



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

ACCION DE DIVERSOS TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS
SOBRE LA ACTIVIDAD ELECTRICA DE LOS NUCLEOS
SEPTALES DE LA RATA

TESIS

Que para obtener el Título de

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS
(Area de Fisiología)

PRESENTA:

María Luisa Marván Garduño

Director de Tesis: Dr. Carlos M. Contreras

México, D. F.

1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

FROLOGO	I
RESUMEN	1
EL DESARROLLO DE LOS CONCEPTOS BIOLÓGICOS SOBRE LA DEPRESION	3
LA PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO Y EL MECANISMO DE ACCION DE LAS TERAPIAS ANTIDEPRESIVAS	17
ACTION OF ANTIDEPRESSANTS ON THE SEPTAL NUCLEI OF THE RAT	27
CHRONIC CLOMIPRAMINE INCREASE FIRING RATE IN LATERAL SEPTAL NUCLEI OF THE RAT	34
PARTICIPACION DE LAS CONEXIONES HIPOCAMPO-SEPTALES EN EL MECANISMO DE ACCION DE LA CLORIMIPRAMINA	57
DISCUSION GENERAL	96

van a cabo en los receptores membranales.

Diversas estructuras cerebrales han sido involucradas en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Particularmente, se destacó la participación de los "reservorios" de serotonina y de noradrenalina, así como las estructuras límbicas con inervación serotoninérgica y noradrenérgica. El objetivo general de los trabajos presentados en esta tesis, consistió en identificar algunas de las estructuras límbicas que participan en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

En primer término, presento dos trabajos de revisión bibliográfica, que permiten la introducción al tema de la depresión y de los tratamientos antidepresivos. El primero de ellos versa sobre el desarrollo histórico de los conceptos biológicos de la depresión. En él, discutimos la sintomatología, el tratamiento y las causas de la depresión. La segunda revisión trata de lo que se conoce acerca del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Posteriormente, presento tres trabajos experimentales. En el primero, se exploraron los efectos de diferentes terapias antidepresivas sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales de la rata. En el segundo, se estudió el efecto crónico de un antidepresivo tricíclico, también sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales. En el tercero, se exploró la participación del

van a cabo en los receptores membranales.

Diversas estructuras cerebrales han sido involucradas en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Particularmente, se destacó la participación de los "reservorios" de serotonina y de noradrenalina, así como las estructuras limbicas con inervación serotoninérgica y noradrenérgica. El objetivo general de los trabajos presentados en esta tesis, consistió en identificar algunas de las estructuras limbicas que participan en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

En primer término, presento dos trabajos de revisión bibliográfica, que permiten la introducción al tema de la depresión y de los tratamientos antidepresivos. El primero de ellos versa sobre el desarrollo histórico de los conceptos biológicos de la depresión. En él, discutimos la sintomatología, el tratamiento y las causas de la depresión. La segunda revisión trata de lo que se conoce acerca del mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Posteriormente, presento tres trabajos experimentales. En el primero, se exploraron los efectos de diferentes terapias antidepresivas sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales de la rata. En el segundo, se estudió el efecto crónico de un antidepresivo tricíclico, también sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales. En el tercero, se exploró la participación del

III.

hipocampo dorsal sobre los cambios en la frecuencia de descarga de las neuronas septales, producidos por los antidepresivos, reportados en los dos primeros trabajos. Finalmente, presento una discusión general sobre los hallazgos reportados.

RESUMEN .

Algunos autores postulan que las estructuras cerebrales susceptibles al fenómeno de autoestimulación participan en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Se registró la actividad unitaria extracelular de una estructura límbica susceptible a la autoestimulación, el núcleo septal lateral (LSN), de ratas sometidas a diversos esquemas de tratamientos antidepresivos.

La administración aguda de un antidepresivo tricíclico, de un inhibidor de la monoaminooxidasa, de un antidepresivo atípico, así como la privación de sueño y el electrochoque, produjeron un incremento en la frecuencia de descarga de las células del LSN. Hubo un mayor aumento de la frecuencia de descarga de estas células, al administrar el antidepresivo tricíclico (clorimipramina) durante tres semanas. Dicho aumento se limitó a las células cuya descarga se inhibió por la estimulación del hipocampo dorsal. La clorimipramina redujo la duración del período de inhibición de la descarga septal, producido por la estimulación del hipocampo.

Se concluye que los antidepresivos estudiados tienen una acción común sobre el patrón de descarga de las células del LSN. Además, la expresión máxima de los efectos producidos por la clorimipramina, tiene una latencia que coincide con el tiempo en que se manifiestan los efectos terapéuticos de estos fármacos en el humano. Finalmente, el antidepresivo, al modificar las características funcionales de las neuronas del LSN, reduce la influencia inhibitoria que tiene el hipocampo dorsal sobre esta estructura límbica.

SUMMARY .

Among other symptoms, in depression a blunted pleasure reactivity is commonly observed. Some authors suppose some relation with a failure in cerebral structures susceptible for experimental self-stimulation in lab animals. In such a case, same limbic structures might participate in the mechanism of action of the antidepressant treatments.

In present study single unit extracellular recordings from lateral septal nuclei (LSN) were obtained. Rats received different human antidepressant treatments. Used drugs included isocarboxamide (IMAO), trazodone (atypical), and clomipramine (tricyclic). From non-drug therapies sleep deprivation, and electroconvulsive shock were applied.

Acute administration of selected treatments produced an increased firing rate in the LSN cells. Clomipramine produced maximal effects after two weeks of long-term treatment. However, the change in firing rate was restricted to those LSN neurons inhibited by stimulation of the dorsal hippocampus. Besides, clomipramine lessened the inhibition of firing produced by hippocampal stimulation. In conclusion, antidepressants modify the firing of the septal neurons related with hippocampal formation. Finally, the inhibitory action on LNS exerted by dorsal hippocampus is attenuated by clomipramine treatment.

REF.: BOL. ESTUD. MED. BIOL. MEX. 36: 61-74, 1988

EL DESARROLLO DE LOS CONCEPTOS BIOLÓGICOS SOBRE LA DEPRESIÓN

MARIA LUISA MARVÁN, VERÓNICA ALCALÁ HERRERA, LETICIA CHACÓN Y CARLOS M. CONTRERAS

Departamento de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biológicas, UNAM, Cd. Universitaria, 04510 México, D. F.

SUMMARY

The symptomatology of depression has been characterized over the past several centuries. Understanding of the physiopathology and consequent treatments varied with the time and has been influenced by cultural patterns. This paper is a modest review of several outstanding features relevant to: a description of depression as a syndrome; the therapeutical models used; and finally, to the therapeutic models which have supported some theoretical models directed towards any explanation of the cause(s) of depression.

In ancient cultures, changes in the behavior of someone who had lost all hope and expectations in life, with no apparent motives, were a focus of attention. Various cultural groups used treatments based on local pharmacopoeia as well as models that supposedly allowed the extraction of certain humors (i.e. atrabilis) by way of bloodletting. The causes of depression were attributed to functional alterations of levels in humors.

Toward the middle ages, there was little variations in the description of clinical picture of depression. Notwithstanding, the explanations of cause of depression were based on metaphysical quackery hence, punitive forms of treatment were generalized.

Nowadays, several types of depression have been well defined. The most outstanding types are associated with variations in the environment and are clearly differentiated from depression occurring without any apparent motive. This latter form of depression (endogenous) has received more attention with respect to the clearing out of its causal agents. In order to determine these agents, the mechanism of action of antidepressant therapies has been taken as a main point. So far it has been concluded that functional alterations of depression are localized in the chain of structures responsible for emotional processes. Besides, the alterations might be implicating various neurotransmitters, second and third messengers, as well as other more intimate processes of the functioning of neuronal membrane, namely channels, pre and postsynaptic receptors, and ionic pumps.

In spite of important advances in the knowledge acquired to date, numerous points have yet to be clarified. One of these is the role of pre- and postsynaptic elements in both, the mechanism of action of antidepressant therapies and probably in depression itself. Based on the literature, one of the possible sites of the mechanism of action is the area of cerebral structures where the phenomenon of self-stimulation occurs. In such a case, one could expect certain common effects among the different therapeutical models of depression. The appropriated experimental model would seem to lie in the field of electrophysiology, among others.

Another of the points to be clarified concern the reasons for the prolonged latency of the therapeutic effects of a majority of antidepressant models. The causes for this delay in response has been partially explained through neurochemical models which refers to the metabolic processes affecting the function of second and third messengers. However, the chain of participating cerebral structures has likewise not been defined. These and other aspects are awaiting further studies that will permit a refined-grain knowledge in the physiopathology of depression. (Bol. Estud. Med. Biol., Mex. 36: 61-74, 1988).

RESUMEN

En este trabajo se revisan de manera somera la forma en que han variado algunos de los numerosos conceptos sobre la sintomatología, el tratamiento y las causas de la depresión. La relevancia del tema, radica en que se trata de una entidad frecuente cuyas consecuencias ya han sido establecidas y que representa el riesgo de suicidio. Se destaca que el padecimiento fue reconocido desde la antigüedad, etapa en la que se dieron varias formas de tratamiento relacionadas con los modelos etiopatogénicos de cada época. De esta manera se revisan los conceptos anímicos, los humorales y otros hasta llegar a la actualidad en que ya se cuenta con manuales estadísticos en los que se establece la existencia de varios tipos de depresión. Finalmente se revisan los conceptos anatomofuncionales relacionados con la depresión, tomados en su mayoría, de las experiencias y conocimientos que se han logrado mediante el estudio del mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. Se concluye sobre la necesidad de estudios adicionales en los que se explore la participación de las estructuras del sistema límbico en la depresión, tomando en cuenta la participación no sólo de diversos neurotransmisores, además, de los elementos pre y posinápticos involucrados, en la forma de los núcleos subcorticales y las áreas de la corteza cerebral que constituyen el sustrato anatómico de la emoción. (Bol. Estud. Med. Biol., Mex. 36: 61-74, 1988).

El propósito de esta revisión es destacar aspectos de la evolución del concepto de la depresión, con el objetivo de centrar algunas hipótesis relacionadas con el tema. En este texto, que no pretende agotar el tema, a menudo se transcriben de manera íntegra los textos originales, particularmente por cuanto toca a las descripciones de la sintomatología del deprimido con el propósito de evitar una interpretación errónea sobre las ideas y conceptos vertidos por los autores.

Sintomatología

La depresión se conoce desde hace siglos. Para la Cultura Greco-romana la depresión era un padecimiento reconocido. Existen am-

plias descripciones del cuadro clínico. Aretéo de Capadocia [I d. C.], describió a los misántropos o taciturnos, como gente que evita a sus semejantes, quienes "huyen de las viviendas de los hombres y van al desierto a vivir solos" (65). Celsus [I d. C.] destacó que "algunas formas de locura no van más allá de la tristeza". Por ese tiempo, Plutarco [46?-120? d. C.] realizó una descripción del contenido de pensamiento de aquel que sufre depresión, en quien han ocurrido una serie de cambios de percepción de la vida que son inexplicables, en consecuencia, recurre a una serie de explicaciones con notable contenido metafísico. "Cuando un hombre está deprimido, toda pequeña desgracia es aumentada por los espantosos espectros de la ansiedad. Se mira

a sí mismo como un hombre a quien los dioses odian y persiguen con ira. La peor de las suertes esta ante él. [El] se sienta en las afueras de las puertas envuelto en su zarape o en sus trapos sucios. De cuando en cuando se deja rodar desnudo en la porquería, confesando sus pecados. En los festivales no siente placer. Su razón siempre adormilada: sus terrores siempre están despiertos" (78). Galeno (130-200? d. C.) por su parte, logró identificar varias formas de depresión: "algunos deprimidos son víctimas de temores y de tristeza, pero no todos desean morir: existen otros en quienes la esencia misma de la melancolía es el miedo a la muerte" (55).

Pasando a América y dando un salto en el tiempo, se encuentra que no hay duda sobre el conocimiento de la depresión por parte de las culturas mesoamericanas. En los documentos legados por Sahagún consta que los médicos precolombinos, podían reconocer dos tipos de depresión, la Tlahuilolocoyotl o agitada y la Xolopiyotl o retardada. En apoyo a estas concepciones, recientemente se realizó un estudio en donde fueron analizadas una serie de figurillas precolombinas, en las que el autor identificó diferentes tipos de depresión (17).

En la actualidad y dados los distintos enfoques terapéuticos se destacan las diferencias entre tristeza, duelo y depresión. La tristeza es una emoción corriente que va ligada a vivencias cotidianas. En el duelo existe una causa clara también, pero las manifestaciones emocionales son más intensas que en la tristeza. La duración e intensidad del duelo están determinadas por los rasgos de personalidad y los culturales de cada individuo. El duelo se limita en duración y rara vez produce un trastorno grave de las actividades habituales o desprecio de la persona hacia sí misma; no se asocia con pensamientos suicidas. Cualquier variación de este cuadro, en cuanto a duración o intensidad de los síntomas, se considera depresión. Los trastornos que ca-

racterizan a la depresión se pueden dividir en cuatro grupos: Trastornos afectivos consisten en una indiferencia afectiva, tristeza, inseguridad, pesimismo, miedo, ansiedad e irritabilidad. Los trastornos intelectuales que acompañan a la depresión consisten en una disminución de la senso-percepción y de la capacidad de la memoria, relacionadas con una baja de la atención y comprensión, asociada a ideas de culpa o fracaso y una obsesividad del pensamiento. Entre estos dos grupos de trastornos se establecen una serie de trastornos conductuales que se reflejan por una disminución de la actividad y de la productividad. En este punto resultan de gran peligro las ideas suicidas, así como la tendencia al abuso de fármacos. Finalmente, son característicos los llamados trastornos somáticos, que afectan a cualquier aparato o sistema del organismo, bajo la forma de sensaciones y dolencias vagas en las que no se detecta una base anatomopatológica definida. Este último grupo de alteraciones suelen ser la única manifestación de la depresión en la forma larvada (9, entre otros).

Se ha señalado (30) que no es posible llegar a una clasificación adecuada de los padecimientos psiquiátricos, mientras no se haya identificado el sustrato anatomofuncional subyacente. A pesar de que dicho sustrato no está esclarecido y de que existen algunas discrepancias entre las distintas clasificaciones, éstas resultan útiles para definir el diagnóstico, lo que permite el establecimiento de la estrategia terapéutica a seguir. La X Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10), incluye dentro de los trastornos afectivos, seis categorías que a su vez comprenden doce subtipos de trastornos depresivos. En el Manual sancionado por la "American Psychiatric Association", denominado DSM-III (56), los trastornos afectivos se clasifican en trastornos afectivos mayores, otros trastornos afectivos específicos y trastornos afectivos atípicos. Cada uno contiene

dos categorías que a su vez suelen incluir subcategorías. A pesar de que los manuales diagnósticos actuales, tienen una base estadística destaca algunas tendencias a volver a una división más simple de la depresión (57); la orgánica o endógena, que sería aquella depresión secundaria o simultánea a alguna alteración somática cuyo sustrato está por definir; y, en segundo término, la depresión reactiva o psicógena, término que se refiere a la depresión que aparece como consecuencia de alguna vivencia cotidiana extraordinaria. En cuanto a la depresión que aparece en los extremos de la vida, la infancia y la senectud, reciben los términos de anaclítica e involutiva, respectivamente.

Con respecto a la incidencia de la depresión, se ha determinado que la endógena, es más frecuente en los adultos jóvenes de entre 20 y 25 años de edad y afecta más al sexo femenino (9). Recientemente se realizó un estudio en tres poblaciones norteamericanas y se encontró que uno de cada 20 individuos adultos han sufrido un episodio de depresión mayor, mientras que uno de cada 30 han cursado por episodios distímicos (63), de acuerdo a la nomenclatura establecida en el DSM-III (56).

La depresión afecta no sólo la percepción que de sí mismo y del medio tiene el enfermo; se afecta el funcionamiento de diversos sistemas. En el deprimido aparece una mayor susceptibilidad a infecciones (20, 29), lo que revela alguna relación entre la disfunción cerebral responsable de la depresión con el sistema inmunológico. En relación a la población sana, en los hombres y mujeres deprimidos, la mortalidad es tres y dos veces más alta, respectivamente. Existe una mayor susceptibilidad de los pacientes deprimidos a desarrollar otras enfermedades y una tendencia alta a los accidentes y al suicidio (4, 9, 73).

En el deprimido se encuentran alteraciones del sueño (21, 37, 39) inclusive se ha pro-

puesto que el acortamiento de la latencia de aparición del primer estadio REM del sueño, se puede considerar como una característica de la depresión endógena, por lo siguiente: 1) El acortamiento de la latencia de la fase del sueño REM se presenta en la mayoría de los pacientes deprimidos, que no han tomado medicamentos. 2) Se ha observado en pacientes esquizofrénicos con diversas alteraciones afectivas asociadas. 3) Esta presente hasta la remisión de la sintomatología depresiva. 4) Es independiente de la edad y de los fármacos usados. 5) Se presenta tanto en pacientes hospitalizados como en aquellos que se atienden en consulta externa por depresión. Es común observar, además del acortamiento de la latencia de aparición del primer estadio de sueño REM: a) aumento de la densidad de movimientos oculares rápidos, específicamente durante el primer periodo REM; b) aumento del número de veces que se despierta a lo largo de la noche; y, c) disminución de las fases del sueño que se caracterizan por un EEG con ondas lentas, es decir, los estadios 3 y 4 del sueño y, finalmente aumento de periodos de sueño REM.

Pasando al sistema endócrino, está definido que en una población sana los niveles circulantes de cortisol se elevan por la noche. Este aumento ultradiano de secreción es bloqueado si se administra un corticoide sintético, la dexametasona (10). En algunos pacientes deprimidos el fenómeno no aparece, la prueba es conocida como la "supresión por dexametasona" y para algunos autores, representa una característica de la depresión (5, 68). Más recientemente, se ha puesto en duda la validez de la prueba de supresión por dexametasona como un rasgo característico de la depresión. Por ejemplo, la prueba al menos en un estudio (79) no se relacionó con la evolución clínica de los pacientes. También en el renglón endocrinológico, en algunos pacientes deprimidos cuando se inyecta insulina, aparece hipoglucemia, pero no

hay cambio en los niveles de la hormona del crecimiento que caracteriza a esta respuesta. De manera semejante en el deprimido no ocurre el fenómeno de liberación de algunas hormonas tiroideas que aparece en poblaciones sanas a las que se inyecta el factor liberador de estas hormonas (8, 69).

Estas observaciones, sin ser todavía concluyentes señalan alteraciones del funcionamiento de varios sistemas en la depresión. Podría ser el caso que algunas de estas alteraciones definieran subpoblaciones de deprimidos, pero de cualquier manera están indicando que la depresión es un padecimiento que afecta a todo el organismo.

Tratamiento

En las culturas Greco-romanas, como uno de los tratamientos para la depresión se recomendaba el Heleboro. Esta planta produce náuseas y vómitos y, eventualmente hemorragia. Había pues un intento por desalojar del organismo algún factor, responsable de la alteración. Bajo esta consideración es que se utilizaron también las sangrías, cuyo empleo se prolongó durante varios siglos. En un intento farmacoterapéutico, Hipócrates empleó la Mandragora, bajo la recomendación siguiente: "a las gentes tristes, enfermas y que se quieren estrangular, hay que darles en una bebida por la mañana, la raíz de la planta Mandragora a una dosis menor de la que se requiere para controlar el delirio" (55).

Existen evidencias de que en la Mesoamérica prehispánica se tenían sistematizados algunos intentos por remediar la depresión. Sahagún hizo una descripción de algunas plantas que fueron empleadas en el tratamiento de la depresión, la "Iztahuyatl" y la "Quauhyayual". Estas plantas eran preparadas en forma de tizana y dadas a beber a aquellas personas que se quejaban de tener "el corazón angustiado por algún disgusto que lo estuviera oprimiendo" (17).

En 1592 fue publicado un "Tratado Breve de Medicina", escrito por Agustín Farfán (75). En este libro realizó una descripción de la depresión y su tratamiento: "Cosa de maravillar, que comun es esta enfermedad en muchos y como los aflige y atormenta con tan graves accidentes que, apenas tiene el hombre o la mujer veinte años, cuando se quejan de melancolía y del corazón". Recomendaba a sus pacientes: "Si los melancólicos pudiesen vivir en tierras templadas, hacerles ya mucho al caso para su mal, anden donde hay aguas, arboledas y prados frescos. Procuren dormir de noche bien, y excúsenlo a medio día... Procuren conversación alegre... es muy provechosa la música. Como el pan bien cocido y asentado de un día. Coma gallinas, pollos, codornices y de un poco de carnero manido y yemas de huevos pasados por agua. Si comiere algún pescado fresco, échente sal un día antes. Puede comer cabrito y ternera, que es buen manjar para melancólicos. Lo que comiere cocido y guisado lleve especias de Castilla"

En la edad media, el ocultismo hizo que se diera marcha atrás en conceptos valiosos (6). Sólo se comentará que aparecieron modelos "terapéuticos" apoyados totalmente en supersticiones que solo aumentaron el sufrimiento de los enfermos.

Los modelos terapéuticos han avanzado de manera considerable a partir de este siglo. Se han dejado de lado otros modelos, como las sangrías y de modo absoluto se han abandonado los de tipo punitivo.

Aproximadamente hace unas tres décadas, aparecieron diversos modelos quirúrgicos para el tratamiento tanto de pacientes neurológicos como psiquiátricos. Para el caso de la depresión, los modelos quirúrgicos se apoyaron en la existencia de conocidas conexiones del sistema límbico hacia las áreas corticales cerebrales, en especial el lóbulo frontal. En repetidas ocasiones (34, 40, 42) se señaló la bondad de la lesión de la corteza orbitofrontal

en el tratamiento de la depresión. Incluso se llegó a técnicas sofisticadas como la implantación de material radiactivo en la región orbital media, con buenos resultados en estados depresivos (35).

Por el mismo tiempo, se estaba ensayando una sustancia antituberculosa, la isoniacida. Este fármaco impide la inactivación de los neurotransmisores noradrenalina (NE) y serotonina (5HT) al bloquear la acción de las monoamino oxidasas (MAO). Pronto se sintetizó la iproniacida (33) y surgieron un grupo de fármacos conocidos como Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs). Casi simultáneamente se sintetizó la imipramina (36), en la búsqueda de un compuesto antipaicótico, pero resultó que esta sustancia tiene propiedades antidepresivas y por su estructura química esta familia de fármacos es conocida como antidepresivos tricíclicos (ADT). Tanto los IMAOs como los ADT, son antidepresivos eficaces y comparten también efectos sobre el metabolismo de neurotransmisores, por lo que se han llegado a emitir algunas hipótesis encaminadas a explicar el sustrato neuroquímico de la depresión con base en estos efectos comunes.

Existe un tercer grupo de antidepresivos llamados atípicos (ADa) cuya fórmula estructural y propiedades resultan diferentes a los anteriores. A la fecha, no están claras las ventajas clínicas de los antidepresivos nuevos sobre los clásicos (4, 73). Un antidepresivo tetracíclico, la maprotilina, tiene acciones semejantes a los tricíclicos pero su administración se ha asociado a la aparición de convulsiones, caso semejante ocurre con el bupropión, mientras que la amoxapina produce síntomas colaterales semejantes a los de los neurolépticos (73). Otra clase de antidepresivos incluyen las triazolo-benzodiazepinas que son análogos del diazepam. El alprazolam ha sido utilizado como un ansiolítico a dosis bajas y se ha propuesto que pueda tener efectos antidepresivos a dosis más altas (4), sin em-

bargo, lo más probable es que este fármaco actúe sobre el componente ansioso de la depresión más que sobre la depresión en sí.

Ya se mencionó que el deprimido experimenta cambios en sus hábitos de sueño. Se ha podido establecer que existe una relación entre los cambios del sueño REM, producidos por drogas antidepresivas y la mejoría del cuadro depresivo (24, 38). En los pacientes que responden al tratamiento con un ADT, la amitriptilina, también existe un aumento de la latencia del sueño REM y una disminución total de este estadio del sueño, después de solo dos noches de tratamiento. De hecho, tanto los IMAOs como los ADT reducen el porcentaje del estadio REM en relación al sueño total (19). En consecuencia, se ha propuesto (76) que la privación del sueño REM es el mecanismo de acción por el cual las drogas antidepresivas tienen su acción terapéutica.

Es posible establecer una relación bivaríaca, el deprimido muestra alteraciones del sueño, pero es probable que los cambios controlados del hábito de sueño, tengan algún efecto sobre la depresión. En efecto, algunos enfermos deprimidos mejoran después de la privación de estadio REM. En este sentido han habido resultados alentadores, que destacan buenos resultados terapéuticos cuando la privación de sueño se lleva a cabo cada tercer día, encontrando que el efecto benéfico aparece en el día siguiente del acortamiento del tiempo de sueño (de 4 a 6 hrs). La mejoría clínica en este estudio fue corroborada por la aplicación de diversas escalas de evaluación psiquiátrica y pruebas de laboratorio (28).

Los tratamientos farmacológicos de la depresión presentan el inconveniente de una larga latencia de efectos que, en general se aproxima a dos semanas de tratamiento antes de que aparezcan los efectos terapéuticos de los fármacos (3, entre otros). Quizás por ello la terapia electroconvulsiva o electrochoque conserva un lugar importante en el trata-

miento de los trastornos graves y agudos del afecto, especialmente en la depresión que amenaza la vida del paciente (44). Es notable que en Estados Unidos de Norteamérica su uso ha disminuido poco en los hospitales generales públicos y se aplica en el 2.4% de los pacientes internados en instituciones psiquiátricas (74). Se ha comparado la eficacia del electrochoque con otras terapias antidepressivas y, en general se considera que el electrochoque es el tratamiento de elección para la depresión severa (1, 15, 22, entre otros), principalmente por ser el tratamiento que actúa con mayor celeridad (7). Sin embargo, el electrochoque presenta ciertas desventajas como son trastornos pasajeros de la memoria reciente, aunque la recuperación de la memoria de eventos que ocurrieron tiempo antes del electrochoque, llega a ser total, mientras que pueden persistir amnesias en cuanto a eventos que ocurrieron algunos minutos antes del tratamiento (70).

Causas

La teoría humoral en la cual la fisiología y la patología se basaron durante siglos, se apoyaba en la idea de que en la circulación existían cuatro humores (líquidos). El buen funcionamiento del organismo dependía del equilibrio adecuado de los 4 humores. La historia consagra a Hipócrates la paternidad de la teoría. La enfermedad se originaba cuando factores internos o externos provocaban el desequilibrio entre los humores. Un ligero predominio de alguno de los humores influiría sobre el temperamento. El predominio de la atrabilis (melancolía o bilis negra) daría el temperamento depresivo o melancólico (6, 55, 65). Conviene destacar que en la versión revisada del DSM-III (DSM-III-R) persiste el término melancolía (30).

Aristóteles (384-322 a.C.), estableció que la enfermedad psíquica estaba ligada al cuerpo y rechazó la idea de la existencia de trastor-

nos puramente psicológicos. De su modelo físico-humoral, proponía que, "si la bilis es negra, es moderadamente fría y conduce al vertigo y a la aprehensión; si la bilis es caliente, al contento y a la alegría". Añadía Aristóteles, "cuando la bilis es fría hace al hombre perezoso y lerdo; si es muy caliente produce el deseo amoroso, la inteligencia y la locuacidad" (55). Más adelante, Galeno (130-200? d.C.) consideraría a la enfermedad mental como un trastorno de los espíritus animales localizados en el cerebro, cuya función se encontraba alterada por la presencia de la atrabilis.

Para los antiguos mexicanos existían tres centros anímicos mayores: el corazón, el hígado y la cabeza. Los procesos anímicos se efectuaban con la participación de los distintos centros y otras partes del cuerpo. En la parte superior de la cabeza (Cuauitl), ubicaron a la conciencia y a la razón. En el corazón (Yóllotl) localizaron todo tipo de procesos anímicos, ubicando ahí las funciones más valiosas para la persona, la depresión era concebida como una enfermedad del Yóllotl (43).

Para los aztecas el calendario o Tonalamatl representaba un horóscopo, señalado por el día de nacimiento, el año, el rumbo y la deidad. Las personas nacidas en ciertos días como el día Atl (agua) o el día Acatl (caña) estaban señalados por el infortunio; esto era influido por el número, siendo los números 4, 5, 6, 8 y 9 considerados nefastos; mientras que el rumbo Norte representaba la región de los muertos (45).

En otro nivel de conceptos, cuando el médico mestizo Agustín Farfán habla del origen de la depresión, dice: "El miembro que más padece del cuerpo en esta enfermedad es el cerebro y no el corazón, como algunos piensan. Véase claro, porque la potencia imaginativa, que está en la cabeza con las demás, es la que está flaca y enferma, porque la hinchazón de tinieblas y obscuridad el humor melancó-

lico y lo mismo hace al espíritu animal que, con ser tan lúcido y claro, lo añubla y oscurece..." (75).

En cada cultura se encuentran esfuerzos por determinar las causas de la depresión. Estos intentos van desde la emisión de una teoría humoral, hasta la predeterminación mediante la interpretación de los horóscopos; pasando desde luego por explicaciones en que se aborda el funcionamiento del sistema nervioso. Tal es el caso en nuestros días.

Actualmente el estudio de la biología de la depresión, abarca una amplia gama de procesos anatómicos y funcionales. La mayor parte de los estudios se han enfocado sobre la determinación de los niveles de algunos neurotransmisores. Sin embargo, como se verá más adelante, uno de los enfoques más promisorios en la actualidad contiende con la estructura funcional de la sinapsis, de manera que una alternativa viable es el estudio de las vías y conexiones sinápticas, neurotransmisores, los receptores encargados de la captura y funcionamiento del neurotransmisor y finalmente, la manera en que esta conjunción neurotransmisor-receptor actúa sobre la función de bombas y canales de la membrana neuronal, incluido desde luego al aspecto de los segundos y aun terceros mensajeros.

El estudio de la función del sistema límbico en relación a la depresión ha sido escasamente abordado. Con base en la clínica se ha propuesto (31) que el paciente deprimido tiene dificultades para experimentar placer, en consecuencia, la alteración cerebral podría encontrarse en los circuitos límbicos relacionados con el fenómeno de autoestimulación eléctrica intracraneal (53); en este sentido se ha demostrado que la tasa de autoestimulación aumenta bajo la acción de ADT e IMAOs en ratas pretratadas con anfetaminas, es decir habiendo sensibilizado el receptor catecolaminérgico (67), sin embargo, esta hipótesis aguarda aun más apoyo experimental.

En un intento por sistematizar el sustrato

anatomofuncional de las emociones se propuso, que las emociones podrían estar procesadas en una parte del sistema nervioso que forma un circuito y que involucra estructuras de la corteza cerebral y algunas diencefálicas (54). Mas adelante este circuito recibió el nombre de sistema límbico (48), para referirse a una serie de estructuras que involucran al hipocampo, el núcleo ventral anterior talámico, los cuerpos mamilares y la circunvolución del cíngulo. Un poco antes de que se le diera el nombre de sistema límbico (77) se incluyeron a este grupo de estructuras relacionadas con el proceso emocional a la corteza orbitofrontal, la ínsula, la corteza anterior del lóbulo temporal, los núcleos de la amígdala del lóbulo temporal y el núcleo dorsomediano del tálamo; y, finalmente se incorporaron las áreas septales al concepto de sistema límbico. Cabe destacar que las relaciones entre el septum, el hipocampo y la circunvolución del cíngulo serían las responsables de expresiones conductuales diversas conducentes a la sociabilización; mientras que las conductas relacionadas con la preservación de la especie, reproducción y alimentación, tendrían como sustrato las porciones cerebrales en las que participan las estructuras límbicas relacionadas con los núcleos amigdalinos (47).

En la actualidad el concepto de sistema límbico puede ser entendido como aquel formado por dos componentes (41). El componente medial quedaría vecino a las estructuras diencefálicas; a los lados y por debajo de esta serie de estructuras, se ubica el componente basolateral. La conducta adecuada estaría determinada por la interacción entre estos dos componentes, ya que desempeñarían, desde un punto de vista funcional, procesos antagónicos (52). ¿Podría la depresión ser considerada como la consecuencia de la alteración funcional de los circuitos responsables de la sociabilización? Especulando, las alteraciones del afecto podrían establecerse en

caso de que las porciones límbicas en las que se da el fenómeno de autoestimulación o "áreas de placer", o las de sociabilización presentasen una disfunción, la cual bien podría estar relacionada con una hiperfunción del otro grupo de estructuras con las que se mantiene un equilibrio en condiciones normales, en otras palabras los componentes basolateral y medial del sistema límbico.

Una hipótesis que a menudo se esgrime consiste en que la determinación de la manera en que actúan los tratamientos antidepresivos, permitiría conocer lo que está ocurriendo en el sistema nervioso de aquel que se deprime. Existen ciertas limitaciones. Por aspectos éticos, la observación de los efectos de estos medicamentos en el humano está restringida a detectar eficacia, efectos colaterales y la medición indirecta de algunos procesos metabólicos en los líquidos biológicos. Por otro lado la experimentación en animales de laboratorio, a pesar de que en ellos es factible aplicar largas baterías de pruebas, tiene la limitación de que de ninguna manera se tiene la certeza de que se estudia un animal deprimido (62). Es verdad que existen algunos signos que el investigador toma como sugestivos de depresión en el animal de laboratorio. Por ejemplo, la falta de aseo, la inmovilidad, la pérdida de interés por el juego y la actividad sexual y otros cambios de la conducta son sugestivos de un estado depresivo. El médico frente al paciente, establece el diagnóstico de depresión con certeza mediante la comunicación verbal de un sentimiento continuo de minusvalía, de depreciación, de infelicidad sin motivos. El reporte verbal de síntomas está perdido en animales de laboratorio. La alternativa es estudiar los efectos metabólicos, electrofisiológicos o conductuales de algún modelo terapéutico en el animal sano y de esta manera obtener información parcial sobre el mecanismo de acción de dichas terapias y extrapolar de manera limitada esos resultados. Cuando se estudia el

mecanismo de acción de las terapias antidepresivas, el estudio se concreta a determinar la acción de estas terapias sobre algunos procesos en el animal de laboratorio sano, lo que permite explicar y ampliar las observaciones que se hacen en pacientes deprimidos.

Los IMAOs forman un grupo heterogéneo de drogas, que tienen en común la capacidad de bloquear la desaminación oxidativa de aminas biogénicas. La MAO es una enzima que está situada en la cara externa de las mitocondrias de las terminales sinápticas que inactiva las aminas naturales y sintéticas. Los sustratos de la enzima son múltiples, la 5-HT, la NE, la DA, la adrenalina, la tiramina, la triptamina, la fenetilamina y la quinuramina (58). Además, existen dos subtipos de MAO, sobre las que actúan IMAOs específicos. La MAO-A se localiza en las terminales sinápticas, mucosa intestinal y fibroblastos e inactiva mediante desaminación en forma selectiva a la 5-HT y a la NE. La MAO-B se encuentra en las plaquetas; tiene como sustrato a la fenetilamina y a la N-metilhistamina. Existen además IMAOs no selectivos como son la fenelcina, tranilcipromina e isocarboxácida (51). En síntesis, los IMAOs afectan la función de variados neurotransmisores.

Está establecido que todos los antidepresivos tricíclicos como la imipramina y otros ADT bloquean la recaptura de NE y de 5-HT (2, 3, 27). La acción sobre estos neurotransmisores es compartida con los IMAOs, lo que sugiere la participación de la NE y la 5-HT en la depresión. Al inhibir la degradación de los neurotransmisores aumentaría su disponibilidad. Los antidepresivos actúan de manera definitiva sobre la función de la NE y la 5-HT (64); sin embargo tienen acciones sobre otros neurotransmisores, ya que disminuyen la recaptura de dopamina (32); asimismo, se ha demostrado una interacción de los antidepresivos con el receptor a benzodiazepinas (71).

La acción supuesta sobre aminas biogé-

cas es apoyada por el hecho de que en algunos deprimidos se encuentran cambios en la excreción de un metabolito de la NE, el 3-metoxi, 4-hidroxi, fenil glicol (MHPG), así como en otros pacientes se encuentran cambios en la excreción del metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxi indol acético (5-HIAA), entre otros metabolitos (26, 46). A pesar de que estas observaciones se han tratado de aplicar en la elección de la terapia a seguir, es conveniente señalar que no todos los deprimidos muestran los mismos cambios metabólicos y que no todos los pacientes responden por igual al mismo tipo de terapia, además como se señaló en su oportunidad los ADT y los IMAOs actúan sobre la función de otros neurotransmisores cuya participación en la depresión no ha sido explorada a profundidad.

A medida que se ha abundado en el estudio de los antidepresivos nuevos, se les han encontrado algunas semejanzas con los demás antidepresivos, particularmente en lo que se refiere a la acción sobre las aminas cerebrales (23). A pesar de ello, no hay acuerdo sobre una acción común de los antidepresivos a nivel de la NE o 5-HT, ya que hay antidepresivos que no afectan los receptores adrenérgicos, como seña el caso de la trimipramina y la levoxaprotilina (18). La nomifensina como los ADT bloquea la recaptura de NE y 5-HT (60). La trazodona difiere de los ADT en cuanto a su estructura química, pero bloquea la recaptura de 5-HT (59), aunque hay cierta controversia en este aspecto (25, 73). Otro ADA, el iprindol no bloquea la recaptura de NE ni de 5-HT; no aumenta su síntesis ni su liberación, aunque clínicamente tiene efectos similares a los ADT (16). En estudios longitudinales de varias semanas de duración en pacientes fóbicos recibiendo trazodona, se encontró baja incidencia de efectos anticolinérgicos y una mejoría clínica (50). Más aún, los antidepresivos del tipo de la imipramina y la desmetilimipramina tienen

efectos beneficios sobre otras entidades que pueden o no involucrar a la depresión, tal seña el caso del pánico y la agorafobia (49). Finalmente se ha destacado el que sustancias que no son catalogadas como antidepresivos como son la anfetamina, el metilfenidato y la pemolina tienen efectos beneficios en la depresión, cuando se trata de pacientes que responden de manera deficiente al tratamiento con los ADT (12). Todo ello indica que los tratamientos farmacológicos de la depresión afectan el metabolismo de varios neurotransmisores, pero además la alteración de los mismos neurotransmisores es común a varios padecimientos.

Los efectos de los antidepresivos aparecen cuando estas drogas se administran en forma crónica. Sin embargo varios de los efectos colaterales aparecen desde las primeras administraciones. La latencia de aparición de los efectos antidepresivos, se ha explicado aludiendo procesos que involucran la función de la membrana y algunos procesos metabólicos. La sobreestimulación de los receptores posinápticos, sostenida crónicamente, determina una "regulación hacia abajo", término que se refiere a la subsensibilidad de los receptores presinápticos. El tratamiento crónico determina que los receptores presinápticos (alfa-2) o autoreceptores noradrenérgicos estén hiperestimulados por el exceso de NE. Este efecto sostenido por el tratamiento continuo con ADT, conlleva a una disminución en la sensibilidad de estos autoreceptores. A su vez, esta disminución da lugar a un aumento de la liberación de la NE. Además ocurre una hipersensibilidad de los receptores posinápticos (alfa-1). La suma de efectos sobre los receptores, produce la exageración de la función noradrenérgica. Adicionalmente existe una acción sobre los segundos mensajeros, los cuales son responsables de las respuestas lentas de larga duración. Uno de estos segundos mensajeros es el adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Al parecer al menos los ADT

influyen en la actividad del segundo mensajero, con lo que se ha tratado de explicar la larga latencia de efectos terapéuticos (11, 14).

Por cuanto toca a las terapias no farmacológicas, han habido numerosos intentos por correlacionar los efectos metabólicos de la privación del sueño sobre los niveles y función de los neurotransmisores, pero los resultados son contradictorios. Existen un buen número de sustancias que bloquean el sueño total y aún selectivamente el sueño REM y no son antidepresivas. Los estudios sobre sueño que han llegado a conclusiones sólidas parten de la base de que el sueño es una variación circadiana, ultradiana; es decir, el sueño se toma como parte de una fenomenología que abarca 24 h y no simplemente el periodo de sueño como tal. De manera que las relaciones entre sueño y depresión podrían ser mejor entendidas a través de registros polisomnográficos de 24 h de duración (61). De hecho, algunos pacientes deprimidos continúan mostrando alteraciones del sueño durante la etapa de remisión de la sintomatología depresiva (66).

En cuanto al efecto del electrochoque sobre los neurotransmisores, se ha postulado que afecta prácticamente a todos ellos (13); a semejanza de las terapias farmacológicas antidepresivas, se produce una disminución de la densidad de los autorreceptores, así como una disminución de la actividad del segundo mensajero (11).

Conclusión

La función del sistema nervioso se mantiene dentro de ciertos rangos. En consecuencia los procesos conductuales también lo hacen. Cotidianamente se experimentan una serie de emociones como la ira, la alegría o la tristeza, por mencionar algunas. En un cerebro sin alteraciones estas emociones se encuentran limitadas en intensidad y tiempo de una forma

normada principalmente por el aprendizaje, es decir la experiencia. La depresión como una reacción emocional que queda por fuera de esos límites de duración e intensidad, se conoce desde hace siglos. A lo largo del tiempo se han atribuido diferentes causas normadas por los patrones culturales de cada época. En la actualidad se conoce que la depresión es un padecimiento frecuente y a menudo invalidante.

Los esfuerzos en el estudio de las bases biológicas de la depresión, indican que este padecimiento aún cuando tiene su origen en disfunciones del sistema límbico, se relaciona con un deterioro de las funciones de otros órganos y sistemas; tal es el caso de al menos el sistema endócrino y el inmunológico. En otras palabras, las alteraciones no abarcan únicamente trastornos perceptuales del afecto; el organismo en su totalidad está enfermo.

Es notable la implicación de los "humores" para explicar las alteraciones de la salud, pero lo es más aun el hecho de la implicación humoral en nuestros días. Ha sido una idea largamente explorada aquella referente a encontrar una sola sustancia como la responsable de las alteraciones del organismo. Tal es el caso de los neurotransmisores. El hallazgo de una relación directa entre una falla metabólica de algún neurotransmisor con una patología específica abriría caminos terapéuticos eficaces a primera intención. Sin embargo, mientras más se avanza en el conocimiento de las acciones de las terapias antidepresivas sobre los niveles y metabolismo de los neurotransmisores, es más necesario aceptar que el efecto metabólico es múltiple. En lo que se refiere al mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos, es clara la participación de varios neurotransmisores y no de uno solo en particular. En otras palabras, la búsqueda de una "atrabilia contemporánea" no ha dado resultados consistentes. Parece más promisorio el intentar explicar el proceso de la depresión en varios

niveles de la función de los neurotransmisores, incluyendo la mayor parte de los fenómenos que ocurren en la sinapsis: una sucesión de eventos que involucran fenómenos secuenciales de neurotransmisores, segundos y ter-

ceros mensajeros (72), tomando en cuenta las estructuras cerebrales límbicas que actúan como elementos pre y posinápticos relacionados con las emociones y por ende con la depresión.

REFERENCIAS

- 1 AVERY, D. y WINKLER, C. Suicide, attempted suicide, and relapse rates depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35:749-753, 1978.
- 2 AXELROD, J., WHITBY, L. C. y HERTTING, C. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H³-norepinephrine by tissues. *Science*, 133:383-384, 1961.
- 3 BALDESSARINI, R. J. Las drogas y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. En: A. Goodman, L. S. Goodman and A. Gilman (Eds.), *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Médica Panamericana, México, 1982. pp. 394-448.
- 4 BALDESSARINI, R. J. *Las Bases Biológicas de la Depresión y su Tratamiento*. La Prensa Médica Mexicana, México, 1986. pp.
- 5 BALL, R., HOWLETT, T., SILVERSTONE, T. y REES, L. The interrelationship of beta endorphin, ACTH and cortisol in depressive illness: a controlled study. *Psychol. Med.*, 17:31-37, 1987.
- 6 BARQUÍN, M. *Historia de la Medicina. Su Problemática Actual*. Librería de Medicina, México, 1980.
- 7 BRANDON, S. Efficacy in depression: controlled trials. *Psychopharmacol. Bull.*, 22:465-468, 1986.
- 8 BROBN, G. M., GROF, E. y GROF, P. Neuroendocrinology of depression. A discussion. *Psychopharmacol. Bull.*, 17: 10-12, 1981.
- 9 CALDERÓN NARVAEZ, C. *Depresión. Causas, Manifestaciones y Tratamiento*. Trillas, México, 1985.
- 10 CARROLL, B. J., FEINBERG, M., GREDEN, J. F., TANIK, J., ALBALA, A. A., HASKETT, R. F., JAMES, R., et al. A specific laboratory test for melancholia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38: 15-22, 1981.
- 11 CHARNEY, D. S., MENKES, D. B. y HENTNER, C. R. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38:1160-1180, 1981.
- 12 CHIARELLO, R. J. y COLE, J. D. The use of psychostimulants in general psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:286-295, 1987.
- 13 CHIODO, L. A. y ANTELMAN, S. M. Electroconvulsive shock: progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of repeated treatment. *Science*, 210:799-801, 1980.
- 14 CREWS, F. T. y SMITH, C. B. Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science*, 202:322-324, 1978.
- 15 DAVIDSON, J., MCLEOD, M., LAW-YONE, B. y LINCOLN, M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 35:639, 1978.
- 16 DE LA FUENTE, J. R. Los nuevos antidepresivos. *Salud Mental*, 4:31-33, 1981.
- 17 DE LA FUENTE, J. R. y ALARCÓN-SEGOVIA, D. Depression expressed in precolumbian Mexican art. *J. Psychiat.*, 137:1095-1098, 1980.
- 18 DELINI-STULA, A. New pharmacological findings in depression. *Psychopathology*, 19(S2):94-102, 1986.
- 19 DEMENT, W. C. Recent studies on the biological rate of rapid eye movement-sleep. *Amer. J. Psychiat.*, 122:404-408, 1965.
- 20 DORIAN, B. y GARFINKEL, P. E. Stress, immunity and illness: a review. *Psychol. Med.*, 17:393-407, 1987.
- 21 EMSLIE, C., ROFFWARG, H. P., RUSH, A. J., WEINBERG, W. A. y PARRIN-FEIJENBAUM, L. Sleep EEG findings in depressed children and adolescents. *Am. J. Psychiat.*, 144:668-670, 1987.
- 22 FARCETT, J. y SCHEFFNER, W. Efficacy in depression: ECT versus antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.*, 22:468-471, 1986.
- 23 FORRAY, C. Mecanismo de acción de los antidepresivos. *Psiquiatría (Mex)* 2:161-177, 1986.
- 24 GILLIN, J. C., WYATT, R. J. y FRAM, D. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacol.* 59:267-272, 1978.
- 25 GLASSMAN, A. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol. Bull.*, 20:272-279, 1984.
- 26 GOODWIN, F. K. y POST, A. M. Brain serotonin, affective illness and antidepressant drugs: cerebrospinal fluid studies with probenecid. *Adv. Biochem. Psychopharma-*

- col. 11:341-355. 1974.
- 27 HOES, M. J. Monoamines in psychiatry: the role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiat Belg.*, 82:287-309. 1982.
- 28 HOLSTOCK-TRACHSLER, E. y ERNST, K. Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopathology*, 19(S2):172-176. 1986.
- 29 IRWIN, M., DANIELS, M., BLOOM, E. T., SMITH, T. L. y WEINER, H. Life events, depressive symptoms, and immune function. *Am. J. Psychiat.*, 144:437-441. 1987.
- 30 KENDALL, R. E. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Brit. Med. Bull.*, 43:499-513. 1987.
- 31 KLEIN, D. F. Endogenomorphic depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 31:447-454. 1974.
- 32 KLIMEK, V. y NIELSEN, M. Chronic treatment with antidepressants decreases the number of [³H]SCH 23390 binding sites in the rat striatum and limbic system. *Eur. J. Pharmacol.*, 139:163-169. 1987.
- 33 KLINE, R. S. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J. Clin. Exp. Psychopath.*, 19(S1):72-78. 1958.
- 34 KNIGHT, G. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness. *Brit. J. Surg.*, 51:114-126. 1964.
- 35 KNIGHT, G. C. Stereotaxic tractotomy in the surgical treatment of mental illness. *J. Neuro Neurosurg. Psychiat.*, 28:304-310. 1965.
- 36 KUHL, A. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiat.*, 115:459-464. 1958.
- 37 KUPFER, D. L., FOSTER, F. G., COBLE, P., MCPORT, R. J. y ULRICH, R. F. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Am. J. Psychiat.*, 135:69-74. 1978.
- 38 KUSTER, D. J., SMITH, D. G. y COOPER, P. A. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiat.*, 138:429-434. 1981.
- 39 KUYER, D. L., LINDH, R. F., CHUR, P. A., JANNOTT, D. R., GURJOTANAL, V. J., DOMAN, J., MATTHEWS, G. y BOMBELLY, V. A. Electroencephalographic sleep of younger depressives. *Arch. Gen. Psychiat.*, 42:806-810. 1985.
- 40 LEWIN, S. Selective leucotomy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 53:732-734. 1960.
- 41 LINDSTROM, K. E. y ISHMAN, A. Anatomical bias of the limbic system concept: A proposed reorientation. *Arch. Neurol.*, 24:17-21. 1971.
- 42 LINDSTROM, K. E. The surgery of affective disorders. A review. *Bol. Estud. Med. Biol. (Mex.)*, 27:213-234. 1972.
- 43 LOPEZ-HERRERA, A. *Cuerpo Humano e Ideología: Las Concepciones de los Antiguos Mexicanos*. UNAM, Mexico, 1984. pp. 197-251.
- 44 LOPEZ, A. y HERNANDEZ, M. A. *Depresión. What we Know*. DHHS Publication. NIMH, EUA. 1984. p. 65.
- 45 LORENZO, A. *Uso e Interpretación del Calendario Azteca*. M. A. Porrúa, Mexico, 1983. pp.
- 46 MANN, J. W. Biogenic amines and depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26:252-262. 1972.
- 47 MULLER, P. H. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 4:407-418. 1952.
- 48 MULLER, P. H. Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Am. J. Med.*, 25:611-626. 1958.
- 49 NAVSARAJAN, M., PEREL, J. M. y MEHEMIN, L. The relationship of plasma imipramine and N-desmethylimipramine to improvement in agoraphobia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 4:36-40. 1984.
- 50 NAVSARAJAN, M., PEREL, J., HUBER, K. y DEALY, R. Trazodone in the treatment of panic disorder an agoraphobia with panic attacks. *Am. J. Psychiatry*, 144:785-787. 1987.
- 51 NEMHAJ, D. L. New contributions from basic science to understanding the effects of monoamine oxidase inhibiting antidepressants. *J. Clin. Psychiat.*, 47:37-43. 1984.
- 52 NAITA, S. J. H. Some neural pathways related to the limbic system. En: Ramey y D. S. O'Doherty (Eds.), *Electrical Studies of the Unanesthetized Brain*. Paul B. Hoeber Inc, N. Y., 1960.
- 53 ORIN, J. y MILLER, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47:419-427. 1954.
- 54 PAVLOV, I. A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 38:725-743. 1937.
- 55 PINHEIRO, P. Hipócrates, Aristoteles, Galeno y la psiquiatría antigua. *Salud Mental*, 2:21-27. 1979.
- 56 PRINCE, P. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM III*. American Psychiatric Association, Masson, Mexico, 1984. pp. 215-235.
- 57 PRINCE, P. Classification of depressive states. *Psychopathology*, 19(S2):12-16. 1986.
- 58 QUINN, E., HIRSH, C. y KLEIN, D. F. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36:749-760. 1979.
- 59 RUMSTADT, V. y FATHALLAH, P. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. *J. Clin. Psychopharmacol. Suppl.*, 1:17-22. 1981.
- 60 SHIBUMON, I. The newer antidepressants: structures, pharmacokinetic, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacol. Bull.*, 20:213-223. 1984.
- 61 SHUMWAY-COOK, E. y SMITH, D. J. Sleep research in affective illness: state of the art circa. *Sleep* 10:199-215.

- 1987.
- 62 REHAKIMIN, J.S. y JENKINS, J.A. Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat. Belg.*, 86:733-743, 1986.
- 63 ROBINS, E., HELZER, J.E., BEISSMAN, M.M., ORVASCHEL, H., CRUICKSHANK, E., BURKE, J.D. y RIGLER, D.A. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch. Gen. Psychiat.*, 41:949-58, 1984.
- 64 ROSENBLATT, S., CHANLEY, J., DE SHOTKA, H. y KAUFMAN, R. Interrelationships between electroshock, the blood-brain barrier, and catecholamines. *J. Neurochem.*, 5:172-176, 1960.
- 65 RIVERA, G. *Locura y Sociedad; Sociología e Historia de la Enfermedad Mental*. Alianza, España, 1974.
- 66 RISHI, A., ERMAN, M.K., GILN, D.E., et al. Polysomnographic findings in recently drug free and clinically remitted depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 43:878-884, 1986.
- 67 SCHIMMELT, J.J. y KETY, S.S. Biogenic amines and emotion. *Science*, 156:21-30, 1967.
- 68 SCHLESNER, M.A., BINKER, G. y SHERMAN, R.M. Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Lancet*, 1:739-741, 1979.
- 69 SCHLESNER, M.A., BINKER, G. y SHERMAN, R.M. Actividad de eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal en la enfermedad depresiva. *Salud Mental*, 4:51-52, 1981.
- 70 SCHREI, E.R., SALTER, P.G. y MILLER, P.L. Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38:89-95, 1981.
- 71 STANFORD, S.C., TAYLOR, S.C. y LITTLE, H.J. Chronic desimipramine treatment prevents the up-regulation of cortical beta-receptors caused by a single dose of benzodiazepine inverse agonist FG-7142. *Europ. J. Pharmacol.*, 139:225-232, 1987.
- 72 STERNER, F. Update on neuroreceptor mechanism and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J. Clin. Psychiat.*, 47(S10):13-20, 1986.
- 73 THIMMING, T.L. y THIMAS, M.R. Depression: medical interface with psychiatry and treatment advances. *J. Clin. Psychiat.*, 47(S10):31-36, 1986.
- 74 THIMMING, T.L. y MAINI, J.D. Use of TEC in the United States in 1975 and 1980. *Am. J. Psychiat.*, 144:557-562, 1987.
- 75 TRINIDAD, F. *Historia de la Ciencia en México. Siglo XII*. CONACYT/Fondo de Cultura Económica, México, 1983, pp. 222-226.
- 76 VIGIL, I. Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Progr. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 7:343-349, 1983.
- 77 VALENTIN, P.I. Motility, behavior and the brain; stereodynamic organization and neural coordinates of behavior. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 107:313-335, 1948.
- 78 ZILBERMAN, G.A. y HENRY, G.W. *History of Medical Psychology*. Norton, New York, 1941, pp.
- 79 ZIMMERMAN, M., DZMIVIZI, V. y PITHIL, B. Prognostic validity of the dexamethasone suppression test: results of a six-month prospective follow-up. *Am. J. Psychiat.*, 144:212-214, 1987.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen el apoyo de Janice Frankowski en la traducción del Resumen.

ACTUALIZACION POR TEMAS

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

Carlos M. Contreras^{1,2}
Ma. Luisa Marván^{1,2}
Carmen Márquez Flores^{1,2}
Leticia Chacón¹
Marco A. Guzmán-Sáenz¹
Alberto Barradas¹
Horacio Lara^{1,2}

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,

* Aprobado parcialmente mediante el convenio entre la Universidad Veracruzana y la Dirección General de Investigación y Superación Académica-SEP (CB9-07-0103).

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-Tlaxiaco, Apto. 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 funcionarían como reservorios de neurotransmisores, es decir, el locus coeruleus, los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y los núcleos del rafe. 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 remedian la apatía y el desinterés, y producen cambios endógenos y una modificación regional de la sensibilidad de receptores. Estas alteraciones se revierten mediante el TAD crónico con tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (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 tiancipromina (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 muncida 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 adenosin 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 muncida 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 impropio 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. Incluso 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 autorreceptor 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 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 (48, 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 (83), 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-HT₂, 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-HT₂ 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 DA₁, 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 DA₁. 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 flurazepam 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 intimidad 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 resulta insuficiente para continuar supliendo funciones, lo que probablemente se relaciona 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 CM: Efecto de la combinación de diversas terapias antidepressivas sobre la actividad unitaria septal de la rata. *Boletín Estud Med Biol (Méx)* 35:188, 1987.
2. AL-KHATIB J M, FUJIWARA M, IWASAKI K, KATAOKA Y, VEKI S: The role of brain catecholamines in the exhibition of muncide induced by nucleus accumbens lesions and the effect of antidepressants in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 28:351-355, 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. ANTKIEWICZ-MICHALUK L, MICHALUK L J, ROKOSZ-PELC A, MARONA-LEWICKA D, VETULANI J: The effect of chronic imipramine and electroconvulsive shock treatment on (3H) DAOLE binding to cortical membranes of rats pretreated with chronic reserpine or 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 28:203-208, 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:(5):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, SMIATOWSKA 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. BLIAK M, SMIALOWSKI 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. *Neuropharmacology*, 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*, 3:1270-1276, 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. In: *Neuroreceptors: Basic and Clinical Aspects*. Wadin 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, PLONTEUX G, SASTRE Y, HERNANDEZ 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 E, 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. *Boletín 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):793-796, 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-HT₂ 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. *Electroencephalogr 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, SOMOGYI 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 serotonergic receptors in the rat CNS. *Neuropharmacology*, 23:1511-1520, 1984.
 47. DIAZ J L: ¿Como 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. DUDAN 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*, 234:402-409, 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 M S, 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*, 3:57-59, 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 Psychiatr Scand*, 82:287-309, 1982.
 66. HOLSBOER-TRACHSLER E, ERNST K: Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopharmacology*, 19(s2):172-176, 1986.
 67. HOROVITZ Z P: Psychoactive drugs and limbic system of the brain. *Psychosom*, 6:281-288, 1965.
 68. HOROVITZ Z P: Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiazene 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, COVYAN W M: The entorhinal cortex of the monkey. III. Subcortical afferents. *J Comp Neurol*, 264:396-408, 1987.
 73. JANCZAR 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, OYAWA 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 Embryol*, 189:41-44, 1984.
 90. KRAUSE W, KUHNE G, MATTHES H: Pharmacokinetics of the antidepressant rolipram in healthy volunt-

- 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. Desmethylimipramine (DMI) counteracts learned helplessness in rats. *Psychopharmacology*, 65:207-208, 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 noradrenergic 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*, 158:195-205, 1988.
 97. MANEY H, PERICIC D. Effects of the potential antidepressant dihydroberberosine 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 antidepressivas 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*, 29:1921-1926, 1981.
 106. MOUSSEAU D D, GREENSHAW A J. Chronic effects of clomipramine and corydine 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 indoleamine 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 Physiol*, 47:419-427, 1954.
 113. ONTENIENTE E, TAGO H, KIMURA M, MAEDA T. Distribution of gamma-aminobutyric 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*, 63:26-33, 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, KOSTOMSKI W. The effects of antidepressants and electroconvulsive shocks on the functioning of the mesoimbic dopaminergic system: a behavioral study. *Eur J Pharmacol*, 135:389-396, 1987.
 122. PORSOULT 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, 1976.
 123. POTTER W Z, SCHEININ M, GOLDEN R N, RUDORFER M V, CONDRY R W, CALIL HM, ROSS R J, LINNOLA 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 mianserin 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*, 66:733-743, 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*, 410:79-82, 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. In: *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. WIRTSCHAFTER 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.

Action of Antidepressants on the Septal Nuclei of the Rat

CARLOS M. CONTRERAS, VERÓNICA ALCALÁ-HERRERA
AND MARÍA LUISA MARVÁN

*Departamento de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas
UNAM, Coyoacán 04510 D.F., México*

Received 19 February 1988

CONTRERAS, C. M., V. ALCALÁ-HERRERA AND M. L. MARVÁN. *Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat*. *PHYSIOL BEHAV* 46(5): 793-798, 1989. — Studies on neuronal firing have shown a decrease in frequency of firing in structures not directly related to emotional processes. However, studies of the hippocampus have shown increases in firing rate. Other limbic structures not yet explored in regard to the action of antidepressants include the septal nuclei. The present work describes a common effect of various therapeutic antidepressant models. Extracellular unit recordings were obtained from the septal nuclei of rats exposed to different acute treatments: clomipramine, isocarboxazid, trazodone, sleep deprivation, and electroshock. Frequencies and firing intervals were analyzed. After treatment, an increase in firing frequency in cells of the dorsolateral septal nucleus was found. This supports the hypothesis that brain structures related to the phenomenon of self-stimulation participate in the mechanism of antidepressant treatments.

Septal nuclei Antidepressants Clomipramine Electroshock Sleep deprivation Isocarboxazid Trazodone

A reduction in neuronal firing has been reported in cerebellar Purkinje cells (7), raphe nucleus (9,34) and locus coeruleus (28) after administration of monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants. However, the firing rate of a limbic structure, i.e., the hippocampus, increases after antidepressant treatment (19), which suggests different actions of antidepressants on limbic and extralimbic structures.

The septal nuclei are limbic structures anatomically related to the hippocampus. Lateral septal nuclei receive fibers which stem from portions of the hippocampus (fields CA1 and CA3), which are in turn related to the medial forebrain bundle and amygdaloid complex, among other structures (36). A dysfunction in the amygdala and hippocampus has been involved in depression (17), muncide in rats is inhibited by lesions in the amygdala and also by local injection of imipramine in the centromedial nucleus of the amygdala (18). Also, muncide is diminished by local application of precursors of serotonin, as well as some antidepressant drugs in septum, hypothalamus and basolateral amygdala (25). Also, the reduction in locomotor activity after lesions in the amygdaloid nuclei increases by imipramine injection, and the drug injections also attenuate irritability in rats with septal lesions (14,15). Thus, the antidepressant drug may act simultaneously in several limbic nuclei.

It has long been known that self-stimulation occurs in the septal nuclei (29). However, the same phenomenon in the lateral hypothalamus is modified by long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors (2), suggesting a relationship between the cerebral nuclei yielded for intracranial self-stimulation with the action of antidepressant drugs (22). Thus, the brain structures in which self-stimulation occurs may be a target in exploring the actions of antidepressants from an electrophysiological point

of view.

The aim of this study was to explore the effects of several antidepressant treatments on the single unit extracellular activity of the septal nuclei.

METHOD

Male Wistar rats were used (average weight = 300 g). Food and water were supplied ad lib under an artificial 12:12-hr dark-light cycle. Nine groups were formed and each received one treatment. The first three groups were administered trazodone (0.70-2.80 mg/kg, IP; N = 13 rats), isocarboxazid (0.21-1.60 mg/kg, PO; N = 12) and clomipramine (0.31-2.50 mg/kg, IP; N = 24), respectively. The selection of these doses was purely based on an extrapolation of the corresponding low range doses for the treatment of depressed patients. No consideration was given for metabolic differences between species. This part of the study served for the selection of one dose for each drug, which produced constant effects, and comparisons were done with the control group receiving an equivalent volume, by similar route of administration of saline. In the other three groups, the studies of the actions of drugs were replicated at the selected doses. The next group received electroshock once (EC), and the last group was deprived of sleep for 24 hr.

Sleep deprivation was accomplished in an acrylic box fitted with two wires strung across the floor leaving a space of 6 cm between the floor and the wires. This space was filled with water to a level just below the wires. Inside the box, food and drink were freely available (21). Electroencephalographic recordings for sleep-wakefulness activity were not taken.

TABLE 1
ACTION OF DRUGS TESTED AT DIFFERENT DOSES ON FIRING FREQUENCIES IN TOTAL
RECORDED CELLS

Clomipramine		Isocarboxazid		Trazodone	
0.31 mg/kg n=53	2.98 ± 0.37*	0.21 mg/kg n=29	1.65 ± 0.27	0.70 mg/kg n=42	3.86 ± 0.41*
1.25 mg/kg n=104	3.30 ± 0.26*	0.42 mg/kg n=29	2.46 ± 0.38*	1.40 mg/kg n=54	6.20 ± 0.56**
2.50 mg/kg n=88	2.92 ± 0.31*	1.60 mg/kg n=56	3.05 ± 0.54**	2.80 mg/kg n=31	3.97 ± 1.11*

All of the tested drugs produced an increase of firing with respect to the saline group (1.41 ± 1.10; n=231). The increase of firing for clomipramine was statistically significant at $p < 0.001$, $F(3,472) = 49.10$; isocarboxazid, $p < 0.001$, $F(3,342) = 55.91$; and $p < 0.001$ for trazodone, $F(3,354) = 57.33$, with respect to saline * $p < 0.001$; ** $p < 0.001$, comparison between doses (protected *t*-test).

For the ES condition, electrodes were inserted in the auditory meatuses. Square pulses of 1.0 msec duration and frequency of 100 Hz were administered. The current applied averaged 50 μ A. The duration of the stimulus train was limited by the hyperextension of the legs, which was taken as a criterion for onset of seizure.

Before stereotaxic surgery, and for the development of the experiment itself, the animals were anaesthetized with ethylcarbamide (urethane; 100 mg/100 g of weight, IP). Rats receiving any of the drug treatments were injected with urethane 30 minutes after administration of the antidepressant. For the EC group, urethane was given after the rat stood upright, approximately 15 min after seizure. Sleep-deprived rats were injected with urethane after the 24 hr of sleep deprivation. Recordings began about 90 min after urethane injection.

Extracellular single unit recordings were made with stainless steel microelectrodes, sharpened electrolytically. Tip diameter was approximately 4 μ m, and electrical resistance was 5 M Ω . Changes in septal neuronal firing frequency were assessed each second by means of an electronic counter, and a personal micro-computer was used to analyze intervals of firing.

Firing frequencies of the neurons recorded in each experiment were analyzed to obtain average frequencies. Each recorded cell was grouped according to the stereotaxic path followed by the electrode: the corpus callosum (cc) and cingulate gyrus (cg), lateral septal nucleus dorsal, and lateral septal intermediate nucleus, and eventually septo fimbrialis nucleus (SF1) (30). Results obtained from recordings in lateral septal nuclei were grouped (LSN). At the end of the recording two marks were made by electrocoagulation, at the highest and lowest recorded cell height. Immediately thereafter, animals were sacrificed and perfused with formaline (40%) by left ventricular injection. The recording site was later verified histologically using a rapid procedure (16).

The results were analyzed by total recorded cells taking into account the kind of treatment, the nuclei recorded and, finally, according to the treatment/recording site interaction. The statistical test used was the analysis of variance as well as Student's *t*-test. Post hoc analysis applied was protected *t*-test.

RESULTS

A total of 585 cells were recorded and these were distributed among the groups as follows: 204 control (N=20 rats), 167 clomipramine (N=10), 56 isocarboxazid (N=5), 54 trazodone (N=5), 53 electroshock (N=5), and 51 sleep deprivation (N=4).

Dose-related effects appeared on firing mean rate with all of the

pharmacological treatments (Table 1) being the common effect of an increase in the firing frequencies of the recorded cells. The maximal and constant effects occurred after a dose of 1.4 mg/kg for trazodone, 1.25 mg/kg clomipramine, and 0.84 mg/kg isocarboxazid after which no further increases in frequencies were observed.

Treatments

Regardless of nuclei or bundle recorded, all cells from the control group fired at a relatively low rate (Table 2). These frequencies increased with all of the treatments. Among the different drug treatments, isocarboxazid (0.84 mg/kg) produced a significant increase in firing, and clomipramine (1.25 mg/kg) generated a similar effect. In both cases the increase in firing rates was statistically significant at $p < 0.05$, compared to the control group. There were, however, no statistical differences between clomipramine and isocarboxazid treatments. Of the drug treatments, trazodone (1.40 mg/kg) produced the most marked effect being significantly greater than the control group ($p < 0.001$) as

TABLE 2
TREATMENTS PRODUCED RANGED EFFECTS ON FIRING RATE

Control	1.74 ± 0.09 n=204
Is	3.05 ± 0.54* n=56
Cl	3.30 ± 0.26* n=167
Tz	6.20 ± 0.56* n=54
EC	6.55 ± 0.65* n=53
SD	3.83 ± 0.43* n=51

As compared to control group, any one of the treatments produced a significant increase, $F(5,453) = 18.04$, $p < 0.001$, in firing frequencies for total sample of recorded cells. Isocarboxazid, sleep deprivation, and clomipramine produced similar effects, whereas the highest effects appeared after trazodone and EC. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ (protected *t*-test). Control: control; Is: isocarboxazid; Cl: clomipramine; Tz: trazodone; EC: electroshock; SD: sleep deprivation.

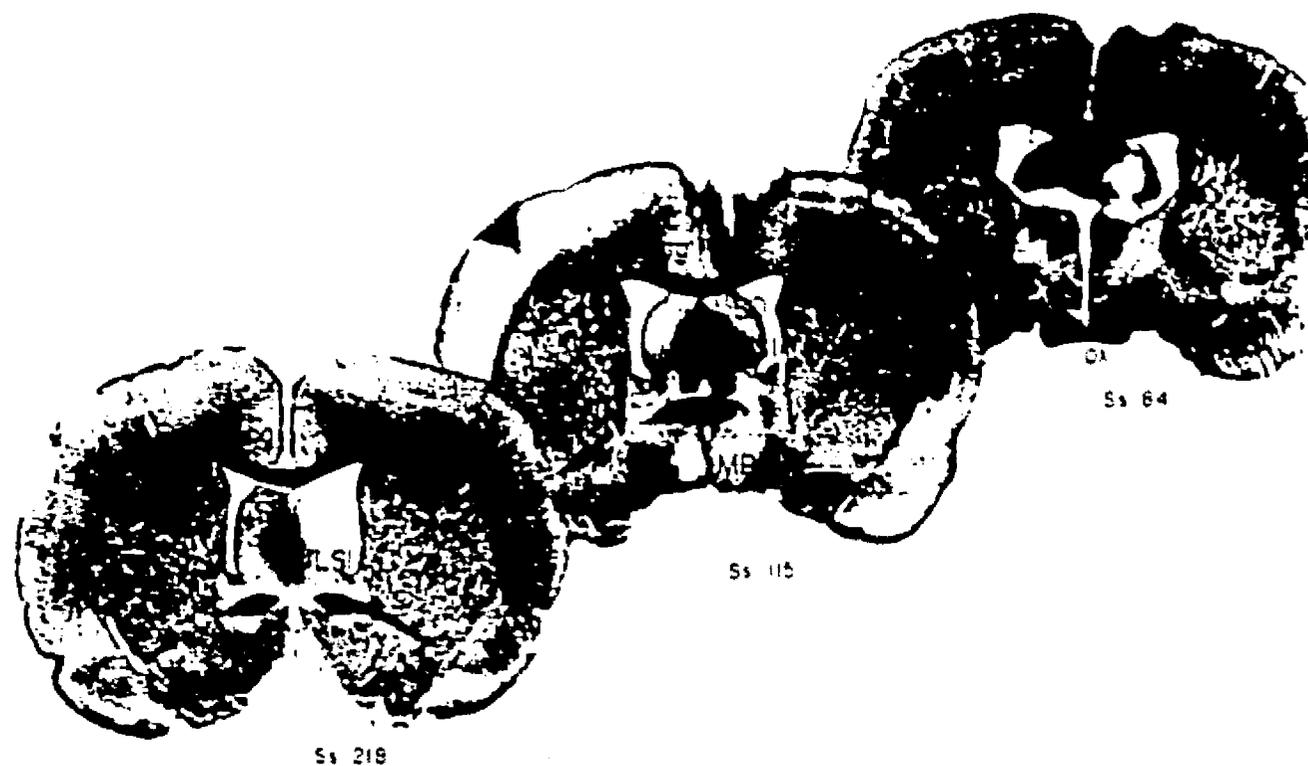


FIG. 1. Samples of histological control from recorded areas. Abbreviations: cc: corpus callosum; cg: cingulum; LSN: lateral septal nucleus dorsal; LSI: lateral septal nucleus intermediate; SFI: septo-fimbrial nucleus.

well as the other drug treatments ($p < 0.05$). In examining the nondrug treatments, sleep deprivation (24 hours) produced actions similar to clomipramine, whereas EC (applied once) produced effects comparable to those caused by the administration of trazodone, as indicated by similar reached frequencies after treatments. The levels of significance were $p < 0.05$ with respect to the control group for sleep deprivation and $p < 0.001$ for EC.

Structures

Histological control verified the path of electrodes (Fig. 1). Thus, regarding the analysis of firing and taking into account the path of the electrode, in the cells recorded from corpus callosum (cc) and the cingulate gyrus (cg), there were similar rates of firing as in cells of the LSN (Table 3). After treatments the frequencies of firing increased in the two recorded sites. Once again, the differences between structures were not significant, but the comparison between control and the drug-treated groups gave a significance of $p < 0.01$ for cc and cg, and $p < 0.001$ for LSN.

Treatments and Structures

The treatments which produced intermediate firing frequencies in the corpus callosum and cingulum were isocarboxazid and clomipramine (Fig. 2). Trazodone, sleep deprivation and electroshock produced the largest values. Thus, the comparison

between treatments gave a significance of $p < 0.001$. The post hoc analysis (protected *t*-test) showed no differences between controls, isocarboxazid, clomipramine, and sleep deprivation. The increase in firing rates after trazodone treatment reached a level of significance of $p < 0.05$, and electroshock $p < 0.001$ with respect to controls.

In the cells of the LSN nucleus, trazodone and electroshock produced the greatest firing frequencies ($p < 0.001$). Clomipramine, isocarboxazid, and sleep deprivation provoked lesser, but still

TABLE 3
ACTION OF TREATMENTS ON FIRING FREQUENCIES OF
RECORDED SITES

	cc, cg	LSN
Control	2.02 ± 0.55 n=41	1.67 ± 0.17 n=163
Treatments	4.79 ± 0.43 n=62	4.28 ± 0.17 n=299

There were no differences between the changes in firing related to the recorded sites, but the increases of firing resulted statistically significant with respect to control values (for cc: $n(98) = 3.25$, $p < 0.01$, as well as LSN: $n(98) = 6.41$, $p < 0.001$).

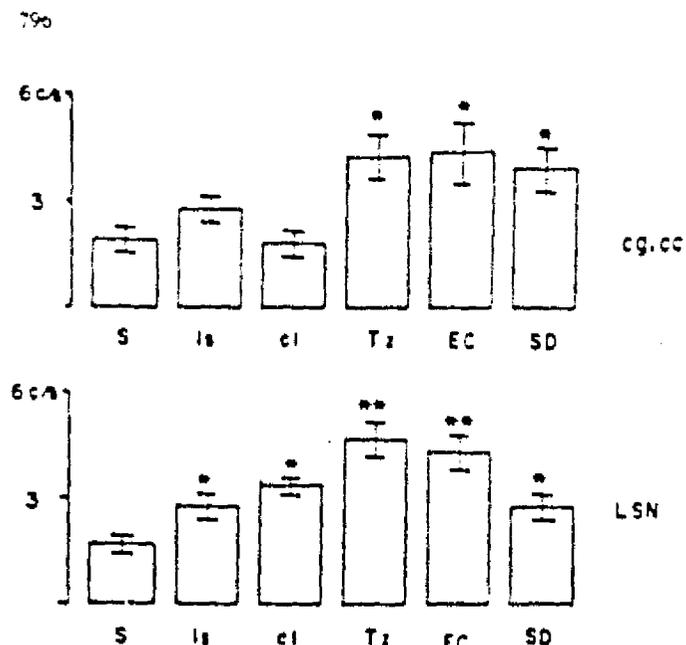


FIG. 2. Mean frequencies (\pm SE) of firing after treatments. The treatments produced different effects on cingulate gyrus (cg) and corpus callosum (cc), $F(5,94) = 5.03$, $p < 0.05$, being trazodone, electroshock and sleep deprivation the treatments in which a significant increase in firing frequency (ordinate) was found. In the lateral septal nuclei (LSN) all of the treatments increased the frequencies of firing, $F(5,353) = 13.99$, $p < 0.001$. S: control; Is: isocarboxazid; cl: clomipramine; Tz: trazodone; SD: sleep deprivation; EC: electroshock. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, protected *t*-test.

significantly greater firing rates ($p < 0.01$) compared to recorded cells in the control group. Finally, in the unit recordings of the SFi nucleus, nonsignificant results appeared compared to control cells regardless of the treatment.

Intervals of Firing

All of the frequency changes were corroborated by means of an analysis of firing intervals (Fig. 3). The cells of the LSN in rats of the control group showed a characteristic firing pattern of long intervals. The intervals between firings were reduced with any one of the treatments. Trazodone and electroshock were the most effective in producing this result. Isocarboxazid and sleep deprivation gave similar and the smallest changes in interval analysis; clomipramine was intermediate.

DISCUSSION

In this work, clomipramine was used as a typical tricyclic antidepressant (5), isocarboxazid (4) as an MAOI, trazodone as a new antidepressant (27), electroshock because of its current use (8, 13, 38), and sleep deprivation because some beneficial effects have been reported (12, 33, 39). The results show that acute administration of any of the antidepressant treatments provokes an increase in excitability at least in cc, cg and LSN nucleus. These data, therefore, indicate the existence of a common action of the tested drugs. The relevance of these findings lies in the fact that the therapeutic drugs employed in this study have different

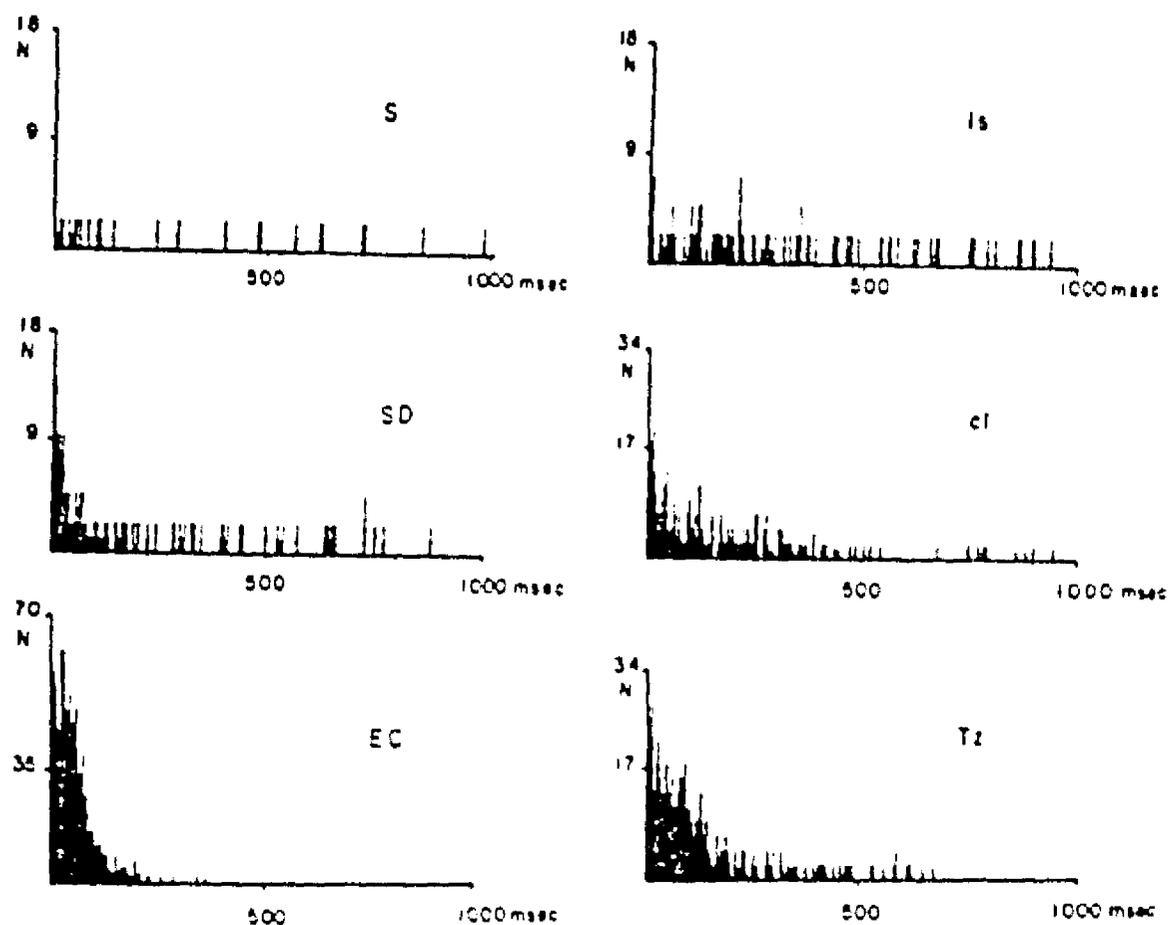


FIG. 3. Interval distribution histograms for the different treatments. Each one represents a sample of a neuron recorded in LSD. Note the low rate of firing in the control sample, the increase of recorded events and the appearance of small intervals of firing after treatments. (Abbreviations as in Fig. 2.)

chemical structures. Furthermore, the actions of sleep deprivation and electroshock are similar to that found with the pharmacological treatments.

Several neurotransmitters are involved in the mechanism of action of antidepressants (1, 4, 5). The most important noradrenergic pathway enters the septal area from the dorsal portion of the locus coeruleus (26); likewise, an innervation from the ventral noradrenergic fasciculus has also been described (20). Serotonin is widely distributed in septal nuclei (24), while the most important cholinergic pathway is related to the hippocampus (6). Thus, the septum is a structure into which several neurotransmitter systems converge. Therefore, a multiple receptor system may be expected, which may, in turn, explain the similarity of results found, regardless of chemical structure of drugs or nondrug treatment.

A distinct sensibility of cells of this area to different treatments must be emphasized. In fact, trazodone, electroshock and sleep deprivation exerted the same action on registered bundles, which may be interpreted as an unspecific action of these treatments. The observed increase in firing might reflect a generalized action. In fact, one undesirable effect of trazodone is the increased susceptibility to seizures, occurring in patients with a seizure history (32), while sleep deprivation has a similar action on the convulsive threshold (31). Thus, the increase of firing in units recorded from cg and cc after trazodone treatment and sleep deprivation may reflect a generalized increase in excitability. On the other hand,

recordings in LSN after any one of the treatments showed differences in both control cells and between treatments, which in turn indicates specific action of treatments on lateral septal nuclei. However, the greater potency of trazodone and electroshock in producing an increase of firing in LSN, with respect to isocarboxazid, clomipramine or sleep deprivation must be emphasized.

It has been proposed that antidepressants achieve their mechanism of action by affecting the sensitivity of presynaptic receptors as the course of treatment progresses (3, 10, 23, 35). Regarding the new antidepressants, the action on synaptic receptors is controversial (11, 37). However, the participation of various interconnected structures in the mechanism of action of antidepressants is conclusive. Hence, the increased excitability found in the LSN nucleus may reflect the consequence of the effects of antidepressants not only on septal nuclei, but on other anatomically related limbic structures.

In conclusion, some drugs and models of antidepressant therapies produce an increased firing in the septal nuclei (mainly in the LSN) of the rat, which may be one of the postsynaptic elements involved in the mechanism of action of antidepressants.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Ms Janice Frankowski and Ms Isabel Pérez Montfort for revising and editing the manuscript.

REFERENCES

1. Aghajanian, G. K., Wang, R. Y. Fisiología y farmacología de las neuronas serotoninérgicas centrales. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K. F., eds. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. España, ESPAXS, 1982:211-224.
2. Aulakh, C. S., Cohen, R. M., Pradhan, S. N., Murray, D. L. Self-stimulation responses are altered following long-term but not short-term treatment with corydine. *Brain Res.* 270:383-386, 1983.
3. Atarod, J., Whitby, L. G., Herrung, G. Effect of psychoactive drugs on the uptake of ³H-norepinephrine by tissues. *Science* 133:383-384, 1961.
4. Baldessarini, R. J. Treatment of depression by altering monoamine metabolism: precursors and metabolite inhibitors. *Psychopharmacol. Bull.* 20:224-239, 1984.
5. Baldessarini, R. J. Las bases biológicas de la depresión y su tratamiento. La Prensa Médica Mexicana, México, 1986.
6. Bird, S. J., Aghajanian, G. K. The cholinergic pharmacology of hippocampal pyramidal cells: A micro-iontophoretic study. *Neuropharmacology* 15:273-282, 1976.
7. Bloom, F. E., Rogers, J., Schulman, J. A., Schultz, J., Sigman, G. R. Receptor plasticity: inferential changes after chronic treatment with lithium, desmethylimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. In: Usdin, E., Bunney, W. E., Davis, J. M., eds. Neuroreceptors: Basic and clinical aspects. New York: John Wiley & Sons, 1981:37-54.
8. Bradton, S. Efficacy in depression: controlled trials. *Psychopharmacol. Bull.* 22:465-468, 1986.
9. Bramwell, G. J. Effect of imipramine in unit activity in midbrain nuclei of rats. *Br. J. Pharmacol.* 44:345-346, 1972.
10. Crews, F. T., Smith, C. B. Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science* 202:322-324, 1978.
11. Debon-Stula, A. New pharmacological findings in depression. *Psychoneurology* 19:52-94-102, 1986.
12. Faronchi, E. Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Res.* 5:277-283, 1981.
13. Fawcett, J., Schermer, W. Efficacy in depression: ECT versus antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 22:468-471, 1986.
14. Fenuelle, A. R., Aumentie, M. H., Horovitz, Z. P. Acute and chronic effects of imipramine and its desmethyl analog in normal rats and in rats with lesions in the amygdala or septal area. *Fed. Proc.* 22:569, 1963.
15. Fenuelle, A. R., Aumentie, M. H., Horovitz, Z. P., Uzen, E. M., Murray, M. I. Acute and chronic effects of imipramine and desmethylimipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdalae. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 151:170-179, 1964.
16. Guzmán-Flores, C., Alcaraz, M., Fernández-Guardiola, A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bot. Inst. Estud. Med. Biol.* 16:29-31, 1958.
17. Horovitz, Z. P. Psychoactive drugs and limbic system of the brain. *Psychosom. Med.* 6:281-286, 1965.
18. Horovitz, Z. P. Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (tizanone and imipramine). *Rev. Adv. Biol. Psychiat.* 8:21-31, 1966.
19. Huang, Y. H. Net effect of acute administration of clomipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Sci.* 25:739-746, 1979.
20. Jacobowitz, D. M. Vías monoaminérgicas en el sistema nervioso central. In: Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K. F., eds. Psicofarmacología. A los 30 años de progreso. España, ESPAXS, 1982:159-170.
21. Jouvet, D., Vimont, P., Delorme, F., Jouvet, M. Étude de la privation sélective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. *CR Soc. Biol. (Paris)* 158:756-759, 1964.
22. Klein, D. F. Endogenous morphic depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 31:447-454, 1974.
23. Klimek, V., Nielsen, M. Chronic treatment with antidepressants decreases the number of [³H]SCH 23390 binding sites in the rat striatum and limbic system. *Eur. J. Pharmacol.* 139:163-169, 1987.
24. Kohler, 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.
25. Kuizumi, A. S. Muncical block produced by 5-hydroxytryptophan and various drugs. *Life Sci.* 7:125-126, 1968.
26. Lindvall, O., Björklund, A. Dopamine- and norepinephrine-containing neuron systems: Their anatomy in the rat brain. In: Emson, P. C., ed. Chemical neuroanatomy. New York: Raven Press, 1983:255-279.
27. Lydrard, R. B., Potash, A. L. C., Gold, S. M. Speed of onset of action of the new antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 20:258-271, 1984.
28. Nyback, H. V., Walters, J. R., Aghajanian, G. K. Tricyclic antidepressant effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 32:302-312, 1975.
29. Olds, J., Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp.*

- Physiol. Psychol. 47:419-427, 1954.
30. Paxinos, G.; Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press; 1982.
 31. Fran, K. L.; Mattson, R. H.; Weikers, N. J.; Williams, R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 24:11, 1968.
 32. Robinson, D. S. Adverse reactions, toxicities, and drug interactions of newer antidepressants: anticholinergic, sedative and other side effects. *Psychopharmacol. Bull.* 20:280-290; 1984.
 33. Roy-Byrne, P. P.; Uhde, T. W.; Post, R. M. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 43:895-899; 1986.
 34. Sheard, M. H.; Zolovick, A.; Aghajanian, G. K. Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Res.* 43:690-694; 1972.
 35. Stanford, S. C.; Taylor, S. C.; Little, H. J. Chronic desimpramine treatment prevents the up-regulation of cortical beta-receptors caused by a single dose of benzodiazepine inverse agonist FG 7142. *Eur. J. Pharmacol.* 129:225-232; 1987.
 36. Swanson, L. W.; Cowan, W. M. The connections of the septal nuclei: in the rat. *J. Comp. Neurol.* 186:621-656; 1979.
 37. Thompson, T. L.; Thomas, M. R. Depression: medical interface with psychiatry and treatment advances. *J. Clin. Psychiatry.* 47(S10):31-36; 1986.
 38. Thompson, J. W.; Blaine, J. D. Use of TEC in the United States in 1975 and 1980. *Am. J. Psychiatry.* 144:557-562; 1987.
 39. Vogel, G. Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Prog. Neurol. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 7:343-349; 1983.

Editor-in-Chief

MATTHEW J. WAYNER
Division of Life Sciences
The University of Texas at San Antonio
San Antonio, Texas 78285

TEL.: (512) 691-4451
FAX: (512) 691-4510
BITNET: EDITOFF@UTSAVMI

07/14/90

DR. CARLOS M. CONTRERAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES
BIOLOGICAS
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
P. O. BOX 320
XALAPA
VERACRUZ
MEXICO

RE: Manuscript # P&B8924

CHRONIC CLOMIPRAMINE INCREASES FIRING RATE IN THE LATERAL SEPTAL
NUCLEI OF THE RAT

Volume 48, Number 4 , OCTOBER 1990

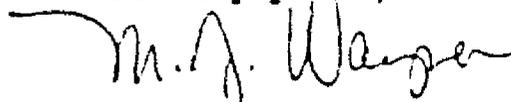
Dear DR. CONTRERAS,

This letter will acknowledge receipt of your revised manuscript.

I believe that you have revised your manuscript adequately and we will be able to publish it in its present form.

We will complete the editorial processing and forward your manuscript to our typesetter for scheduled publication in the Journal as indicated above. Minor changes, abbreviations, etc., will be made by our copy editor and you will be able to check them at the time you receive proof.

Cordially yours,



MATTHEW J. WAYNER
Blumberg Professor
of Life Sciences
FAX (512)691-4510

cc: referees



PERGAMON
PRESS

Journal of Physiology and Behavior • San Antonio, Texas • 1990

CHRONIC CLOMIPRAMINE INCREASE FIRING RATE IN
LATERAL SEPTAL NUCLEI OF THE RAT.

Carlos M. Contreras, Ma. Luisa Marván,
Veronica Alcala-Herrera and Marco A. Guzmán-Saenz

Depto. de Fisiología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

and

Laboratorio de Neurofarmacología
Centro de Investigaciones Biológicas
Universidad Veracruzana

MEXICO

Requests for reprints should be sent to Dr. Carlos
M. Contreras. Centro de Investigaciones Biológicas,
Universidad Veracruzana. Apdo. Postal 320, Xalapa, Ver.
México.

Running head: Clomipramine and septal nuclei

Clomipramine and septal nuclei

Abstract

CONTRERAS, C.M., M.L. MARVAN, V. ALCALA-HERRERA AND M.A. GUZMAN-SAENZ. Chronic clomipramine increases firing rate in the lateral septal nuclei of the rat. *PHYSIOL. BEHAV.* A single dosage of several antidepressants produces an increased rate of firing in lateral septal nuclei of the rat. The objective of the present study was to clarify the long-term treatment action of clomipramine on the septal nuclei of the rat. A progressive increase of firing rate appeared after long-term treatment with clomipramine (1.25 mg/kg, IP; twice a day, for 25 days). The most noticeable firing increase occurred in the lateral septal nuclei, which primarily receive serotonergic innervation. Irregular changes occurred in the corpus callosum and cingulum. Finally, in other poorly innervated serotonergic septal regions, the treatment lacked effects. This suggested that the action of clomipramine was primarily due to interaction with the serotonergic system.

Key words: Tricyclic antidepressants, Septal nuclei.

Depression, Serotonin, Clomipramine.

Clomipramine and septal nuclei

3

Introduction

Among other limbic structures, lateral septal nuclei are involved in the action mechanism of antidepressant treatments. In septal nuclei, the glucose metabolism changes as antidepressant treatment progresses [11]. Besides, a high binding of the antidepressant rolipram appears in lateral septal nucleus in vitro as well as in vivo autoradiographic mappings [17].

Long-term treatment with antidepressant drugs affects the functioning of several neurotransmitters [9]. These combined actions on neurotransmitters [12], lead to changes in the synaptic receptors sensitivity [5,6,23,28]. All these sequences are reflected by changes in the neuronal firing rate. The firing rate of hippocampal neurons changes as long-term treatment progresses [10,14,15,27]. The hippocampus is connected with the septal nuclei [30]. Thus, the neuronal firing of septal nuclei may also be modified by treatment with antidepressants. Certainly, following various antidepressants acutely delivered, firing rate increases in the lateral septal nuclei of the rat [7]. Therefore, the present study employed systemic long-term administration of clomipramine. The aim consisted in examining the effects of this treatment on

Clomipramine and septal nuclei

4

extracellular recording taken from the septal nuclei of the rat.

Material and Methods

A total of 115 male Wistar rats, weighing 300 g were used in this series of experiments. Animals were kept 5 to a cage, with a light/dark cycle of 12 hours and 12 hours, with food and water ad libitum. One control group received saline injections (0.15 ml, IP), twice a day, for 25 days (N=16). Another non treated group served as control (N=29). Chronic doses of clomipramine (1.25 mg/kg, IP; CIBA) were administered according to a previous study [7]. Treated groups underwent different schedules. One group received a single acute dose (N=14) of clomipramine. Chronic groups received two daily doses of clomipramine at twelve hour interval. Five groups of rats were formed according to the treatment duration. Results were grouped by recordings taken from 2 to 5 (N=10), 6 to 10 (N=11), 11 to 15 (N=13), 16 to 20 (N=11), and 21 to 25 (N=11) days of treatment.

For recordings, rats were anaesthetized with urethane (ethylcarbamide: 100 mg/100 gr of weight; IP, SIGMA). The animal was mounted in a stereotaxic apparatus and a burr hole

Clozapine and septal nuclei

5

was drilled with its center at 0.5 mm lateral to the side of the bregma suture [21]. Continuous infiltration of lidocaine (2%) was done on surgical wounds, and in pressure points of stereotaxic instrument. For recording, a stainless steel microelectrode (resistance: 1 M Ω ; tip size 4 μ m) was lowered into the brain by a hydraulic microdrive.

For depth of recordings, the zero reference was the contact with the surface of the cerebral cortex. This procedure outlined three groups of recorded cells. The first group included the recordings taken from between 2.5 to 3.0 mm below the cerebral cortex. Stereotaxic coordinates and histological control identified the cingulum and corpus callosum. The second group involved those from 3.0 to 4.0 mm, i.e., mainly the dorsal portion of the lateral septal nucleus. The third and last group made up from 4.0 to 5.0 mm below the cortex, which corresponded to the intermediate portion of the lateral septal nucleus. In another experimental set the microelectrode recorded the septo fimbrialis nuclei cells.

Recordings were done with a Grass, P15 preamplifier (bandwidth filters: 3 KHz, 300 Hz; gain X 1000). The output was then connected to a window-amplifier circuit, delivering fixed pulse size. This device allowed spike selection when

Clomipramine and septal nuclei

6

more than a single neuron was recorded. Signals coming from the preamplifier, and the window-amplifier were monitored in an oscilloscope (Tektronix; Mod. 5111A). Simultaneously, the fixed-sized pulse was delivered to an audio-monitor, a counter, and a PC computer. Frequencies of firing were measured by an electronic digital counter (General Radio) every second, during 50 sec. Recordings were also taped. Finally, a specially designed software, performed histograms of intervals. Throughout the experiment the occipital EEG, and the EKG were recorded on a polygraph (Grass, Mod. 8).

Marks left by direct current (10 mAmps; 30 sec) demonstrated the first and the last recorded points. Brain perfusion (40% formaldehyde) was done by cardiac approach. Verification of the placement of electrodes was achieved by using a rapid procedure [13] and Nissl staining was done on some of the brains (Fig. 1).

Insert Figure 1 about here

Analysis of results first included all registered neurons regardless of recorded nuclei. However, those obtained from control, and treated rats formed separate groups. Later, the

Clomipramine and septal nuclei

7

analysis parceled days of treatment and recorded nuclei. The statistical test used the paired t test, the two-way factorial analysis of variance, and the protected t test [33].

Results

The total number of recordings included 1,255 cells. 470 belonged to the control groups (239, non treatment and 231, saline). From rats submitted to long-term treatment with clomipramine, 785 recordings were accomplished. In the control groups, the frequency for all of the recorded cells averaged 2.41 ± 0.17 c/s (mean \pm S.E.M.). In the clomipramine-treated group the average frequency resulted significantly increased ($p < 0.05$) to 3.98 ± 0.17 c/s. Similar values appeared following 1 to 15 days of treatment. This enhanced firing rate was still more pronounced and statistically significant (5.49 ± 0.38 c/s: $p < 0.001$) after 15 days of clomipramine treatment.

The parceled analysis showed different actions of clomipramine depending on the recorded places. An irregular but still significant increase of firing in corpus callosum and cingulum followed clomipramine treatment ($F:6,158=4.33$ $p < 0.01$). However, the post hoc analysis showed significant changes ($p < 0.05$) on days 5, 10 and 25 of treatment (Fig. 2).

Clomipramine and septal nuclei

8

The firing rate in the dorsal portion of the lateral septal nucleus increased continuously as treatment progressed. After two weeks of treatment the highest rates of firing ($F:6,409=14.42$ $p < 0.001$) appeared in this nucleus. The increase of firing rate in lateral septal nucleus resulted still more pronounced after 15 days of treatment ($p < 0.05$). Firing frequencies in the intermediate portion of the lateral septal nucleus also increased significantly ($F:6,436=8.50$ $p < 0.001$) after acute treatment. However, no further significant increases in frequencies occurred. At last, the mean firing rate within septo fimbrialis nuclei was 2.37 ± 0.54 in rats treated with saline. Neither acute, nor long-term treatment with clomipramine significantly changed firing frequencies in this nuclei.

Insert Figures 2, and 3 about here

The interval distribution histograms corroborated the previously observed changes in frequencies of firing. In the recordings from control and saline groups, the neurons fired with long intervals, while the intervals of firing became shorter as treatment progressed. Bimodal histograms clustering 200 and 750 msec, commonly appeared after 7 days of treatment with clomipramine, and as treatment progressed the histograms

Clomipramine and septal nuclei

9

clustered around 125 msec (Fig. 3).

Discussion

Long-term administration of clomipramine produced an increased firing rate on the lateral septal area, more pronounced after 15 days of treatment. A concurrence with the time elapsed and the appearance of clinical actions arises.

There is a disproportion between the dose of antidepressants employed in testing experimental models of depression, and those clinically used [26]. Commonly, the used doses of tricyclics are greater than 10 mg/kg in testing some models of depression in monkeys [29]. Similar amounts are also used in other models using rats [16,20,22]. It is noteworthy that the dose of clomipramine used in the present experiment (1.25 mg/kg, twice daily) is similar to the lowest dose employed in the depressed patient.

The lateral septal nuclei, receive endings coming from the dorsal raphe nucleus through the ascendent serotonergic pathway [18,31]. Namely, clomipramine, is a tertiary antidepressant with high affinity for the serotonergic system [8]. Thereby, several tricyclics, including clomipramine (1 mg/kg), produce a decrease

Clomipramine and septal nuclei

10

in the firing of raphe nuclei neurons [4,25]. However, this effect of antidepressants vanishes following long-term treatment [3]. Similar doses of clomipramine reduce muricide induced by lesions in the serotonergic pathway [19] in rats. Thus, 1 mg/kg of clomipramine acts mainly in serotonergic system.

Serotonin may produce different actions. Among other structures, this neurotransmitter produces inhibition of neurons located on the raphe nucleus [1,34,36]. However, serotonin increases the activity from the facial nucleus motoneurons [32]. Biphasic actions on striatal and hippocampal regions [2,35], have also been reported. Hence, serotonin like clomipramine, does produce diverse actions related with the recorded place. In the present study, long-term treatment does not change the firing of the nucleus septalis fimbrialis. However, the content of serotonin in this nucleus is relatively lower than in other septal nuclei [24], which may explain the differences.

In conclusion, long-term treatment with clomipramine produced a progressive increase in firing rate in lateral septal nucleus. This effect may reflect the progress of adaptive changes taking place simultaneously in several parts of the brain.

Clomipramine and septal nuclei

Acknowledgments

Authors thank Ms. Ita O'Sullivan Desmond for revising the manuscript, and Carmen Marquez-Flores for technical assistance in brain slices staining.

Clomipramine and septal nuclei

References

1. Aghajanian, G.K.,; Lakoski, J.M. Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K⁺ conductance. Brain Research 305: 1984.
2. Andrade, R.,; Nicoll, R.A. Pharmacologically distinct action of serotonin on single pyramidal neurons of the rat hippocampus recorded in vitro. J. Physiol. (Lond.) 394: 99-124, 1987.
3. 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
4. Bramwell, G.J. Effect of imipramine in unit activity in midbrain raphe of rats. Brit. J. Pharmacol. 44: 345-346, 1972.
5. Brunello, N.,; Barbaccia, M.L.,; Chuang D.M.,; Costa, E. Down regulation of beta-adrenergic receptors following repeated desipramine injections: permissive role of serotonergic axons. Neuropharmacology 21:1145-1149, 1982.

Clomipramine and septal nuclei

13

6. 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. Psychiat. 38: 1160-1180, 1981.
7. Contreras, C.M.,; Alcalá-Herrera, V.,; Marvan, M.L. Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. Physiol. Behav. 46: 793-798, 1989.
8. Corrodi, H.,; Fuxe, K. Decreased turnover in central serotonergic nerve terminals induced by antidepressant drugs of the imipramine type. Europ. J. Pharmacol. 7:56-59, 1969
9. Delini-Stula, A. New pharmacological findings in depression. Psychopathology 19(S 2): 94-102, 1986.
10. De Montigny, C.,; Aghajanian, G.K. Tricyclic antidepressants: long term treatment increases responsivity of rat forebrain neurons to serotonin. Science 202: 1303-1306, 1978.
11. 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.

12. 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.
13. Guzman-Flores, C.,; Alcaraz, M.,; Fernández-Guardiola, A. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol. Estud. Med. Biol. (Méx.)* 16: 29-31, 1958.
14. Huang, Y.H. Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Sciences* 25: 739-746, 1979.
15. Huang, Y.H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sciences* 25: 709-716, 1979.
16. Jesberger, J.A.,; Richardson, J.S. Effects of antidepressant drugs on the behavior of bulbectomized and sham-operated rats. *Behav. Neurosci.* 100: 256-274, 1986.

Clomipramine and septal nuclei

15

17. Kaulen, P.,; Brüning, G.,; Schneider, H.H.,; Sarter, M.,; Baumgarten, H.G. Autoradiographic mapping of a selective cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase in rat brain with the antidepressant [³H] rolipram. *Brain Research* 503: 229-245, 1989.
18. 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.
19. 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.
20. Nomura, S.,; Shimizu, J.,; Kinjo, M.,; Kametani, H.,; Nakazawa, T. A new behavioral test for antidepressant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 83: 171-175, 1982.
21. Paxinos, G.,; Watson, C. (Ed.). *The rat brain in stereotaxic coordinates.* New York: Academic Press, 1982.

Clomipramine and septal nuclei

16

22. Porsolt, R.D.,; Anton, G.,; Blavet, N.,; Jalfre, M.
Behavioral despair in rats: a new model sensitive to
antidepressant treatments. Eur. J. Pharmacol. 47: 379-391,
1978.
23. Racagni, G.,; Mochetti, I.,; Calderini, G.,; Batistella A.,;
Brunello, N. Temporal sequence of changes in central
noradrenergic system of the rat after prolonged antidepressant
treatment: receptor desensitization and neurotransmitter
interactions. Neuropharmacology 22:415-424,1983.
24. Saavedra, J.M.,; Brownstein, M.,; Palkovits, M. Serotonin
distribution in the limbic system of the rat. Brain Research 79:
437-441, 1974.
25. Sheard, M.H.,; Zolovick, A.,; Aghajanian, G.K. Raphe
neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. Brain
Research 43: 690-694, 1972.
26. Sherman, A.D.,; Allers, G.L.,; Petty, F.,; Henn, F.A. A
neuropharmacologically-relevant animal model of depression.
Neuropharmacology 18:891-893, 1979.

Clomipramine and septal nuclei

17

27. 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.
28. Sulser, F. Update on neuroreceptor mechanisms and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J. Clin. Psychiat.* 47 (S10): 13-20, 1986.
29. 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.
30. Swanson, L.W.,; Cowan, W.M. The connections of the septal nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 186: 621-656, 1979.
31. Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl.) 367: 1-48, 1971.
32. Vardermaelen, C.P.,; Aghajanian, G.K. Serotonin induced depolarization of rat motoneurons in vivo: comparison with aminoacid neurotransmitters. *Brain Research* 239: 139-152, 1982.

Clomipramine and septal nuclei

18

33. Welkowitz, J.,; Ewen, R.B.,; Cohen, J. Introductory statistics for the behavioral sciences. New York, Academic Press. 1976. p. 220-223, 235-237.
34. Williams, J.T.,; Colmers, W.F.,; Pan, Z.Z. Voltage and ligand activated inwardly rectifying currents in rat dorsal raphe neurons in vitro. J. Neurosci. 8: 3499-3506, 1988.
35. Yakel, J.L.,; Trussell, L.O.,; Jackson, M.B. Three serotonin responses in cultures mouse hippocampal and striatal neurons. J. Neurosci. 8: 1273-1285, 1988.
36. Yoshimura, M.,; Higashi, H. 5-hydroxytryptamine mediates inhibitory postsynaptic potentials in rat dorsal raphe neurons. Neurosci. Lett. 53: 69-74, 1985.

Clomipramine and septal nuclei

Figure captions

Figure 1. Histological control of recorded sites. A: Path followed by the electrodes (shown by vertical lines). B1, B2, B3: Representative sections of lateral septal nuclei showing marks left by direct current. (Nissl technique. Magnification 320 x). C: the upper trace is a sample of a recording taken from lateral septal nucleus. The lower trace corresponds to the digitalized signal. (Cal. 100 mV, 500 msec).

Figure 2. Chronic action of clomipramine. In corpus callosum, and cingulum (A) the changes in firing frequencies (ordinates) after long-term treatment (abscissae) appeared almost at random. However, clomipramine produced a sustained increase in firing mainly in the dorsal portion of the lateral septal nucleus (B). A further increase appeared after 20 days of treatment. Similar but less significant effects appeared in the intermediate portion of the lateral septal nucleus (C). Black square: control; open circles: clomipramine; closed circles: saline solution.

Figure 3. Representative first order interspike interval histograms from cells located in the dorsal portion of the lateral septal nucleus. First panel represents control group ($680.51 \pm \text{SEM } 107.8$). Other panels represent long-term treatment

Clomipramine and septal nuclei

20

with clomipramine (1.25 mg/kg IP, twice a day). Second panel corresponds to 7 days (254.56 ± 16.00). Third panel represents 14 days (226.04 ± 15.3), and fourth panel 21 days (173.76 ± 11.35). The overall analysis of intervals gave a significance of $p < 0.001$ ($F_{3,76} = 17.81$). Note the different calibration in ordinates (number of spikes at the interval values shown in abscissae). Each recording lasted 50 sec, regardless of the number of collected spikes.

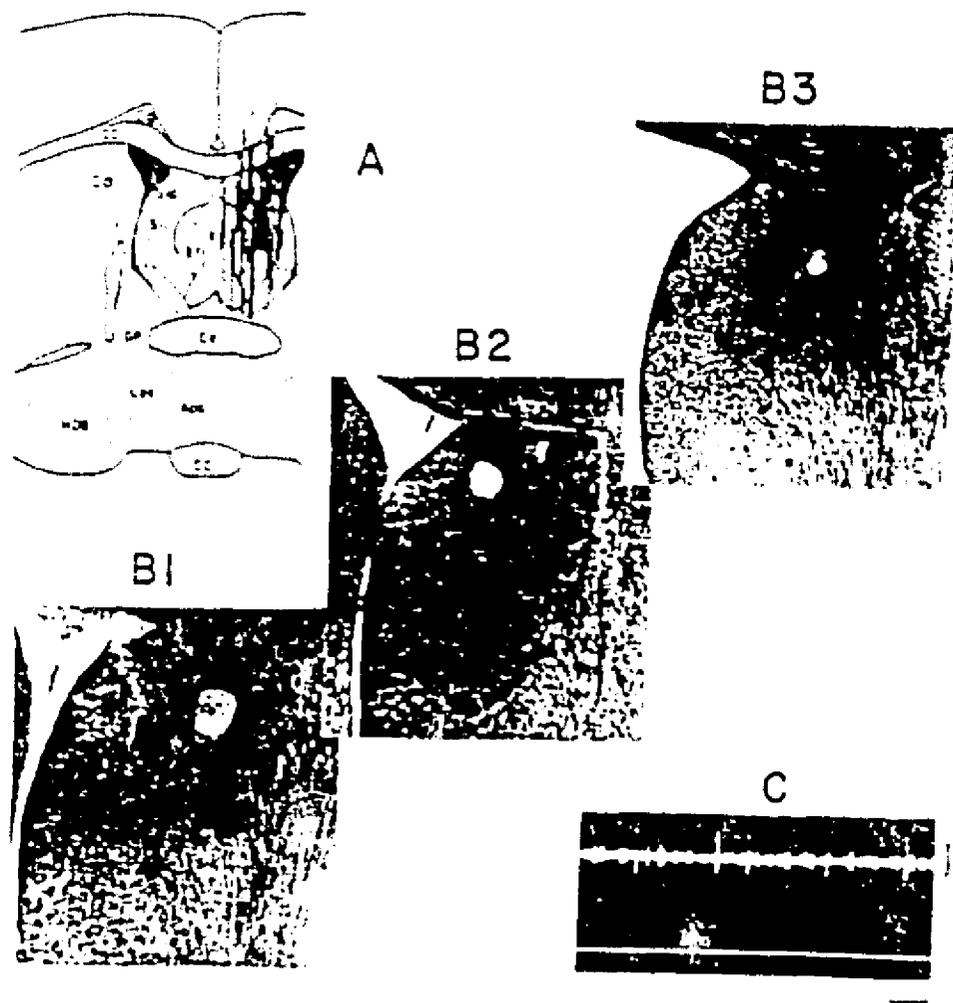


Fig. 1

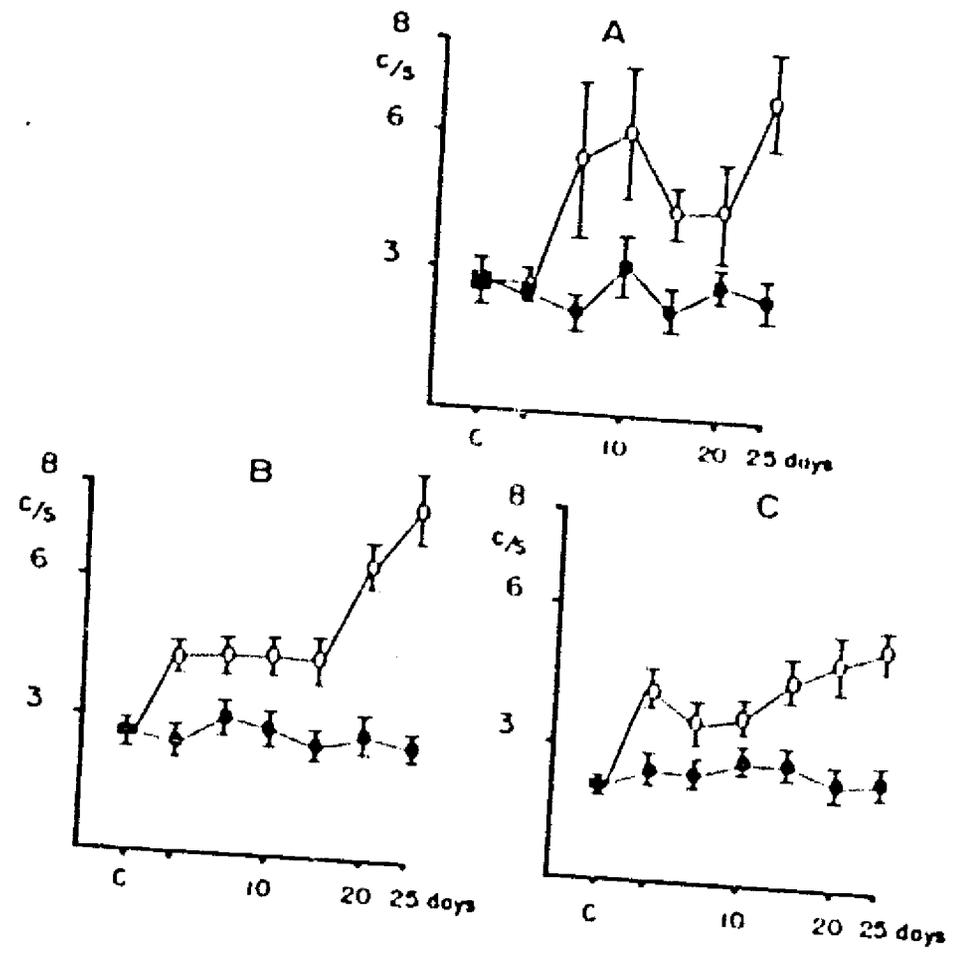


Fig. 2

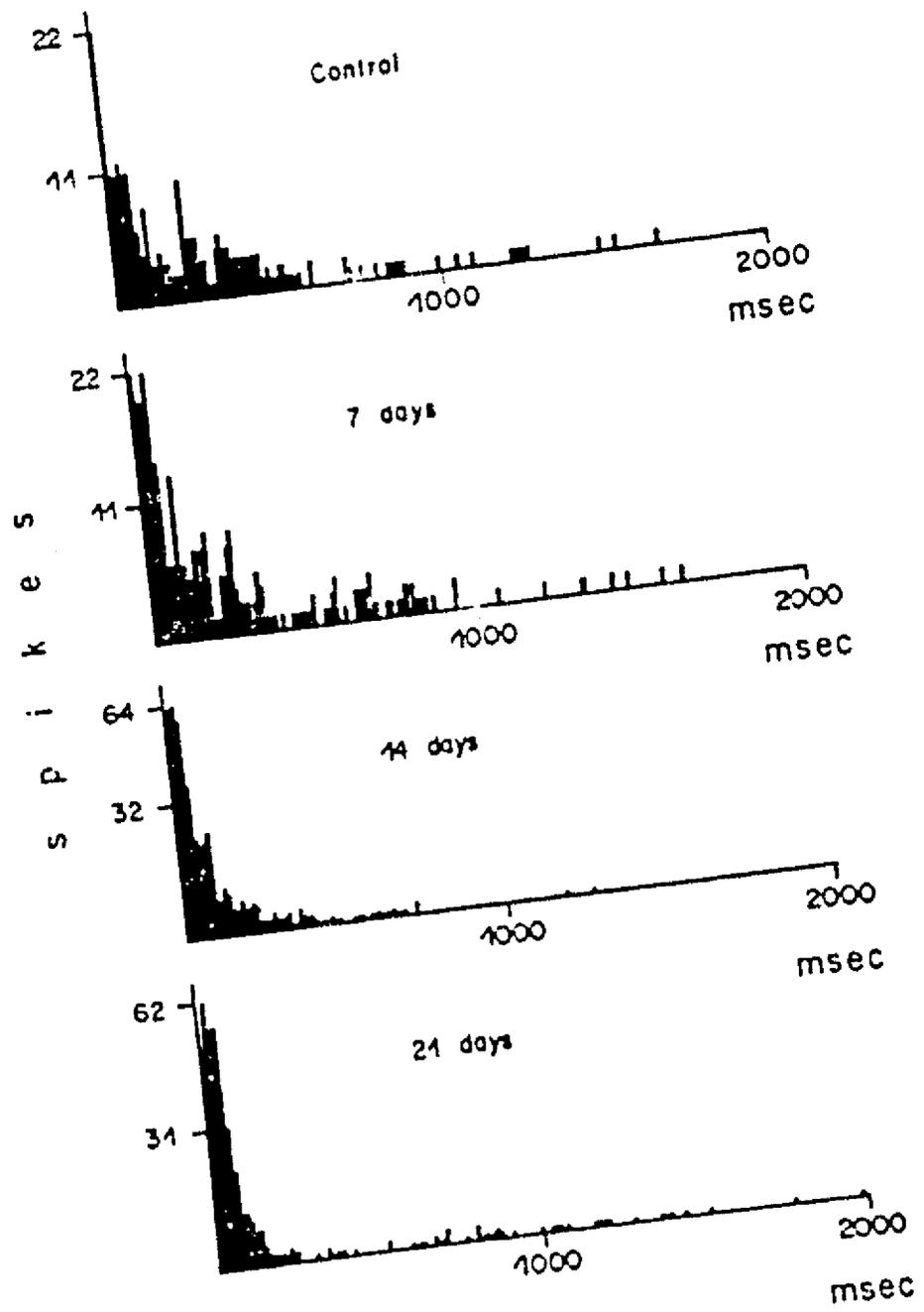


Fig. 3

PARTICIPACION DE LAS CONEXIONES HIPOCAMPO-SEPTALES
EN EL MECANISMO DE ACCION DE LA CLORIMIPRAMINA.

Ma. Luisa Marván, Marco A. Guzmán-Sáenz, J. Alberto
Barradas y Carlos M. Contreras

Laboratorio de Neurofarmacología. Unidad Xalapa
Depto. de Fisiología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM y
Centro de Investigaciones Biológicas,
Universidad Veracruzana.

TITULO CORTO: hipocampo-septum y antidepresivos.

PALABRAS CLAVE: clorimipramina, antidepresivos, núcleos
septales, hipocampo, depresión.

La correspondencia puede ser dirigida a:
Ma. Luisa Marván
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Depto. de Fisiología
Apdo. Postal 70 228
Coyoacán 04510, D.F.
México.

INTRODUCCION.

Algunos autores postulan que las estructuras cerebrales cerebrales que son susceptibles al fenómeno de autoestimulación intracraneal participan en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos [Klein, 1974; Silvestrini y Valeri, 1984]. Animales tratados con un antidepresivo tricíclico o con un inhibidor de la monoaminooxidasa de manera crónica, presentan un aumento en la tasa de autoestimulación [Fibiger y Phillips, 1981; Aulak et al., 1983].

La administración aguda de diversos tratamientos anti-depresivos, farmacológicos y no farmacológicos, produce un aumento de la frecuencia de descarga de las células del núcleo septal lateral (LSN) de la rata [Contreras et al., 1989]. Es decir, existe una acción común de dichas terapias sobre esta estructura límbica susceptible al fenómeno de autoestimulación. La administración crónica de clorimipramina produce un incremento mayor en la frecuencia de descarga de las células del LSN de la rata después de la tercera semana de tratamiento [Contreras et al., 1990a].

El incremento de la frecuencia de descarga de las neuronas del LSN, puede ser la consecuencia de los efectos de los antidepresivos sobre esta estructura, pero además, sobre otras estructuras límbicas que están relacionadas anatómica y funcio-

nalmente con el área septal. En este sentido, se involucraron a la amígdala del lóbulo temporal [Furgiuele et al., 1964; Horovitz, 1966; Duncan et al., 1986; Kawashima et al., 1987] y al hipocampo en el mecanismo de acción de los fármacos anti-depresivos.

Una de las principales aferencias del LSN proviene del hipocampo. Los campos CA1, CA2 y CA3 del asta de Ammon y el subiculum mandan fibras a través de la fimbria y del fórnix dorsal al LSN. La parte dorsal del hipocampo se proyecta a la región dorsal del núcleo, mientras que la parte ventral del hipocampo se proyecta a la región más ventral del LSN [Meibach y Siegel, 1977; Swanson y Cowan, 1977; Swanson y Cowan, 1979]. Las fibras hipocampo-septales terminan en dos tipos diferentes de células dentro del LSN, unas de ellas son GABAérgicas y proyectan al núcleo septal medial [Leranth y Frotscher, 1989; Alonso y Frotscher, 1989].

Las células del hipocampo que reciben aferencias noradrenérgicas aumentan su frecuencia de descarga, como resultado del tratamiento crónico con un antidepresivo tricíclico [Huang, 1979]. Asimismo, se reportó que los animales sometidos a una prueba de evitación (conditioned avoidance training) muestran deficiencias en el desarrollo de la tarea cuando previamente se someten a una prueba de desesperanza aprendida

(learned helplessness training). En situaciones normales, este efecto es revertido con la aplicación de antidepresivos. Sin embargo, el tratamiento con antidepresivos no es capaz de revertir este efecto en ratas a las que se les destruye la inervación noradrenergica del hipocampo [Soubrie et al., 1987]. Por otra parte, se encontró que tanto el electrochoque como la administración crónica de diversos antidepresivos, producen un aumento de la sensibilidad de las neuronas piramidales del hipocampo a la estimulación serotoninérgica, lo que no ocurre con otras drogas que bloquean la recaptura de la serotonina, pero que no tienen propiedades antidepresivas [de Montigny, y Aghajanian, 1978; de Montigny, 1984]. Estos trabajos sugieren la participación del hipocampo en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

El objetivo del presente trabajo fue explorar la participación del hipocampo dorsal sobre el aumento de la frecuencia de descarga de las células del LSN producido por el tratamiento crónico de clorimipramina.

MATERIAL Y METODO.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, con un peso de 250 a 300 grs. Los animales tuvieron acceso al alimento y bebida ad libitum y su ciclo luz/oscuridad fue de 12 por 12 hrs.

Los animales se agruparon de la siguiente manera: un

grupo control (N = 5); un grupo que recibió una dosis aguda (1.25 mg/kg i.p.) de clorimipramina (N = 6) y; un grupo que recibió clorimipramina de manera crónica a una dosis de 1.25 mg/kg i.p. cada doce horas. La selección de la dosis se basó en un experimento previo, en el cual se probaron las dosis de 0.31, 0.62, 1.25 y 2.5 mg/kg y, se observó que la dosis de 1.25 mg/kg fue la que produjo los cambios más constantes en la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales.

El grupo tratado con clorimipramina crónica se subdividió dependiendo de la duración del tratamiento: de 1 a 5 días (N = 4); de 6 a 10 días (N = 4); de 11 a 15 días (N = 5); de 16 a 20 días (N = 5) y, de 21 a 25 días de tratamiento (N = 5). Esta agrupación se debió a que no se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de descarga de las células septales en los animales que formaron cada subgrupo, pero sí hubo diferencias al comparar los subgrupos.

Los animales se anestesiaron con uretano, el cual se inyectó una hora después de la última administración de clorimipramina. Se les implantó un electrodo bipolar concéntrico (distancia entre puntas de registro: 1 mm) en el hipocampo dorsal, en las siguientes coordenadas estereotáxicas: L = +1.9; Ap = -4.0; H = -3.5 [Paxinos y Watson, 1982]. Se hizo otro trepano para introducir posteriormente un microelectrodo metálico afilado electrolíticamente (resistencia de 10 M Ω y el tamaño de la punta menor de 4 μ m) al LSN en las siguientes coordenadas: L = +0.5 y

Ap = -0.3. Además, se colocaron electrodos epidurales para el registro de la actividad eléctrica de la corteza occipital (EEG), electrodos para el registro electrocardiográfico (EKG) y electrodos frontales de referencia.

Las ratas fueron colocadas en una caja de Faraday y se introdujo el microelectrodo, guiado por un micromanipulador hidráulico, al LSN para obtener el registro la actividad unitaria extracelular de esta estructura. La búsqueda de la actividad unitaria se comenzó a los 3.0 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral y se concluyó a los 5.0 mm. La actividad registrada se amplificó con un preamplificador, cuya salida estaba conectada a un amplificador de un poligrafo en el que se filtraron las frecuencias menores a 10 Hz y la señal se amplificó nuevamente. De ahí, la señal se envió en paralelo a un osciloscopio y a un multivibrador monoestable, que generaba pulsos cuadrados de amplitud constante con cada disparo neuronal. Los pulsos activaban la salida de un estimulador, conectado en paralelo a un amplificador de audio y a una microcomputadora en la que se procesó la señal para obtener el análisis estadístico de cada célula, los histogramas de distribución de intervalos y la correlación cruzada. Por otro lado, los trazos EEG y EKG permitieron controlar las condiciones vitales.

Cada registro duró un minuto. Posteriormente se estimuló de manera iterativa el hipocampo dorsal (1 mseg; 0.3 Hz; 0.1 mA) durante otro minuto, tiempo en el cual se siguió registrando la

misma célula septal.

Una vez finalizado cada experimento, se lesionó el último sitio registrado, así como el sitio de estimulación, por medio de corriente directa. Los cerebros fueron extraídos y perfundidos vía cardíaca con formaldehído al 20% para la verificación posterior de las zonas de registro y de estimulación, por medio del procedimiento rápido para la localización de electrodos [Guzmán-Flores et al., 1958].

Análisis de resultados: El total de las células analizadas se agruparon con base en su localización dentro del LSN, después de haber realizado la verificación de los electrodos de registro. De esta manera, se analizaron de manera independiente las células registradas en el núcleo septal laterodorsal (LDS) y en el núcleo septal lateral intermedio (LIS) bajo tratamiento crónico con clorimipramina y se compararon con los resultados obtenidos en el grupo control.

Se descartaron los registros de 18 células que correspondieron al núcleo septofimbrialis N = 4; núcleo septal triangular N = 4 y; órgano subfornical N = 10. Además, no se tomaron en cuenta aquellas células cuyo registro varió de amplitud cuando se estimuló el hipocampo.

I. Análisis de la respuesta de las células septales ante la estimulación del hipocampo: las células del LDS y del LIS se

dividieron con base al tipo de respuesta que tuvieron ante la estimulación del hipocampo. Esto se hizo midiendo las gráficas de correlación cruzada de cada célula, en donde se comparó la actividad neuronal antes y después de la estimulación del hipocampo. En todos los casos, se observó una respuesta inmediata y de latencia corta. En este trabajo, se consideró la respuesta que se presentó posterior a la activación inmediata. De esta manera, las células septales se dividieron en tres subgrupos: a) células que presentaron una inhibición de disparo posterior al estímulo, cualquiera que haya sido la duración de esta inhibición; b) células que presentaron un aumento de la tasa de disparo, con respecto a su actividad previa al estímulo y; c) células que no respondieron a la estimulación del hipocampo.

Se calculó el porcentaje de células de acuerdo al tipo de respuesta y se hicieron comparaciones de esta distribución porcentual, por medio de la prueba Kruskal-Wallis, tanto para las células registradas en el LDS como en el LIS de manera independiente. Además se determinaron las diferencias de estos porcentajes entre los dos núcleos septales (LDS y LIS), por medio de la prueba chi cuadrada.

II. Análisis de la frecuencia de descarga de las neuronas septales: se comparó el promedio de la frecuencia de descarga de las neuronas septales del grupo control, con respecto a las diferentes situaciones experimentales. Esto se hizo para la

totalidad de las células registradas. para las células que se inhibieron después de la estimulación del hipocampo y, para las células que carecieron de respuesta. Para este análisis se utilizó la prueba de varianza de una vía y la prueba t protegida como prueba post hoc.

III. Análisis de la duración de la inhibición septal posterior a la estimulación del hipocampo: se midió la duración del período de inhibición posterior a la estimulación del hipocampo, en el caso de las células que respondieron de esta manera. Esta medición se realizó sobre las gráficas de correlación cruzada. Se comparó la duración de la inhibición posestímulo de las neuronas septales del grupo control, con respecto a las diferentes duraciones del tratamiento con clorimipramina, por medio del análisis de varianza de una vía y de la prueba t protegida como prueba post hoc.

RESULTADOS.

Se analizaron los registros de un total de 340 células. 168 correspondieron al núcleo septal laterodorsal (LDS): grupo control N = 19; grupo tratado con clorimipramina aguda N = 21 y; grupo bajo tratamiento crónico con clorimipramina N = 128 (1-5 días N = 26; 6-10 días N = 21; 11-15 días N = 27; 16-20 días N = 28; 21-25 días N = 26). Las 172 células restantes correspondieron al núcleo septal lateral intermedio (LIS):

grupo control N = 24; grupo tratado con clorimipramina aguda N = 22 y; grupo sometido a tratamiento crónico con clorimipramina N = 126 (1-5 días N = 21; 6-10 días N = 23; 11-15 días N = 31; 16-20 días N = 28; 21-25 días N = 23).

I. Análisis de la respuesta de las células septales ante la estimulación del hipocampo:

El 74.1% de las células del LDS presentaron un periodo de inhibición posterior a la estimulación del hipocampo. El 3.6% de células se activaron después de la estimulación del hipocampo y, el 22.3% de las células no respondieron. En el LIS, el 57.3% de las células se inhibieron ante la estimulación del hipocampo. El 4.7% de las células de este núcleo presentaron una activación y, el 38.0% no respondieron. En ambos núcleos septales se determinó una diferencia de $p < 0.01$ de esta distribución porcentual. Estos porcentajes no se modificaron de manera significativa con la aplicación de la clorimipramina, independientemente de la duración del tratamiento (Tabla I).

La distribución porcentual del tipo de respuesta ante la estimulación del hipocampo fue distinta entre ambos núcleos. En el LDS fue mayor el porcentaje de células que se inhibieron después de la estimulación del hipocampo y menor el porcentaje de células que no respondieron, con respecto al LIS ($p < 0.01$).

	inhibición	activación	sin respuesta	
	LDS			
control	73.7% n = 14	0% n = 0	26.3% n = 5	n = 19
clor- aguda	62.0% n = 13	9.5% n = 2	28.6% n = 6	n = 21
1-10 días	72.3% n = 34	4.3% n = 2	23.4% n = 11	n = 47
11-25 días	78.5% n = 62	2.5% n = 2	19.0% n = 15	n = 79
TOTAL	74.1% n = 123	3.6% n = 6	22.3% n = 37	n = 166
	LIS			
control	62.5% n = 15	4.2% n = 1	33.3% n = 8	n = 24
clor- aguda	54.5% n = 12	0% n = 0	45.5% n = 10	n = 22
1-10 días	53.5% n = 23	11.6% n = 5	34.9% n = 15	n = 43
11-25 días	58.5% n = 48	2.4% n = 2	39.0% n = 32	n = 82
TOTAL	57.3% n = 98	4.7% n = 8	38.0% n = 65	n = 171

Kruskal-Wallis:

LDS $H=9.85$; $gl=2$ ($p < 0.01$)

LIS $H=9.55$; $gl=2$ ($p < 0.01$)

Tabla I. Distribución porcentual del tipo de respuesta que tuvieron las células del núcleo septal laterodorsal (LDS) y del núcleo septal lateral intermedio (LIS) ante la estimulación del hipocampo, en el grupo control y en los diversos grupos experimentales. En cada caso, la n representa el número de células registradas. La mayoría de las células presentaron un periodo de inhibición después de la estimulación del hipocampo.

El porcentaje de células que se activaron después de la estimulación del hipocampo, fue semejante en ambos núcleos. Los registros de este último grupo no se analizaron debido a su baja incidencia.

II. Análisis de la frecuencia de descarga de las neuronas septales:

a) Análisis de la frecuencia de descarga de todas las células registradas, independientemente del tipo de respuesta que tuvieron ante la estimulación del hipocampo.

La frecuencia de descarga promedio de las células del LDS fue de 1.92 ± 0.32 c/s en el grupo control (media \pm error estándar). Con la administración aguda de clorimipramina, la frecuencia de descarga aumentó a 3.46 ± 0.56 c/s ($p < 0.05$) y se mantuvieron valores similares durante 2 a 20 días de tratamiento. Este aumento de la frecuencia de descarga neuronal fue mayor cuando el tratamiento se prolongó por más de 20 días (5.08 ± 0.51 c/s; $p < 0.001$).

En el LIS, la frecuencia de descarga promedio fue de 1.80 ± 0.27 c/s en el grupo control. De manera similar a lo observado en el LDS, la inyección aguda de clorimipramina produjo un aumento de la frecuencia de descarga a 3.40 ± 0.63 c/s ($p < 0.05$) y se observó un mayor aumento cuando el tratamiento duró más de 20 días (4.28 ± 0.53 c/s; $p < 0.001$).

b) Análisis de la frecuencia de descarga de las células septales que se inhibieron después de la estimulación del hipocampo (Fig 1-A):

La frecuencia de descarga promedio de las células del LDS, en el grupo control fue de 1.56 ± 0.22 c/s. Con la aplicación aguda de clorimipramina, la frecuencia de descarga neuronal aumentó a 3.96 ± 0.83 c/s ($p < 0.05$). Este aumento se acentuó a 4.89 ± 0.67 cuando el antidepresivo se administró por más de 20 días ($p < 0.001$).

En el LIS, el promedio de la frecuencia de descarga del grupo control fue de 1.59 ± 0.28 c/s. No hubo cambios significativos bajo la administración aguda o crónica de clorimipramina desde 1 hasta 10 días. Al continuar el tratamiento por 15 días aumentó la frecuencia de descarga de estas células a 3.52 ± 0.53 c/s ($p < 0.01$). Este aumento fue aún mayor cuando el tratamiento se prolongó por más de 20 días (4.15 ± 0.79 ; $p < 0.001$).

c) Análisis de la frecuencia de descarga de las células septales que no respondieron ante la estimulación del hipocampo (Fig 1-B):

En el LDS la frecuencia de descarga promedio, en el grupo control fue de 3.33 ± 0.77 c/s. Las frecuencias de descarga de estas neuronas tanto con el tratamiento agudo de clo-

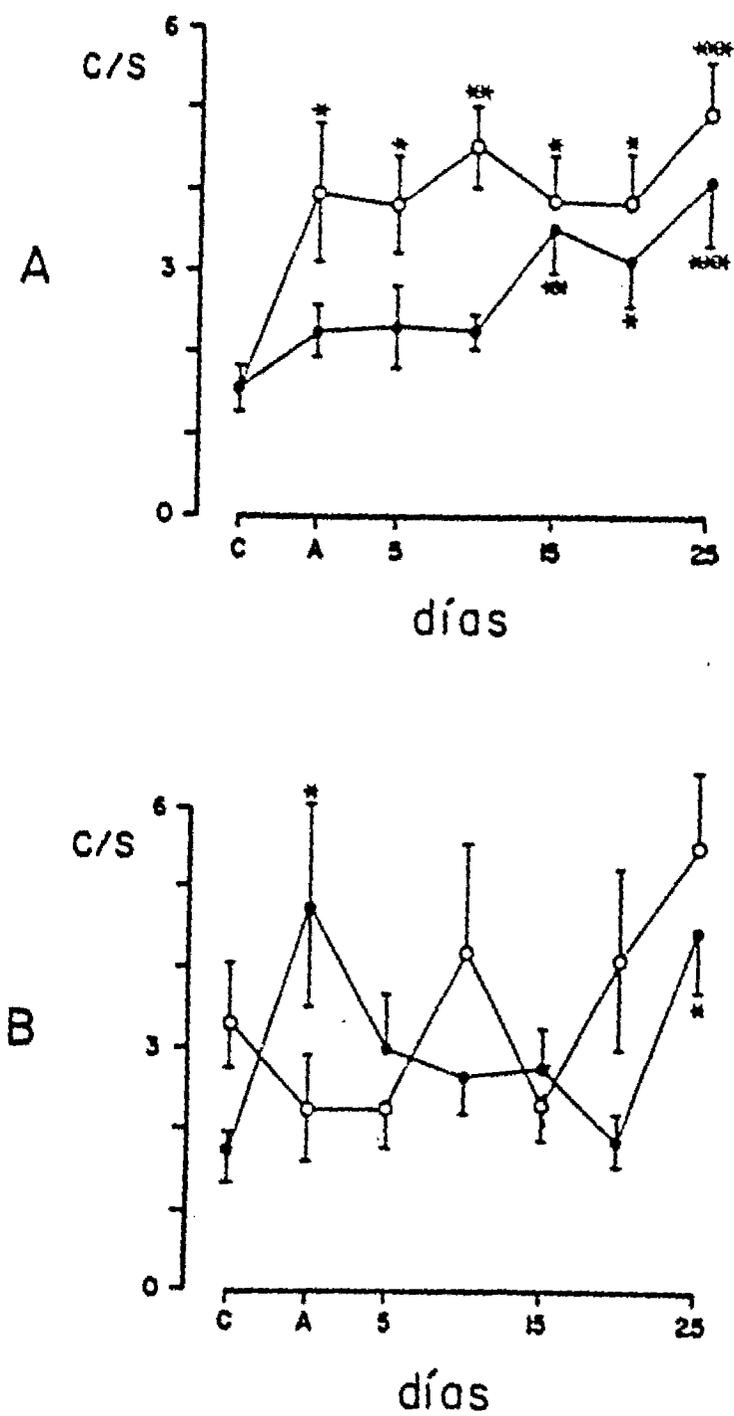


Figura 1. Promedio de las frecuencias de descarga (ordenada) neuronal del grupo control y de los grupos que recibieron clorimipramina aguda y crónica (en la abscisa se representan los días que duró el tratamiento; C=control; A=clorimipramina aguda), para el LDS (círculos blancos) y el LIS (círculos negros). A: Análisis de las células que se inhibieron después de la estimulación del hipocampo. B: Análisis de las células que no respondieron ante la estimulación del hipocampo. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, con respecto al grupo control.

rimipramina como con el crónico, presentaron algunas oscilaciones que no alcanzaron el nivel de significancia. Estos cambios tuvieron valores tanto por encima como por debajo de los observados en el grupo control.

En el LIS, el promedio de la frecuencia de descarga fue de 1.79 ± 0.44 c/s en el grupo control. De manera similar a lo observado en el LDS, la administración de clorimipramina produjo algunos cambios en la frecuencia de descarga de estas neuronas que no se relacionaron con la duración del tratamiento.

En la figura 2 se muestra el análisis cualitativo de los fenómenos ocurridos en las células del LDS y en las del LIS que se inhibieron después de la estimulación del hipocampo. Mediante los histogramas de distribución de intervalos de las células del LDS, se observó que el tratamiento con clorimipramina produjo un aumento de intervalos cortos de tiempo entre los disparos neuronales, con respecto al grupo control. Este fenómeno se hizo más evidente cuando se administró el antidepresivo por 20 días consecutivos.

En las células del LIS, la administración aguda de clorimipramina no produjo cambios en la distribución de intervalos entre los disparos neuronales, con respecto al grupo control. Sin embargo, cuando el tratamiento farmacológico se prolongó por más de 20 días, se observó un aumento de intervalos cortos de

tiempo, con respecto al grupo control y al que recibió clorimipramina aguda.

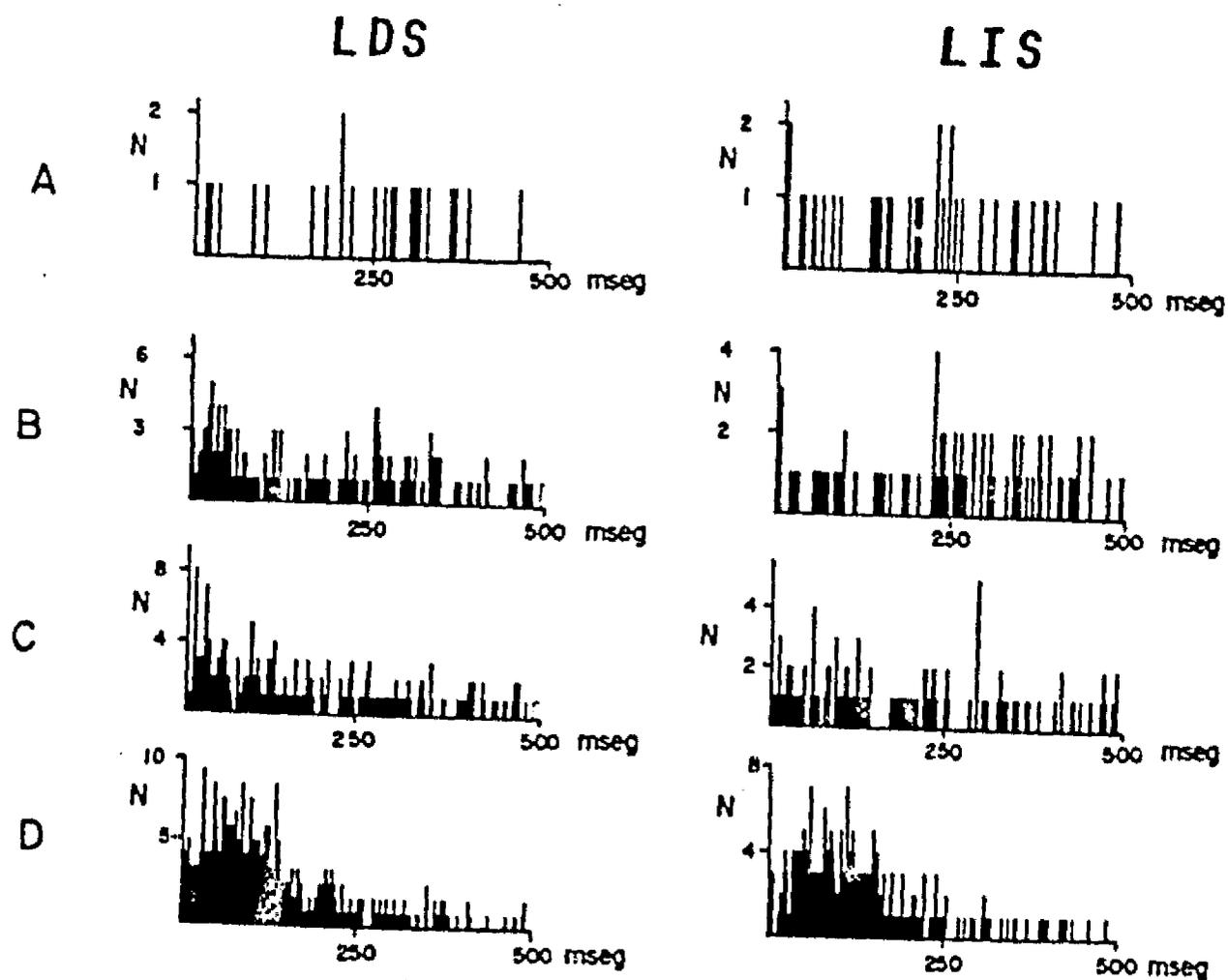


Figura 2. Histogramas de distribución de intervalos entre disparos neuronales de algunas células representativas de cada situación experimental. A: control; B: clorimipramina aguda; C: clorimipramina (2-10 días); D: clorimipramina (11-25 días). La abscisa representa el tiempo de análisis y la ordenada el número de veces que ocurrió cada intervalo entre los disparos neuronales representados en la abscisa.

III. Análisis de la duración de la inhibición septal posterior a la estimulación del hipocampo:

En la figura 3 se presentan las gráficas de correlación cruzada, representativas de cada situación experimental, en las que se comparó la actividad neuronal antes y después de la estimulación del hipocampo. Dicha estimulación provocó un periodo de inhibición de disparo en el LDS. Esta inhibición disminuyó con la aplicación aguda de clorimipramina. En el LIS, también se observó que la estimulación del hipocampo produjo un periodo de inhibición, el cual disminuyó únicamente después de 10 días de tratamiento con clorimipramina. En estas gráficas, también se observa que el periodo de inhibición posterior a la estimulación del hipocampo fue mayor en el LDS que en el LIS.

La duración del periodo de inhibición posterior a la estimulación del hipocampo en el LDS, fue de 874.07 ± 166.66 mseg en situación control. La administración aguda de clorimipramina redujo el tiempo que duró este periodo de inhibición a 374.07 ± 70.37 mseg. Esta disminución fue constante con cualquier duración del tratamiento, entre 1 y 25 días. La comparación del tiempo que duró la inhibición posestimulo entre el grupo control y cada uno de los grupos experimentales fue significativa a $p < 0.001$ (Tabla II).

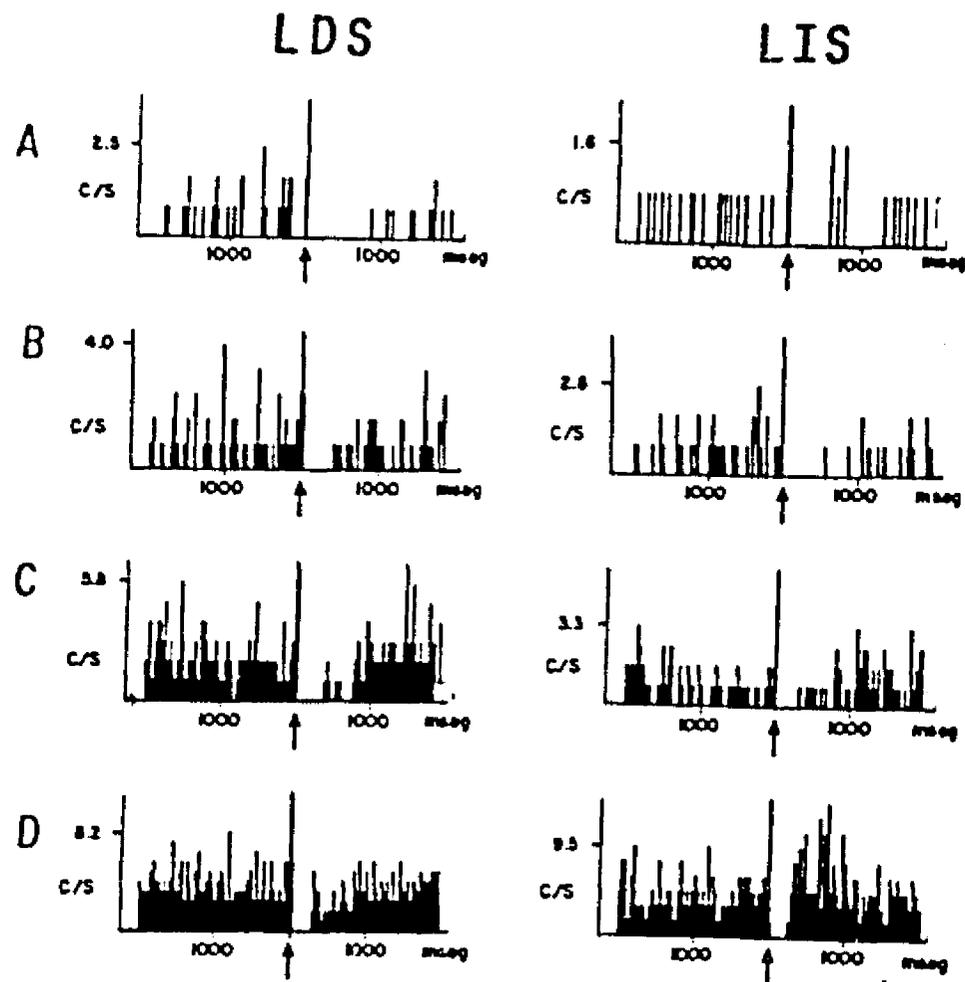


Figura 3. Gráficas de correlación cruzada, en las que se compara la frecuencia de descarga (ordenada) de las células antes y después de la estimulación iterativa del hipocampo (flechas). En cada gráfica se presentan 18 estímulos. A: grupo control; B: clorimipramina aguda; C: clorimipramina 10 días; D: clorimipramina 25 días. En ambos núcleos septales la estimulación del hipocampo produjo una inhibición de disparo en el grupo control. La administración de clorimipramina redujo la duración del tiempo que duró la inhibición septal. En el LDS esta disminución se observó con la administración aguda del fármaco, mientras que en el LIS, este fenómeno sólo ocurrió con el tratamiento crónico del antidepresivo.

En el LIS, la inhibición presentada como respuesta a la estimulación del hipocampo, en el grupo control, duró 588.88 ± 114.81 mseg y no se modificó con la administración de clorimipramina aguda, mientras que la aplicación de este fármaco entre 1 a 10 días redujo la duración de este periodo de inhibición a 292.59 ± 44.44 mseg ($p < 0.01$). Cuando el tratamiento duró entre 11 y 25 días, la disminución aludida fue aún mayor: 225.92 ± 25.92 mseg ($p < 0.001$) (Tabla II).

INHIBICION POSESTIMULO

	LDS	LIS
control	874.07 ± 166.66 n = 14	588.88 ± 114.81 n = 15
clorim. aguda	$374.07 \pm 70.37^{***}$ n = 13	607.40 ± 159.25 n = 12
10 días	$384.16 \pm 55.55^{***}$ n = 34	$292.59 \pm 44.44^{**}$ n = 23
25 días	$355.55 \pm 33.33^{***}$ n = 62	$225.92 \pm 25.92^{***}$ n = 48

LDS: 3, 119 = 9.36 ($p < 0.001$)
LIS: 3, 94 = 8.94 ($p < 0.001$)

t protegida:
p < 0.05 = '
p < 0.01 = ''
p < 0.001 = ''''

Tabla II. Promedio \pm error estándar del tiempo en milisegundos que duró la inhibición septal después de la estimulación del hipocampo, para el grupo control y para las diferentes duraciones del tratamiento con clorimipramina. En el LDS hubo una reducción del tiempo que duró la inhibición posestimulo con la administración aguda del fármaco, semejante a la ocurrida con la administración crónica, con respecto al grupo control. En el LIS este efecto se observó únicamente con la administración crónica de clorimipramina.

DISCUSION.

En este trabajo se utilizaron animales anestesiados con uretano. Este anestésico se utiliza ampliamente en estudios que requieren el registro de la actividad unitaria y, particularmente en registros de estructuras subcorticales. Se sugirió que el uretano es el anestésico de elección para este tipo de estudios [Maggi y Meli, 1986], sin embargo, es necesario descartar una posible interacción farmacológica entre el anestésico y el antidepresivo. En un estudio [datos no publicados formalmente: Barradas, 1988 (tesis recepcional)], se descartó la interacción entre el uretano y la clorimipramina, ya que no se encontraron diferencias al comparar los efectos de la clorimipramina sobre la frecuencia de descarga de las células de los núcleos septales en animales anestesiados con uretano y en animales a los que se les practicó la preparación de encéfalo aislado.

Los resultados presentados, muestran que la clorimipramina aumenta la frecuencia de descarga de las células septales, observándose un mayor aumento cuando la aplicación del fármaco se hace de manera crónica y, especialmente en el LDS. Este hallazgo se mostró en un trabajo previo de nuestro grupo [Contreras et al., 1990a] y sería un reflejo de los cambios plásticos que produce la clorimipramina sobre la membrana de las células septales, es decir, cambios en la sensibilidad de los receptores

[Charney et al., 1981; Sugrue, 1983; Sulser, 1986].

Además, se evaluó la frecuencia de descarga de las células del LSN y del núcleo septal medial en tareas de condicionamiento a estímulos aversivos o reforzantes [Yadín y Thomas, 1981; Yadín, 1989]. Estos autores sugieren que el LSN se relaciona más con la mediación de estados hedónicos, con respecto al núcleo septal medial. Asimismo, se mostró que todo el LSN es susceptible al fenómeno de autoestimulación intracreaneal [Prado-Alcalá et al., 1984].

En este trabajo se analizó de manera independiente la frecuencia de descarga de las células septales que respondieron ante la estimulación del hipocampo con un período de inhibición de disparo y las células que carecieron de respuesta. La clorimipramina produjo un aumento de la frecuencia de descarga de las células del LDS y del LIS que se relaciona con la duración del tratamiento únicamente en las células que se inhibieron por la estimulación del hipocampo dorsal. La clorimipramina no tuvo efectos que se relacionaran con la duración del tratamiento en las células que no respondieron a la estimulación del hipocampo. En otras palabras, el aumento de la frecuencia de descarga del núcleo septal lateral producido por el tratamiento crónico de clorimipramina, no es el resultado de una excitación generalizada de todas las neuronas que conforman este núcleo. Las célu-

las responsables de este efecto son aquellas que reciben influencia inhibitoria del hipocampo dorsal.

En el presente estudio se encontro que la estimulación del hipocampo dorsal produjo respuestas de latencia corta en el LDS y el LIS. En la mayoría de las células septales registradas, esta respuesta fue seguida de un periodo de inhibición de disparo. Esta secuencia coincide con los resultados de otros autores. De France et al. [1973] registraron potenciales de campo de las células del LSN y encontraron que la estimulación de las fibras hipocampo-septales produce una respuesta monosináptica, que consiste en un potencial postsináptico excitador. Esta respuesta monosináptica es seguida de un potencial postsináptico inhibitorio, de carácter polisináptico. Mc Lennan y Miller [1974], quienes también obtuvieron el registro unitario extracelular de las células del núcleo septal lateral, encontraron que la estimulación de la fimbria tiene como resultado una activación seguida de una inhibición del disparo de las células del LSN.

El antidepresivo estudiado modificó las características de la respuesta polisináptica (de larga duración) de las células del LSN. La administración aguda de clorimipramina redujo la duración del periodo de inhibición septal que sigue a la primera respuesta provocada por la estimulación del hipocampo dorsal, pero únicamente en el LDS y, no hubo modificaciones

posteriores con la administración crónica de este fármaco. La acción de la clorimipramina sobre el efecto de la estimulación del hipocampo en el LIS fue semejante, pero ocurrió únicamente cuando el fármaco se administró de manera crónica. Se mostró que la clorimipramina produce mayores cambios en la frecuencia de descarga de las neuronas del LDS que en las del LIS, lo que podría ser atribuido a que este antidepresivo modifica la sensibilidad de los receptores del LDS de manera preferencial. Esta suposición se podría relacionar con los resultados aquí presentados, con respecto a que la clorimipramina tuvo una acción inmediata para reducir la duración de la inhibición neuronal en el LDS, mientras que tuvo una acción más tardía en el LIS. En otras palabras, la clorimipramina tendría efectos "primarios" en el LDS, el que a su vez deja algunas fibras al LIS en su trayecto al núcleo de la banda diagonal de Broca [Swanson y Cowan, 1979] en donde se producirían los efectos "secundarios" que serían los más tardíos y de lenta aparición, que se podrían relacionar con las acciones lentas del antidepresivo sobre los receptores, es decir una subsensibilidad de los receptores presinápticos [Crews y Smith, 1978] y una supersensibilidad de los receptores postsinápticos [Blair et al., 1988].

Existe la evidencia de que los axones de las células piramidales del hipocampo que se dirigen al LSN, utilizan como neurotransmisor un aminoácido excitador -posiblemente glutamato-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

[Steven y Cotman, 1986], lo que explicaría que la primera respuesta septal a la estimulación del hipocampo sea una activación. Por otra parte, se demostró que las fibras hipocampo - septales hacen sinapsis principalmente con neuronas GABAérgicas del LSN [Leranth y Frotscher, 1989]. En un estudio realizado por Phelan et al. [1989] se caracterizaron las células del LDS que reciben aferencias del hipocampo y se encontró que el axón de dichas neuronas, que se dirige hacia los núcleos septal medial y de la banda diagonal, posee una gran cantidad de colaterales que se bifurcan formando un plexo axónico que se restringe dentro del propio núcleo. Es decir, estas colaterales axónicas tienen influencia inhibitoria directa sobre las propias neuronas del LDS, lo que explicaría la inhibición del disparo de las células septales como respuesta a la estimulación del hipocampo. El resultado encontrado en el sentido de que hubo un mayor porcentaje de células que se inhibieron ante la estimulación del hipocampo en el LDS con respecto al LIS, se podría explicar porque el LDS es el único núcleo septal que tiene conexiones monosinápticas con el hipocampo [De France, 1973; Mc Lennan y Miller, 1974].

En síntesis, los resultados presentados sugieren que el hipocampo dorsal ejerce una acción sobre el área septal en que cada activación produce fenómenos de inhibición de disparo y, que la clorimipramina al modificar las características funcionales de las neuronas septales, particularmente del LDS, redu-

ce este efecto. Se concluye que la clorimipramina podría establecer parcialmente su mecanismo de acción mediante la producción de fenómenos de desinhibición de la influencia del hipocampo dorsal sobre el núcleo septal lateral. Al respecto, se debe tener en cuenta que los antidepresivos actúan modificando las características funcionales de prácticamente todos los neurotransmisores [Contreras et al., 1990b].

REFERENCIAS.

1. Alonso, J.R. y M. Frotscher. Hippocampo-septal fibers terminate on identified spiny neurons in the lateral septum: a combined Golgy/electron - microscopic and degeneration study in the rat. *Cell Tissue Res* 258:243-246, 1989.
2. Aulak, C.S., R.M. Cohen, S.N. Pradhan y D.L. Murphy. Self-stimulation responses are altered following long-term but not short-term treatment with clorgyline. *Brain Res* 270:383-386, 1983.
3. Barradas, J.A. Efectos electroencefalográficos de la clorimipramina sobre los núcleos septales de ratas con encéfalo aislado. Tesis recepcional de licenciatura. Facultad de Psicología, U.N.A.M., 1988.
4. Blier, P., C. de Montigny y Y. Chaput. Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *Clin Neuropharmacol* 11 (S2):501-510, 1988.
5. Charney, D.S., D.B. Menkes y G.R. Heninger. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiat* 38:1160-1180, 1981.
6. Contreras, C.M., V. Alcalá-Herrera y M.L. Marván. Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* 46:793-798, 1989.
7. Contreras, C.M., M.L. Marván, V. Alcalá-Herrera y M.A. Guzmán Sáenz. Effect of chronic clomipramine administration on septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* [en prensa] 1990a.
8. Contreras, C.M., M.L. Marván, C. Márquez, L. Chacón, M.A. Guzmán Sáenz, A. Barradas y H. Lara. La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. *Salud Mental* 13:39-48, 1990b.
9. Crews, F.T. y C.B. Smith. Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science* 202:322-324, 1978.
10. De France, J.F., S.T. Kitai y T. Shimono. Electrophysiological analysis of the hippocampal - septal projections: II. Functional characteristics. *Exp Brain Res* 17:463-476, 1973.
11. de Montigny, C. y G.K. Aghajanian. Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity of rat forebrain

- neurons to serotonin. *Science* 202:1303-1306, 1978.
12. de Montigny, C. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 228:230-234, 1984.
 13. Duncan, G.E., G.R. Breese, H. Criswell, W.E. Stumpf, R.A. Mueller y J.B. Covey. 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.
 14. Fibiger, H.C. y A.G. Phillips. Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine. *Science* 214:683-685, 1981.
 15. Furgiuele, A.R., M.H. Aumente, Z.P. Horovitz, E.M. Eczen y M.I. Murloy. Acute and chronic effects of imipramine and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdalae. *Arch Int Pharmacodyn* 151:170-179, 1964.
 16. Guzmán-Flores, C., M. Alcaráz y A. Fernández-Guardiola. A rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol Estud Med Biol* 16:29-31, 1958.
 17. Horovitz, Z.P. Relationship of the amygdala to the mechanism of action of two types of antidepressants (thiessenone and imipramine). *Rev Advanc Biol Psychol* 8: 21-31, 1966.
 18. Huang, Y.H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sciences* 25:709-716, 1979.
 19. Kawashima, K., H. Araki, Y. Uchiyama y H. Aihara. Amygdaloid catecholaminergic mechanisms involved in suppressive effects of electroconvulsive shock on duration of immobility in rats forced to swim. *European J Pharmacol* 141:1-6, 1987.
 20. Klein, D.F. Endogenous depression. *Arch Gen Psychiat* 31:447-454, 1974.
 21. Leranth, C. y M. Frotscher. Organization of the septal region in the rat brain: cholinergic - GABAergic interconnections and termination of hippocampo-septal fibers. *J Comp Neur* 289:304-314, 1989.
 22. Maggi, C.A. y A. Meli. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various

SYSTEMS, Part I: General considerations. *Experientia*
 210:107-210, 1986.

23. Mc Lennan, H. y J.J. Miller. The hippocampal control of neuronal discharges in the septum of the rat. *J Physiol* 237:607-624, 1974.
24. Meibach, R.C. y A. Siegel. Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Brain Research* 124:197-224, 1977.
25. Paxinos, G. y C. Watson. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, New York, 1982.
26. Phelan, K.D., H. Hasuo, M.J. Twry y J.P. Gallagher. Projection neurons in the rat dorsolateral septal nucleus possess recurrent axon collaterals. *Neurosci Lett* 97:259-265, 1989.
27. Prado - Alcalá, R., A. Streater y R.A. Wise. Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projections. *Brain Research* 301:209-219, 1984.
28. Silvestrini, B. y P. Valeri. Trazodone, a new avenue in the treatment of depression. *Psychopathology* 17:3-4, 1984.
29. Soubrie, P., P. Martin, S. ElMestikawy y M. Hamon. Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rats. *Brain Res* 437:323-331, 1987.
30. Stevens, D.R. y C.W. Cotman. Excitatory amino acid antagonist depress transmission in hippocampal projections to the lateral septum. *Brain Res* 382:437-440, 1986.
31. Sugrue, M.F. Do antidepressants possess a common mechanism of action? *Biochem Pharmacol* 32:1811-1817, 1983.
32. Sulser, F. Update on neuroreceptor mechanism and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J Clin Psychiat* 47(S10):31-36, 1986.
33. Swanson, L.W. y W.M. Cowan. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neur* 172:49-84, 1977.
34. Swanson, L.W. y W.M. Cowan. The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neur* 186:621-656, 1979.

35. Yadin, E. y E. Thomas. Septal correlates of conditioned inhibition and excitation. J Comp Physiol Psychol 95:331-340, 1981.
36. Yadin, E. Unit activity in the medial septum during differential appetitive conditioning. Behav Brain Res 33: 45-50, 1989.

DISCUSION GENERAL.

Los resultados más relevantes reportados en esta secuencia de trabajos se pueden enlistar como sigue: a) tres antidepresivos que pertenecen a familias farmacológicamente diferentes (inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos nuevos), así como dos tratamientos antidepresivos no farmacológicos (privación de sueño y electrochoque) producen un aumento en la frecuencia de descarga de las células del núcleo septal lateral de la rata (LSN). Es decir, existe un efecto común de dichos tratamientos antidepresivos sobre esta estructura límbica. b) La administración crónica del antidepresivo tricíclico (clorimipramina) produce un mayor aumento de la frecuencia de descarga las células del núcleo septal lateral, cuando el tratamiento se prolonga por dos semanas o más, lo que coincide con el tiempo en que tardan este tipo de fármacos en establecer su acción terapéutica en el humano [Oswald et al., 1972]. Estos resultados sugieren la participación de los núcleos septales como una de las estructuras involucradas en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. c) El aumento de la frecuencia de descarga de las células del LSN está determinado por aquellas neuronas que están conectadas con el hipocampo dorsal, lo que pone de manifies-

coeruleus [Nyback et al., 1975]. A pesar de que la aplicación de algunos antidepresivos tienen efectos preferenciales sobre los receptores de un neurotransmisor particular, existe una relación funcional entre los receptores de ambos neurotransmisores, ya que si se destruyen las terminales serotoninérgicas no se observan los cambios plásticos en los receptores noradrenérgicos [Manier et al., 1987] y viceversa [Green y Deakin, 1980].

Blier et al. [1987] propusieron un paradigma para definir la acción de los antidepresivos sobre la transmisión serotoninérgica: 1. Estudiar los efectos de estos fármacos sobre la descarga de las neuronas que contienen serotonina para determinar la sensibilidad del autoreceptor. Estos autores proponen el estudio del núcleo rafe dorsalis en este sentido. 2. Estudiar la responsividad de las neuronas que tengan inervación serotoninérgica a la aplicación iontoforética de 5-HT. 3. Determinar el efecto de la estimulación de la vía serotoninérgica sobre la descarga de las neuronas que reciben aferencias del núcleo rafe dorsalis. Por otra parte, también se propuso que los antidepresivos podrían actuar modificando las características funcionales de las células noradrenérgicas que parten del locus coeruleus y que terminan en estructuras límbicas [Kostowsky et al., 1986]. Estos trabajos sugieren el estudio de algunas de las estructuras límbicas que

estén directamente conectadas con los núcleos del rafe y con el locus coeruleus en cuanto a su participación en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

Livingston y Escobar [1971] renovaron el concepto clásico del sistema límbico al señalar la participación de las estructuras mediales y basolaterales del cerebro en la integración de proceso emocional y perceptual. El componente medial del sistema límbico está formado por la mayor parte de las estructuras descritas en el esquema de Papez: fórnix, cuerpos mamilares, núcleo ventral anterior del tálamo, cíngulo y corteza cerebral. El componente basolateral se forma por el hipocampo y la amígdala del lóbulo temporal. Este componente tiene relaciones anatomofuncionales con el núcleo dorsomedial del tálamo y de ahí a la corteza frontal, pero además con los núcleos septales. El esquema se completa con dos sistemas de fibras. Uno que colecta actividad de áreas límbicas subcorticales y la proyecta hacia la corteza cerebral mediante el haz del cíngulo. El otro está dado por el fascículo prosencefálico el cual conecta porciones anteriores del sistema límbico hacia abajo, es decir, hacia la médula espinal. Estos autores proponen que la disfunción del componente medial del sistema límbico se relaciona con trastornos perceptuales, mientras que las alteraciones de los componentes basolaterales se relacionan con alteraciones emocionales, tal como sería el caso de la depresión y,

es en donde podrían esperarse las acciones del tratamiento con antidepresivos.

El área septal es un conglomerado de masas nucleares de la porción media anterior del encéfalo. Se divide en cuatro porciones con base en estudios topográficos, citoarquitectónicos y a sus conexiones: a) división lateral, que incluye al núcleo septal lateral, el que se divide en las partes dorsal, intermedia y ventral; b) división medial, que está compuesta por los núcleos septal medial y de la banda diagonal de Broca; c) división posterior, que incluye a los núcleos septofimbrial y septal triangular y; d) división anterior que comprende el núcleo de la cama de la estria terminal [Swanson y Cowan, 1979]. Es decir, además de poseer diferencias intrínsecas, los núcleos septales difieren también en sus conexiones, por lo que es de esperar distintas acciones de un mismo tratamiento dentro de los núcleos septales.

Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen la mayor parte de la serotonina en el SNC se encuentran en los núcleos del rafe que se extienden a lo largo de la línea media del tallo cerebral. La vía serotoninérgica ascendente se origina en los núcleos rafe dorsalis y medianus principalmente. Estas fibras viajan por la parte más ventral del haz medial del cerebro anterior y, se separan en un componente medial y otro

lateral. El componente medial asciende al área septal. Ahora bien, la inervación noradrenérgica de los núcleos septales, proviene principalmente de la vía dorsal noradrenérgica que se origina en el locus coeruleus y asciende por el haz medial del cerebro anterior [Ungerstedt, 1971]. La inervación serotonérgica de los núcleos septales es abundante en el núcleo septal lateral [Kohler et al., 1982; Gall y Moore, 1984], en tanto que la inervación noradrenérgica llega principalmente a los núcleos medial y septofimbrial [Lindvall y Stenevi, 1978].

En estos trabajos se encontró un aumento en la frecuencia de descarga espontánea de las células del LSN, producido por la administración crónica de clorimipramina. Esto sugiere modificaciones a nivel de los receptores serotoninérgicos post-sinápticos de este núcleo, ya que la administración crónica de antidepresivos tricíclicos produce una supersensibilidad de estos receptores [Blüher et al., 1988]. Con el objetivo de determinar la participación de la vía serotoninérgica que se origina en el núcleo rafe dorsalis y que termina en el LSN, en el mecanismo de acción de la clorimipramina, se está realizando un trabajo para definir el efecto de la estimulación del núcleo rafe dorsalis sobre la actividad unitaria del LSN en ratas tratadas con clorimipramina crónica. Los resultados encontrados, aún preliminares, confirmarían el hecho de que la clorimipramina, que aumenta la transmisión serotoninérgica, acentúa las

propiedades funcionales de la inervación serotoninérgica que llega al LSN.

Cabría esperar que aquellos antidepresivos que bloquean la recaptura de NE y, que afectan de manera predominante las vías noradrenérgicas, alteraran las características de los receptores del núcleo septal medial, el que a su vez tiene conexiones con el núcleo septal lateral [Leranth y Frotscher, 1989], obteniéndose como resultado final, un aumento de excitabilidad de las neuronas del LSN.

Las fibras de conexión del septum constituyen un puente entre las partes filogenéticamente más antiguas del telencéfalo y el diencefalo. Sus conexiones aferentes telencefálicas están constituidas por las proyecciones del hipocampo, de la amígdala y del tubérculo olfatorio, mientras que las conexiones diencefálicas provienen principalmente del hipotálamo, por medio del fascículo prosencefálico medio. Además, como se mencionó anteriormente, los núcleos septales reciben fibras de los núcleos del rafe y del locus coeruleus. En cuanto a sus proyecciones eferentes telencefálicas más importantes están el Asta de Ammon y el giro dentado, en tanto que las eferentes diencefálicas son el hipotálamo lateral y el núcleo medial habenular [Raisman, 1966]. Como es de esperarse, los antidepresivos también modifican las características funcionales de otras estructuras limbi-

cas.

El hipocampo recibe numerosas fibras serotoninérgicas provenientes del núcleo rafe dorsalis y, noradrenérgicas del locus coeruleus [Walaas, 1963]. La aplicación crónica de antidepresivos aumenta la frecuencia de descarga de las neuronas noradrenérgicas de esta estructura [Huang, 1979]. Asimismo, se reportó que se requiere de la integridad de la inervación noradrenérgica del hipocampo para que los antidepresivos puedan revertir los efectos conductuales presentados en al menos un modelo animal de depresión [Soubrie et al., 1987].

Por otra parte, se encontró que la responsividad de las células piramidales del hipocampo a la 5-HT se incrementa después del tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos [de Montigny, y Aghajanian, 1978; de Montigny et al., 1981; Blier et al., 1984] y con el electrochoque [de Montigny, 1984]. Asimismo, la administración crónica de antidepresivos acentúa el efecto de la estimulación eléctrica de la vía serotoninérgica que llega al hipocampo [Blier et al., 1986; 1987].

Estas observaciones confirman que las vías aferentes serotoninérgicas y noradrenérgicas del hipocampo participan de manera importante en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos. Además, también es relevante el estudio de las

las conexiones eferentes del hipocampo, ya que los resultados presentados en esta tesis, muestran que el aumento de la frecuencia de descarga de las células septales producido por la clorimipramina, está limitado únicamente a las neuronas que se inhiben ante la estimulación del hipocampo dorsal.

También se propuso la participación de la amígdala del lóbulo temporal en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. La amígdala y el área septal parecen desempeñar papeles antagónicos en un sentido funcional. Ambas estructuras están conectadas por medio de la estria terminal [Swanson y Cowan, 1979] y se reportó que la irritabilidad que caracteriza a los animales cuando se les lesiona el área septal, es inhibida si se lesiona previamente la amígdala. Esta irritabilidad también es inhibida con la administración crónica de antidepresivos. A su vez, los antidepresivos acentúan la reducción de la actividad locomotriz que sigue a una lesión amigdalina [Furgieuele et al., 1964]. Asimismo, la lesión amigdalina, tanto por electrocoagulación como por inyección de 6 OH - DA, da lugar a un aumento de la frecuencia de descarga de las células septales, semejante al producido por la clorimipramina. En estos animales lesionados, el antidepresivo carece de efecto añadido, lo que se atribuye a una carencia de receptores postsinápticos septales [datos no publicados formalmente: Chacón, 1989 (tesis recepcional)].

Volviendo al esquema de Blier et al. [1987], se puede concluir que los antidepresivos modifican la tasa de disparo de los "reservorios" de monoaminas cerebrales. La administración aguda de estos fármacos inhibe la frecuencia de disparo de estas estructuras. Sin embargo, esta disminución inicial de la tasa de disparo, en el núcleo rafe dorsalis, se recupera después de 21 días de tratamiento con algunos inhibidores de la monoamino oxidasa y con bloqueadores de la receptura de 5-HT [Blier et al., 1988]. En cuanto a las estructuras límbicas que reciben aferencias serotoninérgicas y noradrenérgicas, se han estudiado al menos los núcleos septales y el hipocampo. La administración crónica de antidepresivos produce un aumento de la frecuencia de descarga espontánea en las células del LSN que están conectadas con el hipocampo, cuya influencia es inhibitoria. De manera similar, las células del hipocampo que están conectadas al locus coeruleus, también responden con un aumento en la frecuencia de su descarga, mientras que sus células que están conectadas a los núcleos del rafe exhiben una respuesta incrementada al efecto depresor de la aplicación de 5-HT.

Finalmente, se concluye que la frecuencia de disparo de los núcleos septales podría ser un buen modelo para probar la acción de los tratamientos antidepresivos, debido a que se encontró que todos ellos, sean o no farmacológicos tienen una

acción comun sobre las células del LSN. Además, la expresión máxima de los efectos producidos por dichas terapias en el LSN, tienen una latencia que coincide con el tiempo en que se manifiestan los efectos benéficos de las mismas terapias en el humano [Contreras et al., sometido a arbitraje].

REFERENCIAS.

1. Baker G.B. y A.J. Greenshaw. Effects of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on receptors in the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 9:1-44, 1989.
2. Blier, P., C. de Montigny. C. y D. Tardif. Effects of the two antidepressant drugs mianserin and indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacology* 84:242-249, 1984.
3. Blier, P., C. de Montigny y A.J. Azzaro. Modifications of serotonergic and noradrenergic neurotransmission by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors: electrophysiological studies in the rat CNS. *J Pharmacol Exp Ther* 227:987-994, 1986.
4. Blier, P., C. de Montigny y Y. Chaput. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 7:24S-35S, 1987.
5. Blier, P., C. de Montigny y Y. Chaput. Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *Clin Neuropharmacol* 11 (S2):501-510, 1988.
6. Chacón, L. Participación de la amígdala basolateral en el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. Tesis de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, U.N.A.M., 1989.
7. Contreras, C.M., M.L. Marván y V. Alcalá-Herrera. Action of repetitive antidepressants treatment on septal nuclei of the rat. *Arch Gen Psychiat* [sometido a arbitraje].
8. Crews, F.T. y C.B. Smith. Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science* 202:322-324, 1978.
9. de Montigny, C. y G.K. Aghajanian. Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsiveness of rat forebrain neurons to serotonin. *Science* 202:1303-1306, 1978.
10. de Montigny, C., P. Blier, G. Caillé y E. Kouassi. Pre- and postsynaptic effects of zimeldine and norzimeldine on the serotonergic system: single cell studies in the rat.

- Acta Psychiatr Scand 63:79-90, 1981.
11. de Montigny, C. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 228:230-234, 1984.
 12. Furgiuele, A.R., M.H. Aumente, Z.P. Horovitz, E.M. Eczen y M.I. Murloy. Acute and chronic effects of imipramine and desipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdalae. *Arch Int Pharmacodyn* 151:170-179, 1964.
 13. Gall, C. y R.Y. Moore. Distribution of enkephalin, substance P, tyrosine hydroxylase, and 5-hydroxytryptamine immunoreactivity in the septal region of the rat. *J Comp Neurol* 225:212-227, 1984.
 14. Green, A.R. y J.F.W. Deakin. Brain noradrenaline depletion prevents ECS-induced enhancement of serotonin- and dopamine- mediated behaviour. *Nature* 285:232-233, 1980.
 15. Huang, Y.H. Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sciences* 25:709-716, 1979.
 16. Kohler, C., V. Chan-Palay y H. Steinbuch. 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.
 17. Kostowski, W, A. Plaznik y W. Dansysz. The role of the locus coeruleus-limbic noradrenergic transmission in the action of antidepressant drugs. *Psychopharmacol Bull.* 22:512-522, 1986.
 18. Leranth, C. y M. Frotscher. Organization of the septal region in the rat brain: cholinergic-GABAergic interconnections and termination of hippocampo-septal fibers. *J Comp Neur* 289:304-314, 1989.
 19. Lindvall, O. y U. Stenevi. Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat. *Cell Tissue Res* 190:383-407, 1978.
 20. Livingston, K.E. y A. Escobar. Anatomical bias of the limbic system concept: A proposed reorientation. *Arch Neurol* 24:17-21, 1971.

21. Manier, D.H., D.D. Gillespie, E. Sanders-Bush y F. Sulser. The serotonin/noradrenaline-link in brain. I. The role of noradrenaline and serotonin in the regulation of density and function of beta adrenoceptors and its alteration by desipramine. *Naunyn - Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 335:109-114, 1987.
22. Nyback, H.V., J.R. Walter y G.K. Aghajanian. Tricyclic antidepressant: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 32:302-312, 1975
23. Oswald, I., V. Brezinova y D.L.F. Dubbleavy. On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs. *Br. J. Psychiat.* 120:673-677, 1972.
24. Price, L.H. y D.S. Charney. Receptor sensitivity in depression. *Psychiat Letter* 4:71-76, 1986.
25. Raisman, G. The connexions of the septum. *Brain* 89:317-348, 1966.
26. Sheard, M.H., A. Zolovick y G.K. Aghajanian. Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Research* 43:690-694, 1972.
27. Soubrie, P., P. Martin, S. ElMestikawy y M. Hamon. Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rats. *Brain Res* 437:323-331, 1987.
28. Swanson, L.W. y W.M. Cowan. The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neur* 186:621-656, 1979.
29. Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand [Suppl]* 367:1-48, 1971.
30. Walaas, I. The hippocampus. En: *Chemical neuroanatomy*. Emson, P.C. (Ed.) Raven Press. New York, 1983 pp 337-358.
31. Waldmeier, P.C., P. Baumann, P.M. Greengrass y L. Maitre. Effects of chlomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. *Postgrad. Med. J.* 3(S53):33-39, 1976.