

LA DEPRESION: ASPECTOS BIOQUIMICOS Y FARMACOLOGICOS. REVISION

Virginia Villalobos de Novo y Ernesto Bonilla

INBIOMED-FUNDACITE e Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 376. Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: depresión, receptores adrenérgicos, antidepresivos, neurotransmisores

RESUMEN

La depresión constituye uno de los trastornos psíquicos que afecta a nuestra sociedad originando un problema muy importante de salud pública.

Se desconocen los mecanismos involucrados en su etiología. Sin embargo, el posible papel de un metabolismo alterado de los neurotransmisores monoamínicos presentes en el cerebro, o de sus receptores celulares, en la etiología de esta enfermedad, ha constituido el principal centro de atención de las investigaciones bioquímicas durante los últimos años.

Los estudios sobre los mecanismos de acción de las drogas antidepresivas también han contribuido mucho al conocimiento de las posibles bases biológicas de esta enfermedad.

Los trastornos afectivos constituyen la segunda clase principal de psicosis y se caracterizan por exageraciones extremas e inapropiadas del humor (58).

La esencia de la depresión, sin tomar en cuenta su etiología, es una reducción de la potencia vital, la cual se manifiesta por síntomas tales como: retardo del proceso psíquico, disminución de los movimientos individuales y de la actividad general y daño del ritmo biológico básico. Estos síntomas van acompañados por reacciones de auto-desprecio, autorreproches, pensamientos pesimistas y de culpabilidad, preocupación hipocondríaca, fobias, tristeza y despersonalización. Frecuentemente, los pacientes presentan pérdida del apetito, llanto, disminución del deseo sexual, pérdida de la ambición, fatiga, retardo o agitación motora (25, 58).

La depresión es un trastorno capaz de destruir la esperanza y el deseo de vivir, amenazando las iniciativas prometedoras de avance de la condición humana y favore-

Recibido 05-10-88

Aceptado 22-11-88

ciendo la sensación de vacío, la autodestructividad, la devaluación de la empatía humana y la violencia de nuestra sociedad constituyendo, por lo tanto, un problema muy importante de salud pública.

Según la Organización Mundial de la Salud se estima que aproximadamente 2 millones de individuos en el mundo sufren de enfermedad depresiva (25). La frecuencia de un estado de ánimo depresivo, clínicamente significativo, entre personas cuyas edades están comprendidas entre los 15 y 74 años, oscila alrededor de un 15%. Otros autores indican que de un 8 al 12% de los hombres y de un 20 al 26% de las mujeres padecen de depresión en alguna etapa de su vida (20).

El posible papel de las alteraciones en la función de los neurotransmisores monoamínicos, específicamente de la norepinefrina, serotonina y dopamina, en la etiología de la depresión, se ha convertido en el principal centro de atención de las investigaciones bioquímicas y farmacológicas en los últimos diez años.

La mayor parte de lo que se sabe acerca de las bases biológicas de la Enfermedad Depresiva Mayor ha sido el resultado del conocimiento de la farmacología y bioquímica de las drogas antidepresivas.

La hipótesis que relaciona a la deficiencia de las aminas biogénicas con la depresión, surgió de las observaciones clínicas de que las drogas tales como la reserpina, la α -metildopa y otras drogas antidepresivas, además de disminuir el almacenamiento neuronal de los neurotransmisores monoamínicos, también producen depresión (25, 175). Esta idea ha sido reforzada aún más con el descubrimiento de que los antidepresivos clínicamente efectivos, aumentan la disponibilidad intrasináptica de los neurotransmisores monoamínicos, tanto por bloqueo de la recaptura, en el caso de los antidepresivos tricíclicos, como por inhibición del metabolismo monoamínico, en el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (70, 175).

Aminas Biogénicas y sus Metabolitos

Las evidencias indirectas de que las aminas biogénicas están involucradas en la etiología de la depresión, resultan de estudios post-mortem realizados en varias regiones de cerebros de suicidas y de pacientes deprimidos muertos por causa natural; y de mediciones de los niveles de las monoaminas y sus metabolitos en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo.

Los resultados de varios estudios post-mortem muestran que las concentraciones de serotonina o de su metabolito, el ácido 5-hidroxindolacético (A-5HIA), estaban reducidas o inalteradas en pacientes deprimidos y suicidas (14, 17, 18, 32, 39, 103, 132, 169). No se dispone de evidencias de estudios post-mortem que muestren que las concentraciones de noradrenalina o dopamina estén afectadas en la depresión (18, 132).

También se han encontrado diferencias en la concentración del A-5HIA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos, al compararlos con controles no deprimidos. Sjostrom (173) encontró que tanto los niveles del A-5HIA como los del ácido homovanílico (AHV), metabolito principal de la dopamina, estaban disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos. Posteriormente, Asberg y col. (7) encontraron que la distribución del A-5HIA en el líquido cefalorraquídeo era bimodal; comprobaron la existencia de subpoblaciones bioquímicamente distintas donde las concentraciones bajas del A-5HIA, en casos de depresión, ocurrieron, en particular, en aquellos pacientes con intentos suicidas violentos. Estos investigadores también encontraron que en el subgrupo con bajos niveles del A-5HIA, existía una correlación negativa significativa entre la concentración del A-5HIA y el grado de depresión. En aquellos pacientes con altos niveles del A-5HIA no se encontró relación entre la severidad de la depresión y el contenido del A-5HIA. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por varios investigadores (2, 9, 124, 192), pero no por otros (156).

A finales de los años 60, y a principios de los 70, tres grupos de investigadores, independientemente y casi simultáneamente, introdujeron la técnica del probenecid, con el fin de estudiar el metabolismo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el sistema nervioso central (SNC) (155, 181, 188). El probenecid bloquea la salida del A-5HIA y del AHV desde el SNC, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, hacia el flujo sanguíneo. La mayoría de los estudios que han utilizado esta técnica han demostrado una tasa de acumulación del A-5HIA notablemente más baja en los pacientes deprimidos que en el grupo control (19, 71, 188).

Recientemente, Roy y col. (159) reportaron niveles más bajos del AHV en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos con intentos suicidas, que en los pacientes que no presentaban intentos suicidas y en el grupo control. Sin embargo, no encontraron una diferencia significativa en los niveles del A-5HIA entre los distintos grupos de pacientes deprimidos y los controles. Todos los pacientes deprimidos, con y sin intentos suicidas, presentaron un coeficiente AHV/A-5HIA significativamente más bajo que en los controles. La combinación de no supresión por Dexametasona (DST) y bajos niveles de AHV o bajo coeficiente AHV/A-5HIA fué significativamente mayor entre los pacientes deprimidos con intentos suicidas que entre los pacientes que nunca habrían sufrido intentos suicidas.

Se ha encontrado disminuida la recaptación de la 5-HT, en las plaquetas de los pacientes deprimidos (36, 148, 157); este hallazgo es muy importante por el hecho de que las plaquetas han sido considerados como modelo de terminal nervioso serotoninérgico (47). Se desconoce el significado funcional de este fenómeno en la depresión; sin embargo, se le ha dado diferentes explicaciones (192): 1) las neuronas serotoninérgicas están primariamente hipoactivas; 2) la disminución en la recaptación de la 5-HT, condujo a un aumento en la disponibilidad sináptica de la 5-HT; 3) la dismi-

nución en la recaptación de la 5-HT es secundaria a la hipersensibilidad de los receptores postsinápticos a la 5-HT; 4) el aumento en la disponibilidad de la 5-HT, podría conducir a la desensibilización de los receptores y, posiblemente, a la normalización de sus funciones.

Otros estudios reportan, o un aumento en la recaptación de serotonina (130) o ninguna diferencia entre los pacientes deprimidos y los controles (169, 197). Sin embargo, Stahl y col. (173) encontraron un aumento significativo en la concentración de la 5-HT en plaquetas de pacientes con depresión y con esquizofrenia, y una reducción significativa en los sitios de recaptación de la 5-HT solamente en los pacientes con depresión mayor bipolar, mientras que Le Quien-Bui y col. (101) reportaron una disminución muy marcada en los niveles de la 5HT en pacientes con depresión mayor, la cual no fué atribuida al tratamiento antidepressivo.

Como ya se mencionó anteriormente, la mayoría de los estudios reportan niveles bajos de AHV en la depresión (159, 172, 190), de lo que se deduce que el metabolismo de la dopamina está disminuído. Estas bajas concentraciones de AHV se correlacionan más con la actividad motora que con los síntomas depresivos. El tratamiento con L-Dopa resultó en un aumento en la actividad motora sin mejoría alguna de los síntomas depresivos (116). Van Praag y col. (189) encontraron una disminución en la acumulación de AHV en el líquido cefalorraquídeo, después de la administración de probenecid en pacientes deprimidos con marcado retardo en la actividad motora. Esta disminución fue del mismo orden de magnitud que la encontrada en la Enfermedad de Parkinson.

También se ha medido la concentración del ácido 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHFG) principal metabolito de la noradrenalina. Maas y col. (108) examinaron la concentración urinaria de MHFG en un grupo heterogéneo de pacientes; observaron una disminución en la excreción urinaria de MHFG sin ninguna diferencia significativa en los niveles de normetanefrina (NM) y ácido vanililmandélico (AVM) entre los pacientes con depresión y los controles. Posteriormente, estos investigadores concluyeron que la disminución en la excreción de MHFG ocurría en los pacientes con depresión primaria (109). Otros estudios muestran bajos niveles de MHFG en pacientes deprimidos, particularmente del subtipo bipolar (73, 163, 164) sin ninguna alteración en el nivel de este metabolito en la depresión unipolar (72, 165). Por otro lado Koslow y col. (92) y Davis y col. (48) reportaron que los pacientes deprimidos como grupo, excretaban significativamente más norepinefrina (NE) y epinefrina (E) que los controles sanos y que la excreción de E por los pacientes deprimidos, tenía una distribución bimodal. Además, los valores de los metabolitos catecolamínicos NM, metanefrina (M) y AVM estaban también significativamente más altos en los pacientes deprimidos, mientras que los valores urinarios de MHFG fueron similares para ambos grupos. Lake y col. (94) también encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de NE en algunos pacientes deprimidos.

Recientemente, Loo y col. (105) no encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del metabolito dihidroxifeniletilenglicol (DOFEG) y en la actividad de la monoaminoxidasa entre pacientes con depresión mayor y no mayor. Maas y col. (110) llegaron a las siguientes conclusiones: 1) que los pacientes deprimidos tenían una síntesis mayor, aunque modesta, de las catecolaminas (CA) que los controles; 2) que los pacientes excretaban el MHFG en forma desproporcionada a la síntesis de las CA; 3) en contraste a la NE, E y MHFG, el aumento en la NM, M y en la rata de excreción del AVM por los pacientes, fueron mutuamente proporcionales y 4) las diferencias en la NE, E y en la excreción de MHFG fueron encontradas principalmente en los pacientes depresivos unipolares; los pacientes bipolares presentaron valores similares a los controles.

Estudios sobre receptores a los neurotransmisores.

La mayoría de los estudios sobre la concentración de los neurotransmisores monoamínicos y sus metabolitos, en la depresión, no identifican de manera precisa la alteración metabólica en dichos neurotransmisores, y en la mayoría de los casos sus resultados contradictorios impiden establecer conclusiones definitivas.

Una de las estrategias para evaluar la patología o la funcionalidad de los neurotransmisores, en los pacientes deprimidos, ha sido el estudio de sus receptores en estructuras periféricas, en particular en plaquetas circulantes y en linfocitos. De esta manera, se pretende hacer inferencias sobre el funcionamiento de los receptores del sistema nervioso central en los pacientes deprimidos. Las plaquetas humanas comparten diferentes características con las neuronas del sistema nervioso central, ya que presentan una membrana rica en receptores, tales como los receptores adrenérgicos- α_2 , los receptores a la 5HT, sitios de fijación a 3H-imipramina, sitios de recaptura para la 5-HT y receptores a la 5-HT₂ (47, 174). La membrana de los linfocitos también presenta receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y muscarínicos (1, 98, 122, 198).

Estudios sobre los receptores adrenérgicos.

Recientemente ha surgido la hipótesis de que las enfermedades depresivas están relacionadas con alteraciones en los adrenerreceptores α_2 . Estos receptores han sido examinados indirectamente mediante la fijación de radioligandos específicos a los adrenerreceptores α_2 de las plaquetas, en los pacientes deprimidos.

Wood y Coppen (100) examinaron el efecto de la fenilefrina, noradrenalina y triptamina sobre la presión sanguínea de pacientes deprimidos y de sujetos controles. En este estudio ellos demostraron que los sujetos femeninos fueron más sensibles que los masculinos; los pacientes deprimidos presentaron un aumento en la respuesta presora. Tales estudios sugirieron que los receptores postsinápticos están hipersensibles en la

depresión. Estos investigadores también demostraron que la fijación de la dihidroergocriptina tritiada (ligando-adrenorreceptor) a la membrana de las plaquetas, fué mas baja en los pacientes con depresión que en los sujetos controles; como la mianserina (antagonista presináptico) bloqueó la fijación de la dihidroergocriptina tritiada a la membrana de las plaquetas mientras que el antagonista α_1 , Prazosina, fue inefectivo, ellos sugirieron que los adrenorreceptores α_2 presinápticos estaban hiposensibles en la depresión.

García Sevilla y col. (62) reportaron un aumento en el número de sitios de fijación (Bmax) de los adrenorreceptores α_2 en plaquetas de pacientes deprimidos no tratados; utilizaron 3H-clonidina como ligando, mientras que Kafka y col. (85) utilizando la 3H-dihidroergocriptina (3H-DHE) como ligando, encontraron un 41% más de fijación en pacientes con trastornos afectivos (la mitad de ellos eran eutímicos). Posteriormente, Siever y col. (170) reportaron, en pacientes con depresión unipolar, un aumento en la densidad de los adrenorreceptores α_2 de las plaquetas, utilizando el mismo ligando; observaron, además, una disminución concomitante en la efectividad de la norepinefrina para inhibir la producción de Adenil monofosfato cíclico (AMP-c) estimulada por la prostaglandina E₁ (PGE₁).

Resultados similares a éstos fueron obtenidos por Mitrius y col. (123) usando el agonista para-aminoclonidina tritiada; y por Doyle y col. (52), quienes demostraron que el número específico de los sitios de fijación de los adrenorreceptores α_2 fue más alto en pacientes deprimidos ancianos que en individuos controles ancianos. Sin embargo, tal aumento en el número de receptores no fué detectado con el uso de los antagonistas 3H-yohimbina y 3H-rauwolscina (46, 140, 173, 187).

En pacientes con depresión mayor, García-Sevilla y col. (63) estudiaron la agregación plaquetaria inducida por la adrenalina, con el fin de evaluar los efectos funcionales de los adrenorreceptores α_2 ; encontraron un aumento en la agregación plaquetaria en estos pacientes. En un estudio más detallado, ellos reportaron, en la depresión mayor, un aumento tanto en el número de los sitios de fijación de alta afinidad para los adrenorreceptores α_2 como en la agregación plaquetaria. El tratamiento con carbonato de litio produjo una disminución en los sitios de alta afinidad y un aumento en la agregación plaquetaria (64).

Adrenorreceptores α_1 .

Por los momentos, no existen estudios sobre los receptores adrenérgicos- α_1 periféricos en la depresión, ya que estos receptores no han sido detectados sobre elementos sanguíneos circulantes. En investigaciones realizadas en cerebro de animales, se ha observado que la administración crónica de drogas antidepresivas aumenta la respuesta mediada por los adrenorreceptores- α_1 (118) pero no aumenta el número o afinidad de los sitios de fijación α_1 marcados con 3H-WB4101 (156, 182).

En estudios electrofisiológicos, se ha observado que la administración crónica de antidepresivos aumenta la sensibilidad de los adrenoceptores- $\alpha 1$ post-sinápticos no produciéndose ninguna alteración, o disminuyendo los adrenoceptores- $\alpha 2$ (40). Rehavi y col. (149) encontraron un aumento en la fijación de los adrenoceptores- $\alpha 1$ después del tratamiento repetido con aminotriptilina. Cohen y col. (35) reportaron que el tratamiento repetido con clorgilina disminuye la densidad de los adrenoceptores- $\alpha 1$ en corteza cerebral de rata.

La hipersensibilidad de los adrenoceptores- $\alpha 1$ después del tratamiento antidepresivo, puede ser el resultado del aumento en la afinidad de los agonistas $\alpha 1$ por los sitios de fijación de los antagonistas- $\alpha 1$. Menkes y col. (119) midieron la fijación específica del antagonista 3H-prazosina, después de la administración crónica y aguda de antidepresivos tricíclicos, y demostraron un aumento en la afinidad del agonista $\alpha 1$, fenilefrina, por los sitios antagonistas, después del tratamiento crónico, pero no del agudo, sin encontrar alteración alguna en la afinidad o en la densidad de los sitios agonistas.

Receptores adrenérgicos beta

También existen numerosas evidencias que sugieren que las alteraciones en los receptores adrenérgicos- β post-sinápticos pueden estar involucradas en los trastornos afectivos. Se ha demostrado que hay una disminución en el número de los receptores adrenérgicos- β en el SNC de ratas, después del tratamiento crónico con antidepresivos (8). Esta reducción se acompaña por una pérdida en la sensibilidad de la adenilciclase a la estimulación por adrenalina e isoproterenol (54, 179). Estas alteraciones no solamente ocurren después del tratamiento con antidepresivos tricíclicos y con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) sino también con los antidepresivos atípicos y con terapia electroconvulsiva (40, 41, 54).

También existen evidencias de que la disminución en el número de los adrenoceptores- β , después del tratamiento antidepresivo, es dependiente de la especie. Briley y col. (24) encontraron este efecto en la corteza cerebral de gato, después del tratamiento con imipramina; por el contrario, Hu y col. (80) no encontraron estos hallazgos en la corteza cerebral de cobayo, después del tratamiento con dexipramina, fenelzina o con terapia electroconvulsiva.

Los receptores adrenérgicos- β en los leucocitos, han sido propuestos como modelos periféricos para el estudio de las alteraciones en los receptores adrenérgicos- β en el cerebro (26). Estos receptores han sido caracterizados mediante la fijación específica de antagonistas β -adrenérgicos (141, 198), y por el aumento en la producción de AMP-c después de la incubación con un agonista adrenérgico- β (19). Pandey y col. (131) compararon la sensibilidad de los receptores adrenérgicos- β presentes en la membrana de leucocitos de pacientes con depresión mayor, esquizofrénicos y controles sanos. Ellos encontraron que la síntesis del AMP-c estimulada por el isoproterenol o la NE, en los

leucocitos de pacientes deprimidos, fue más baja que en los pacientes esquizofrénicos y controles, lo cual sugiere la existencia de una subsensibilidad de los receptores adrenérgicos- β en la depresión. Extein y col. (56) encontraron resultados similares en linfocitos de los pacientes con trastornos afectivos. Los linfocitos de los pacientes maníacos y deprimidos no sólo produjeron bajos niveles de AMP-c después de la estimulación con isoproterenol, sino también mostraron una disminución en la fijación de 3H-dihidroalprenolol. En ambos estudios, la producción de AMP-c, después de la estimulación con PGE₁ estuvo dentro de los límites normales. Halper y col. (76) reportaron también niveles basales más bajos de AMP-c y niveles disminuidos de AMP-c en respuesta a la estimulación con isoproterenol, a una concentración de 10^{-10} a 10^{-5} mol/l, en pacientes hospitalizados con depresión endógena. Esta disminución en la respuesta de los receptores adrenérgicos- β , observada en los pacientes deprimidos, se correlacionó más con el grado de agitación psicomotora que con la severidad de la depresión ya que la disminución en los niveles de AMP-c, generada por el isoproterenol, fué mas notable en linfocitos de pacientes deprimidos con agitación psicomotora (113).

Wood y col. (200) reportaron una disminución significativa en la densidad de estos receptores en pacientes con depresión endógena tratados con litio; al dividir los pacientes en unipolares y bipolares encontraron que esta alteración se observó principalmente en el grupo de pacientes bipolares; aunque los pacientes unipolares también la presentaron. Por otro lado, Carstens y col. (32), utilizando la fijación de 3H-dihidroalprenolol a la membrana de linfocitos de pacientes con depresión mayor unipolar primaria, no encontraron ninguna diferencia de los valores del Kd, pero el Bmax de los pacientes deprimidos fué significativamente mas bajo que el de los controles.

Para determinar el papel de las catecolaminas y de los receptores a histamina en los trastornos afectivos, se ha estudiado la función de los receptores adrenérgicos- β y de la histamina en leucocitos de pacientes maníaco-depresivos en su fase eutímica y depresiva, con y sin tratamiento antidepressivo. Se encontró que la formación de AMP-c estaba aumentada en los leucocitos de los pacientes maníaco depresivos durante la depresión no tratada, cuando se comparó con pacientes eutímicos tratados con antidepressivos. La diferencia fué dependiente de la estimulación usada (isoprenalina o una combinación de norepinefrina y el antagonista adrenérgico- α , fentolamina) y fué solamente significativa cuando se usó la combinación de norepinefrina y fentolamina. La formación de AMP-c dependiente de histamina, aumentó en los pacientes con depresión no tratada, cuando se comparó con pacientes eutímicos que sufrían de enfermedad maníaco-depresiva, con o sin tratamiento antidepressivo, y también cuando se comparó con los controles (93).

Se ha reportado que las líneas celulares linfoblastoides derivadas de pacientes deprimidos bipolares tratados con litio, presentaron una reducción en la densidad de los receptores adrenérgicos- β (201). Los linfocitos fueron transformados con el virus Epstein-Barr, y los experimentos de fijación se realizaron después de más de seis

meses de cultivo continuo, con el fin de eliminar factores no genéticos tales como drogas y diferencias nutricionales u hormonales. Berretini y col. (13) no encontraron diferencia significativa en los niveles de AMP-c en cultivos de fibroblastos de pacientes maniaco depresivos, estimulados con isoprenalina.

El bloqueo prolongado de los receptores adrenérgicos- β con propranolol, indujo un aumento en la sensibilidad de estos receptores (77), el cual se hizo más notorio cuando se suspendió el bloqueo con propranolol. Sin embargo, Zohar y col. (203) no encontraron ninguna diferencia significativa en los receptores adrenérgicos- β de linfocitos de pacientes esquizofrénicos y deprimidos después de 10 días de tratamiento con propranolol.

Estudios sobre receptores serotoninérgicos.

En la depresión, tanto el consumo como el transporte de serotonina por las plaquetas están disminuidos, y la velocidad de transporte (V_{max}) generalmente se normaliza con el tratamiento a largo plazo con antidepresivos; por otra parte, la V_{max} se mantiene disminuida en pacientes deprimidos recuperados que no han recibido medicación antidepresiva (36, 186).

Se han descubierto sitios a la 3H-imipramina, saturables y específicos, en plaquetas humanas y en el cerebro humano y de ratas (22, 133, 142, 145). Estos receptores a la imipramina son, probablemente, moduladores de los sitios de captación o transporte de la serotonina o "receptores específicos" que median el efecto antidepresivo de los antidepresivos tricíclicos y son indistinguibles de los presentes en los terminales nerviosos serotoninérgicos (22, 142, 149). Sin embargo, los trabajos relacionados con la fijación de 3H-imipramina a la membrana de las plaquetas, en pacientes con depresión, produjeron resultados contradictorios. Por un lado, muchos estudios reportan una disminución en el número de sitios de fijación de 3H-imipramina en las plaquetas de pacientes deprimidos (6, 23, 102, 134, 135, 144, 160, 193, 199). Mellerump y col. (117) reportaron un aumento en el número de sitios de fijación a la 3H-imipramina en plaquetas de pacientes deprimidos bipolares; mientras que, en otros estudios no encontraron ninguna diferencia significativa en este parámetro con respecto a los controles normales (11, 66, 150, 183). Dos estudios postmortem revelaron una disminución en la densidad de los receptores a la imipramina en el cerebro de suicidas y de pacientes con historia de depresión endógena, sin ninguna alteración en los valores del K_d (138, 175).

Se ha observado que drogas tales como la fentolamina, clorpromazina, pirilamina y aquellas drogas que actúan sobre los receptores post-sinápticos, tanto agonistas como antagonistas, inhiben los sitios de fijación a la 3H-imipramina (143). Los antidepresivos tricíclicos inhiben la fijación de la 3H-imipramina en el rango nanomolar, mientras que los antidepresivos no tricíclicos y atípicos son mucho menos potentes. La zimelidina,

la norzimelidina, la nortriptilina y la amitriptilina inhiben estereoselectivamente la fijación de 3H-imipramina en el cerebro de ratas (95).

Wagner y col. (194) estudiaron los efectos de cuatro tratamientos antidepresivos sobre la fijación de 3H-imipramina a las plaquetas de pacientes hospitalizados con depresión mayor severa. Encontraron un aumento en el Bmax durante las primeras semanas de tratamiento antidepresivo y terapia electroconvulsiva. No hubo alteración del Kd con el tratamiento utilizado. Dos años más tarde del estudio, observaron que el Bmax no alcanzó los valores normales en los pacientes clínicamente recuperados. No hubo correlación entre los parámetros de fijación y la concentración de los metabolitos monoamínicos en líquido cefalorraquídeo, antes o durante el tratamiento.

Cowen y col. (38) estudiaron la fijación de los receptores 5-HT a las plaquetas humanas utilizando ^{125}I -LSD (1). Las plaquetas presentaron una población simple de los sitios de fijación específicos para 1 con alta afinidad para los antagonistas Ketanserina y espiroperidol. No hubo diferencia en la fijación de 1 a los receptores 5-HT entre los controles y los deprimidos; sin embargo, los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos presentaron un aumento en el número de sitios de fijación, sin alteración significativa en su afinidad.

Se ha reportado un aumento en los receptores 5-HT₂ post-sinápticos en el cerebro (corteza frontal) de pacientes con depresión mayor; este incremento era compatible con un efecto regulador negativo de las drogas antidepresivas, pero no de la terapia electroconvulsiva, sobre los sitios 5-HT₂ (116).

Resultados similares fueron reportados también por Biegon y col. (15) quienes encontraron un aumento significativo de la densidad de los receptores 5-HT₂ en membrana de plaquetas de pacientes con depresión mayor, utilizando 3H-Ketanserina. No hubo alteración en la afinidad, y el tratamiento antidepresivo resultó en una disminución significativa del Bmax. Mann y col. (114) encontraron un aumento en los sitios de fijación adrenérgicos- β y ninguna diferencia significativa en el número de receptores serotoninérgicos 5HT₁. En suicidos también se ha encontrado un aumento en el número de receptores 5-HT₂ en corteza frontal, mientras que los receptores 5-HT₁ estaban inalterados (176).

Además de las alteraciones moleculares producidas en los receptores adrenérgicos- β , la terapia antidepresiva también produce efecto en los serotoninérgicos. Se ha encontrado que el tratamiento antidepresivo no produjo ningún cambio o causó una disminución en el número de receptores 5-HT₁ (107, 197) y disminuyó consistentemente el número de sitios 5-HT₂; por el contrario, aumentó la respuesta electrofisiológica a la serotonina aplicada iontoforéticamente; es decir, la función serotoninérgica estaba aumentada (42, 61).

Otros autores encontraron que el tratamiento crónico con diferentes antidepresivos redujo el número, pero no la afinidad, de los sitios de fijación marcados con 3H-espiroperidol, en corteza frontal e hipocampo de ratas (90, 136); los receptores 5-HT₁ no fueron alterados por el tratamiento antidepresivo.

También existen evidencias de que la respuesta funcional de las neuronas 5-HT post-sinápticas aumenta después del tratamiento con antidepresivos (49). Los estudios sobre los inhibidores de la MAO muestran que éstos disminuyen el número de receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, excepto el deprenil (90, 107, 136).

Rol de la Dopamina.

El rol de la dopamina en la depresión es poco conocido. Si bien, hasta los momentos, no se han descrito trabajos sobre la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en la depresión, existen suficientes evidencias experimentales que sugieren que las alteraciones en la actividad dopaminérgica juegan un papel muy importante en esta enfermedad.

El rol de la dopamina en la depresión y en el mecanismo de acción de los antidepresivos, fué estudiado inicialmente por Randrup y col. (146, 147). Se pensaba que los antidepresivos inhibían en menor cuantía la recaptura de la dopamina. Quizás esta es la causa por la cual existen menos trabajos sobre el metabolismo de la dopamina en la depresión. Sin embargo, se ha encontrado que las drogas tales como la nomifensina bloquean en sitio, la recaptura de la dopamina, dando así mayor soporte a la hipótesis dopaminérgica de la depresión (74). El bupropión inhibe, especialmente in vivo, la captación de dopamina, libera dopamina e induce síntomas de estimulación de la conducta (59, 195). Serra y col. (167) reportaron que pequeñas dosis de apomorfina disminuían la actividad motora y reducían el contenido de DOPAC en el núcleo caudado de ratas, y que el tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos contrarrestaba o revertía los efectos de pequeñas dosis de apomorfina sobre la actividad motora y sobre el metabolismo de la dopamina. Estos autores sugieren que los antidepresivos tricíclicos inducen persistentemente una sensibilidad en los receptores dopaminérgicos presinápticos.

Al mismo tiempo, Chiodo y Antelman (44, 45) reportaron que tanto los antidepresivos típicos (amitriptilina e imipramina) como los atípicos (iprindole) reducen la sensibilidad de los autorreceptores dopaminérgicos en la zona compacta de la sustancia negra. En sus experimentos, las respuestas de las células dopaminérgicas se recuperaron, después de la administración de apomorfina, la cual es un agonista dopaminérgico que inhibe la actividad eléctrica espontánea de los autorreceptores. Después de 2 a 10 días de tratamiento antidepresivo, se atenuó el efecto inhibitorio de la apomorfina. Cuando analizaron los efectos de la terapia electroconvulsiva, encontraron que reducía gradualmente la sensibilidad de los autorreceptores dopaminérgicos, y que su acción era dependiente del tiempo. Sin embargo, hay datos que muestran que la

administración de amitriptilina o imipramina no altera la respuesta de las células dopaminérgicas nigrales a bajas dosis de apomorfina (112, 196). Lee y Tang (96) encontraron que la administración de desipramina o nomifensina a ratas reducía, en el estriado, la densidad de los receptores dopaminérgicos marcados con 3H-dopamina.

También se han hecho estudios sobre el efecto de las drogas antidepresivas sobre los receptores dopaminérgicos post-sinápticos. Se ha encontrado que la administración de imipramina, desipramina, amitriptilina, fluoxetina, pargilina o iprindole no afecta la fijación del 3H-espiroperidol en el estriado (136, 156, 182). Así mismo Rehavi y col. (149) no encontraron ningún efecto de la amitriptilina sobre la fijación del 3H-espiroperidol en el cerebro medio. Koide y Matsushita (92) observaron una disminución en el Bmax para la fijación del 3H-espiroperidol a los receptores dopaminérgicos estriatales después del tratamiento repetido con imipramina o desipramina. A su vez, se ha observado que la administración repetida de esta última droga produce un aumento en la autoestimulación intracraneal de los cuerpos celulares dopaminérgicos del tegumento ventro medial de ratas (60).

Como se puede observar, los estudios sobre la posible participación de la dopamina en la depresión, se han derivado del efecto de las drogas antidepresivas sobre los receptores dopaminérgicos en tejido cerebral de animales, debido a la difícil obtención de tejido cerebral humano. Sin embargo, se han realizado investigaciones con el fin de obtener un modelo periférico de receptores dopaminérgicos en células sanguíneas. En este sentido, Le Fur y col. (98), identificaron receptores dopaminérgicos en linfocitos de rata, humanos, conejo y de perro. En enfermedades tales como esquizofrenia y Parkinson se han estudiado estos receptores (97, 99), por lo que este modelo de receptores dopaminérgicos podría ser una estrategia para evaluar el papel de la dopamina en la depresión.

Estudios Neuroendocrinos.

Existen estudios en donde se reportan alteraciones neuroendocrinas en algunos pacientes deprimidos. La dexametasona, un potente inhibidor glucocorticoide, causa inhibición de la actividad de la pituitaria y posiblemente del hipotálamo, resultando en una supresión de los niveles de cortisol. Algunos pacientes deprimidos tienen pérdida de la periodicidad circadiana de las secreciones de cortisol y son hipersecretores, sin caída del ritmo por las noches. La no supresión del cortisol, después de la administración de dexametasona es una de las vías más específicas para identificar a estos pacientes (5, 30, 85). La no supresión de la prueba de la dexametasona se ha asociado con ciertos signos vegetativos tales como: insomnio, pérdida de peso, pérdida del interés sexual, retardo y agitación; pero no con síntomas psicológicos como: culpabilidad, desvalorización, debilidad, desesperanza o ideas suicidas (121).

Se ha reportado que en la depresión existe una hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario adrenal (HPA) (31, 55), la cual se refleja con un aumento en las concen-

traciones circulantes del cortisol proveniente de la corteza adrenal (29, 139, 161), de corticotropina originada en la pituitaria anterior (86, 152) y del factor liberador de corticotropina producido en el hipotálamo (10, 68, 128). También ocurre un aumento en la concentración de cortisol en el líquido cefalorraquídeo (28) y la no supresión del cortisol por efecto de la dexametasona (5, 30, 85). Además, en pacientes deprimidos, se ha demostrado que hay un aumento en la respuesta del cortisol a la administración de corticotropina y una respuesta brusca de la corticotropina a la administración del factor liberador de la corticotropina como una respuesta fisiológica compensatoria al aumento en la actividad del HPA (4, 78). Numerosos estudios han encontrado concentraciones elevadas de glucocorticoides en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos (29, 88), desincronización en el perfil circadiano de la secreción de cortisol (83, 161), y alteraciones en la respuesta del cortisol después de una variedad de pruebas endocrinas (27, 69). Agren (3) encontró que el hipercortisolismo, en pacientes deprimidos, se correlacionó positivamente con una conducta suicida y, cuando los pacientes se dividieron en grupos con niveles de AHV por encima y por debajo de los valores promedio, encontró una correlación positiva significativa entre el hipercortisolismo y la letalidad de la conducta suicida en los pacientes con bajos niveles de AHV en líquido cefalorraquídeo. Otros estudios, han reportado una asociación entre disrregulación del HPA y conducta suicida (30, 37, 184). Stokes y col. (178) encontraron que la elevada actividad HPA está asociada con una excreción alta de epinefrina adrenomedular en pacientes deprimidos. Ellos también encontraron que los pacientes deprimidos, con alta actividad HPA, tienden a tener bajos niveles del A-5HIA y niveles moderadamente bajos de 3-MHFG con respecto a los pacientes deprimidos con actividad normal del eje HPA.

En un grupo de pacientes con depresión endógena, se ha observado una respuesta reducida de la hormona del crecimiento a drogas potenciadores de la noradrenalina (imipramina, anfetamina) y a la insulina (43).

Otro trastorno neuroendocrino reportado es una disminución de la respuesta de la pituitaria anterior a la administración de la hormona liberadora de tirotropina y del factor liberador de gonadotropina, mientras que la función tiroidea permanece intacta (106). Horton y col. (79) también reportaron que la respuesta de la hormona del crecimiento a la clonidina estaba disminuida en pacientes deprimidos en los cuales hubo supresión de cortisol plasmático en respuesta a dexametasona.

El descubrimiento de una disminución en la secreción nocturna de melatonina (controlada por los receptores adrenérgicos- β 1 así como una disminución de la secreción de prolactina, después de la estimulación con triptofano (mediada por los receptores 5-HT) en pacientes deprimidos, proporciona también evidencias de las alteraciones en los receptores adrenérgicos- β y 5-HT en pacientes con depresión (174).

OTROS ESTUDIOS

Receptores muscarínicos.

La hipótesis de un aumento en la función colinérgica en la depresión surge del hecho de que se ha observado que estos pacientes presentan un aumento en la sensibilidad a los agonistas colinérgicos, medida por alteraciones en la latencia del sueño MOR (Movimientos Oculares Rápidos). La inhibición de la acetilcolinesterasa, por la fisostigmina, produce un aumento en los niveles de acetilcolina y está asociada con síntomas de depresión en sujetos normales (154). Además, se ha observado que la fisostigmina reduce los síntomas maníacos en los pacientes maníacos depresivos (82). Nadi y col. (127) reportaron un aumento en la densidad de los receptores muscarínicos en fibroblastos de piel de pacientes con trastornos maníaco-depresivos. También se ha reportado un aumento en la densidad de los sitios de fijación del antagonista muscarínico 3-quinuclidinil benzilato (QNB) (120). Sin embargo, en otros estudios no encontraron diferencia significativa en la fijación de QNB, en corteza e hipotálamo, entre suicidas y controles (89, 177). La acción colinolítica central y periférica de los antidepresivos tricíclicos apoya la hipótesis de que el bloqueo de los receptores muscarínicos centrales puede ser responsable o contribuye a su actividad antidepresiva (16, 75, 81).

Existe una serie de estudios fenomenológicos, neuroendocrinos y anomalías polisomnográficas así como experimentos en donde se mide la sensibilidad de pacientes con depresión ante estímulos colinérgicos, que dan mayor soporte a esta hipótesis colinérgica (151). En fin, existen evidencias que apoyan la hipótesis colinérgica en la patofisiología de los trastornos afectivos (151).

Acido Gamma Amino Butírico (GABA).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Existen fuertes evidencias de que en la depresión hay una disfunción gabaérgica. Se ha encontrado que la síntesis de GABA está descendida en la corteza frontal y en el estriado de pacientes deprimidos (137) en los cuales, se ha reportado una disminución de los niveles de GABA tanto en líquido cefalorraquídeo como en el plasma (34, 66, 67, 87).

La psicofarmacología clínica de los agentes gabaérgicos apoya también el rol del GABA en la depresión. En los trastornos afectivos unipolares, las drogas GABA-miméticas tales como progabide (104, 125), o fengabide (126) son agentes antidepresivos clínicamente efectivos, obteniéndose una respuesta marcada en un 60%-70% de los pacientes; mientras que el ácido valproico, el cual eleva los niveles del GABA en el cerebro, se ha encontrado efectivo en la manía (53). El progabide, agonista del GABA, aumenta la formación de MHFG en cerebro completo de rata, demostrando así que los agonistas gabaérgicos pueden aumentar el recambio de la NE, el cual puede ser el res-

ponsable de la reducción en la función de los receptores β -adrenérgicos observada después de la administración de progabide (104). Recientemente, Suzdak y col. (180) reportaron que el tratamiento crónico con los antidepresivos imipramina o nomifensina, o los agentes gabaérgicos THIP o baclofen, produjo una disminución en el Bmax para los sitios de fijación de los receptores gabaérgicos y noradrenérgicos, en la corteza cerebral y el hipocampo de ratones. Esto sugiere una posible relación entre el sistema noradrenérgico y gabaérgico, la cual puede ser importante para la comprensión de los mecanismos de acción de las drogas antidepresivas y el posible papel del GABA en los trastornos afectivos. Además, se ha encontrado que diferentes drogas GABA-miméticas alteran a las neuronas noradrenérgicas, aumentando su actividad, o a las neuronas serotoninérgicas disminuyendo su actividad (162, 202).

Histamina.

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos clínicamente efectivos, presentan actividad anticolinérgica y antihistamínica, ya que bloquean los receptores histamínicos H₁ y H₂. La fijación de 3H-mepiramina, a cerebro de ratón y ratas, es inhibida por los antidepresivos tricíclicos, mianserina, iprindole y viloxazina (50, 75, 166, 185).

Los antidepresivos tricíclicos mianserina e iprindole son potentes inhibidores de la adenilciclasa activada por histamina (vía los receptores H₂-histamínicos) en homogeneizados cerebrales (111, 129), por lo que se ha sugerido que este efecto podría afectar los eventos transcripcionales en el núcleo de las neuronas que contienen adenilciclasa sensible a la histamina, lo cual conduciría a alteraciones en la sensibilidad de los receptores post-sinápticos. Sin embargo, existen evidencias experimentales que sugieren que la acción antihistamínica de un antidepresivo está más relacionada con sus efectos sedativos que con sus efectos antidepresivos (153).

ABSTRACT

Depression: Biochemical and pharmacological aspects. Review. Villalobos de Novo, V. (INBIOMED-FUNDACITE, Apartado Postal 376, Maracaibo), Bonilla E. *Invest Clín* 29(3): 141-172, 1988.— Depression is one of the most common psychiatric diseases affecting our society and represents a highly important public health problem. The pathogenesis of depression is unknown. However, the possible role of altered metabolism of brain monoamines neurotransmitters and their receptors has been the main focus of attention by the researchers during the last few years. Studies concerning the effect of antidepressant drugs have contributed to the knowledge of the biological bases of this disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ADEM NORDBERG A., SLANINA P.: A muscarinic receptor type in human lymphocytes: A comparison of 3H-QNB binding to intact lymphocytes and lysed lymphocyte membranes. *Life Sciences* 38: 1359-1368, 1986.

- 2-- AGREN H.: Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in CSF, II: Suicides. *Psychiatry Res* 3: 225-236, 1980.
- 3-- AGREN H.: Life at risk: markers of suicidality in depression. *Psychiatr Dev* 1: 87-104, 1983.
- 4-- AMSTERDAM J.C., WINOKUR A., ABELMAN E., LUCKI J., RICKELS K.: Cosyntropin (ACTH α^{1-24}) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry* 140: 907-909, 1983.
- 5-- ARANA G.W., BALDESSARINI R.J., ORNSTEEN M.: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1193-1204, 1985.
- 6-- ARORA R.C., WUNNICKE V., MELTZER H.Y.: Effect of protein concentration on kinetic constants (K_d and B_{max}) of 3H-imipramine. *Biol Psychiatry* 20: 116-120, 1985.
- 7-- ASBERG M., THOREN P., TRASMAN L., BERTILSSON L., RINGLEERGERN N.: Serotonin depressed a biochemical sub-group within the affective disorders. *Science* 191: 478-79, 1976.
- 8-- BANERJEE S.P., KUNG L.S., RIGGI S.J., CHANDA S.K.: Development of β -adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature* 278: 455-56, 1977.
- 9-- BANKI C.M., MOINAR G.: The influence of age, height and body weight on CSF amine metabolites and tryptophan in women. *Biol Psychiatry* 16: 753-62, 1981.
- 10-- BANKI C.M., BISSETTE G., ARATO M., O'CONNOR L., NEMEROFF C.B.: CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144(7): 873-876, 1987.
- 11-- BARON M., BARKAI A., GRUEN R., KOWALIK S., QUITKIN F.: 3H-imipramine platelet binding sites in unipolar depression. *Biol Psychiatry Res* 7: 215-219, 1983.
- 12-- BENNETT J.L., AGHAJANIAN G.K.: D-LSD binding to brain homogenates: possible relationship to serotonin receptors. *Life Sci* 15: 1935-1944, 1974.
- 13-- BERRETTINI W.H., BARDAKJIAN J., BARNETT A.L., JR., NURNBERGER J., JR., GERSHON E.H.: β -Adrenoreceptor function in human adult skin fibroblasts, a study of manic-depressive illness. *Ciba found. Symp* 1986, 123 (Antidepressants Recept. Funct), 30-41, 1986.

- 14- BESKOW R.J., GOTTFRIES C.G., ROSS B.E., WINDBLAD B.: Determination of monoamines and monoamine metabolites in the human brain: post-mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta psychiat. Neurol Scand* 53: 7-20, 1976.
- 15- BIEGON A., WEIZMAN A., KARP L., RAM A., TIANO A., WOIFF M.: Serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets-A peripheral marker for depression? *Life Sciences* 41: 2485-2492, 1987.
- 16- BIEL J.H., NUHFER P.A., HOYA W.K., LEISER H.A., ABOOD L.G.: Cholinergic blockade as an approach to the development of new psychotropic agents. *An NY Acad Sci* 96: 251-262, 1962.
- 17- BIRKMAYER W., RIEDERER P.: Biochemical post-mortem findings in depressed patients. *J Neurol Trans* 37: 95-109, 1975.
- 18- BOURNE H.R., BUNNEY A.J., COLBU RN R.W., DAVIS J.M., DAVIS J.N., SHAW D.M., COPPEN A.J.: Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 2: 805-07, 1968.
- 19- BOURNE H.R., MELMON K.L.: Adenylcyclase in human leukocytes-Evidence for activation by separate beta adrenergic and prostaglandin receptors. *J Pharm Exp Ther* 178: 1-7, 1971.
- 20- BOWERS M.B.: Cerebrospinal fluid 5-HIAA and HVA following probenecid in unipolar depressives treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 23: 26-33, 1972.
- 21- BOYD J.H., WEISSMAN M.M.: Epidemiology of affective disorders: a reexamination and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1039-46, 1981.
- 22- BRILEY M.S., RAISMAN R., LANGER S.Z.: Human platelets possess high-affinity binding sites for 3H-imipramine. *Eur J Pharmacol* 58: 347-348, 1979.
- 23- BRILEY M.S., LANGER S.Z., RAISMAN R.: Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 209: 303-05, 1980.
- 24- BRILEY M., RAISMAN R., ARBILLA S., CASA DAMONT M., LANGER S.Z.: Concomitant decrease in 3H-imipramine binding in cat brain and platelets after chronic treatment with imipramine. *Eur J Pharmacol* 81: 309-314, 1982.
- 25- BUNNEY W.E., MURPHY D.L.: Strategies for the systematic study of neurotransmitter receptor function in man. In: *Pre-and Postsynaptic Receptors*. p 283-312. Usdin E., Bunney W.E., eds. Marcel Dekker Inc., New York, 1975.

- 26- BUNNEY W.E., GARCAND B.L.: A reevaluation of the catecholamine hypothesis in affective disorders. In: Catecholamines: Neuropharmacology and Central Nervous System-Therapeutic Aspects. p 3-9. Alan R. Liss, Inc., New York, 1984.
- 27- CARROLL B.J., PEARSON M.J., MARTIN F.I.R.: Evaluation of three acute tests of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Metabolism* 18: 476-83, 1969.
- 28- CARROL B.J., CURTIS G.C., MENDELS J.: Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1039-1044, 1976.
- 29- CARROL B.J., MEDEIS J.: Neuroendocrine regulation in affective disorders. In: *Hormones, Behavior and Psychopathology*. pp 193-244. Sachai E.J., ed. Raven Press, New York, 1976.
- 30- CARROL B.J., FEINBERG M., GREDEN J.F., TARIKA J., ALBALA A.A., HASKET R.F., JAMES N.M., KRONFOL Z., LOHR N., STEINER M., DE VIGNE J.P., YOUNG E.: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standarization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 38: 15-22, 1981.
- 31- CARROL B.J.: The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 140: 292-304, 1982.
- 32- CARSTENS M.E., ENGEIBRECHT A.H., RUSSELL V.A.: Beta-adrenoceptors on lymphocytes of patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 20 (3): 239-248, 1987.
- 33- COCHRAN E., ROBINS E., GROTE S.: Regional serotonin level in brain: comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biol Psychiat* 11: 283-295, 1976.
- 34- COFFMAN J.A., PETTY F.: Plasma GABA: A potential indicator of altered GABAergic function in psychiatric illness. In: *GABA and mood disorders*. pp 179-185. Bartholini G., Lloyd K.G., Morselli P.L., eds. Raven, New York, 1986.
- 35- COHEN R.M., CAMPBELL I.C., DAUPHIN M., TALLMAN J.F., MURPHY D.L.: Changes in α and β -receptor densities in rat brain as a result of treatment with monoamine oxidase inhibiting antidepressants. *Neuropharmacology* 21: 293-298, 1982.
- 36- COOPEN A., SWADE C., WOOD K.: Platelet 5-HT accumulation in depressive illness. *Clin Chim Acta* 87: 165-168, 1978.
- 37- CORYELL W., SCHLESSER M.A.: Suicide and the dexamethasone suppression in unipolar depression. *Am J Psychiatry* 138: 1120-1121, 1981.

-
- 38- COWEN P.J., CHARIG E.M., FRASER S., ELLIOT J.M.: Platelet 5-HT receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment. *J Affect Disord* 13(1): 45-50, 1987.
- 39- CROW T.J., CROSS A.J., COOPER S.J., DEAKIN J.I.W., FERRIER I.N., JOHNSON J.A., JOSEPH M.H., OWEN F., POUITER M., LOFTHOUSE R., CORSELLIS J.A.N., CHAMBERS D.R., BLESSED G., PERRY E.K., PERRY R.H., TOMLINSON B.E.: Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in brains of patients with Alzheimer type dementia and depression and suicides. *Neuropharmacology* 23: 1561-1569, 1984.
- 40- CHARNEY D.S., MENKES D.B., HENINGER G.R.: Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment: Implications on the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1160-1180, 1981.
- 41- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E., REDMOND D.E., LECKMAN J.I., MAAS J.W., ROTH R.H.: Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1334-1340, 1981.
- 42- CHARNEY D.S., HENINGER G.R., STERNBERG D.E.: Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 41: 359-365, 1984.
- 43- CHECKLEY S.: Neuroendocrine tests of monoamine function in man: a review of basic theory and its application to the study of depressive illness. *Psychol Med* 10: 35-53, 1980.
- 44- CHIDO L.A., ANTELMAN S.M.: Electroconvulsive shock: progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of repeated treatment. *Science* 218: 799-801, 1980.
- 45- CHIDO L.A., ANTEIMAN S.M.: Tricyclic antidepressants induce subsensitivity of presynaptic dopamine autoreceptors. *Eur J Pharmacol* 64: 203-204, 1980.
- 46- DAIGUJI M., MEITZER H.Y., TONG C., UPRICHARD D.C., YOUNG M., KRAVITZ H.: α_2 Adrenergic receptors in platelet membranes of depressed patients: No change in number or 3H-yohimbine affinity. *Life Sci* 29: 2059-2064, 1981.
- 47- DA PRADA M., CESURA A.M., LAUNAY J.H., RICHARDS J.G.: Platelets as a model for neurones. *Experientia* 44: 115-126, 1988.
- 48- DAVIS J.M., GIBBONS R.D., MAAS J.W., KOSLOW S.H., STOKES P.E., JAVAID J.I.: Amine excretion in depressives and controls. Abstract p 48. 136th. American Psychiatric Association Syllabus and Scientific Proceeding. Annual Meeting, New York, 1983.

- 49- DE MONTIGNY C., BLIER P., CAILLE G., KOUASSI E.: Pre-and postsynaptic effects of zimelidine and norzimelidine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Acta Psychiat Scand* 63: 79-90, 1981.
- 50- DIFFLEY D., TRAN V.T., SNYDER S.H.: Histamine H1-receptors labeled in vivo: antidepressant and antihistamine interactions. *Eur J Pharmacol* 64: 177-181, 1980.
- 51- DILSAVER S.C.: Cholinergic mechanisms in depression. *Brain Research Reviews* 11: 285-316, 1986.
- 52- DOYLE M.C., GEORGE A.J., RAVINDRAN A.V., PHIPOTT R.: Platelet α_2 -adrenoreceptor binding in elderly depressed patients. *Am J Psychiatry* 142 (12): 1489-1490, 1985.
- 53- EMRICH H.M., ZERSSEN D.V., KISSLING W., MOLLER A.J., WINDORFER A.: Effect of sodium valproate on mania. *Archs Psychiat Nervenkr* 229: 1-9, 1980.
- 54- ENNA S.J., MANN E., KENDALL D., STANCEL G.M.: Effect of chronic antidepressant administration of brain neurotransmitter receptor binding. In: *Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives* pp 91-105, Enna S.J., Malick J.B., Richeison E., eds. Raven Press, New York, 1981.
- 55- ETTIGI P.G., BROWN G.M.: Psychoneuroendocrinology of affective disorder: an overview. *Am J Psychiatry*. 134: 493-501, 1977.
- 56- EXTEIN I., TALLMAN J., SMITH C.G., GOODWIN F.K.: Changes in lymphocyte betaadrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Res* 1: 191-197, 1979.
- 57- FAWCETT J.: Investigación bioquímica y neurofarmacológica en los trastornos afectivos. En *Depresión y Existencia humana*. pp 19-45, Anthony E.J., Benedek T. Salvat eds, 1981.
- 58- FELDMAN R.S., QUENZER L.F.: Pharmacological Treatment of Schizophrenia and the Affective Disorders. In: *Fundamentals of Neuropsychopharmacology* pp 385-398, Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, 1984.
- 59- FERRIS R.M., MAXWELL R.A. COOPER B.R., SOROKO F.E.: Neurochemical and neuropharmacological investigations into the mechanisms of action of bupropion HCl a new atypical antidepressants agent. In: *Typical and atypical antidepressants: molecular mechanism* pp 277-286. Costa E., Racagni G., eds. Raven Press, New York, 1982.
- 60- FIBIGER H.C., PHILLIPS A.G.: Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine. *Science* 214: 683-684, 1981.

- 61- FUXE K., OGREN S.O., AGNATI L.F., BENFENATI F., FREDHOLM B., ANDERSSON K., ZINI I., ENEROTH P.: Chronic antidepressant treatment and central 5 HT synapses. *Neuropharmacology* 22(3B): 389-400, 1983.
- 62- GARCIA-SEVILLA J.A., ZIS A.P., HOLLINGS WORTH P.J., GREDEEN J.F., SMITH C.B.: Platelet α_2 -adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1327-1333, 1981.
- 63- GARCIA-SEVILLA J.A., GARCIA-VALLEJO P., GUIMON J.: Enhanced α_2 -adrenoceptor mediated platelet aggregation in patients with major depressive disorder. *Eur J Pharmacol* 94: 359-360, 1983.
- 64- GARCIA-SEVILLA J.A., GUIMON J., GARCIA-VALLEJO P., FUSTER H.J.: Biochemical and functional evidence of supersensitive platelet α_2 -adrenoceptors in major affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43: 51-57, 1986.
- 65- GENTSCH C., LICHTSTEINE M., GASTPAR M., GASTPAR G., FEER H.: 3H imipramine binding sites in platelets of hospitalized psychiatric patients. *Psychiatry Res* 14: 177-187, 1985.
- 66- GERNER R.H., FAIRBANKS L.: Discriminate function of CSF neurochemistry among normals, depressed schizophrenia, mania and anorexia subjects. Abstract 500.1. IVth World Congress of Biological Psychiatry, 8-13 Sept. Philadelphia. U.S.A. 1985.
- 67- GOLD B.J., BOWERS M.B., ROTH R.H., SEENEY D.W.: GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 137: 362-364, 1980.
- 68- GOLD P.W., CHOROUSOS G., KELLNER C., POST R., ROY A., AVGERINOS P., SCHUITE H., ODFIELD E., LORIAUX D.L.: Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin releasing factor. *Am J Psychiatry* 141: 619-627, 1984.
- 69- GOLD P.W., LORIAUX D.L., ROY A., KUNG N.A., CALABRESE J.R., KELLNER C.H., NIEMAN L.K., POST R.M., PICKAR D., GALLUCI W., AVGERINOS P., PAUL S., ODFIELD E.H., CUTLER G.B., CHOUSOS G.P.: Responses to corticotropin releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *N Engl J Med* 314: 1329-1335, 1986.
- 70- GOMEZ A., WYNEKEN H.: Sistemas monoaminérgicos centrales y farmacoterapia antidepressiva: estado actual de los mecanismos de acción y controversias. *Rev Chil Neuro Psiquiat* 24: 41-46, 1986.
- 71- GOODWING F.K., POST R.M.: The use of probenecid in high doses for the estimation of central serotonin turnover in affective illness and addicts on methadone. In: *Serotonin and Behaviour*. pp 469-475. Barchas J.D., Usdin E., eds. Academic Press, New York, 1973.

- 72- GOODWING F.K., POST R.M., DUNNER D.L.: Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness: the probenecid technique. *Am J Psychiatry* 130: 73-79, 1973.
- 73- GOODWING F.K., POTTER W.Z.: Norepinephrine metabolite studies in affective illness. In: *Catecholamines. Basic and clinical frontiers*. pp 1863-1866. Part II. Usdin E., Kopin I.J., Barchas J., eds. Pergamon Press, New York, 1979.
- 74- GREEN A.R., COSTAIN D.W.: The pharmacology of depression. In: *Pharmacology and Biochemistry of psychiatric disorders*. p 71. Part 3. John Wiley and Sons, U.K., 1981.
- 75- HALL H., OGREN S.O.: Effects of antidepressants drugs on different receptors in the brain. *Eur J Pharmacology* 70: 393-407, 1981.
- 76- HALPER J.P., BROWN R.P., SWEENEY J.A., KOCSIS J.H., PETERS A., MANN J.J.: Blunted beta adrenergic responsivity of peripheral blood mononuclear cells in endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* Vol 45: 241-244, 1988.
- 77- HOFFMAN B.B., LEFKOWITZ R.J.: Radioligand studies of adrenergic receptors: New insights into molecular and physiological regulation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 20: 581, 1980.
- 78- HOLSBOER F., MULLER O.A., DOERRH G., SIPPELL W.G., STALLA G.K., GERKEN A., STEIGER B., BOLL E., BENKERT O.: ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in depressive illness: Relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone supresion. *Psychoneuroendocrinology* 9: 147-160, 1984.
- 79- HORTON R.W., KATONA C.L.E., THEODOROU A.E., HALE A.S., DAVIES S.L., TUNNICLIFFE C., YAMAGUCHI Y., PAYKEL E.S., KELLY J.S.: Platelet radioligand binding and neuroendocrine challenge tests in depression. *Ciba Found Symp* 123: 84-105, 1986.
- 80- HU H.Y.Y., DAVIS J.M., HEINZE W.J., PANDEY G.N.: Effect of chronic treatment with antidepressants on betaadrenergic receptor binding in guinea pig brain. *Biochem Pharmacol* 29: 2895-2896, 1980.
- 81- JANOWSKY D.S., EI-YOUSEF M.K., DAVIS J.M., SEKERKE H.J.: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2: 632-635, 1972.
- 82- JANOWSKY D.S., EI-YOUSEF M.K., DAVIS J.M.: Parasympathetic supresion of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry* 28: 542-547, 1973.
- 83- JARRETT D.B., COBLE P., KUPFER D.J.: Cortisol secretion during sleep in patients with a severe depressive illness. *Psychiatr Med* 3: 101-110, 1985.

- 84- KAFKA M.S., VAN KAMMEN D.P., KLEINMAN J.E., NURNBERGER J.I., SIEVER L.J., UHDE T.W., POLINSKY R.J.: Alpha adrenergic receptor function in schizophrenia, affective disorders and some neurologic diseases. *Comm Psychopharmacology* 4: 477-486, 1980.
- 85- KALIN N.H., RISCH S.C., JANOWSKY D.S., MURPHY D.L.: Use of the dexamethasone suppression test in clinical psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 1: 64-69, 1981.
- 86- KALIN N.H., WEILER S.J., SHEITON S.E.: Plasma ACTH and cortisol concentrations before and after dexamethasone. *Psychiatry Res* 7: 87-92, 1982.
- 87- KASA K., OTSKIS S., YAMAMOTO M., SATO M., KURODA H., OGAWA N.: Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid and homovanillic acid in depressive disorders. *Biol Psychiatry* 17: 877-883, 1982.
- 88- KATHOL R.G.: Etiologic implications of corticosteroid changes in affective disorder. *Psychiatr Med* 135-162, 1985.
- 89- KAUFAM C.A., GILLIN J.C., O'LAUGHLIN T.: Muscarinic binding in suicides. In *New Research Abstracts 136th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. Washington, 1983.
- 90- KELLAR K.J., CASCIO C.S., BUTLER J.A., KURTZKE R.N.: Differential effects of electroconvulsive shock and antidepressant drugs on serotonin-2 receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 69: 515-518, 1981.
- 91- KLYESNER R., GEISLER A., ROSENBERG R.: Enhanced histamine and β -adrenoceptor mediated cyclic AMP formation in leukocytes from patients with endogenous depression. *J Affective Disord* 13(3): 227-232, 1987.
- 92- KOIDE T., MATSUSHITA H.: An enhanced sensitivity of muscarinic cholinergic receptor associated with dopaminergic receptor subsensitivity after chronic antidepressant treatment. *Life Science* 28: 1139-1145, 1981.
- 93- KOSLOW S.H., MAAS J.W., BOWDEN C.L., DAVIS J.M., HANIN I., JAVAID J.I.: Cerebrospinal fluid and urinary biogenic amines and metabolites in depression, mania and healthy controls: A univariate analysis. *Arch Gen Psychiatr* 40: 999-1010, 1983.
- 94- LAKE C.R., PICKAR D., ZIEGLER M.G., LIPPER S., SLATER S., MURPHY D.L.: High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *Am J Psychiatry* 139(10): 1315-1318, 1982.
- 95- LANGER S.Z., RAIMAN R., BRILEY M.S.: Stereoselective inhibition of 3H-imipramine binding by antidepressant drugs and their derivatives. *Eur J Pharmacol* 64: 89-90, 1980.

- 96- LEE T., TANG S.W.: Reduced presynaptic dopamine receptor density after chronic antidepressant treatment in rats. *Psychiatry Res* 7: 111-119, 1982.
- 97- LE FUR G., MEININGER V., PHAN T., GERARD A., BAYKACM UZAN A.: Decreased in lymphocyte 3H-Spiroperidol binding sites in Parkinsonism. *Life Sciences* 27: 1587-1591, 1980.
- 98- LE FUR G., PHAN T., UZAN A.: Identification of stereospecific 3H-Spiroperidol binding sites in mammalian lymphocytes. *Life Sciences* 26: 1139-1148, 1980.
- 99- LE FUR G., ZARIFIAN E., PHAN T., CUCHE H., FLAMIER A., BOUCHAMI F., BURGEVIN M.C., LOO H., GERARD A., UZAN A. ³H-Spiroperidol binding on lymphocytes: changes in two different groups of schizophrenic patients and effect of neuroleptic treatment. *Life Sciences* 32: 249-255, 1983.
- 100- LEONARD B.E.: Current status of the biogenic amine theory of depression. *Neurochemistry International* 4(5): 339-350, 1982.
- 101- LE QUAIN-BUI K.H., PLAISANT O., LE BOYER M., GAX C., KAMAL L., DEVYNLK H.A., MEYER P.: Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Research* 13: 129-139, 1984.
- 102- LEWIS D.A., McCHESNEY C.: Tritiated imipramine binding distinguishes among subtypes of depression. *Arch Gen Psychiatry* 42: 485-488, 1985.
- 103- LLOYD K.J., FARLEY I.J., DECK J.H.N., HORNYKIEWICZ O.: Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11: 387-97, 1974.
- 104- LLOYD K.G., MORSELLI P.L., DEPOORTERE H., FOURNIER V., VIZKOVIC B., SCATTON B., BROEKKAMP C.L., WORMS P., BARTHOLLINI G.: The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials. *Pharmacol Biochem Behav* 18: 957-966, 1983.
- 105- LOO H., POIRIER M.F., BANKEIFAT C., OLIE J.P., DENNIS T., LE FUR G., SCATTON B., DENIKER P.: Cerebral noradrenaline metabolism and the classification of depression. *Ann Med Interne* 137(8): 645-648, 1986.
- 106- LOOSEN P.T., PRANGE A.J.: Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 139: 405-16, 1982.
- 107- LUCKI I., FRAZER A.: Prevention of the serotonin syndrome in rats by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors but not tricyclic antidepressants. *Psychopharmacology (Berlin)* 72: 205-211, 1982.

- 108- MAAS J.W., FAWCETT J.A., DEKIRMENJIAN H.: Catecholamine metabolism depressive illness and drug response. *Arch Gen Psychiat* 25: 252-262, 1972.
- 109- MAAS J.W., DEKIRMENJIAN H., JONES F.: The identification of depressed patients who have a disorder of NE metabolism and/or disposition. In: *Catecholamine Research*. pp 1091-1096. Usdin E., Snyder S.A. eds. Pergamon Press, New York, 1973.
- 110- MAAS J.W., KOSLOW S.H., DAVIS J., KATZ M., FRAZER A., BOWDEN C.L., BERMAN N., GIBBONS R., STOKES P., LANDIS H.: Catecholamine metabolism and disposition in healthy and depressed subjects. *Arch Gen Psychiatry* 44: 337-344, 1987.
- 111- MAAYANI S., HOUGH L.B., WEINSTEIN H., GREEN J.P.: Response of the histamine H₂-receptor in brain to antidepressant drugs. In: *Typical and atypical antidepressant: molecular mechanism*. *Advances in biochemical psychopharmacology*. pp 133-147. Vol 31. Costa E., Racagni G., eds. Raven Press, New York, 1982.
- 112- MACNEIL D.A., GOWER M.: Do antidepressants induce dopamine autoreceptor subsensitivity? *Nature* 298: 302, 1982.
- 113- MANN J.J., BROWN R.P., HALPER J.P., SWEENEY J.P., KOCISIS J.H., STOKES P.E., BILEZIKIAN J.P.: Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation. *N Engl J Med* 313(12): 715-720, 1985.
- 114- MANN J.J., STANLEY M., MCBRIDE A., MCEWEN B.S.: Increased serotonin₂ and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 43: 954-959, 1986.
- 115- MCCLURE D.J.: The role of dopamine in depression. *Can Psychiatr Assoc J* 18: 309-312, 1973.
- 116- MCKEITH I.G., MARSHALL E.F., FERRIER I.N.: 5-HT receptor binding in post-mortem brain from patients with affective disorder. *J Affect Disord* 13(1): 67-74, 1987.
- 117- MELLERUMP E.T., PLENGE P., ROSENBERG R.: 3H-imipramine binding sites in platelets from psychiatric patients. *Psychiatric Res* 7: 221-227, 1982.
- 118- MENKES D.B., AGHAJANIAN G.K.: Alpha-1-adrenoreceptor-mediated responses in the lateral geniculate nucleus are enhanced by chronic antidepressant treatment. *Eur J Pharmacol* 74: 27-35, 1981.
- 119- MENKES D.B., AGHAJANIAN G.K., GALLAGE D.W.: Chronic antidepressant treatment enhances agonist affinity of brain alpha-1-adrenoreceptors. *Eur J Pharmacol* 83: 35-41, 1983.

- 120—MEYERSON L.R., WENNOBLE L.P., ABEL M.S.: Human receptor alterations in suicide victims. *Pharmacol Biochem Behav* 17: 159-163, 1982.
- 121—MILLER K.B., NELSON J.C.: Does the dexamethasone suppression test relate to subtypes, factors, symptoms or severity? *Arch Gen Psychiatry* 44: 769-774, 1987.
- 122—MIREILLE B., GENEVIEVE L., CLAUDE B.: Evidence for serotonin (5HT) binding sites on murine lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 9(5): 551-8, 1987.
- 123—MITRIUS J.C., MICUNI M., AORA R.C., MEIZER H.Y.: Responsiveness of α_2 -adrenergic receptors is decreased in platelets from depressed patients. *Neurosc Abstr* 9: 990, 1983.
- 124—MONTGOMERY S.A., MONTGOMERY D.: Pharmacological prevention of suicidal behavior. *J Affect Disord* 4: 291-298, 1982.
- 125—MORSELLI P.L., FOURNIER V., NACKER J.P., OROFIAMA B., BOTTIN P., HUBER J.P.: Therapeutic action of progabide in depressive illness: a controlled clinical trial. In: *GABA and mood disorders*, pp 118-125. Bartholini G., Lloyd K.G., Morselli P.L., eds. Raven, New York, 1986
- 126—MUSCH B.: The antidepressant activity of fengabide: a critical overview of the present results in open clinical studies. In *GABA and mood disorders*, pp 171-177. Bartholini G., Lloyd K.G., Morselli P.L., eds. Raven, New York, 1986.
- 127—NADI N.S., NURNBERGER J.I. Jr., GERSHON E.S.: Muscarinic cholinergic receptors on skin fibroblasts in familial affective disorder. *N Engl J Med* 311: 225-230, 1984.
- 128—NEMEROFF C.B., WIDERIOV E., BISETTE G., WALLEUS H., KARLSSON T., EKLUND K., KIITS C.D., LOOSEN P.T., VALE W.: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1344, 1984.
- 129—OLIANAS M., OLIVER A.P., NEFF N.H.: Biochemical and electrophysiological studies on the mechanism of action on typical and atypical antidepressants on the H₂-histamine receptor complex. In: *Typical and atypical antidepressants: molecular mechanisms*. *Advances in biochemical psychopharmacology*, pp 149-156 Vol 31. Costa E., Racagni G., eds Raven Press, New York 1982.
- 130—OXENKRUG G.H.: The content and uptake of 5HT by blood platelets in depressive patients. *J Neurol Transm* 45: 285, 1979.
- 131—PANDEY 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.

- 132- PARE C.M.B., YEUNG D.P.H., PRICE K., STACEY R.C.: 5-hydroxytryptamine noradrenaline and dopamine in brain stem, hypothalamus and caudate nucleus of control and of patients committing suicide by coalgas poisoning. *Lancet* 2: 133-136, 1969.
- 133- PAUL S.M., REHAVI M., SKOLNICK P., GOODWIN F.K.: Demonstration of specific high-affinity binding sites for ^3H -imipramine on human platelets. *Life Sci* 26: 953-959, 1980.
- 134- PAUL S.M., REHAVI M., SKOLNICK P., BALLENGER J.C., GOODWIN F.K.: Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to the platelet serotonin transporter. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1315-1317, 1981.
- 135- PECKNOLD J.C., CHANG H., FLEURY D., KOSZYCHI D., QUIRION R., NAIR N.P.V., SURANYI-CADOTE B.E.: Platelet imipramine binding in patients with panic disorders and major familial depression. *J Psychiatr Res* 21(3): 319-26, 1987.
- 136- PEROUTKA S.J., SNYDER S.H.: Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 210: 88-90, 1980.
- 137- PERRY E.K., GIBSON P.H., BLESSED G., TOMLINSON B.E.: Neurotransmitter abnormalities in senile dementia. *J Neurol Sci* 34: 247-265, 1977.
- 138- PERRY E.K., MARSHALL E.F., BLESSED G., TOMLINSON B.E., PERRY R.H.: Decreased imipramine binding in the brain of patients with depressive illness. *Br J Psychiatry* 142: 118-92, 1983.
- 139- PFOHL B., SHERMAN B., SCHIECHTE J., STONE R.: Pituitary adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 42: 897-903, 1985.
- 140- PIMOULE C., BRILEY M.S., GAYC LOO H., SECHTER D., ZARIFIAN E., RAISMAN R., LANGER S.Z.: ^3H -rauwolscine binding in platelets from depressed patients and healthy volunteers. *Psychopharmacology* 79: 308-312, 1983.
- 141- POCHE T R., DELESPESE G., GAUSSET H., COLLET H.: Distribution of beta-adrenergic receptors on human lymphocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol* 38: 578-584, 1979.
- 142- RAISMAN R., BRILEY M.S., LANGER S.Z.: Specific tricyclic antidepressant binding sites in rat brain. *Nature* 281: 148-150, 1979.
- 143- RAISMAN R., BRILEY M., LANGER S.Z.: Specific tricyclic antidepressant binding sites in rat brain characterized by high-affinity ^3H -imipramine binding. *Eur J Pharmacol* 61: 373-380, 1980.

- 144- RAISMAN R., SECHTER D., BRILEY M.S., ZARIFIAN E., LANGER S.Z.: High affinity 3H-imipramine binding in platelets from untreated and treated depressed patients compared to healthy volunteers. *Psychopharmacology* 75: 368, 1981.
- 145- RAMESH C.A., MEITZER H.Y.: Imipramine binding in subpopulations of normal human blood platelets. *Biol Psychiat* 19(2): 257-263, 1984.
- 146- RANDRUP A., MUNKVAD I., FOG R.: Mania, depression and brain dopamine. In: *Current Developments in Psychopharmacology* pp 205-248. Essman, W.B., Vaizelli L., eds. Spectrum Publishers, New York, 1975.
- 147- RANDRUP A., BRAESTRUP C.: Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 53: 309-314, 1977.
- 148- RAUSCH J.L., SHAN N., BURCH E.A., DONALD A.G.: Platelet serotonin uptake in depressed patients: circadian effects. *Biol Psychiat* 17(1): 121-123, 1982.
- 149- REHAVI M., PAUL S.M., SKOINKK P., GOODWING F.K.: Demonstration of specific high affinity binding sites for 3H-imipramine in human brain. *Life Sciences* 26: 2273-2279, 1980.
- 150- REHAVI M., RAMOT O., YAVETZ B., SOKOLOVSKY M.: Amitriptyline: long-term treatment elevates α -adrenergic and muscarinic receptor binding in mouse brain. *Brain Res* 194: 443-453, 1980.
- 151- REHAVI M., WEIZMAN R., CAREL C., APTER A., TYANO S.: High-affinity 3H-imipramine binding in platelets of children and adolescents with major affective disorders. *Psychiatry Res* 13: 31-39, 1984.
- 152- REUS V.I.: Pituitary-adrenal disinhibition as the independent variable in the assessment of behavioral symptoms. *Biol Psychiatry* 17: 317-326, 1982.
- 153- RICHELSON E.: Tricyclic antidepressants and histamine H₁ receptors. *Mayo Clin Proc* 54: 669-674, 1979.
- 154- RISCH S.C., COHEN P.M., JANOSWKY D.S.: Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal volunteer subjects. *J Psychiatr Res* 4: 89-94, 1981.
- 155- ROOS B.E., SJOSTROM P.: 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid levels in the cerebrospinal fluid after probenecid application in patients with manic-depressive psychosis. *J Clin Pharmacol.* 1: 153-155, 1969.
- 156- ROSENBLATT J.E., PERT C.B., TALLMAN J.I., PERT A., BUNNEY W.E. JR.: The effect of imipramine and lithium on α and β -receptor binding in rat brain. *Brain Res* 160: 186-191, 1979.

- 157- ROTMAN A.: Blood platelets in psychopharmacological research. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiat* 7: 135-151, 1983.
- 158- ROY-BYRNE P., POST R.M., RUBINOW D.R., LINNOILA M., SAVARD R., DAVIS D.: CSF5-HIAA and personal and family history of suicide in affectively ill patients: a negative study. *Psychiat Res* 10: 263-274, 1983.
- 159- ROY A., AGREN H., PICKAR D., LINNOILA M., DORAN A.R., CUTLER N.R., PAUL S.M.: Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 143(12): 1539-1545, 1986.
- 160- ROY A., EVERETT D., PICKAR D., PAUL S.M.: Platelet tritiated imipramine binding and serotonin uptake in depressed patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 44: 320-327, 1987.
- 161- SACHAR E.J., HELLMAN L., ROFFWARG H.P., HALPERN I.S., FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F.: Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 28: 19-24, 1973.
- 162- SCATTON B., ZIVKOVIC B., DEDEK J., LLOYD K.G., CONSTANTINIDIS J., TISSOT R., BARTHOLINI G.: γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. III. Effect of progabide (SL 76002) on norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine turnover in rat brain areas. *J Pharmacol Exp Ther* 220: 678-687, 1982.
- 163- SCHATZBERG A.I., ORSULAK P.J., ROSENBAUM A.H., MARUTA T., KRUGER E.R., COLE J.O., SCHILOKRAUTT J.J.: Toward a biochemical classification of depressive disorders V: Heterogeneity of unipolar depressions. *Am J Psychiatry* 139: 471-75, 1982.
- 164- SCHILDKRAUT J.J., KEELER B.A., GRAB E.L.: MHPG excretion and clinical classification in depressive disorders. *Lancet* 1: 1251-1252, 1973.
- 165- SCHILDKRAUT J.J., ORSULAK P.J., SCHATZBERG A.I.: Toward a biochemical classification of depressive disorders. I: differences in urinary MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1427-1433, 1978.
- 166- SCHWARTZ J.C., GARBERG M., QUACH T.T.: Histamine receptors in brain as a targets for tricyclic antidepressants. *TIPS* 2: 122-125, 1981.
- 167- SERRA G., ARGIOLOS A., FADDA F., GESSA G.L.: Hyposensitivity of dopamine "autoreceptors" induced by chronic administration of tricyclic antidepressants. *Pharmacol Res Comm* 12(6): 619-624, 1980.

- 168—SHAW D.M., CAMPS F.E., ECCIESTON E.G.: 5-Hydroxytryptamine in the hind brain of depressive suicides. *Br J Psychiat* 113: 1407-1410, 1967.
- 169—SHAW D.M., SWEENEY D.A., WOOLCOCK N., BEVAN-JONES A.B.: Uptake and release of ¹⁴C-5 hydroxytryptamine by platelets in affective illness. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 34: 224, 1971.
- 170—SIEVER L.J., KAFKA M.S., TARGUM S., LAKE C.R.: Platelet alpha-adrenergic binding and biochemical responsiveness in depressed patients and controls. *Psychiatr Res* 11: 287-302, 1984.
- 171—SITARAM N., NURNBERGER J.I., GERSHON E.S.: Faster cholinergic REM sleep induction in euthymic patients with primary affective illness. *Science* 208: 200-202, 1980.
- 172—SJOSTROM R.: 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis and the effects of probenecid treatment. *Europ J Clin Pharmacol* 6: 75-80, 1973.
- 173—STAHL S.M., LEMOINE P.M., CIARANELLO R.D., BERGER P.A.: Platelet α_2 -adrenergic receptor sensitivity in major depressive disorder. *Psychiatr Res* 10: 157-164, 1983.
- 174—STAHL S.M., PALAZIDOU L.: The pharmacology of depression: studies of neurotransmitter receptors lead the search for biochemical lesions and new drug therapies. *TIPS* 7(9): 349-354, 1986.
- 175—STANLEY M., VIRGILIO J., GERSHON S.: Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 216: 1337-1338, 1982.
- 176—STANLEY M., MANN J.J.: Serotonin-2 bindings are increased in the frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1: 214-216, 1983.
- 177—STANLEY M.: Cholinergic receptor binding in the frontal cortex of suicide victims. *Am J Psychiatry* 141(11): 1432-1436, 1984.
- 178—STOKES P.E., MAAS J.W., DAVIS J.M., KOSLOW S.H., CASPER R.C., STOLL P.M.: Biogenic amine and metabolite levels in depressed patients with high versus normal hypothalamic-pituitary adrenocortical activity. *Am J Psychiatry* 144(7): 868-872, 1987.
- 179—SULSER F., VETULANI J., MOBLEY P.L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 27: 257-261, 1978.
- 180—SUZDAK P.D., GIANUTSOS G.: Parallel changes in the sensitivity of γ -aminobutyric acid and noradrenergic receptors following chronic administration of

- antidepressants and GABAergic drugs. A possible role in affective disorders. *Neuropharmacology* 24(3): 217-222, 1985.
- 181- TAMARKIN N.R., GOODWIN F.K., AXEROID J.: Rapid elevation of biogenic amine metabolites in human CSF following probenecid. *Life Sci* 9: 1397-1408, 1970.
- 182- TANG S.W., SEEMAN P., KWAN S.: Differential effect of chronic desipramine and amitriptyline treatment on rat brain adrenergic and serotonergic receptors. *Psychiatry Res* 4: 129-138, 1981.
- 183- TANG S.W., MORRIS J.M.: Variation in human platelet ³H-imipramine binding. *Psychiatry Res* 16: 141-146, 1985.
- 184- TARGUM S.D., ROSEN L., CAPODANNO A.E.: The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 140: 877-879, 1983.
- 185- TRAN V.T., LEOVITZ R., TOLL L., SNYDER S.H.: ³H-doxepin interactions with histamine H₁-receptors and other sites in guinea pig and rat brain homogenates. *Eur J Pharmacol* 70: 501-509, 1981.
- 186- TUOSMISTO J., TUKIAINEN J., AHIFORS U.G.: Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelet from patients with endogenous depression. *Psychopharmacology* 65: 141-147, 1979.
- 187- U'PRICHARD D.C., DAIGUJI M., TONG C., MITRIUS J.C., MEITZER H.Y.: α_2 -adrenergic receptors: comparative biochemistry of neural and non-neural receptors and in vitro analysis in psychiatric patients. In: *Adrenergic Receptors in man*. pp 359-361 Insel P.A., ed. Marcel Dekker, Inc., New York, 1987.
- 188- VAN PRAAG H.M., KORF J., PUIITE J.: 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 225: 1259-1260, 1970.
- 189- VAN PRAAG H.M., KORF J.: Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacology* 19: 199-203, 1971.
- 190- VAN PRAAG H.M., DE HAAN S.: Depression vulnerability and 5-Hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiat Res* 3: 75-83, 1980.
- 191- VAN PRAAG H.: Depression suicide and metabolism of serotonin in the brain. *J Affective Disord* 4: 275-290, 1982.
- 192- VAN PRAAG H.M.: Indoleamines in depression and suicide. *Progress in Brain Research* 65: 59-71, 1986.

- 193- WAGNER A., ABERG-WISTEDT A., ASBERG M., EQUIST B., MARTENSSON B., MONTERO D.: Lower 3H imipramine binding in platelets from untreated depressed patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 16: 131-139, 1985.
- 194- WAGNER A., ABERG-WISTEDT A., BERTILSSON L., MARTENSSON B., MONTERO D.: Effects of antidepressant treatments on platelets tritiated imipramine binding in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 44: 870-877, 1987.
- 195- WALDMEIER P.C.: Effects of antidepressant drugs on dopamine uptake and metabolism. *J Pharmacol* 34: 391-394, 1982.
- 196- WELCH J., KIM H., FALLON S., LIEBMAN J.: Do antidepressants induce dopamine autoreceptor subsensitivity? *Nature* 298: 301-302, 1982.
- 197- WIEZ-JUSTICE A., PUHRINGER W.: Seasonal incidence of an altered diurnal rhythm of platelets serotonin in unipolar depression. *J Neurol Trans* 42: 45, 1978.
- 198- WILLIAMS L.T., SNYDERMAN R., LEFKOWITZ R.J.: Identification of β -adrenergic receptors in human lymphocytes by (-)-³H-alprenolol binding. *J Clin Invest* 57: 149-55, 1976.
- 199- WOOD P.L., SURANYI-CADOTTE B.E., SCHWARTZ G., NAIR N.P.V.: Platelet 3H-imipramine binding and red blood cell choline in affective disorders. Indications of heterogenous pathogenesis. *Biol Psychiatry* 18: 715-719, 1983.
- 200- WOOD K., WHITING K., COPPEN A.: Lymphocyte beta-adrenergic density of patients with recurrent affective illness. *J Affective Disorders* 10: 3-8, 1986.
- 201- WRIGHT A.F., CRICHTON D.N., LUODON J.B., MORTEN J.E.N., STEEL C.M.: β -adrenoreceptor binding defects in cell lines from families with manic-depressive disorder. *Ann Hum Genet* 48: 201-214, 1984.
- 202- ZIVKOVIC B., LLOYD K.G., SCATTON B., SANGER D.J., DEPOORTERE H., DEDEK J., ARBILLA S., LANGER S.Z., BARTHOLINI G.: The pharmacological and neurochemical spectrum of fengabine, a new antidepressant agent. In: *GABA and mood disorders*. pp 85-95. Bartholini G., Lloyd K.G., Morselli PL., eds. Raven, New York, 1986.
- 203- ZOHAR J., BANNET J., DRUMMER D., FISCH R., EPSTEIN R.P., BELMAKER R.H.: The response of lymphocytes B-adrenergic receptors to chronic propanol treatment in depressed patients, schizophrenic patients and normal controls. *Biol Psychiatr* 18(5): 553-560, 1983.
-