glutamato, una vez liberado, debe ser rápidamente retirado del espacio extracelular pues en caso contrario resulta tóxico para las propias neuronas, así que es captado por los astrocitos (cuyas membranas contienen la mayor parte de los transportadores de glutamato) donde se transforma en glutamina, la cual es enviada de vuelta a las neuronas para formar nuevo glutamato (es el ciclo glutamato/glutamina)<sup>21</sup>. De esta forma, un exceso de la acción transportadora de glutamato en la corteza de esquizofrénicos se traduciría en una hipofunción del neurotransmisor en la corteza<sup>22</sup>.

Por otro lado los sistemas aminérgicos del tronco cerebral, como el dopaminérgico, están bajo control de neuronas glutamatérgicas corticales, de manera que si disminuye la acción del glutamato en la corteza, aumenta la liberación de dopamina en estriado. Al parecer estos circuitos nerviosos interactúan por retroacción negativa, con lo que la hiperdopaminergia en estriado debilita más la función del glutamato en corteza<sup>23, 24</sup>. En suma, una anomalía en las células gliales de la corteza se traduce en una cascada de alteraciones que puede involucrar varios sistemas de neurotransmisores y circuitos en otras regiones del SNC.

Hemos de señalar que nuestro planteamiento inicial fue estudiar las repercusiones que el tratamiento antipsicótico

tenía sobre las sinapsis en el territorio del núcleo arcuato del hipotálamo. En este estudio ultraestructural se hizo evidente que las modificaciones más llamativas tenían que ver con los astrocitos, cuyas laminillas rodeaban somas y prolongaciones de las neuronas, hasta el punto de que las sinapsis axo-somáticas se hallaban netamente reducidas. Un caso particular de plasticidad neuroglial que tendía a revertir después de 20 días sin tratamiento, lo que, de manera indirecta, podría contribuir a explicar las frecuentes recaídas de los pacientes que abandonan el tratamiento antipsicótico (si las modificaciones estructurales causadas por el tratamiento y responsables de su acción son reversibles, no hay razón para pensar que las manifestaciones de la enfermedad no vuelvan a manifestarse tras el abandono).

Este estudio inicial nos empujó a iniciar un análisis más completo, tratando de aclarar si la mayor presencia astrocitaria se producía en otras regiones del SNC que se han relacionado con la patología mental (hipocampo, estriado, accumbens, corteza cingular, amígdala), manteniendo el hipotálamo como referencia. Para este nuevo enfoque el microscopio electrónico era poco viable por lo que nos propusimos realizar un estudio inmunohistoquímico, utilizando como marcador de los astrocitos la GFAP, una proteína bien conocida que se emplea habitualmente como marcador de este tipo celular y de su actividad. Nuestros datos demuestran que la respuesta es mayor en la corteza del cíngulo y en la parte central del núcleo accumbens, ventral a la comisura blanca anterior. Otros territorios también muestran respuesta glial (hipotálamo, estriado) pero de menor intensidad, mientras que hay alguno en que apenas se advierten diferencias (hipocampo, amígdala).

En general estos hallazgos concuerdan con los trabajos de otros autores que han descrito aumento de la glia en animales y pacientes tratados con antipsicóticos, especialmente con atípicos. Nuestros hallazgos muestran un aumento del número de astrocitos tras el tratamiento antipsicótico, sobre todo en corteza cingular y accumbens. Nuestras muestras no nos permiten confirmar si esto es así en el córtex prefrontal como otros autores han propuesto. Todo esto nos indica también que hay que tener precaución con los estudios de neuroimagen en esquizofrenia, particularmente si no queda claro si los pacientes han sido tratados con antipsicóticos<sup>25</sup>.

## CONCLUSIONES

1ª. El hecho de que los antipsicóticos actúen sobre las células gliales supone un cambio notable de nuestra comprensión sobre los mecanismos de acción de estos fármacos. Una mayor presencia glial significa la posibilidad de una mejora en funciones como la nutrición neuronal, la irrigación sanguínea, el aporte de factores tróficos, el aislamiento de los grupos neuronales o la disponibilidad de dopamina o glutamato; en suma, mejoría de la regulación sináptica y, en general, de la función para las

neuronas del territorio<sup>26-29</sup>. Por otro lado parece que los antipsicóticos tanto típicos como atípicos, a través del bloqueo de receptores dopaminérgicos, pueden modificar la producción de nuevas neuronas (neurogénesis postnatal) a partir de células madre en cerebros adultos, una actuación inesperada que habrá que seguir estudiando<sup>30,31</sup>.

- 2ª. Esta nueva visión acerca del papel de las células gliales y del tratamiento antipsicótico tiene como corolario un cambio en nuestra comprensión del SNC en su conjunto: las neuronas y las células gliales mantienen un diálogo continuo cuyos mensajes se concretan en sustancias que difunden por el espacio extracelular, y entre estas sustancias los antipsicóticos modulando los mensajes neuronales o gliales y actuando ellos mismos como mensaje. Estas sustancias actúan interfiriendo con la transmisión sináptica, como ya sabíamos, pero también tienen un papel en la neurotransmisión extrasináptica (volume transmission) que involucra tanto a neuronas como a la glia<sup>32</sup>. Los nuevos hallazgos sobre la neurotransmisión extrasináptica nos ayudan a comprender la neuromodulación de la que dependen, en parte, las funciones del SNC que duran en el tiempo, que dependen de algo más que la brevísima descarga sináptica.
- 3ª. Es posible que en los próximos años se produzca una explosión de conocimientos acerca de la función glial y del diálogo neurona-glia que, sin duda, nos permitirá entender mejor el funcionamiento de nuestro cerebro y nos permitirá también ayudar a nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:185-93.
- Bezzi, P. y A. Volterra. A neuron-glia signalling network in the active brain. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:387-94.
- Nieto Sampedro M. Plasticidad neural. *Mente y Cerebro* 2003;4:11-9.
- Volterra A y Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:626-40.
- Reuss B, Unsicker K. Atypical neuroleptic drugs downregulate dopamine sensitivity in rat cortical and striatal astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 2001;18:197-209.
- Fields RD, Stevens B. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia. *Trends Neurosci* 2000;23:625-33.
- Gallo V, Ghiano CA. Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions. *Trends Pharmacol Sci* 2000;2:252-8.
- Bains JS, Oliet SHR. Glia: They make your memories stick! *Trends Neurosci* 2007;30:417-24.
- Araque, A., V. Parpura, R.P. Sanzgiri, P.G. Haydon. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999;22:208-15.
- Pfrieger FW. Role of glia in synapse development. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:486-90.
- Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci* 2003;26:536-42.
- Goldman S. Glia as neural progenitor cells. *Trends Neurosci*

- 2003;26:590-6.
13. Jellinger, K. Neuropathologic findings after neuroleptic long-term therapy. *Neurotoxicology*. Nueva York: Raven Press, 1977; p. 25-42.
  14. Selemon, LD, MS Lidow, PS Goldman-Rakic. Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiatry* 1999;46:161-72.
  14. Cotter D, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* 2001;55:585-95.
  15. Moises HW, Zoega T, Gottesman II. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2002;2:8-21.
  16. Webster MJ, O'Grady J, Kleinman JE, Weickert CS. Glial fibrillary acidic protein mRNA levels in the cingulate cortex of individual with depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience* 2005;133:453-61.
  17. Mitterauer BJ. The loss of self-boundaries: towards a neuromolecular theory of schizophrenia. *Biosystems* 2003;72:209-15.
  18. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overholser J, Stockmeier C. Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;57:127-38.
  19. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M y Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;52:139-53.
  20. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26:363-82.
  21. Hertz L, Zielke HR. Astrocytic control of glutamatergic activity: Astrocytes as star of the show. *Trends Neurosci* 2004;27:735-43.
  22. Matute C, Melone M, Vallejo-Illarramendi A, Conti F. Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Glia* 2005;49:451-5.
  23. Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia. *Neurochem Int* 2007;50:291-301.
  24. Gether U, Anderson PH, Larsson OM y Schousboe A. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drugs targets. *TIPS* 2007;27:375-83.
  25. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1711-7.
  26. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, et al. Control of synaptic strength by glial TNF $\alpha$ . *Science* 2002;295:2282-5.
  27. Schroeter ML, Abdul-Khalik H, Frühauf S, Höhne R, Schick G, Diefenbacher A, et al. Serum S-100B is increased during early treatment with antipsychotics and in deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:231-6.
  28. Vallejo-Illarramendi A, Torres Ramos M, Melone M, Conti F, Matute C. Clozapine reduces GLT-1 expression and glutamate uptake in astrocyte cultures. *GLIA* 2005;50:276-9.
  29. Shao Z, Dyck LE, Haitao W, Xin-Min L. Antipsychotic drugs cause glial cell line-derived neurotrophic factor secretion from C6 glioma cells. *J Psychiatry Neurosci* 2006;3:32-7.
  30. Kippin TE, Kapur S, van der Kooy D. Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *J Neurosci* 2005;25:5815-23.
  31. Green W, Parag Patil P, Marsden CA, Bennett GW, Wigmore PM. Treatment with olanzapine increases cell proliferation in the subventricular zone and prefrontal cortex. *Brain Res* 2006;1070:242-5.
  32. Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K, et al. The emergence of the volume transmission concept. *Brain Res Rev* 1998;26:136-47.