

EL PAPER DE LA NEUROTRANSMISSIÓ SEROTONINÈRGICA EN EL TRACTAMENT DE LA DEPRESSIÓ

FRANCESC ARTIGAS, LUZ ROMERO, JOSEP M. CASANOVAS, GLÒRIA FIGUERAS, ILDEFONS HERVÀS I ALBERT ADELL

Departament de Neuroquímica. CSIC.

Adreça per a la correspondència: Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (CSIC). Jordi Girona, 18-26. 08034 Barcelona. Tel.: 93 400 61 72. Fax: 93 204 59 04. Adreça electrònica: fapnqi@cid.csic.es.

RESUM

L'administració de dosis clínicament efectives d'antidepressius a animals d'experimentació produeix un augment de la concentració de serotonina (5-HT) als nuclis del rafe del mesencèfal, on es localitzen els cossos de les neurones serotoninèrgiques. L'excés de 5-HT activa els autoreceptors somatodendrítics 5-HT_{1A} i inhibeix la descàrrega neuronal i l'alliberament del neurotransmissor pels terminals d'aquestes neurones, situats al telencèfal. Aquest fenomen atenua l'augment de la concentració extracel·lular de 5-HT produït pel blocatge del transportador o la inhibició de la monoaminoxidasa. L'ús conjunt d'antagonistes dels receptors 5-HT_{1A} i antidepressius augmenta els efectes d'aquests darrers experimentalment i clínicament. Al cervell de la rata, el major increment de la concentració extracel·lular de 5-HT produït per aquests tractaments combinats es troba al caudat-putamen i a l'escorça frontal, àrees innervades per neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal. A l'hipocamp dorsal, que rep axons procedents essencialment del rafe medial, s'observa un efecte molt més limitat. Aquests resultats mostren com la prevenció de l'acció inhibidòria dels antidepressius en millora els efectes, i obre noves perspectives en el disseny d'estratègies terapèutiques per al tractament de la depressió i altres malalties psiquiàtriques.

Paraules clau: receptors de 5-hidroxitriptamina_{1A}, antidepressius, depressió major, nucli del rafe, serotonina.

SUMMARY

The administration of clinically relevant doses of antidepressants to experimental animals increases the extracellular concentration of serotonin (5-HT) in the midbrain raphe nuclei where cell bodies and dendrites of ascending serotonergic neurones are located. The excess 5-HT activates 5-HT_{1A} autoreceptors thus inhibiting neuronal discharge and neurotransmitter release from forebrain terminals. This negative feedback offsets the increments of the extracellular 5-HT concentration induced by uptake or monoamino oxidase inhibitors in the forebrain. The combined treatment with 5-HT uptake inhibitors and 5-HT_{1A} receptor antagonists increases the effects of the former at biochemical and clinical levels. In rat brain, the greater increments of the extracellular 5-HT concentration elicited by these combined treatments occur in caudate-putamen and frontal cortex, two forebrain areas innervated primarily by neurones of the dorsal raphe nucleus. In contrast, these effects are minimal in dorsal hippocampus, which mainly receives axons from median raphe serotonergic neurones. These results indicate that the prevention of the inhibitory action of antidepressants on serotonergic neurones improves their effects, thus opening new perspectives in the design of therapeutic strategies for the treatment of major depression and other psychiatric diseases.

Key words: 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors, antidepressants, major depression, raphe nuclei, serotonin.

LA DEPRESSIÓ I EL SEU TRACTAMENT

La depressió major és una de les malalties psiquiàtriques més comunes, amb una incidència al voltant del 4% i una prevalència al llarg de la vida del 10-20%, el doble en dones que en homes (Judd, 1995). Es caracteritza per una sèrie de signes i símptomes de caràcter psicològic (tristor profunda, plor incontrolat, sentiments de culpa i inutilitat, ansietat, etc.) i orgànic (cansament, canvis de pes, trastorns del son, reducció de la libido, etc.). A tots aquests símptomes cal afegir la incapacitat dels malalts deprimits de gaudir d'activitats que abans de la presentació de l'episodi depressiu eren font de plaer. La depressió pot alternar-se amb episodis d'eufòria i activitat no justificats per canvis en l'entorn del individu. Es parla aleshores de trastorns bipolars, amb una incidència menor (al voltant d'un 1%). Cal

no confondre, però, un trastorn depressiu, malaltia crònica i altament incapacitant quan no està controlada, amb les fluctuacions normals de l'estat d'ànim. La severitat dels símptomes depressius pot dur cap al suïcidi a causa de l'intens dolor psicològic, la manca d'estímul i –en molts casos– la ineficàcia del tractament seguit. Aquest darrer pot ser de dos tipus: psicològic o farmacològic. No hi ha estudis controlats respecte a l'eficàcia dels tractaments psicològics, per la impossibilitat, gairebé, de separar la influència de l'efecte placebo, que pot arribar al voltant d'un 40% o més en estudis farmacològics, sobretot si els malalts que hi intervenen són de tipus lleu (Tollefson i Holman, 1994). Pel que fa als tractaments farmacològics, la seva eficàcia varia, i oscil·la al voltant d'un 60-65% per als fàrmacs antidepressius més

comunament emprats (Anderson i Tomenson, 1994). Alguns estudis han descrit, però, diferències notables entre l'eficàcia de diversos fàrmacs (Danish University Antidepressant Group, 1986, 1990). El primer fàrmac antidepressiu reconegut fou la imipramina (Kuhn, 1957), substància d'estructura tricíclica. Després de la imipramina se sintetitzaren un gran nombre de substàncies amb una estructura semblant (totes elles tenen un nucli amb tres cicles, d'aquí el seu nom) que foren utilitzades en el tractament de la depressió: desipramina, clomipramina, amitriptilina, etc. Tots els fàrmacs tricíclics inhibeixen en major o menor grau el transportador d'alta afinitat de les neurones que sintetitzen serotonina (5-HT) o noradrenalina (Bolden-Watson i Richelson, 1993; Hyttel, 1994), dos dels neurotransmissors més àm-

pliament distribuïts al sistema nerviós dels mamífers.

Després de la Segona Guerra Mundial, les indústries químiques suïsses i alemanyes sintetitzaren un gran nombre de derivats de la hidrazina, emprada per l'Exèrcit alemany com a combustible per a cohets, de la qual hi havia grans quantitats. Alguns d'aquests derivats s'assajaren amb èxit per al tractament de la tuberculosi (isoniazida, 1951), i es va observar també com produïen una marcada millora de l'estat d'ànim dels malalts. Aquest efecte era degut al fet que la isoniazida inhibeix la monoaminoxidasa (MAO), enzim responsable de la metabolització de la serotonina i les catecolamines noradrenalina i dopamina (vegeu l'esquema de neurona serotoninèrgica, a la figura 1).

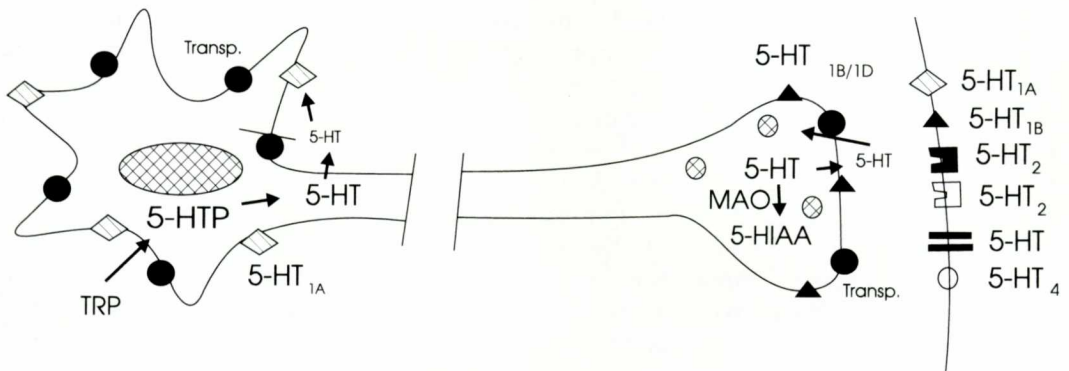


FIGURA 1. Esquema de neurona serotoninèrgica. La serotonina (5-HT) se sintetitza a partir del triptòfan (TRP), un aminoàcid essencial. Un cop captat per les neurones serotoninèrgiques, es transforma en 5-hidroxitriptòfan (5-HTP) per acció de la triptòfan hidroxilasa, enzim localitzat només en neurones serotoninèrgiques. El 5-HTP es descarboxila ràpidament a 5-HT, la qual és emmagatzemada en vesícules sinàptiques a terminals nerviosos. L'arribada d'impulsos elèctrics als terminals provoca l'alliberament de la 5-HT, que actua sobre receptors de membrana (n'existeixen bastants subtipus més que els mostrats; vegeu el text). La finalització de l'acció de la 5-HT es produeix per recaptació a través d'un transportador d'alta eficàcia (Transp.) present tant a cossos neuronals i dendrites com a terminals. La 5-HT no protegida a vesícules és desaminada per l'enzim monoaminoxidasa (MAO). La majoria dels antidepressius bloquen aquests dos darrers mecanismes d'inactivació de la 5-HT.

El fet que tant el bloqueig del transportador de les amines com la inhibició de la seva metabolització tingués efectes beneficiosos per al tractament de la depressió va dur a formular als anys seixanta les anomenades hipòtesis aminèrgiques de la depressió. Segons aquestes teories, la depressió estaria produïda per un dèficit de noradrenalina i/o serotonina al cervell. Els fàrmacs antidepressius n'augmentarien la quantitat efectiva en bloquejar els mecanismes que les inactiven (transport i metabolització), efectuant una terapèutica de tipus reparador. Malgrat l'enorme esforç de recerca dut a terme durant tres dècades no s'ha pogut arribar a demostrar de forma inequívoca el pretès dèficit aminèrgic al cervell dels malalts depressius amb els mitjans emprats fins ara (per a revisió, Caldecott-Hazard *et al.*, 1991). Sens dubte, es tracta d'una hipòtesi força simplista, mancada de rigor neurobiològic (cal tenir en compte que es va formular fa més de 30 anys), però que ha tingut la virtut d'actuar com a element dinamitzador de la recerca en neurobiologia i neurofarmacologia. És possible que en un futur proper, amb el desenvolupament de noves sondes per emprar amb les tècniques d'imatge (com la tomografia per emissió de positrons), es pugui arribar a visualitzar si en determinats estadis de la malaltia hi ha anomalies en la neurotransmissió aminèrgica en algunes àrees cerebrals, com ja s'ha observat en el cas dels trastorns obsessius i compulsius (Baxter *et al.*, 1992). Les dades existents sobre el consum regional de glucosa al cervell no han permès d'arribar a conclusions clares, i s'han evidenciat algunes alteracions presinàptiques relacionades amb la captació de 5-hidroxitriptòfan, precursor immediat de la 5-HT (Agren *et al.*, 1991).

Sigui quin sigui el substrat neurobiològic de la depressió, està fora de dubte que els fàrmacs antidepressius milloren l'estat d'ànim dels malalts tractats. Amb la recerca

duta a terme en institucions públiques i laboratoris farmacèutics avui coneixem molt millor quines són les bases neuronals sobre les quals descansa l'acció dels antidepressius.

ELS INHIBIDORS SELECTIUS DE RECAPTACIÓ DE SEROTONINA (ISRS)

Els fàrmacs tricíclics presenten una sèrie d'inconvenients importants. En primer lloc, el fet que només són efectius en dues terceres parts dels malalts tractats. En segon lloc, es requereix fer el tractament durant unes quantes setmanes abans que es manifestin els efectes clínics. Finalment, el malalt experimenta una sèrie d'efectes secundaris (hipotensió, somnolència, sequedat de boca, nerviosisme, visió borrosa, etc.) que en molts casos fan impossible el tractament o en redueixen l'eficàcia. Aquests efectes són conseqüència de la inespecificitat dels fàrmacs tricíclics, que tenen una elevada afinitat per receptors d'histamina, catecolamines o acetilcolina (Richelson, 1978; Richelson i Nelson, 1984). Això dugué a la dècada dels setanta a la síntesi de noves substàncies que inhibien de forma selectiva el transportador neuronal de 5-HT i que tenien també efectes antidepressius sense els efectes secundaris dels tricíclics (per a revisió, Hyttel, 1994). Avui, els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) són àmpliament utilitzats pel seu perfil farmacològic, que afavoreix l'eficàcia dels tractaments i millora l'efectivitat del tractament i la qualitat de vida del pacient (Edwards, 1995). En canvi, cap dels diversos compostos emprats clínicament (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina i sertralina) no posseeix una latència menor que la dels tricíclics o una eficàcia superior (Anderson i Tomenson, 1994). És clar, doncs, que encara cal millorar ambdós

aspectes mitjançant un millor coneixement del substrat neurobiològic de l'acció dels antidepressius.

Els mecanismes responsables del retard en l'acció dels antidepressius són encara mal coneguts. Malgrat que la seva acció farmacològica es produeix ràpidament després de la ingesta, l'acció clínica requereix tractaments prolongats. Estudis controlats han demostrat que un 35-40 % dels pacients no millora -o ho fa de forma insuficient- després del tractament crònic amb dosis efectives per a la resta. L'augment de la dosi no condueix en general a cap augment de l'efectivitat i cal recórrer a estratègies diverses (addició de sals de liti, canvi de tipus de fàrmac, etc.). Ara bé, el fet que els ISRS posseeixin una activitat antidepressiva comparable a la dels tricíclics indica que la remissió dels episodis depressius es pot produir amb la potenciació selectiva del sistema serotoninèrgic.

LA NEUROTRANSMISSIÓ SEROTONINÈRGICA. ANATOMIA I FUNCIO

Juntament amb les catecolamines, la serotonina va ser un dels primers neurotransmissors descoberts al cervell dels mamífers. Arran d'una sèrie de treballs duts a terme a l'Institut Karolinska d'Estocolm, a principis dels anys seixanta, es van poder identificar les neurones que sintetitzaven aquestes amines. Pel que fa a la serotonina, la majoria de les neurones que la sintetitzen es troben als anomenats nuclis del rafe, situats al tronc de l'encèfal, al mesencèfal i pons (Dahlström i Fuxe, 1964). Els nuclis que es troben en aquesta darrera localització envien els seus axons cap a la medul·la, mentre que, dels dos nuclis (dorsal i medial) del mesencèfal, en surten fibres ascendents que innerven la totalitat del cervell (per a revisió, Jacobs i Azmitia, 1992). Estudis quantitius indiquen que la densitat

de terminacions nervioses serotoninèrgiques al cervell és molt alta. Així, per exemple, a l'hipocamp es compten entre 2 i 6 milions de terminacions (o botons sinàptics) per mm³ (Oleskevich i Descarries, 1990). Aquesta innervació tan densa es produeix a partir de molt poques neurones, que es ramifiquen extensament. Per exemple, el nucli dorsal del rafe conté unes 15.000 neurones serotoninèrgiques a la rata i al voltant d'un quart de milió a l'home (Wiklund *et al.*, 1981; Descarries *et al.*, 1982; Jacobs i Azmitia, 1992). Així, s'ha calculat que al cervell de la rata cada neurona serotoninèrgica dóna lloc, de mitjana, a mig milió de terminals nerviosos que poden sintetitzar i alliberar serotonina a mesura que els impulsos elèctrics viatgen pels axons. Una característica important de la innervació serotoninèrgica és el fet que la majoria dels terminals nerviosos al telencèfal no fan contactes sinàptics (Sèguela *et al.*, 1989).

Les neurones serotoninèrgiques, a l'igual de les noradrenèrgiques, posseeixen un patró d'activitat ben curiós. Són neurones que descarreguen a freqüències baixes (1-2 espigues per segon) i són extraordinàriament sensibles a fenòmens d'autoinhibició (VanderMaalen i Aghajanian, 1983; Jacobs i Azmitia, 1992). És a dir, el mateix neurotransmissor pot aturar l'activitat elèctrica de les neurones en actuar sobre receptors de membrana localitzats als cossos cel·lulars (autoreceptors) (Aghajanian *et al.*, 1987). Durant el son, les neurones serotoninèrgiques i noradrenèrgiques redueixen l'activitat, que cessa totalment durant la fase del son REM (*rapid eye movement*), també anomenat paradoxal. Pel que fa a les neurones serotoninèrgiques, l'activitat també s'atura quan l'animal (la majoria d'aquests experiments s'han fet en gats desperts i en lliure moviment) ha de dirigir la seva atenció cap a un estímul sensorial que requereix la seva atenció (per exemple, quan s'obre o es tanca una porta fent soroll). Al contrari, la seva activitat aug-

menta amb l'exercici físic (Jacobs i Fornal, 1991). En particular, una població al voltant del 25 % de les neurones del nucli dorsal del rafe s'activen fortament en mastegar (Fornal *et al.*, 1996). Els mecanismes que controlen l'activitat de les neurones serotoninèrgiques no estan encara ben determinats. Ara bé, igual com existeixen projeccions dels nuclis del rafe cap a gairebé totes les àrees cerebrals (Azmitia i Segal, 1978), aquestes neurones reben un gran nombre d'aferències d'àrees corticals, hipotalàmiques i del sistema límbic, així com de zones properes dins del mesencèfal o el pons (com, per exemple, de neurones catecolaminèrgiques) (Kalén *et al.*, 1988, 1989; Behazdi *et al.*, 1990; Peyron *et al.*, 1995, 1996). Així, se sap que les aferències noradrenèrgiques són les responsables del manteniment de l'activitat rítmica (marcapassos) de les neurones serotoninèrgiques a través de l'activació de receptors α 1-adrenèrgics (Barabani i Aghajanian, 1980). També, la dopamina present al nucli dorsal del rafe pot controlar l'activitat de les vies ascendents serotoninèrgiques a través de

l'activació de receptors D_2 (Stern *et al.*, 1981; Ferré *et al.*, 1994). Les aferències GABAèrgiques i glutamatèrgiques tenen també un paper important en el control d'aquestes neurones (per a revisió, Jacobs i Azmitia, 1992). És possible que aferències excitadores al nucli medial del rafe puguin ser responsables de l'augment de l'alliberament de 5-HT observat en aquesta zona després de l'exposició de rates a un estrès suau (Figura 2).

L'extensa innervació serotoninèrgica del cervell fa que la 5-HT controli la regulació de nombroses funcions fisiològiques: son, ingesta de menjar i beguda, activitat motriu, control de la temperatura, secrecions hormonals, activitat sexual, lluita, etc. La neurotransmissió serotoninèrgica és també cabdal en el control de les emocions, aspecte justificat per la gran densitat d'alguns tipus de receptors serotoninèrgics en diverses àrees del sistema límbic (per a revisió, Hoyer *et al.*, 1994). Tota aquesta diversitat de funcions és deguda en part al gran nombre de receptors a través dels quals la 5-HT exerceix la seva acció.

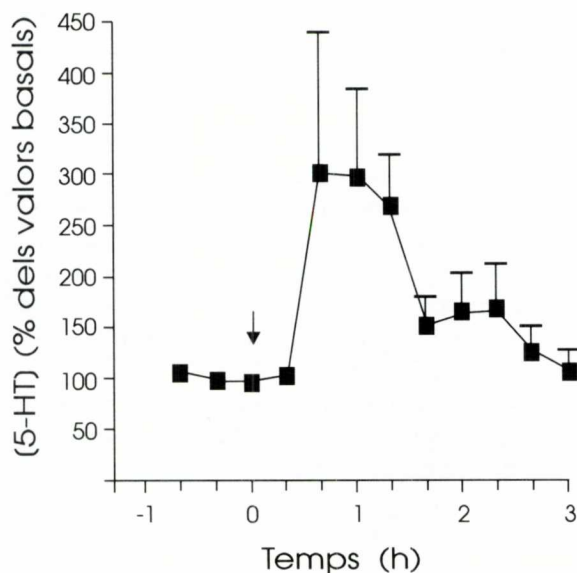


FIGURA 2. A més de l'alliberament de 5-HT per terminals nerviosos, existeix un alliberament somatodendrític als nuclis del rafe, del qual se'n sap encara ben poc. La figura mostra com un estímul aversiu moderat (fletxa), com és la natació forçada durant 5 minuts en un tanc d'aigua a 25 °C, augmenta notablement l'alliberament de 5-HT dins el nucli medial del rafe (p < 0,005; N=5).

RECEPTORS DE SEROTONINA. IMPORTÀNCIA DEL SUBTIPUS 5-HT_{1A}

Fins a la data s'han identificat al voltant d'una quinzena de receptors. Tots ells, excepte el 5-HT₃, pertanyen a la superfamília de receptors acoblats a proteïnes G. La cadena polipeptídica creua set vegades la membrana de la cèl·lula i interacciona amb diverses proteïnes G mitjançant bagues intracel·lulars. Les accions excitadores ràpides de la serotonina estan mediades per canals iònics (per exemple, els receptors 5-HT₃). Els receptors acoblats a proteïnes G exerceixen en general accions més lentes, de tipus modulador. S'han descrit diversos tipus d'acoblements, segons el subtipus de receptor del qual es tracti. Així, els receptors del subtipus 1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1Dα}, 5-HT_{1Dβ}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) estan acoblats negativament a l'adenilat ciclasa, mentre que els de tipus 5-HT₄, 5-HT₅ (A i B), 5-HT₆ i 5-HT₇ hi estan acoblats positivament. En canvi, l'activació dels receptors del tipus 2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C}) produeix la hidròlisi de fosfolípids de membrana per activació de fosfolipases. Per al lector interessat, es recomana llegir les excel·lents revisions que periòdicament apareixen sobre nomenclatura i funció dels receptors serotoninèrgics (per exemple, Hoyer *et al.*, 1994).

Per als aspectes relacionats amb l'acció dels fàrmacs antidepressius cal fer esment especial dels receptors anomenats 5-HT_{1A}. Aquests receptors es localitzen als cossos cel·lulars i dendrites de neurones serotoninèrgiques, on fan el paper d'autoreceptors, tot inhibint l'activitat de les neurones, i també postsinàpticament en neurones serotoninèrgiques, sobretot al sistema límbic, responsable del control de les emocions (hipocamp, septa, escorça, etc.) (Marcinkiewicz *et al.*, 1984; Pazos i Palacios, 1985; Sotelo *et al.*, 1990; Mengod *et al.*, 1992). Els receptors localitzats en neurones sero-

toninèrgiques (localització somatodendrítica) estan acoblats a un canal de potassi a través d'una proteïna G_i/G_o (Innis i Aghajanian, 1987). En neurones piramidals d'hipocamp hi ha una subpoblació de receptors 5-HT_{1A} acoblats a canals de potassi (Andrade i Nicoll, 1986), malgrat que n'hi ha també d'acobllats negativament a l'adenilat ciclasa (De Vivo i Maayani, 1986). La seva activació per 5-HT o agonistes específics (com la 8-OH-DPAT o ipsapirona) produeix l'obertura del canal de potassi i la hiperpolarització consegüent de la neurona, amb reducció de l'activitat elèctrica i metabòlica (Aghajanian i Lakoski, 1984; Hjorth i Magnusson, 1988; Sharp *et al.*, 1989; Invernizzi *et al.*, 1991; Adell *et al.*, 1993). La inactivació de les proteïnes G_i/G_o amb toxina pertussis evita aquests efectes (Innis i Aghajanian, 1987; Romero *et al.*, 1994).

El fet que aquests receptors estiguin col·locats sobre neurones serotoninèrgiques i que aquestes siguin tan ramificades té una importància cabdal per al funcionament del sistema serotoninèrgic. Així, l'activació d'aquests receptors produeix una reducció generalitzada de l'alliberament de 5-HT, i així disminueix el to basal d'activació dels receptors serotoninèrgics postsinàptics.

ASPECTES METODOLÒGICS. MICRODIÀLISI INTRACEREBRAL

Durant els darrers anys, una bona part dels avenços del coneixement sobre la funció del sistema serotoninèrgic ha vingut de dos grans grups d'estudis. D'una part, els estudis de biologia molecular, que han permès identificar i estudiar la funció dels diferents tipus de receptors. De l'altra, els estudis *in vivo* amb tècniques d'electrofisiologia o de microdiàlisi.

La microdiàlisi intracerebral és una tècnica senzilla de concepte però que presenta

un cert nombre de dificultats experimentals. El seu objectiu és observar els canvis de la concentració extracel·lular dels neurotransmissors en diferents zones del cervell de l'animal viu i en moviment per relacionar-les amb els canvis d'activitat neuronal. Consisteix en la implantació estereotàctica de sondes de mida petita (Figura 3), a l'extrem de les quals hi ha una membrana de diàlisi que permet el pas de substàncies de baix pes molecular. Les sondes es fixen al crani amb ciment dental i es deixa que l'animal (normalment rata) es recuperi de l'anestèsia, i els experiments es fan l'endemà de la implantació. Per un extrem de la sonda s'introdueix un líquid

fisiològic (per exemple, líquid cefaloraquídi artificial) a un cabal molt baix ($0,25\text{-}2\ \mu\text{l}/\text{min}$) que banya la part interior de la membrana. A causa de l'existència d'un gradient positiu de concentració, les molècules dels compostos presents a l'espai extracel·lular del cervell creuen la membrana i són arrossegades pel líquid de perfusió, que es recull a la sortida. Cada cert temps (20-30 minuts) es recull la mostra i es determina la concentració del neurotransmissor. Aquest és el pas més crític de tot el procés ja que requereix mètodes d'anàlisi molt acurats i sensibles, ateses les petites quantitats de neurotransmissor presents a les mostres (dependents de les condicions experimentals, en-

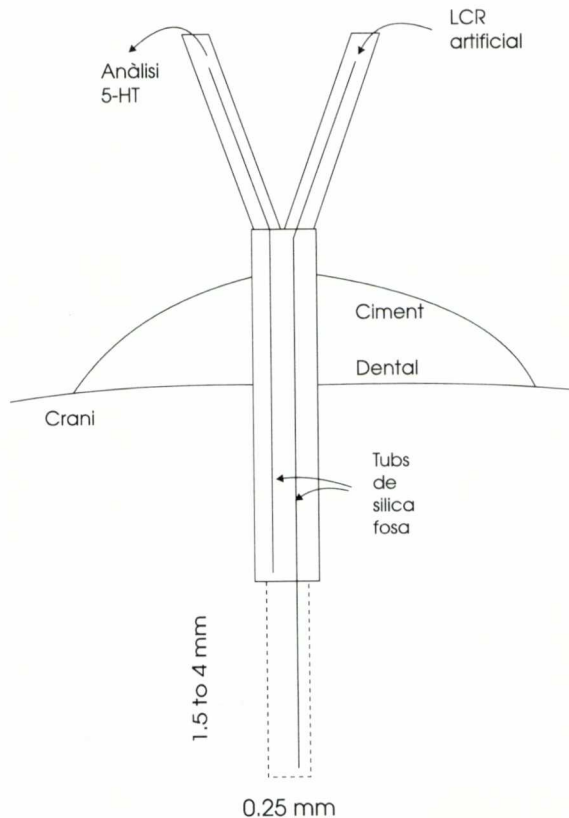


FIGURA 3. Esquema d'una sonda de diàlisi (vegeu el text per explicació).

tre 0,1 i 5 pg de 5-HT per mostra). Com que la concentració que hi ha a l'espai extracel·lular del cervell és el resultat de l'equilibri entre els processos d'alliberament i de recaptació, quan es vol estudiar com s'afecta l'alliberament del neurotransmissor s'afegeix un inhibidor de la captació al líquid de perfusió. D'aquesta manera la concentració del neurotransmissor al dialitzat és més representativa de l'alliberament. La figura 4 mostra com l'estimulació elèctrica del nucli dorsal del rafe (10 min, 10 Hz, 300 μ A, amb polsos d'1 o 2 ms) produeix un augment de l'alliberament de 5-HT a l'escorça de rates en lliure moviment. Així mateix, la supressió dels impulsos elèctrics amb tetrodotoxina, un blocador de la bomba de sodi, produeix una eliminació gairebé total de la 5-HT extracel·lular (Sharp *et al.*, 1990). Aquest fenomen també s'observa quan cessa l'activitat elèctrica de les neurones serotoníniques després de l'admi-

nistració d'un agonista dels receptors somatodendrítics 5-HT_{1A'} com la ipsapirona (Figura 4). Així doncs, la 5-HT present als dialitzats cerebrals és representativa de l'activitat nerviosa en els axons serotonínics que innerven l'estructura on es col·loca la sonda de diàlisi.

BASES NEUROBIOLÒGIQUES DE L'ACCIÓ RETARDADA DELS ANTIDEPRESSIUS

Mecanismes noradrenèrgics

Durant molts anys s'ha explicat el retard en l'acció clínica dels antidepressius (malgrat l'aparició immediata dels seus efectes farmacològics) mitjançant la reducció de la densitat o sensibilitat de receptors postsinàptics corticals (fonamentalment β -adrenèrgics però també 5-HT₂) (per a revisió,

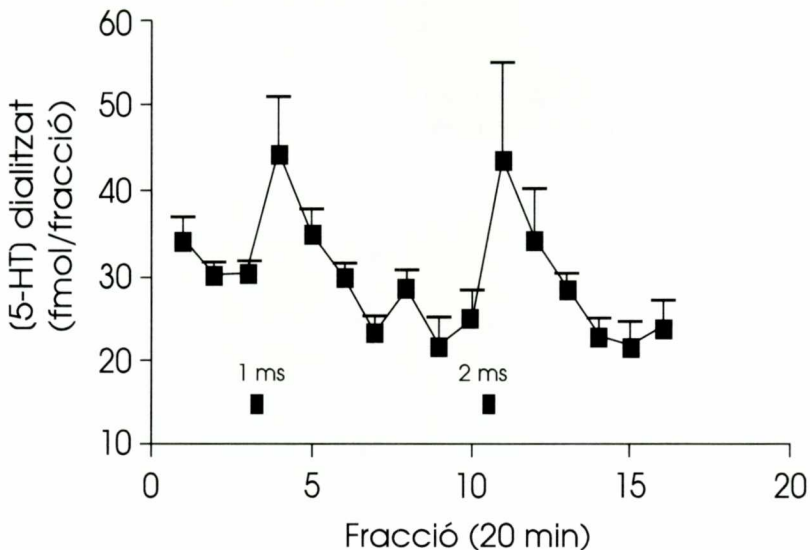


FIGURA 4. L'estimulació elèctrica durant 10 minuts del nucli dorsal del rafe (indicada pels dos rectangles negres) provoca un augment de l'alliberament de 5-HT a una zona de projecció, com l'escorça frontal. Les condicions de les dues estimulacions foren 10 Hz, polsos d'1 o 2 ms amb una intensitat de corrent de 300 μ A ($p < 0,01$; $N=5$).

Baker i Greenshaw, 1989). Aquest efecte es-taria produït per l'augment de la concentra-ció sinàptica del neurotransmissor produïda per l'antidepressiu després d'inhibir la recaptació o la MAO (Figura 1). L'activació excessiva dels receptors postsinàptics pro-duiria la seva desensibilització, i aquest fe-nomen seria el responsable de la millora clínica. El fet que aquesta desensibilització aparegués després del tractament repetit amb antidepressius (tricíclics i IMAO) reforçava la seva associació amb el curs temporal de la millora clínica.

Amb el pas del temps, aquesta explica-ció va perdre força amb un seguit d'evidèn-cies experimentals i clíniques. En primer lloc, els ISRS són clínicament efectius per al tractament de la depressió (Anderson i Tomenson, 1994) i no desensibilitzen els receptors β -adrenèrgics corticals (Peroutka i Snyder, 1980; Thomas *et al.*, 1987; Palvimaki *et al.*, 1994). En segon lloc, els antagonistes β -adrenèrgics no han demostrat mai efica-cia antidepressiva (Bailly, 1996). Ans al con-trari, el seu ús s'ha associat amb una major incidència d'episodis depressius (Avorn *et al.*, 1986). Finalment, l'administració de bar-reges d'aminoàcids carents de triptòfan, un mètode per reduir la síntesi i l'alliberament de 5-HT (Moja *et al.*, 1989; Bel i Artigas, 1996a), a malalts deprimits en tractament i recuperats, produeix recaigudes severes però transitòries (Delgado *et al.*, 1990). Aquest darrer fet fa pensar que no necessà-riament l'empitjorament i la millora poste-rior són fenòmens lents que requereixin canvis adaptadors en la síntesi de recep-tors. D'altra banda, la reducció de l'activitat serotoninèrgica observada en animals d'ex-perimentació després de l'administració d'aquestes barreges afegeix un element més de suport en favor d'un paper rellevant del sistema serotoninèrgic en el mecanisme d'acció dels antidepressius.

Així doncs, durant els darrers anys s'ha

anat evolucionant posant cada vegada més èmfasi en els canvis adaptadors soferts per les neurones serotoninèrgiques, tal com veu-rem a continuació.

Mecanismes serotoninèrgics

Estudis electrofisiològics han mostrat que l'administració única d'antidepressius que bloquen el transport de 5-HT o inhibeixen la MAO produeix una reducció o anul-lació de la freqüència de descàrrega de les neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal (Aghajanian *et al.*, 1970; Scuvée-Moreau *et al.*, 1979; Blier i de Montigny, 1985). A me-sura que el tractament es prolonga, hi ha una recuperació gairebé completa de l'acti-vitat elèctrica d'aquestes neurones (per a revisió, Blier i de Montigny, 1994). Aquest fet s'ha interpretat com una desensibili-tzació dels autoreceptors serotoninèrgics de cos neuronal (5-HT_{1A}). A més, alguns antidepressius produeixen una desensibili-tzació de l'autoreceptor seroto-ninèrgic localitzat en terminals nerviosos (5-HT_{1B} a la rata, 5-HT_{1D} al conill porquí i als humans) (Blier i de Montigny, 1994). La desensi-bilització d'ambdós tipus de receptors hau-ria de produir una menor auto-inhibició de les neurones serotoninèrgiques, que allibe-rarien més 5-HT per impuls elèctric.

Els resultats obtinguts amb electrofisi-ologia són clarament contraposats a una de les bases sobre les quals s'estableix la hipò-tesi que basa la millora clínica en l'existència de canvis adaptadors postsinàptics. En efec-te, ja que l'alliberament de 5-HT en termi-nals nerviosos és un fenomen que depèn, si més no parcialment, de l'activitat elèctrica a nivell de cos neuronal (Sharp *et al.*, 1990), hom es pot preguntar com és possible aug-mentar la quantitat de 5-HT a les sinapsis del cervell anterior si les neurones seroto-ninèrgiques presenten una activitat elèctri-ca disminuïda (Figura 4).

ELS ANTIDEPRESSIUS SÓN AGONISTES INDIRECTES DELS AUTORECEPTORS 5-H_{1A}

Diversos treballs del nostre laboratori i d'altres han trobat una possible resposta al retard en l'acció dels antidepressius i a la seva eficàcia limitada. Així, en estudis duts a terme amb la tècnica de la microdialisi, s'ha pogut observar que l'administració de dosis úniques de fàrmacs tricíclics, ISRS i IMAO, augmenta de forma molt marcada la concentració extracel·lular de 5-HT als nuclis del rafe (Adell i Artigas, 1991; Bel i Artigas, 1992; Invernizzi *et al.*, 1992; Gartside *et al.*, 1995; Malagí *et al.*, 1996). A dosis terapèutiques, es produeix un augment notable (2-3 vegades) de la concentració extracel·lular de 5-HT als nuclis del rafe. En canvi, no es produeix cap augment a diverses àrees del telencèfal (escorça frontal, hipocamp, caudat-putamen). És a dir, els nuclis

del rafe del mesencèfal són de fet la regió cerebral on es manifesten en primer lloc i amb més intensitat els efectes dels antidepressius. En canvi, l'administració repetida de dosis terapèutiques dels mateixos antidepressius produeix un augment significatiu de la concentració extracel·lular de 5-HT a l'escorça frontal (Bel i Artigas, 1993; Ferrer i Artigas, 1994; Bel i Artigas, 1996b). Aquest fenomen s'observa també amb dosis més altes d'antidepressius (Rutter *et al.*, 1994; Invernizzi *et al.*, 1995). Aquestes observacions contradueixen les idees clàssiques sobre la potenciació inicial de l'activitat serotoninèrgica després de l'administració d'antidepressius. El pretès augment d'activitat no es produeix després de l'administració de dosis clínicament rellevants. Perquè es produeixin, calen tractaments prolongats.

Hi ha tres raons que expliquen aquesta selectivitat regional dels antidepressius després de la seva administració. En pri-

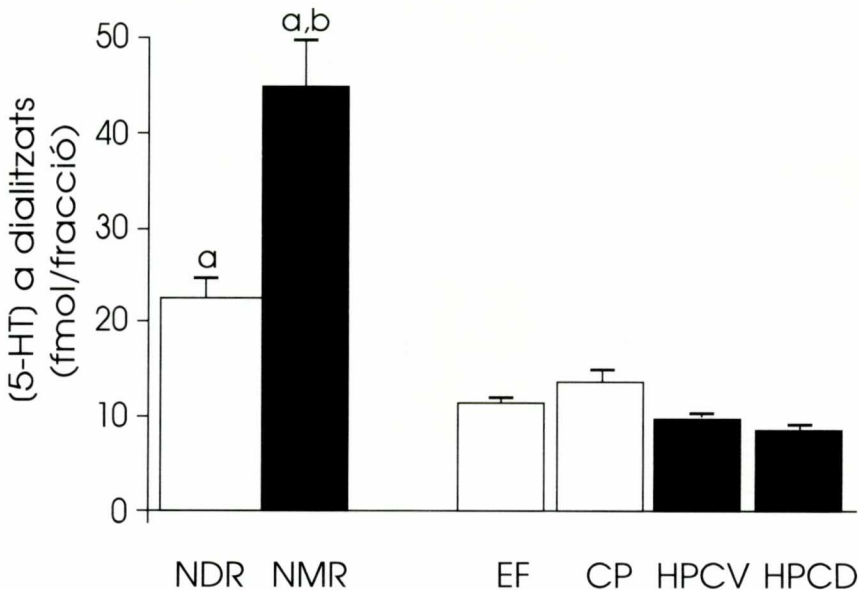


FIGURA 5. Concentració basal de 5-HT en els nuclis dorsal i medial del rafe i en dues àrees de projecció preferent de cadascun d'ells. a, $p < 0,01$ amb respecte a les àrees de projecció; b, $p < 0,01$ amb respecte al nucli dorsal del rafe. Dades de Casanovas i Artigas (1996).

mer lloc, el nucli dorsal del rafe conté la major densitat de proteïna transportadora de 5-HT de tot el cervell, tant de l'humà com del de la rata (Cortés *et al.*, 1988; Hrdina *et al.*, 1990). Així mateix, ambdós nuclis (dorsal i medial) contenen també una concentració molt alta de MAO-A i MAO-B (Saura *et al.*, 1992). En segon lloc, els cossos neuronals, dendrites i axons serotoninèrgics dins dels dos nuclis alliberen 5-HT (Héry *et al.*, 1982; Adell *et al.*, 1991, 1993). La quantitat de 5-HT alliberada *in vivo* en el nucli dorsal i medial del rafe a la rata en lliure moviment és superior a la que s'allibera en diverses àrees de projecció d'ambdós nuclis (Figura 5). Finalment, com ja s'ha esmentat, els cossos neuronals i dendrites de les neurones serotoninèrgiques contenen una gran densitat d'autoreceptors 5-HT_{1A} (Pazos i Palacios,

1985; Sotelo *et al.*, 1990) que inhibeixen l'activitat neuronal. Així, doncs, la combinació dels tres factors fa que, en administrar un antidepressiu per via sistèmica, es produeixi un augment notable de 5-HT extracel·lular als nuclis del rafe, la qual, en activar els autoreceptors, atenua la seva activitat elèctrica i l'alliberament terminal. L'existència d'aquest fenomen autoinhibitori s'ha pogut demostrar emprant rates implantades amb dues sondes de microdialisi, una als nuclis del rafe i una altra en una zona de projecció com el caudat-putamen o l'escorça frontal (Adell i Artigas, 1991; Romero *et al.*, 1994). L'experiment il·lustrat a la figura 6 mostra com en aplicar de forma local un ISRS (citalopram) al nucli dorsal del rafe es redueix l'alliberament de 5-HT a l'escorça frontal. L'augment produït per l'ISRS al nucli

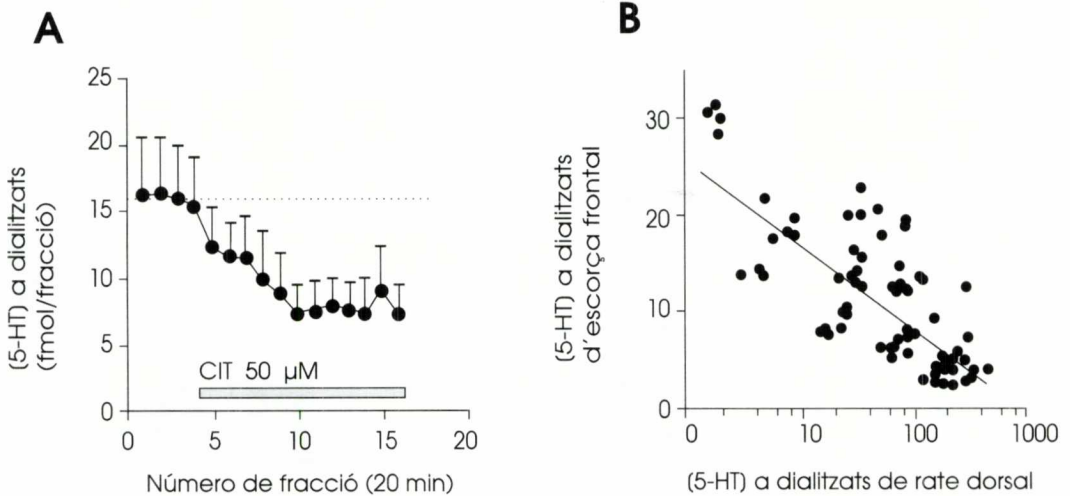


FIGURA 6. En rates amb dues sondes de microdialisi (una al nucli dorsal del rafe i l'altra a l'escorça frontal), la perfusió de l'inhibidor de captació citalopram 50 μM a través de la sonda localitzada al rafe produeix una reducció molt marcada ($p < 0,001$) de l'alliberament de 5-HT per terminals corticals (A). Les concentracions de 5-HT en ambdues zones estan inversament relacionades; $r = -0,582$, $p < 0,01$ (B).

dorsal del rafe es relaciona de forma directa amb la reducció produïda a l'escorça.

La participació dels autoreceptors 5-HT_{1A} en aquest fenomen autoinhibitori es demostra pel fet que la reducció de l'alliberament de 5-HT no es produeix quan es desactiven localment les proteïnes G_i/G_o (responsables de la unió del receptor al canal de potassi) amb l'aplicació de toxina pertussis al nucli dorsal del rafe (Romero *et al.*, 1994). Igualment, el blocatge del receptor amb l'administració local o sistèmica d'antagonistes evita la reducció de l'alliberament produïda pels antidepressius (Hjorth i Auerbach, 1994; Romero *et al.*, 1994, 1996a; per a revisió,

Artigas *et al.*, 1996). Així doncs, els antidepressius actuen com a agonistes indirectes dels autoreceptors 5-HT_{1A} inhibint l'activitat de les neurones serotoninèrgiques.

POTENCIACIÓ DE L'EFFECTE ANTIDEPRESSIU AMB ANTAGONISTES 5-HT_{1A}. DIFERÈNCIES REGIONALS

Atès que el tractament repetit amb antidepressius produeix una desensibilització funcional d'aquests autoreceptors, es va proposar que el tractament combinat d'antide-

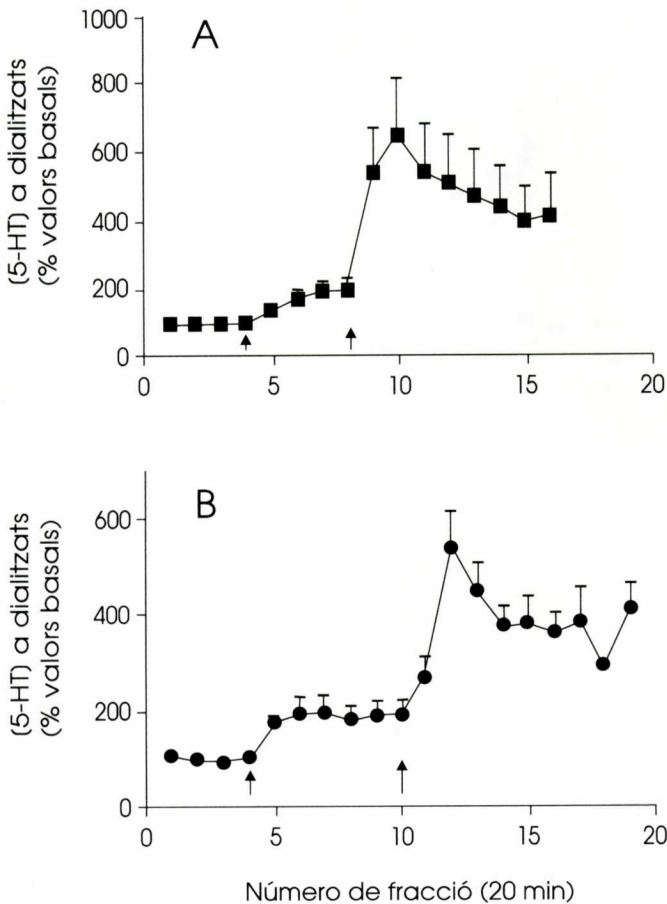


FIGURA 7. Potenciació dels efectes de 3 mg/kg de paroxetina (A) i 10 mg/kg de fluoxetina (B) per l'administració posterior de l'antagonista 5-HT_{1A} WAY-100635 (1 mg/kg; segona fletxa). Els efectes de l'inhibidor de la captació i de l'antagonista foren estadísticament significatius ($p < 0,01$).

pressius i antagonistes 5-HT_{1A} potenciarà l'efecte antidepressiu i en reduirà la latència. L'antagonista 5-HT_{1A} faria el mateix que el tractament repetit amb l'antidepressiu, és a dir, una reducció dels mecanismes d'auto-inhibició (Artigas, 1993). Els diversos estudis experimentals estan d'acord amb aquesta hipòtesi de treball. Així, l'administració conjunta d'ISRS, clomipramina (un tricíclic que inhibeix la captació de 5-HT) i de fenzina (un IMAO) amb antagonistes 5-HT_{1A} inespecífics (per exemple, metitepina, pindolol o penbutolol) o específics (WAY 100635), augmenta notablement els efectes de l'antidepressiu (Invernizzi *et al.*, 1992;

Horth, 1993; Bel *et al.*, 1994; Gartside *et al.*, 1994; Romero *et al.*, 1996a,b). La figura 7 mostra la potenciació de l'augment màxim produït a l'escorça per dosis de fluoxetina (10 mg/kg) i paroxetina (3 mg/kg) que bloquegen totalment el transportador de 5-HT. Dosis superiors d'aquests compostos no augmenten més la concentració de 5-HT. En canvi, l'administració posterior de l'antagonista 5-HT_{1A} potencia de forma clara la concentració extracel·lular de 5-HT.

Aquest fenomen de potenciació no s'observa de manera igual a totes les àrees cerebrals estudiades. Així, després de la combinació de paroxetina i WAY 100635 (antago-

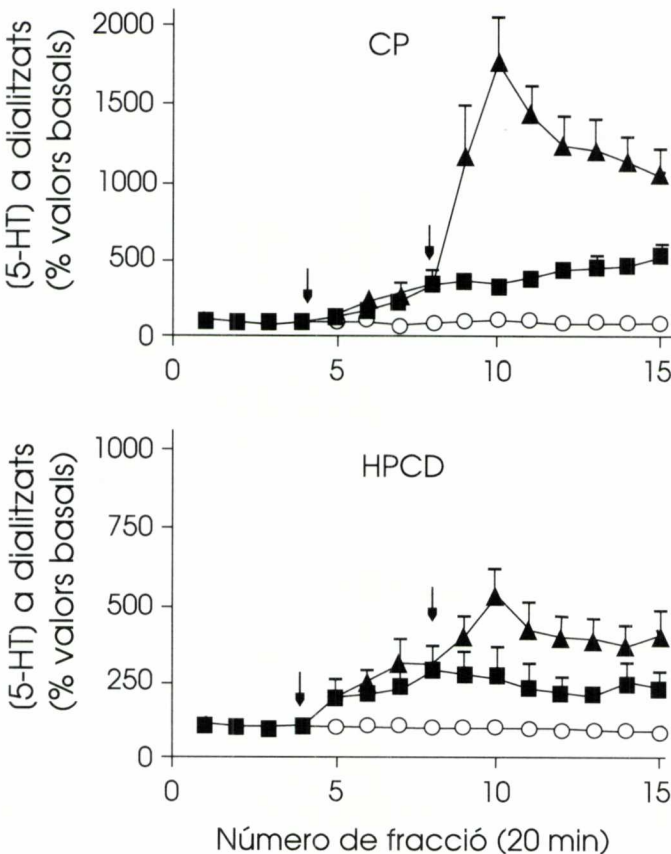


FIGURA 8. Potenciació dels efectes de la paroxetina per l'antagonista 5-HT_{1A} WAY-100635 en caudat-putamen (CP, innervat pel rafe dorsal) i hipocamp dorsal (HPCD, innervat majoritàriament pel rafe medial). Cercles: WAY-100635 sol (1 mg/kg); quadrats: paroxetina sola (3 mg/kg); triangles: paroxetina (3 mg/kg) + WAY-100635 (1 mg/kg). Noteu la diferència en les escales dels dos eixos d'ordenades. $p < 0,01$, efecte regió (ANOVA).

nista 5-HT_{1A}) hi ha un major augment de la 5-HT extracel·lular al caudat-putamen, innervat per neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal, que a l'hipocamp dorsal, innervat per les del rafe medial (Figura 8). La potenciació produïda a l'escorça és a mig camí entre les observades a les dues àrees anteriors. Les raons d'aquesta selectivitat regional semblen ser la innervació diferencial del cervell per neurones d'ambdós grups (Azmitia i Segal, 1978) i la major sensibilitat de les neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal a fenòmens d'autoinhibició (Sinton i Fallon, 1988; Invernizzi *et al.*, 1991; Casanovas i Artigas, 1996). Així, els territoris cerebrals

innervats preferentment per neurones del rafe dorsal (com, per exemple, el caudat-putamen) serien més sensibles a l'acció autoinhibitòria de la 5-HT i, en conseqüència, la seva prevenció amb un antagonista dels autoreceptors 5-HT_{1A} donaria lloc a un major augment de la 5-HT extracel·lular. Aquesta major inhibició de les neurones serotoninèrgiques del rafe dorsal s'ha posat de manifest en experiments de microdialisi amb agonistes selectius dels autoreceptors 5-HT_{1A}. Per exemple, la figura 9 mostra com dos agonistes selectius dels receptors 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT i ipsapirona, produeixen una major inhibició de l'alliberament al caudat-

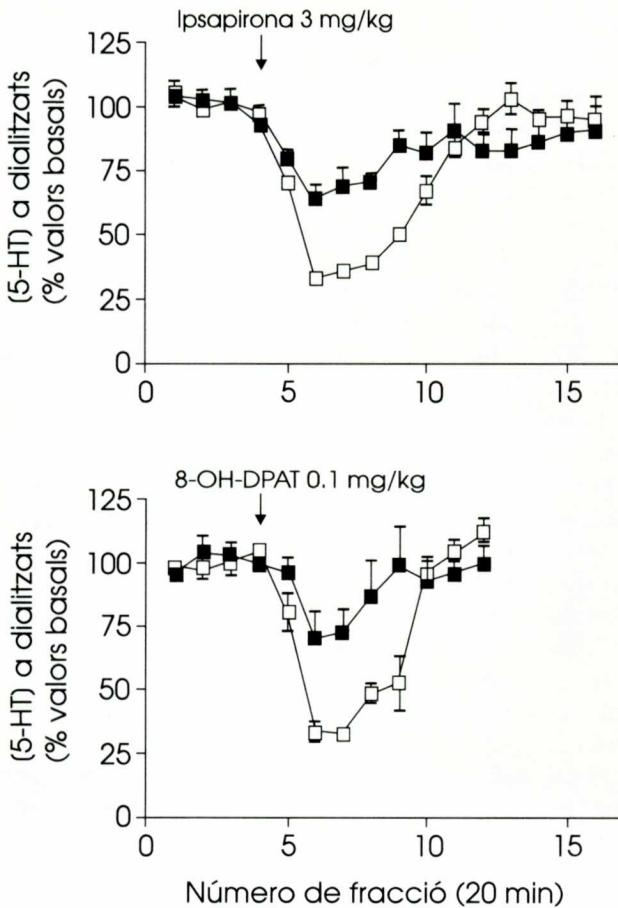


FIGURA 9. Reducció preferencial de l'alliberament de 5-HT en caudat-putamen (quadrats buits) en front d'hipocamp dorsal (quadrats plens) després de l'administració sistèmica de dos agonistes dels autoreceptors 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT i ipsapirona. $p < 0,01$, efecte regió (ANOVA).

putamen (innervat pel rafe dorsal) que a l'hipocamp dorsal, innervat majoritàriament pel rafe medial. Així doncs, no totes les àrees cerebrals són igualment sensibles als fenòmens autoinhibitoris de les neurones serotoninèrgiques ni, conseqüentment, la potenciació dels efectes dels antidepressius per antagonistes 5-HT_{1A} es produeix de manera igual en totes elles.

CONSEQÜÈNCIES CLÍNiques PER AL TRACTAMENT DE LA DEPRESSIÓ

La hipòtesi sobre l'acceleració i potenciació dels efectes antidepressius mitjançant antagonistes 5-HT_{1A} es va provar inicialment en dos grups reduïts de malalts, en un estudi dut a terme en col·laboració amb l'Hospital de Sant Pau. L'administració conjunta de pindolol (antagonista mixt 5-HT_{1A} i β -adrenèrgic) i l'ISRS paroxetina produí millores molt ràpides (en menys d'una setmana) d'alguns malalts deprimits tractats des del començament amb aquesta combinació. Així mateix, l'addició de pindolol millorà de forma notable l'estat clínic de diversos malalts que no responien a la medicació presa (ISRS, imipramina, IMAO) (Artigas *et al.*, 1994). La replicació de l'estudi per un altre equip (Blier i Bergeron, 1995) fou totalment coincident amb els resultats inicials, i va obrir la porta a la realització d'estudis de doble cec i controlats amb placebo amb un nombre elevat de malalts. Els resultats d'un d'aquests estudis, realitzat a casa nostra amb un total de 111 malalts deprimits no tractats durant l'episodi depressiu actual, indiquen que l'eficàcia de la combinació fluoxetina + pindolol és un 16 % superior a la de la fluoxetina + placebo (75 % *vs.* 59 %, respectivament). La latència en la presentació de l'efecte clínic és més curta en el cas de la combinació. Així, el grup tractat amb fluoxetina i pindolol necessita una mitjana de 19 dies per a una reduc-

ció estable del 50 % de la severitat, mentre que el grup tractat amb fluoxetina necessita 29 dies (Pérez *et al.*, sotmès a publicació). Així doncs, sembla clar que l'addició de pindolol augmenta l'eficàcia de la fluoxetina i en redueix la latència d'acció. En l'actualitat hi ha diversos estudis similars en marxa a Europa, al Canadà i als Estats Units. La confirmació de les dades del nostre estudi amb les d'altres antidepressius indicaria que l'associació del pindolol o altres possibles antagonistes 5-HT_{1A} sobrepassaria el sostre actual de l'eficàcia dels antidepressius.

CONCLUSIONS

Fins no fa gaires anys, la major part de la recerca sobre el mecanisme d'acció dels antidepressius ha posat l'èmfasi en els processos sinàptics a zones de projecció de les neurones aminèrgiques (escorça, hipocamp, etc.) emprant fonamentalment mètodes *in vitro*. L'aplicació de tècniques *in vivo*, com l'electrofisiologia o, més recentment, la microdialisi intracerebral ha permès de posar de manifest una sèrie de fenòmens inhibitoris a nivell dels cossos neuronals serotoninèrgics, en els nuclis del rafe del mesencèfal. Els antidepressius augmenten la concentració de 5-HT en aquesta zona del cervell, la qual cosa produeix una atenuació de l'activitat de les neurones que es projecten cap al telencèfal. L'atenuació d'aquests mecanismes inhibitoris mitjançant antagonistes dels autoreceptors 5-HT_{1A} potencia els efectes dels antidepressius bioquímicament i clínicament. És molt possible que aquests fenòmens observats amb els antidepressius siguin només una manifestació farmacològica dels mecanismes fisiològics mitjançant els quals es regula l'activitat de les neurones serotoninèrgiques. Atesa la importància del sistema serotoninèrgic en el funcionament normal i patològic del cervell, és fonamental

comprendre millor els mecanismes bàsics de control d'aquestes neurones per poder dissenyar noves terapèutiques per al tractament de les malalties psiquiàtriques i neurològiques en les quals la 5-HT té un paper rellevant.

AGRAÏMENTS

Aquest treball ha estat finançat per un ajut del FIS (95/266). El Departament de Neuroquímica ha rebut un ajut de la CIRIT (SGR95-00445). Ildefons Hervàs i Luz Romero han rebut una beca predoctoral de la CIRIT. Alguns estudis inclosos en aquesta revisió han estat finançats per Bayer, CIBA-GEIGY, Eli Lilly & Co i Servier. Donem les gràcies a Letizia Campa pel seu excel·lent ajut tècnic.

BIBLIOGRAFIA

- ADELL, A.; F. ARTIGAS (1991). «Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-hydroxytryptamine in raphe nuclei and frontal cortex. An *in vivo* microdialysis study». *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, núm. 343, pàg. 237-244.
- ADELL, A.; A. CARCELLER; F. ARTIGAS (1991). «Regional distribution of extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in the brain of freely moving rats». *J. Neurochem.*, núm. 56, pàg. 709-712.
- (1993). «*In vivo* brain dialysis study of the somatodendritic release of serotonin in the raphe nuclei of the rat. Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin». *J. Neurochem.*, núm. 60, pàg. 1673-1681.
- AGHAJANIAN, G. K.; A. W. GRAHAM; M. H. SHEARD (1970). «Serotonin-containing neurons in brain: Depression of firing by monoamine oxidase inhibitors». *Science*, núm. 169, pàg. 1100-1102.
- AGHAJANIAN, G. K.; J. M. LAKOSKI (1984). «Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K⁺ conductance». *Brain Res.*, núm. 305, pàg. 181-185.
- AGHAJANIAN, G. K.; J. S. SPROUSE; K. RASMUSSEN (1987). «Physiology of the Midbrain Serotonin System». A: Meltzer, H.Y. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press. pàg. 141-149.
- AGREN, H.; L. REINBRIG; P. HARTVIG; J. TEDROFF; P. BJURLING; K. HORNELDT; Y. ANDERSSON; H. LUNDQVIST; B. LANGSTROM (1991). «Low brain uptake of L-(11C)5-hydroxytryptophan in major depression. A positron emission tomography study on patients and healthy volunteers». *Acta Psychiat. Scand.*, núm. 83, pàg. 449-455.
- ANDERSSON, I. M.; B. M. TOMENSON (1994). «The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants». *J. Psychopharmacol.*, núm. 8, pàg. 238-249.
- ANDRADE, R.; R. C. MALENKA; R. A. NICOLL (1986). «A G protein couples serotonin and GABA B receptors to the same channel in hippocampus». *Science*, núm. 234, pàg. 1261-1265.
- ARTIGAS, F. (1993). «5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies». *Trends Pharmacol. Sci.*, núm. 14, pàg. 262.
- ARTIGAS, F.; V. PÉREZ; E. ÀLVAREZ (1994). «Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 51, pàg. 248-251.
- ARTIGAS, F.; L. ROMERO; C. DE MONTIGNY; P. BLIER (1996). «Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A} antagonists». *Trends Neurosci.*, núm. 19, pàg. 378-383.
- AZMITIA, E. C.; M. SEGAL (1978). «An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat». *J. Comp. Neurol.*, núm. 179, pàg. 641-668.
- BAILLY, D. (1996). «The role of beta adrenoceptor blockers in the treatment of psychiatric disorders». *CNS Drugs*, núm. 5, pàg. 115-136.
- BAKER, G. B.; A. J. GRENNISHAW (1989). «Effects of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on receptors in the central nervous system». *Cell. Mol. Neurobiol.*, núm. 9, pàg. 1-44.
- BARABAN, J. M.; G. K. AGHAJANIAN (1980). «Suppression of serotonergic neuronal firing by alpha-adrenoceptor antagonists: evidence against gaba mediation». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 66, pàg. 287-294.
- BAXTER, L. R.; J. M. SCHWARTZ; K. S. BERGMAN; M. P. SZUBA; B. H. GUZE; J. C. MAZZIOTA; A. ALAZRAKI; C. E. SELIN; H. K. FERNG; P. MUNFORD; M. E. PHELPS (1992). «Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive compulsive disorder». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 49, pàg. 681-689.
- BEHZADI, G.; P. KALÉN; F. PARVOPASSU; L. WIKLUNDI (1990). «Afferents to the median raphe nucleus of the rat: retrograde cholera toxin and wheat germ conjugated horseradish peroxidase tracing, and selective

- d-(³H)aspartate labelling of possible excitatory amino acid inputs». *Neuroscience*, núm. 37, pàg. 77-100.
- BEL, N.; F. ARTIGAS (1992). «Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an *in vivo* microdialysis study». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 229, pàg. 101-103.
- (1993). «Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei». *Synapse*, núm. 15, pàg. 243-245.
- (1996a). «Reduction of serotonergic function in rat brain by tryptophan depletion. Effects in control and fluvoxamine-treated rats». *J. Neurochem.*, núm. 67, pàg. 669-676.
- (1996b). «*In vivo* effects of the simultaneous blockade of serotonin and norepinephrine transporters on serotonergic function. Microdialysis studies». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, núm. 278, pàg. 1064-1072.
- BEL, N.; L. ROMERO; P. CELADA; C. DE MONTIGNY; P. BLIER; P.; F. ARTIGAS (1994). «Neurobiological basis for the potentiation of the antidepressant effect of 5-HT reuptake inhibitors by the 5-HT_{1A} antagonist pindolol». A: Louliot, A. [et al.]. *Monitoring Molecules in Neuroscience*. Burdeus: Universitat de Burdeus. pàg. 209-210.
- BLIER, P.; R. BERGERON (1995). «Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression». *J. Clin. Psychopharmacol.*, núm. 15, pàg. 217-222.
- BLIER, P.; C. DE MONTIGNY (1985). «Serotonergic but not noradrenergic neurons in rat central nervous system adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors». *Neuroscience*, núm. 16, pàg. 949-955.
- (1994). «Current advances and trends in the treatment of depression». *Trends Pharmacol. Sci.*, núm. 15, pàg. 220-226.
- BOLDEN WATSON, C.; E. RICHELSON (1993). «Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes». *Life Sci.*, núm. 52, pàg. 1023-1029.
- CALDECOTT-HAZARD, S.; D. G. MORGAN; F. DELEON-JONES; D. H. OVERSTREET; D. JANOWSKY (1991). «Clinical and biochemical aspects of depressive disorders: II. Transmitter/Receptor theories». *Synapse*, núm. 9, pàg. 251-301.
- CASANOVAS, J. M.; F. ARTIGAS (1996). «Differential effects of ipsapirone on 5-HT release in the dorsal and median raphe neuronal pathways». *J. Neurochem.*, núm. 67. [En premsa]
- CORTÉS, R.; E. SORIANO; A. PAZOS; A. PROBST; J. M. PALACIOS (1988). «Autoradiography of antidepressant binding sites in the human brain: Localization using [³H]imipramine and [³H]paroxetine». *Neuroscience*, núm. 27, pàg. 473-496.
- DAHLSTRÖM, A.; K. FUXE (1964). «Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I Demonstration of monoamines in cell bodies of brain neurons». *Acta Physiol. Scand.*, núm. 62, supl. 232, pàg. 1-55.
- DANISH UNIVERSITY ANTIDEPRESSANT GROUP (1986). «Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study». *Psychopharmacology*, núm. 90, pàg. 131-138.
- (1990). «Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study». *J. Affect. Disord.*, núm. 18, pàg. 289-299.
- DE VIVO, M.; S. MAAYANI (1986). «Characterization of the 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor-mediated inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in guinea-pig and rat hippocampal membranes». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, núm. 238, pàg. 248-253.
- DELGADO, P. L.; D. S. CHARNEY; L. H. PRICE; G. K. AGHAJANIAN; H. LANDIS; G. R. HENINGER (1990). «Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 47, pàg. 411-418.
- DESCARRIES, L.; K. C. WATKINS; S. GARCIA; A. BEAUDET (1982). «The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat: a light and electron microscope radioautographic study». *J. Comp. Neurol.*, núm. 207, pàg. 239-254.
- EDWARDS, J. G. (1995). «Drug choice in depression: Selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants?». *CNS Drugs*, núm. 4, pàg. 141-159.
- FERRÉ, S.; R. CORTÉS; F. ARTIGAS (1994). «Dopaminergic regulation of the serotonergic raphe-striatal pathway: microdialysis studies in freely moving rats». *J. Neurosci.*, núm. 14, pàg. 4839-4846.
- FERRER, A.; F. ARTIGAS (1994). «Effects of single and chronic treatment with tranlycypromine on extracellular serotonin in rat brain». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 263, pàg. 227-234.
- FORNAL, C. A.; C. W. METZLER; F. MARROSU; L. E. RIBIERODOVALLE; B. L. JACOBS (1996). «A subgroup of dorsal raphe serotonergic neurons in the cat is strongly activated during oral-buccal movements». *Brain Res.*, núm. 716, pàg. 123-133.
- GARTSIDE, S. E.; V. UMBERS; M. HAJOS; T. SHARP (1995). «Interaction between a selective 5-HT_{1A} receptor antagonist and an SSRI. *in vivo* effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT». *Br. J. Pharmacol.*, núm. 115, pàg. 1064-1070.
- HERY, F.; M. FAUDON; J. P. TERNAUX (1982). «*In vivo* release of serotonin in two raphe nuclei (raphe dorsalis and magnus) of the cat». *Brain Res. Bull.*, núm. 8, pàg. 123-129.
- HJORTH, S. (1993). «Serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT reuptake inhibitor citalopram to increase nerve ter-

- minal output of 5-HT *in vivo*: a microdialysis study». *J. Neurochem.*, núm. 60, pàg. 776-779.
- HJORTH, S.; S. B. AUERBACH (1994). «Further evidence for the importance of 5-HT_{1A} autoreceptors in the action of selective serotonin reuptake inhibitors». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 260, pàg. 251-255.
- HJORTH, S.; T. MAGNUSSON (1988). «The 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, preferentially activates cell body 5-HT autoreceptors in rat brain *in vivo*». *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, núm. 338, pàg. 463-471.
- HOYER, D.; D. E. CLARKE; J. R. FOZARD; P. R. HARTIG; G. R. MARTIN; E. J. MYLECHARANE; P. R. SAXENA; P. P. A. HUMPHREY (1994). «International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin)». *Pharmacol. Rev.*, núm. 46, pàg. 157-203.
- HRDINA, P. D.; B. FOY; A. HEPNER; R. J. SUMMERS (1990). «Antidepressant binding sites in brain: autoradiographic comparison of [³H]paroxetine and [³H]imipramine localization and relationship to serotonin transporter». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, núm. 252, pàg. 410-418.
- HYTTTEL, J. (1994). «Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)». *Int. Clin. Psychopharmacol.*, núm. 9, pàg. 19-26.
- INNIS, R. B.; G. K. AGHAJANIAN (1987). «Pertussis toxin blocks 5-HT_{1A} and GABA(B) receptor-mediated inhibition of serotonergic neurons». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 143, pàg. 195-204.
- INVERNIZZI, R.; S. BELLI; R. SAMANIN (1992). «Citalopram's ability to increase the extracellular concentration of serotonin in the dorsal raphe prevents the drug's effect in frontal cortex». *Brain Res.*, núm. 584, pàg. 322-324.
- INVERNIZZI, R.; M. BRAMANTE; R. SAMANIN (1995). «Extracellular concentrations of serotonin in the dorsal hippocampus after acute and chronic treatment with citalopram». *Brain Res.*, núm. 696, pàg. 62-66.
- INVERNIZZI, R.; M. CARLI; A. DI CLEMENTE; R. SAMANIN (1991). «Administration of 8-Hydroxy-2-(Di-n-Propylamino)tetralin in raphe nuclei dorsalis and medianus reduces serotonin synthesis in the rat brain: differences in potency and regional sensitivity». *J. Neurochem.*, núm. 56, pàg. 243-247.
- JACOBS, B. L.; E. C. AZMITIA (1992). «Structure and function of the brain serotonin system». *Physiol. Rev.*, núm. 72, pàg. 165-229.
- JACOBS, B. L.; C. A. FORNAL (1991). «Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal». *Pharmacol. Rev.*, núm. 43, pàg. 563-578.
- JDD, L. L. (1995). «Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem». *Int. Clin. Psychopharmacol.*, núm. 10, supl. 4, pàg. 5-10.
- KALÉN, P.; G. SKAGERBERK; O. LINDVALL (1988). «Projections from the ventral tegmental area and mesencephalic raphe to the dorsal raphe nucleus in the rat. Evidence for a minor dopaminergic component». *Exp. Brain Res.*, núm. 73, pàg. 69-77.
- KALÉN, P.; L. WIKLUND (1989). «Projections from the medial septum and diagonal band of Broca to the dorsal and central superior raphe nuclei: a non-cholinergic pathway». *Exp. Brain Res.*, núm. 75, pàg. 401-416.
- KUHN, VON R. (1957). «Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat». *Schweiz. Med. Wochenschr.*, núm. 35 i 36, pàg. 1135-1140.
- MALAGIÉ, I.; A. C. TRILLAT; C. JACQUOT; A. GARDIER (1996). «Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe. An *in vivo* microdialysis study». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 286, pàg. 213-217.
- MARCINKIEWICZ, M.; D. VERGÉ; H. GOZLAN; L. PICHAT; M. HAMON (1984). «Autoradiographic evidence for the heterogeneity of 5-HT₁ sites in the rat brain». *Brain Res.*, núm. 291, pàg. 159-163.
- MOJA, E. A.; P. CIPOLLA; D. CASTOLDI; D. TOFANETTI (1989). «Dose-response decrease in plasma tryptophan and in brain tryptophan and serotonin after tryptophan-free amino acid mixtures in rats». *Life Sci.*, núm. 44, pàg. 971-976.
- OLESEKIVICH, S.; L. DESCARRIES (1990). «Quantified distribution of the serotonin innervation in adult rat hippocampus». *Neuroscience*, núm. 34, pàg. 19-33.
- PALVIMAKI, E. P.; A. LAAKSO; M. KUOPPAMAKI; E. SYVALHTI; J. HIETALA (1994). «Up-regulation of beta(1)-adrenergic receptors in rat brain after chronic citalopram and fluoxetine treatments». *Psychopharmacology*, núm. 115, pàg. 543-546.
- PAZOS, A.; J. M. PALACIOS (1985). «Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors». *Brain Res.*, núm. 346, pàg. 205-230.
- PEROUTKA, S. J.; S. H. SNYDER (1980). «Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding». *Science*, núm. 210, pàg. 88-90.
- PEYRON, C.; P. H. LUPPI; P. FORT; C. RAMPON; M. JOUVET (1996). «Lower brainstem catecholamine afferents to the rat dorsal raphe nucleus». *J. Comp. Neurol.*, núm. 364, pàg. 402-413.
- PEYRON, C.; P. H. LUPPI; K. KITAHAMA; P. FORT; D. M. HERMANN; M. JOUVET (1995). «Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus». *Neuroreport*, núm. 6, pàg. 2527-2531.
- POMPEIANO, M.; J. M. PALACIOS; G. MENGOD (1992). «Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT_{1A} receptor in the rat brain: correlation with receptor binding». *J. Neurosci.*, núm. 12, pàg. 440-453.
- RICHELSON, E. (1978). «Tricyclic antidepressants block

- histamine H1 receptors of mouse neuroblastoma cells». *Nature*, núm. 274, pàg. 176-177.
- RICHELSON, E.; A. NELSON (1984). «Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain *in vitro*». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, núm. 230, pàg. 94-102.
- ROMERO, L.; N. BEL; F. ARTIGAS; C. DE MONTIGNY; P. BLIER (1996). «Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors: *in vivo* microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain». *Neuropsychopharmacology*, núm. 15, pàg. 349-360.
- ROMERO, L.; P. CELADA; F. ARTIGAS (1994). «Reduction of *in vivo* striatal 5-hydroxytryptamine release by 8-OH-DPAT after inactivation of G_i/G_o proteins in dorsal raphe nucleus». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 265, pàg. 103-106.
- ROMERO, L.; I. HERVÁS; F. ARTIGAS (1996b) «The 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 selectively potentiates the presynaptic effects of serotonergic antidepressants in rat brain». *Neurosci. Lett.*, núm. 219, pàg. 1-4.
- RUTTER, J. J.; C. GUNDLAH; S. B. AUERBACH (1994). «Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine». *Neurosci. Lett.*, núm. 171, pàg. 183-186.
- SAURA, J.; R. KETTLER; M. D. PRADA; J. G. RICHARDS (1992). «Quantitative enzyme radiography with 3H-Ro 41-1049 and 3H-Ro 19-6327 *in vitro*: localization and abundance of MAO-A and MAO-B in rat CNS, peripheral organs, and human brain». *J. Neurosci.*, núm. 12, pàg. 1977-1999.
- SCUVÉE-MOREAU, J.; A. DRESSE (1979). «Effect of various antidepressant drugs on the spontaneous firing rate of locus coeruleus and dorsal raphe neurons of the rat». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 57, pàg. 219-225.
- SEGUELA, P.; K. C. WATKINS; L. DESCARRIES (1989). «Ultrastructural relationships of axon terminals in the cerebral cortex of the adult rat». *J. Comp. Neurol.*, núm. 289, pàg. 129-142.
- SHARP, T.; S. R. BRAMWELL; D. G. GRAHAME-SMITH (1989). «5-HT₁ agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus *in vivo* as determined by brain microdialysis». *Br. J. Pharmacol.*, núm. 96, pàg. 283-290.
- (1990). «Release of endogenous 5-hydroxytryptamine in rat ventral hippocampus evoked by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as detected by microdialysis: sensitivity to tetrodotoxin, calcium and calcium antagonists». *Neuroscience*, núm. 39, pàg. 629-637.
- SINTON, C. M.; S. L. FALLON (1988). «Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT₁ receptor». *Eur. J. Pharmacol.*, núm. 157, pàg. 173-181.
- SOTELO, C.; B. CHOLLEY; S. EL MESTIKAWY; H. GOZLAN; M. HAMON (1990). «Direct immunohistochemical evidence of the existence of 5-HT autoreceptors on serotonergic neurons in the midbrain raphe nuclei». *Eur. J. Neurosci.*, núm. 2, pàg. 1144-1154.
- SPROUSE, J. S.; G. K. AGHAJANIAN (1987). «Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists». *Synapse*, núm. 1, pàg. 3-9.
- STERN, W. C.; A. JOHNSON; J. D. BRONZINO; P. J. MORGANE (1981). «Neuropharmacology of the afferent projections from the lateral habenula and substantia nigra to the anterior raphe in the rat». *Neuropharmacol.*, núm. 20, pàg. 979-989.
- THOMAS, D. R.; D. R. NELSON; A. M. JOHNSON (1987). «Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor». *Psychopharmacology*, núm. 93, pàg. 193-200.
- TOLLEFSON, G. D.; S. L. HOLMAN (1994). «How long to onset of antidepressant action: A meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo». *Int. Clin. Psychopharmacol.*, núm. 9, pàg. 245-250.
- VANDERMAELEN, C. P.; G. K. AGHAJANIAN (1983). «Electrophysiological and pharmacological characterization of serotonergic dorsal raphe neurons recorded extracellularly and intracellularly in rat brain slices». *Brain Res.*, núm. 289, pàg. 109-119.
- WIHLUND, L.; L. LEGER; M. PERSSON (1981). «Monoamine cell distribution in the cat brain stem. A fluorescence histochemical study with quantification of indolaminergic and locus coeruleus cell groups». *J. Comp. Neurol.*, núm. 203, pàg. 613-647.