

Neuropatologia de células gliais em modelo de integração neurônio-glia no transtorno de humor bipolar

Rodrigo Machado-Vieira¹
Diogo O. Souza²
Flávio Kapczinski³

Recebido: 27/2/2002 Aceito: 20/5/2002

RESUMO

Recentes avanços relacionados à avaliação neuropatológica *post-mortem* em indivíduos com transtorno de humor bipolar (THB) têm trazido novos referenciais teóricos no estudo da fisiopatologia do THB. O principal achado dos recentes estudos histopatológicos no THB tem sido a redução no número de células gliais no córtex, mesmo que ainda sejam poucos estudos e que necessitem ter seus resultados replicados. As células gliais, até pouco tempo atrás, eram consideradas apenas como tipos celulares responsáveis pela sustentação física e nutricional dos neurônios. Nos últimos anos, têm sido descobertas inúmeras outras funções exercidas por estes tipos celulares, incluindo-se a importante participação da glia na modulação da sinapse e na liberação de fatores tróficos. Este artigo apresenta resultados relacionando os achados neuropatológicos de células gliais no THB com possíveis novas funções da glia, tanto na modulação sináptica como na plasticidade neural e no controle comportamental.

Unitermos: Transtorno de humor bipolar; Glia; Neurônio; Marcadores biológicos.

ABSTRACT

Neuropathological findings of glial cells in bipolar disorder: a neuron-glia integrative model

Recently, glial cells have been proposed to be involved in more functions in central nervous system than it was previously suggested. Neuropathological findings in studies with bipolar patients have shown that reduced number of glial cells in several areas of cortex represent the most consistent finding in histopathological *post-mortem* studies in bipolar disorder. Also, new insights in the studies of glial cells propose that these cells present modulatory effects in synaptic cleft and participate in the trophic modulation of neurons. Thus, this article review the integrative effects between glia and neurons and its possible association with pathophysiological findings of glia in bipolar disorder

Keywords: Bipolar disorder; Glia; Neuron; Biological markers.

Introdução

Nos últimos dez anos, tem sido demonstrada a existência no cérebro de um sistema de comunicação

bidirecional entre neurônios e células gliais (astrócitos, oligodendrócitos e micróglia). Este modelo considera que o astrócito, juntamente com o terminal pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico alvo, represente um terceiro

¹ Pós-Graduando em Psiquiatria (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

² Professor do Departamento de Bioquímica, ICBS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

³ Professor do Departamento de Psiquiatria – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Machado-Vieira
Av. Lajeado 741/ 501 – Porto Alegre, RS – CEP 90460-110
Fone: +55 51 3332-1166
Fax: +55 51 3232-3766
E-mail: rvieira@usp.br

e efetivo elemento funcional da sinapse e que, conseqüentemente, esteja relacionado a diversos tipos de comportamentos em modelos animais e humanos. Como exemplo deste modelo, observa-se que na base filogenética existe uma relação direta entre a complexidade de comportamentos executáveis e o número e a diferenciação das células gliais. As células da glia, também conhecidas como “*glue cells*” (células conectivas), assim chamadas em razão de seu conhecido efeito de sustentação e compactação do sistema nervoso, também têm sido associadas a funções como captação e liberação de neurotransmissores, controle do metabolismo iônico e produção de fatores neurotróficos.

Evidências recentes demonstram o envolvimento de células gliais nas alterações fisiopatológicas observadas em indivíduos com transtorno de humor bipolar (THB). Como dado geral mais relevante destes achados gerais, Ongur et al. (1998) e Rajkowska et al. (1999) sugerem que a redução no número de células gliais no córtex representa a alteração fisiopatológica mais importante do THB. Especificamente, as três principais características associadas a mudanças morfológicas de células gliais no cérebro de indivíduos com THB são: morte celular (córtex pré-frontal subgenual), atrofia celular (córtex pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal) e aumento no número de células (hipotálamo e núcleo dorsal da rafe) (Rajkowska, 2000). Descreve-se redução de até 50% no número total de células gliais no THB, e este achado não apresenta especificidade com qualquer tipo de célula glial (astrócitos, oligodendrócitos ou micróglia). Adicionalmente, também se observa maior redução no número de células gliais em indivíduos com história familiar de bipolaridade (41%) (Ongur et al., 1998).

Integração neurônio-glia

As células da glia, até recentemente, eram consideradas apenas provedoras de suporte estrutural e metabólico para o neurônio executar a transmissão sináptica. Posteriormente, foram descritos efeitos relacionados à modulação da fisiologia sináptica por meio de sua conhecida capacidade de regular o meio iônico extracelular e de metabolizar neurotransmissores. Estas células respondem a neurotransmissores liberados em terminais sinápticos ativos sob o controle dinâmico da atividade neuronal. Em resposta a esta atividade neuronal, os astrócitos podem, por meio de oscilações nos níveis citosólicos de cálcio, enviar retroativamente ao neurônio uma mensagem estimulando a liberação de vários neurotransmissores, como por exemplo o neurotransmissor excitatório glutamato. O glutamato despolariza

o astrócito, induzindo um aumento nos níveis de cálcio intracelular, que, por sua vez, induz a liberação de neurotransmissores pelos neurônios (Laming et al., 2000). Além desse efeito neuromodulatório e do provimento de substratos glutamatérgicos para os neurônios, as funções gliais decorrentes da integração com o neurônio incluem a regulação neuronal dos níveis extracelulares de potássio, e esta regulação está associada à atividade sensoria, ao aprendizado e aos estados motivacionais (Sykova et al., 1990). Além do glutamato, a glia também modula diretamente a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, via receptores pós-sinápticos gliais (Griffith e Sutin, 1996; Rajkowska, 2000). Nos astrócitos de ratos, a noradrenalina ativa a glicogenólise e o metabolismo oxidativo (Aoke e Pickel, 1992), enquanto a serotonina induz a despolarização astrocítica (Walz e Schlue, 1982).

Com relação ao THB, a alteração no número de células gliais pode estar associada a mudanças nos sistemas de tradução de sinais. Sabe-se que a glia influencia diretamente a atividade neuronal por meio da liberação de inúmeros fatores neuroquímicos e pela modulação direta de alguns segundos-mensageiros. Moléculas específicas presentes na superfície dos astrócitos ligam-se a receptores extracelulares serotoninérgicos e glutamatérgicos-metabotrópicos em neurônios. Por sua vez, esta ligação induz ao desacoplamento e à ativação de proteínas G existentes no interior da membrana plasmática destas células, levando à propagação de diversos sinais intracelulares (Dib et al., 1994; Glowinski et al., 1994). Como exemplo, a ativação destas vias de segundos-mensageiros em receptores neuronais serotoninérgicos e glutamatérgicos-metabotrópicos, iniciada por um mecanismo glial, induz a um aumento concomitante da expressão dos receptores 5HT1A. Por sua vez, o aumento da expressão nos receptores 5HT1A promove a secreção e a liberação da proteína astrogliar neurotrófica S100B (Whitaker-Azmitia e Azmitia, 1994). Esta proteína modula a diferenciação neuronal (Whitaker-Azmitia e Azmitia, 1994) e no THB apresenta-se significativamente aumentada no soro de indivíduos sem medicação durante o primeiro episódio maníaco (Machado-Vieira et al., 2002) e em pacientes com depressão melancólica (Rothermundt et al., 2001).

Também têm sido descritas alterações em ratos na plasticidade astrocítica no córtex e no cerebelo durante o aprendizado (Black et al., 1990), modificações que até recentemente estavam relacionadas somente ao metabolismo neuronal. A produção de fatores neurotróficos por células gliais, como por

exemplo o fator neurotrófico derivado da glia (BDNF), parece ser fundamental para a sobrevivência e a plasticidade de neurônios corticais (Ohgoh et al., 1998). Estas novas descobertas propõem o conceito de que a plasticidade estrutural neuronal e os diversos efeitos tróficos no cérebro adulto apresentam modulação por astrócitos, principalmente por meio da indução pela glia de uma maior interação sináptica e redirecionamento de grupos neuronais secundários (Black et al., 1990).

Achados fisiopatológicos de células gliais no transtorno de humor bipolar

Estudos histopatológicos cerebrais *post-mortem* em córtex pré-frontal, sistema límbico, cerebelo, terceiro ventrículo, lobo temporal, substância cinzenta e branca de bipolares têm demonstrado a presença de alterações fisiopatológicas específicas ao THB (Drevets et al., 1998; Soares and Mann, 1997). O córtex pré-frontal (CPrF) tem recebido atenção especial no estudo dos transtornos de humor em virtude dos recentes achados significativos em indivíduos com THB. Vários achados de neuroimagem relacionados a redução no volume de substância branca e cinzenta, dilatação de sulcos inter-hemisféricos e alterações no metabolismo de glicose e fluxo sanguíneo têm sido descritos no CPrF de pacientes bipolares (Cohen et al., 1989; Drevets et al., 1997; Elkis et al., 1996; Swayze et al., 1990). Outras alterações encontradas no CPrF em estudos neuropatológicos com bipolares são as reduções específicas do número e da densidade de células gliais em diferentes regiões do CPrF e do giro cingulado anterior (GCA) (Cotter et al., 2000; Ongur et al., 1998; Rajkowska et al., 1999). Além disso, é descrita diminuição do tamanho neuronal nas camadas 5 e 6 do córtex (Cotter et al., 2002). Porém, cabe destacar que em outro estudo Cotter et al. (2001) não encontraram diferenças significativas tanto na densidade glial quanto no tamanho neuronal em indivíduos bipolares comparados com controles normais. Ainda em relação ao CPrF, outros estudos descrevem diminuição no volume de substância cinzenta no CPrF subgenual esquerdo (Drevets et al., 1998) e aumento no tamanho do núcleo de células gliais no CPrF de indivíduos bipolares (Manji et al., 2000). Ongur et al., (1998), em estudo histopatológico avaliando a distribuição de células gliais na área 24 do córtex pré-frontal ventral em indivíduos bipolares (n = 18), relatam redução significativa de densidade glial no córtex pré-frontal subgenual. Por outro lado, a densidade glial no corpo caloso de indivíduos bipolares não

apresenta diferença significativa quando comparada com controles normais (Nasrallah et al., 1983). Com estes últimos achados e em razão do fato de o corpo caloso ser composto basicamente por oligodendrócitos, sugere-se que as alterações de células gliais em substância cinzenta estejam relacionadas especificamente ao metabolismo dos astrócitos e micróglias (Vawter et al., 1998).

Determinados fatores de crescimento e citocinas são modulados por células gliais, influenciando diretamente a densidade glial no cérebro (Davies, 1996). Certas citocinas têm sido associadas a proliferação e migração glial, tais como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e a interleucina 3 (IL-3) (Eclancher et al., 1996; Guillemin et al., 1996; Sugita et al., 1999). No THB, recentes estudos têm avaliado e quantificado a expressão de alguns fatores de crescimento em córtex de bipolares em comparação a controles normais. Alterações nos níveis corticais dos fatores tróficos VASE e N-CAM (*variable alternative spliced exon* e *neural cell adhesion molecule*, respectivamente) em córtex de indivíduos com THB têm sido relatados. A proteína codificada pelo mRNA do éxon VASE encontra-se presente em células gliais e neuronais. (Vawter et al., 1998). Funcionalmente, esta proteína promove uma diminuição na proliferação gliótica e neurítica, e apresenta-se sobre-regulada em astrócitos após estimulação crônica com AMPc. (Crossin et al., 1997; Krushel et al., 1998). Em bipolares, a quantificação *post-mortem* de VASE 140 kDa citosólico mostra-se significativamente aumentada em hipocampo e CPrF em comparação a controles hígidos, pacientes com esquizofrenia e casos de suicídio (Vawter et al., 1998). Por sua vez, a molécula N-CAM promove mudanças tanto na atividade sináptica como na plasticidade glial. Krushel et al. (1995, 1998) descrevem marcada diminuição na proliferação astrocítica secundária à infusão de N-CAM. Em estudo com indivíduos bipolares, observa-se significativa redução na expressão de N-CAM mRNA no hipocampo (Vawter, 1997). Correlacionando-se estes achados sobre a função e os níveis de VASE e N-CAM, Rajkowska (2000) elegantemente sugere que a diminuição de células gliais observadas no THB esteja relacionada principalmente ao aumento na proporção entre a expressão de VASE e de N-CAM (Rajkowska et al., 1999).

Considera-se que o aumento na concentração da proteína glial S100B em patologias neuropsiquiátricas esteja associado a danos estruturais em células neurais. O achado de níveis aumentados desta proteína durante a mania em pacientes sem uso de medicação pode estar

associado tanto a efeitos lesivos quanto a ações tróficas reparadores induzidos pelos astrócitos (Machado-Vieira et al., 2002). Isto porque a proteína S100B promove a sobrevivência de células neurais em concentração baixa, tornando-se tóxica com o aumento progressivo de seus níveis (Donato, 1999). Ainda com relação à associação entre mania e esta proteína, mesmo que indiretamente, estudos mostram que a elevação nos níveis de S100B induz a aumento na liberação de cálcio e óxido nítrico em cérebro de ratos (Hu et al., 1996), alterações estas que podem induzir à formação de apoptose e morte astrocítica (Hu et al., 1997). Coincidentemente, estudos também demonstram aumento nas concentrações periféricas de cálcio intracelular e óxido nítrico durante a mania (Dubovsky et al., 1989; Sava et al., 2002). Outro aspecto, o uso de psicofármacos em patologias psiquiátricas como a esquizofrenia, ainda que, hipoteticamente, parece exercer efeitos neuroprotetores, já que os níveis da proteína S100B encontram-se aumentados em psicóticos sem uso de medicação (Lara et al., 2001) e diminuídos em portadores de esquizofrenia em uso de psicofármacos (Gattaz et al., 2000).

No THB ocorre um aumento nos níveis de norepinephrina (NE) no córtex pré-frontal (CPPrF), alteração que pode predispor a uma maior perda de células gliais em razão de a NE inibir fortemente a proliferação de astrócitos no córtex (Kotter e Klein, 1999). Adicionalmente, o metabolismo iônico sob modulação glial também parece estar alterado no THB. Em estudo neuropatológico quantificando os níveis da proteína de membrana Na, K-ATPase no córtex temporal de indivíduos bipolares, observa-se uma significativa e específica redução nos níveis da isoforma glial (tipo 2) da proteína Na, K-ATPase, e a isoforma neuronal apresenta-se normal (Rose et al., 1998). Este achado reforça a participação dos astrócitos na neurobiologia do THB, já que esta subunidade glial encontra-se difusamente distribuída nos diversos tipos de células gliais (por ex., astrócitos, micróglia e oligodendrócitos) presentes no SNC, especialmente nos astrócitos (Cameron et al., 1994).

O lítio vem sendo estudado recentemente com relação a um possível efeito neuroprotetor relacionado a sua ação terapêutica. Estudos mostram que o lítio estimula a proliferação de células astrocíticas em certas áreas hipocâmpais (Rocha et al., 1998), bem como apresenta efeitos neuroprotetores associados aos seus conhecidos efeitos estabilizadores do humor em células neurais por meio da diminuição nos níveis de inositol no CPPrF (Moore et al., 1999).

Pouco ainda se sabe sobre a evolução natural e o real efeito neurobiológico das alterações gliais no THB. Estas alterações podem estar relacionadas a um contínuo

e lento processo degenerativo acelerado por desestabilização no quadro clínico (surgimento de episódios de humor maníaco ou depressivo). Por outro lado, há a possibilidade de que estas alterações representem inicialmente efeitos tróficos (neuroprotetores) reativos à fisiopatologia dos transtornos de humor, com o objetivo adicional de rearranjo na plasticidade neuronal. Segundo Rajkowska et al., 1998, similar ao observado no THB, ocorre um aumento no tamanho do núcleo de células gliais (Selemon et al., 1995) em indivíduos com doença de Huntington (DH) na mesma região do CPPrF. Contudo, observa-se que no THB, ao contrário da DH, não ocorre gliose (hipertrofia e proliferação glial). Conclui-se com estes achados diferenciais que a possível alteração no processo proliferativo glial do THB represente um achado patológico que não esteja associado a um contínuo processo degenerativo no córtex (Rajkowska et al., 1998).

Conclusões e perspectivas

Apesar dos achados apresentados, poucos estudos foram ainda realizados e alguns apresentam resultados negativos, o que limita a caracterização dos achados neuropatológicos de células gliais no THB como marcadores consistentes e com alto grau de confiabilidade na avaliação fisiopatológica desta doença. Assim sendo, torna-se necessária a replicação destes achados por novos estudos e com amostras maiores e mais homogêneas. Por outro lado, o déficit proliferativo característico das células gliais no THB sugere a existência de uma alteração fisiopatológica glial específica para esta doença. A correlação positiva no THB entre os achados descritos em estudos *post-mortem* e de metabolismo de glicose por neuroimagem funcional reforça o conceito relacionado ao envolvimento ativo da glia também na captação e na fosforilação de glicose durante a atividade neuronal. (Tsacopoulos e Magistretti, 1996). Segundo Ongur et al. (1998), todos estes achados podem tornar-se relevantes para futuras investigações nesta área quando correlacionados ao achado de diminuição específica na atividade e no número de células gliais no THB. (Ongur et al., 1998).

Apesar da observação de que determinadas alterações gliais relacionam-se especificamente a certas áreas no córtex, pouco pode ser concluído sobre as causas relacionadas à diminuição no número de células gliais no THB e sua repercussão no metabolismo neuronal adjacente. Disfunções no metabolismo de determinados neurotransmissores e de proteínas específicas relacionadas direta ou

indiretamente às células gliais têm sido descritas no THB. Achados ainda hipotéticos e não clarificados, como extrapolações de resultados de experimentos em cultura de células para situações *in vivo*, ainda existem no estudo das inter-relações neurônio-glia, especialmente *in vivo*. Além disso, a dificuldade para obtenção de maior tamanho de amostra em estudos *post-mortem* gera dificuldade para obter poder estatístico que detecte diferenças significativas nos estudos entre bipolares e controles normais. Em razão do fato de haver poucos estudos em cérebros *post mortem* e estes apresentarem avaliação ainda restrita a áreas específicas, pode-se sugerir que a redução no número de células gliais e no volume de substância cinzenta não esteja relacionada seletivamente ao córtex pré-frontal esquerdo (Drevets et al., 1997). Também ainda não está elucidado se a perda de células gliais no THB relaciona-se diretamente à redução da densidade celular observada, em razão do fato de as medidas de densidade serem dependentes não somente do número total de células, mas também do volume total no qual as células são contadas. Assim, para poder estimar-se com maior precisão o número total de glia em determinada área cerebral, é essencial definir os limites exatos da região a ser analisada, objetivando associar futuros achados a áreas específicas e bem definidas topograficamente. Com isto, poder-se-á aumentar a confiabilidade dos achados quando replicados independentemente.

Como perspectiva futura, destaca-se a importância do estudo da fisiopatologia do THB e sua relação com estresse, desenvolvimento cerebral e influência de fatores neurotróficos e neuroprotetores. Assim, o estudo seletivo de determinados subtipos de células gliais em áreas específicas a procura de células apoptóticas em diferentes áreas corticais e o estudo de citocinas e fatores de crescimento em áreas corticais específicas podem clarificar ao menos em parte a questão da especificidade ou não destes achados para os indivíduos bipolares ou, quem sabe, para todos os transtornos de humor. Além disso, a quantificação periférica de marcadores tróficos ou de lesão glial durante episódios maníacos ou depressivos e sua possível correlação com estes episódios agudos de humor poderão ampliar os conceitos referentes a este modelo de alterações gliais já observado. Finalmente, estudos *in vivo* por ressonância magnética com espectroscopia, como o de Moore et al., 2000, demonstrando que a administração de lítio em doses terapêuticas leva a um aumento no volume da substância cinzenta cortical composta de grande número de células gliais, podem trazer novos achados ao relacionar

possíveis efeitos neuroprotetores dos estabilizadores do humor com a localização anatômica das disfunções gliais e seus receptores.

Referências bibliográficas

- AOKI, C.; PICKEL, V.M. – Ultrastructural Relations Between Beta-adrenergic Receptors and Catecholaminergic Neurons. *Brain Res Bull* 29: 257-63, 1992.
- BLACK, J.E.; ISAACS, K.R.; ANDERSON, B.J.; ALCANTARA, A.A.; GREENOUGH, W.T. – Learning Causes Synaptogenesis, Whereas Motor Activity Causes Angiogenesis, in Cerebellar Cortex of Adult Rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 5567-72, 1990.
- CAMERON, R., KLEIN, L., SHYJAN, A.W., RAKIC, P.; LEVENSON, R. – Neurons and Astroglia Express Distinct Subsets of Na,K-ATPase Alpha and Beta Subunits. *Brain Res Mol Brain Res* 21: 333-43, 1994.
- COHEN, R.M., SEMPLE, W.E., GROSS, M., NORDAHL, T.E., KING, A.C., PICKAR, D.; POST, R.M. – Evidence for Common Alterations in Cerebral Glucose Metabolism in Major Affective Disorders and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2: 241-254, 1989.
- COTTER, D., MACKAY, D., BEASLEY, C., KERWIN, I.; EVERALL, I. – Reduced Glial Density and Neuronal Volume in Major Depressive Disorder and Schizophrenia in the Anterior Cingulate Cortex. *Schizophr Res* 41:105, 2000.
- COTTER, D.; MACKAY, D.; LANDAU, S.; KERWIN, R.; EVERALL, I. – Reduced Glial Cell Density and Neuronal Size in the Anterior Cingulate Cortex in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psych* 58: 545-53, 2001.
- COTTER, D.; MACKAY, D.; CHANA, G.; BEASLEY, C.; LANDAU, S.; EVERALL, I.P. – *Cereb Cortex* 12: 386-94, 2002.
- CROSSIN, K.L.; T.A.I., M.H.; KRUSHEL, L.A.; MAURO, V.P.; EDELMAN, G.M. – Glucocorticoid Receptor Pathways are Involved in the Inhibition of Astrocyte Proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2687-92, 1997.
- DAVIES, A.M. – The Neurotrophic Hypothesis: Where Does it Stand? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 389-94, 1996.
- DIB, K.; EL JAMALI, A.; JACQUEMIN, C.; CORREZE, C. – Cyclic AMP Regulation of Messenger RNA Level of the Stimulatory GTP-Binding Protein Gs alpha. Inoprotrenol, Forskolin and 8-Bromoadenosine 3':5'-Cyclic Monophosphate Increase the Level of Gs Alpha mRNA in Cultured Astroglial Cells. *Eur J Biochem* 219: 529-37, 1994.
- DREVETS, W.C.; PRICE, J.L.; SIMPSON, J.R. JR.; TODD, R.D.; REICH, T.; VANNIER, M.; RAICHEL, M.E. – Subgenual Prefrontal Cortex Abnormalities in Mood Disorders. *Nature* 386: 824-7, 1997.
- DREVETS, W.C.; ONGUR, D.; PRICE, J.L. – Neuroimaging Abnormalities in the Subgenual Prefrontal Cortex: Implications for the Pathophysiology of Familial Mood Disorders. *Mol Psychiatry* 3: 190-226, 1998.
- DUBOVSKY, S.L.; CHRISTIANO, J.; DANIELL, L.C.; FRANKS, R.D.; MURPHY, J.; ADLER, L.; BAKER, N.; HARRIS, R.A. – Increased Platelet Intracellular Calcium Concentration in Patients With Bipolar Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 46(7): 632-8, 1989.
- ECLANCHER, F.; KEHRLI, P.; LABOURDETTE, G.; SENSENBRENNER, M. – Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Injection Activates the Glial Reaction in the Injured Adult Rat Brain. *Brain Res* 737: 201-14, 1996.

- ELKIS, H.; FRIEDMAN, L.; BUCKLEY, P.F.; LEE, H.S.; LYS, C.; KAUFMAN, B.; MELTZER, H.Y. – Increased Prefrontal Sulcal Prominence in Relatively Young Patients with Unipolar Major Depression. *Psychiatry Res* 67: 123-34, 1996.
- GATTAZ, W.F.; LARA, D.R.; ELKIS, H.; PORTELA, L.V.; GONCALVES, C.A.; TORT, A.B.; HENNA, J.; SOUZA, D.O. – Decreased S100-beta Protein in Schizophrenia: Preliminary Evidence. *Schizophr Res* 43(2-3): 91-5, 2000.
- GLOWINSKI, J.; MARIN, P.; TENGE, M.; STELLA, N.; GIAUME C.; PREMONT, J. – Glial Receptors and their Intervention in Astrocyto-astrocytic and Astrocyto-neuronal Interactions. *Glia* 11:201-8, 1994.
- GRIFFITH, R.; SUTIN, J. Reactive Astrocyte Formation in vivo is Regulated by Noradrenergic Axons. *J Comp Neurol* 371: 362-75, 1996.
- GUILLEMIN, G.; BOUSSIN, F.D.; LE GRAND, R.; CROITORU, J.; COFFIGNY, H.; DORMONT, D. – Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Stimulates in vitro Proliferation of Astrocytes Derived from Simian Mature Brains. *Glia* 16: 71-80, 1996.
- HU, J.; CASTETS, J.L.; GUEVARA, L.J.; VAN ELDIK, L.J. – S100b Stimulates Inducible Nitric Oxide Synthase Activity and mRNA Levels in Rat Cortical Astrocytes. *J Biol Chem* 271: 2543-7, 1996.
- HU, J.; FERREIRA, A.; VAN ELDIK, L.J. – S100b Induces Neuronal Cell Death Through Nitric Oxide Release from Astrocytes. *J Neurochem* 69: 2294-301, 1997.
- Kotter, K.; Klein, J. – Adrenergic Modulation of Astroglial Phospholipase D Activity and Cell Proliferation. *Brain Res* 830:138-145, 1999.
- KRUSHEL, L.A.; SPORNS, O.; CUNNINGHAM, B.A.; CROSSIN, K.L.; EDELMAN, G.M. – Neural Cell Adhesion Molecule (N-CAM) Inhibits Astrocyte Proliferation after Injury to Different Regions of the Adult Rat Brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4323-7, 1995.
- KRUSHEL, L.A.; TAL, M.H.; CUNNINGHAM, B.A.; EDELMAN, G.M.; CROSSIN, K.L. – Neural Cell Adhesion Molecule (N-CAM) Domains and Intracellular Signaling Pathways Involved in the Inhibition of Astrocyte Proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 2592-6, 1998.
- LAMING, P.R.; KIMELBERG, H.; ROBINSON, S.; SALM, A.; HAWRYLAK, N.; MULLER, C.; ROOTS, B. – Neuronal-glial Interactions and Behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 295-340, 2000.
- LARA, D.R.; GAMA, C.S.; BELMONTE-DE-ABREU, P.; PORTELA, L.V.; GONCALVES, C.A.; FONSECA, M.; HAUCK, S.; SOUZA, D.O. – Increased Serum S100B Protein in Schizophrenia: A Study in Medication Free Patients. *J Psychiatr Res* 35: 11-4, 2001.
- MACHADO-VIEIRA R, LARA DR, PORTELA LVC, GONCALVES CA, SOARES JC, KAPCZINSKI F, SOUZA DO. – Increased Serum S100B Protein in Drug-free Bipolar Patients During the First Manic Episode: a Pilot Study. *European Neuropsychopharmacol* 12(3): 269-72.
- MANJI, H.K.; MOORE, G.J.; CHEN, G. – Clinical and Preclinical Evidence for the Neurotrophic Effects of Mood Stabilizers: Implications for the Pathophysiology and Treatment of Manic-depressive Illness. *Biol Psychiatry* 48(8): 740-54, 2000.
- MOORE, G.J.; BEBCHUK, J.M.; PARRISH, J.K.; FAULK, M.W.; ARFKEN, C.L.; STRAHL-BEVACQUA, J.; MANJI, H.K. – Temporal Dissociation Between Lithium-induced Changes in Frontal Lobe Myo-inositol and Clinical Response in Manic-depressive Illness. *Am J Psychiatry* 156: 1902-8, 1999
- MOORE, G.J.; BEBCHUK, J.M.; WILDS, I.B.; CHEN, G.; MANJI, H.K. – Lithium-induced Increase in Human Gray Matter. *Lancet* 356: 1241-2, 2000.
- NASRALLAH, H.A.; MCCALLEY-WHITTERS, M.; BIGELOW, L.B.; RAUSCHER F.P. – A histological Study of the Corpus Callosum in Chronic Schizophrenia. *Psychiatry Res* 8: 251-60, 1983.
- OHGOH, M.; KIMURA, M.; OGURA, H.; KATAYAMA, K.; NISHIZAWA, Y. – Apoptotic Cell Death of Cultured Cerebral Cortical Neurons Induced by Withdrawal of Astroglial Trophic Support. *Exp Neurol* 149: 51-63, 1998.
- ONGUR, D.; DREVETS, W.C.; PRICE, J.L. – Glial Reduction in the Subgenual Prefrontal Cortex in Mood Disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13290-5, 1998.
- RAJKOWSKA, G.; SELEMON, L.; GOLDMAN-RAKIC, P. – Neuronal and Glial Somal Size in the Prefrontal Cortex: A Postmortem Morphometric Study of Schizophrenia and Huntington's disease. *Arch Gen Psychiatry* 55: 215-24, 1998.
- RAJKOWSKA, G.; MIGUEL-HIDALGO, J.J.; WEI, J.; DILLEY, G.; PITTMAN, S.D.; MELTZER, H.Y. et al. – Morphometric Evidence for Neuronal and Glial Prefrontal Cell Pathology in Major Depression. *Biol Psychiatry* 45:1085-98, 1999.
- RAJKOWSKA, G. – Postmortem Studies in Mood Disorders Indicate Altered Numbers of Neurons and Glial Cells. *Biol Psychiatry* 48: 766-77, 2000.
- ROCHA, E.; ACHAVAL, M.; SANTOS, P.; RODRIGUEZ, R. – Lithium Treatment Causes Gliosis and Modifies the Morphology of Hippocampal Astrocytes in Rats. *Neuroreport* 9: 3971-4, 1998.
- ROSE, A.M.; MELLETT, B.J.; VALDES, R. JR; KLEINMAN, J.E.; HERMAN M.M., LI, R.; EL-MALLAKH, R.S. – Alpha 2 Isoform of the Na,K-adenosine Triphosphatase is Reduced in Temporal Cortex of Bipolar Individuals. *Biol Psychiatry* 44: 892-7, 1998.
- ROTHERMUNDT, M.; AROLD, V.; WIESMANN, M.; MISSLER, U.; PETERS, M.; RUDOLF, S.; KIRSCHNER, H. – S-100B is Increased in Melancholic but not in Non-melancholic Major Depression. *J Affect Disord* 66: 89-93, 2001.
- SAVA, H.; HERKEN, H.; YUREKLI, M.; UZ, F.; TUTKUN, H.; SULEYMAN, S.; OZEN, M.E.; CENGIZ, B.; AKYOL, O. – Possible Role of Nitric Oxide and Adrenomedullin in Bipolar Affective Disorder. *Neuropsychobiology* 45: 57-61, 2002.
- SELEMON, L.D.; RAJKOWSKA, G.; GOLDMAN-RAKIC, P.S. – Abnormally High Neuronal Density in the Schizophrenic Cortex: A Morphometric Analysis of Prefrontal Area 9 and Occipital Area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52: 805-18, 1995.
- SOARES, J.C.; MANN, J.J. – The Anatomy of Mood Disorders Review of Structural Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry* 41: 86-106, 1997.
- SUGITA, Y.; ZHAO, B.; SHANKAR, P.; DUNBAR, C.E.; DOREN, S.; YOUNG, H.A.; SCHWARTZ, J.P. – CNS Interleukin-3 (IL-3) Expression and Neurological Syndrome in Antisense-IL-3 Transgenic Mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 480-8, 1999.
- SWAYZE, V.W. II.; ANDREASEN, N.C.; ALLIGER, R.J.; EHRLHARDT J.C.; YUH, W.T. – Structural Brain Abnormalities in Bipolar Affective Disorder. Ventricular Enlargement and Focal Signal Hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1054-9, 1990.
- SYKOVA, E.; JANDELOVA, P.; SVOBODA, J.; SEDMAN, G.; NG, K.T. – Activity-Related Rise in Extracellular Potassium Concentration in the Brain of 1-3-day-old Chicks. *Brain Res Bull* 24: 569-75; 1990.
- TSACOPOULOS, M.; MAGISTRETTI, P.J. – Metabolic Coupling Between Glia and Neurons. *J Neurosci* 16: 877-85, 1996.
- VAWTER, M.P.; HEMPERLY, J.J.; HYDE, T.M.; BACHUS, S.E.; VANDERPUTTEN, D.M.; HOWARD, A.L.; CANNON-SPOOR, H.E.,

- McCoy, M.T.; Webster, M.J.; Kleinman, J.E.; Freed, W.J. – VASE-containing N-CAM Isoforms are Increased in the Hippocampus in Bipolar Disorder but not Schizophrenia. *Exp Neurol* 154: 1-11, 1998.
- Vawter, M.; Freed, W.; Kleinman, J. – Neuropathology of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 486-504, 2000.
- Walz, W.; Schlue, W.R. – Ionic Mechanism of a Hyperpolarizing 5-hydroxytryptamine Effect on Leech Neuropile Glial Cells. *Brain Res* 250: 111-21, 1982.
- Whitaker-Azmitia, P.M.; Azmitia, E.C. – Astroglial 5-HT_{1a} Receptors and S-100 Beta in Development and Plasticity. *Perspect Dev Neurobiol* 2: 233-8, 1994.