

01965



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

5  
2ej.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INTERACCION DEL RECEPTOR SEROTONERGICO  
CON LA VIA CATECOLAMINERGICA SEPTAL EN LA  
PRUEBA DE NADO FORZADO EN LA RATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA  
P R E S E N T A:  
LIC. HORACIO LARA MORALES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS MANUEL CONTRERAS PEREZ

SINODALES ASIGNADOS:

DR. ROBERTO PRADO ALCALA

DR. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

DRA. MARIA LUISA MARVAN GARDUÑO

M. EN C. JULIETA RAMOS LOYO

MEXICO, D. F.

AGOSTO 1991

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

Lara Morales, H.  
I N D I C E

I N D I C E

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCION	2
III.	JUSTIFICACION Y OBJETIVO	11
IV.	MATERIAL Y METODO	13
V.	RESULTADOS	
	1) HISTOLOGIA	23
	2) CONDUCTA:	
	A. PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL.	25
	. TIEMPO PROMEDIO POR PERIODO DE INMOVILIDAD	
	. TIEMPO TOTAL DE INMOVILIDAD	
	. NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD	
	. LATENCIA AL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD	
	B. SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL.	40
	. TIEMPO PROMEDIO POR PERIODO DE INMOVILIDAD	
	. TIEMPO TOTAL DE INMOVILIDAD	
	. NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD	
	. LATENCIA AL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD	

Lara Morales, H.  
I N D I C E

3) VALIDACION E INTERPRETACION DE RESULTADOS	53
VI. DISCUSION	59
VII. CONCLUSIONES	73
VIII. APENDICE I	75
. AREA SEPTAL	
IX. APENDICE II	81
. PRUEBA DE NADO FORZADO	
XI. APENDICE III	88
. LA 6-HIDROXIDOPAMINA	
XI. BIBLIOGRAFIA	90

## R E S U M E N

Los tratamientos antidepresivos ejercen acciones simultáneas sobre los receptores de varios neurotransmisores. Sin embargo, estas acciones son sólo parcialmente conocidas. Es por ello que consideramos de interés el estudio conductual de la participación de las vías catecolaminérgicas en ratas bajo tratamientos antidepresivos que poseen acciones bien identificadas sobre el receptor serotoninérgico. El otro objetivo de este estudio fue determinar diferencias en las características de las respuesta de machos y hembras, ya que la depresión es un padecimiento que afecta con mayor frecuencia a la población femenina. Con base en que hemos demostrado un aumento de la tasa de disparo de las neuronas del núcleo septal de ratas a las que se administran diversos tratamientos que poseen efectos antidepresivos en el humano, se seleccionó esta estructura como blanco de lesión de componentes neuronales catecolaminérgicas. La prueba utilizada para evaluar los efectos de los tratamientos antidepresivos en las diferentes condiciones experimentales fue la de nado forzado, la cual ha demostrado ser de utilidad en el cernimiento de compuestos antidepresivos.

Se usaron ratas sin distinción de sexo. A la mitad de ellas, se les lesionaron las terminales catecolaminérgicas de los núcleos septales por medio de la inyección in situ de la 6 OH-DA. Se formaron dos grupos experimentales. El primer grupo fue sometido a dos periodos de tratamiento con clorimipramina de 21 días cada uno (2.8 y 1.25 mg/kg respectivamente, dos veces al día IP). Antes de cada periodo se les administró solución salina durante 21 días. Posteriormente se les aplicó un electrochoque y, por último, se les inyectó triptófano (10 mg/kg). En el segundo grupo se omitieron los tratamientos de solución salina y clorimipramina. Cada animal fue sometido a la prueba de nado forzado semanalmente, y se midió la inmovilidad que presentaban durante su ejecución en la prueba.

Las hembras intactas mostraron una mejor ejecución en la prueba que el resto de los animales. Se observó que la lesión catecolaminérgica afectó la ejecución de la prueba, principalmente en las hembras. Las hembras lesionadas resultaron ser más sensibles al tratamiento con clorimipramina, electrochoque y triptófano. Estos resultados permiten concluir que existe una sensibilidad diferente del receptor serotoninérgico en las hembras y que, en los machos existe una mayor sensibilidad a la lesión catecolaminérgica y, se propone un modelo experimental de depresión.

Este trabajo forma parte de una línea de investigación cuyo objetivo consiste en identificar las acciones de los tratamientos antidepresivos (TAD) sobre estructuras del sistema límbico.

Para estudiar a la depresión y las acciones de los TAD, el humano es el modelo adecuado; sin embargo, existen limitaciones importantes de tipo ético que impiden en esta aproximación mediante el uso de metodologías diversas. Por ello, ha sido relevante el estudio de las acciones neurofarmacológicas de diversos TAD en animales de experimentación, mediante diseños experimentales que permiten la evaluación de fenómenos indicadores del funcionamiento del SNC, tales como el registro de la actividad eléctrica de estructuras cerebrales específicas y el registro conductual en diversas situaciones experimentales.

El mayor obstáculo para el estudio de los TAD consiste en la carencia de modelos animales que reproduzcan totalmente el fenómeno de la depresión (Richardson y Jesberger, 1986;

Borsini y Meli, 1988). En la mayoría de estos modelos se infiere la presencia de depresión a través de algunas manifestaciones vegetativas y motoras. A pesar de que se cuenta con varios modelos animales para el estudio de la depresión (Willner 1984), tales son simplemente sensibles a ciertos TAD. Es por ello que, finalmente esos modelos representan un esquema sumamente simple de una enfermedad muy compleja. En consecuencia, su validez para estudiar la depresión es dudosa. Sin embargo, han sido útiles para el ensayo del potencial terapéutico de diversos TAD (Borsini y Meli, 1988).

Es importante tomar en cuenta las características de los modelos que se hayan empleado o se pretendan emplear en el estudio de la depresión y en las acciones de los TAD, a fin de establecer la definición operacional de todas las variables que estén interactuado en el modelo y, de esta manera le llegar a interpretaciones válidas de los resultados obtenidos. Tal es el caso de la correlación de los eventos conductuales con los cambios funcionales de estructuras cerebrales para las que se ha demostrado que los TAD ejercen algún efecto. Para ello se ha utilizado la observación simultánea de fenómenos electrofisiológicos, neuroquímicos y, conductuales. En estas condiciones es posible identificar las acciones de un TAD

particular. En otro caso, el empleo irrestricto de tales modelos conduce a una imagen ajena, parcial y tal vez deformada de lo que es la depresión (Contreras y col., 1990a).

La prueba de "nado forzado", fue diseñada por Porsolt y cols., (1977, 1978, 1979) como modelo de depresión en animales de experimentación. Esta prueba es sensible a los efectos de TAD tricíclicos, como la imipramina, pero también, a otros TAD que no son tricíclicos como la mianserina y la iprindol, cuyos efectos a su vez, no son detectables en otras pruebas que evalúan la efectividad de posibles TAD. La prueba de nado forzado es sensible a las acciones de los TAD sobre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica (Porsolt y col., 1977, 1979; Zebrowska-Lupina y Kozyriska, 1980; Borsini y col., 1981; Kitada y col., 1983, 1986; Araki y col., 1984, 1985; Vaccheri y col., 1984; Duncan y col., 1986; Kawashima y col., 1986), sobre la neurotransmisión noradrenérgica (Porsolt y col., 1979; Clineschmidt y col., 1979; Borsini y col., 1981, 1984; Kitada y col., 1981) y, sobre la neurotransmisión serotoninérgica (Porsolt y col., 1978, 1979; Gorka y col., 1979; Gorka y Wojtasik, 1980; Borsini y col., 1981; Satoh y col., 1984; Kitada y col., 1983). En consecuencia la prueba de nado forzado parece ser la más adecuada para explorar acciones concurrentes de TAD sobre fenómenos neuronales dependientes de



la actividad de diversos neurotransmisores.

De entre los síntomas de la depresión destaca la incapacidad del enfermo para experimentar placer. Por ello, se ha postulado que en este padecimiento, puede haber una disfunción de las estructuras límbicas relacionadas con la integración de la respuesta a la autoestimulación. En consecuencia, es posible que los TAD ejerzan su efecto terapéutico modificando las características funcionales de estas estructuras (Klein, 1974; Silvestrini y Valeri, 1984).

En este sentido, Schildkraut y Kety (1967) encontraron que el pretratamiento con anfetamina facilita el fenómeno de autoestimulación (Olds y Milner, 1954) de ratas tratadas con TAD inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o tricíclicos como la imipramina, por lo que se concluyó la participación catecolaminérgica en el proceso. Por otro lado, la privación de sueño, que también se usa como tratamiento antidepresivo, aumenta la tasa de autoestimulación en animales de laboratorio (Cohen y col., 1972; Steiner y Ellam, 1972; Fibiger y Phillips, 1981; Aulak y col., 1983). Luego entonces, efectivamente parece existir una relación entre los TAD y el fenómeno de autoestimulación cerebral.

El conocimiento de la manera en que se afectan las características funcionales de componentes neuronales importantes en los mecanismos de la excitabilidad neuronal permite obtener información relevante sobre las acciones neurofarmacológicas de los TAD. Los TAD producen subsensibilidad de los receptores presinápticos e hipersensibilidad en los receptores posinápticos (Blier y col., 1987). Sin embargo se desconoce la ubicación precisa de las estructuras sinápticas donde se encuentran dichos receptores involucrados en los mecanismos neurofarmacológicos de los TAD. Podría hipotetizarse que los reservorios de neurotransmisores, podrían constituir el elemento presináptico. En efecto, las neuronas del locus coeruleus (Nyback y col., 1975) y las de los núcleos del rafé (Bramwell, 1972; Sheard y col., 1972), muestran un abatimiento de su actividad cuando los animales son sometidos a tratamientos agudos con antidepressivos. Esta acción inhibitoria también aparece en las neuronas de la corteza del cerebelo (Bloom y col., 1981). Sin embargo conviene señalar que se trata de estructuras que no pertenecen al sistema límbico, el cual es considerado como un conjunto de estructuras cuya función resulta crítica en el proceso emocional, y es en donde podrían ubicarse los elementos posinápticos (Kostowsky y col., 1986).

Una de las características de los TAD es su prolongada latencia de efectos terapéuticos y las causas subyacentes son sólo parcialmente conocidas. En trabajos previos de nuestro grupo, se ha demostrado que la aplicación de diversos TAD tienen en común el producir un incremento de la frecuencia de descarga de las porciones dorsal e intermedia del núcleo septal lateral de la rata (Contreras y col., 1989). Además, la administración crónica de clorimipramina produce un incremento progresivamente mayor de la frecuencia de descarga del núcleo septal lateral, que alcanza su mayor expresión después de la tercera semana de tratamiento (Contreras, y cols., 1990b). Estos resultados sugieren que las células septales constituyen uno de los componentes del sistema límbico involucrados en el mecanismo neurofarmacológico de los TAD (Marván, 1987,1990; Alcalá-Herrera, 1988; Contreras y cols., 1989).

Los núcleos septales no son las únicas estructuras límbicas en las que los TAD ejercen sus efectos (Contreras y cols., 1990a). También se ha demostrado la participación de la amígdala del lóbulo temporal (Furguiele y col., 1963; Furguiele y col., 1964; Horovitz, 1965; 1966; Duncan y col., 1983; 1986; Kawashima y col., 1987; Chacón-Gutiérrez, 1989) y del hipocampo (Huang, 1979; de Montigny y Aghajanian,

1978; de Montigny, 1984; Soubrie y col., 1987) en las acciones de los TAD.

Los núcleos septales reciben inervación de los núcleos del rafe dorsal y medial, a través de los tractos del cerebro anterior y del cerebro medio anterior (Azmitia, 1978; Azmitia y Segal, 1978; Jacobs y col., 1978) y del locus coeruleus a través del haz del cerebro medio anterior (Lindvall y Björklund, 1978). Por lo tanto se trata de una estructura límbica en la que confluyen terminales nerviosas serotoninérgicas (5-HT) y noradrenérgicas (NA), además de otras vías que conllevan otros neurotransmisores.

La participación del sistema 5-HT en los mecanismos neurales de la depresión y, en el mecanismo neurofarmacológico de los TAD ha vuelto a ser motivo de especial atención en los últimos años (Hsiao y col., 1987; Roy y col., 1987; Curzon, 1988; Blier y col., 1987; 1988); aunque no se descarta la participación concurrente de otros neurotransmisores (Eison y col., 1989). Con apoyo en la identificación de diversos tipos de receptores 5-HT (Pazos y col., 1985) se ha podido demostrar que la sensibilidad de los receptores 5-HT está disminuida en pacientes deprimidos (Price y Charney, 1986; Ogren y col., 1979; Jones, 1980) y que esta sensibilidad se

recupera como consecuencia de la administración de TAD (Blier y col., 1980). En animales de laboratorio la administración crónica de TAD aumenta la sensibilidad de los receptores 5-HT (Blier y col. 1983). Sin embargo, la amitriptilina provoca subsensibilidad de los receptores 5-HT en la corteza cerebral, lo que no ocurre cuando los animales son sometidos a tratamiento con agonistas 5-HT (Scott y Crews, 1986). Esta observación sugiere que la subsensibilidad no se debe a la acción de la 5-HT. Pero además, existe una cierta regionalización de este efecto, ya que el tratamiento a largo plazo con compuestos tricíclicos, se asocia a una disminución de los sitios del ligando al receptor 5-HT<sub>2</sub> en el septum; pero este efecto sobre los receptores no ocurre en el hipocampo (Cross y Norton, 1988).

Debido a la variedad de los efectos de los TAD sobre la neurotransmisión 5-HT, se ha llegado a formular el planteamiento de la existencia de múltiples de receptores a 5-HT en el sistema nervioso central (Peroutka, 1987). Basados en estudios de radio ligandos, Peroutka y Snyder (1979), postularon la existencia de dos clases de sitios de reconocimiento para 5-HT: los receptores 5-HT<sub>1</sub> y los 5-HT<sub>2</sub>. Recientemente, se han clasificado varios subtipos que caracterizan el receptor 5-HT<sub>1</sub>. Estos han sido identificados

como: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D y 5-HT1E (Pedigo y col., 1981; Pazos y col., 1985; Peroutka 1987; Herrick-Davis y col., 1988; Leonhardt y col., 1989). Además, se ha llegado a identificar al receptor 5-HT3 (Kilpatrick y col., 1987). Además, existen estudios que muestran receptores a 5-HT localizados tanto en el elemento pre como en el posináptico, ubicado en somas y dendritas del núcleo del rafe dorsal para los receptores 5-HT1A y en terminales para los receptores 5-HT1B (Verge y col., 1985; Peroutka, 1987), y que probablemente los receptores 5-HT1A participen en los mecanismos de acción de los TAD (Blier y col., 1987; Verge y col., 1985; Kennett y col., 1987; Cheetham y col., 1990; Zemlam y Garver, 1990; Wieland y Lucki, 1990).

## OBJETIVO Y JUSTIFICACION

En trabajos previos de nuestro grupo, se ha demostrado que las neuronas del núcleo septal lateral de la rata, aumentan su tasa de disparo conforme transcurre el tratamiento con diversos antidepresivos (Contreras y cols., 1989; 1990b). Como se mencionó anteriormente, los núcleos septales reciben inervación noradrenergica proveniente del locus coeruleus, por lo que, consideramos de interés la exploración de la acción de un neurotóxico, la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), localmente en esta estructura sobre la ejecución conductual de la prueba de nado forzado. Como es bien sabido, este neurotóxico destruye selectivamente las terminales catecolaminérgicas (Breese, 1975), las cuales han sido implicadas en el mecanismo de acción de los TADs (Eison y cols., 1989). Por otro lado, uno de los compuestos que hemos estudiado previamente es la clorimipramina (Contreras, 1989; 1990b), un tricíclico con afinidad por el sistema serotoninérgico (Waldmeier, et al., 1976). La razón de combinar el estudio de dos neurotransmisores en este estudio, estriba en que para diversos autores, se requiere la participación de ambos neurotransmisores por lo menos en el

mecanismo de acción de los antidepresivos (Bluer y cols., 1984; 1986; 1988; Contreras y cols., 1990a; de Montigny y cols., 1981; 1984).

En base a la evidencia experimental se plantea la siguiente hipótesis: Se ha propuesto que los núcleos septales participan en el mecanismo neurofarmacológico de las terapias antidepresivas, lo cual indicaría que la manipulación con una neurotoxina como la 6-OHDA, modificaría la interacción del receptor serotoninérgico con la vía catecolaminérgica septal.

Para confirmar o refutar la hipótesis, el objetivo del presente trabajo consistió en explorar la participación de las vías catecolaminérgicas que llegan a los núcleos septales y su interacción con el receptor serotoninérgico en la ejecución de la prueba nado forzado diseñada por Porsolt y col. (1977; 1978; 1979). Explorando también, la presencia o ausencia de diferencias sexuales, ya que se ha descrito una mayor incidencia de depresión en el humano del sexo femenino (Lara-Tapia, 1971). Además, investigar las diferencias entre sexos, relacionadas con las respuestas a tratamientos con probada acción terapéutica en el ser humano, como es el caso de la clorimipramina (Sherman y cols., 1979).



## MATERIAL Y METODOS

### I. SUJETOS

Se usaron 60 ratas, (31 hembras y 29 machos) de la cepa Wistar, de 300-350 g de peso al inicio del experimento. Los animales fueron mantenidos en un bioterio de estancia, en cajas translúcidas de 45 x 30 x 30 cm, en grupos de 5 sujetos, con un ciclo de luz/obscuridad de 12/12 horas y con libre acceso a agua y alimento. Las sesiones de prueba se realizaron durante la luz diurna, siempre antes del mediodía.

### II. PRUEBA CONDUCTUAL

Se utilizó la prueba de nado forzado diseñada por Porsolt y colaboradores (1977; 1978; 1979) modificada, en cuanto a las características del estanque para el nado. Esta prueba es un modelo útil para la detección de los efectos antidepressivos de fármacos (Hawkins, 1978; Borsini y Melli, 1988) (Apéndice II). Esta prueba consiste en colocar a una rata en un estanque rectangular (50 x 30 cm de base y 60 cm de altura) conteniendo agua, cuya temperatura se mantiene en 25

\*C. El nivel del líquido se ubica entre 21 y 23 cm de altura. La rata tan pronto entra en contacto con el agua inicia una serie de movimientos vigorosos con las cuatro extremidades mediante los cuales se desplaza con agilidad de uno a otro lado del estanque. No es rara la inmersión de todo el cuerpo. La rata rápidamente da cuenta de que al estirar sus extremidades posteriores puede alcanzar el piso del estanque. Estos episodios son considerados como inmovilidad, ya que la rata deja de nadar y permanece en esta postura por periodos variables de tiempo. Pronto reanuda sus movimientos natatorios y continúa desplazándose a lo largo y ancho del estanque durante el tiempo que dura la prueba. Este patrón conductual fue observado en el 100% de los animales considerados para este experimento, aunque en algunas ocasiones algunos de los animales simplemente flotaron en el agua, manteniendo la mayor parte de su cuerpo dentro del agua con excepción del hocico y la parte media dorsal del tronco. En estos periodos los movimientos de las extremidades estuvieron ausentes. Pero, dada la diferencia de movimiento propositivo de estiramiento de las extremidades para alcanzar el fondo del estanque y mantener la respiración regularmente, sólo esta última conducta fue considerada como inmovilidad, ya que en ella está ausente el movimiento propositivo de nado, el cual se asumió que si ocurre cuando la rata se mantiene en flotación.

Se efectuó una primera sesión de entrenamiento, sin valor para el análisis de los resultados. Esta sesión de entrenamiento duró 15 min, al final de los cuales, como en todas las demás sesiones, las ratas fueron secadas por 20 min en una cámara a temperatura ambiente (20 grados centígrados). Venticuatro horas más tarde, se iniciaron las sesiones de prueba durante las cuales, cada animal fue sometido durante 5 min a las condiciones anteriores. Estas sesiones de prueba se realizaron cada semana, para cada una de las ratas que formaron los grupos experimentales.

Se tomó el siguiente criterio para definir operacionalmente la conducta de inmovilidad: cuando el animal tocaba la base del estanque con una extremidad inferior más la cola o con las dos extremidades inferiores durante más de 1 segundo tratando de mantener el hocico por encima del nivel del agua se consideraba como inmovilidad.

Los periodos de inmovilidad fueron evaluados en base a cuatro variables, que se definen a continuación: 1) Número de periodos de inmovilidad, definidos como aquellos episodios en los que el animal alcanzó el fondo del estanque con dos de tres extremidades, considerando extremidades a las dos posteriores y a la cola, durante más de un segundo; 2) Duración total de

inmovilidad, definido como la suma del tiempo de los episodios de inmovilidad durante cada sesión (5 min); 3) Duración promedio del periodo de inmovilidad, definido como, el cociente de la duración total de la inmovilidad dividido entre el número de periodos de inmovilidad y; 4) Latencia del primer periodo de inmovilidad, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba hasta el primer periodo de inmovilidad.

### III. GRUPOS EXPERIMENTALES

Se integraron dos grupos de ratas que fueron sometidos a tratamientos diversos. En cada uno de los grupos se procuró mantener una paridad numérica entre hembras y machos. (Tabla 1).

#### A) Primer Grupo Experimental

El primer grupo quedó formado por 28 animales (14 hembras y 14 machos), los que a su vez fueron divididos en animales lesionados (7 machos y 7 hembras) y animales control (7 machos y 7 hembras). Las ratas del subgrupo lesionado fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (43.5 mg/kg, IP) previa administración de sulfato de atropina (1.6 mg/kg, IP). Por medio de cirugía estereotáxica se realizaron dos trépanos: uno a cada lado de la línea media para introducir el dispositivo de inyección (cánula guía-cánula inyectora) en el núcleo septal lateral y, producir una lesión bilateral de esta estructura límbica. De acuerdo con el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982), las coordenadas estereotáxicas que se emplearon fueron las siguientes: AP: -0.3 mm de la sutura bregmática; 0.4 mm lateral a la línea media y -3.5 mm por debajo de la superficie de la corteza cerebral. La lesión se efectuó mediante la inyección intracerebral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA; SIGMA), un neurotóxico selectivo de las terminales catecolaminérgicas (Breese, 1975). La 6-OHDA se disolvió en solución salina estéril (0.9% p/v), a la que se añadió ácido ascórbico (SIGMA) como agente antioxidante. La solución se administró a la dosis de 2 µg/1 µl/1 min, con un

volúmen total de 6.0  $\mu$ l. La cánula inyectora permaneció dentro de la cánula guía durante 3 min una vez inyectada la 6-OHDA a fin de evitar el reflujo de la substancia por la cánula guía. Después, la cánula guía fue retirada del sitio de inyección a una velocidad de 1.0 mm/30 seg. Al termino de la inyección bilateral de 6-OHDA, se suturaron la heridas, se retiró el animal del aparato estereotáxico y se colocó en una caja de estancia para su recuperación postoperatoria. Los animales del subgrupo control no fueron sometidos a estas maniobras quirúrgicas.

En este primer grupo, como en los demás, se siguió un diseño experimental longitudinal cruzado. Es decir, cada uno de los animales recibió los mismos tratamientos.

Los animales controles y lesionados recibieron dos regimenes de tratamiento con clorimipramina (CMI); 1.25 mg/ kg IP/ 12hrs/ 21 días y, 2.80 mg/kg IP /12 hrs/ 21 días. Antes de cada periodo de tratamiento con CMI, se administró solución salina 0.15 IP/ 12 hrs/ 21 días; este volúmen fue igual al que se inyectó con el compuesto tricíclico. El objetivo de estos tratamientos, fue evaluar los efectos de dos dosis de CMI sobre la conducta de inmovilidad.

A los 21 días de haber concluida esta etapa, se aplicó a los animales un electrochoque (ECS), con el objeto de observar los efectos de este tratamiento antidepressivo en la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. En la sesión correspondiente a ECS, se insertaron dos electrodos de acero inoxidable (diámetro 1.40 mm), uno en cada meato auditivo, por donde se aplicó el estímulo. Se utilizó un estimulador (Grass, modelo S48), por medio del cual se aplicaron pulsos rectangulares de 1.0 mseg de duración y de 100 c/s, con una intensidad de 50  $\mu$ A. La duración del ECS (alrededor de dos segundos) se determinó por la presencia de hiperextensión de las extremidades posteriores, lo cual se tomó como criterio de inicio de crisis convulsiva. La sesión de prueba se realizó aproximadamente un hora después de la aplicación del ECS.

Con el objeto de estudiar la influencia del receptor serotoninérgico sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado, se realizó una tercera etapa experimental. En esta etapa, los animales fueron inyectados con un precursor de la síntesis de serotonina, el aminoácido triptófano (SIGMA:TP) disuelto en solución salina estéril (0.9% p/v), 10 mg/ kg IP, cada 12 hrs durante tres días consecutivos.

B) Segundo Grupo Experimental

Este segundo grupo se formó con 11 animales control, sin tratamiento o cirugía alguna (6 hembras y 5 machos) y por 9 animales lesionados (5 hembras y 4 machos). El procedimiento seguido para realizar la lesión del núcleo septal lateral fue idéntico al del primer grupo. En este segundo grupo se omitieron los tratamientos con solución salina y de CMI, en consecuencia recibieron solamente un ECS y el tratamiento con TP. Estos tratamientos y las sesiones correspondientes de nado forzado se realizaron en forma idéntica al primer grupo experimental.



TABLA I

DISEÑO EXPERIMENTAL

SITUACION	GRUPO	SUBGRUPO	TRATAMIENTO	
1	1.1 CONTROL	1.1.1 HEMBRAS	1. CLORIMIPRAMINA (1.25 y 2.80 mg/kg IP, 21 días)	
		1.1.2 MACHOS *		
	1.2 LESION SEPTAL 6-OHDA	1.2.1 HEMBRAS	2. ELECTROCHOQUE (50 $\mu$ A/100 cps/ 1.0 mseg)	
		1.2.2 MACHOS		
		3. TRIPTOFANO (10 mg/kg, IP, 3 días)		
2	1.1 CONTROL *	1.1.1 HEMBRAS	1. ELECTROCHOQUE (50 $\mu$ A/100 cps/1.0 mseg)	
		1.1.2 MACHOS		
	1.2 LESION SEPTAL 6-OHDA	1.2.1 HEMBRAS	2. TRIPTOFANO (10 mg/kg, IP, 3 días)	
		1.2.2 MACHOS		

El diseño seguido fue longitudinal cruzado. En el grupo 1, las dos dosis de CMI se contrastaron con las acciones de solución salina. Además, en los grupos 1 y 2, se compararon las acciones de los tratamientos señalados en la columna correspondiente, entre animales sin lesión (control) y animales a los que se había practicado una lesión bilateral en los núcleos septales laterales con 6-OHDA. Se compararon las interacciones de lesiones, tratamientos y con el sexo de los animales.

#### IV. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron analizados en cuanto a: 1) número de periodos de inmovilidad; 2) tiempo total de inmovilidad; 3) duración promedio de periodos de inmovilidad; y 4) latencia al primer periodo de inmovilidad. La comparación de los valores numéricos correspondientes se realizó tomando en cuenta el sexo, la lesión y los diferentes tratamientos. La prueba estadística aplicada fue el análisis multivariado para muestras repetidas y la prueba post hoc, fue la "t protegida".

#### V. ANALISIS HISTOLOGICO

Una vez concluido el experimento, los animales lesionados fueron sacrificados y sus cerebros perfundidos con solución de Kornowsky. Después, los cerebros fueron tratados con solución de Kornowsky/sucrosa al 30 % p/v, durante una semana. Los cerebros fueron seccionados por congelamiento en rebanadas de 50  $\mu\text{m}$  y se tiñeron con la técnica: de Nissl, Teonina, Hematoxilina-Eosina y Golgi, a fin de verificar el sitio y la extensión de la lesión.

- R E S U L T A D O S -

I. HISTOLOGIA

El estudio histológico (Fig. 1) reveló que: a) La zona que incluyó los sitios de inyección, se ubicó antero-posteriormente entre los planos estereotáxicos posteriores a Bregma correspondientes al AP-0.20 y al AP-0.40; el plano lateral se ubicó entre 0.2 a 0.5 mm y; la profundidad de -3.0 a -3.5 mm. En otras palabras, los planos correspondientes a los núcleos septales laterales (Paxinos y Watson, 1982). b) En estas zonas se localizaron procesos de vascularización correspondientes a la zona de lesión.

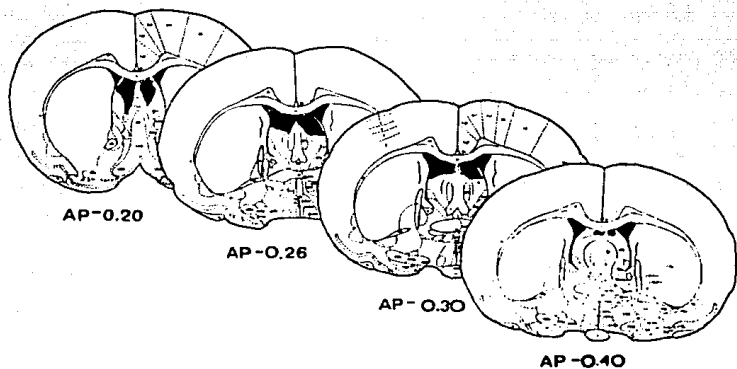


Figura 1.  
Sitios de inyección de la 6-OHDA. El área sombreada representa los sitios de inyección de la neurotoxina, que se localizaron en los planos estereotáxicos correspondientes a los núcleos septales laterales.

## II. CONDUCTA

De acuerdo con el criterio que se siguió a lo largo de todos los experimentos para evaluar la inmovilidad en la prueba de nado forzado, los resultados se agruparon de la siguiente manera: 1) número de periodos de inmovilidad; 2) duración total de la inmovilidad; 3) duración promedio de periodos de inmovilidad y; 4) latencia al primer periodo de inmovilidad. Los resultados obtenidos están expresados como el valor de la media  $\pm$  error estándar.

### A) PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

#### 1. NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD

##### 1.1 Influencia de la variable sexo.

El número de periodos de inmovilidad fue significativamente menor ( $F_{1,547} = 17.357$ ,  $p < 0.0001$ ) en hembras  $9.30 \pm 1.94$  en comparación con machos ( $13.34 \pm 1.94$ ). (Datos no ilustrados).

### 1.2 Influencia de la variable lesión.

El número de periodos de inmovilidad fue significativamente menor ( $F_{1,547} = 17.932$ ,  $p < 0.0001$ ) en animales con lesión de los núcleos septales con 6-OHDA ( $9.14 \pm 1.93$ ) en comparación con los animales control  $13.50 \pm 1.40$ . (Datos no ilustrados).

### 1.3 Influencia de los tratamientos.

Los tratamientos ejercieron efectos significativamente diferentes ( $F_{5,547} = 8.219$ ,  $p < 0.0001$ ) en las dos formas en que fueron analizados. En primero con respecto al control (primer tratamiento con solución salina) y, en segundo, con respecto al tratamiento previo (Figura 2). En el primer caso y en el grupo de sujetos de sexo masculino y sin lesión se encontró una reducción en el número de periodos de inmovilidad cuando fueron tratados con CMI (2.8 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días). En este mismo grupo, el ECS fue el tratamiento que se asoció a la disminución más significativa en el número de periodos de inmovilidad ( $4.71 \pm 2.43$ ) con respecto al primer tratamiento con salina ( $18.92 \pm 2.20$ ). El tratamiento con TP posterior al ECS resultó en un aumento del número de periodos de inmovilidad ( $8.09 \pm 2.27$ ) con respecto al ECS, pero resultó más eficaz que la CMI en la

reducción del número de periodos de inmovilidad.

Las hembras estudiadas como control, sin lesión mostraron un patrón semejante al de los machos sin lesión en cuanto a ECS y TP, pero la dosis de CMI que redujo significativamente el número de periodos de inmovilidad fue la de 1.25 mg/kg (12 h/ 21 días). (Figura 2).

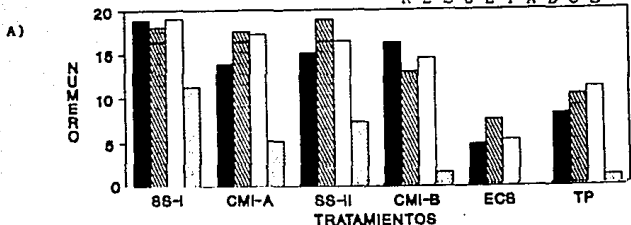
La lesión con 6-OHDA en las ratas de sexo masculino, se relacionó con ausencia de efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con el tratamiento con CMI a las dos dosis estudiadas. Sin embargo, el electrochoque si redujo de manera significativa el número de periodos de inmovilidad, mientras que el TP fue más potente que la CMI para reducir el número de periodos de inmovilidad, pero sin alcanzar la potencia del ECS (figura 2).

Finalmente, el grupo de hembras a las que se practicó lesión con 6-OHDA resultó ser el más sensible a todos los tratamientos. La dosis alta de CMI provocó una reducción en el número de periodos de inmovilidad de  $11.21 \pm 1.40$  bajo tratamiento con solución salina a  $5.10 \pm 0.84$ . El segundo

## R E S U L T A D O S

tratamiento con CMI, a pesar de que se empleó una dosis baja (2.5 mg/kg), la disminución del número de periodos de inmovilidad llegó a  $1.53 \pm 0.51$  en los 5 minutos que duraba la prueba. El ECS, prácticamente abolió la presencia de periodos de inmovilidad y, el tratamiento con TP reprodujo los efectos de la dosis baja de la CMI (figura 2).





B)

TABLE II  
 PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD  
 (MEDIA ± ERROR STANDAR)

**M A C H O S**

	SIN LESION	6-OHDA
S.S-I	18.92 ± 2.20	19.10 ± 2.28
CMI-A	13.82 ± 2.36 (3)	17.25 ± 3.42
SS-II	15.00 ± 3.27	16.53 ± 2.27
CMI-B	16.17 ± 2.71	14.42 ± 2.35
ECS	4.71 ± 2.43 (3,4)	5.14 ± 2.63 (3,4)
TP	8.09 ± 2.27 (3)	11.04 ± 2.60 (3,4)

**H E M B R A S**

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	18.14 ± 3.38	11.21 ± 1.40
CMI-A	17.64 ± 3.48	5.10 ± 0.84 (1,2,3,4)
SS-II	18.96 ± 3.50 (3)	7.25 ± 1.11 (1,2)
CMI-B	12.92 ± 3.01 (3,4)	1.53 ± 0.51 (1,2,3,4)
ECS	7.42 ± 3.61	0.01 ± 0.01 (3)
TP	10.28 ± 2.78	1.14 ± 0.48 (1,2,3)

(1) p < 0.05 sexo;

(2) p < 0.05 lesión;

(3) p < 0.05 vs. SS-I;

(4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 2.

Número de periodos de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado. A) Gráfica y B) tabla del número de periodos de inmovilidad. Abreviaturas: SS-I: primer tratamiento de solución salina; CMI-A: primer tratamiento de CMI (2.8 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días); SS-II: segundo tratamiento con solución salina; CMI-B: segundo tratamiento con CMI (1.25 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días); ECS: electrochoque; TP: Triptófano.

■ Machos control

▨ Hembras control

□ Machos lesionados

□ Hembras lesionadas

## 2. DURACION TOTAL DE LA INMOVILIDAD

### 2.1 Influencia de la variable sexo.

Las hembras a las que se les practicó lesión en los núcleos septales con 6-OHDA, mostraron una duración significativamente reducida ( $F_{1,547} = 8.449$ ,  $p < 0.004$ ) en la inmovilidad ( $30.27 \pm 6.58$  seg) con respecto a los machos ( $39.78 \pm 4.14$  seg). (Datos no ilustrados).

### 2.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA produjo una disminución estadísticamente significativa ( $F_{1,547} = 15.383$ ,  $p < 0.0001$ ) del tiempo total en inmovilidad ( $26.45 \pm 6.37$  seg), con respecto al grupo sin lesión ( $43.59 \pm 3.27$  seg). (Datos no ilustrados).

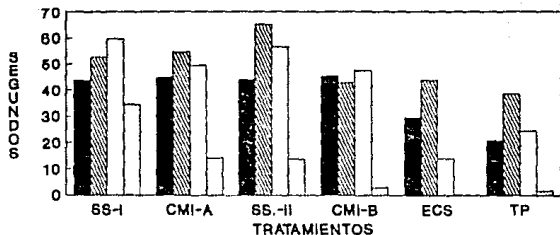
### 2.3 Influencia de los tratamientos.

Fue en el grupo de hembras lesionadas en donde aparecieron las diferencias significativas ( $F_{5,547} = 4.073$ ,  $p < 0.001$ ). La sola lesión redujo la duración total de inmovilidad en este grupo (Figura 3). Además, el grupo de

hembras lesionadas con 6-OHDA resultó ser el más sensible a todos los tratamientos. La dosis alta de CMI (2.8 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días) provocó una reducción en la duración total de la inmovilidad de  $14.10 \pm 2.46$  seg. Con el segundo tratamiento con CMI (1.25 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días) la disminución de la duración total de la inmovilidad llegó a  $2.98 \pm 1.33$  seg en los 5 minutos que duraba la prueba. El ECS, prácticamente abolió la duración total de la inmovilidad ( $0.01 \pm 0.01$  seg) y, el tratamiento con TP fue más potente que la CMI ( $1.54 \pm 0.91$  seg), pero sin alcanzar los efectos del ECS. En contraste, en los machos lesionados solamente el ECS ( $13.90 \pm 8.36$  seg) y el TP ( $24.45 \pm 6.48$  seg) produjeron cambios significativos en la dirección de un descenso en el tiempo total de inmovilidad (figura 3).

Por cuanto toca a los grupos sin lesión, los tratamientos carecieron de efecto en las hembras y en los machos solamente el tratamiento con TP produjo una disminución estadísticamente significativa ( $20.69 \pm 8.71$  seg). (Figura 3).

A)



B)

TABLA III  
 PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

DURACION TOTAL DE INMOVILIDAD (SEG)  
 (MEDIA  $\pm$  ERROR ESTANDAR)

M A C H O S

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	43.58 $\pm$ 7.35	59.58 $\pm$ 8.87
CMI-A	44.51 $\pm$ 10.04	49.32 $\pm$ 8.15
SS-II	43.64 $\pm$ 10.53	56.42 $\pm$ 8.86
CMI-B	44.95 $\pm$ 10.32	47.22 $\pm$ 8.36
ECS	29.40 $\pm$ 16.93	13.90 $\pm$ 8.36 (3,4)
TP	20.69 $\pm$ 8.71 (3)	24.45 $\pm$ 6.48 (3)

H E M B R A S

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	52.50 $\pm$ 11.59	34.30 $\pm$ 4.70
CMI-A	54.56 $\pm$ 12.57	14.10 $\pm$ 2.46 (1,2,3)
SS-II	65.00 $\pm$ 14.38	13.65 $\pm$ 2.65 (1,2,3)
CMI-B	42.60 $\pm$ 10.75	2.98 $\pm$ 1.33 (1,2,3)
ECS	43.50 $\pm$ 24.82	0.01 $\pm$ 0.01 (2,3)
TP	38.45 $\pm$ 12.61	1.54 $\pm$ 0.91 (2,3)

(1)  $p < 0.05$  sexo;

(2)  $p < 0.05$  lesión;

(3)  $p < 0.05$  vs. SS-I;

(4)  $p < 0.05$  vs. tratamiento previo

Figura 3.

Tiempo total de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado. A) Gráfica y B) tabla del duración total de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

### 3. DURACION PROMEDIO POR PERIODOS DE INMOVILIDAD

#### 3.1 Influencia de la variable sexo.

La duración promedio por periodo de inmovilidad fue diferente dependiendo del sexo de los sujetos ( $F_{1,547} = 12.537$ ,  $p < 0.001$ ). Mientras que, en las hembras la duración promedio de inmovilidad fue de  $1.70 \pm 0.27$  seg., en los machos esta duración promedio fue de  $2.19 \pm 0.14$  seg. (Datos no ilustrados).

#### 3.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA no produjo diferencias significativas ( $F_{1,547} = 0.952$ , NS) en la duración promedio de inmovilidad. (Datos no ilustrados).

#### 3.3 Influencia de los tratamientos.

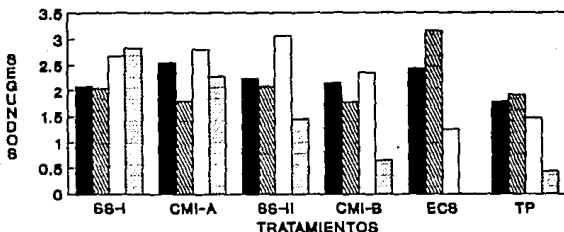
En el grupo de machos sin lesión no se encontraron efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con los tratamientos ensayados (Figura 4). En los demás grupos se encontraron diferencias significativas ( $F_{5,547} = 4.677$   $p < 0.0001$ ) en relación a los distintos tratamientos aplicados. En las hembras sin lesión, la aplicación del ECS aumentó

significativamente la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $3.17 \pm 1.45$ ) con respecto al primer tratamiento con solución salina ( $2.04 \pm 0.33$ ).

La lesión con 6-OHDA en los machos careció de efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con el tratamiento con CMI a las dos dosis estudiadas. Sin embargo, el electrochoque redujo de manera significativa la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $1.25 \pm 0.64$  seg), mientras que el TP ( $1.47 \pm 0.20$  seg) fue más potente que la CMI para reducir la duración promedio por periodos de inmovilidad, pero sin alcanzar la eficacia del ECS (figura 4).

Finalmente, el grupo de hembras lesionadas resultó ser el más sensible a los tratamientos. La duración promedio por periodo de inmovilidad fue de  $2.83 \pm 0.32$  seg, cuando las ratas recibieron el tratamiento con solución salina. El segundo tratamiento con CMI, la disminución de la duración promedio por periodos de inmovilidad llegó a  $0.65 \pm 0.19$  seg en los 5 minutos que duraba la prueba. El ECS, prácticamente abolió la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $0.01 \pm 0.01$ ) y, el tratamiento con TP reprodujo los efectos de la dosis baja de la CMI (figura 4).

A)



B)

**TABLA IV**  
**PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL**

DURACION PROMEDIO POR PERIODO DE INMOVILIDAD (SEG)  
(MEDIA  $\pm$  ERROR ESTANDAR)

**M A C H O S**

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	2.10 $\pm$ 0.16	2.67 $\pm$ 0.31
CMI-A	2.55 $\pm$ 0.43	2.30 $\pm$ 3.28
SS-II	2.23 $\pm$ 0.30	3.06 $\pm$ 0.39
CMI-B	2.15 $\pm$ 0.31	2.35 $\pm$ 1.28
ECS	2.42 $\pm$ 1.26	1.25 $\pm$ 0.64 (3)
TP	1.77 $\pm$ 0.30	1.47 $\pm$ 0.20 (3)

**H E M B R A S**

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	2.04 $\pm$ 0.33	2.83 $\pm$ 0.32
CMI-A	1.79 $\pm$ 0.25	2.28 $\pm$ 0.35
SS-II	2.09 $\pm$ 0.35	1.45 $\pm$ 0.17 (1,3)
CMI-B	1.77 $\pm$ 0.34	0.65 $\pm$ 0.19 (1,3,4)
ECS	3.17 $\pm$ 1.45 (3)	0.01 $\pm$ 0.01 (2,3)
TP	1.91 $\pm$ 0.58	0.44 $\pm$ 0.16 (2,3)

(1) p < 0.05 sexo;

(2) p < 0.05 lesión;

(3) p < 0.05 vs. SS-I;

(4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 4.

Duración promedio de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado. A) Gráfica y B) tabla de la duración promedio. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

#### 4. LATENCIA AL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD

##### 4.1 Influencia de la variable sexo.

La latencia al primer periodo de inmovilidad fue diferente dependiendo del sexo de los sujetos ( $F_{1,547} = 40.613$ ,  $p < 0.0001$ ). En las hembras, la latencia para la aparición del primer periodo de inmovilidad fue de  $159.43 \pm 22.64$  seg, mientras que en los machos esta latencia resultó menor ( $112.22 \pm 14.66$  seg). (Datos no ilustrados).

##### 4.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA produjo diferencias significativas ( $F_{1,547} = 7.678$ ,  $p < 0.006$ ) en el sentido de producir una latencia más prolongada ( $152.78 \pm 25.35$  seg) con respecto a los animales a los que no les fue practicada lesión alguna ( $122.87 \pm 3.46$  seg). (Datos no ilustrados).

##### 4.3 Influencia de los tratamientos.

La latencia al primer periodo de inmovilidad fue significativamente diferente ( $F_{5,547} = 25.633$ ,  $p < 0.0001$ ) en los distintos grupos pero también en forma relacionada con los



tratamientos aplicados (figura 5). En el grupo de sujetos de sexo masculino, sin lesión y tratados con solución salina se encontró una latencia de inmovilidad de  $48.68 \pm 7.30$  seg, la cifra se elevó a más del doble cuando los animales fueron tratados con CMI en las dos dosis estudiadas e incluso pudo verse algún efecto residual del primer tratamiento con CMI en el periodo inmediato posterior, es decir, cuando los animales recibieron el segundo tratamiento con solución salina. El ECS cuadruplicó la latencia ( $180.83 \pm 56.27$ ) y el TP ( $137.25 \pm 23.20$ ) dió resultados semejantes a los de CMI.

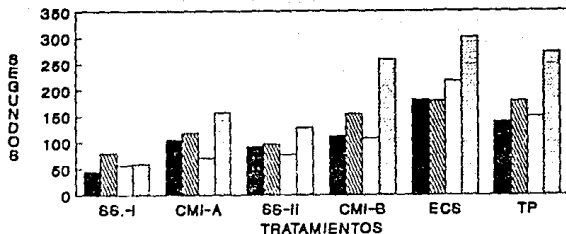
En las hembras sin lesión, la latencia al primer periodo de inmovilidad fue semejante al de los machos sin lesión. Sin embargo, el aumento de la latencia de inmovilidad fue estadísticamente significativo con respecto a solución salina, cuando las ratas fueron tratadas con la segunda dosis de CMI, ECS y TP. (Figura 5).

En los machos lesionados con 6-OHDA, el segundo tratamiento con CMI ( $107.61 \pm 19.23$  seg) produjo un aumento casi del doble de la latencia observada en el primer tratamiento ( $69.62 \pm 16.77$  seg). Además, el ECS aumentó de manera significativa la latencia al primer periodo de inmovilidad ( $216.30 \pm 33.86$  seg), mientras que el TP ( $148.56 \pm 24.60$  seg) aumentó la latencia al primer periodo de

inmovilidad, pero sin alcanzar la eficacia del ECS. (Figura 5).

Finalmente, en el grupo de hembras a las que se practicó la lesión con 6-OHDA, la dosis alta de CMI provocó un aumento en la latencia al primer periodo de inmovilidad a  $156.06 \pm 16.03$  seg. con respecto a solución salina ( $58.39 \pm 9.46$  seg). El segundo tratamiento con CMI, aumentó aún más la latencia al primer periodo de inmovilidad a  $257.85 \pm 14.75$  seg. El ECS, fue el más efectivo de todos los tratamientos ensayados ya que como se ha mencionado repetidamente, después del ECS prácticamente no ocurrieron periodos de inmovilidad ( $299.99 \pm 0.01$ ). Para terminar, el tratamiento con TP ( $271.98 \pm 11.33$ ) reprodujo los efectos de la dosis baja de la CMI (figura 5).

A)



B)

TABLA V  
 PRIMER GRUPO EXPERIMENTAL

LATENCIA AL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD (SEG)  
 (MEDIA ± ERROR ESTANDAR)

M A C H O S

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	48.68 ± 7.30	55.95 ± 14.35
CMI-A	104.43 ± 19.16	69.62 ± 16.77
SS-II	91.78 ± 19.35	75.17 ± 15.94
CMI-B	110.50 ± 18.33	107.61 ± 19.23
ECS	180.83 ± 56.27 (3)	216.30 ± 33.86 (3,4)
TP	137.25 ± 23.20 (3)	148.56 ± 24.60 (4)

H E M B R A S

	SIN LESION	6-OHDA
SS-I	78.71 ± 20.08	58.39 ± 9.46
CMI-A	117.43 ± 22.49	156.06 ± 16.03 (1,3)
SS-II	96.21 ± 23.82	127.88 ± 15.20 (1)
CMI-B	153.26 ± 23.22 (3)	257.85 ± 14.75 (1,2,3,4)
ECS	177.61 ± 49.92 (3)	299.99 ± 0.01 (2,3)
TP	177.81 ± 27.05 (3)	271.98 ± 11.33 (1,2,3)

(1) p < 0.05 sexo; (2) p < 0.05 lesión;  
 (3) p < 0.05 vs. SS-I; (4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 5.  
 Latencia al primer periodo de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado. A) Gráfica y B) tabla de la latencia al primer periodo de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

B) SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

1. NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD

1.1 Influencia de la variable sexo.

El número de periodos de inmovilidad fue diferente dependiendo del sexo de los sujetos ( $F_{1,93} = 8.517$ ,  $p < 0.0001$ ). Los machos sin lesión mostraron el mayor número de periodos de inmovilidad ( $7.68 \pm 3.82$ ), con respecto a las hembras ( $4.05 \pm 1.42$ ). (Datos no ilustrados).

1.2 Influencia de la variable lesión.

Se observaron diferencias significativas en el segundo grupo experimental ( $F_{1,93} = 22.444$ ,  $p < 0.0001$ ), que fueron consistentes con las del primer grupo. En el grupo sin lesión, la inmovilidad presentó un promedio de 9.25 veces ( $\pm 3.50$ ), mientras que la lesión produjo una disminución del número de periodos de inmovilidad a  $2.47 \pm 1.05$ . (Datos no ilustrados).

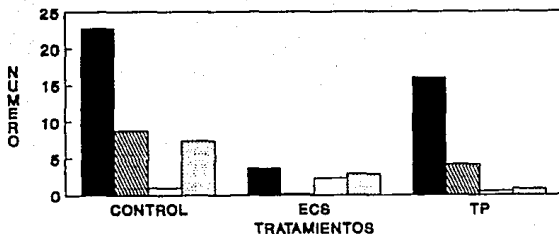
### 1.3 Influencia de los tratamientos.

Los tratamientos ejercieron sus efectos de manera significativamente diferente ( $F_{2,93} = 25.633$   $p < 0.004$ ) sobre el número de periodos de inmovilidad (Figura 6). En el grupo de sujetos de sexo masculino y sin lesión, el ECS fue el tratamiento que se asoció a la disminución más significativa en el número de periodos de inmovilidad ( $3.60 \pm 1.12$ ). El tratamiento con TP posterior al ECS, produjo también una disminución del número de periodos de inmovilidad ( $15.93 \pm 3.09$ ) pero sin alcanzar los niveles que produjo el ECS. Este patrón de cambios, fue semejante al observado en las hembras sin lesión (figura 6).

La lesión con 6-OHDA en las ratas de sexo masculino, se relacionó con ausencia de efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con cualquier tratamiento ensayado (figura 6).

Finalmente, en el grupo de hembras a las que se practicó lesión con 6-OHDA, el ECS produjo una disminución significativa en el número de periodos de inmovilidad de  $7.40 \pm 2.54$  en el registro control a  $2.90 \pm 1.97$ . El tratamiento con TP, prácticamente abolió la presencia de periodos de inmovilidad ( $0.80 \pm 0.31$ ).

A)



B)

TABLA VI  
 SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

NUMERO DE PERIODOS DE INMOVILIDAD  
 (MEDIA ± ERROR STANDAR)

M A C H O S

	SIN LESION	6-OHDA
CONTROL	22.80 ± 2.39	1.00 ± 0.70 (2)
ECS	3.60 ± 1.12 (3)	2.25 ± 1.93
TP	15.93 ± 3.09 (3,4)	0.50 ± 0.26 (2)

H E M B R A S

	SIN LESION	6-OHDA
CONTROL	8.83 ± 5.05 (1)	7.40 ± 2.54 (1)
ECS	0.16 ± 0.16 (3)	2.90 ± 1.97 (3)
TP	4.22 ± 1.88 (1,3,4)	0.80 ± 0.31 (3)

(1) p < 0.05 sexo; (2) p < 0.05 lesión;  
 (3) p < 0.05 vs. control; (4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 6.  
 Número de periodos de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado en animales que formaron parte del segundo grupo. A) Gráfica y; b) tabla del número de periodos de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

## 2. DURACION TOTAL DE LA INMOVILIDAD

### 2.1 Influencia de la variable sexo.

La duración total de inmovilidad fue diferente dependiendo del sexo de los sujetos ( $F_{1,93} = 8.517$ ,  $p < 0.004$ ). En los machos del segundo grupo experimental la duración total promedio de inmovilidad fue de  $23.76 \pm 14.54$  seg, mientras que en las hembras esta cifra fue de  $9.44 \pm 4.11$  seg. (Datos no ilustrados).

### 2.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA, también produjo diferencias significativas ( $F_{1,93} = 14.561$ ,  $p < 0.0001$ ). El efecto de la lesión siguió, en cuanto a resultados, a la influencia de la variable sexo: el grupo de lesión alcanzó una cifra de  $5.37 \pm 3.41$  seg contra  $27.83 \pm 3.41$  seg que apareció en el grupo sin lesión. (Datos no ilustrados).

### 2.3 Influencia de los tratamientos.

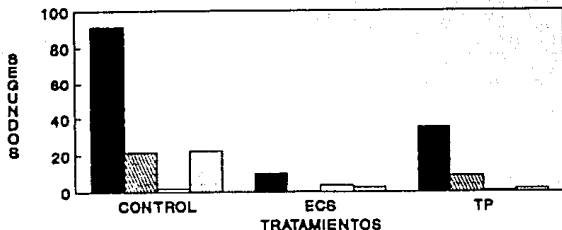
Los tratamientos (Figura 7) ejercieron sus efectos de manera significativamente diferente ( $F_{2,93} = 8.180$ ,  $p < 0.001$ ).

En el grupo de sujetos de sexo masculino y sin lesión, se encontró una disminución significativa en la duración total de la inmovilidad de  $91.50 \pm 22.90$  seg a  $10.00 \pm 3.87$  seg, cuando fueron tratados con ECS. El tratamiento con TP posterior al ECS, se asoció a un aumento de la duración total de la inmovilidad ( $35.27 \pm 10.94$ ), con respecto al ECS, aunque no se alcanzaron los valores del control.

Las hembras estudiadas como control sin lesión, mostraron un patrón semejante al de los machos sin lesión en cuanto a ECS y TP, en tanto que la lesión con 6-OHDA en el grupo de machos, se relacionó con ausencia de efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con los tratamientos ensayados. Finalmente, el grupo de hembras lesionadas con 6-OHDA mostró que ambos tratamientos (ECS y TP), redujeron la duración total de la inmovilidad con respecto al registro control (figura 7).



A)



B)

**TABLA VII**  
**SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL**

**DURACION TOTAL DE INMOVILIDAD (SEG)**  
**(MEDIA ± ERROR ESTANDAR)**

**M A C H O S**

	SIN LESION	6-OHDA
CONTROL	91.50 ± 22.90	1.66 ± 1.01 (2)
ECS	10.00 ± 3.870 (3)	3.50 ± 3.26
TP	35.27 ± 10.94 (3,4)	0.62 ± 0.32 (2)

**H E M B R A S**

	SIN LESION	6-OHDA
CONTROL	21.45 ± 13.09 (1)	22.33 ± 10.30
ECS	0.13 ± 0.13 (3)	2.41 ± 1.64 (3)
TP	8.63 ± 4.47 (1,3)	1.69 ± 1.09 (3)

- (1) p < 0.05 sexo; (2) p < 0.05 lesión;  
 (3) p < 0.05 vs. control; (4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 7.  
 Duración total de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado en animales que formaron parte del segundo grupo. A) Gráfica y ;b) tabla de la duración total de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

### 3. DURACION PROMEDIO POR PERIODOS DE INMOVILIDAD

#### 3.1 Influencia de la variable sexo.

De acuerdo con los resultados obtenidos en cuanto a número y tiempo total de inmovilidad, el análisis de la duración promedio de inmovilidad fue menor en este segundo grupo experimental. La variable sexo influyó significativamente ( $F_{1,93} = 7.519$ ,  $p < 0.007$ ) en los resultados. En los machos del segundo grupo experimental la inmovilidad promedio por periodo alcanzó  $1.65 \pm 0.52$  seg, mientras que las hembras mostraron periodos más reducidos ( $1.07 \pm 0.39$  seg). (Datos no ilustrados).

#### 3.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA produjo una disminución significativa ( $F_{1,93} = 11.018$ ,  $p < 0.001$ ) de la duración promedio de inmovilidad ( $0.92 \pm 0.32$  seg), con respecto al grupo sin lesión ( $1.79 \pm 0.53$  seg). (Datos no ilustrados).

### 3.3 Influencia de los tratamientos.

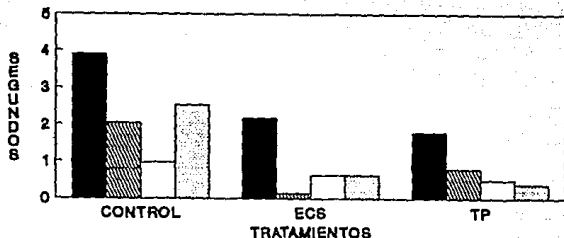
Los tratamientos ejercieron sus efectos de manera significativamente diferente ( $F_{2,93} = 13.991$   $p < 0.0001$ ) en la duración promedio de inmovilidad (Figura 8). En el grupo de sujetos de sexo masculino y sin lesión se encontró una reducción en la duración promedio por periodo de inmovilidad cuando fueron tratados con ECS ( $2.16 \pm 0.64$  seg) con respecto al control ( $3.91 \pm 0.81$ ). En este mismo grupo, el TP fue el tratamiento que se asoció a la disminución más significativa en la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $1.77 \pm 0.28$  seg).

Las hembras sin lesión mostraron un patrón inverso al de los machos sin lesión, en cuanto al ECS, siendo éste con respecto al control ( $2.04 \pm 0.88$ ) tratamiento más efectivo para reducir la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $0.13 \pm 0.13$  seg). El tratamiento con TP posterior al ECS, resultó en un aumento la duración promedio por periodo de inmovilidad ( $0.75 \pm 0.21$  seg), con respecto al ECS.

La lesión en el grupo de machos se relacionó con ausencia de efectos significativos que pudieran haber sido relacionados con los tratamiento ensayados (figura 8).

Finalmente, el grupo de hembras lesionadas mostraron una disminución significativa en la duración promedio por periodo de inmovilidad, cuando se aplicó el ECS, de  $2.52 \pm 0.44$  seg bajo el registro control a  $0.62 \pm 0.27$  seg. El tratamiento con TP fue el más efectivo al provocar una disminución a  $0.37 \pm 0.12$  seg.

A)



B)

TABLA VIII  
 SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL

DURACION PROMEDIO POR PERIODO DE INMOVILIDAD (SEG)  
 (MEDIA ± ERROR ESTANDAR)

M A C H O S

SIN LESION

6-OHDA

CONTROL	3.91 ± 0.81	0.96 ± 0.60 (2)
ECS	2.16 ± 0.64 (3)	0.62 ± 0.39 (2)
TP	1.77 ± 0.28 (3)	0.48 ± 0.27 (2)

H E M B R A S

SIN LESION

6-OHDA

CONTROL	2.04 ± 0.88 (1)	2.52 ± 0.44 (1)
ECS	0.13 ± 0.13 (1,3)	0.62 ± 0.27 (3)
TP	0.75 ± 0.21 (1,3,4)	0.37 ± 0.12 (3)

(1) p < 0.05 sexo; (2) p < 0.05 lesión;  
 (3) p < 0.05 vs. control; (4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

Figura 8.  
 Duración promedio de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado en animales que formaron parte del segundo grupo. A) Gráfica y ;b) tabla de la duración promedio de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.

#### 4. LATENCIA AL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD

##### 4.1 Influencia de la variable sexo.

El número de periodos de inmovilidad fue diferente dependiendo del sexo de los sujetos ( $F_{1,93} = 4.317$ ,  $p < 0.040$ ). En los machos el primer periodo de inmovilidad apareció  $160.19 \pm 30.12$  seg después de iniciada la prueba, mientras que en las hembras la latencia fue más prolongada y correspondió a  $196.23 \pm 18.41$  seg. (Datos no ilustrados).

##### 4.2 Influencia de la variable lesión.

La lesión de los núcleos septales con 6-OHDA produjo un aumento significativo ( $F_{1,93} = 5.703$ ,  $p < 0.019$ ) sobre la latencia al primer periodo de inmovilidad. Los valores encontrados fueron de  $158.71 \pm 30.68$  seg en el grupo control y de  $197.71 \pm 16.80$  seg en los animales lesionados con 6-OHDA. (Datos no ilustrados).

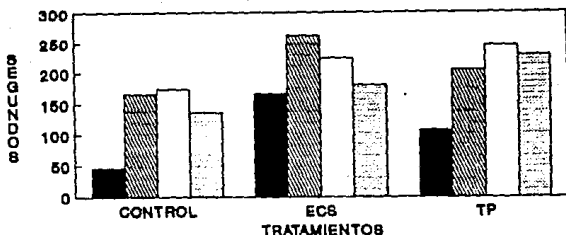
##### 4.3 Influencia de los tratamientos.

Los tratamientos ejercieron sus efectos de manera significativamente diferente ( $F_{2,93} = 3.621$ ,  $p < 0.031$ ). En el

grupo de sujetos de sexo masculino y sin lesión se encontró un aumento de la latencia al primer periodo de inmovilidad cuando fueron tratados con ECS ( $166.33 \pm 38.99$  seg) con respecto al control ( $45.58 \pm 22.19$  seg). El tratamiento con TP posterior al ECS resultó en una disminución de la latencia al primer periodo de inmovilidad ( $107.55 \pm 20.94$  seg), con respecto al ECS.

Las hembras control, es decir, mostraron un patrón semejante al de los machos sin lesión en cuanto a ECS y TP. La lesión con 6-OHDA en las ratas de sexo masculino, mostraron con el ECS, un aumento significativo de la latencia al primer periodo de inmovilidad ( $223.33 \pm 46.40$  seg), con respecto al control ( $173.95 \pm 74.95$  seg). El TP también aumentó la latencia al primer periodo de inmovilidad ( $244.44 \pm 29.03$  seg). Finalmente, el grupo de hembras lesionados con 6-OHDA presentó un patrón semejante al grupo de machos lesionados (figura 9).

A)



B)

-----  
**TABLA IX**  
**SEGUNDO GRUPO EXPERIMENTAL**

**LATENCIA DEL PRIMER PERIODO DE INMOVILIDAD (SEG)**  
**(MEDIA ± ERROR ESTANDAR)**

**M A C H O S**

	<b>SIN LESION</b>	<b>6-OHDA</b>
CONTROL	45.58 ± 22.19	173.95 ± 74.95 (2)
ECS	166.33 ± 38.99 (3)	223.33 ± 46.40 (3)
TP	107.55 ± 20.94 (3,4)	244.44 ± 29.03 (2,3)

**H E M B R A S**

	<b>SIN LESION</b>	<b>6-OHDA</b>
CONTROL	166.25 ± 49.66 (1)	135.75 ± 38.90
ECS	261.52 ± 38.46 (1,3)	180.50 ± 50.59 (3)
TP	205.04 ± 26.65 (1,4)	228.32 ± 24.30 (3)

(1) p < 0.05 sexo; (2) p < 0.05 lesión;  
 (3) p < 0.05 vs. control; (4) p < 0.05 vs. tratamiento previo

-----

Figura 9.  
 Latencia al primer periodo de inmovilidad en la ejecución de la prueba de nado forzado en animales que formaron parte del segundo grupo. A) Gráfica y b) tabla de la latencia al primer periodo de inmovilidad. Las abreviaturas se presentan de manera semejante a las de la figura 2.



### III. VALIDACION E INTEPRETACION DE RESULTADOS

En los resultados expuestos en esta tesis no siempre apareció una coincidencia en los datos obtenidos que pudieran tener un significado en cuanto a inmovilidad, a pesar de que estadísticamente hablando, fueron significativos. Era de esperarse que los cambios en la duración total de la inmovilidad se relacionaran con su frecuencia de presentación, es decir, el número, lo cual daría consistencia a los resultados calculados como duración promedio. Ni aún entre estas variables, con la latencia de aparición del primer periodo de inmovilidad. Cómo es frecuente en estudios conductuales la elevada varianza de resultados suele cancelar las significancias y entorpece la interpretación de los resultados. Podría entonces intentarse una relación entre los parámetros de la prueba, pero cumpliendo la siguiente condición: los parámetros deben estar correlacionados. De cumplirse esta condición podría entonces intentarse la obtención de un sólo valor que exprese de manera global los resultados.

Cabe entonces la posibilidad de intentar la obtención de un coeficiente que nos de información de la forma en que se relacionaron las variables evaluadas en nuestro estudio, con el objetivo de tener un sólo valor numérico que permita comparaciones más precisas. El apoyo debe ser necesariamente estadístico.

Con este objetivo, se realizaron algunas otras pruebas post hoc. La primer etapa consistió en obtener los coeficientes de correlación de Spearman-Pearson de los parámetros incluidos en nuestro estudio. Es obvio mencionar que la duración promedio de inmovilidad se obtiene del cociente de la duración total dividida por el número de periodos de inmovilidad, por lo que la duración promedio contiene a los otros dos parámetros. El estudio de la correlación entre la duración promedio de inmovilidad y la latencia de aparición del primer periodo de inmovilidad indicó la existencia de una correlación negativa ( $r = -0.811$ ), altamente significativa ( $N=36$ ,  $p < 0.001$ ). Entonces, una forma de obtener un coeficiente de inmovilidad podría ser obtenido, dada esta relación inversa, de la siguiente manera. Permitase denominar a ese coeficiente de inmovilidad con la letra griega  $\epsilon$ :

$$\epsilon = (DT/N/LAT) 100$$

en donde:

DT= duración total de inmovilidad  
N= número de periodos de inmovilidad  
LAT= latencia del primer periodo de inmovilidad  
100= K

$$\text{ó bien:} \quad \epsilon = (DP/LAT) 100$$

en donde:

DP= duración promedio de inmovilidad

Supongamos dos casos hipotéticos, en el primero asumamos que tan pronto fue colocada la rata en el estanque de prueba adoptó la inmovilidad. Entonces la duración total sería igual a 299 seg, apareció 1 vez y su latencia fue de 1 seg.

entonces

$$\epsilon = (DT/N/LAT) 100$$

$$\epsilon = (299/1/1) 100 = 29900$$

Tal vez correspondería a un caso de inmovilidad absoluta.

El caso contrario también puede ser ejemplificado. Asumamos que la inmovilidad también apareció 1 vez, pero que duró 1 seg y apareció al final de la prueba, entonces

$$\epsilon = (DT/N/LAT) 100$$

$$\epsilon = (1/1/299) 100 = 0.33$$

En este caso estaríamos frente a una situación en la que la inmovilidad estuvo prácticamente ausente. Es verdad que al hacer el análisis de datos mediante esta ecuación se corre el riesgo de trabajar con valores iguales a cero. Sin embargo al hacerlo con grupos de animales, dada la varianza natural de los ensayos conductuales, esa probabilidad queda prácticamente ausente.

En la tabla X se ilustran los coeficientes  $\epsilon$  utilizando los valores promedio que se expusieron con detalle en los resultados.

**TABLA X**  
**COEFICIENTES  $e = (DP/LAT) 100$**

MACHOS				
	SIN LESION		6-OHDA	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
	SS-I	4.31	-	4.77
CMI-A	2.44	-	3.30	-
SS-II	2.42	-	4.07	-
CMI-B	1.94	-	2.18	-
ECS	1.33	1.29	0.57	0.27
TP	1.28	1.64	0.98	0.19
CONTROL	-	8.57	-	0.55

HEMBRAS				
	SIN LESION		6-OHDA	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
	SS-I	2.59	-	4.84
CMI-A	1.52	-	1.46	-
SS-II	2.17	-	1.13	-
CMI-B	1.15	-	0.25	-
ECS	1.78	0.04	0.03	0.34
TP	1.07	0.36	0.16	0.16
CONTROL	-	1.22	-	1.85

Tabla 10.  
 Coeficientes  $e$  utilizando los valores promedio de los resultados obtenidos de los dos grupos experimentales. Abreviaturas: SS-I: primer tratamiento de solución salina; CMI-A: primer tratamiento de CMI (1.25 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días); SS-II: segundo tratamiento con solución salina; CMI-B: segundo tratamiento con CMI (2.8 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días); ECS: electrochoque; TP: Triptófano.

Cómo puede observarse desaparecen algunas de las aparentes discrepancias que existían al analizar los resultados en cuanto a las acciones de los tratamientos, aunque no se descartan los resultados que se obtuvieron al analizar los resultados en cuanto a distribución por sexo y por grupo de lesión. Pero ahora aparecen nuevos datos apoyados por el análisis estadístico antes descrito. El efecto del entrenamiento es ahora claro: Se denominó CONTROL a los primeros registros del segundo grupo experimental. Se trató de una situación en la que los animales no recibieron las 42 inyecciones de solución salina, ni las pruebas seriadas de este grupo. Los valores del coeficiente  $\epsilon$  fueron superiores en el grupo de machos sin lesión y se redujeron ostensiblemente en el grupo de machos lesionados. En cambio en las hembras la lesión asociada al sobentrenamiento no produjo cambios. Pero además el coeficiente  $\epsilon$  fue ostensiblemente mayor en el grupo de machos sin lesión con respecto al grupo homólogo pero que había sido tratado por tres semanas con solución salina. Por lo tanto, en este grupo el efecto del entrenamiento aparece como una disminución global de la inmovilidad. Sin embargo, es el único caso en que tal aparece. En el grupo de machos lesionados, como en los de hembras con o sin lesión la acción del entrenamiento es opuesta. Es decir, el entrenamiento aumenta el coeficiente  $\epsilon$ . Estas observaciones ilustran nuevamente la existencia de diferencias sexuales en la ejecución de la prueba.

- D I S C U S I O N -

El septum es un conjunto de núcleos ubicado entre los cuernos anteriores de los ventriculos laterales. La inervación NA septal proviene principalmente del locus coeruleus, por medio del haz medial del cerebro anterior (Ungerstedt, 1971; Swanson y Hartman, 1979; Hökfelt y cols., 1977; Lindvall y Björklund, 1978); por ello, el septum presenta una gran cantidad de receptores noradrenérgicos, principalmente en núcleo septal medial y la parte ventral del núcleo septal lateral [Lindvall y Björklund, 1978]. Luego entonces, la 6-OHDA presumiblemente ejerció sus efectos neurotóxicos sobre un gran número de componentes celulares del septum. En efecto, los controles histológicos demostraron grandes zonas con despoblación neuronal. De hecho la hipervascularización que se encontró de ninguna manera estaba restringida a la zona en donde se colocó el neurotóxico. Esta observación se explica por el tiempo transcurrido entre la lesión y el sacrificio de los animales, ya que prácticamente habían transcurrido periodos de a cinco meses entre uno y otro evento. El hecho de que la trayectoria de las cánulas haya sido localizada en el sitio elegido, nos permite asegurar que las lesiones fueron aplicadas

en el sitio elegido, es decir, en la porción lateral de los núcleos septales. Sin embargo, los estudios histológicos mostraron hipervascularización en el área septal y protuberancia anular, en los sitios correspondientes al locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe; estructuras en las que, no se encontraron zonas de despoblación neuronal. Luego entonces, nuestros resultados deben ser interpretados como la consecuencia de una lesión catecolaminérgica que tuvo su origen en los núcleos septales laterales, con extensión posterior a las estructuras nerviosas señaladas, aunque en el presente estudio no se exploró la lesión de otras estructuras conectadas con las áreas septales. Sin embargo, puede establecerse que las lesiones destruyeron el componente catecolaminérgico septal por lo menos antes de que diera inicio algún proceso de degeneración anterógrada y retrógrada del curso temporal de las lesiones con 6-OHDA, ya identificado (Ungerstedt, 1971b; Iversen, 1973; Breese, 1975; Jonsson, 1980).

Como se ha mencionado la prueba de "nado forzado", propuesta por Porsolt y colaboradores (1977; 1978), es un modelo sensible para estudiar fármacos con potencia como AD (Willner, 1984; Borsini y Melli, 1988). Aunque ha sido repetidamente objetada como un modelo de depresión (Borsini y cols., 1989; West, 1990). Sin embargo, la mayoría de los AD tanto tricíclicos como atípicos reducen la duración de la



inmovilidad en esta prueba (Porsolt, 1977, 1978). En su versión original esta prueba evalúa únicamente el tiempo total que los animales permanecen en inmovilidad. Por otro lado, por lo menos en un reporte se menciona que la prueba no es sensible al tratamiento con CMI (Porsolt y cols., 1978; Kawashima y cols., 1986; Fernández Teruel y cols., 1989). Es importante destacar que, nuestro estudio incluyó la medición de más parámetros en la prueba de nado forzado, que todos los estudios que se revisaron en los que se ha practicado la prueba de nado forzado, aunque utilizan diferentes cepas de ratas, se seleccionan animales del sexo masculino. En cambio, nuestro estudio, fue realizado también en hembras y los efectos menos evidentes aparecieron precisamente en el grupo de machos, lo cual coincide en parte, con los reportes antes mencionados, pero además, sugiere la presencia de diferencias en los resultados de la prueba de nado forzado y, en la respuesta a tratamientos antidepressivos, como condiciones asociadas al sexo de los animales.

Los resultados obtenidos en esta prueba, muestran que la lesión catecolaminérgica septal tuvo mayores efectos sobre las hembras al compararlas con los machos. En efecto, los valores de número, duración total y en consecuencia en la duración promedio de inmovilidad, correspondientes a todos los tratamientos incluyendo solución salina, fueron menores en las

hembras que en los machos y la latencia de la primera inmovilidad fue mayor en las hembras. Pero además, esta relación de resultados se repitió al comparar los grupos sin distinguir sexos, pero tomando en cuenta el haber practicado o no la lesión septal. Parecería entonces que, la lesión catecolaminérgica tuviera un efecto similar al de las terapias como AD en las hembras. Sin embargo, el estudio de los datos mediante el coeficiente  $\epsilon$  demuestra que no es el caso. Si se comparan los valores del coeficiente bajo la acción del primer tratamiento con solución salina (Tabla X) se observa que no hay diferencias entre los grupos de machos, con ( $\epsilon=4.31$ ) o sin ( $\epsilon=4.77$ ) lesión con 6-OHDA. Mientras tanto, en el grupo de hembras sin lesión el coeficiente ( $\epsilon=2.59$ ) aumenta en el grupo lesionado ( $\epsilon=4.84$ ) para ubicarse en el nivel de ejecución de los machos. Luego entonces, las hembras per se ejecutan mejor la prueba con respecto a los machos, pero la lesión de los núcleos septales laterales con 6-OHDA, les afecta notablemente reduciendo la inmovilidad en la prueba. De esta manera la significancia obtenida al comparar los resultados globalmente por sexo o por lesión, deben ser atribuidos a los tratamientos. En efecto, en el grupo de machos lesionados, los tratamientos con CMI, no sólo parecen no tener efecto, por el contrario, el coeficiente  $\epsilon$  es mayor en el grupo de lesión. En cambio, en el grupo de hembras la lesión inflingida parece potenciar las acciones de los tratamientos. Los valores de  $\epsilon$

son siempre menores en el grupo de hembras con lesión y en este mismo grupo aparecen los datos consistentes relativos a los tratamientos AD. El primer tratamiento con CMI, reduce el coeficiente  $\epsilon$  a más de la mitad con respecto al primer tratamiento con solución salina (SS-I), se trata de la dosis que se denominó alta. Durante los 21 días siguientes en que las ratas fueron tratadas con solución salina, el efecto se mantiene y aun el coeficiente  $\epsilon$  es inferior a la cifra previa. El segundo tratamiento con CMI (1.25 mg/ kg IP/ 12 h/ 21 días), a pesar de que se aplicó una dosis menor con respecto a la primera, disminuye aún más el coeficiente. Por último el ECS tiene el efecto más marcado de todo el estudio en este grupo y el TP, reproduce las acciones del segundo tratamiento con CMI.

En apoyo a estas observaciones, ya han sido ampliamente documentados rasgos anatófuncionales de diferencias sexuales en las estructuras hipotalámicas y algunas límbicas (Toran-Allerand, 1980; de Lacoste-Utamsing y Holloway, 1982; Simerly y cols., 1984; Swaab y Fliers, 1985; Witelson, 1985; Larriva-Sahd y Gorski, 1987; Gould y cols., 1989; Larriva-Sahd, 1989). Además, se ha ilustrado que precisamente los núcleos septales laterales de la rata desempeñan un papel regulador en la emisión de la conducta sexual (Kondo y cols., 1990). Los datos del presente estudio permiten destacar las analogías entre los resultados del procedimiento seguido y algunas

características de las depresión en el humano, en función de su validez como un modelo de depresión en la rata: a) La depresión es un padecimiento que afecta en proporción de 2:1 al sexo femenino (Calderón-Narváez, 1984). En el presente estudio la lesión septal con 6-OHDA afectó más a las hembras en la ejecución de la prueba. b) En contraste con la prevalencia de la depresión en el sexo femenino, se tiene la observación de que los sujetos de sexo masculino deprimidos, están en un mayor riesgo de suicidio. En analogía con los datos antes expuestos, los machos sin lesión mostraron mala ejecución de la prueba en contraste con las hembras, pero además éstas últimas respondieron en forma claramente eficaz a los tratamientos AD, incluida la administración del precursor de la 5-HT, es decir, el TP.

En cuanto a las acciones del TP, existen datos en la literatura que apoyan los resultados obtenidos. Los niveles basales de prolactina se encuentran disminuidos en pacientes deprimidos (Sachar y cols., 1980), la infusión intravenosa de L-triptofano produce un aumento en los niveles de la hormona (Cowen y cols., 1985; Winokur y cols., 1986) y, finalmente el tratamiento con AD tricíclicos aumenta la respuesta de los pacientes deprimidos a la administración de triptofano (Charney y cols., 1984). Luego entonces, aunque de una manera indirecta puede aceptarse que el TP, al promover la síntesis de 5-HT

posee ciertas acciones antidepresivas (Baldessarini, 1984).

De acuerdo al tiempo transcurrido de prueba, el primer grupo resultó sobreentrenado por tener 15 sesiones más que el segundo grupo, por lo que en este estudio se pusieron en evidencia algunas acciones diferentes del entrenamiento sobre los animales lesionados, en el sentido de una mayor inmovilidad ( $t=8.57$ ) en el grupo de machos sin lesión, la cual es menor en animales del primer grupo. Sin embargo, los resultados obtenidos en el segundo grupo en cuanto a las acciones del ECS y el TP guardan tendencias semejantes entre los dos grupos experimentales, en el sentido de una notable disminución de la inmovilidad asociada a la aplicación del ECS y una disminución menos ostensible producida por las inyecciones del precursor de la serotonina.

El ECS es un tratamiento efectivo en la depresión clínica (Davidson y cols., 1978; Chiodo y Antelman, 1980; Keisling, 1984; Rich, 1984; Rich y Black, 1985). La efectividad de la aplicación del ECS en diferentes modelos conductuales ya ha sido estudiada. Shibata y cols., (1981), reportaron que la conducta muricida en ratas bulbectomizadas fue inhibida tanto por AD tricíclicos como por ECS. Además, el ECS reduce el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Porsolt y cols., 1977; 1978; Kawashima y cols., 1987).

Este último hallazgo concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que se observó que la aplicación del ECS, produjo una disminución de la inmovilidad, lo que se observó al analizar cualquiera de las cuatro variables que denotan inmovilidad, es decir, duración total y promedio de inmovilidad, número de periodos de inmovilidad y latencia al primer periodo de inmovilidad. Tales observaciones parciales concuerdan con los valores obtenidos del coeficiente  $\epsilon$ , para ambos grupos experimentales. Estos resultados se observaron en los animales que conformaron el primer grupo experimental, es decir, aquéllos que recibieron dos regimenes de CMI previos al ECS. En cambio, en el segundo grupo experimental -que recibió ECS sin CMI previa-, la dificultad más grande para interpretar resultados radicó en que dependiendo del parámetro que se elija, se puede llegar a conclusiones diferentes. Si se toma en cuenta el número y la duración (promedio y total) de la inmovilidad, resulta que el ECS produce una disminución principalmente en los grupos sin lesión. Esta observación concuerda con el hallazgo reportado por Kawashima y cols., (1987), quien encontró que la lesión de la amígdala con 6-OHDA inhibe los efectos del ECS, lo que está de acuerdo con la postura de que el sistema noradrenérgico juega un papel importante en el efecto del ECS (Shibata y cols., 1981; Porsolt y cols., 1977; 1978; Kawashima y cols., 1987).

Llama la atención el hecho de que en varias de las situaciones experimentales los efectos de las lesiones y del tratamiento resultaron opuestos entre hembras y machos. Esto, es sugerente de que podría existir una organización de receptores diferente entre sexos. En el modelo experimental que se usó se destruyeron terminales catecolaminérgicas de los núcleos septales laterales, pero se ensayaron tratamientos farmacológicos que promueven acciones sobre el receptor 5-HT. Tal es el caso para la CMI (Waldmeier y cols., 1976) que bloquea específicamente la recaptura de 5-HT (Lemberger y cols., 1985). Tales acciones son compartidas por el ECS (de Montigny, 1984) y, desde luego para el precursor de la síntesis de este neurotransmisor. Por otro lado, la inervación 5-HT del septum proviene principalmente de los núcleos del rafe (dorsal y medial) a través del haz medial del cerebro anterior (Azmitia y Segal, 1978; Jacobs y cols., 1978; Azmitia, 1978; 1987),

Los AD en efecto ejercen acciones sobre la función de los receptores de varios neurotransmisores. Para diversos autores se requiere la participación, tanto de NA como de 5-HT, en las acciones de los AD (Hallberg y cols., 1981; Green y cols., 1983; Blier y cols., 1984; Contreras y cols., 1989; 1990b; De Montis y cols., 1990). La mayor parte de los AD ejercen acciones sobre el receptor noradrenérgico (Granville-Grossman y cols., 1966; Curet y cols., 1988). El

tratamiento prolongado con diversos AD produce una desensibilización del receptor  $\alpha 2$ -adrenérgico (Menargues y cols., 1990), existen ciertas analogías entre agonistas  $\beta$ -adrenérgicos y AD (Frances y cols., 1978) y el tratamiento a largo plazo con AD produce desensibilización ("Down-regulation") del receptor  $\beta$ -adrenérgico (Banerjee y cols., 1977; Manier y cols., 1987; Maggie y cols., 1980). En tal caso la lesión con 6-OHDA, al destruir las terminales catecolaminérgicas septales, al menos teóricamente dio inicio a un proceso de degeneración catecolaminérgica que para el caso de las hembras parecería haber mimetizado las acciones de una desensibilización de los receptores presinápticos catecolaminérgicos. De ser así, se podría explicar el por que los tratamientos AD fueron más eficaces en el grupo de hembras lesionadas. Las acciones sobre el sistema 5-HT se establecieron en un sistema en el que la lesión catecolaminérgica había mimetizado las acciones de los AD sobre esos receptores. Desde luego que con el procedimiento utilizado no es posible concluir acciones selectivas sobre los receptores NA o los dopaminérgicos, ya que la 6-OHDA destruye ambas terminales. Pero en cualquier caso los resultados son sugerentes de que sensibilidades diferentes de los receptores, pueden constituir un aspecto importante de diferencias anatomofuncionales entre machos y hembras. Este podría ser el caso del sistema serotoninérgico en hembras en las que existe un



impedimento para la expresión de la actividad del receptor catecolaminérgico. Pero a su vez este bloqueo del receptor catecolaminérgico se asocia a una mala ejecución de la prueba. En este sentido conviene destacar que el propanolol, la guanetidina y otros bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos posinápticos empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial, pueden producir depresión e incluso impedir las acciones de los AD (revisión: Beaumont, 1990). Entonces, los efectos de potenciación de los tratamientos que están promoviendo la actividad 5-HT y que son potenciados por la lesión con 6-OHDA podrian ser explicados con base en el bloqueo de la acción de NA, en el elemento presináptico. Mientras que el deterioro de la ejecución de la prueba podrian ser explicados por el bloqueo funcional de las acciones del elemento posináptico NA.

Por otro lado, Van Praag (1982) ha postulado la hipótesis de que en la depresión podrian existir alteraciones de la función 5-HT. El tratamiento crónico de AD se asocia a una disminución del número de receptores 5-HT<sub>2</sub> (Peroutka y cols., 1980), aunque se cuestiona la existencia de una hipersensibilidad de receptor serotoninérgico en la depresión (Kahn y cols., 1990), también se ha propuesto una desensibilización de los autoreceptores, lo que produciría un aumento gradual del disparo de las neuronas 5-HT, conforme avanza el tratamiento AD (Blier y cols., 1983; 1984).

Desde el punto de vista anatómico, se han localizado dos tipos de autoreceptores serotoninérgicos. Uno, se localiza en los somas y dendritas de las neuronas del rafe y, el otro, se localiza en las terminales de las proyecciones neuronales 5-HT. El sistema del rafe, es responsable de la modulación del disparo neuronal, mientras que, el sistema de autoreceptores ubicado en las terminales es responsable de la liberación de la 5-HT. Con el tratamiento crónico de AD se atenúa la sensibilidad de los dos sistemas de autorreceptores (Goodwin y col., 1985; Chaput y cols., 1986). Además, al inicio del tratamiento con AD aparecen niveles elevados de 5-HT en el espacio sináptico, como consecuencia del bloqueo de la recaptura del neurotransmisor.

La literatura es vasta en el sentido de que los AD ejercen acciones tanto sobre los receptores 5-HT como los NA. Existen observaciones provenientes de las técnicas de secuenciación de aminoácidos que podrían dar solidez a esas observaciones y permiten elaborar una teoría que concilia la participación de ambos receptores. Frielle y cols., en 1987 lograron, a partir del gen del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico la clonación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y resultados semejantes se obtuvieron con el gen del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico por Kobilka y cols., (1987). Weinshank y cols., (1989) por su parte lograron clonar tres receptores adrenérgicos a partir del receptor

5-HT<sub>1A</sub>. Todo ello llevó a Lester (1988) a proponer la existencia de dos grandes familias de receptores. Una de ellas está acoplada a la proteína-G y tiene dos subfamilias, la primera utiliza el AMPc como segundo mensajero e incluye los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 y los  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2. La otra subfamilia utiliza el fosfoinositósido como segundo mensajero e incluye a los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> y el receptor adrenérgico  $\alpha$ -1. La otra gran familia está ligada a fenómenos sobre canales iónicos y su ejemplo es el receptor 5-HT<sub>3</sub>. Las observaciones que siguieron a esta propuesta la han enriquecido. Libert y cols., (1989) encuentran que las secuencias de aminoácidos que componen los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 y  $\beta$ -2, con los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1C</sub> va del 53% al 80%, mientras que, a la familia de los receptores acoplados a la proteína-G se han añadido receptores dopaminérgicos (Hartig, 1989; O'Dowd y cols., 1989). A partir de estos hallazgos provenientes de la biología molecular, es posible explicar que un fármaco posea acciones sobre varios sistemas de receptores involucrando acciones sobre diversos neurotransmisores.

Por lo anterior, en nuestro estudio podría esperarse que el AD ejerciese una acción combinada sobre 5-HT y NA, por lo que, se esperaría una potenciación de los efectos de la CMI en el animal lesionado. De hecho esto fue lo que ocurrió, pero

esta acción apareció solamente en las hembras. Lo cual, sugiere nuevamente, una sensibilidad diferente de alguno de los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos, pero de manera ligada al sexo.

Por último, se ha reportado que el efecto que tienen los AD en la prueba de nado forzado, es potenciado por los tratamientos AD crónicos (Kitada y cols., 1981; Kawashima y cols., 1981). Un hallazgo de este trabajo radica en el hecho de que aparte del tratamiento crónico, la secuencia temporal es también relevante. Es decir, el segundo tratamiento de CMI acentuó los efectos observados por el primer tratamiento de la CMI, a pesar de que la dosis empleada en el segundo tratamiento fue menor que la primera (1.25 mg/kg. IP/ 12 h/ 21 días). El efecto apareció principalmente en el grupo de hembras lesionadas. En la clínica es habitual el aumento de la dosis del AD mientras no aparezca la respuesta terapéutica. Con base en nuestros resultados cabe el cuestionamiento de si será el caso de que la estrategia terapéutica más prudente pueda ser el seguir lineamientos temporales y no tanto de la dosis empleada. Dando tiempo a que ocurran los procesos plásticos del sistema nervioso.

- CONCLUSIONES -

En conclusión, los datos obtenidos muestran que:

1. Las hembras sin lesión catecolaminérgica septal, tuvieron mejor ejecución de la prueba antes de evaluarlas bajo la acción de cualquier tratamiento con respecto a los machos. Lo que es sugerente de una mayor resistencia al estrés.
2. La lesión catecolaminérgica septal afectó más a las hembras, en la evaluación previa a la administración de los diversos tratamientos, lo cual coincide con la observación clínica de que la depresión afecta más al sexo femenino humano.
3. El procedimiento seguido permite proponer que se está ante un modelo de depresión. La lesión catecolaminérgica afectó más a las hembras, como ocurre en la clínica humana de la depresión. Estas acciones podrían tener como sustrato alteraciones funcionales del elemento catecolaminérgico posináptico.

3. Las hembras lesionadas fueron más sensibles a todos los tratamientos AD. Esta observación se explica con base en las bien documentadas acciones de los AD sobre los receptores serotoninérgicos, las cuales son complementadas por acciones sobre los receptores NA. En tal caso esta mayor susceptibilidad al tratamiento AD en las hembras lesionadas con 6-OHDA, se explica por las acciones del neurotóxico en el elemento presináptico catecolaminérgico.
  
4. El ECS fue el tratamiento más eficaz para reducir la inmovilidad independientemente de los grupos y sexo.
  
5. El triptofano remedió los resultados del tratamiento con CMI.
  
6. Parece ser más importante que el aspecto de la dosis de CMI que se emplee, el tiempo transcurrido con dosis relativamente bajas del antidepresivo.

A P E N D I C E I

- EL AREA SEPTAL -

El septum es la materia gris que se encuentra entre los cuernos anteriores de los ventriculos laterales. Se encuentra dividido, en las porciones: lateral, medial, posterior y ventral. Estas divisiones son semejantes en distintas especies de animales, incluyendo al hombre (Andy, 1968; Swanson y Cowan, 1979).

En la división lateral, el único componente es el núcleo septal lateral. Este núcleo es el más grande del septum y se encuentra dividido en 3 partes: dorsal, intermedia y ventral. La parte dorsal es triangular, cuando se le ve en secciones frontales, se le encuentra ventral al ángulo entre el cuerpo calloso y el ventriculo lateral. Sus neuronas son las más grandes del núcleo septal lateral. Las dendritas tienden a alinearse en paralelo al ventriculo lateral adyacente, o al cuerpo calloso. La parte intermedia del núcleo septal lateral es la más grande y heterogénea. El tamaño de sus neuronas varía en forma considerable y tienden a estar orientadas en

sentido rostrocaudal. En sentido rostral, esta división está limitada por el rudimento anterior del hipocampo y la parte medial de la corteza prefrontal. En su parte anterior, se aproxima a la línea media. Caudal a él, se encuentra el núcleo septofimbrial. La parte ventral del núcleo septal lateral contiene células pequeñas que se agrupan con más densidad que en el resto del núcleo septal lateral. Está separado ventrolateralmente del núcleo de la cama de estria terminal por una zona limitante libre de células (Swanson y Cowan, 1979).

La división medial comprende dos núcleos: el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal. El límite entre el núcleo septal medial y el núcleo de la banda diagonal, se ubica a nivel de la línea localizada en la parte dorsal a los islotes de Calleja. Por otro lado, la parte ventrolateral del núcleo de la banda diagonal (llamada el límite horizontal de la banda diagonal) inerva la superficie ventral del cerebro (Raissman, 1966; Swanson y Cowan, 1979).

La división posterior está constituida por dos grupos celulares distintos que se encuentran adyacentes a la fimbria, al fórnix precomisural y a la comisura hipocámpica ventral y son el núcleo septofimbrial y el núcleo triangular. Una pequeña extensión caudal del núcleo septofimbrial se encuentra ventral al fórnix e inerva la punta rostral del campo



hipocámpico CA3. El núcleo septal triangular está constituido por pequeñas células, agrupadas entre la comisura ventral del hipocampo y la fimbria. También, ha sido llamado el núcleo de la comisura del hipocampo (Swanson y Cowan, 1979).

En la división ventral se incluye el núcleo de la cama de la estria terminal y es atravesado por la comisura anterior y la estria terminal. El núcleo de la cama está compuesto por neuronas pequeñas y medianas.

Por otro lado, la diversidad de conexiones tanto aferentes como eferentes del septum (Raissman, 1966; Segal y Landis, 1974; Swanson y Cowan, 1979; Köhler y cols., 1982) han sugerido un papel importante de este complejo nuclear, en el proceso de información en las áreas límbicas (Yadin y Thomas, 1981; Prado-Alcalá y cols., 1984; Yadin, 1989). Debido a esto, se han realizado numerosos estudios para determinar el papel que juegan las diferentes sustancias neurotransmisoras en el septum, en especial, la NA y 5-HT.

Debido a lo anterior, se han estudiado tanto la distribución de las fibras NAs que se originan en el núcleo del locus coeruleus y que llegan al septum del rata (Fuxe, 1965; Fuxe y cols., 1970; Fallon y Moore, 1978) como la entrada 5-HT originada en los núcleos de rafe, principalmente del dorsal y

del medial (Conrad y col., 1974; Azmitia y Segal, 1978; Köhler y cols., 1982).

La inervación NA septal tiene dos diferentes orígenes: en la primera, el locus coeruleus envía proyecciones ascendentes al hipocampo anterior y se distribuyen difusamente inervando al septum (Ungerstedt, 1971; Lindvall y Bjorklund, 1977); y la segunda, el locus coeruleus manda una menor inervación a través de la estria terminal (Lindvall y Bjorklund, 1978).

Por otro lado, los axones NA ascienden por el MFB y entran al septum a través del tracto diagonal, del tracto septohipotalámico y del tracto estriohipotalámico (Lindvall y Björklund, 1977). Por lo tanto, las proyecciones NA que llegan al septum son muy diversas. Una gran cantidad de proyecciones NA se encuentra en el borde del núcleo septal medial y en la parte ventral del núcleo septal lateral. Las fibras NA que llegan al núcleo septal medial y a la parte caudal del núcleo de la banda diagonal son abundantes. El núcleo triangular recibe de colaterales NA que pasan por la parte ventral de la estria terminal (Lindvall y Björklund, 1977). El núcleo septofimbrial recibe baja densidad de fibras NA (Fuxe, 1965; Ungerstedt, 1975). En cambio, el núcleo de la cama se encuentra densamente inervado (Palkovits cols., 1977; 1979).

También, el septum recibe proyecciones NA de los grupos A1 y A2, que llegan al núcleo septal lateral (Lindvall y Bjorklund, 1978).

En cuanto a la entrada 5-HT que le llega al septum, ésta se deriva principalmente de los núcleos del rafe dorsal y medial (Azmitia y Segal, 1978; Azmitia, 1978; 1987). Estas proyecciones ascienden por el MFB a través de los tractos del cerebro anterior propios de cada núcleo del rafe. La proyección del rafe medial al septum es a través del tracto del cerebro anterior que asciende por las columnas del fornix al núcleo triangular del septum. Otra ruta de este tracto, es a través del tracto diagonal al núcleo septal medial (Azmitia, 1978; Azmitia y Segal, 1978). Además, la proyección del rafe dorsal se lleva a cabo a través del tracto del cerebro anterior del propio núcleo que, se continúa dorsalmente con las fibras del tracto septohipotalámico, proyectándose en el núcleo septal lateral (Moore y Halaris, 1975; Azmitia y Segal, 1978; Azmitia, 1978).

Como se puede observar, con base en una relación anatómica y neuroquímica que guarda con otras estructuras, el área septal presenta una gran importancia debido al papel que juega en los procesos de motivación y emoción (Yadin y Thomas, 1981; Prado-Alcalá y cols., 1984; Yadin., 1989) y, además, en

los mecanismos neurofarmacológicos que subyacen a estos procesos (Contreras y cols., 1989, 1990b; Marván, 1990)

A P E N D I C E      II

- LA PRUEBA DE NADO FORZADO -

La construcción de modelos experimentales es uno de los propósitos fundamentales de la investigación científica. A lo largo de su desarrollo encontramos diferentes clases de modelos, como el modelo material, que es la representación de un sistema real por otro y, que tiene algunas propiedades semejantes a las que se observan en el sistema original. Sin embargo, un modelo material será parcial, ya que tendrá algunos aspectos distintos al sistema original (Rosenblueth, 1971).

El mayor obstáculo en el estudio de fármacos con potencia antidepressiva o en la investigación sobre la actividad antidepressiva de un nuevo compuesto, está representado por las deficiencias de nuestro conocimiento sobre la etiología de la psicopatología humana (Borsini y Meli, 1988). Actualmente, existen dos aproximaciones que han sido utilizadas para el estudio de los fármacos antidepressivos (Katz, 1981): la primera, es encontrar las condiciones experimentales, en las cuales compuestos conocidos ejerzan algún efecto farmacológico

no compartido por otros fármacos que pertenezcan a otra clase terapéutica (modelo material empírico) y la segunda, es reproducir en los animales la sintomatología de la depresión humana (modelo material teórico). Sin embargo, aún con la segunda aproximación, el método es válido solamente para estimar la selectividad de acción de conocidos antidepresivos. De acuerdo a estas estrategias, es muy difícil estudiar el mecanismo neurofarmacológico de los antidepresivos o bien, para ensayar compuestos nuevos con potencial antidepresivo. Pese a las limitaciones señaladas, estos modelos poseen un valor heurístico, ya que han servido para evaluar la eficacia de nuevos fármacos y han permitido conocer ciertos mecanismos que median la depresión (Borsini y Melli, 1988).

Según McKinney y Bunney (1969), un modelo animal, para que pueda ser aceptado como modelo de estudio de los mecanismos que subyacen a la depresión, debe de reunir por lo menos, cuatro criterios: etiológico, bioquímico, sintomatológico y terapéutico. Ya que la etiología y la bioquímica son, por sí mismas, imprecisas de investigación en humanos, será más sencillo explicar el modelo, en este caso, el modelo de nado forzado, desde el punto de vista sintomatológico y terapéutico.

Entre los modelos teóricos, la prueba de nado forzado (Porsolt y cols., 1977), es usada ampliamente y la información que proporciona es útil para el estudio de los mecanismos neurofarmacológicos de los antidepresivos (Willner, 1984). El procedimiento de la prueba de nado forzado (Porsolt y cols., 1977; 1978; 1979) consiste en colocar a una rata en un recipiente cilíndrico conteniendo agua mantenida a cierta temperatura. Después de 15 min (sesión de preprueba), la rata es retirada del recipiente cilíndrico y colocada en una caja condicionada para el secado del animal durante 15 min. Veinticuatro horas más tarde, el animal es sometido a las condiciones anteriormente mencionadas y la duración de la inmovilidad es registrado durante un período de 5 min (sesión de prueba). Porsolt y cols., (1977 y 1978) consideran que un animal se encuentra inmóvil, cuando éste realiza sólo movimientos necesarios para mantener la cabeza sobre el agua. De acuerdo con este criterio, el hecho de que la rata esté más inmóvil en las subsecuentes inmersiones indica un estado de desesperanza, debido a que el animal ha aprendido que es imposible escapar del recipiente. Esta interpretación ha sido muy cuestionada. Por una parte, O'Neill y Valentino (1982), en su estudio no encontraron relación entre inescapabilidad e inmovilidad, por que no existieron diferencias en la duración de la inmovilidad durante la sesión de prueba, en animales que en

la preprueba pudieron o no escapar del recipiente. Además, Hawkins y cols., (1978), sugieren que las ratas son menos temerosas a las subsecuentes inmersiones que a las inmersiones previas y por lo tanto, sugieren que la conducta de inmovilidad es consecuencia de respuestas adaptativas a una situación de estrés, más que, una situación de desesperanza. Este concepto es apoyado también por el grupo de Borsini, que sugieren que la familiaridad con el medio ambiente induce una inmovilidad conductual más que una situación de desesperanza (Borsini y cols., 1981; 1985; Borsini y Meli, 1988). Por lo tanto, la inmovilidad no puede ser considerada como desesperanza aprendida, la cual, se utiliza para describir alteraciones conductuales (Seligman y Beagly, 1975). Por todo esto, parece ser más apropiado el término para este modelo, como modelo de "nado forzado" más que el de "prueba de desesperanza conductual" (Hawkins y cols., 1978).

Desde el punto de vista metodológico, la prueba de nado forzado ha sido analizada y modificada por diferentes investigadores, en diversos aspectos, tales como: el registro de la duración de la inmovilidad (Shimazoe y cols., 1986; Thornton y cols., 1986); el diámetro del cilindro (Herman y cols., 1981; Nelson y cols., 1984); la profundidad del agua (Finnegan y cols., 1987; Borsini y cols., 1986); ciclos de



luz-obscuridad (VanLuijtelaaar y Coenen, 1985; Thornton y cols., 1986); iluminación constante (Kastin y cols., 1978); esfuerzo de los animales (Koyuncoglu y cols., 1982; Seo y cols., 1986); el agrupamiento de los animales en la caja-hogar (Borsini y cols., 1984) y la cepa (Porsolt y cols., 1977; 1978). Estas condiciones experimentales son probablemente las responsables de las diferencias encontradas en los valores que se obtenidos en la línea base de la duración de la inmovilidad, en animales controles de un experimento a otro. Por lo que, este análisis de condiciones experimentales ha servido para poder estimar los efectos de una gran variedad de fármacos con o sin potencia antidepressiva.

Otra fuente de variabilidad de esta prueba, se origina de la subjetividad con la que se hace el registro de la inmovilidad. Esto se puede ejemplificar, a través de los resultados que se han obtenido usando la misma dosis de un fármaco (Porsolt y cols., 1978; 1981; Borsini y col., 1985). Desde el punto de vista farmacológico, Porsolt y cols., (1978), demostraron que una sola inyección de imipramina reduce la duración de la inmovilidad en forma dosis-dependiente. Además, se observó un efecto más notable y consistente, cuando se administró el fármaco 2 ó 3 veces. Tomando como base estas investigaciones, se han estudiado diversos fármacos con

potencia antidepressiva, encontrando diversos efectos sobre la duración de la inmovilidad, como efectos bifásicos y reducción de la duración de la inmovilidad (Porsolt y cols., 1979; Cooper y cols., 1980; Borsini y cols., 1981; Satoh y cols., 1984; Vaccheri y cols., 1984; Duncan y cols., 1985). Sin embargo, en otros estudios la sesión de preprueba fue llevada a cabo tanto antes (Borsini y cols., 1985; Berettera y cols., 1986; Esposito y cols., 1987) como al final del tratamiento crónico (Zebrowska-Lupina, 1980; Kitada y cols., 1986; Duncan y cols., 1985; Gorka y cols., 1985) y se encontraron diferencias relacionadas con el tiempo de tratamiento. Este hallazgo coincide con el hecho de que la eficacia terapéutica de los fármacos antidepressivos es evidente después 2 ó 3 semanas de tratamiento.

Otros métodos utilizados en la práctica clínica, como el ECS y la privación de sueño han sido estudiados bajo el paradigma de la prueba de nado forzado. Con ECS se ha demostrado una reducción en la duración de la inmovilidad (Porsolt y cols., 1978). Por otro lado, en estudios de privación de sueño no se observaron efectos muy claros. Por ejemplo, utilizando la técnica de la plataforma para privar de sueño a los animales, se observó una reducción en la duración de la inmovilidad (Porsolt y cols., 1978). En cambio, si se

usa la técnica del péndulo se observa un aumento la actividad motora, por lo que la reducción en la duración de la inmovilidad puede ser atribuida al aumento en la locomoción (VanLuijtelaar y Coenen, 1985).

En síntesis, la depresión clínica es una enfermedad heterogénea. Esta heterogeneidad puede ser vista a través de los diferentes tratamientos farmacológicos, ya que los antidepresivos son o no efectivos en algunos pacientes (Abou-Saleh y Coppen, 1983). Por lo anterior, es extremadamente difícil validar un modelo animal de depresión, aunque, la prueba de nado forzado no induce en las ratas una sintomatología similar a la depresión en humanos. Sin embargo, parece ser un modelo útil para el estudio de la acción de fármacos con potencia antidepresiva (Hawkins, 1978; Borsini y Melli, 1988).

A P E N D I C E III

- LA 6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA) -

La lesión con 6-OHDA produce destrucción de las terminales catecolaminérgicas en el sistema nervioso, similar a la que produce la denervación quirúrgica periférica (Thoenen y Tranzer., 1973). Se ha propuesto que la 6-OHDA reemplaza al neurotransmisor fisiológico y causa la destrucción de sitios de ligandos a la NA y a la DA (Iversen, 1973; Ungerstedt, 1971b; Breese, 1975; Feuerstein y cols., 1981). Además, Urestsy e Iversen (1969; 1970), han sugerido que la acción de la 6-OHDA sobre las células que contienen catecolaminas, se realiza de la siguiente manera: la 6-OHDA se acumula en las terminales y, a los 3 días comienza un proceso de degeneración retrógrado de las fibras catecolaminérgicas. El mecanismo de acción, por medio del cual la 6-OHDA, tiene efectos degenerativos sobre las neuronas es el siguiente: La 6-OHDA es capturada y acumulada por las neuronas que tengan un mecanismo de transporte membranal para catecolaminas, lo que explica la especificidad de la acción de la 6-OHDA. El hecho de que este neurotóxico

tenga un bajo potencial redox lo hace muy susceptible a oxidación no enzimática, lo cual se asocia con su acción citotóxica. El resultado final de la acción de 6-OHDA es la alteración de las propiedades estructurales y funcionales de la membrana, causando daños irreversibles (Jonsson, 1980).

B I B L I O G R A F I A

1. Abou-Saleh, M.T. y Coppen, A. (1983). Classification of depression and response to antidepressive therapies. *Br. J. Psychiat.*, 43: 601-603.
2. Andy, O.J. y Stephan, H. (1968). The septum in the human brain. *J. Comp. Neurol.*, 133: 383-410.
3. Alcalá -Herrera, V. (1988). Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad unitaria del área septal. Tesis recepcional de maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, U.N.A.M.
4. Akiskal, H.S., y McKinney, W.T. (1975). Overview of recent research in depression. Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Arch. Gen. Psychiatry.* 32: 285-305.
5. Araki, H., Kawashima, U., y Aihara, H. (1983). The role of amygdala on the effect of antidepressant in the rat behavioral despair test. *Jap. J. Pharmacol.*, 33(5): 53-60.
6. Araki, H., Kawashima, K., y Aihara, H. (1984). The difference in the site of actions of tricyclic antidepressants and metamphetamine on the duration of the immobility in the behavioral despair test. *Jpn. J. Pharmacol.*, 35: 67-72.
7. Araki, H., Kawashima, K., Uchiyama, Y., Aihara, H. (1985). Involvement of amygdaloid catecholaminergic mechanism in suppressive effects of desipramine and imipramine on duration of immobility in rats forced to swim. *Eur. J. Pharm.*, 113: 313-318.
8. Armario, A., García-Márquez, C. y Giralt, M. (1988). Previous chronic chlorimipramine treatment did not modify some physiological responses to acute and chronic stress in rats. *Psychopharmacology.* 94: 217-220.
9. Aulak, C.S., Cohen, R.M., Pradhan, S.N., y Murphy, D.L. (1983). Self-stimulation responses are altered following

long-term but not short-term treatment with clorgyline.  
Brain Res., 270: 383-386.

10. Azmitia, E.C. (1978). The serotonin producing neurons on the midbrain median and dorsal raphe nuclei. En: Handbook on Psychopharmacology, S. D. Iversen, L. L. Iversen and S. H. Snyder (Eds.) Plenum Press, New York, 9: 233-314.
11. Azmitia, E.C. and Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis on the differential ascending projections on the dorsal and median raphe nuclei in rat. J. Comp. Neurol., 179: 641-668.
12. Azmitia, E.C. (1987). The CNS serotonergic system progression toward a collaborate organization. En: Psychopharmacology: The third generation of progress. H.Y. Meltzar (Eds.). Raven Press, N.Y.: 61-74.
13. Baldessarini, R.J. (1984). Treatment of depression by altering monoamine metabolism: precursors and metabolic inhibitors. Psychopharmacol. Bull., 20: 224-239.
14. Baraban, J.H. and Aghajanian, G.K. (1981). Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe: Demonstration by electronmicroscopic autoradiography. Brain. Res., 204: 1-11.
15. Banerjee, S.P., Kung, L.S., Riggi, S.J., Chauda, S.K. (1977). Development of  $\beta$ -adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. Nature, 268: 455-456.
16. Beaumont, G. (1990). Adverse effects of antidepressants. Int. Clin. Psychopharmacol., 5 (S3): 61-66.
17. Bech, P. (1988). A review of the antidepressant properties of serotonin reuptake inhibitors. Adv. Biol. Psychiat., 17: 58-69.
18. Berettera, C., Inversinizzi, R., Pulvirenti, L., y Samanin, R. (1986). Chronic treatment with iprindole reduces immobility of rats in the behavioral "despair" test by activating dopaminergic mechanisms in the brain. J. Pharm. Pharmacol., 38: 313-315.

19. Blier, P., y de Montigny, C. (1980). Effect on chronic tricyclic antidepressant treatment on the serotonergic autoreceptor. A microiontophoretic study in the rat. *N-S Arch. Pharmacol.* 314: 123-128.
20. Blier, P., y de Montigny, C. (1983). Electrophysiological investigation on the effect on repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J. Neurosci.* 3: 1270-1278.
21. Blier, P., de Montigny, C. y Tardif, D. (1984). Effects on two antidepressant drugs, mianserin and indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacology* 84: 242-249.
22. Blier, P., de Montigny, C., Azzaro, A.J. (1986). Modifications of serotonergic neurotransmission by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors: Electrophysiological studies in the rat CNS. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227: 987-994.
23. Blier, P., De Montigny, C. y Chaput, Y. (1987). Modification on the serotonin system by antidepressant treatment: implications for the therapeutic response in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7: 24-35.
24. Blier, P., De Montigny, C. y Chaput, Y. (1988). Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy on 5-HT neurotransmission. *Clin. Neuropharmacol.*, 12 (S2): 1-10.
25. Bloom, F.E., Rogers, J., Schulman, J.A., Schultz, J., and Siggins, G.R. (1981). Receptor plasticity inferential changes after chronic treatment with lithium, desmethylimipramine, or ethanol detected by electrophysiological correlates. En: E. Usdin, W. E. Bunney and J. M. Davis (Eds.), *Neuroreceptor. Basic and Clinical aspects.* John & Sons. pp. 37-54.
26. Borsini, F., Bendotti, C., Verlkov, V., Rech, R., y Samanin R. (1981). Immobility test: effects of 5-hydroxytryptaminergic drugs and role of catecholamines in the activity of some antidepressants. *J. Pharm. Pharmacol.* 33:33-37.



27. Borsini, F., Nowakowska, E., y Samanin, R. (1984). Effect of repeated treatment with desipramine in the behavioral "despair" test in rats: Antagonism by "atypical" but not "classical" neuroleptics or antidrenergic drugs. *Life Sci.*, 34: 1171.
28. Borsini, F., Pulvirenti, L., y Samanin, R. (1985). Evidence of dopamine involvement in the effect of repeated treatment with various antidepressants in the behavioural "despair" test in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 110: 253-256.
29. Borsini, F., Evangelista, S., y Meli, A. (1986). Effect of GABAergic drugs in the behavioural "despair" test in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 121: 265-268.
30. Borsini, F., y Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharm.*, 94: 147-160.
31. Borsini, F., Lecci, A., Sessarego, A., Frassine, R., y Meli, A. (1989). Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to stressful situation. *Psychopharmacol.*, 97: 183-189.
32. Bramwell, G.J. (1972). Effect of imipramine in unit activity in the midbrain raphe on rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 44: 345-346.
33. Breese, G.R., (1975). Chemical and immunochemical lesions by especific neurotoxic substances and antisera. En: *Handbook of Psychopharmacology*. L.L. Iversen, S.D. Iversen y S.H. Snyder (Eds.). Plenum Press. New York and London, 1: 137-189.
34. Brunello, N., Barbaccia, M.L., Chuang, D. y Costa, E. (1982). Down-regulation of beta-adrenergic receptors following repeated desipramine injections: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacol.*, 21: 1145-1149.
35. Calderón-Narváez, G. (1985). Depresión. Causas, Manifestaciones y tratamiento. Trillas, México.
36. Chacón-Gutiérrez, L. (1989). Participación de la amígdala basolateral en el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. Tesis. recepcional de

Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología,  
U.N.A.M.

37. Charney, D.S., Menkes, D.B. y Heninger, G.R. (1981). Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Arch. Gen. Psychiat. 38: 1160-1180.
38. Charney, D.S., Heninger, G.R. y Sternberg, D.E. (1983). Alpha-2 adrenergic receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant therapy. The effect of long-term amitriptyline treatment. Brit. J. Psychiat., 142: 265-275.
39. Charney, D.S., Heninger, G.R. y Sternberg, D.E. (1984). Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. Arch. Gen. Psychiat., 41: 359-365.
40. Cheetham, S.C., Crompton, M.R., Katona, C.L.E., y Horton, R.W. (1990). Brain 5HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides. Psychopharmacology 102: 544-548.
41. Chiodo, L.A. y Antelman, S.M. (1980). Electroconvulsive shock: progressive dopamine autoreceptor subsensitivity independent of repeated treatment. Science, 210: 799-801.
42. Chaput, Y., de Montigny, C., y Blier, P. (1986). Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. N-S Arch Pharmacol., 333: 342.
43. Clineschmidt, B.V., Flatker, L.M., Faison, E., y Holmes, R. (1979). An in vivo model for investigating  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -receptors in the CNS: studies with mianserin. Arch Int. Pharmac. Ther., 242:59-76.
44. Cohen, H., Edelman, A., Bowen, C., y Dement, W.C. (1972). Sleep and self-stimulation in the rat. Sleep Res. 1: 158
45. Contreras, C.M., Alcalá-Herrera, V. y Marván, M.L. (1989). Action on antidepressant on the septal on the rat. Physiol. Behav., 46 (4): 1-6.

46. Contreras, C.M., Marván, M.L., Márquez, C., Chacón, L., Guzmán-Saenz, M.A., Barradas, A. y Lara, H. (1990a). La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepresivas. *Salud Mental*, 13 (1): 39-48.
47. Contreras, C.M., Marván, M.L., Alcalá-Herrera, V., y Guzmán-Saenz, M.A. (1990b). Chronic clomipramine increase firing rate in lateral septum nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 48 (4): 551-554.
48. Conrad, L.S., Leonard, C.M. y Pfaff, D.W. (1974). Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: An autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neur.*, 156: 179-206.
49. Cooper, B.R., Hester, T.J., y Maxwell, R.A. (1980). Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade on dopamine uptake in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 215: 127-134.
50. Cowen, P.J., Gadhvi, H., Gosden, B., y Kolakowska. Responses of prolactin and growth hormone to L-tryptophan infusion: effects in normal subjects on schizophrenic patients receiving neuroleptics. *Psychopharmacol.*, 86: 164-169.
51. Cross, J.A., y Norton, C.W. (1988). Effects on chronic oral administration on the antidepressants, desmethyl-imipramine and zimelidine on rat cortical GABA-B binding sites: a comparison with 5-HT<sub>2</sub> binding site changes. *Br. J. Pharmacol.*, 93: 331-336.
52. Curet, O., y de Montigny, C. (1988). Electrophysiological characterization of adrenoceptor in the rat dorsal hippocampus. I. Receptors mediating the effects of microinjection of norepinephrine. *Brain Res.*, 475: 35-46.
53. Curzon, G. (1988). Serotonergic mechanisms on depression. *Clin. Neuropharmacol.*, 12 (s2): 11-20.
54. Davidson, J., McLeod, M., Law-Yone, B., y Linnola, M. (1978). A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35 : 639.

55. de Lacoste-Utamsing, C., y Holloway, R.L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, 216: 1413-1432.
56. Dement, W.C. (1965). Recent studies on the biological rate on the rapid eye movement-sleep. *Amer. J. Psychiat.* 122: 404-408.
57. De Montis, G., Devoto, P., Gessa, G.L., Meloni, D., Forcella, A., Saba, P., Serra, G., y Tagliamonte, A. (1990). Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of the rat chronically exposed to antidepressants. *Eur. J. Pharmacol.*, 180: 31-35.
58. de Montigny, C., y Aghajanian, G.K. (1978). Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsivity on rat forebrain neurons to serotonin. *Science*, 202: 1303-1306.
59. de Montigny, C., Blier, P., Caillé, G., y Kouassi, E. (1981). Pre and postsynaptic effects of zimeldine and norzimeldine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Acta Psychiat. Scand.*, 63: 79-90.
60. de Montigny, C. (1984). Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228: 230-234.
61. Duncan, G.E., Breese, G.R., y Stumpf, W.E. (1983). The amygdala is a site of action of imipramine in a screen for antidepressant agents. *Neurosci. Abst.*, 9: 427.
62. Duncan, G.E., Paul, I.A., Harden, T.K., Mueller, R.A., Stumpf, W. E., y Breese, G.R. (1985). Rapid down regulation of beta adrenergic receptor by combining antidepressant drugs with force swim: a model of antidepressant-induced neural adaptation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234: 402-408.
63. Duncan, G.E., Breese, G.R., Criswell, H., Stumpf, W. E., Muller, R.A., y Covey, J.B. (1986). 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.
64. Eison, A.S., Eison, M.S., Yocca, F.D. y Gianutsos, G. (1989). Effects on imipramine and serotonin-2 agonist

- and antagonist on serotonin-2 and beta-adrenergic receptor following noradrenergic or serotonergic denervation. *Life Sciences*, 44: 1419-1427.
65. Esposito, E., Ossowska, C., y Samanin, R. (1987). Further evidence that noradrenaline is not involved in the antiimmobility activity of chronic desipramine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 136:429-432.
66. Falck, B., Hillarp, N.A., Thieme, G. y Torp, A. (1962). Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.* 10: 348-365.
67. Fallon, J.H., y Moore, R.Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J. Comp. Neurol.*, 180: 545-580.
68. Fernández-Teruel, A., Segarra, J., Yañez, P., Jiménez, P., y Toboña, A. (1989). Clomipramine effects on "despair" and on swin stress-induced decreed of activity. *Eur. J. Psychiat.*, 3: 20-24.
69. Feuerstein, C., Demenge, P., Caron, P., Barrete, G., Guerin, B., y Mouchet, P. (1981). Supersensitivity time course of dopamine antagonist binding after nigrostriatal denervation: evidence for early and drastic changes in the rat corpus striatum. *Brain Res.*, 226: 221-234.
70. Fibiger, H.C., y Phillips, A.G. (1981). Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine. *Science*, 214: 683-685.
71. Finnegan, K.Y., Terwilliger, M.T., Berger, P.A., Hollister L.E., y Csernansky, J.G. (1987). A comparison of the neurochemical and behavioural effects of clenbuterol and desipramine. *Eur. J. Pharmacol.*, 134: 131-136.
72. Frances, H., Puech, A.J., y Simon, O. (1978). Profil psychopharmacologique de L'isoprénaline et du salbutamol. *J. Pharmacol. (Paris)*, 9: 25-34.
73. Frielle, T., Collins, S., Daniel, K.W., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J., Kobilka, B.K. (1987). Cloning of the cDNA for the human  $\beta_1$ -adrenergic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 84: 7920-7924.

74. Furgiuele, A.C., Aumente, M.H., y Horovitz, Z.P. (1963). Acute and chronic effect on imipramine and its demethyl analog in normal rats and in rats with lesions in the amygdala on septal area. Fed. Proc., 22: 569.
75. Furgiuele, A.C., Aumente, M.H., Horovitz, Z.P., Eczen, E.M., y Murloy, M. I. (1964). Acute and chronic effects on imipramine and desimipramine in normal rats and in rats with lesioned amygdala. Arch. int. Pharmacodyn. 151: 170-174.
76. Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV Distribution of monoamine nerve terminal in the central nervous system. Acta Physiol. Scand. 64 (S. 247): 39-85.
77. Fuxe, K., Höfkelt, T. y Ungersted, U. (1970). Morphological and functional aspects of the central monoamine neurons. Int. Rev. Neurobiol., 13:93-126.
78. Fuxe, K., Ogren, S.O., Agnati, L.F., Benfenati, F., Fredholm, B., Anderson, F., Zini, I. y Eneroth, P. (1983). Chronic antidepressant treatment and central 5-HT synapses. Neuropharmacol., 22: 399-400.
79. Gorka, Z., Wojtasik, E., Kwiatek, H., y May, J. (1979). Action of serotonininetics in the behavioral despair test in rats. Commun Psychopharmacol., 3: 133-136.
80. Gorka, Z., y Wojtasik, E. (1980). The effect of antidepressants on the behavioral despair in rats. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 32: 463-468.
81. Granville-Grossman, K.L., y Turner, P. (1966). The effect of propranolol in anxiety. Lancet a: 788-790.
82. Green, A.R. y Deakin, J.F.W. (1980). Brain noradrenaline depletion prevents ECS-induced enhancement of serotonin and dopamine mediated behavior. Nature 285: 232-233.
83. Green, A.R., Johnson, P., y Nimgaonkar, V.L. (1983). Interactions of  $\beta$ -adrenoreceptor agonists and antagonistst with the 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) receptor. Neuropharmacol., 22: 657-660.

84. Goodwin, G.M., De Souza, R.J., y Green, A.R. (1985). Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and electroconvulsive shock. *Nature*, 317: 531.
85. Hallberg, H., Almgren, O., y Svensson, T.H. (1981). Increased brain serotonergic activity after repeated systemic administration of beta-2 adrenoceptor agonist salbutamol, a putative antidepressant drug. *Psychopharmacol.*, 73: 201-204.
86. Hakens, J., Hicks, R.A., Phillips, N., y Moore, J.D. (1978). Swimming rats a human depression. *Nature*, 274: 512.
87. Hartig, P.R. (1989). Molecular biology of 5-HT receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 10: 64-69.
88. Harvey, J.A., Heller, A. y Moore, R.Y. (1963). The effect of unilateral and bilateral medial forebrain bundle lesions on brain serotonin. *J. Pharmacol.* 140: 103-109.
89. Herman, Z.S., Flech, A., Bien, E., Wieloch-Depta, L., y Jez, W. (1981). Effect of cholinomimetics, cholinolytics and atypical antidepressants in the behavioral despair test in the rat. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 33: 485-489.
90. Herrick-Davis, K., Titeler, M. (1988). Detection and characterization of the serotonin 5-HT<sub>1D</sub> receptor in rat and human brain. *J. Neurochem.*, 50: 1624-1631.
91. Hökfelt, T., Fuxe, K., Goldstein, M. y Johansson, O. (1974). Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain. *Brain Res.*, 66: 235-251.
92. Horovitz, Z.P. (1965). Psychoactive drugs and limbic system on the brain. *Psychosomatics*, 6: 281-285.
93. Horovitz, Z.P. (1966). Relationship of the amygdala to the mechanism on the action of two types of antidepressant (Thizenone and imipramine). *Rev. Advanc. Biol. Psychol.*, 81: 21-31.
94. Hsiao, J. K., Agren, H., Bartko, J. J., Rudorfer, M. V., Linnoila, M. y Potter, W. Z. (1987).

- Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response. Arch. Gen. Psychiat., 44: 1078-1083.
95. Huang, Y.H. (1979). Chronic desimipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. Life Sci., 25: 709-716.
96. Iversen, L.L. (1973). Actions of 6-OHDA on catecholamine-containing neurons in the central nervous system. En: Adv. in Neurology. Vol. 3. Raven Press. pp. 243-252.
97. Jacobs, B.L., Foote, S.L., y Bloom, F.E. (1978). Differential projections of neurons within the dorsal raphe nucleus of the rat: Horseradish peroxidase (HRP) study. Brain Res., 147: 149-153.
98. Jones, R.S. (1980). Enhancement on 5-hydroxytryptamine induced behavioral effects following chronic administration of antidepressants drugs. Psychopharmacology, 69: 307-3011.
99. Jonsson, G. (1980). Chemical neurotoxins as denervation tools in neurobiology. Ann. Rev. Neurosci., 3: 169-187.
100. Kahn, R.S., Wetzler, Asnis, G.M., Papolos D., Van Praag, H.M. (1990). Serotonin receptor sensitivity in major depression. Biol. Psychiat., 28: 358-362.
101. Kastin, A.J., Scollan, E.L., Ehrensing, R.H., Schally, A.V., y Coy, D.H. (1978). Enkephalin and other peptides reduce passiveness. Pharmacol. Behav., 9: 515-519.
102. Katz, R.J. (1981). Animal models and human depressive disorders. Neurosci. Biobehav. Rev., 5: 231-246.
103. Kawashima, K., Araki, H., y Aihara, H. (1986). Effect of chronic administration of antidepressants on duration of immobility in rats forced to swim. Jpn. J. Pharmacol., 40:199-204.
104. Kawashima, K., Araki, H., Uchiyama, Y., Aihara, H. (1987). Amydaloid catecholaminergic mechanisms involved in suppressive effects of electroconvulsive shock on duration of immobility in rat forced to swim. Eur. J. Pharm., 141: 1-6.



105. Kennett, G.A., Dourish, C.T., y Curzon, G. (1987). Antidepressant-like action of 5-HT<sub>1A</sub> agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 134: 263-274.
106. Kilpatrick, G.J., Jones, B.J., y Tyers, M.B. (1987). Identification and distribution of 5-HT<sub>1</sub> receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*, 330: 746-748.
107. King, F.A., and Myers, C.M. (1958). Effects of amygdaloid lesions upon septal hypermotility in the rat. *J. Comp. Physio. Psychol.*, 75: 286-301.
108. Kitada, Y., Miyauchi, T., Satoh, A., y Satoh, S. (1981). Effects of antidepressant in the rat forced swimming test. *Eur. J. Pharm.*, 72: 145.
109. Kitada, Y., Miyauchi, T., Kanazawa, Y., Nakamichi, H., y Satoh, S. (1983). Involvement of alpha y beta-adrenergic mechanisms in the immobility-reducing action of the desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacol.*, 22:1055-1066.
110. Kitada, Y., Miyauchi, T., Kosasa, T., Satoh, S. (1986). The significance of beta-adrenoceptor down regulation in the desipramine action in the forced swimming test. *N-S Arch Pharmacol.*, 333: 31-35.
111. Klein, D.F. (1974). Endogenomorphic depression. *Arch Gen. Psychiat.*, 31: 447-454.
112. Kobilka, B.K., Frielle, T., Collins, S., Yang-Feng, T., Kobilka, T.S., Francke, U., R.J., Lefkowitz, R.J., y Caron, M.G. (1987). An introless gene encoding a potential member of the family of receptor couple to guanine nucleotide regulatory proteins. *Nature*, 329: 75-79.
113. Köhler, C., Chan-Palay, V., y Steinbuch, H. (1982). 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.
114. Kondo, Y., Shinoda, A., Yamanouchi, K., y Arai, Y. (1990). Role of septum and preotic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in males rats. *Horm. Behav.*, 421-439.

115. Kostowski, W., Plaznik, A., y Dawsysz, W. (1986). The role of the coeruleus-limbic noradrenergic transmission in the action of antidepressant drugs. *Psychopharmacol. Bull.*, 122: 512-522.
116. Koyuncuoglu, H., Eroglu, L., y Altug, T. (1982). Effect of L-aspartic acid, L-asparagine and/or L-asparaginase on forced swimming-induced immobility, analgesia and decrease in rectal temperature in rats. *Experientia*, 38: 117-118.
117. Kuhar, M.J., Aghajanian, G.K. y Roth, R.H. (1972). Tryptophan hydroxylase activity and synaptosomal uptake of serotonin in discrete brain regions after midbrain raphe lesions: correlations with serotonin levels and histochemical fluorescence. *Brain Res.*, 44: 165-176.
118. Kupfer, D.J., Spiker, D.G., y Coble, P.A. (1981). Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiat.* 138: 429-434.
119. Lara-Tapia, H., Ramirez de Lara, L., y Grajales, A. (1971). Modificación de la depresión con clorimipramina. Estudio controlado con la escala de depresión de Hamilton. En: *Psiquiatría Social y América Latina*. C. Martins e E. Marques de Asis (Eds.). Sao Paulo, Brasil. pp. 335-340.
120. Larriva-Sahd, J.A., y Gorski, R.A. (1987). Ultrastructural characterization of the central component of the medial preoptic nucleus. *Exp. Neurol.*, 98: 370-387.
121. Larriva, J.A. (1989). Identidad sexual del sistema nervioso. *Rev. Invest. Clin.*, 41: 67-75.
122. Lester, H.A. (1988). Heterologous expression of excitability proteins: route to more specific drugs? *Science*, 241: 1057-1063.
123. Leonhardt, S., Herick-Davies, K., y Titeler, M. (1989). Detection of a novel serotonin receptor subtype (5-HT1E) in human brain: interaction with a GTP-binding protein. *J. Neurochem.*, 53: 465-471.
124. Libert, F.M., Parmentier, M., Lefort, A., Dinsart, C., Van Sande, J., Maenhaut, C., Simons, M.-J., Dumont, J.E.,

- y Vassart, G. (1989). Selective amplification and cloning of four new members of the G proteins-coupled receptor family. *Science*, 244: 569-572.
125. Lindvall, O., y Björklund, A. (1978). Organization of catecholamine neurons in the rat central nervous system. En: *Handbook on Psychopharmacology*, S. D. Iversen, L. L. Iversen and S. H. Snyder (Eds.) Plenum Press, New York, 9: 139-230.
126. Maas, J.W. (1972). Biogenic amines and depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26: 252-262.
127. Maggie, A., U'Prichard, D.C., y Enna, S.J. (1980). Differential effects antidepressant treatment on brain monoaminergic receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 61: 91-98.
128. Manier, D.H., Gillespie, D.D., y Sulser, F. (1987). 5-7 dihydroxy-tryptamine-induced lesions of serotonergic neurons and desipramine-induced down-regulation of cortical beta adrenoceptors: a re-evaluation. *Biochem. Pharmacol.*, 36: 3308-3310.
129. Massari, V.J., Tizabi, Y., y Jacobowitz, D.M. (1979). Potencial noradrenergic regulation of serotonergic neurons in the median raphe nucleus. *Exp. Brain Res.*, 34: 177-182.
130. Marlis, P.C., O'Brien, M., y Paxinos, G. (1978). Chlorimipramine inhibition of muricide: the role of the ascending serotonergic projection. *Brain Res.*, 149: 270-273.
131. Marván, M.L. (1987). Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepressivas. Tesis recepcional de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología, U.N.A.M.
132. Marván, M.L. (1990). Acción de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad eléctrica de los núcleos septales de la rata. Tesis recepcional de Doctorado en Ciencias Biomédicas (Area de Fisiología). Facultad de Medicina, U.N.A.M.
133. McCarter, B.D. y Kokkinidis, L. (1988). The effect of long-term administration of antidepressant drugs on

- intracranial self-stimulation responding in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 31: 243-247.
134. Mckinney, W.T., y Bunney, W.E. (1969). Animal model of depression: review of evidence and implications for reseach. Arch. Gen. Psychiatry, 21: 240-248.
135. Menargues, A.R., Obach, R., y Garcia-Sevilla, J.A. (1990). Modulation by antidepressant drugs of CNS postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenereceptors mediating mydriasis in the rats. N-S Arch. Pharmacol., 341:101-107.
136. Modig, K. (1979). Long lasting effects of ECT on monoaminergic mechanism. En: Neuropsychopharmacology. B. Saletu, P. Berner, y L. Hollister (Eds.). Pergamon, Oxford, pp. 11-20.
137. Moore, R.Y. y Halaris, A.E. (1975). Hippocampal innervation by serotonin neurons of the midbrain raphe in the rat. J. Comp. Neur., 164: 171-184.
138. Nanopoulos, D., Belin, M.F., Maitre, M. Vincendon, G. y Pujol, J. F. (1982). Immunocytochemical evidence for the existence of gabaergic neurons in the nucleus raphe dorsalis. Possible existence of neurons containing serotonin and GABA. Brain Res., 232: 375-389.
139. Nelson, L.R., Taylor, A.N., Lewis, J.N., Branch, B.J., y Liebeskind, J.C. (1984). Prenatal exposure to ethanol alters responding in a "behavioral despair" paradigm. Proc. West Pharmacol. Soc., 27: 583-586.
140. Nishikawa, T. y Scatton, B. (1985). Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Raphe nuclei as the neuroanatomical site of the GABAergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. Brain Res., 331: 91-103.
141. Nyback, H.V., Walter, J.R., Aghajanian, G.K. (1975). Tricyclic antidepressant: effects on the firing rate brain noradrenergic neurons. Eur. J. Pharmacol., 32: 302-312.
142. O'Dowd, B.F., Lefkowitz, R.J., y Caron, M.G. (1989). Structure of the adrenergic and related receptors. Ann. Rev. Neurosci., 12: 67-83.

143. Ogren, S.O., Fuxe, K., Agnati, L.F., Gustafsson, J.A., Johnson, G., y Holm, A.C. (1979). Reevaluation on the indolamine hypothesis central 5-H systems by antidepressant drugs. *J. Neural Transm.*, 46: 85-103.
144. Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation on septal area and other regions on the rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47: 419-412.
145. O'Neill, K.A., y Valentino, O. (1982). Escapability and generalization: effect on learned "despair". *Eur. J. Pharmacol.*, 78: 379-380.
146. Pazos, A., Cortés, R., y Palacios, J.M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping on serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.*, 346: 232-249.
147. Palkovitz, M., Saavedra, P.M., Jacobowitz, D.M., Kiser, J.S., Zaborszky, L., y Brownstein, M.J. (1977). Serotonergic innervation of the forebrain: effect of lesions on serotonin and tryptophan hydroxylase levels. *Brain Res.*, 130: 121-134.
148. Palkovitz, M., Zaborzky, L., Brownstein, M.J., Fekete, M.I.K., Herman, J. P. y Kanyicska, B. (1979). Distribution of norepinefrine and dopamine in cerebral cortical areas of the rat. *Brain Res. Bull.*, 4: 593-601.
149. Paxinos, G., y Watson, C. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Academic Press, New York.
150. Pedigo, N.W., Yamamura, H.I., y Nelson, D.L. (1981). Discrimination of multiple [3H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in the rat brain. *J. Neurochem.*, 36: 220-226.
151. Peroutka, S.J. (1987). Serotonin receptors. En: *The third generation of progress.* H.Y. Meltzer (Ed.). Raven Press, New-York. pp. 303-311.
152. Porsolt, R.D., Pichon, M.L., y Jalfre, M. (1977). Depression: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-735.

153. Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N., y Jalfre, M. (1978). Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur. J. Pharm., 47:379-391.
154. Porsolt, R.D., Bertin, A., Blavet, N., Deniel, M., y Jalfre, M. (1979). Immobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. Eur. J. Pharmacol., 57:201-210.
155. Prado-Alacalá, R., Streather, A., y Wise, R.A. (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II. Septal and cortical projection. Brain Res., 301: 209-219.
156. Price, L.H., y Charney, D.S. (1986). Receptor sensitivity in depression. Psychiat. Lett., 4: 71-76.
157. Quitkin, F., Rifkin, A. y Klein, D.F. (1979). Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressants effectiveness. Arch. Gen. Psychiat., 36: 749-760.
158. Raissman, G. (1966). The connexions of the septum. Brain, 89: 317-348.
159. Rich, C.H.L. (1984). Recovery from depression after one ECT. Am. J. Psychiat., 141: 1010-1011.
160. Rich, C.H.L., y Black, N.A. (1985). The efficiency of ECT: II. Correlation of specific treatment variables to response rate in unilateral ECT. Psychiat. Res., 16: 147-154.
161. Richardson, J.S., y Jesberger, J.A. (1986). Models for the experimental analysis of depression. Acta Psychyat. Belg., 86:733-743.
162. Rosenblueth, A. (1971). El método científico. Prensa Médica: 70-75.
163. Roy, A., Agren, H., Picker, D., Lirnoila, M., Doran, A.R., Cotler, N.R., y Paul, S.M. (1986). Reduced CSF concentrations on the homovanilic acid and homovanilic acid to 5-Hydroxy indolacetic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexametasone nonsuppression. Am., J.

- Psychiat., 143: 11539-1545.
164. Sachar, E.J., Nathan, R.S., Asnes, G., Halbreich, U., Tabrizi, M.A., y Halpern, F. (1980). Neuroendocrine studies of major depressive disorder. *Acta Psychiat. Scand.*, 61 (S260): 201-210.
  165. Satoh, H., Mori, J., Shinomura, K., Ono, T., y Kikuchi, H. (1984). Effect of zimelidine, a new antidepressant, on the forced swimming test in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 35:471-473.
  166. Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122: 509-522.
  167. Schildkraut, J.J., y Kety, S.S. (1967). Biogenic amines and emotion. *Science*, 156: 21-30.
  168. Shimazoe, T., Shibata, S., Yatsugi, S.I., y Ueki, S. (1986). The effect of antidepressants in forced swimming test evaluated by recording vibration water tank. *Jpn. J. Pharmacol.*, 40: 215P
  169. Scott, J.A., y Crews, F.T. (1986). Down-regulation on serotonin-2, but no beta adrenergic receptor during chronic treatment with amitryptiline is independent on stimulation on serotonin-2 and beta-adrenergic receptors. *Neuropharmacology*, 25: 1301-1306.
  170. Segal, M., y Landis, S.C. (1974). Afferentes to the septal area of the rat studied with the method of the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.*, 82: 263-268.
  171. Seligman, M.E.P. y Maler, S.F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *J. Exp. Psychol.*, 74: 1-9.
  172. Seligman, M.E.P. y Beagley, G. (1975). Learned helplessness in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 88: 534-541.
  173. Seo, M., Kiyono, S., y Shibagaki, M. (1986). Swimming immobility time decreased in prenatally X-irradiated microencefalic rats. *Neurosci.*, 12: 217-222.
  174. Shannon, N.J., Gunnet, J.W., y Moore, K.E. (1986). A comparison of biochemical indices of

5-hydroxytryptaminergic neuronal activity following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus. *J. Neurochem.*, 47: 958-965.

175. Sheard, M.H., Zolovick, A., y Aghajanian, G.K. (1972). Raphe neurons: effects of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Res.*, 43: 690-694.
176. Sherman, A.D., Allers, G.L., Petty, F., y Henn, F.A. (1979). A neuropharmacologically-relevant animal model of depression. *Neuropharmacol.*, 18: 891-893.
177. Shibata, S., Nakanishi, H., Watanabe, S., y Ueki, S. (1984). Effects of chronic administration of antidepressants on mouse-killing behavior (muricide) in olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21, 225-230.
178. Schildkraut, J.J., y Kety, S.S. (1967). Biogenic amines and emotion. *Science*, 156: 22-30.
179. Silvestrini, B., y Valeri, P. (1984). Trazadone, a new avenue in the treatment of depression. *Psychopathology*, 17: 3-4.
180. Simmerly, R.B., Swanson, L.W., y Gorski, R.A. (1984). Demonstration of a sexual dimorphism in the distribution of serotonin-immunoreactive fibers in the medial preoptic nucleus of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 225: 151-166.
181. Stanley, M. and Mann, J.J. (1983). Serotonin-2 binding sites are increased in the frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1: 214-216.
182. Steiner, S.S., y Ellam, S.J. (1983). Evidence for REM sleep and intracranial self-stimulation. *Science*, 177: 1122-1124.
183. Soubrie, P., Martin, P., Elmeistikawy, S., y Hamon, M. (1987). Delay behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in the rats. *Brain Res.*, 437: 323-331.
184. Suiser, F. (1986). Update on neuroreceptor mechanism and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J. Clin. Psychiat.*, 47(S10):13-20.



185. Swaab, D.F., y Fliers, E. (1985). A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*, 228: 1112-1115.
186. Swanson, L.W., y Cowan, W.M. (1979). The connections of the septal region in the rat. *J Comp. Neurol.*, 186:681-716.
187. Thoenen, H., y Tranzer, J.P. (1973). The pharmacology of 6-hydroxydopamine. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 13: 169-180.
188. Toran-Allerand, C.D. (1980). Sex steroids and the development of newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro. II. Morphological correlates and hormonal specificity. *Brain Res.*, 189: 413-427.
189. Thornton, E.W., Evans, J.A.C., y Harris, C. (1986). Attenuated response to nomifensine in rats during a swimming test forced following lesión of the habenula complex. *Psychopharmacol.*, 87: 81-85.
190. Ungerstedt, U. (1971a). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, 367(S): 1-29.
191. Ungerstedt, U. (1971b). Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigral-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.*, 82 (S367): 69-93.
192. Urety, N.J., y Iversen, J.J. (1969). Effects of the noradrenaline containing neurons in the rat brain. *Nature*, 221: 557-559.
193. Urety, N.J., y Iversen, J.J. (1970). Effects of the 6-OHDA on catecholamine containing neurons in the rat brain. *J. Neurochem.*, 17: 269-278.
194. Van Praag, H.M. (1982). Neurotransmitters in CNS disease: depression. *Lancet* i: 1259-1264.
195. Vaccheri, A., Dall'Olio, R., Gaggi, R., Gandolfi, O., y Montanaro, N. (1984). Antidepressant versus neuroleptic activities of sulpiride isomers on four animal models of depression. *Psychopharmacol.*, 83:28-33.
196. VanLuijtelaar, E.L.J.M., y Coenen, A.M.L. (1985). Paradoxical sleep deprivation and the immobility response

- in the rat: effects of desipramine and phentolamine. *Sleep*, 8: 49-55.
197. Verge, D., Daval, G., Patey, A., Gozlan, H., El Mestikawy, S., y Hamon, M. (1985). Presynaptic 5-HT autoreceptors on serotonergic cell bodies and/or dendrites but not terminales are 5-HT<sub>1A</sub> subtype. *Eur. J. Pharmacol.*, 113: 463-464.
  198. Waldmeier, P.C., Baumann, P., Greengrass, P.M., y Maitre, L. (1976). Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. *Postgrad. Med. J.* 3(S53): 33-39.
  199. Wakelin, J.S. (1988). The role of serotonin in depression and suicida: Do serotonin reuptake inhibitors provide a key? *Adv. Biol. Psychiatry*, 17: 70-83.
  200. Weinshank, R.L., Lichtblav, H.M., y Harting, P.R. (1989). Cloning of new g-protein coupled receptor homologous to the alpha-2 adrenergic receptor. *Soc. Neurosci. Abst.*, 15: 170.
  201. West, A.P. (1990). Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 14: 873-877.
  202. Wieland, S., y Lucki, I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT<sub>1A</sub> agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacology*, 101: 497-504.
  203. Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacol.*, 83:1-16.
  204. Winokur, A., Lindberg, N.D., Lucki, J., Phillips, J., y Amsterdam, J.D. (1986). Hormonal and behavioral effects associated with intravenous L-Tryptophan administration. *Psychopharmacol.*, 88: 213-219.
  205. Wirtshafter, D., Trifunovic, R., y Krebs, J.C. (1989). Behavioral and biochemical evidence for a functional role of excitatory amino acids in the median raphe nucleus. *Brain Res.*, 482: 225-234.
  206. Witelson, S.F. (1985). The brain connection: The corpus callosum is larger in left-handers. *Science*, 229: 665-668.

207. Yadin, E., y Thomas, E. (1981). Septal correlates of conditioned inhibition and excitation in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 95: 331-340
208. Yadin, E. (1989). Unit activity in the medial septum during differential appetitive conditioning. *Behav. Brain Res.*, 33: 45-50.
209. Zebrowska-Lupina, I., y Kozyraska, C. (1980). The studies on the role of brain dopamine in the action of antidepressant drugs. *Naunyn Schm. Arch Pharmacol.*, (suppl.) 313:R20.
210. Zemlan, F.P., y Garver, D.L. (1990). Depression and antidepressant therapy: receptor dynamics. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 14: 503-536.