
Neurobiología de la depresión

Neurobiology of depression

M. Zandío, M. Ferrín, M.J. Cuesta

RESUMEN

El modelo neurobiológico en el que durante muchos años se han basado la etiología, y por lo tanto el tratamiento de la depresión, comprendía básicamente alteraciones en el funcionamiento de los neurotransmisores, o en los receptores de los mismos. Sin embargo, investigaciones recientes han transformado el escenario de la patofisiología de la depresión, implicándose distintos niveles y sistemas, tanto nerviosos como endocrinos e inmunes, e incluso celulares, moleculares y genéticas. Desde esta nueva perspectiva se pueden entender mejor los síntomas de la depresión y muchas de sus alteraciones neurobiológicas.

El presente trabajo pretende integrar de una manera global los distintos mecanismos biológicos que se han relacionado con la etiología de la depresión, para permitir un nuevo abordaje conceptual de los trastornos depresivos y abrir nuevas posibilidades terapéuticas en el futuro.

Palabras clave: Depresión. Aspectos neurobiológicos. Trastornos afectivos. Afectividad. Patofisiología. Neuroquímica. Neurotransmisores. Serotonina. Noradrenalina. Neuropatología. Transductores de la señal plasticidad neuronal.

ABSTRACT

During decades, both aetiology and treatment in Depressive Disorders relied on neurotransmitters' physiopathology or on abnormalities in their receptors function. However, recently evidences from research on neurobiological grounds suggest that there are multiple and complex systems involved in the pathophysiology of Depressive Disorders. Several neurobiological structures, such as the neural, immune and endocrine systems seems to interact among themselves and to influence on clinical manifestations of illness. Moreover, disregulations on lower levels, such as intracellular and genetic systems might cause anomalies in protein expression, and in consequence might modulate receptors' disfunction and disturbances at the intramolecular level of signal transmission. The above disturbances at different levels of complexity are finally integrated within the frame of most recent theoretical approaches to Depressive Disorders. Specifically, recent theories implicating neuronal plasticity and survival-death cell mechanisms are described.

The aim of this review is to integrate recent evidence on pathophysiological mechanisms of Depressive Disorders. New lines of treatment based upon these 'new pathophysiology' of depression will be wellcome.

Keywords: Depression. Neurobiology. Mood disorders. Neurotransmitters. Neuronal plasticity.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 3): 43-62.

Unidad de Psiquiatría. Hospital Virgen del Camino

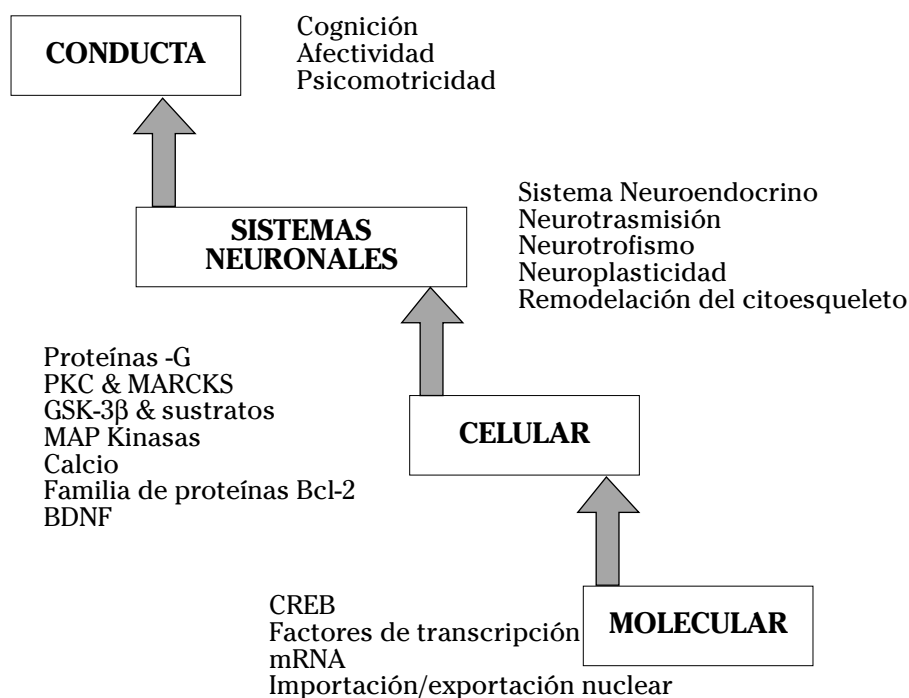
Correspondencia:

Dr. Manuel J. Cuesta
Unidad de Psiquiatría
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
E-mail: mcuestaz@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Para comprender de forma adecuada la fisiopatología de los trastornos del humor y no conformarnos con las interpretaciones reduccionistas previas, debemos tener una visión global que abarque los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad. Los niveles implicados van desde las alteraciones moleculares, pasando por la disregulación de la neurotransmisión neuroendocrinológica y neuroinmune, hasta las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad. Estos diferentes niveles neurofisiológicos interactúan y conforman un complejo sistema que permitiría explicar de una forma integral la fisiopatología de los Trastornos Afectivos¹. Se cree que alteraciones en la expresión génica, todavía sin identificar², intervienen en la neurobiología molecular de los trastornos afectivos. A este nivel sí se están

empezando a describir alteraciones en el funcionamiento de algunas proteínas, que determinan los mecanismos celulares y que producen alteraciones en el neurotrofismo y la neuroplasticidad de determinadas poblaciones celulares, tanto neuronales como gliales^{3,4}. Con las nuevas técnicas de neuroimagen se han localizado algunas de estas poblaciones, postulándose que la alteración de determinados circuitos neuronales podría causar la sintomatología de los trastornos afectivos⁵. El esquema de la figura 1 refleja de manera gráfica uno de los modelos fisiopatológicos de los trastornos afectivos, el propuesto por Manji y col¹ y modificado por los autores de este trabajo. Representa los distintos niveles fisiopatológicos implicados y nos sirve de esquema para ir desarrollando los diferentes niveles de disfuncionalidad neurobiológica presentes en la depresión.



CREB: cAMP response element binding protein (elemento unido a proteína en la respuesta AMPcíclica), mRNA: RNA mensajero, PKC: proteinkinasa C, GSK3 β : enzima glicogeno sintasa kinasa 3 β , BDNF: brain-derived neurotrophic factor (factor neurotrófico derivado del cerebro)

Figura 1. Modelo fisiopatológico (modificado de Manji y col, 2000).

RELACIONES MORFOFUNCIONALES DE LA SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA

Los síntomas de la enfermedad depresiva son la última expresión de las alteraciones que se producen en los distintos niveles fisiopatológicos causantes de la depresión. Expresan la alteración de varias funciones psicológicas como, la afectividad (tristeza), la cognición (desesperanza), la psicomotricidad (inhibición) y la conducta (hipoactividad). Durante años, neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos se han dedicado a buscar cuáles eran los sustratos neuroanatómicos de las funciones psicológicas y dónde se localizaban las áreas y los centros que intervenían en la elaboración de las funciones psicológicas del hombre. Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas presentes en la literatura médi-

ca desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimagen (Tomografía de emisión de positrones-PET-), que permiten visualizar la activación de determinadas áreas cerebrales cuando al sujeto se le somete a tareas o estímulos estipulados, han aportado gran información sobre este tema.

En la figura 2 se enumeran algunas de las áreas involucradas en la afectividad humana. Entre ellas, las relacionadas con los trastornos depresivos son el córtex prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Se cree que el neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza y autolíticas, y en las alteraciones de memoria. Lo cual se relaciona con el aumento

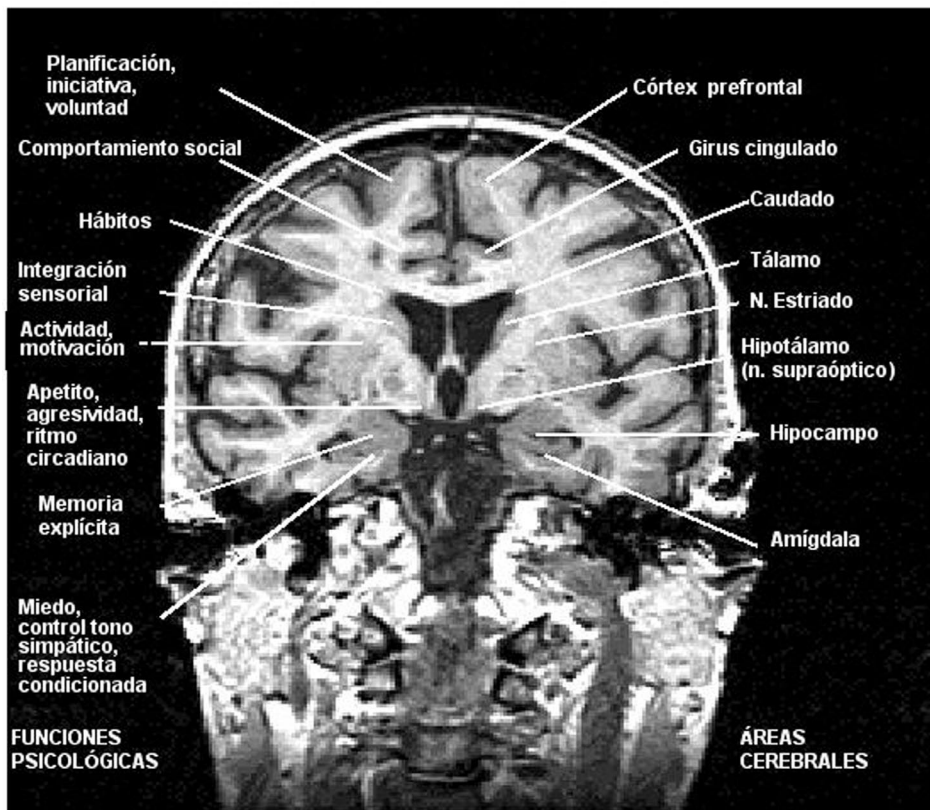


Figura 2. Neuroanatomía de la afectividad.

significativo del riesgo de depresiones en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares a nivel del lóbulo frontal. Algunos autores defienden la existencia de una especificidad regional, argumentando la existencia de un mayor riesgo de depresión en aquellos pacientes con infartos corticales pequeños y/o localizados en la región frontal izquierda⁶. En los últimos años, como se puntualizará más adelante, se han realizado grandes esfuerzos para demostrar la posible relación etiológica entre la depresión de inicio tardío y la patología vascular cerebral, denominándose a este posible subtipo de depresión "depresión vascular"⁷. Se define como aquella depresión que es debida a múltiples infartos cerebrales, con frecuencia "silentes"⁸, es decir sin síntomas neurológicos. Parece ser que este nuevo concepto tiene implicaciones etiológicas⁹, clínicas (criterios diagnósticos de Steffens y col¹⁰), terapéuticas (tratamiento de los factores de riesgo vascular) y pronósticas (curso crónico y recurrente) que difieren del resto de depresiones.

Dentro del córtex prefrontal se encuentra en el cíngulo anterior el área subgenual. Los pacientes con lesiones en esta área cerebral presentan alteraciones en la respuesta autonómica a estímulos emocionales, además de incapacidad para expresar emoción ante situaciones normalmente emotivas e imposibilidad para utilizar información sobre la probabilidad de castigo o recompensa como guía en el comportamiento social¹¹. Hallazgos similares se obtuvieron del estudio de ratas con lesiones bilaterales o derechas en áreas prelímbicas. Se objetivaba una atenuación de la respuesta autonómica, de la respuesta corticoesteroidea y de la respuesta gástrica a estresantes¹²⁻¹⁴. En cambio, las lesiones en el lado izquierdo producían lo contrario. Ante estos hallazgos se postuló la hipótesis de que la región subgenual derecha facilitaba la expresión de la respuesta visceral al estrés, y en cambio la región izquierda modulaba esta respuesta. Apoyan esta hipótesis las numerosas conexiones recíprocas del área subgenual con otras estructuras, como el córtex orbital, el área tegmental ventral, la sustancia negra, los núcleos del rafe, el *locus coeruleus*,

la sustancia gris periacueductal y el núcleo del tracto solitario^{15,16}. También en ratas se ha estudiado la posible intervención de este área en el comportamiento condicionado por las percepciones emotivas¹⁷.

En el cíngulo anterior se encuentra también el área pregenual, que si se estimula con electricidad produce miedo, pánico y presentimientos¹⁸. Estudios realizados del córtex orbital prefrontal sugieren su relación con la modulación del comportamiento, más específicamente en la respuesta cognitiva de defensa al miedo y el comportamiento dirigido a la recompensa. Se ha observado un aumento del flujo cerebral en la zona posterior del córtex orbital cuando se induce a individuos sanos tristeza, pensamiento obsesivo y ansiedad. Pacientes con lesiones en el córtex orbital presentan un deterioro en la planificación de las tareas que requieren información relacionada con la recompensa y el castigo, y muestran dificultades en configurar estrategias ante circunstancias cambiantes, perseverando en actitudes inadecuadas^{19,20}. Se cree que en la depresión este área pueda estar relacionada con la respuesta emocional excesiva a estresantes y la ideación obsesiva.

Con respecto a las áreas dorsomedial y dorsoanterolateral del córtex prefrontal se postula que cuando se activan, modulan la expresión emocional, disminuyendo la ansiedad y la frecuencia cardíaca. Ratas con lesiones en el área homóloga presentan una respuesta cardíaca exagerada a un estímulo condicionado negativo.

También en los Trastornos Afectivos se hallan lesiones en áreas que no están directamente relacionadas con el procesamiento emocional, ya que debemos tener en cuenta que en la depresión existen síntomas de tipo cognitivo, psicomotor y neurovegetativo. Se ha visto que las áreas dorsoanterolateral del córtex prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la memoria, la función visoespacial y la memoria.

El núcleo estriado, en especial el estriado ventral o núcleo accumbens, que durante años se había involucrado en los mecanismos de recompensa del consumo

de tóxicos, se ha visto que tiene un papel importante en la regulación del humor. En él se encuentran neuronas dopaminérgicas del sistema dopaminérgico mesolímbico y se ha objetivado un aumento de la transcripción mediada por CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína ligada a la respuesta AMPcíclica), en respuesta al estrés agudo o crónico, que como más adelante veremos es un factor de transcripción que se ha involucrado en los mecanismos moleculares de la depresión.

La amígdala condiciona de forma fundamental la respuesta a estímulos temerosos y a estímulos agradables, es decir elabora la memoria emocional.

Por último, parece ser que es el hipotálamo quien media los síntomas neurovegetativos, como son el sueño, el apetito, la energía y la libido. Una de sus características fundamentales es su papel de coordinador de las distintas funciones neuroendocrinas y neurovegetativas que se alteran en la depresión (hiperactividad del eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal [HHA], hipotiroidismo subclínico, alteraciones en la función de la hormona del crecimiento y de la prolactina)²¹.

AVANCES EN LA NEUROIMAGEN Y EN LA NEUROANATOMÍA EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Aunque se sospechaba que algunas de estas áreas estaban involucradas en la fisiopatología de la depresión, hasta hace menos de una década desconocíamos si existía un sustrato anatomopatológico que justificase la disfunción de las distintas áreas cerebrales implicadas en los trastornos del humor. Los avances en el área de la neuroimagen han permitido hallar alteraciones morfológicas que sugieren ser posibles correlatos neuroanatómicos de algunas enfermedades mentales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión, etc. Además han orientado en los últimos años los estudios neuroanatómicos hacia la búsqueda de los sustratos neurohistológicos en las áreas cerebrales que se mostraban alteradas en las técnicas de neuroimagen. Fundamentalmente dos han sido las técnicas implicadas en la búsqueda: el PET y la RMF (Reso-

nancia magnética funcional). El PET cerebral es una técnica que estudia el flujo vascular y el metabolismo de la glucosa en las diferentes regiones cerebrales mediante el marcaje con radioisótopos. La RMF permite objetivar alteraciones de la neuromorfología y neuromorfometría cerebral. No obstante, la interpretación de estos hallazgos es muy compleja, ya que las alteraciones de los parámetros que miden (Flujo Cerebral Vascular FCV, cambios en la morfología, etc.), pueden tener como correlato la afectación de uno o varios niveles de la neurofisiología cerebral. Es decir, cambios en la neurotransmisión (cambios en las concentraciones de neurotransmisores, alteraciones en la función de los receptores), alteraciones a nivel neuropatológico (disminución del número de células, de sinapsis) o alteraciones a nivel vascular²²⁻²⁵.

A diferencia de otras patologías con sustrato neuroanatómico, como son la Enfermedad de Parkinson o la Corea de Huntington, donde las alteraciones neuroanatómicas se localizan en una región específica del cerebro, en la depresión se cree que están involucradas múltiples áreas que interrelacionan entre sí produciendo los síntomas de la enfermedad. Aunque en los últimos años se han localizado varias áreas que pueden estar implicadas en la fisiopatología de la depresión, todavía desconocemos cómo funcionan y cómo se interrelacionan formando diferentes circuitos.

Las técnicas de neuroimagen han señalado al córtex cingulado anterior del córtex prefrontal, que tiene la capacidad de modular la respuesta emocional, como una de las áreas cerebrales probablemente alteradas en la depresión, además de la amígdala, el núcleo estriado y el tálamo.

Los hallazgos más representativos en el córtex prefrontal a nivel del córtex cingulado, se localizan fundamentalmente en cuatro áreas: la región subgenual del cíngulo anterior, el área pregenual, también situada en el cíngulo anterior, las regiones orbital y ventrolateral del córtex prefrontal, y por último, las áreas dorsolateral del córtex prefrontal y dorsal del cíngulo anterior.

Se ha descrito una disminución significativa del tamaño de la región subgenual sg24 del cíngulo anterior en pacientes con Trastorno Depresivo Familiar (TDF) con respecto a los controles^{26,27}. También se ha demostrado en unipolares y bipolares una disminución del flujo vascular y del metabolismo de la glucosa en esta misma área y en el área pregenual de pacientes diagnosticados de Trastorno Depresivo Mayor (TDM)²⁸. Se pensó que este último parámetro podría ser un factor predictivo de respuesta al tratamiento^{29,30}, pero los hallazgos han sido contradictorios.

En cuanto a las regiones orbital y ventrolateral del córtex prefrontal se objetivó un aumento del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral en pacientes no medicados con Trastorno Afectivo Primario (TAP)³¹⁻³⁵. Se ha demostrado que este aumento es reversible con tratamiento antidepressivo eficaz^{28,29,34,36,37}.

A pesar de que el área dorsolateral del córtex prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior son áreas que no se han implicado en el procesamiento emocional, presentan una disminución de metabolismo y de flujo vascular reversible en los pacientes con trastornos del humor^{28,36,38}. Parece ser que esta disminución de actividad pueda estar relacionado con el déficit de atención, deterioro de la memoria y de la función visuoespacial en los pacientes con trastornos del ánimo³⁸.

Otra área de gran interés en la fisiología de la emoción es la amígdala, donde se ha objetivado un incremento anormal del flujo sanguíneo vascular y del metabolismo de la glucosa en pacientes diagnosticados de TDF y de Trastornos Bipolares (TB) tipo I y tipo II sin síntomas psicóticos^{34,39,40}. Con el tratamiento con antidepressivos el metabolismo de la amígdala disminuye a niveles normales²⁸. Por todo ello se postula que la actividad anómala de la amígdala pueda correlacionarse con la severidad de los Episodios Depresivos Mayores (EDM) y con una susceptibilidad hacia la recurrencia del trastorno^{34,39,41}.

Respecto a las alteraciones morfométricas del hipotálamo los resultados son contradictorios, ya que la disminución de

volumen que se objetivó en el TDM en los primeros estudios, no se ha corroborado posteriormente^{23,28}.

Price y col¹⁸ describieron la existencia de un gran número de conexiones de la amígdala y las áreas orbital, ventrolateral y subgenual del córtex prefrontal con el núcleo mediodorsal del tálamo y el núcleo ventral del estriado. Mediante el PET se ha objetivado en el núcleo mediodorsal de tálamo y en el núcleo ventral del estriado un incremento anormal del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo en individuos diagnosticados de TDM y TB^{34,39}. En cambio, se ha observado una disminución de los dos parámetros en el caudado de pacientes con TDM³¹. Tanto el caudado como el estriado ventral se encuentran disminuidos de volumen tanto en los estudios con RMF como en los estudios post-mortem de pacientes con TDM^{42,43}.

Por último, uno de los hallazgos de las técnicas de neuroimagen que más ha aportado al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión, ha sido el estudio de las alteraciones neurofisiológicas de los pacientes con Depresión Mayor de inicio tardía (primer episodio después de los 55 años). Se han descrito con la RMF un mayor número y un mayor tamaño de señales focales hiperintensas en T2 en la sustancia blanca periventricular, lacunar y profunda del córtex y en el núcleo estriado⁴³. Además en estudios anatomopatológicos post-mortem se han encontrado alteraciones propias de una isquemia en las mismas áreas^{22,44} y de una disminución del flujo en el PET^{24,44}. Todo esto sugiere que este subgrupo de trastorno afectivos, como se ha señalado anteriormente, pueda ser secundario a la enfermedad cerebrovascular⁴⁵. Algunos autores postulan que el notable enlentecimiento cognitivo que se observa en sujetos depresivos ancianos pueda ser consecuencia de la interrupción de las conexiones axonales fronto-temporales^{46,47}. Además con RMF se ha objetivado una estrecha relación entre trastornos del humor familiares y el número y severidad de señales focales hiperintensas en T2 en la sustancia blanca profunda^{48,49}, es decir lesiones similares, en cuanto a localización y morfología a las descritas en depresiones tardías. La dife-

rencia es la naturaleza no vascular de estas lesiones en los trastornos afectivos de inicio temprano. Se cree que la presencia de estos hallazgos puede conferir una vulnerabilidad para los trastornos de tipo afectivo.

Los hallazgos proporcionados por las técnicas de neuroimagen en los trastornos afectivos han impulsado de forma notable la realización de investigaciones en el ámbito de la neuroanatomía con el fin de encontrar los correlatos histológicos de las alteraciones neurorradiológicas de las diferentes áreas cerebrales afectadas.

En la tabla 1 se resumen los hallazgos neurohistológicos de los estudios más relevantes que se han llevado a cabo en el ámbito de la neuroanatomía en los últimos años⁵⁰. A diferencia que en las enfermedades neurodegenerativas en las que se observa el fenómeno de la gliosis (proliferación e hipertrofia de la glía), en los trastornos del humor no se produce un proceso degenerativo convencional, sino una

disminución de la glía, en especial de los astrocitos, y una disminución del tamaño y/o número de algunas poblaciones neuronales. Se conoce que los astrocitos están implicados en la migración neuronal, en la sinaptogénesis, en la neurotransmisión, en la plasticidad sináptica y en el mantenimiento de la estructura neuronal⁵¹⁻⁵⁷. Por otra parte, los astrocitos contribuyen de forma importante en la señal del PET y la RMF⁵⁸ y poseen también receptores y transportadores en su membrana^{59,60}. Lo anteriormente expuesto nos puede hacer pensar como postularon Rajkowska y col⁶¹ que el déficit de glía sea el evento patológico central de la enfermedad, causante de las alteraciones neuronales, sinápticas y dendríticas, pero como Cotter y col⁶² posteriormente expusieron pueden existir otras posibles explicaciones y secuencias de eventos. Tanto la glía como la morfología y el número de neuronas están influenciadas por factores ambientales y por la expresión génica, pero hasta la fecha desconocemos si las alteraciones neuroanató-

Tabla 1. Hallazgos neuroanatómicos de los trastornos del humor.

AREA CEREBRAL	HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS
CÓRTEX PREFRONTAL	
SUBGENUAL	Disminución del número y la densidad de las células gliales en la DM y el TB. Ongür y col (1998) ¹⁰⁹
PREGENUAL	Disminución de la densidad de las neuronas no piramidales en lámina II. Neuronas piramidales aumentadas de tamaño en lámina II. No alteraciones en la glía. Benes y col (2001) ¹¹⁰
SUPRAGENUAL	En DM disminución de la densidad de la glía y reducción del tamaño de las neuronas. No cambios en la densidad de las neuronas. No alteraciones en el TB. Cotter y col (2001) ⁶²
DORSOLATERAL/ORBITAL	Disminución de la densidad de la glía y reducción del tamaño de las neuronas. Rajkowska y col en DM (1999) ¹¹¹ y en TB (2001) ⁶¹ Disminución del número de astrocitos en los DM menores de 45 años. Miguel-Hidalgo y col (2000) ¹¹²
HIPOCAMPO	Disminución de la densidad de la arborización y de las espinas de las dendritas apicales. Rosoklija y col (2000) ¹¹³ No diferencias significativas entre los dos grupos. Lucassen y col (2001) ¹⁰⁷ No alteraciones en las proteínas de la sinapsis. Müller y col (2001) ¹⁰⁸
HIPOTÁLAMO	Aumento del número de neuronas en el núcleo paraventricular. Zhou y col (2001) ¹¹⁴
LOCUS COERULEUS Y NÚCLEOS DEL RAPE	No se han encontrado alteraciones consistentes. Baumann y col (1999) ¹¹⁵
SUSTANCIA BLANCA SUBCORTICAL	No existen estudios consistentes

DM: Depresión mayor. TB: Trastorno Bipolar

micas descritas son un epifenómeno de la enfermedad o son causantes de la enfermedad. Tampoco se han establecido alteraciones neuroanatómicas comunes y/o diferenciadoras entre el TDM y el TB, y por último se desconoce la evolución en el tiempo de las alteraciones histológicas descritas, si son estables, reversibles o progresivas.

Cabe señalar que una de las necesidades importantes en el estudio de la neurobiología de la depresión es conocer mejor los circuitos cerebrales que regulan el humor y sus interconexiones. Dos circuitos se han involucrado, el límbico-talámico-cortical, que comprende la amígdala, el tálamo medial y las áreas orbital y medial del córtex prefrontal, y el sistema límbico-cortical-estriatal-pálido-talámico, que comprende áreas del circuito límbico-talámico-cortical que se interrelacionan con el núcleo estriado y el pallidum.

ALTERACIONES EXTRACELULARES DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los avances tecnológicos y en la metodología de investigación han permitido estudiar con más precisión los supuestos modelos fisiopatológicos y descubrir de forma simultánea multitud de nuevos mecanismos también relacionados con la enfermedad. Se han dedicado importantes esfuerzos en dilucidar si los diferentes mecanismos descritos podían ser factores causantes de la enfermedad, pero en los últimos años, como proponen Manji y col¹, se ha desarrollado una nueva manera de orientar las investigaciones que consiste en identificar la contribución de estos hallazgos en el complejo sistema que conforma la neurobiología de los Trastornos Afectivos. Esta nueva tendencia implica una ardua tarea de estudiar y delimitar las relaciones entre los diferentes sistemas y niveles que conforme un sistema capaz de explicar la fisiopatología de los Trastornos Afectivos.

En las décadas de los 60 y 70 se dedicó un gran esfuerzo al estudio de los aspectos extracelulares de la transmisión sináptica, ya que se creía que éste era el sustrato principal de la fisiopatología de los Trastornos Afectivos. Se describieron altera-

ciones en los sistemas de neurotransmisión, principalmente de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), a la par que se desarrollaban agentes terapéuticos que incidían a este nivel. Pero en estos últimos años se ha visto que la causa última de los Trastornos Afectivos es mucho más compleja que el simple hecho de una alteración en la actividad de los sistemas de neurotransmisión. Se propuso que las monoaminas no tenían un efecto directo sobre la regulación del humor, sino que tenían un papel fundamental en la modulación de otros sistemas neurobiológicos implicados en la recuperación de la depresión.

Se cree que la disregulación del sistema noradrenérgico media algunos de los síntomas fundamentales de la depresión, como déficit atencional, dificultades de concentración y de memoria, aislamiento social y estados de excitación. Su función es coordinar la respuesta central y periférica precoz al estrés⁶³. Se han relacionado con la disfunción del sistema noradrenérgico tanto un aumento de la frecuencia de descarga como una disminución de la descarga noradrenérgica. Esto produce una alteración en la sensibilidad de los receptores y en las interacciones con otros sistemas moduladores, resultando una modulación noradrenérgica postsináptica inefectiva⁶⁴. En la modulación del sistema noradrenérgico están involucradas otras áreas cerebrales además del *locus coeruleus* (córtex, tálamo, núcleo del rafe, hipocampo) y otras sistemas como el GABAérgico, glutamatérgico, de las encefalinas, neuropeptídicos, etc. Está descrita una relación recíproca entre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico^{65,66} y su relación con el eje HHA, como mediadores de la respuesta sistémica al estrés⁶⁷.

Se han descrito que predisponen a padecer una Depresión Mayor alteraciones de la actividad presináptica serotoninérgica y alteraciones en los receptores postsinápticos 5-HT₂ y 5-HT_{1A}, y también se ha objetivado una relación recíproca entre las alteraciones del sistema serotoninérgico y el eje HHA⁶⁸. Existen multitud de hallazgos que apoyan la influencia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la depre-

sión, como por ejemplo, la posibilidad de inducir sintomatología depresiva con técnicas que depleccionan el L-triptófano, el precursor de 5-HT^{69,70}, las bajas concentraciones de L-triptófano, 5-HT y un metabolito de la 5-HT, 5-HIAA halladas en estudios histológicos post-mortem de pacientes suicidas y el aumento de la concentración de L-triptófano con tratamiento antidepresivo. Además en la Depresión Mayor se objetiva un incremento del número y de la afinidad de los receptores postsinápticos 5-HT₂^{71,72} y una regulación a la baja y desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. En cuanto a la relación con el eje HHA, se ha demostrado que la 5-HT estimula este eje a través de la activación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂ que actúan sobre la Hormona estimulante corticotrópica.

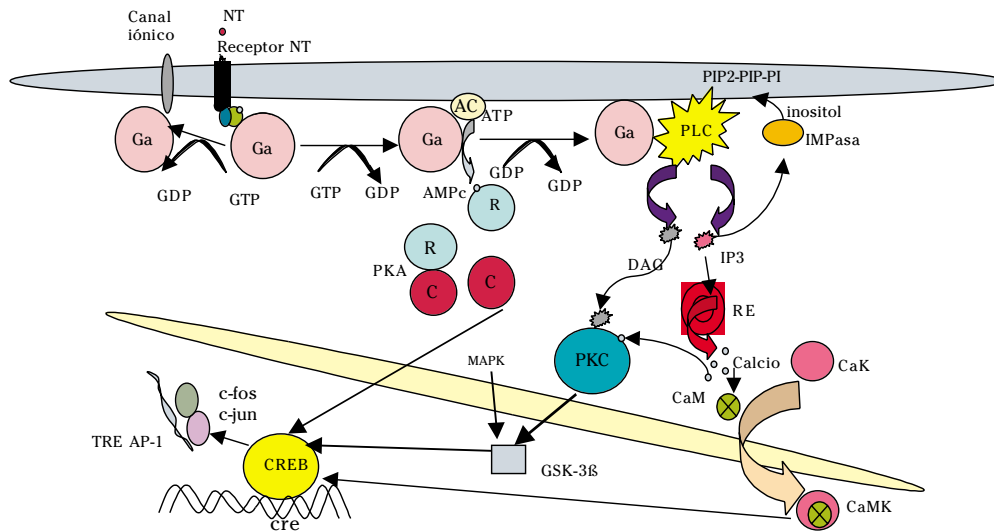
Existen evidencias de que alteraciones en los mecanismos de adaptación al estrés están involucrados en el desarrollo, tratamiento y prevención de los trastornos del humor. El eje HHA es el sistema endocrino fundamental en la respuesta al estrés. Por una parte, se ha objetivado en estudios epidemiológicos recientes que la mayoría de los cuadros afectivos se asocian a un evento estresante vital y por otra, está bien establecido que en pacientes con Depresión Mayor, especialmente aquellos con características melancólicas, presentan alteraciones significativas en el eje HHA⁷³. Estos pacientes exhiben un incremento de la actividad del eje HHA, un aumento del número de pulsos secretores de hormona adrenocortico-trópica y un aumento de la magnitud de los pulsos de cortisol. Se conoce que el efecto de los glucocorticoides consiste en la regulación del metabolismo general y del comportamiento afectivo por medio de su acción directa en numerosas regiones cerebrales. La actividad del eje HHA está controlada por determinados circuitos cerebrales, que incluyen el hipocampo (que ejerce una influencia inhibitoria sobre la síntesis de CRF, el factor estimulador corticoideo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo) y la amígdala. Los glucocorticoides mediante su efecto directo en el hipocampo e hipotálamo realizan una retroalimentación negativa en el eje HHA. Se ha

demostrado que las concentraciones elevadas de corticoides mantenidas en el tiempo pueden dañar las neuronas del hipocampo, en particular las neuronas piramidales CA3, produciendo una reducción de la arborización dendrítica^{74,75} y una disminución de la proliferación de neuronas granulares en el giro dentado, como se explicará de forma más detallada posteriormente. Este daño a nivel del hipocampo conlleva una reducción de la retroalimentación negativa sobre el eje HHA, manteniendo la elevada actividad glucocorticoidea y causando un mayor daño hipocampal. Se cree que este deterioro a nivel del hipocampo contribuye a las alteraciones cognitivas de la depresión. La hiperactividad del eje HHA no sólo contribuye a la depresión por medio de la hiper-cortisolemia, sino que también influye el aumento de la transmisión CRH. Pero todavía se desconoce si la alteración del eje HHA es una causa primaria de la depresión, o por el contrario es secundaria a otra causa inicial⁷⁶. También otros sistemas hormonales como el tiroideo y el somatotrópico se han involucrado en la fisiopatología de la depresión.

ALTERACIONES CELULARES Y MOLECULARES EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

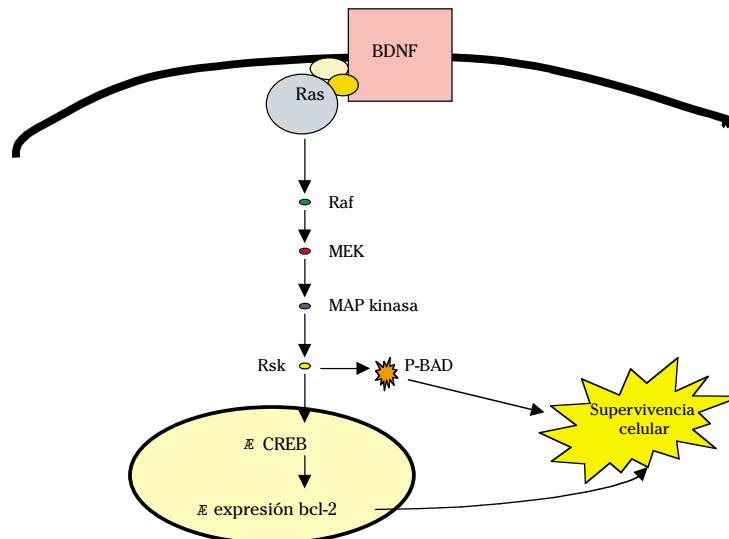
En los últimos años se ha realizado un estudio exhaustivo de los mecanismos de transducción de la señal implicados en la respuesta neuronal. En el SNC los mecanismos de transducción de señal intracelular son los responsables de coordinar la información y la respuesta celular, de tal manera que dichas alteraciones moleculares pueden conducir a un desequilibrio en múltiples mecanismos neurotransmisores⁷⁷. Esto podría explicar la variedad clínica observada en los trastornos depresivos, así como el tiempo que los fármacos necesitan para ejercer su acción antidepresiva.

Los procesos de transmisión sináptica implican mecanismos complejos de activación celular, los cuales se han intentado representar en la figura 3. Los neurotransmisores se unen a una molécula de receptor transmembrana, que interactúa con



AC: Adenilato Ciclasa, AMPc: adenosin-monofosfato cíclico, C: dominio catalítico de la proteínakinasa A, CaMKs: proteínakinasas dependientes de calmodulina, CRE: cAMP-response element (elemento de respuesta AMPcíclica), CREB: cAMP response element binding protein (elemento unido a proteína en la respuesta AMPcíclica), DAG: diacilglicerol, GDP: guanidindifosfato, GTP: guanidintrifosfato, GSK3β: glicogeno sintasa 3b, Imp-asa: enzima inositolmonofosfatasa, IP3: inositoltrifosfato, NT: neurotransmisor, PIP2: fosfatidil inositol bifosfato, PKA: enzima proteínakinasa A, PKC: enzima proteínakinasa C, PLC: enzima fosfatidilinositol-fosfolipasa, R: dominio regulador de proteínakinasa A, RE: retículo endoplasmático.

Figura 3. Mecanismos de transducción intracelular (modificada de Bezchlibnyk y Young, 2002).



BDNF: brain derived neurotrophic factor, MEK: MAP quinasa quinasa, Rsk: ribosomal S6 quinasa, CREB: cyclic adenosine mono phosphate response element-binding protein, bcl-2: factor anti-apoptótico.

Figura 4. Cascada intracelular de actuación del factor BDNF (modificado de Duman y col, 2000).

proteínas G de membrana. Estas proteínas están compuestas por subunidades α , β y γ . La activación del receptor induce un cambio conformacional en el receptor asociado a la proteína G, como resultado de un intercambio de GDP (guanidindifosfato) por GTP (guanidintrifosfato) en la subunidad α . La subunidad α a su vez conduce a la activación de canales iónicos o a la producción de segundos mensajeros⁷⁸. Los niveles del subtipo estimulador de la subunidad α ($G_{\alpha s}$) parecen tener relevancia en los trastornos afectivos. Varios estudios realizados en células sanguíneas han encontrado una relación entre los niveles y las alteraciones funcionales de proteínas G con la presentación de síntomas depresivos^{79,80}. La complejidad generada por las interacciones de los receptores acoplados a proteínas G puede ser un mecanismo mediante el cual las neuronas adquieren la capacidad de generar la amplia gama de respuestas que se observan en el sistema nervioso. De esta manera, las vías de transducción neuronal acopladas a proteínas G de membrana estarían implicadas en la regulación de funciones como el apetito, la debilidad o el estado de ánimo en las áreas cerebrales correspondientes⁸¹.

La señal extracelular es posteriormente integrada, amplificada y transmitida a enzimas intracelulares específicas, llamadas efectoras. Los subtipos estimulador e inhibitor de la proteína G se asocian a la enzima Adenilato Ciclasa, la cual cataliza la formación de AMPcíclico, uno de los segundos mensajeros más importantes, desde una molécula de ATP. La producción de AMP cíclico es regulada por fosfodiesterasas de diversos tipos. El AMPc regula funciones celulares, como el metabolismo y la transcripción génica. La principal diana del AMPc es otra enzima, llamada proteinkinasa A (PKA), formada por dos subunidades. La unión al dominio regulador (R) induce la disociación del dominio catalítico (C). Esta enzima es crucial para asociar los distintos cambios de señalización en neurotransmisores con los cambios neurobiológicos que se suceden⁸². La actividad de esta enzima parece estar alterada en el córtex temporal de pacientes con trastornos afectivos^{83,84}.

Otros neurotransmisores se asocian a mecanismos de señalización que implican la fosfatidilinositol-fosfolipasa (PLC), activadas mediante la unión específica a isoformas $G_{\alpha q}$. La subunidad $G_{\alpha q}$ disocia y activa la PLC, que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositolbifosfato (PIP2) a dos mensajeros: diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3). El IP3 libera calcio al citosol desde el retículo endoplasmático. Por otro lado, la molécula de DAG es capaz de activar la proteinkinasa C (PKC). Las moléculas de inositol atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que las células deben mantener una cantidad suficiente de mio-inositol para resintetizar el PIP2. Éste se obtiene de la desfosforilación de inositol fosfatos, donde la enzima inositolmonofosfatasa (IMPasa) juega un importante papel. Existen suficientes evidencias acerca de la alteración de $G_{\alpha q}$ y PLC, tanto en tejidos periféricos como en estudios post-mortem del córtex occipital en pacientes con alteraciones afectivas^{85,86}. También la alteración de la PKC se ha visto implicada en estos procesos.

El calcio juega un papel también principal en la mediación de distintos eventos intracelulares, que incluyen la plasticidad neuronal, la supervivencia celular y la muerte celular^{87,88}. Se ha observado cómo mecanismos que implican cambios en los niveles de calcio intracelular conllevan diferentes cambios bioquímicos. El aumento de calcio procede tanto del exterior de la célula como de su retículo endoplasmático, y es nuevamente regulado a la baja gracias a la hidrólisis del IP3. El gradiente de calcio se mantiene gracias a bombas de Ca/ATPasa o intercambiadoras de Na/Ca situadas en la membrana celular. El calcio se une a la calmodulina, y el complejo regula otras enzimas (como las protequinasas dependientes de calmodulina, o CaMKs). Estudios que se refieren a las concentraciones de calcio en plaquetas o linfocitos de pacientes depresivos sugieren una estrecha relación de éstos tanto con la clínica, como con los niveles de otras enzimas (por ejemplo, la PKC y los receptores $G_{\alpha ?}$). De esta manera, se ha sugerido que son los niveles alterados de calcio los que secundariamente alteran los niveles de otras enzimas. También se han encontrado

en glóbulos rojos de pacientes deprimidos un aumento en la actividad de la Ca/ATPasa y un descenso de actividad en la bomba Na/K/ATPasa, que regula el intercambio de Na/Ca⁸⁹.

La consecuencia final de la activación las distintas vías antes descritas es la regulación de factores de transcripción. Uno de los factores más estudiados es el factor CREB. La activación de este factor se da mediante la fosforilación de un aminoácido (Ser-133) por medio de distintas kinasas (PKA, PKC, CaMK y elementos de la cascada MAPK). El factor fosforilado (pCREB) se une a un sitio específico de la región promotora llamada CRE (*cAMP-response element*), que conduce a la expresión de RNA mensajero que regula la producción de la consiguiente proteína⁸⁹. Las fluctuaciones rápidas en los niveles de neurotransmisor y receptor asociadas a la alteración en la expresión de proteínas pueden alterar permanentemente la función o estructura de determinadas regiones cerebrales.

La glicógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β) es otra proteína moduladora del factor CREB, cuya función es crucial en la regulación de los acontecimientos que se suceden en el núcleo. Además de producir un ajuste fino de este factor, está implicada en la regulación de microtúbulos, microfilamentos, proteína básica de la mielina, factor de crecimiento nervioso y proteína tau en el cerebro. Se han encontrado alteraciones en los niveles de esta enzima, así como de la proteína tau con relación a pacientes control.

En la regulación del factor CREB intervienen distintas neurotrofinas localizadas en la región del hipocampo. Una de las más investigadas es el denominado BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* o factor neurotrófico cerebral). El BDNF juega un papel principal en mecanismos de aprendizaje y memoria. Es transportado desde las neuronas granulares de la circunvolución dentada a las neuronas piramidales CA3. En ausencia de este factor, las células entran en procesos de muerte celular programada, o apoptosis. Las proteínas necesarias para la muerte celular son las caspasas, una familia de cisteín-proteasas que

se activa durante el proceso proteolítico. Por el contrario, otros factores como las proteínas Bcl-2 inhiben la activación de las caspasas, aumentando por tanto la supervivencia celular. Finalmente el factor BAD bloquea la acción del Bcl-2, conduciendo a la muerte celular.

Una de las vías intramoleculares activadas por el BDNF es la cascada de la MAP-kinasa, gracias a la cual se fosforila y bloquea el factor pro-apoptótico BAD (Fig. 4). El producto final de esta vía es la activación la proteína CREB, encargada en la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2. Se cree que la expresión de este factor puede conducir a la diferenciación neuronal, dependiendo de si las células expresan los receptores de NA o 5HT apropiados. De esta manera, la pérdida neuronal observada en la depresión puede deberse a alteraciones de los factores que controlan la muerte celular programada (por ejemplo, un descenso de Bcl-2 o un aumento de factor BAD). Es en la regulación del CREB y Bcl-2 donde se están centrando actualmente ciertas líneas de investigación de nuevos tratamientos⁹⁰.

¿INFLUYE LA PLASTICIDAD NEURONAL EN LA PATOFISIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS?

Se están realizando importantes esfuerzos para dilucidar los mecanismos implicados en la remodelación de la citoarquitectura cerebral en la depresión. Por lo que gran parte de las hipótesis actuales de la depresión se basan en lo que denominan "plasticidad neuronal", que representaría la capacidad que tienen las células cerebrales para adaptarse a las distintas situaciones. De esta manera, la plasticidad no sólo quedaría determinada en el momento del nacimiento, sino que persistiría necesariamente en el cerebro del adulto, reflejando la interacción del sujeto con el medio ambiente como fenómenos de génesis y muerte neuronal. Constituye un mecanismo necesario para la supervivencia neuronal e incluye mecanismos de adaptación de señales intracelulares así como la expresión de determinados genes⁹¹.

La posibilidad de que los fallos en la plasticidad neuronal puedan contribuir a enfermedades neurodegenerativas es un planteamiento relativamente reciente. Las zonas cerebrales que se han implicado y coinciden con las detectadas mediante técnicas de imagen serían las estructuras límbicas, y más específicamente el hipocampo, en la circunvolución dentada (neuronas piramidales CA3)⁷⁶. Mediante mecanismos intramoleculares, diversas situaciones (o sustancias actuando como noxas), originarían una pérdida de plasticidad neuronal, y secundariamente un descenso en las funciones neurotróficas. Esto a su vez produciría un descenso en la supervivencia neuronal, que conduciría nuevamente a la alteración de la plasticidad neuronal. De esta manera el círculo iniciado por una noxa tendería a perpetuarse dentro de un círculo vicioso, en el que el resultado final sería la pérdida celular en la zona del hipocampo, neuronas piramidales CA3 y neuronas granulares⁹¹.

En estos mecanismos parecen estar implicadas distintas sustancias. Las más estudiadas han sido los glucocorticoides, como se ha expuesto anteriormente, y los aminoácidos excitadores, liberados ante situaciones de estrés vital. También se han implicado otras sustancias como la serotonina y los receptores GABA. Estas sustancias serían las responsables de modular la excitabilidad de las neuronas del hipocampo. Por ejemplo, diversos autores proponen que serían capaces de originar una inhibición de la neurogénesis^{92,93}. Otro mecanismo que se plantea sería una interrupción de conexiones entre la circunvolución y la amígdala (alterando de esta manera procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria). También podrían ser los responsables de producir una "remodelación dendrítica" de las neuronas de esta zona, que consiste en un descenso en la longitud y arborización de las dendritas^{94,95}, o de una pérdida de neuronas en el hipocampo en la depresión prolongada⁷⁵. En la vida adulta, las neuronas granulares van siendo reemplazadas, reguladas de manera continua por mecanismos de neurogénesis y apoptosis celular.

Los aminoácidos excitadores (AAE) actúan a través del receptor NMDA (N-

metil-D-aspartato) inhibiendo la neurogénesis en la circunvolución dentada. Entre estos AAE, el más potente descrito es el glutamato, y está implicado entre otros, en los fenómenos de aprendizaje. De manera fisiológica, el glutamato se uniría al receptor NMDA para producir su activación. A través de este receptor entraría calcio en la célula, que también se liberaría de los orgánulos intracelulares. Esta movilización de calcio citosólico sería responsable de los cambios en la excitabilidad sináptica, cambios que probablemente conforman la "memoria de aprendizaje". Sin embargo, un exceso de glutamato origina que en la sinapsis éste se comporte de manera excitotóxica, de tal manera que se originaría una "hiperactivación" de las enzimas dependientes de calcio. Esto conduciría a una degradación del citoesqueleto de las dendritas, a la malformación proteica y a la liberación de radicales libres, con la consecuente muerte neuronal en esa zona. En los últimos años se observó que el exceso de glutamato era capaz de inducir apoptosis en determinados grupos neuronales, en condiciones de exceso de calcio y radicales libres^{74,76}.

El transporte de glutamato en la sinapsis precisa de un cotransporte activo con sodio, y por lo tanto de un exceso de éste en el proceso antes descrito. De esta manera, fenómenos que alteren la producción de energía en esta zona (como la isquemia, hipoxia, hipoglucemia o epilepsia) alterarán a capacidad del transportador Na/K/ATPasa, y modificarán las concentraciones de sodio extracelulares. Se ha demostrado que si bien el glutamato es un requisito indispensable para que se inicien los mecanismos de neurotoxicidad, luego no es necesario para que otros actúen. Esta convicción se basa en lo que se denomina como "fragilidad excitotóxica", y se refiere al periodo durante el cual el equilibrio energético neuronal está tan comprometido que niveles normales de glutamato pueden originar muerte celular por los mecanismos explicados^{96,97}.

Los glucocorticoides intervienen de manera fisiológica en los mecanismos de concentración y memoria. Sin embargo, como hemos señalado anteriormente, el exceso de éstos se ha comprobado neuro-

tóxico para las células del hipocampo, y alteraría estas funciones cognitivas. No se conoce exactamente si la neurotoxicidad vendría dada por la propia acción del cortisol en sí, o simplemente aumenta la capacidad neurotóxica de otras sustancias. Se ha observado una interacción recíproca con serotonina y con los AAE, en este último caso mediante múltiples vías (aumentando la expresión de NMDA en el hipocampo, aumentando la concentración extracelular de glutamato en hipocampo, prolongando el tiempo de acción de estos)^{93,98}. El cortisol sería capaz de aumentar los niveles de calcio citosólico, bien directamente o secundariamente al aumento del glutamato. Sobre las propias neuronas y células de la microglía, el cortisol actúa inhibiendo moderadamente el transporte de glucosa, de tal manera que ese ligero descenso compromete la supervivencia celular durante los eventos isquémicos. Además el exceso de glucocorticoides originaría un descenso de la actividad de los antioxidantes, bloquearía la actividad de las proteínas neuroprotectoras y limitaría la disponibilidad de NADPH para responder en los fenómenos de isquemia.

La serotonina también interaccionaría con el glutamato, bien potenciando la unión al receptor NMDA, o bien induciendo la propia actividad de éste. Mediante neurotrazadores se ha podido investigar la función de los distintos receptores de serotonina, en concreto los más estudiados han sido el 5HT1A y 5HT2A. Así mismo, se ha sugerido que una actividad disminuida en el receptor GABA-benzodiazepínico, inhibidor de la sinapsis entre células piramidales, puede influir en todo este mecanismo. La gran variabilidad de hallazgos encontrados hasta el momento indican que existe una gran heterogeneidad de acción en lo referente a las bases fisiológicas de la depresión.

Se conoce que la glía tiene la función de soporte de las neuronas y de la transmisión sináptica⁹⁹, por lo que se cree que la disminución de la glía, que se ha objetivado en determinadas áreas cerebrales en los Trastornos Afectivos, conlleva una reducción de la sinapsis asociada a una retracción del neurópilo. El neurópilo es la red compleja y ordenada de prolongacio-

nes dendríticas, axónicas y gliales, cuya estructura y relaciones están adaptadas con el fin de proporcionar un esqueleto para una actividad organizada. Se ha estudiado que su volumen puede estar influenciado por varias circunstancias, como el aumento de concentración de aminoácidos excitadores y cortisol, y también por la disminución de la función de las neurotrofinas, los receptores 5HT-1A, los receptores estrogénicos y otros factores que mantienen el citoesqueleto^{100,101}. También se cree que la neurotransmisión glutamatergica pueda influir en la inducción de alteraciones en el neurópilo, ya que en Depresiones Mayores existe un aumento de la actividad en la vía límbico-talámico-cortical, que está formada predominantemente por proyecciones glutamatergicas³⁴. Son los astrocitos quienes recaptan el glutamato del líquido extracelular, por lo que la reducción de la astroglia descrita en los trastornos del humor¹⁰², puede producir un deterioro en el transporte de glutamato. Además se cree que el efecto excitotóxico de las altas concentraciones de glutamato pueda estar facilitado por el aumento de cortisol, que también se objetiva en los trastornos del humor. Un hallazgo que apoya este posible mecanismo fisiopatológico es que algunos agentes anticonvulsivos efectivos en el Trastorno Bipolar reducen la transmisión glutamatergica.

Con respecto a los receptores 5 HT-1A, se ha objetivado que la administración de depleccionantes serotoninérgicos, antagonistas de los receptores 5HT-1A producen una pérdida de dendritas, espinas y sinapsis en animales, efecto que se interrumpe con la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y agonistas de los receptores 5-HT-1A¹⁰⁰. Se conoce que el tratamiento crónico con antidepresivos aumenta la transmisión serotoninérgica y activa los receptores postsinápticos 5HT-1A. Se postula que mediante este mecanismo protejan de la reducción del neurópilo^{3,101,103-105}.

El modelo de "plasticidad neuronal" que se acaba de exponer, une la vía de los factores de crecimiento y de los segundos mensajeros con los efectos atroficos de los glucocorticoides y el estrés en las neuronas piramidales y sus dendritas^{3,76,106}. Se

basa en el papel del hipocampo en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con la hipercolesterolemia y la disfunción del eje HHA que ocurre en los trastornos del humor. Toma como base el estrés como generador de patología psiquiátrica mediante la alteración de los mecanismos fisiológicos de respuesta. Pero en contra de lo esperado no se ha demostrado empíricamente a nivel neuropatológico. Lucassen y col¹⁰⁷ realizaron el primer estudio neuropatológico sobre la hipótesis del estrés y la atrofia hipocampal. El modelo predecía una neurotoxicidad mediada por la acción de los glucocorticoides, asociado al estrés celular. Se utilizó una batería de marcadores inmunocitoquímicos de estos procesos para comparar un grupo de pacientes con trastorno afectivo, un grupo control normal y un grupo de pacientes tratados con esteroides. En el grupo de los trastornos afectivos sólo se observó un pequeño aumento del número de células apoptóticas y los marcadores de estrés fueron negativos. Además los resultados positivos no se localizaban en el hipocampo. Posteriormente otros autores tampoco encontraron hallazgos significativos al estudiar de forma más detallada los mismos cerebros¹⁰⁸.

Respecto a la vulnerabilidad genética, ya Kraepelin constató la idea de que aquellos individuos que presentaban predisposición genética para padecer un Trastorno Afectivo y se exponían a un estresante vital, tenían más riesgo de desarrollar un Trastorno Afectivo que aquellos que no. Además postuló que una vez iniciada la enfermedad el proceso era independiente del estresor. Estudios epidemiológicos reflejan que el 40-50% del riesgo de padecer un trastorno depresivo es de origen genético, por lo que se debe considerar al Trastorno Depresivo una enfermedad con alto componente hereditario. Pero hasta la fecha la búsqueda de los genes específicos que conforman esta vulnerabilidad ha sido frustrante, debido a varios factores, como la heterogeneidad clínica de la enfermedad, su complejidad y la posibilidad de que varios genes estén implicados. Tampoco debemos olvidar el papel etiológico de los factores no-genéticos, como el estrés, los traumas emocionales o las infecciones

virales, entre otros. Está bien evidenciado cómo los episodios depresivos suelen ocurrir habitualmente en el contexto de un estresante, pero debemos tener en cuenta que el estrés *per se* no es suficiente para causar depresión⁷⁶, ya que ante un estrés de igual intensidad no todo el mundo desarrolla un episodio depresivo. Todo esto recalca que la depresión es un trastorno causado por la interacción entre la predisposición genética y algunos factores ambientales.

CONCLUSIÓN

Se ha tratado de realizar en esta revisión una integración de los diferentes mecanismos patofisiológicos implicados en los Trastornos Afectivos sin ceñirse exclusivamente a las alteraciones de los sistemas monoaminérgicos. La interrelación entre los diferentes niveles de complejidad está por determinar, pero cada nivel permite explicar, al menos parcialmente, los diferentes aspectos de la enfermedad. Finalmente, se describen las hipótesis patofisiológicas más recientes de los Trastornos Afectivos que se fundamentan en alteraciones relacionadas con los mecanismos implicados en la plasticidad neuronal.

BIBLIOGRAFÍA

1. MANJI HK, LENOX HR. Signaling: Cellular insights into pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 518-527.
2. BURMEISTER, M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 522-532.
3. DUMAN RS, HENINGER GR, NESTLER EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
4. ALTAR CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 59-61.
5. DREVETS WC. Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-829.
6. STARKSTEIN SE, ROBINSON RG. Depression in cerebrovascular disease. Depression in neurologic disease. The Johns Hopkins University Press. 1993
7. THOMAS AJ, FERRIER IN, KALARIA NH, PERRY RH, BROWN A, O'BRIEN JT. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 83-87.

8. FUJIKAMA T, YANAI I, YAMAWAKI S. Psychosocial stressors in patients with mayor depression and silent cerebral infarction. *Stroke* 1997; 28: 1123-1125.
9. STARKSTEIN SE, ROBINSON RG, BERTHIER ML, PRICE TR. Depressive disorders following posterior circulation compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain* 1988;111: 375-387.
10. STEFFENS DC, KRISHNAN KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 705-712.
11. DAMASIO AR, TRANEL D, DAMASIO H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990; 41: 81-94.
12. FRYSTAZTAK RJ, NEAFSEY EJ. The effect of medial frontal cortex lessions on cardiovascular conditioned emotional reponses in the rat. *Brain Res* 1994; 43:181-193.
13. MORGAN MA, LEDOUX JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci* 1995; 109: 681-688.
14. SULLIVAN RM, GRATTON A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress reponses in rats. *J Neurosci* 1999;19: 2834-2840.
15. CARMICHAEL ST, PRICE JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in Macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995; 363: 615-641.
16. LEUCHNETZ GR, ASTRUC J. The efferent projections of the medial prefrontal cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Brain Res* 1976; 109: 455-472.
17. SCHULTZ W. Dopamine neurons and the role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 191-197.
18. PRICE JL, CARMICHAEL ST, DREVETS WC. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: A substrate for emotional behavior? En: Holstege G; Bandler R, Saper CB, editors. *Progress in the Brain Research: The Emotional Motor System* 1996; 107: 523-536.
19. BECHARA A, DAMASIO H, TRANEL D, ANDERSON SW. Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 1998;18: 428-437.
20. ROLLS ET. A theory emotion and consciousness, and its application to understanding the neuronal basis of emotion. En: Gazzaniga MS, editor. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995; 1091-1106.
21. DINAN TG. Psyconeuroendocrinology of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14: 51-55.
22. CHIMOWITZ MI, ESTES ML, FURLAN AJ, AWAD IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1992; 49: 747-752.
23. DREVETS WC, GADDE K, KRISHNAN R. Neuroimaging studies of depression. En: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BJ, Edit. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press, 1999b; 394-418.
24. FAZEKAS F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: Their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29: 164-168.
25. WOOTEN GF, COLLINS RC. Metabolic effects of unilateral lesion of the substantia nigra. *J Neurosci* 1981; 1: 285-291.
26. DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T, VANNIER M, RAICHLER ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.
27. HIRAYASU Y, SHENTON ME, SALISBURY DF, KWON JS, WIBLE CG, FISCHER IA et al. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 :1091-1093.
28. DREVETS WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 614-637.
29. BRODY AL, SAXENA S, SILVERMAN DHS, ALBORZIAN S, FAIRBANKS LA, PHELPS ME et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 91: 127-139.
30. KETTER T, KIMBRELL TA, LITTLE JT, GEORGE MS, SACHS N, WINSBERG ME et al. Differences and commonalties in cerebral function in bipolar compared to unipolar depression. Presentado en el: 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Acapulco, Mexico. 1999 Diciembre.
31. BAXTER LR, PHELPS ME, MAZZIOTTA JC, GUZE BH, SCHWARTZ JM, SELIN CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder-a comparison with rates in the unipolar depression and in

- normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-218.
32. BIVER F, GOLDMAN S, DELVENNE V, LUXEN A, DE MAERTELAER V, HUBAIN P et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-388.
 33. CHOEN RM, GROSS M, NORDAHL TE, SEMPLE WE, OREN DA, ROSENTHAL N. Preliminary data on the metabolic brain pattern of patients with winter seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 545-552.
 34. DREVETS WC, VIDEEN TO, PRICE JL, PRESKORN SH, CARMICHAEL ST, RAICHLER ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628-3641.
 35. EBERT D, FEISTEL H, BAROCKA A. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: A study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1991; 40: 247-251.
 36. MAYBERG HS, LIOTTI M, BRANNAN SK, MCGINNIS BS, MAHURIN RK, JERABEK PA et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood. Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675-682.
 37. NOBLER MS, SACKEIM HA, PROHOVNIK I, MOELLER JR, MUKHERJEE S, SCHNUR DB et al. Regional cerebral BF in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 884-897.
 38. BENCH CJ, FRACKOWIAK RSJ, DOLAN RJ. Changes in the regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995; 25: 247-251.
 39. DREVETS WC, SIMPSON JR, RAICHLER ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition. *Cong Emotion* 1995; 12: 353-385.
 40. WU J, GILLIN C, BUCHSBAUM MS, HERSHEY T, JOHNSON JC, BUNNEY WE. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 538-543.
 41. ABERCROMBIE HC, LARSON CL, WARD RT, SCHAEFER SM, HOLDEN JE, PERLMAN SB et al. Metabolic rate in amygdala predicts negative affect and depression severity in depressed patients: An FDG-PET study. *Neuroimage* 1996; 3: S217.
 42. BAUMANN B, DANOS P, KRELL D, DIEKMANN S, LESCHINGER A, STAUCH R et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a post mortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 71-78.
 43. KRISHNAN KRR, McDONALD WM, ESCOLANA PR, DORAISWAMY PM, NA C, HUSAIN MM et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 553-557.
 44. AWAD IA, JOHNSON PC, SPETZLER RJ, AWAD CA, CAREY R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17: 1090-1097.
 45. FAZEKAS F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: Their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29: 164-168.
 46. GRENWALD BS, KRAMER-GINSBERG E, KRISHNAN KR, ASHTARI M, AUERBACH C, PATEL M. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke* 1998; 29: 613-617.
 47. MACFALL JR, PAYNE ME, PROVENZALE JE, KRISHNAN KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 803-806.
 48. VIDEBECH P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 97: 157-168.
 49. BEARDEN CE, HOFFMAN KM, CANON TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. [Review]. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
 50. HARRISON PJ. The neuropathology of primary mood disorder. [Review]. *Brain* 2002; 125: 1428-1449.
 51. AREQUE A, PARPURA V, SANZGIRI RP, HAYDON PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. [Review]. *Trends Neurosci* 1999; 22: 208-215.
 52. BARRES BA. A new role for glia: generation of neurons [Review]. *Cell* 1999; 97: 667-670.
 53. COYLE JT, SCHWARCZ R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 90-93.
 54. BEZZI P, VOLTERRA A. A neuron-glia signalling network in the active brain. [Review]. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 387-394.
 55. OLIET SHR, PIET R, POULAIN DA. Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. *Science* 2001; 292: 923-926.

56. PARRI HR, GOULD TM, CRUNELLI V. Spontaneous astrocytic Ca²⁺ oscillations in situ drive NMDAR-mediated neuronal excitation. *Nat Neurosci* 2001; 4: 803-812.
57. ULLIAN EM, SAPPERSTEIN S, CHRISTOPHERSON K, BARRES BA. Control of synapse number by glia. *Science* 2001; 291: 657-661.
58. MAGISTRETTI PJ. Cellular bases of functional brain imaging: insights from neuron-glia metabolic coupling. [Review]. *Brain Res* 2000; 886: 108-112.
59. PORTER JT, MCCARTHY KD. Astrocytic neurotransmitter receptors in situ and in vivo. [Review]. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 439-455.
60. GALLO V, GHIANI CA. Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions. [Review]. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 252-258.
61. RAJKOWSKA G, HALARIS A, SELEMON LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 741-752.
62. COTTER DR, PARIANTE CM, EVERALL IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. [Review]. *Brain Res Bull* 2001; 55: 585-595.
63. ROBBINS T, EVERITT B. Central norepinephrine neurons and behavior. En: Bloom F, Kupfer D, Edit. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd., 1995; 363-372.
64. RESSLER KJ, NEMEROFF CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1219-1233.
65. CLEARE A, MURRAY R, O'KEANE V. Do noradrenergic reuptake inhibitors affect serotonergic function in depression? *Psychopharmacology* 1997; 134: 406-410.
66. MONGEAU R, BLIER P, DE MONTIGNY C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: Their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev* 1997; 23: 145-195.
67. VALENTINO R, FOOTE S, PAGE M. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Sci* 1993; 697: 171-187.
68. MAES M, MELTZER HI. The serotonin hypothesis of Major Depression. www.acnp.org.
69. DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, LANDIS H, HENINGER GR. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 1990; 45: 2323-2332.
70. HENINGER GR, DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, AGHAJANIAN GK. Tryptophan-deficient diet and amino acid drink deplete plasma Tryptophan and induce a relapse of depression in susceptible patients. *J Chem Neuroanatomy* 1992; 5: 347-348.
71. ARORA RC, MELTZER HY. Increased serotonin 2(5HT-2) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 1989; 44: 725-734.
72. MIKUNI M, KAGAYA A, TAKAHASHI K, MELTZER HY. Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilization of platelets is enhanced in affective disorders. *Psychopharmacology* 1992; 106: 311-314.
73. CARPENTER W, BUNNEY W. Adrenal cortical activity in depressive illness. *Am J Psychiatry* 1971; 128: 31-36.
74. MCEWEN BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 721-731.
75. SAPOLSKY RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in Major Depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 755-765.
76. NESTLER EJ, BARROT M, DILEONE RJ, AMELIA JE, GOLD S, MONTAGGIA LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
77. ROSS EM. Signal sorting and amplification through G protein-coupled receptors. *Neuron* 1989; 3: 141-52.
78. DUMAN RS, NESTLER EJ. Signal transduction pathways for catecholamine receptors. www.acnp.org/G4/GN401000028/CH.html.
79. SCHREIBER G, AVISSAR S, DANON A, BELMAKER RH. Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes of patients with mania. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 273-80.
80. MANJI HK, CHEN G, SHIMON H, HSIAO JK, POTTER WZ, BELMAKER RH. Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 135-144.
81. MANJI HK, MOORE GJ, CHEN G. Bipolar Disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *Br J Psychiatry* 2001; 178 (Suppl.41): 107-119.
82. SCOTT JD. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Pharmacol Ther* 1991; 50: 123-145.

83. SPAULDING SW. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinases subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev* 1993; 14: 632-650.
84. FIELDS A, LI PP, KISH SJ, WARSH JJ. Increased cyclic AMP-dependent protein kinase activity in postmortem brain from patients with Bipolar Affective Disorder. *J Neurochem* 1999; 73: 1704-1710.
85. MATHEWS R, LI PP, YOUNG LT, KISH SJ, WARSH JJ. Increased G alpha q/11 immunoreactivity in postmortem occipital cortex from patients with Bipolar Affective Disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 649-656.
86. SOARES JC et al. Increased platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-biphosphate in drug free depressed bipolar patients. *Neurosci Lett* 2001; 299: 150-152.
87. RASMUSSEN H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
88. BEBCHUCK JN, ARFKEN CL, DOLAN-MANJI S, MURPHY J, HASANAT K, MANJI HK. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 95-97.
89. BEZCHLIBNYK Y, YOUNG T. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *W Can J Psychiatry* 2002; 47: 2.
90. DUMAN RS, MALBERG J, NAKAGAWA S, D'SA C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 732-739.
91. GAGE FH. Structural Plasticity: cause, result, or correlate of depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 713-714.
92. ERIKSSON P, PERFILIEVA E, BJORK-ERIKSSON T, ALBORN A, NORDBORG C, PETERSON D, GAGE F. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317.
93. GOULD E, REEVES A, GRAZIANO M, GROSS C. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-552.
94. McEWEN BS, SAPOLSKY RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 205-216.
95. CONRAD CD, LEDOUX JE, MAGARINOS AM, McEWEN BS. Repeat restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 1999; 113: 902-913.
96. TURSKI L, TURSKI W. Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 1993; 49: 1064-1072.
97. TOMBAUGH G, SAPOLSKY R. Evolving concepts about the role of acidosis in ischemic neuropathology. *J Neurochem* 1993; 61: 793-803.
98. SAPOLSKY R. Stress, glucocorticoids and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Geront* 1999; 34: 721-732.
99. MAGISTRETTI PJ, PELLERIN L, MARTIN JL. Brain energy metabolism: An integrated cellular perspective. En: Bloom FE, Kupfer DJ, Edit. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven, 1995; 921-932.
100. AZMITIA EC. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neuronal tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(Suppl 2): 33S-45S.
101. McEWEN BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-122.
102. RAJKOWSKA G. Histopathology of the frontal cortex in major depression. What does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? [Review]. *Prog Brain Res* 2000; 126: 397-412.
103. CHAPUT Y, DE MONTIGNY C, BLIER P. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments. An in vivo electrophysiologic study in rat. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5: 219-229.
104. HADDJERI N, BLIER P, DE MONTIGNY C. Long-term antidepressant treatments result in tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. *J Neurosci* 1998; 18: 10150-10156.
105. MAGARINOS AM, DESLANDES A, McEWEN BS. Effects of antidepressant and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 113-122.
106. BROWN ES, RUSH AJ, McEWEN BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 474-484.
107. LUCASSEN PJ, MÜLLER MB, HOLSBOER F, BAUER J, HOLTROP A, WOUDE J et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 2001; 49: 803-806.
108. MÜLLER MB, LUCASSEN PJ, YASSOURIDIS A, HOOGENDIJK WJG, HOLSBOER F, SWAAB DF. Neither major depression nor

- glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 1063-1612.
109. ONGÜR D, DREVETS WC, PRICE JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13290-13295.
110. BENES FM, VINCENT SL, TODTENKOPF M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 395-404.
111. RAJKOWSKA G, MIGUEL-HIDALGO JJ, WEI J, DILLEY G, PITTMAN SD, MELTZER HY et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-1098.
112. MIGUEL-HIDALGO JJ, BAUCOM C, DILLEY G, OVERHOLSER JC, MELTZER HY, STOCKMEIER CA et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 861-873.
113. ROSOKLIJA G, TOOMAYAU G, ELLIS SP, KEILP A, MANN JJ, LATOV N. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 349-356.
114. ZHOU JN, RIEMESMA RF, UNMEHOPA VA, HOODENDLIK WJ, VAN HEERIKHUIZE JJ. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 655-662.
115. BAUMANN B, DANOS P, DIEKMANN S, KRELL D, BIELAU H, GERETSEGGER C. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is reduced in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 212-219.