

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas\*

Carlos M. Contreras<sup>1, 2</sup>

Ma. Luisa Marván<sup>1, 2</sup>

Carmen Márquez Flores<sup>1, 2</sup>

Leticia Chacón<sup>1</sup>

Marco A. Guzmán-Sáenz<sup>1</sup>

Alberto Barradas<sup>1</sup>

Horacio Lara<sup>1, 2</sup>

### Summary

No single explanation for the mechanism of action of antidepressant drugs has been found. 1) The action on one only neurotransmitter must be discarded because several efficient antidepressant drugs are capable of modifying the function of several neurotransmitters. 2) The structure-activity relationship may also be discarded, since there are well characterized families of antidepressant drugs, widely accepted for their clinical efficiency but chemically distinct among themselves. 3) In spite of the fact that in non-pharmacological therapies, such as in sleep deprivation or electroconvulsive therapy, the chemistry of the brain is affected without the participation of exogenous chemical substances, leading to changes in neurotransmitters and receptors, these changes are similar to those caused by other types of therapies. 4) The isolated study of neurotransmitters levels or their metabolites have also failed in obtaining any typical finding for depression. 5) Although in most experimental models of depression, the relevant finding is the reversion of the behavioral changes after long-term treatment with antidepressant drugs, only a few reports deal with the simultaneous study of behavior and electrophysiological or neurochemical changes to attain a model of depression.

From healthy laboratory animals there is considerable evidence that the mechanism of action of antidepressant drugs occurs through a chain of slow-acting changes in neuronal function. The first observation related to cerebral plasticity in the mechanism of action of antidepressant drugs was carried out some time ago, when the relatively long time which takes place before the action of antidepressants take place was observed. But depressive symptomatology also appears in most cases, after the second decade of life. In both cases one may assume slow adaptive changes in neuronal function to explain the functional processes.

The plastic viewpoint of the cerebral function has led to some consistent results. This approach is based upon observations in the depressed patient and in findings coming from studies on the mechanism of action of antidepressants in

human beings and experimental animals. Apparently, the common denominator of antidepressants, disregarding chemical or physical differences, is the action on the membrane receptors. It seems that plastic changes, which occur in presynaptic and postsynaptic receptors following long-term treatment with antidepressants, is one of the main results in this kind of treatment. The function of the presynaptic and postsynaptic receptors seems to be the basis from which to explain the processes of the antidepressant action. However, the first inducing steps may be constituted by several metabolic changes in neurotransmitters, occurring just at the onset of antidepressant treatment. The initial metabolic increase in the neurotransmitters level is afterwards no longer necessary for an increased function. Finally, a third step in the mechanism of the action of antidepressants, involves perhaps changes at finer metabolic processes affecting the synthesis of compounds, i.e. the rapid change in the metabolic role of neurotransmitters, is followed by slow adaptive modifications in the sensitivity of the receptors sensitivity. Later or simultaneously the function of second messengers is increased, which in turn may affect pumps and channels of the membrane, thus leading to modifications in neuronal activity in some parts of the brain.

If this should be true, one may expect slow changes in neuronal function following long-term treatment with antidepressants, as indicators of such adaptive changes. Certainly, by means of neurochemical or electrophysiological techniques some peculiar changes in the neuronal activity of the limbic system, as well as neurotransmitters reservoirs related to long-term treatment with antidepressant drugs, have been shown. Therefore, the neurons contained in the neurotransmitter reservoirs may be considered as presynaptic elements in which the autoreceptors may be located, as inhibitory actions have been found after antidepressant drugs treatment in laboratory animals in these structures. Meanwhile, the limbic structures may in turn be considered as postsynaptic elements since excitatory changes in neuronal activity have been found by several authors after long-term treatment with antidepressants.

Perhaps the isolation of the neurochemical, electrophysiological, behavioral or clinical studies has delayed our knowledge of the mechanism of action of antidepressants, and the physiopathology of depression. The attractive idea of cerebral centers or neurotransmitters specifically responsible for sleep, epilepsy, pleasure, appetite, or aggressive behavior, has captured the mind of neuroscientists for decades. Nowadays, there is a stupendous literature showing the simultaneous participation of several cerebral nuclei and pathways,

\* Apoyado parcialmente mediante el convenio entre la Universidad Veracruzana y la Dirección General de Investigación y Superación Académica-SEP (C89-07-0103).

1 Departamento de Fisiología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Apartado Postal 70228. Coyoacán 04510 México D.F.  
2 Laboratorio de Neurofarmacología. Centro de Investigaciones Biológicas. Universidad Veracruzana. Av. Dos vistas s/n. Carretera Xalapa-las Trancas, Apdo. Postal 177. Xalapa, Veracruz.

neurotransmitters and precursors, and so on, from which normal or abnormal behavior takes place. It may be a harder but also an interesting challenge to look not for specific neurotransmitters or cerebral centers, but for anatomically and functionally related cerebral structures, which may participate in similar ways in health and disease. In many cases disease may be conceived as a plastic imbalance in function, but denied by compensatory processes, until it becomes ineffective. Thence, the antidepressant treatments may also act in the same way, causing the adaptive process in both cases, to take a long time to occur.

## Resumen

Los avances recientes en el conocimiento del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas han cuestionado conceptos teóricos verticales que pretendían atribuir la fisiopatología de la depresión a un solo sistema de neurotransmisión.

Al parecer, la naturaleza misma de los tratamientos antidepresivos, en cuanto a su prolongada latencia de aparición de efectos, es la que abre la puerta para conocer la forma en que actúan. Al tratarse de un proceso lento, entonces es necesario aludir también a procesos que afectan lentamente el funcionamiento del sistema nervioso. De entre esos procesos se ha logrado identificar una serie de cambios plásticos de la sensibilidad de los receptores pre y posinápticos de la neurona, que es en donde parecen ocurrir esos cambios lentos responsables de las acciones de los tratamientos antidepresivos. Estos cambios lentos son secundarios a las modificaciones iniciales rápidas de los procesos metabólicos de los diversos neurotransmisores que producen los antidepresivos. Finalmente se tendría una actividad sináptica aumentada, en la que los somas posinápticos bien podrían estar ubicados en el sistema límbico, mientras que los presinápticos podrían estar ubicados en los núcleos cerebrales que funcionan como reservorios de neurotransmisores, es decir, el *locus coeruleus*, los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y los núcleos del *rafé*. En efecto, los estudios electrofisiológicos sobre estas estructuras, han demostrado una inhibición del disparo neuronal en animales sometidos a tratamiento prolongado con compuestos antidepresivos. Por otro lado, algunos estudios sobre estructuras del sistema límbico han mostrado un aumento de la tasa de disparo. Pero en todos estos procesos se lleva a cabo una secuencia temporal de sucesos. Las primeras acciones de los antidepresivos se establecerían sobre los neurotransmisores, y su repercusión inmediata se establecería sobre la tasa del disparo neuronal, de forma que se modificará conforme avance el tratamiento. Después aparecería la repercusión de esa acción sostenida sobre los receptores de la membrana sináptica, lo que mantendría la acción sobre el disparo neuronal, aun con cantidades reducidas del neurotransmisor. Finalmente los conocimientos actuales sobre la plasticidad del sistema nervioso, permiten hipotetizar que en la depresión también es aplicable esta propiedad neuronal. Es decir, que tanto en la acción de las terapias antidepresivas como en la depresión misma, podrían aplicarse principios semejantes a la plasticidad del sistema nervioso.

La plasticidad del sistema nervioso se entiende como la capacidad de las redes neuronales para restituir y para generar continuamente procesos mediante ajustes funcionales de adaptación (55, 164). En este sentido, los efectos clínicos de la administración aguda de los tratamientos antidepresivos (TAD), suelen aparecer o acentuarse conforme avanza el tratamiento (79, 114), lo que sugiere la existencia de un sustrato plástico subyacente de lenta instauración. El objetivo de esta revisión es ilustrar la participación de la plasticidad del sistema nervioso en el mecanismo de acción de los TAD.

Por un lado, se ha advertido (47) que el estudio de la depresión y el del mecanismo de acción de los TADs debe hacerse por separado y, por el otro, que una de las dificultades más grandes para el estudio de la depresión y de las terapias antidepresivas, radica en la limitación ética que implica trabajar en el paciente deprimido y, en la ausencia de modelos animales que reproduzcan totalmente el esquema de la depresión (128, 166).

## Los modelos experimentales de depresión.

En la mayoría de los modelos animales existentes, se infiere la presencia de depresión por medio de las manifestaciones motoras. Por ejemplo, mediante la aplicación de estímulos eléctricos inevitables, a perros (116, 142) y ratas (143, 146) o mediante la inyección neonatal de TAD (161), los animales desisten del intento de escapar al choque y permanecen pasivos e inmóviles ante la estimulación aversiva. Otros modelos de depresión se obtienen separando a los monos (155), suspendiendo a las ratas por el rabo (152) y forzándolas a nadar (109, 122). En estos modelos, al cabo del tiempo, también aparece una marcada pasividad evaluada por la ausencia de movimientos, esquema conductual que se revierte mediante la administración de TAD, pero, además, en prácticamente todos estos modelos se han identificado variaciones en la función de los neurotransmisores y de sus receptores (3, 50, 80, 81, 92, 105). No obstante, es conveniente tomar en cuenta tres aspectos. En primer lugar, la acción farmacológica del TAD sobre el movimiento (6, 23). En segundo, que la evaluación de las acciones del modelo (pasividad o inmovilidad) puede ser subjetiva, a menos que se utilicen sistemas automatizados (109), además de que la pasividad por sí sola no constituye un síndrome. Por último, en todos los casos se produce un cambio conductual ligado a una situación contingente, por lo que en todo caso podrían ser modelos de depresión reactiva.

Los animales sometidos a ablación del bulbo olfatorio muestran una serie de cambios conductuales que remedan la apatía y el desinterés, y producen cambios endócrinos y una modificación regional de la sensibilidad de receptores. Estas alteraciones se revierten mediante el TAD crónico con tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) y algunos de la nueva generación (74, 75). Sin embargo, convendría tomar en cuenta la privación sensorial como una causa de los cambios observados.

Por otro lado, algunos autores (146) han observado cierta disparidad entre las dosis de TAD que revierten los cambios conductuales asociados a estos modelos animales con las utilizadas en la clínica humana. En la mayoría de los casos, las dosis de cualquier TAD se ubican alrededor de 10 mg/kg. La selección de esta dosis se apoya en que son las que revierten algunas acciones conductuales de la administración prolongada de reserpina (0.05 mg/kg, diarios durante 18 días), que produce apatía y cambios en la tasa de autoestimulación intracraneal (93). Pero, al parecer, con frecuencia se olvidan algunos aspectos. La reserpina es probablemente el primer tranquilizante que se utilizó en la Medicina tradicional que, mientras no fue desplazada por otros fármacos de nueva síntesis, se empleó como fármaco hipotensor, de manera que queda la duda de si el animal que ha sido tratado con reserpina se encuentra sedado o hipotenso, más que deprimido.

La potencia de distintos TAD para atenuar los efectos conductuales de los modelos animales, es variable. En el modelo en el que se extirpa el bulbo olfatorio, las dosis de TAD capaces de revertir los efectos conduc-

tuales van de 10 a 25 mg/kg de amitriptilina, mianserina, iprindol y tranilcipromina (75), mientras que una dosis de 2 mg/kg de amitriptilina es eficaz tanto en este modelo (73) como en el de nado forzado (122). La clorimipramina carece de acciones en las pruebas de choque inevitable (8) y de nado forzado, en tanto que la imipramina y la desipramina potencian los efectos de esta última prueba (80).

Esta diferencia de potencia de los diversos TAD farmacológicos, para revertir acciones de los modelos, conductuales, podría estar relacionada con sus acciones peculiares sobre los neurotransmisores (2, 9, 13, 19, 25, 29, 38, 41, 59, 65, 69, 90, 91, 101, 111, 123, 129, 130, 153). Por ejemplo, la clorimipramina resulta 7 veces menos potente que la imipramina, y 18 veces menos potente que la desmetilimipramina para producir disminución de la tasa de disparo neuronal de las células noradrenérgicas (NA) del *locus coeruleus* (110). En cambio, una dosis de clorimipramina cercana a 1 mg/kg (semejante a la dosis baja por día en el ser humano) produce disminución de la tasa de disparo neuronal de las células serotoninérgicas (5-HT) de los núcleos del *rafé* (145). Esta dosis es eficaz también para reducir la conducta muricida producida por lesión de la vía 5-HT de la rata (99).

No obstante el interés natural que hay por el estudio de los modelos de depresión y no contar con ninguno totalmente satisfactorio, es conveniente recordar un procedimiento habitual en el ensayo farmacológico, que consiste en estudiar las acciones de los recursos con posible acción terapéutica en animales de laboratorio, sanos. Después de todo, el estudio de las acciones de fármacos, incluso en órganos aislados provenientes de animales de laboratorio tan sanos como sea posible, es una práctica corriente.

### La plasticidad neuronal y el TAD

Los TAD establecen su mecanismo de acción en una secuencia que involucra acciones sobre los neurotransmisores, sus receptores, los segundos mensajeros, las bombas y los canales de la membrana neuronal (154). En general, se ha concluido que la modulación de la sensibilidad de los receptores sinápticos puede ser un mecanismo de acción común de los TAD, mientras que la acción inicial sobre los neurotransmisores depende del TAD en lo particular (32, 33, 34, 76, 91, 153).

Los procesos homeostáticos regulan la actividad neurotransmisora mediante ajustes de la capacidad de respuesta de los receptores sinápticos. Por ejemplo, en caso de que la cantidad de neurotransmisor liberado disminuya, se presenta una hipersensibilidad de los receptores posinápticos y una subsensibilidad del autorreceptor presináptico (inhibitorio), mientras que si el neurotransmisor disponible es excesivo, puede presentarse una hipersensibilidad del receptor presináptico y una subsensibilidad del receptor posináptico. Pero además, la subsensibilidad de los receptores NE posinápticos estimula la síntesis del segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPC). En los pacientes deprimidos se han encontrado datos que

demuestran que disminuye la sensibilidad de los receptores NA posinápticos (53, 65) y aparece un decremento de la actividad del AMPC (117), la cual vuelve a sus valores normales al mismo tiempo que mejora clínicamente el paciente (37).

### El sistema límbico y los TAD

La administración crónica de un TAD tricíclico (desmetilimipramina) produce cambios locales en la utilización de glucosa en algunas áreas del sistema límbico de los seres humanos. Al principio del tratamiento aparece un aumento en la utilización de glucosa, seguido de un abatimiento a medida que avanza el tratamiento. El efecto inicial se ha interpretado como el reflejo de un incremento de NA disponible en las terminales posinápticas, mientras que el tardío correspondería a una reducción de la actividad metabólica, a instancias de la disminución del número de receptores posinápticos (61). En la rata se ha encontrado que se reduce el volumen de los núcleos de las neuronas del cíngulo cuando son cultivadas con TAD tricíclicos (11), lo que también fue interpretado como un aumento de los procesos metabólicos en áreas límbicas.

Las neuronas del hipocampo modifican su tasa de disparo en relación con la cronicidad del TAD (45, 70, 71, 147). También los núcleos amigdalinos parecen participar en el mecanismo de acción de los TADs. La aplicación de imipramina en la amígdala disminuye la actividad neuronal (5, 51, 67), tal vez por el aumento de la sensibilidad de esta estructura a la serotonina (165), lo que se asocia con la inhibición de la conducta muricida de la rata; pero este último resultado no aparece si el TAD se aplica al *septum* o al hipotálamo (68). La inyección de imipramina produce espigas y disrritmias en la amígdala y en el hipocampo del conejo (151) y del gato (42), lo que refleja un cambio de la excitabilidad; sin embargo, el mismo TAD inhibe el "kindling" amigdalino en el conejo (148), lo que indica que el cambio de excitabilidad neuronal asociado al TAD, afecta a distintos núcleos cerebrales de manera diferente.

Es evidente que en el mecanismo de acción de los TADs están involucrados procesos de lenta instauración en los que participa el sistema serotoninérgico. Al respecto conviene destacar que los efectos de la estimulación de los núcleos del *rafé* (49, 144) aparecen con latencia de varios segundos en el cuerpo geniculado lateral (82), es decir, que la respuesta fundamental no es inmediata. Además, la respuesta del hipocampo a la estimulación del *rafé* aumenta tras dos semanas de tratamiento con TADs (20). Por otro lado, la administración de TADs produce una disminución del disparo de las neuronas de los núcleos del *rafé*, que se desvanece conforme transcurre el tratamiento (17, 18). Nuevamente, se trata de procesos lentos. Es conveniente destacar que en los núcleos del *rafé* se ha identificado la presencia de procesos GABAérgicos (57, 108) y de otros aminoácidos (167) que se relacionan con la liberación de serotonina, lo que tal vez tenga alguna relación con estas respuestas lentas.

Por medio de técnicas inmunohistoquímicas y de fluorescencia se ha demostrado que la vía ascendente 5-HT que innerva los núcleos septales, se origina en los núcleos del rafe dorsal y mediano (158) y se proyecta abundantemente hacia las porciones ventrales de la zona lateral de los núcleos septales (88), pero es escasa en el núcleo septofimbrial (136). Estos núcleos se encuentran anatómicamente y funcionalmente relacionados tanto con el hipocampo como con la amígdala (72, 77, 84, 137, 138), lo que explica diversas acciones de los TADs en animales lesionados en estas estructuras (58). Por otro lado, la innervación NA de los núcleos septales que proviene del *locus coeruleus* es moderadamente densa en los núcleos septofimbrial y mediano (26), pero resulta escasa en los núcleos laterales (94). Ahora bien, los núcleos septales carecen de interneuronas (127), pero en cambio contienen axones colaterales recurrentes (119, 126) con funciones inhibitorias. Además de las terminales NE y 5-HT (118) se han identificado otras GABAérgicas (89, 113). Entonces la innervación múltiple de los núcleos septales, en conjunto con sus características histológicas y sus conexiones, podrían, a su vez, relacionarse con las respuestas lentas antes aludidas.

Se ha observado clínicamente que los deprimidos pierden su capacidad para experimentar placer (85), a lo cual se le ha atribuido un origen septal. Esto tiene sentido al vislumbrar el papel de estos núcleos en la conducta (60) y la susceptibilidad de estos núcleos al fenómeno de autoestimulación intracraneal (112), el cual, por cierto, aumenta con la aplicación de TADs farmacológicos (62, 103). Sin embargo, existen diferencias regionales, pues los núcleos 5-HT dorsolaterales son más sensibles a la autoestimulación intracraneal (60); su estimulación es más eficaz como estímulo condicionante (87) y la actividad neuronal de estos núcleos aumenta ante la eliminación de situaciones aversivas y de manera anticipada a la entrega de reforzadores (168). Pero además, la administración crónica de TAD farmacológicos (1, 35, 36) y no farmacológicos (privación de sueño y electrochoque) (100) produce un aumento gradual de la tasa de disparo de las células de los núcleos septales laterales de la rata.

Los estudios de la actividad neuronal del *locus coeruleus* (110) y de los núcleos del rafe (25, 145) de animales sometidos a TAD, han demostrado acciones inhibitorias de la actividad neuronal. Si se toma en cuenta la acción propuesta de los TAD sobre los receptores presinápticos (subsensibilidad) y sobre los posinápticos (hipersensibilidad) (19), entonces los reservorios de neurotransmisores, en los que diversos estudios ilustran procesos de inhibición bajo tratamiento con TAD, podrían ser considerados como los elementos presinápticos en el mecanismo de acción de los TAD; mientras que los elementos posinápticos podrían ubicarse en aquellas estructuras del sistema límbico en las que los TADs producen aumento de la excitabilidad, como los núcleos septales y el hipocampo.

## Los neurotransmisores y la depresión

En la actualidad es improcedente atribuir el mecanismo de acción de los TAD a un solo neurotransmisor o a una relación estructura-función. Algunos TAD nuevos resultan eficaces clínicamente (156) y experimentalmente (97), a pesar de que no comparten las características químicas estructurales de los TADs de las generaciones anteriores. Inclusive se ha propuesto que la inhibición de la fosfodiesterasa (141) es otro de los pasos del mecanismo de acción de los TAD, con base en que la administración de rolipram, un antidepresivo con algunas ventajas sobre los tricíclicos (22) y para el cual ya se ha determinado su cinética (90), produce aumento del recambio de NE, pero al mismo tiempo aumenta la disponibilidad del AMPc, por lo que aumenta tanto a nivel presináptico como posináptico la función NE (162). Las acciones del rolipram sobre la NE se relacionan con un aumento del disparo del *locus coeruleus* de larga duración y efectos poco consistentes en las neuronas 5-HT y dopaminérgica (DA) (125).

Además de las alteraciones de la actividad NE en la depresión (9, 21, 32, 34, 104, 135, 139), actualmente se ha retomado la posibilidad de la participación del sistema serotoninérgico en la depresión (41, 69, 133) y en el mecanismo de acción de los TADs (19, 20, 45, 59). Con apoyo en la definición y localización de diversos tipos de receptores a este neurotransmisor (118) se han podido identificar algunas anomalías en la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos de los deprimidos (124) y en los cambios asociados a los TADs (16), con la participación de otros neurotransmisores (52).

Hace tiempo se demostró que un TAD tricíclico, la imipramina, inhibe la reincorporación de NA y al auto-receptor NA, por lo que aumenta la disponibilidad sináptica de este neurotransmisor (9). Este parece ser un mecanismo de acción común a varios antidepresivos (156). Sin embargo, se ha demostrado que la imipramina podría actuar también en otras terminales sinápticas (29); pero, además, algunos TAD que producen una buena respuesta terapéutica no afectan al receptor NA (43), en cambio, algunos TAD tricíclicos (59) y los nuevos IMAOs (106) actúan sobre sistemas 5-HT e incluso se tienen datos sugerentes de que la acción de los TADs sobre los primeros y los segundos mensajeros puede ser independiente (46, 107).

Los deprimidos parecen tener una sensibilidad reducida de los receptores NA presinápticos alfa-2, lo que también ocurre en las etapas posteriores a la menopausia (69), en tanto que los cambios en la función de 5-HT en la depresión (41), tienen un notable paralelismo con los que ocurren en la senilidad (159). Habría que considerar que tanto en la menopausia como en la senectud suelen aparecer episodios depresivos. Pero, en vista de que la subsensibilidad del receptor 5-HT que produce el electrochoque no aparece si se impide la participación del receptor NA (63), y

que algunos TAD nuevos, como la fluoxetina, que actúan mediante el bloqueo de la recaptura de 5-HT, modifican la sensibilidad de los receptores NE pre y posinápticos (10, 120), se acepta la existencia de una relación funcional entre los receptores de ambos neurotransmisores (27, 104).

Por otro lado, con base en que con la administración crónica de TAD farmacológicos se eleva la sensibilidad de los receptores 5-HT (17), se ha propuesto que los individuos deprimidos podrían tener una sensibilidad reducida a la 5-HT (78, 111). En animales de laboratorio tratados con amitriptilina aparece una subsensibilidad de receptores 5-HT en la corteza cerebral que no ocurre con el tratamiento de agonistas 5-HT (140), lo que sugiere que la subsensibilidad no obedece a la simple acción 5-HT. Además, el hecho de que con un tratamiento de tricíclicos no se observe en el hipocampo (39) la disminución de los sitios de ligado al receptor 5-HT<sub>2</sub>, ilustra la existencia de una selectividad regional de acciones sobre este receptor.

En la depresión con riesgo de suicidio se ha descartado la participación de la NE (134), en tanto que la participación de la 5-HT es un tema de controversia (98). En el análisis *postmortem* de suicidas se ha encontrado un incremento de la densidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub> en la corteza frontal (150), sin cambios en los del GABA (40). Se ha pretendido asociar los niveles del metabolito de 5-HT, el 5-HIAA, en pacientes que intentaron suicidarse, como un marcador biológico de la depresión (28), pero no se ha logrado obtener un acuerdo (133). Aun así, se ha generado una serie de compuestos que establecen su acción mediante la inhibición de la recaptura de serotonina (13) o la liberación presináptica de este neurotransmisor (132), cuyo uso parecería ser recomendable en pacientes en riesgo de suicidarse (163). El tratamiento mixto de estos TAD con los tricíclicos parece aumentar la concentración plasmática de estos últimos, lo que suele acompañarse de un aumento de los efectos colaterales (7).

En pacientes deprimidos, la desipramina (un tricíclico) y la zimelidina (un inhibidor de la recaptura de 5-HT) reducen los niveles de los metabolitos de 5-HT pero también los de NA, en tanto que la clorgilina (un IMAO) reduce notablemente los metabolitos de NA, pero en menor grado que los de DA y los de 5-HT. Por ello, se ha concluido que no existe una especificidad clara en las acciones de los TAD sobre el metabolismo de los neurotransmisores (123), lo que coincide con la imposibilidad de establecer una relación entre los niveles de los metabolitos de estos neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo y la predicción de la respuesta al tratamiento con TAD (69, 156).

En efecto, la NA y la 5-HT no son los únicos neurotransmisores involucrados en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Inclusive, se ha identificado un incremento de la densidad de receptores opioides en la corteza cerebral de la rata sometida a tratamiento con imipramina o con electrochoque (4). Pero además, en el tratamiento crónico con TAD tricíclicos monometilados o dimetilados, y el electrochoque, disminuyen los sitios de ligado al receptor DA<sub>1</sub>, en el cuerpo estriado, el sistema mesolímbico (86,

95) y el hipocampo (14) de la rata, lo que sugiere que el tratamiento con TAD produce subsensibilidad del receptor DA<sub>1</sub>. Mas aún, parece haber una cierta selectividad de algunos TAD por el sistema DA (2, 30). El tratamiento crónico con desipramina, citaprolam o con electrochoque potencia los efectos conductuales de la inyección de agonistas DA en el núcleo *acumbens* (121). Al comparar los efectos a largo plazo de la desipramina, que es un potente bloqueador de la recaptura de NA, con los de la mianserina y el citaprolam, que no poseen esta propiedad, se encontró una inhibición de la liberación de DA marcada en rebanadas del núcleo *acumbens*, por lo que se concluyó que la acción de los TAD no necesariamente involucra la desensibilización de los receptores NA (135). La inyección local de imipramina o amitriptilina en el núcleo *acumbens* reduce la inmovilidad asociada a la prueba de nado forzado, lo que se revierte por la inyección local de un antagonista DA (30, 31); estos efectos han sido explicados tomando en cuenta una interacción entre el sistema NA con el DA.

Pasando a otro neurotransmisor, se ha observado que en los pacientes con depresión se desarrolla hipersensibilidad de los receptores colinérgicos (ACh) muscarínicos (64). Además, con base en la relación entre los receptores ACh con los NA, se ha postulado que en la depresión puede existir una hipersensibilidad ACh simultánea a la subsensibilidad NA (102). En efecto, la inmovilidad asociada al nado forzado en la rata es reducida por dosis elevadas de atropina y de escopolamina, tal vez por su acción sobre la actividad motora, ya que el pretratamiento con estos antagonistas muscarínicos tiene la capacidad de potenciar las acciones de la desipramina y la mianserina sobre esta prueba, además de actuar sobre la DA central (96). Además, se ha observado frecuentemente que los efectos colaterales de diversos TAD se relacionan con actividad anticolinérgica.

El ácido gamaaminobutírico (GABA) también ha sido involucrado en el mecanismo de acción de los TAD. La observación original es que en algunos modelos animales de depresión se produce una deficiencia en los procesos GABAérgicos, pero además, que algunos TAD, incluido el electrochoque, causan hipersensibilidad de los receptores GABA-B. Finalmente, dos TAD agonistas del GABA (progabide y fengabide) producen cambios adaptativos en los receptores de NA y 5-HT (12).

Tal vez algunas acciones ansiolíticas de ciertos TAD se relacionen con la observación de que la aplicación iontoforética de fluorazepam en el hipocampo de las ratas pretratadas de manera crónica con TAD, reduce los efectos conductuales del flurazepam, lo que sugiere que los TAD producen una subsensibilización de los receptores benzodiazepínicos (24). En otro estudio se demostró, mediante inyección de una betacarbolina agonista parcial inversa del receptor a la benzodiazepina, una hipersensibilidad del beta-receptor, lo cual no ocurre en animales pretratados con desipramina (149). Todo lo anterior permite concluir que las acciones de los TAD a nivel de neurotransmisores es múltiple, como lo son las interacciones entre estos primeros mensajeros.

Pero no solamente los neurotransmisores por si solos participarían en estos procesos. Recientemente, se ha retomado el asunto de la predominancia hemisférica cerebral en la depresión (115) y un hallazgo relacionado consiste en que en los pacientes deprimidos, fallecidos por causa violenta, se encontró una asimetría hemisférica en el ligado de 3H-imipramina, inversa al patrón observado en los grupos control (44).

Otro argumento posible en contra de la base de la estructura-función para entender el mecanismo de acción de los fármacos TAD y de la depresión, se apoya en las acciones de los TAD en los que no se influye directamente sobre los neurotransmisores mediante el uso de fármacos. Se ha intentado, con cierto éxito, el tratamiento de la depresión mediante cambios de la ritmicidad del sueño (15, 48, 56), así como con la privación total o parcial del sueño (66). De hecho, en los animales de laboratorio la privación selectiva del sueño reproduce los cambios conductuales de la administración crónica de TAD de tipo farmacológico. Tal vez por ello se ha sugerido (160) que los fármacos TAD podrían establecer su mecanismo de acción mediante su capacidad para disminuir el estado REM del sueño. Por otro lado, se tiene la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de la depresión, la cual es una metodología aún de amplio uso (54, 157) que produce cambios sobre los receptores de la membrana neuronal semejantes a los TAD farmacológicos (83).

## Conclusiones

Con base en estas observaciones es posible concluir que en el mecanismo de acción de los TAD participan varios neurotransmisores. Parecería que el punto cardinal es la plasticidad de los receptores pre y posinápticos. Si la sensibilidad del receptor se encuentra abatida, el nivel de disparo de la célula posináptica disminuye; y a la inversa, si la sensibilidad del receptor se incrementa, puede observarse un aumento en la

respuesta de la neurona contigua. Ambos sucesos parecen ocurrir ante la liberación normal del neurotransmisor. La hipersensibilidad de receptores es una respuesta compensatoria que parece desarrollarse en el sistema nervioso central y en el periférico cuando se reduce la cantidad de neurotransmisor disponible en la membrana posináptica.

La participación de los procesos plásticos del sistema nervioso en la conducta se relaciona con capacidades tales como el aprendizaje o la recuperación de funciones, pero también puede ser de utilidad para explicar el mecanismo de acción de los TAD. Los procesos plásticos del sistema nervioso le permiten un estado dinámico, con expectativas continuas de nuevo crecimiento y establecimiento de nuevos sitios de contacto sináptico (131, entre otros). Se han hecho en la actualidad numerosos intentos para determinar las características de ese dinamismo neuronal. Este es un punto de vista diferente al que se tenía hace algunas décadas, en las que imperaba una concepción del sistema nervioso rígida y de alguna manera semejante a un mosaico con "centros" anatómicamente establecidos.

El concepto de la depresión ha cambiado con el tiempo (101) y de aceptarse que los procesos plásticos del sistema nervioso participan de manera fundamental en el mecanismo de acción de las terapias TAD, podría ser atractivo explorar la posibilidad de que el intento neuronal por restaurar las funciones pudiera influir en la producción de algunas alteraciones conductuales posteriores (55). La depresión (endógena) podría ser uno de estos casos en los que las lesiones en etapas muy tempranas de la vida, permanezcan enmascaradas hasta llegar el momento en que el proceso plástico resulte insuficiente para continuar supliendo funciones, lo que probablemente se relacione con la aparición relativamente tardía de la sintomatología depresiva.

Los autores agradecen el apoyo de Ita O'Sullivan Desmond en la corrección técnica del resumen en lengua inglesa.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALCALA V, MARVAN ML, MEXICANO G, CONTRERAS C M: Efecto de la combinación de diversas terapias anti-depresivas sobre la actividad unitaria septal de la rata. *Bol Estud Med Biol (Méx)* 35:186, 1987.
2. AL-KHATIB J M, FUJIWARA M, IWASAKI K, KATAOKA Y, VEKI S: The role of brain catecholamines in the exhibition of muricide induced by nucleus accumbens lesions and the effect of antidepressants in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 26:351-355, 1987.
3. ANISMAN H, REMINGTON G, SKLAR S: Effect of inescapable shock on subsequent escape performance: catecholaminergic and cholinergic mediation of response initiation and maintenance. *Psychopharmacology*, 61:107-124, 1979.
4. ANKIEWICZ-MICHALUK L, MICHALUK L J, ROSZ-PELC A, MARONA-LEWICKA D, VETULANI J: The effect of chronic imipramine and electroconvulsive shock treatment on (3H) DADLE binding to cortical membranes of rats pretreated with chronic reserpine or 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 26:203-206, 1987.
5. ARAKI H, KAWASHIMA U, AIHARA H: The role of amygdala on the effect of antidepressant in the rat behavioral despair test. *Jap J Pharmacol*, 33(S):53, 1983.
6. ARLETTI R, BERTOLINI A: Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sci*, 41:1725-1730, 1987.
7. ARANOW R B, HUDSON J I, POPE H G, GRADY T A JR, LAAGE T A, BELL I R, COLE J O: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiat*, 146:911-913, 1989.
8. ARMARIO A, GARCIA-MARQUEZ C, GIRALT M: Previous chronic chlorimipramine treatment did not modify some physiological responses to acute and chronic stress in rats. *Psychopharmacology*, 94:217-220, 1988.
9. AXELROD J, WHITBY L G, HERTTING G: Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-norepinephrine by tissues. *Science*, 133:383-384, 1961.
10. BAKER G B, GREENSHAW A J: Effects of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on

- receptors in the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol*, 9:1-44, 1989.
11. BAL A, SMIAŁOWSKA M: The influence of some antidepressant drugs on the nuclear volume of rat cingulate cells in culture. *Neuroscience*, 22:671-674, 1987.
  12. BARTHOLLINI G, LLOYD K G, SCATTON B, ZIVKOVIC B, MORSELLI P L: The GABA hypothesis of depression and antidepressant drug action. *Psychopharmacol Bull*, 21:385-388, 1985.
  13. BECH P: A review of the antidepressant properties of serotonin reuptake inhibitors. *Adv Biol Psychiat*, 17:58-69, 1988.
  14. BIJAK M, SMIAŁOWSKI A: The effect of acute and prolonged treatment with citalopram on the action of dopamine and SKF 38393 in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol*, 149:41-47, 1988.
  15. BLEHAR M C, ROSENTHAL N E: Seasonal affective disorders and phototherapy. *Arch Gen Psychiat*, 46:469-474, 1989.
  16. BLIER P, DE MONTIGNY C: Effect of chronic tricyclic antidepressant treatment on the serotonergic autoreceptor. A microiontophoretic study in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 314:123-128, 1980.
  17. BLIER P, DE MONTIGNY C: Electrophysiological investigation on the effect of repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci*, 3:1270-1278, 1983.
  18. BLIER P, DE MONTIGNY C, TARDIF D: Effects of two antidepressant drugs, mianserin and indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacology*, 84:242-249, 1984.
  19. BLIER P, DE MONTIGNY C, CHAPUT Y: Modification of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 7:24-35, 1987.
  20. BLIER P, DE MONTIGNY C, CHAPUT Y: Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *J Clin Neuropharmacol*, 11(S2):1-10, 1988.
  21. BLOOM F E, ROGERS J, SCHULMAN J A, SCHULTZ J, SIGGINS G R: Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmethyl-imipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: *Neuroreceptors Basic and Clinical Aspects*. Wadwin E, Bunney W E, Davis J M (eds), John Wiley and Sons, 1981, pp 37-54.
  22. BOBON D, BREULET M, GERARD-VANDENHOVE M A, GUIOTGOFFIOUL F, PLOMTEUX G, SASTRE Y, HERMANDEZ M, SCHRATZER M, TOISFONTAINES B, VONFRENCKELL R, WACHTEL H: Is phosphodiesterase inhibition a new mechanism of antidepressant action? *Eur Arch Psychiat Neurol Sci*, 238:2-6, 1988.
  23. BORSINI F, MELI A: Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94:147-160, 1988.
  24. BOUTHILLER A, DE MONTIGNY C: Long-term antidepressant treatment reduces neuronal responsiveness to fluorazepam: an electrophysiological study in the rat. *Neurosci Lett*, 73:271-275, 1987.
  25. BRAMWELL G J: Effect of imipramine in unit activity in midbrain raphe in rats. *Brit J Pharmacol*, 44:345-346, 1972.
  26. BROWNSTEIN M, SAAVEDRA J M, PALKOVITS M: Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. *Brain Research*, 79:431-436, 1974.
  27. BRUNELLO N, BARBACCIA M L, CHUANG D, COSTA E: Downregulation of beta-adrenergic receptors following repeated desipramine injections: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacology*, 21:1145-1149, 1982.
  28. BUNNEY W E Jr, GARLAND-BUNNEY B, PATEL S B: Biological markers in depression. *Psychopathology*, 19(s2):72-78, 1986.
  29. CARLSSON A, FUXE K, UNGERSTEDT V: The effect of imipramine of central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol*, 20:150-151, 1968.
  30. CERVO L, SAMANIN R: Evidence that dopamine mechanisms in the nucleus accumbens are selectively involved in the effect of desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacology*, 26:1469-1472, 1987.
  31. CERVO L, SAMANIN R: Repeated treatment with imipramine and amitriptyline reduced the immobility of rats in the swimming test by enhancing dopamine mechanisms in the nucleus accumbens. *J Pharm Pharmacol*, 40:155-156, 1988.
  32. CHARNEY D S, HENINGER G R, STERNBERG D E, REDMON D E, LECKMAN J F, MAAS J W, ROTH R H: Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1334-1340, 1981.
  33. CHARNEY D S, MENKES D B, HENINGER G R: Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1160-1180, 1981.
  34. CHARNEY D S, HENINGER G R, STERNBERG D E, HAFSTAD K M, GIDDINGS S, LANDIS H: Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 39:290-294, 1982.
  35. CONTRERAS C M, MARVAN M L, ALCALA V: Cambios a corto y largo plazo de la actividad unitaria septal producidos por la imipramina. *Bol Estud Med Biol*, (Mex) 33:91, 1984/1985.
  36. CONTRERAS C M, ALCALA-HERRERA V, MARVAN M L: Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 46(4):793-798, 1989.
  37. COPPEN A, GHOSE K: Peripheral alpha-adrenoreceptor and central dopamine receptor activity in depressive patients. *Psychopharmacology*, 59:171-177, 1978.
  38. CORRODI H, FUXE K: Decreased turnover in central serotonergic nerve terminals induced by antidepressant drugs of the imipramine type. *Eur J Pharmacol*, 7:56-59, 1969.
  39. CROSS J A, NORTON R W: Effects of chronic oral administration of the antidepressants, desmethyl-imipramine and zimelidine on rat cortical GABA-B binding sites: a comparison with 5-HT<sub>2</sub> binding site changes. *Br J Pharmacol*, 93:331-336, 1988.
  40. CROSS J A, CHEETHAM S C, CROMPTON M R, KATONA CLE, HORTON R W: Brain GABA-B binding sites in depressed suicide victims. *Psychiat Res*, 26:119-129, 1988.
  41. CURZON G: Serotonergic mechanisms of depression. *Clin Neuropharmacol*, 11(S2):11-20, 1988.
  42. DASBERG H, FELDMAN S: Effects of imipramine, physostigmine and amphetamine on the electrical activity of the brain in cats. *Electroencephal clin Neurophysiol*, 25:597, 1968.
  43. DELINI-STULA A: New pharmacological findings in depression. *Psychopathology*, 19(S2):94-102, 1986.
  44. DEMETER E, TEKES K, MAJOROSSY K, PALKOVITZ M, SOOS M, MAGVAR K, SOMOGYL E: The asymmetry of 3H-imipramine binding may predict psychiatric illness. *Life Sciences*, 44:1403-1420, 1989.
  45. DE MONTIGNY C, AGHAJANIAN G K: Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsiveness of rat forebrain neurons to serotonin. *Science*, 202:1303-1306, 1978.
  46. DE MONTIGNY C, BLIER P, CHAPUT Y: Electrophysiologically identified serotonin receptors in the rat CNS. *Neuropharmacology*, 23:1511-1520, 1984.
  47. DIAZ J L: ¿Cómo actúan los fármacos antidepresivos? *Salud Mental*, 11:63-75, 1988.
  48. DIETZEL M, SALETU B, LESCH O M, SIEGHART W, SCHJERVE M: Light treatment in depressive illness. Polysomnographic, psychometric and neuroendocrinological findings. *Eur Neurol*, 25(S2):93-103, 1986.
  49. DUDA N J, MOORE K E: Simultaneous determination of 5-hydroxytryptophan and 3, 4-dihydroxyphenylalanine in rat brain by HPLC with electrochemical detection following electrical stimulation of the dorsal raphe

- nucleus. *J Neurochem*, 44:128-133, 1985.
50. DUNCAN G E, PAUL I A, HARDEN T K, MUELLER R A, STUMPF W E, BREESE G R: Rapid down regulation of beta adrenergic receptors by combining antidepressant drugs with forced swim: A model of antidepressant-induced neural adaptation. *J Pharmacol Exp Ther*, 234:402-408, 1985.
  51. DUNCAN G E, BREESE G R, CRISWELL H C, STUMPF W E, MUELLER R D, COVEY J B: Effects of antidepressant drugs injected into the amygdala on behavioral responses of rats in the forced swim test. *J Pharmacol Exp Ther*, 238:758-762, 1986.
  52. EISON A S, EISON MS, YOCCA F D, GIANUTSOS G: Effects of imipramine and serotonin-2 agonist and antagonist on serotonin-2 and beta-adrenergic receptors following noradrenergic or serotonergic denervation. *Life Sciences*, 44:1419-1427, 1989.
  53. EXTEIN I, TALLMAN J, SMITH C C, GOODWIN F K: Cambios en los receptores beta-adrenérgicos linfocitarios en la depresión y en la manía. *Salud Mental*, 3:57-58, 1980.
  54. FAWCETT J, SCHEFTNER W: Efficacy in depression: ECT versus antidepressants. *Psychopharmacol Bull*, 22:468-471, 1986.
  55. FINGER S, STEIN D G: *Brain Damage and Recovery. Research and Clinical Perspectives*. Academic Press, Nueva York. 1982. pp. 368.
  56. FLEISCHHAUER J, GLAUSER G, HOFSTETTER P: The influence of light therapy in depressive patients. *Pharmacopsychiat*, 21:414-415, 1988.
  57. FORCHETTI C, MEEK J L: Evidence for a tonic GABAergic control of serotonin neurons in the median raphe nucleus. *Brain Research*, 206:208-212, 1981.
  58. FURGUIELE A R, AUMENTE M H, HOROVITZ Z P, ECZEN E M, MURLOY M I: Acute and chronic effects of imipramine and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdalae. *Arch Int Pharmacodyn*, 151:170-179, 1964.
  59. FUXE K, OGREN S O, AGNATI L F, BENFENATI F, FREDHOLM B, ANDERSON K, ZINI I, ENEROTH P: Chronic antidepressant treatment and central 5-HT synapses. *Neuropharmacology*, 22:389-400, 1983.
  60. GARDNER L, MALMO R B: Effects of low-level septal stimulation on escape: significance for limbic-midbrain interaction in pain. *J Comp Physiol, Psychol*, 68:65-73, 1969.
  61. GERBER J C III, CHOKI J, BRUNSWICK D J, REIVICH M, FRAZER A: The effect of antidepressant drugs on regional cerebral glucose utilization in the rat. *Brain Research*, 269:319-325, 1983.
  62. GERHARDT S, LIEBMAN J M: Self stimulation of ICSS duration: Effects of anxiogenic substances, benzodiazepine antagonists and antidepressants. *Pharmacol Biochem Behav*, 22:71-76, 1985.
  63. GREEN A R, DEAKIN J F W: Brain noradrenaline depletion prevents ECS-induced enhancement of serotonin - and dopamine- mediated behavior. *Nature*, 285:232-233, 1980.
  64. GUILLIN J C, SITARAM N, DUNCAN W C: Supersensibilidad Muscarínica: ¿Un posible modelo para las alteraciones de sueño en depresión y manía?. *Salud Mental*, 3:53-54, 1980.
  65. HOES M J: Monoamines in psychiatry: The role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiat Belg*, 82:287-309, 1982.
  66. HOLTSBOER-TRACHSLER E, ERNST K: Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopathology*, 19(s2):172-176, 1986.
  67. HOROVITZ Z P: Psychoactive drugs and limbic system of the brain. *Psychosom*, 6:281-286, 1965.
  68. HOROVITZ Z P: Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiazenone and imipramine). *Rec Avanc Biol Psychol*, 8:21-31, 1966.
  69. HSIAO J K, AGREN H, BARTKO J J, RUDORFER M V, LINNOILA M, POTTER W Z: Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response. *Arch Gen Psychiat*, 44:1078-1083, 1987.
  70. HUANG Y H: Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Sciences*, 25:739-746, 1979.
  71. HUANG Y H: Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sciences*, 25:709-716, 1979.
  72. INSAUSTI R, AMARAL D G, COWAN W M: The entorhinal cortex of the monkey. III. Subcortical afferents. *J Comp Neurol*, 264:396-408, 1987.
  73. JANCAR S M, LEONARD B E: The effect of antidepressant drugs on conditioned taste aversion learning of the olfactory bulbectomized rat. *Neuropharmacology*, 20:1341-1345, 1981.
  74. JESBERGER J A, RICHARDSON J S: Effects of antidepressant drugs on the behavior of olfactory bulbectomized and sham-operated rats. *Behav Neurosci*, 100:256-274, 1986.
  75. JESBERGER J A, RICHARDSON J S: Differential effects of antidepressant drugs on (3H) dihydroalprenolol and (3H) imipramine ligand recognition sites in olfactory bulbectomized and sham lesioned rats. *Gen Pharmacol*, 17:293-307, 1986.
  76. JOHNSTONE E C: Physical treatments. *Brit Med Bull*, 43:689-703, 1987.
  77. JONASON K R, ENLOI L J: Alterations in social behavior following septal and amygdaloid lesions in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 75:286-301, 1971.
  78. JONES R S: Enhancement of 5-hydroxytryptamine induced behavioral effects following chronic administration of antidepressant drugs. *Psychopharmacology*, 69:307-311, 1980.
  79. KAMMERER T, EBTINGER R, RITTER M: Vécu et psychodynamique des cures à l'imipramine. *Ann Med Psychol*, 123:683, 1965.
  80. KAWASHIMA U, ARAKI H, AIHARA H: Effect of chronic administration of antidepressants on duration of immobility in rats forced to swim. *Jap J Pharmacol*, 40:199-204, 1986.
  81. KAWASHIMA U, ARAKI H, UCHIYAMA Y, AIHARA H: Amygdaloid catecholaminergic mechanisms involved in suppressive effects of electroconvulsive shock on duration of immobility in rats forced to swim. *Eur J Pharmacol*, 141:1-6, 1987.
  82. KAYAMA Y, SHIMADA S, HISHIKAWA Y, OWAWA T: Effects of stimulating the dorsal raphe nucleus of the rat on neuronal activity in the dorsal geniculate nucleus. *Brain Research*, 489:1-11, 1989.
  83. KELLAR K L, BERGSTROM D A: Electroconvulsive shock: effects on biochemical correlates of neurotransmitter receptors in rat brain. *Neuropharmacology*, 22:401-406, 1983.
  84. KING F A, MYERS R M: Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat. *Science*, 128:655-656, 1958.
  85. KLEIN D F: Endogenomorphic depression. *Arch Gen Psychiat*, 31:447-454, 1974.
  86. KLIMEK V, NIELSEN M: Chronic treatment with antidepressants decrease the number of (3H)SCH 23390 binding sites in the rat striatum and limbic system. *Europ J Pharmacol*, 139:163-169, 1987.
  87. KNOWLTON B J, THOMPSON R F: Stimulation of the lateral septum is a more effective conditioned stimulus than stimulation of the medial septum during classical conditioning of the eye-blink response. *Behavioral Neuroscience*, 103:206-208, 1989.
  88. KÖHLER C, CHAN-PALAY V, STEINBUCH H: The distribution and origin of serotonin containing fibers in the septal area: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, 209:91-111, 1982.
  89. KÖHLER C, CHAN-PALAY V, WU J Y: Septal neurons containing decarboxylase immunoreactivity project to the hippocampal region in the brain. *Anat Embriol*, 169:41-44, 1984.
  90. KRAUSE W, KÜHN G, MATTHES H: Pharmacokinetics of the antidepressant rolipram in healthy volun-

- teers. *Xenobiotica*, 19:683-692, 1989.
91. LAPIERRE Y D: Neurotransmitter functions in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 6:639-644, 1982.
92. LESHNER A L, REMLER H, BIEGON A, SAUNUEL D: Desmethylinipramine (DMI) counteracts learned helplessness in rats. *Psychopharmacology*, 66:207-208, 1979.
93. LEITH N J, BARRET R J: Effects of chronic amphetamine or reserpine on the self-stimulation response. Animal model of depression? *Psychopharmacology*, 72:9-15, 1980.
94. LINDVALL O, STENEVI U: Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat. *Cell Tissue Res*, 190:383-407, 1978.
95. MAJ J, WEDZONY K: The influence of oxaprotiline enantiomers given repeatedly on the behavioral effects of d-amphetamine and dopamine injected into the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*, 145:97-103, 1988.
96. MANCINELLI A, BORSINI F, D'ARANNO V, LECCI A, MELI A: Cholinergic drug effects on antidepressant-induced behaviour in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol*, 158:199-205, 1988.
97. MANEY H, PERICIC D: Effects of the potential antidepressant dihydroergonoline in rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*, 13:465-469, 1988.
98. MANN J J, STANLEY M, MCBRIDE A, MCEWEN B S: Increased serotonin-2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiat*, 43:954-959, 1986.
99. MARLIS P C, O'BRIEN M, PAXINOS G: Chlorimipramine inhibition of muricide: the role of the ascending serotonergic projection. *Brain Research*, 149:270-273, 1978.
100. MARVAN M L, ALCALA V, MEXICANO G, CONTRERAS C M: Efectos de la aplicación crónica de tres terapias antidepresivas sobre los núcleos septales de la rata. *Bol Estud Med Biol (Méx)*, 35:186, 1987.
101. MARVAN M L, ALCALA HERRERA V, CHACON L, CONTRERAS C M: El desarrollo de los conceptos biológicos sobre la depresión. *Bol Estud Med Biol (Méx)*, 36:61-74, 1988.
102. MATUSSEK N: Biological aspects of depression. *Psychopathology*, 19(s2):66-71, 1986.
103. McCARTER B D, KOKKINIDIS L: The effect of long-term administration of antidepressant drugs on intracranial self-stimulation responding in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 31:243-247, 1988.
104. MENKES D B, AGHAJANIAN G K, McCALL R B: Chronic antidepressant treatment enhances alpha-adrenergic and serotonergic responses in the facial nucleus. *Life Sciences*, 27:45-55, 1980.
105. MIYAUCHI T, KITADA Y, SATOH S: Effects of acutely and chronically administered antidepressant on the brain regional 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol sulfate in the forced swimming rat. *Life Sci*, 29:1921-1928, 1981.
106. MOUSSEAU D D, GREENSHAW A J: Chronic effects of clomipramine and clogyline on regional levels of brain amines and acid metabolites in rats. *J Neural Transm*, 75:73-79, 1989.
107. NEWMAN M E, LERER B: Post-receptor mediated increases in adenylate cyclase activity after chronic antidepressant treatment: relationship to receptor desensitization. *Eur J Pharmacol*, 162:345-352, 1989.
108. NISHIKAWA T, SCATTON B: Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Raphe nuclei as the neuroanatomical site of GABAergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Research*, 331:91-103, 1985.
109. NOMURA S, SHIMIZU J, KINIO M, KAMETANI H, NAKAZAWA T: A new behavioral test for antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*, 83:171-175, 1982.
110. NYBACK H G, WALTER J R, AGHAJANIAN G K: Tricyclic antidepressant: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur J Pharmacol*, 32:301-312, 1975.
111. OGREN S O, FUXE K, AGNATI L F, GUSTAFSSON J A, JOHNSON G, HOLM A C: Reevaluation of the indolamine hypothesis in depression. Evidence for a reduction of functional activity of central 5-HT systems by antidepressant drugs. *J Neural Transm*, 46:85-103, 1979.
112. OLDS J, MILNER P: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Psychol*, 47:419-427, 1954.
113. ONTENIENTE B, TAGO H, KIMURA M, MAEDA T: Distribution of gamma-amino butyric acid-immunoreactive neurons in the septal region of the rat brain. *J Comp Neurol*, 218:422-430, 1986.
114. OSWALD I, BREZINOVA V, DUBLEAVY D L F: On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs. *Br J Psychiat*, 120:673-677, 1972.
115. OTTO M W, DOUGHER M J, YEO R A: Depression, pain and hemispheric activation. *J Nerv Ment Dis*, 177:210-218, 1989.
116. OVERMIER J B, SELIGMAN M E P: Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol*, 63:28-33, 1967.
117. PANDEV G N, DYSKEN M W, GARVER D L, DAVIS J M: Beta-adrenergic receptor function in affective illness. *Am J Psychiatry*, 136:675-678, 1979.
118. PAZOS A, CORTES R, PALACIOS J M: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Research*, 346:231-249, 1985.
119. PHELAN K D, HASUO H, TWERY M J, GALLAGHER J P: Projection neurons in the rat dorsolateral septal nucleus possess recurrent axon collaterals. *Neurosci Lett*, 97:259-265, 1989.
120. PILC A, ENNA S J: Antidepressant administration has a differential effect on rat brain alpha-2-adrenoreceptor sensitivity to agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol*, 132:277-282, 1986.
121. PLAZNIC A, KOSTOWSKI W: The effects of antidepressants and electroconvulsive shocks on the functioning of the mesolimbic dopaminergic system: a behavioral study. *Eur J Pharmacol*, 135:389-396, 1987.
122. PORSOLT R D, ANTON G, BLAVET N, JALFRE M: Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, 47:379-392, 1978.
123. POTTER W Z, SCHEININ M, GOLDEN R N, RUDORFER M V, COWDRY R W, CALIL H M, ROSS R J, LINNOILA M: Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiat*, 42:1171-1177, 1985.
124. PRICE L H, CHARNEY D S: Receptor sensitivity in depression. *Psychiat Lett*, 4:71-76, 1986.
125. PRZEGALINSKI E, BIGAJSKA K, LEWANDOWSKA A: The influence of rolipram in the central serotonergic system. *Pharmacopsychiat*, 14:162-166, 1981.
126. RAISMAN G, FIELD P M: A quantitative investigation of the development of collateral innervation of the septal nuclei. *Brain Press*, 50:241-263, 1973.
127. RAMON Y CAJAL S: *Histologie du Systeme Nerveux*. Paris A. Maloine, 1909. pp 783-797.
128. RICHARDSON J S, JESBERGER J A: Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat Belg*, 86:733-743, 1986.
129. RIEDERER P, LAUX G, BECKMANN H, SALETU B, WALDMEIER P, FRITZE J, DaPRADA M, MÜLLER H J, SCHMAUSS M, PRZUNTEK H: The new generation of selective monoamine oxidase-inhibitors: biochemical, pharmacological and clinical perspectives. *Pharmacopsychiat*, 21:283-284, 1988.
130. ROSEMBLATT J, PERT C B, TALLMAN J F, PERT A, BUNNEY W E Jr: The effect of imipramine and lithium on alpha and beta-receptor binding in rat brain. *Brain Research*, 160:186-191, 1978.
131. ROTSHENKER S: Multiple modes and sites for the induction of axonal growth. *Tr Neurosci*, 11:363-366, 1988.

132. ROWLAND N E, CARLTON J: Neurobiology of an anorectic drug: fenfluramine. *Prog Neurobiol*, 27:13-62, 1986.
133. ROY A, AGREN H, PICKER D, LINNOILA M, DORAN A R, COTLER N R, PAUL S M: Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxy indoleacetic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexametazone nonsuppression. *Am J Psychiat*, 143:1539-1545, 1986.
134. ROY A, PICKER D, JONG J, KAROUM F, LINNOILA M: Suicidal behavior in depression: relationship to noradrenergic function. *Biol Psychiat*, 25:341-350, 1989.
135. RUSSEL V A, NURSE B, LAMM MC, TALJAARD JJ: Effect of chronic antidepressant treatment on noradrenergic modulation of (3H) dopamine release from rat nucleus accumbens and striatal slices. *Brain Research*, 410:78-82, 1987.
136. SAAVEDRA J M, BROWNSTEIN M, PALKOVITS M: Serotonin distribution in the limbic system of the rat. *Brain Research*, 79:437-441, 1974.
137. SAUNDERS R C, ROSENE D L: A comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey. I. Convergence in the entorhinal, prefrontal, and perirhinal cortices. *J Comp Neurol* 271:153-184, 1988.
138. SAUNDERS R C, ROSENE D L, HOESEN G W: A comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey. II. Reciprocal and non-reciprocal connections. *J Comp Neurol*, 271:185-207, 1988.
139. SHULTZ J E, SIGGINS G R, SCHOCKER F W, TRUCK M, BLOOM F E: Effects of prolonged treatment with lithium and tricyclic antidepressants on discharge frequency, norepinephrine responses and beta receptor-binding in rat cerebellum, electrophysiological and biochemical comparison. *J Pharmacol Exp Ther*, 216:28-38, 1981.
140. SCOTT J A, CREWS F T: Down-regulation of serotonin-2, but not beta adrenergic receptors during chronic treatment with amitriptyline is independent of stimulation of serotonin-2 and beta-adrenergic receptors. *Neuropharmacology*, 25:1301-1306, 1986.
141. SCUVEE-MOREAU J, GIESBERGS I, DRESSE A: Effect of rolipram, a phosphodiesterase inhibitor and potential antidepressant on the firing rate of central monoaminergic neurons in the rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 288:43-49, 1987.
142. SELIGMAN M E P, MALER S F: Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*, 74:1-9-1967.
143. SELIGMAN M E P, Beagley G: Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 88:534-541, 1975.
144. SHANNON N J, GUNNET J W, MOORE K E: A comparison of biochemical indices of 5-hydroxytryptaminergic neuronal activity following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus. *J Neurochem*, 47:958-965, 1986.
145. SHEARD M H, ZOLOVICK A, AGHAJANIAN G K: Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Research*, 43:690-694, 1972.
146. SHERMAN A D, ALLERS G L, PETTY F, HENN F A: A neuropharmacologically-relevant animal model of depression. *Neuropharmacology*, 18:891-893, 1979.
147. SOUBRIE P, MARTIN P, MESTIKAWY S, HAMON M: Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rats. *Brain Research*, 437:323-331, 1987.
148. STACH R, LAZAROVA M B, KACS D: The effect of antidepressant drugs on the seizures kindled from the rabbit amygdala. *Pol J Pharmacol Pharm*, 32:505-512, 1980.
149. STANFORD S C, TAYLOR S C, LITTLE H J: Chronic desipramine treatment prevents the up-regulation of cortical beta-receptors caused by a single dose of benzodiazepine inverse agonist FG7142. *Eur J Pharmacol*, 139:225-232, 1987.
150. STANLEY M, MANN J J: Increased serotonin-2 binding site in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 8318:214-216, 1983.
151. STEINER W G, HIMWICH H E: Effects of antidepressant drugs on limbic structures of rabbit. *J Nerv Ment Dis*, 137:277-284, 1963.
152. STERV L, CHERMAL R, THIERRY B, SIMON P: The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85:367-370, 1985.
153. SUGRUE M F: Do antidepressants possess a common mechanism of action? *Biochem Pharmacol*, 32:1811-1817, 1983.
154. SULSER F: Update on neuroreceptor mechanism and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J Clin Psychiat*, 47(S10):13-20, 1986.
155. SUOMI S J, SEAMAN S F, LEWIS J K, DELIZIO R D, McKINNEY W T: Effects of imipramine treatment on separation-induced social disorders in Rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiat*, 35:321-325, 1978.
156. THOMPSON T L, THOMAS M R: Depression: medical interface with psychiatry and treatment advances. *J Clin Psychiat*, 47(s10):31-36, 1986.
157. THOMPSON J W, BLAINE J D: Use of TEC in the United States in 1975 and 1980. *Am J Psychiat*, 144:557-562, 1987.
158. UNGERSTEDT U: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand*, (Suppl)367:1-48, 1971.
159. VEITH R C, RASKIND M A: The neurobiology of aging: does it predispose to depression? *Neurobiol Ag*, 9:101-117, 1988.
160. VOGEL G W, MINTER K, WOOLWINE B: Effects of chronically administered antidepressant drugs on animal behavior. *Physiol Behav*, 36:659-666, 1986.
161. VOGEL G, HARTLEY P, NEILL D, HAGLER M, KORS D: Animal depression model by neonatal clomipramine: reduction of shock induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav*, 31:103-106, 1988.
162. WACHTEL H: Potential antidepressant activity of rolipram and other selective cyclic adenosine '3, '5-monophosphate phosphodiesterase inhibitors. *Neuropharmacology* 22:367-372, 1983.
163. WAKELIN J S: The role of serotonin in depression and suicide: do serotonin reuptake inhibitors provide a key? *Adv Biol Psychiat*, 17:70-83, 1988.
164. WALL P D: Mechanisms of plasticity of connection following damage in adult mammalian nervous system. En: Recovery of Function: *Theoretical Considerations for Brain Injury Rehabilitation*. Bach y Rita P (ed). University Park Press. Baltimore, 1980, pp 91-105.
165. WANG R Y, AGHAJANIAN G K: Enhanced sensitivity of amygdaloid neurons to serotonin and norepinephrine after chronic antidepressant treatment. *Commun Psychopharmacol*, 4:83-90, 1980.
166. WILLNER P: The validity of animal model of depression. *Psychopharmacology*, 83:1-6-1984.
167. WIRTSHAFTER D, TRIFUNOVIC R, KREBS J C: Behavioral and biochemical evidence for a functional role of excitatory aminoacids in the median raphe nucleus. *Brain Research*, 482:225-234, 1989.
168. YADIN E: Unit activity in the medial septum during differential appetitive conditioning. *Behav Brain Research*, 33:45-50, 1989.