

Şizofrenide Negatif Belirtilerin Tedavisinde Bir Dopamin Agonisti Olan Bromokriptin'in Etkinliği

Murat KULOĞLU*, Ali ÇAYKÖYLÜ**, İsmet KIRPINAR**, Esin ÖZATALAY***

ÖZET

Bu çalışma nöroleptik ilaçlara bir dopamin agonisti olan bromokriptin eklenmesinin şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkinliğini incelemek üzere, prospektif ve açık bir klinik çalışma olarak tasarlandı. DSM-III-R şizofreni tam ölçütlerini karşılayan ve negatif belirtileri baskın, 27 kronik hasta üzerinde çalışıldı. İlk 4 haftalık sürede ortalama 12.5 ± 7.4 mg/gün haloperidol eşdeğeri dozda nöroleptik verilerle tedavi edilen hastalara 5. haftadan itibaren nöroleptiklerle birlikte ortalama 7.5-20 mg/gün bromokriptin verildi. SANS ve SAPS ile yapılan değerlendirmelerde nöroleptik tedavi sonrası belirgin düzelme gözlenmeyen hastalarda 4 haftalık kombinasyon tedavisi sonunda negatif belirtilerde önemli derecede düzelme belirlenirken pozitif belirtilerde alevlenme gözlenmedi. Nöroleptik tedavisine bir dopamin agonisti olan bromokriptin eklenmesinin şizofreninin özellikle negatif belirtileri üzerinde etkin tedavi edici özelliği olduğu ve tedaviye dirençli kronik şizofrenilerde bir tedavi seçeneği olarak üzerinde çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, negatif belirtiler, bromokriptin eklenmesi

Düşünen Adam; 1996, 9 (2): 4-8

SUMMARY

This prospective open-trial clinical study has designed to assess the effectiveness of dopamin agonist bromocriptine augmentation to neuroleptic drugs in negative symptoms of schizophrenia. The subject were 27 patients with a diagnosis of schizophrenia as defined by DSM-III-R who have negative symptom dominancy. The study had 2 phases. In the first four weeks of treatment, approximately 12.5 ± 7.4 mg/day haloperidol equivalent dose neuroleptics were given. In following four weeks 7.5-20 mg/day bromocriptine were added to neuroleptics. The clinical assessment were done by using SANS and SAPS. We have observed the therapeutic benefit of the bromocriptine as an adjuvant to neuroleptic treatment in negative symptoms but no exacerbation in positive symptoms after four weeks of treatment course. This study has indicated the therapeutic efficacy of bromocriptine augmentation to neuroleptic treatment in negative symptoms of schizophrenia. Bromocriptine augmentation seems an alternative strategy in the treatment of neuroleptic resistant chronic schizophrenia.

Key words: Schizophrenai, negative symptoms, bromocriptine augmentation

GİRİŞ

Şizofreni; temel ve tanımlayıcı özellikleri, sınırları, homojenitesi ve alt tipleri hala tartışılmakta olan kar-

maşık bir sendromdur. Etiyolojiyi açıklamak üzere önerilen dopamin etkinliği, genetik etmenler, yapısal beyin bozuklukları ve hipofrontalite gibi değişik kuramların birçoğunu destekleyen veriler elde edilmiş

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, *** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

olmakla birlikte, bu kuramların hiçbiri tek başına açıklayıcı bir model oluşturamamıştır (2,3,9,15,18,19,31,34).

Dopamin kuramı bu hastalıkla ilgili olarak bugüne kadar ortaya atılmış biyolojik kuramların en tutarlı olanlarından biridir. Kuram esas olarak şizofrenide dopaminerjik etkinlik artışının sözkonusu olduğunu, bunun ortadan kaldırılabilmesi için de postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörür. Ancak günümüzde bunun tüm olgularda değil, hastaların bir alt grubu için geçerli olduğu bildirilmektedir.

Özellikle Crow'un, Tip I (pozitif belirtili) ve Tip II (negatif belirtili) şizofreni alt gruplarını tanımlamasından bu yana, nöroleptiklerin pozitif belirtili şizofrenlerde daha etkili olduğu ve bu alt grupta dopaminerjik etkinlik artışı bulunduğu, negatif belirtili şizofrenlerde ise nöroleptiklerin kısmen etkili ya da etkisiz olduğu ve bu gruptaki hastalarda dopaminerjik aşırı etkinlikten sözedilemeyeceği ileri sürülmektedir (6,8,12,17,22,24,32,33).

Buna göre, artmış veya azalmış dopaminerjik etkinliğin her iki biçiminde şizofreni oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (8). Bu durum pozitif ve negatif belirtilerin oluşumu için de geçerli bir model sunmaktadır. Şizofrenide negatif belirtilerin merkezi sinir sisteminde dopaminerjik etkinliğin görece yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (22,23,35). Bu kurama dayanılarak dopamin agonistlerinin negatif belirtili şizofreni tedavisinde etkili olabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır.

Münzi ve ark., Ohmori ve ark. gibi değişik çalışmacılar tedaviye dirençli şizofreni olgularında nöroleptik tedaviye dopamin agonistleri eklenmesinin negatif belirtilerde belirgin düzelmeler yaptığını bulmuşlardır (26,27). Meltzer ve ark., Gattaz ve ark., bromokriptinin, doza bağlı olarak psikoz tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir (4,20).

Biz bu çalışmada önceki kuramsal ve klinik verileri göz önüne alarak nöroleptik tedavisine dopamin agonisti olan bromokriptin eklenmesinin negatif belirtiler üzerinde etkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak tasarlanan bu klinik çalışma, Nisan 1993-Ekim 1994 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve DSM-III-R basit ve rezidüel şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan negatif belirtileri baskın hastalar üzerinde yürütüldü. En az 5 yıllık hastalık öyküsü olan, en az 2 yıl nöroleptik tedavisi almış ve buna rağmen düzelme sağlanamamış hastalardan, yakınlarına çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak onay alınmış, fiziksel muayene ve tetkikleri sonucunda bromokriptin kullanımını kısıtlayacak bir tıbbi durum bulunamayan, 25-60 yaşları arasında 30 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Hastaların tümü, klinik değerlendirmelerin ve organik tetkiklerin derinleştirildiği bir haftalık yakanma dönemi boyunca ilaçsız bırakıldı. Bu süre içinde uykusuzluk gibi sorunlar için gerektiğinde benzodiazepinler kullanıldı. Hastaların tümünün tedavileri hastanede yatırılarak gerçekleştirildi ve taburcu edilenler 8. haftanın sonundaki son değerlendirme için kliniğe çağrıldı. Bir hasta bromokriptine bağlı yan etkiler nedeniyle, iki hasta ise kontrollere düzenli gelmedikleri için çalışma dışı bırakıldılar ve 27 hasta çalışmayı tamamladı.

Hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesinde Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS) ile Pozitif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS)'nin Erkoç ve ark. tarafından uyarlanmış formu kullanıldı (10,11).

Deneklerin herbiri için tedavi protokolüne kör bir hekim tarafından tedavi öncesinde, dört haftalık nöroleptik tedavi sonunda ve 4 haftalık nöroleptik ve bromokriptin kombinasyon tedavisi sonunda; SANS ve SAPS uygulanarak belirtilerin şiddet değerlendirmeleri yapıldı. İlk dört haftada kullanılan nöroleptik dozu hastaların klinik durumları ve nöroleptik yan etkilerine göre belirlenerek çalışma boyunca sabit tutuldu. Ortalama nöroleptik dozu 12.5 ± 7.4 mg/gün haloperidol eşdeğeri idi. İlk 4 haftada nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini önlemek için gerektiğinde tedaviye biperiden ilave edildi. 4. haftanın sonundan itibaren nöroleptik tedaviye 7.5 mg/

gün bromokriptin eklendi. Klinik durum ve yan etkiler gözlenerek bromokriptin dozu 20 mg/gün kadar arttırıldı. Bu dönemde de gerekli durumlarda, biperiden tedavie eklendi.

Çalışma başlangıcı nöroleptik uygulaması sonrası (4. hafta) ile nöroleptik ve bromokriptin kombinasyon sonrası (8. hafta) ölçek puanları karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi sürecinin genel değerlendirilmesi için 0 ve 8. hafta sonuçları birbiriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için student-t testi (ortalamalar arası farklılık testi) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 19'u erkek, 8'i kadın idi. Hastaların yaşları 26-60 arasında idi. Yaş ortalamaları ise erkekler için 35.68 ± 7.76 (25-57), kadınlar için 45.87 ± 11.15 (31-60) idi. Toplam hastalık süresi ortalamaları 14 yıl idi ve 5-32 yıl arasında değişiyordu.

Negatif belirti ölçeklerine göre tek başına nöroleptik tedavisi sonucu negatif belirtilerde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Tek başına nöroleptik tedaviden, nöroleptik+bromokriptin tedavisine geçildikten sonra belirtilerde istatistiksel olarak düzelmeye çok anlamlı idi ($p < 0.05$). Tedaviye başlamadan önceki negatif belirtiler ile çalışma sonundaki negatif belirtiler karşılaştırıldığında düzelmeye yine istatistiksel olarak çok anlamlı idi ($p < 0.001$).

Pozitif belirti ölçeğine göre; tek başına nöroleptik tedavisi ile nöroleptik+bromokriptin tedavisi sonucu ve tedaviye başlamadan önceki ve çalışma sonundaki pozitif belirtiler karşılaştırıldığında pozitif belirtilerdeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların yalnız birinde bromokriptin kullanımına bağlı ürtiker gelişti ve bu hasta bromokriptin kesilerek çalışma dışı bırakıldı. Bromokriptin eklenmesi hiçbir hastada ekstrapiramidal sistem veya başka sistemlere ait yan etkilerde artış yapmadı.

TARTIŞMA

Şizofrenide dopamin agonistlerinin tedavi edici etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda dopamin otoresepörlerinin uyarılması

ile dopaminergic aktivitenin azaltılması ve otoresepörlerin subsensitivitesi ile dopaminergic aktivitenin artırılması hedeflenmiştir (4,20,26,27).

Dopamin otoresepörlerinin uyarılması nöronal dopamin ateşlenmesinin inhibisyonu ile sonuçlanır. Aynı zamanda dopamin sentezi ve salınımı inhibe olur ve dopaminergic aktivite azalır. Nitekim şizofreni ve diğer psikozların nöroleptiklerle tedavisi, dopaminergic duyarlılığın azaltılması yoluyla psikotik belirtilerin yatıştığı kuramına dayanmaktadır (5,28). Bununla birlikte bu ilaçların alışlagelmiş dozlarına dirençli veya cevapsız bir kısım şizofrenik hastalar vardır. Bu hastalarda nöroleptiklerin daha yüksek dozlarda kullanımı denenebilir. Ancak bu durum özellikle tardiv diskinezi veya benzer önemli yan etkiler ile sonuçlanabilir (14,16).

Serafitinides ve ark. yaptıkları çalışmada negatif belirtileri baskın 57 kronik şizofrenik hastada nöroleptik ve plasebo tedavisi uygulanması sonucunda BPRS ölçeğinde negatif belirti skorlarında bireysel olarak önemli farklılıklar tesbit edememişlerdir (29). Dopaminergic aktivitenin azaltılması ve psikotik belirtilerin düzeltilmesinin diğer bir yolu ise, otoresepörlerin düşük doz dopamin agonistleri ile seçici olarak stimüle edilmesidir (30). Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bromokriptinin doza bağlı olarak dopamin otoresepörlerini uyarma yoluyla şizofrenik hastaların bir kısmının akut psikotik belirtilerinde de düzelmeye yapabileceğini göstermektedir (7,14,25).

Bromokriptin ve diğer dopamin agonistleri, esas kullanım alanı olarak nöroleptik tedaviye dirençli ve negatif belirtileri baskın rölatif dopamin yetersizliği olduğu kabul edilen vakalar için uygulanmıştır. Bu çalışmalar dopamin agonistlerinin doza bağlı olarak mezokortikal dopamin nöronlarında dopamin sentezini inhibe ederek dopamin salınımında azalma yaptığını ve buna bağlı nöron içi endojen dopamin seviyesinde artış ortaya çıkardığını esas olarak yapılmıştır. Burada amaç, dopamin otoresepör duyarlılığının azaltılması ve sonuçta dopamin düzeyinde artışla belirtileri düzeltmektir (13). Minzi ve ark. yaptıkları çalışmada nöroleptik almakta olan ve negatif belirtileri baskın şizofrenik hastalara ortalama 10-20 mg/gün bromokriptin uygulamasıyla hastaların bir kısmında özellikle negatif belirtilerde

düzelme rapor etmişlerdir. Bu çalışmada özellikle tedaviye çok iyi cevap veren 6 hasta incelenmiş ve sonuçta bromokriptin eklenmesiyle tedavi yıllarca sürdüğü halde psikoz alevlenmesinde minimal bir sıklık oluşmuş ve istenilen bir seyir bildirilmiştir. Bu 6 vaka özellikle negatif belirtili şizofrenide tedavi yönünden bromokriptinin potansiyel etkinliğini ve kullanılabilirliğini göstermektedir (26).

Ohmori ve ark. negatif belirtili ve kronik seyirli 15 şizofrenik hastaya dopamin D2 agonisti olan talipexole dihydrochloride (B-HT920) uygulanmasıyla negatif belirtilerde düzelmeye olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 3 hastada pozitif belirtilerde alevlenme, 4 hastada ise hafif derecede yan etkiler gözlenmiştir.

Çalışma sonucunda SANS total skoru ve BPRS negatif ve total skorlarında küçük fakat istatistiksel anlamda önemli azalmalar tespit etmişlerdir. Sonuçlar negatif şizofrenik belirtiler ve düşük dopaminerjik aktivite arasındaki mutlak ilişkiyi destekler nitelikte bulunmuştur (27). Bromokriptin kullanımında klinik cevabın farklılığına yolaçabilecek birkaç olası neden olabilir. Tedaviye cevapsız bireylerin subsensitif dopamin otoreseptörlerine ve süpersensitif postsinaptik dopamin reseptörlerine sahip olmaları mümkündür. Bu kişilerdeki psikotik durumlar ilgisiz süreçlere bağlı olabilir. Klinik olarak etkili olan çok düşük ya da çok yüksek doz bromokriptine ihtiyaç gösterebilir ya da aktif metabolitlerini oluşturarak bromokriptini metabolize edebilirler (25). Böylece dopamin stratejisinde doz titrasyonunun dopamin reseptörleri üzerine olan etkinlikte nöroleptik kullanımı ve dozundan daha önemli olduğu söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler Minzi ve ark. ile Ohmori ve ark. tarafından yapılan çalışmalarla uyumludur. Elde ettiğimiz verilere göre; nöroleptikler ne pozitif ne de negatif belirtiler üzerine istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek terapötik fayda sağlamadı. Bunun nedeni hastaların çoğunlukla kronik ve tedaviye dirençli negatif belirtili şizofrenik hastalar olmasından kaynaklanmaktadır. Yalnız nöroleptik kullanılan ilk 4 haftalık dönemde SANS skorlarında azalma, SANS skorlarındaki azalmadan istatistiksel olarak olmasa da daha fazla idi. Bu da nöroleptiklerin pozitif belirtiler üzerine daha

fazla yarar sağlayabildiğini göstermektedir. Nöroleptiklerin negatif belirtiler üzerindeki daha sınırlı terapötik etkisi ise primozid gibi kronik tedaviye dirençli şizofrenide kullanılma eğilimi olan nöroleptiklerin negatif belirtilerde diğer nöroleptiklere göre daha fazla yarar sağladığı gerçeği ile uygunluk gösterir (21).

Nöroleptik ve bromokriptin kombinasyonu sonrası SAPS skorlarında artış görülmesi, bromokriptinin dopamin agonisti özelliği ile direkt farmakolojik etkisi, otoreseptör stratejisinde bahsedilen bireysel duyarlılık ya da metabolik veya klinik özelliklerine bağlı farklı cevap durumu ile ilgili olabilir (25). Ancak nöroleptik başlangıç ile nöroleptik ve bromokriptin kombinasyonu sonrası SAPS skorlarının birbirine yakın olması, yani pozitif belirtilerde anlamlı bir artış olmaması, bromokriptinin uzun süreli kullanımı ile psikotik belirtilerde alevlenme yapmadığı yönündeki çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Esas önemli nokta ise, nöroleptik ve bromokriptin kombinasyonunun SANS gibi negatif belirtileri yansıtan skorlarda, yalnız nöroleptik kullanılan döneme oranla çok anlamlı, tedavi başlangıcına göre çok anlamlı azalma yapması ve negatif belirtiler üzerine terapötik fayda sağlamasıdır.

Bu sonuç negatif belirtili olgularda nöroleptik tedaviye ek olarak dopamin agonisti olan bromokriptin kullanımının alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda vaka üzerinde ve daha uzun süre izlenerek yapılacak kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
2. Andreasen NC, Olsen S: Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39:789-94, 1982.
3. Edition Revised (DSM-III-R) American Psychiatric Association Washington DC, 1987.
4. Andreasen NC, Flaum M: Schizophrenia: The characteristic symptoms Schizophr Bull 17:27-29, 1990.
5. Buchanan FH, Parton RV, Warren JW: Double-blind trial of L-dopa in chronic schizophrenia. Aust NZ J Psychiatry 9:269-71, 1975.
6. Carlson A: Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. Am J Psychiatry 135:164-72, 1978.
7. Crow TJ: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry 137:383-86, 1980.
8. Cutler NR, Jeste DV: Low dose bromocriptine: A study of acute effects in chronic medicated schizophrenics. Prog Neuro-

- Psychopharm Biol 8:277-83, 1984.
9. Davis KL, Kahn SR, et al: Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474-84, 1991.
 10. Dworkin RH, Lenzenweger MF: Symptoms and the genetics of schizophrenia: Implication for diagnosis. *Am J Psychiatry* 141:1541-46, 1984.
 11. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı Ç: Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 2:20-24, 1991a.
 12. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı Ç: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 2:14-20, 1991b.
 13. Fenton SW, McGlashan HT: Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry* 48:978-86, 1991.
 14. Galloway MP, Wolf ME, Roth RH: Regulation of dopamine synthesis in the medial prefrontal cortex is mediated by release modulation autoreceptors. *J Pharm Exp Therapeutics* 236:689-98, 1986.
 15. Gattaz WF, Kollisch M: Bromocriptine in the treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 21:519-21, 1986.
 16. Ingvar DH, Franzen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50:425-62, 1974.
 17. Jeste DV, Wyatt RJ: Changing epidemiology or tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 138:297-309, 1981.
 18. Johnstone EC: The assessment of negative and positive features in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7):41-44, 1989.
 19. Johnstone EC, Frith CD, Gold A, et al: The outcome of severe acute schizophrenia illness after one year. *Br J Psychiatry* 134:28-42, 1979.
 20. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, et al: The types and prevalence of mental illness in the biological and adaptive families of schizophrenics. *Am J Psychiatry* 104:765-70, 1971.
 21. King DJ: Dopamine agonists for negative symptoms in schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 6:541-42, 1978.
 22. Kollivakis T, Azian H, Kingstone E: A double blind comparison of chronic schizophrenia patients. *Curr Ther Res* 16:988-1004, 1974.
 23. Mc Kay AVP: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 137:379-86, 1980.
 24. Meltzer HY: Dopamine and negative symptoms in schizophrenia: critique of the type I-II hypothesis. *Controversies in schizophrenia*. Newyork, 110-136, 1985.
 25. Meltzer HY: Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:77-111, 1987.
 26. Meltzer HY, Kolakowska T, et al: Effect of low-dose bromocriptine in treatment of psychosis: the dopamine autoreceptor stimulation strategy. *Psychopharmacology* 81:37-41, 1983.
 27. Minzi SL, Bermanzohn PC, Sinis SG: Bromocriptine for negative schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 32:210-16, 1991.
 28. Ohmori T, Koyama T, et al: B-TH 920, a dopamine D2 agonist in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33:687-93, 1993.
 29. Roth RH: CNS dopamine autoreceptor: distribution pharmacology and function. *Ann NY Acad Sci* 430:27-53, 1984.
 30. Serafinides EA, Collins S: Haloperidol, clopenhixol and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 154:31-42, 1972.
 31. Skirboll LR, Grace AA, Bunney BS: Dopamine auto- and postsynaptic receptors: electrophysiology evidence for differential sensitivity to dopamine agonists. *Science* 206:80-82, 1974.
 32. Synder SH: The dopamine hypothesis in schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133:197-202, 1976.
 33. Thompson AP, Meltzer HY: Positive, negative and disorganisation factors from the schedule for affective disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163:344-51, 1993.
 34. Trimble MR: Positive and negative symptoms in psychiatry. *Br J Psychiatry* 148:587-89, 1986.
 35. Weinberg DR, Berman KF, Zec RF: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43:114-24, 1986.
 36. Wise CD, Stein L: Dopamine B-hydroxylase deficit in the brain of schizophrenic patients. *Science* 5:39-87, 1993.