

# BASES BIOQUIMICAS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

**M. SANCHEZ TURET**

Laboratorio de Psicofisiología  
Departamento de Psicología  
Universidad de Barcelona



## INTRODUCCIÓN

Resulta a nuestro juicio encomiable, el esfuerzo que vienen realizando los psicólogos de orientación científica, con el fin de lograr que conceptos pertenecientes a la psicopatología, como por ejemplo la «depresión», puedan ser plausibles de una definición operativa.

Existe por otra parte, entre ellos, una cierta coincidencia en el reconocimiento de la necesidad de abordar estos temas desde un punto de vista neurobiológico y en especial bioquímico, a fin de lograr una solución definitiva a las divergencias existentes en la conceptualización operacional de los mismos.

Dicha necesidad, ha constituido el principal móvil de nuestro trabajo de recopilación bibliográfica, que nos ha permitido presentar una descripción de los conocimientos existentes en la actualidad, acerca de las bases bioquímicas de los trastornos afectivos y cuya principal fuente de información ha sido la revisión que sobre este tema efectúa H. Weil-Malherbe.<sup>5</sup>

Nuestro modesto trabajo, lleva también implícito el deseo de que pueda resultar de utilidad, facilitando el acceso a la literatura existente sobre el tema, tanto a los estudiantes de Psicología, como a los profesionales de la misma.

### I. AMINAS CEREBRALES Y TRASTORNOS AFECTIVOS

#### A. LA HIPÓTESIS CATECOLAMÍNICA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Dicha hipótesis ha sido planteada por diversos autores<sup>1, 2</sup> y en ella la depresión se relaciona con una deficiencia en la actividad adrenérgica del sistema nervioso central (SNC), y la manía con exceso de la misma.

A favor de dicha hipótesis existen pruebas de tipo psicológico, farmacológico y clínico.

##### 1) *Pruebas psicológicas*

##### a) *Aminas cerebrales y stress*

Para el comentario de este aspecto nos remitiremos al trabajo del doc-

tor Montserrat Esteve «Bases bioquímicas de la angustia» publicado en el número 7, 1972<sup>2</sup> del Anuario de Psicología de la Universidad de Barcelona, y en el que se expone «la existencia de una relación proporcional entre la excreción de catecolaminas y el grado de tensión emocional o stress. Y así mientras que para algunos autores lo que en definitiva interviene es la intensidad del estado emocional, para otros especialmente Furkenstein<sup>3,4</sup> la secreción de epinefrina (E) va íntimamente relacionada con la angustia, mientras que la norepinefrina (NE) va asociada con las reacciones heterogresivas. Así Furkenstein habla de una reacción “adrenaline like” cuando la acción agresiva va dirigida contra el propio sujeto, y de la “noradrenaline like” cuando la agresividad está orientada en contra de los demás como sucede en los enfermos paranoides».

Las últimas publicaciones que hemos revisado sobre este tema<sup>5</sup> parecen indicar que la aceleración del turnover de NE está relacionado con funciones agresivo-defensivas, mientras que el incremento del turnover de la serotonina cerebral se relaciona más con el miedo (fig. 1).

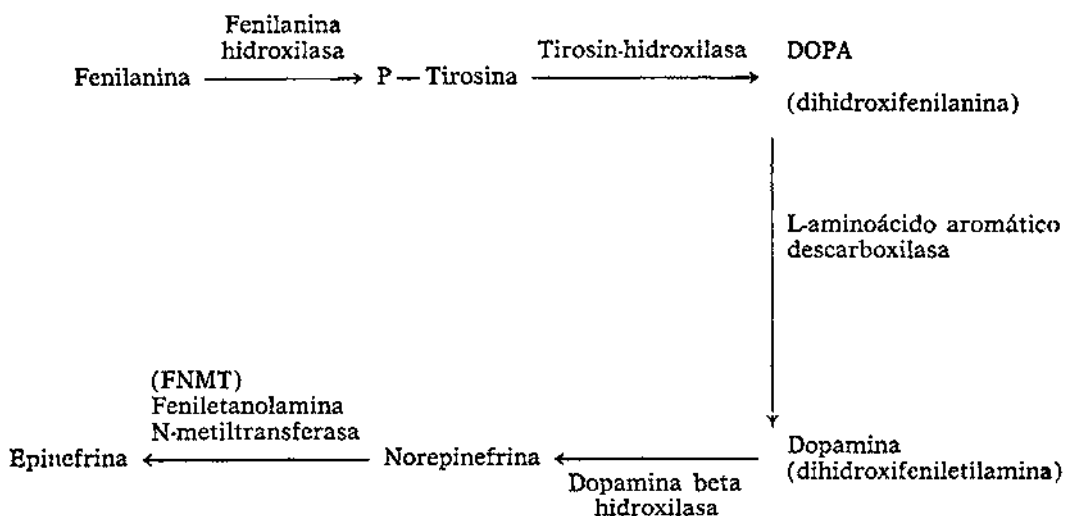


FIG. 1. Biosíntesis de las catecolaminas

b) *Acumulación y depleción selectiva de las aminas cerebrales y sus efectos sobre la conducta*

Las especulaciones acerca de los efectos de las aminas cerebrales en la conducta, se basan en general en los efectos de la Reserpina y drogas afines a la misma por un lado, y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) por otro. Estas drogas no discriminan sin embargo, entre los dos tipos de

aminas cerebrales (catecolaminas e indolaminas) por lo que las deducciones que de ellas se infieran resultarán confusas. Por el contrario resultarán de gran utilidad las drogas que modifiquen la concentración de sólo una de las mismas; entre dichas drogas se encuentran los precursores específicos de las aminas (producen aumento) y los inhibidores específicos de la biosíntesis de las mismas (producen depleción).

Los precursores de las aminas cerebrales, L-3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) y el L-5-hidroxitriptófano (5-HTP) atraviesan la barrera hematoencefálica. La dopa, a diferencia del 5-HTP, restablece el nivel de alerta en los animales tratados con Reserpina<sup>6</sup> posiblemente después de su conversión en catecolaminas a nivel cerebral. Este efecto de la dopa se ha explicado como un resultado de su acción directa sobre las neuronas del SNC.<sup>7</sup> No obstante dicha posibilidad queda descartada por los siguientes hechos:

1. Los efectos de la dopa desaparecen cuando son inhibidos los enzimas que catalizan su conversión en catecolaminas<sup>8-12</sup> o sea la dopa decarboxilasa y la dopamina beta hidroxilasa (ver fig. 1).
2. Los efectos centrales de la dopa se potencian, cuando se alarga la vida de las aminas que forman mediante un IMAO.<sup>6, 13</sup>

Los efectos que produce la Dopa sobre los estados de alerta, se observan también en animales que no hayan sido tratados con reserpina previamente. Así el aprendizaje de respuestas condicionadas en gatos y monos, mejora con la dopa, y todavía más con la combinación de la dopa y un IMAO.<sup>14, 15</sup> Por otra parte el 5-HTP en bajas dosis produce sedación, somnolencia y aletargamiento, empeorando como es lógico el aprendizaje de respuestas condicionadas, mientras que en dosis altas produce agitación, tensión emocional elevada y miedo.<sup>14-16</sup> En animales tratados con reserpina el 5-HTP produce temblores y convulsiones sin restaurar el nivel de alerta<sup>6</sup> y neutralizando incluso la estimulación adrenérgica.<sup>17</sup>

Se observan también efectos opuestos entre dopa y 5-HTP a nivel del EEG, así mientras que tras inyecciones de dopa se observa un patrón de arousal, después de la administración de 5-HTP el que se observa es de sueño.<sup>13, 18</sup>

Mientras que la dopa y la 5-HTP aumentan las concentraciones en cerebro de catecolaminas y serotonina respectivamente, pueden obtenerse también disminuciones selectivas con la ayuda de inhibidores específicos de la biosíntesis, tales como el alfa-metil-p-tirosina, inhibidor de la tirosín hidroxilasa que disminuye el nivel de las catecolaminas cerebrales sin alterar el nivel de serotonina. Dicho inhibidor reduce la actividad motora y empeora el aprendizaje, efectos que son reversibles al ser tratados con dopa, IMAO o ambos a la vez.<sup>19-21</sup>

Por otra parte, el descenso del nivel de serotonina mediante la p-clorofenilalanina, inhibidor de la triptófano hidroxilasa (ver fig. 3) no produce efectos sedantes, pudiendo incluso facilitar el aprendizaje.<sup>22</sup>

En definitiva, parece pues que una preponderancia de catecolaminas cerebrales correlaciona con un elevado nivel de alerta, mejora de los aprendizajes y aumento de la actividad motora, mientras que una preponderancia de la serotonina en el cerebro correlaciona con pérdida de la orientación y efectos sedantes, y a dosis elevadas con excitación, agitación y convulsiones. (figura 3).

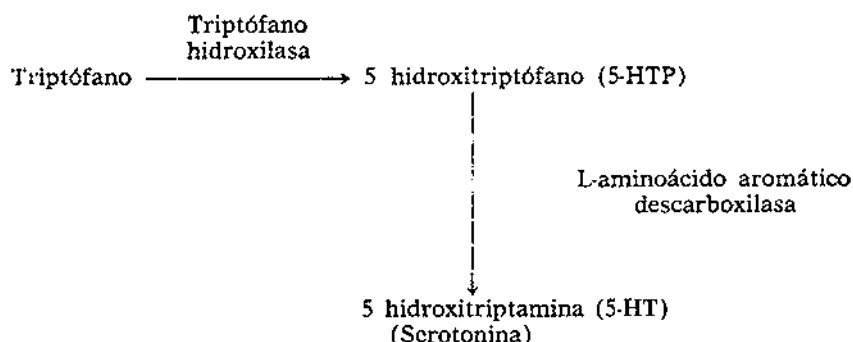


FIG. 3. Biosíntesis de la serotonina

c) *El mecanismo de acción de las aminas productoras de arousal*

En el estudio de la anfetamina, se ha observado que por una parte, sus efectos periféricos son indirectos, siendo mediados por la liberación de NE,<sup>23</sup> y que por otra sus efectos centrales son fuertemente potenciados por los IMAO<sup>24</sup> a pesar de que no es por sí misma un sustrato de la MAO.

Una serie de aportaciones recientes<sup>25, 26</sup> muestran que la acción central de la anfetamina es bloqueada por inhibidores de la tirosin hidroxilasa, y restaurada por la inyección de dopa.<sup>26</sup> Así pues parece que la NE es un mediador responsable de los efectos de la anfetamina.

Tanto si la anfetamina actúa facilitando la liberación de las catecolaminas, como si inhiben la recaptación del transmisor una vez descargado, lo importante es que los efectos de alerta y arousal de la anfetamina tienen lugar por mediación de las catecolaminas cerebrales.

En cuanto a otras aminas productoras también de arousal tales como feniletilamina,<sup>27</sup> tiramina<sup>28</sup> y cafeína<sup>29</sup> poseen un mecanismo de acción indirecto similar al de la anfetamina.

d) *Las aminas cerebrales y la regulación del sueño*

Recientes trabajos sobre el sueño, muestran una conexión funcional entre

la serotonina y la inducción de ondas lentas de sueño en el EEG por una parte, y entre la NE y la inducción de sueño paradójico caracterizado por movimientos oculares rápidos (MOR) y posiblemente ensueño.

La destrucción de los núcleos del rafe (grupo de neuronas serotoninérgicas) causan en el gato la desaparición de serotonina de la parte anterior del cerebro, mientras que las concentraciones de NE resultaron inalteradas, se observó la aparición de insomnio en el mismo.<sup>30</sup> Se ha conseguido también insomnio, por medio de selectivas depleciones de serotonina en cerebro, por métodos farmacológicos.<sup>31</sup> La inyección de 5-HTP en gatos normales provoca la aparición de ondas electroencefalográficas típicas de sueño en los mismos, seguido horas más tarde de un marcado sueño paradójico.<sup>32</sup>

Por otra parte, el sueño paradójico puede suprimirse también farmacológicamente por agentes que causen una depleción específica de las catecolaminas cerebrales, a la vez que se restaura por la administración de dopa.<sup>33-35</sup> Otros autores<sup>36</sup> han demostrado que durante la fase de sueño paradójico, en ratas sometidas previamente a un período de privación del mismo, el turnover de NE cerebral aumentaba, indicando una mayor descarga de dicha catecolamina.

Aunque ciertos aspectos del sueño paradójico tales como la pérdida del tono muscular indican la existencia de un sueño profundo, sin embargo, la desincronización que aparece en el electrocorticograma indican un aumento de la actividad cortical y un arousal parcial o localizado, siendo probable que el paradojismo de estos aspectos se deba a la actividad adrenérgica.

Aparte de la serotonina y la NE, existen indicios de que la dopamina interviene también en la regulación del sueño, no estando todavía del todo clara su función en la misma. Gessa y col.<sup>37</sup> exponen que en el sueño inducido en ratas y conejos por gama hidroxibutirato, se produce un aumento de la concentración de dopamina especialmente en núcleo caudado. Observándose también que la administración de L dopa, precursor de la dopamina, aumenta en los ratones el efecto hipnótico del gama hidroxibutirato.<sup>38</sup>

Así pues podemos concluir, que en cuanto al aspecto psicológico se refiere, existen sobradas pruebas que apoyan la correlación entre la actividad adrenérgica y el nivel de alerta y actividad motora por una parte, y la que existe entre la deficiencia adrenérgica con la sedación, y la inercia por otro. En este sentido por tanto, la hipótesis catecolaminica se vería apoyada, resultando lógica y verosímil.

## 2) Pruebas farmacológicas

Fue precisamente al investigar los mecanismos de acción de la reserpina y los IMAO cuando cristalizó la hipótesis de las catecolaminas antes mencionada.

Al observar que la reserpina producía una depleción en el almacenaje de

las aminas cerebrales con los consiguientes estados depresivos hallados en animales de experimentación e incluso de suicidio en el hombre,<sup>39</sup> y que los IMAO elevan la concentración de las aminas cerebrales actuando clínicamente como antidepresivos, la conclusión inevitable fue de que debía existir una relación entre los estados de ánimo y los niveles de aminas cerebrales. Dichas drogas, afectan de hecho tanto a las catecolaminas como a la serotonina, pero en conjunto y a tenor de los datos conductuales obtenidos, los efectos en las catecolaminas cerebrales, parecen tener mayores consecuencias.

La actividad de los antidepresivos tricíclicos se cree que está en relación con su efecto inhibitorio a nivel de la membrana axonal, impidiendo la entrada de las catecolaminas en la célula y aumentando por tanto su concentración extracelular.

La implicación de las catecolaminas en la acción de los antidepresivos tricíclicos, se muestra en el hecho de que éstos potencian los efectos periféricos de la NE y los efectos centrales de la dopa; mientras que por otra parte la depleción selectiva de las catecolaminas cerebrales llevada a cabo por agentes bloqueantes adrenérgicos, anulan la acción de dichos antidepresivos.

Algunos antidepresivos, en particular la imipramina, son capaces de potenciar también las funciones tanto periféricas como centrales de la serotonina. Estudios histoquímicos han mostrado que la imipramina inhibe la captación de serotonina llevada a cabo por las neuronas serotoninérgicas.<sup>40, 41</sup> Por otra parte, las aminas secundarias tales como la desimipramina, producen una fuerte inhibición de la captación de NE que llevan a cabo las neuronas adrenérgicas tanto *in vivo*, como *in vitro*, pero su efecto es escaso o nulo por lo que a la captación de serotonina o dopamina se refiere.<sup>40-42</sup> Así pues, no cabe duda, de que un importante componente del efecto terapéutico de la imipramina está relacionado con el metabolismo de las catecolaminas.

Schildkraut y col.<sup>43-46</sup> hallan que el tratamiento con imipramina reduce la excreción del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico, llamado también ácido vanilil mandélico (VMA) que es uno de los principales metabolitos de las catecolaminas (ver fig. 2), al impedir la unión de la catecolamina extraneural con la MAO intraneural. Al cesar el tratamiento, la excreción de VMA aumenta de nuevo. Por otra parte, el tratamiento con imipramina aumenta la excreción de normetanefrina en los períodos de mejoría clínica. Tanto la disminución en la excreción de VMA como el aumento en la de la normetanefrina, se explican por una inhibición en la recaptación de NE lo que implica una mayor exposición de la misma a la acción de la enzima catecol o metiltransferasa (COMT) que se cree actúa principalmente sobre las catecolaminas extraneurales.

La anfetamina es indudablemente un buen antidepresivo, aunque su uso terapéutico se ve limitado por sus efectos secundarios de acostumbriamiento, insomnio e hipertensión. La anfetamina, al igual que los antidepresivos tricíclicos, producen una acción inhibitoria a nivel de la membrana neuronal, pero a diferencia de ellos, inhibe también la dopamina, además de la NE;<sup>42</sup> poseyendo además, un efecto liberatorio de la NE endógena.<sup>45</sup>



Varios grupos de investigadores, han estudiado los efectos del ion litio, en el metabolismo, liberación, captación y almacenamiento de NE en el cerebro. Así Katz y col.<sup>46</sup> sometieron preparaciones de cuerpo estriado de cerebro de rata a la acción de impulsos eléctricos, lo cual aumentó el flujo de NE y serotonina que previamente se habían marcado con isótopos radiactivos. Cuando dichas preparaciones pertenecían a ratas a las que se les había inyectado cloruro de litio, o bien el cloruro de litio se añadía al medio, la liberación de ambas aminas se veía inhibida. Existen otros experimentos que también pueden interpretarse como una inhibición en la liberación de trasmisor, o como un aumento de la concentración intraneuronal del mismo, así, el tratamiento con litio atenúa la hipermotricidad de las ratas, tratadas previamente con estimulantes <sup>47</sup> (fig. 5).

Colburn y col.<sup>48</sup> en una preparación de «sinaptosomas» cerebrales de ratas tratadas con litio, encontraron que aumentaba en un 30 % la captación de NE de la suspensión del medio, mientras que la adición de litio «in vitro» no producía dicho efecto. Si como sugieren estos resultados, la inhibición de la liberación se debe de hecho a un aumento de la recaptación, el mecanismo de acción del agente antimania (litio) sería justamente la imagen especular del de las drogas antidepresivas.

En el estudio del metabolismo de la NE marcada radiactivamente, efectuando una inyección intracisternal en ratas previamente tratadas con litio, se observa un aumento de la desaminación intraneuronal y una disminución de la o-metilación extraneuronal <sup>49</sup> resultado totalmente en consonancia con el aumento de recaptación antes comentado (fig. 5).

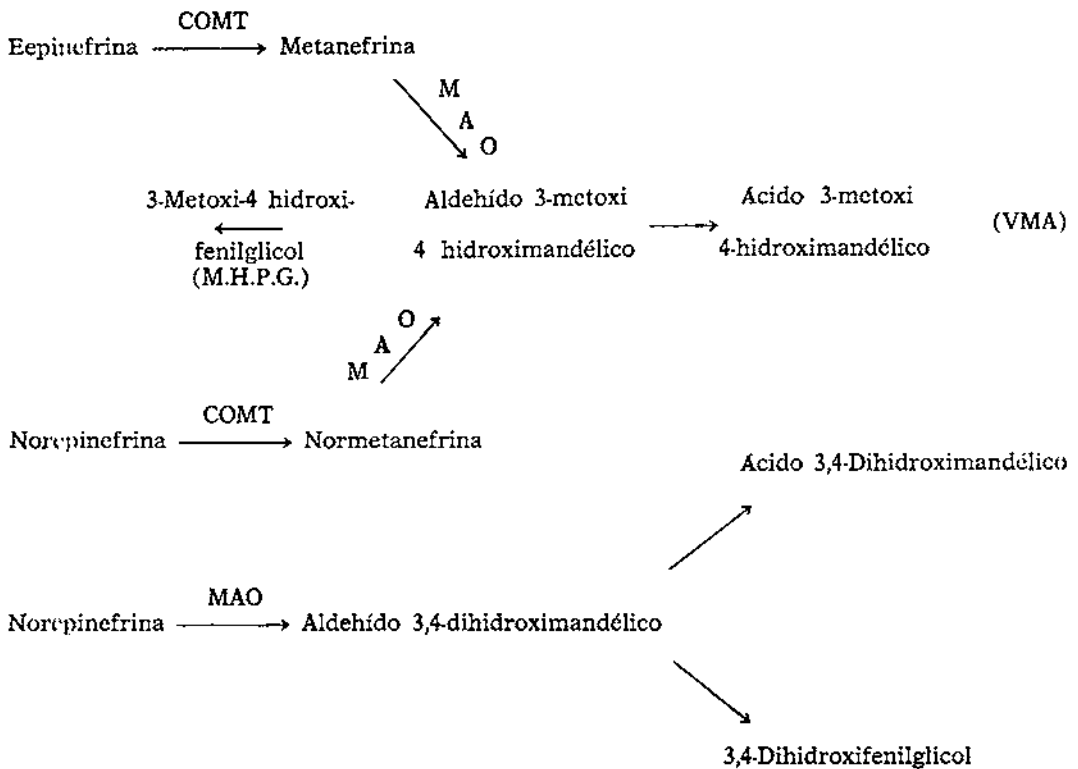
El desarrollo de la terapia del Parkinson con dopa, despertó el interés acerca de los efectos psicológicos del L-dopa y sus posibles aplicaciones en los trastornos afectivos. Los pacientes parkinsonianos tratados con dopa, experimentan en ciertas ocasiones una mejoría en cuanto a puntuaciones en los tests de inteligencia <sup>50</sup> pero son también propensos a presentar síntomas de euforia, hipomanía, ansiedad o depresión, e incluso en algunos casos, rasgos francamente psicóticos tales como confusión y alucinaciones, habiéndose citado casos de intentos de suicidio.<sup>51-55</sup> La aparición ocasional de síntomas depresivos se ha explicado por la acumulación de dopamina que podría actuar como un «falso trasmisor».

En una serie de trabajos Bunney y col.<sup>56-58</sup> aportan su experiencia en el tratamiento de la depresión con L-dopa, siendo los resultados poco convincentes en general.

Resultan de un gran interés los recientes trabajos de Abdulla y Hamadah <sup>59</sup> en los que obtienen una secreción menor de 1 micro mol/24 h de 3,5 ciclo adenosinmonofosfato (c-AMP) en la depresión, mientras que en la hipomanía, las cantidades secretadas de esta sustancia sobrepasan los 3,4 micromols/24 h, retornando al nivel normal (1,4-3,2 micromols/24 h) una vez recuperados clínicamente. Así pues, cuando el estado de ánimo cambia de la depresión a la hipomanía, la secreción de c-AMP oscila desde valores anormalmente bajos

a otros anormalmente altos, siendo estos resultados totalmente congruentes con la hipótesis catecolamínica de los trastornos afectivos ya que la actividad de la adenil-ciclasa (enzima responsable de la síntesis del c-AMP) es regulada por los niveles de NE.

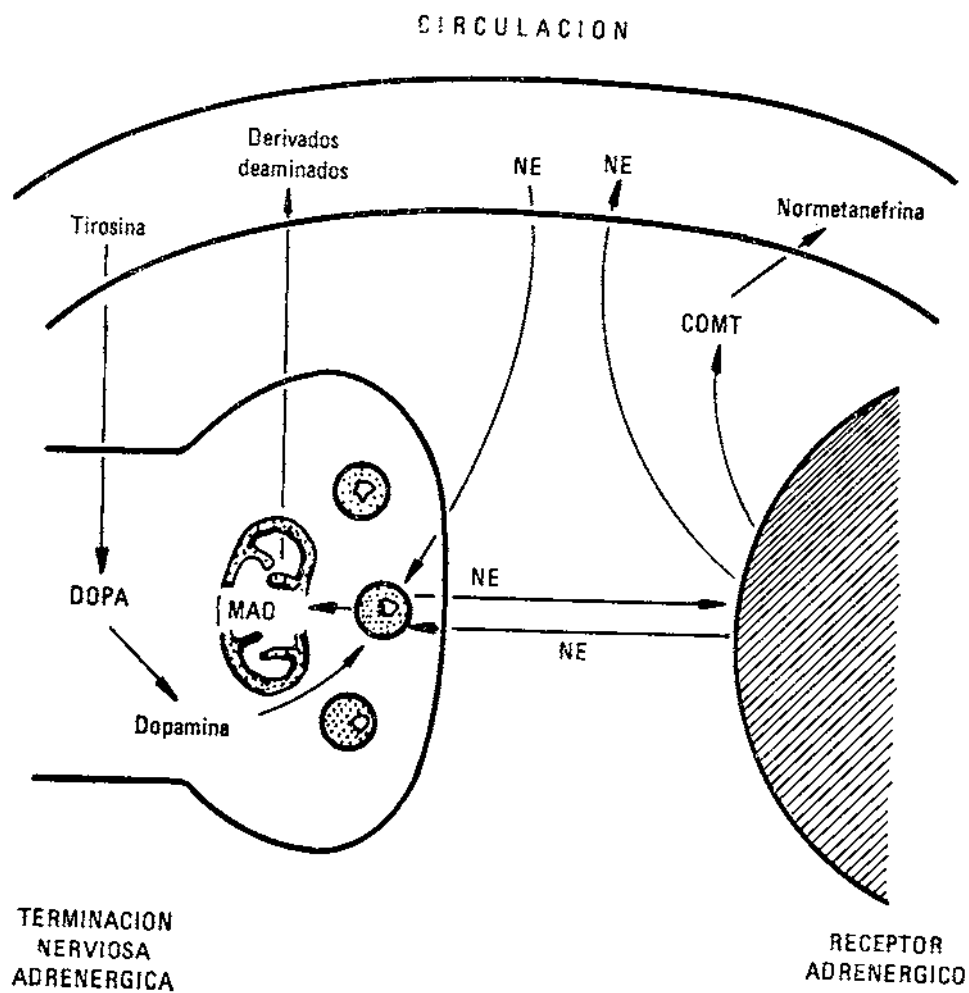
Abdulla y Hamadah aportaron también que los antidepresivos tricíclicos son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa, enzima que cataliza la destrucción hidrolítica del c-AMP. Las investigaciones de Ramsden<sup>60</sup> están de acuerdo con lo anteriormente expuesto, no obstante Somerville y col.<sup>61</sup> en las investigaciones efectuadas con la imipramina, desmetilimipramina, amitriptilina y



MAO = Monoamino oxidasa

COMT = Catecol-o-metiltransferasa

FIG. 2. Catabolismo de las catecolaminas



NE = Norepinefrina  
 MAO = Mono-amino oxidasa  
 COMT = Catecol-o-metil-transferasa

Fig. 5

nortriptilina, concluyen en que sólo la primera muestra un efecto significativo en cuanto a la inhibición de la fosfodiesterasa.

Resultados similares en cuanto a la excreción de c-AMP durante los trastornos afectivos, han sido presentados por Paul y col.,<sup>62</sup> los cuales observaron además que la secreción de c-AMP era mayor en los pacientes depresivos neuróticos que en los depresivos psicóticos.

### 3) Pruebas clínicas

Existen también, pruebas de tipo clínico en favor de la hipótesis catecolamínica.

Antes de la aparición de los antidepresivos tricíclicos, el electric convulsion treatment (ECT) o electrochoque era la terapéutica más ampliamente empleada en el tratamiento de la depresión. El ECT provoca una descarga masiva de las neuronas adrenérgicas, tanto periféricas como centrales, siendo ello la base de su eficacia terapéutica. Existe evidencia experimental de que el ECT eleva el nivel de catecolaminas en plasma<sup>63, 64</sup> aumentando también su excreción.<sup>65</sup> Veinticuatro horas después de haber practicado una serie de ECT se observa un aumento del turnover de la NE del 40 al 60 % en el cerebro de rata,<sup>66</sup> habiéndose observado también, que una simple aplicación produce un aumento del turnover de dopamina en el cuerpo estriado de rata.<sup>67</sup>

Basándonos en la hipótesis catecolamínica, la administración de dopa, resultaría una terapia eficazísima de la depresión, habiéndose obtenido sin embargo, resultados algo contradictorios<sup>68-71</sup> debido en parte a sus efectos perjudiciales y en parte a la temporalidad de sus efectos beneficiosos; no obstante, en varias ocasiones se ha constatado una gran mejoría.<sup>72</sup>

Con el fin de estudiar los cambios metabólicos que acompañan a los trastornos afectivos, se ha centrado la atención en la excreción urinaria tanto de las catecolaminas como de sus metabolitos. En los pacientes maniaco-depresivos, se han observado en general, elevadas excreciones asociadas a la fase maníaca, mientras que éstas han sido bajas en las fases depresivas.<sup>73, 74</sup> Sin embargo, la excreción de catecolaminas no es siempre baja en la depresión. Así, en un grupo de pacientes con depresión reactiva, se encontró que las cantidades de NE excretadas eran normales y que no sufrían variaciones de importancia en el curso de la enfermedad. No obstante, en pacientes con depresión psicótica, sí que se hallaron las fluctuaciones que cabía esperar, en cuanto a la cantidad de NE excretada.<sup>75</sup> Se han determinado también aumentos en la excreción de VMA durante la fase maníaca de pacientes psicóticos.<sup>76</sup>

Los estudios del tipo últimamente mencionado, han recibido críticas en el sentido de que las alteraciones eran más de tipo periférico que del SNC propiamente dicho. Maas y Landis<sup>77</sup> afirman que tan sólo el 1 % de VMA y el 10 % de normetanefrina en orina, provienen de la NE cerebral, mientras que del 22-27 % de la 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina derivan

de ella, proponiendo por tanto dichos autores la valoración de dicho metabolito de las catecolaminas, como un indicador más afín de las reacciones del SNC (fig. 2). Así, en un pequeño grupo de pacientes depresivos, Mass y colaboradores<sup>78</sup> encuentran una excreción de MHPG significativamente menor en relación con el grupo control.

## B. EL METABOLISMO INDÓLICO EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

La mayor parte de las pruebas farmacológicas mencionadas anteriormente son aplicables tanto a la serotonina como a las catecolaminas cerebrales. Sin embargo, existen autores que opinan que el metabolismo de la serotonina y de los demás indoles, contribuyen más en los trastornos afectivos.

Algunos autores<sup>79, 80</sup> han hallado una disminución del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (principal metabolito de la serotonina) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de enfermos depresivos. Sin embargo, la significación de este hallazgo no está del todo clara debido a:

1) que el 5-HIAA se presenta también en menor proporción en fases maníacas tal como han demostrado algunos autores<sup>80</sup> (fig. 4).

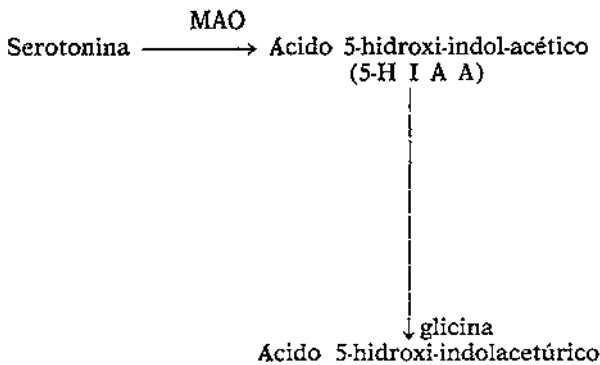


FIG. 4. Catabolismo de la serotonina

2) el nivel de 5-HIAA no se normaliza hasta después de un tiempo de haber tenido lugar la recuperación clínica.<sup>80</sup>

3) según han mostrado Fotherby y col.<sup>81</sup> la concentración de los 5-hidroxi-indoles en el LCR, obtenido por punción lumbar, aumenta después del ejercicio corporal, debido a que ha tenido lugar una mezcla más perfecta con el LCR cerebral cuya concentración en 5-hidroxi-indoles es más elevada.

Existen pruebas<sup>73</sup> de que en pacientes psicóticos, la excreción urinaria de 5-HIAA era mucho mayor durante la fase maníaca que durante la fase depresiva.

Roos y Sjoström<sup>82</sup> al repetir el experimento de Dencker y col.<sup>80</sup> no hallaron que los niveles de 5-HIAA fuesen más bajos en el LCR de los enfermos depresivos.

Se planteó la hipótesis de que la depresión estaba más relacionada con una deficiencia de serotonina en cerebro, que con la deficiencia de catecolaminas en el mismo. Así pues, la acción de un agente que causara una depleción de la serotonina cerebral, sería la de agravar los síntomas depresivos. Sin embargo, según han mostrado Praag y col.<sup>83</sup> la *p*-cloro-*N*-metilamfetamina tiene un acusado efecto antidepresivo, lo cual viene a apoyar la hipótesis catecolaminica, dada la liberación de NE que este compuesto comporta.

Los experimentos de Rubin<sup>84</sup> que muestran un aumento de la quinurenina en pacientes maníaco-depresivos a los que se había inyectado triptófano marcado radiactivamente, indican claramente una mayor actividad de la triptofanopirrolasa en los mismos. (La quinurenina es un metabolito del triptófano que se produce por una oxidación catalizada por una oxidasa hepática que se denomina triptofanopirrolasa.) Por otra parte se sabe que la triptofanopirrolasa se activa por medio de los corticosteroides<sup>85</sup> por lo que los niveles plasmáticos de corticosteroides aumentan generalmente en la depresión. Es por ello, que Shah y col.<sup>86</sup> encontraron que en las ratas tratadas con cortisona, al ser alimentadas con triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) no se lograra aumentar el nivel de serotonina cerebral. Se ha demostrado también que después de la administración de triptófano por vía oral la excreción de quinurenina es proporcional a la actividad de la triptofanopirrolasa hepática.<sup>85</sup> Usando esta prueba, Curzon<sup>87</sup> encontró un aumento significativo de la excreción de quinurenina en pacientes con depresión endógena. Podríamos mencionar también, que la actividad de la triptofanopirrolasa se incrementa con los contraceptivos administrados por vía oral<sup>88</sup> por lo que se han observado con cierta frecuencia, estados de ánimo de tipo depresivo en mujeres que toman dichos productos.<sup>89, 90</sup>

En conclusión, aunque los cambios existentes en cuanto a concentración y a metabolismo de la serotonina y de otras indolaminas, señalan su posible implicación en los trastornos afectivos, sin embargo, su correlación exacta con una u otra fase del estado de ánimo (manía-depresión) no está del todo clara, a excepción del aumento en la actividad de la triptofanopirrolasa que se observa en los estados depresivos debido a un aumento de la actividad adrenocortical. Por otra parte, el hecho de si la eficacia terapéutica del triptófano en la depresión, es debida o no a la compensación de la deficiencia de triptamina en cerebro, debe quedar pendiente, en tanto no se conozca más a fondo la función neurofisiológica de la triptamina.

## II. EL METABOLISMO MINERAL Y DEL AGUA EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Mediante el empleo de isótopos radiactivos se ha podido estudiar la distribución de los electrolitos y del agua en los trastornos afectivos. Así se ha comprobado que el sodio se distribuye en tres compartimentos distintos en el organismo: sodio extracelular, sodio intracelular y sodio de los huesos. Cuando se administra una dosis de sodio radiactivo, se mezcla completamente en menos de 24 horas con el sodio extracelular e intracelular pero sólo con una cuarta parte del sodio de los huesos. El pool de sodio con el que se mezclan los isótopos, se llama sodio intercambiable. La diferencia entre el sodio intercambiable de 24 horas y el sodio extracelular es llamado sodio residual, el cual estará formado por el sodio intracelular que corresponderá a las tres cuartas partes del sodio residual, y por la porción más móvil del sodio de los huesos.

En un estudio efectuado en pacientes depresivos, Gibbons<sup>91</sup> halló que la cantidad de sodio intercambiable de 24 horas, disminuía con la recuperación clínica de los mismos, mientras que no se observaron cambios en los pacientes que no mejoraron con el tratamiento. Este aumento de sodio intercambiable en los pacientes depresivos, ha sido confirmado en trabajos más recientes.<sup>92</sup>

Un aumento del sodio intercambiable, puede deberse tanto a una retención de sodio en el líquido intracelular como en la extracelular. No obstante, los datos de Coppen y sus col.<sup>93, 94</sup> sugieren que dicho aumento es por lo menos en parte intracelular, ya que existe un aumento de sodio residual en los pacientes depresivos estudiados.

Coppen y Shaw<sup>93</sup> por una parte y Gibbons por otra<sup>91</sup> no encontraron ningún cambio en el potasio total intercambiable de los enfermos depresivos, efectuando las medicaciones durante la enfermedad y una vez recuperados. No obstante en trabajos más recientes Bunney y col.<sup>93</sup> hallaron una depleción del potasio total en los enfermos depresivos, normalizando los valores con la recuperación de los pacientes.

El aumento del sodio intracelular y la posible disminución del potasio intracelular, van en el sentido de los gradientes de concentración, indicando un aumento de la permeabilidad de la membrana, lo cual implica una menor eficiencia de la bomba de sodio. Coppen<sup>95</sup> halló que se producía un retraso en el transporte de sodio radiactivo desde el plasma al LCR, en los pacientes depresivos en comparación con otro tipo de enfermos, normalizándose los valores con la recuperación clínica de tales pacientes. Dichos resultados, son más compatibles con una disminución en la permeabilidad de la membrana.

Carroll y col.<sup>96</sup> repitiendo el experimento de Coppen, hallaron similares resultados.

A causa de las alteraciones antes mencionadas, en cuanto a la distribución de los iones sodio y potasio, tanto los potenciales de reposo como los

potenciales de acción de las células del SNC, se ven disminuidos en los estados depresivos.<sup>97</sup>

Los cambios electrolíticos en los trastornos afectivos, tiene especial interés en relación con las sales de litio en el tratamiento de los estados maníacos. Así en los tratamientos con litio, se produce un aumento en la diuresis de sodio, potasio y agua durante el primer día, seguido por una disminución en la excreción durante los días siguientes, hasta alcanzar los valores normales.<sup>98-100</sup>

Otros autores<sup>101</sup> señalan no haber observado cambios en los electrolitos del suero, durante tratamientos prolongados con litio.

Se ha hallado también<sup>102, 103</sup> que en el tratamiento con sales de litio la recuperación clínica va acompañada de un aumento del agua total e intracelular, así como también del sodio intercambiable de 24 horas.

Se ha descrito también<sup>104, 105</sup> que en los trastornos afectivos existen cambios que afectan a los iones bivalentes, detectándose tanto en el plasma como en la orina. Así en pacientes en tratamiento con litio, se les ha observado un aumento del nivel de magnesio en suero.<sup>106</sup>

En estados de hiperactividad o de insuficiencia adrenocortical, se han observado cambios electrolíticos similares a los hallados en los trastornos afectivos.<sup>107, 108</sup> Existirá pues una conexión, entre los cambios de actividad adrenocortical y los trastornos afectivos. Es ya conocido, que el metabolismo mineral está regulado por hormonas de la corteza adrenal y del lóbulo posterior de la hipófisis, y probablemente también, a través de dichas hormonas, por los centros vegetativos del diencéfalo. En este sentido pues, el metabolismo mineral puede también conectarse con las aminas transmisoras cerebrales.

### III. EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

La disminución de la tolerancia a la glucosa fue una de las primeras alteraciones bioquímicas descritas, no sólo en los trastornos afectivos, sino también en otras enfermedades mentales. Con la administración de glucosa por vía endovenosa, se elimina el factor variable de la absorción, no obstante en la interpretación de la curva de azúcar en sangre, debe darse un lapso de tiempo de 25 minutos como mínimo que permitan una completa difusión de la glucosa y evitar los posibles errores que se derivan de la interpretación de la primera parte de la curva, tal como señalan Ikkos y Luft.<sup>109</sup> El descenso de la curva de azúcar en sangre, indican a partir de entonces la tasa de utilización de glucosa. Empleando pues dicha técnica, Pryce<sup>110, 111</sup> halló una significativa disminución de la tolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes depresivos, en los que se controló las influencias debidas a la edad, peso, nutrición y en especial la ingestión de hidratos de carbono.



Utilizando la administración endovenosa, Mueller y col.<sup>112</sup> estudiaron la tolerancia a la glucosa de una serie de pacientes con diversos tipos de depresión, encontrando una menor utilización de la glucosa en depresiones endógenas y en las fases depresivas de la psicosis maniaco-depresiva, mientras que en los pacientes con depresión neurótica, mostraban valores normales. Con la recuperación clínica, la tasa de utilización de glucosa volvía a sus valores normales.

La menor tolerancia a la glucosa que hallamos en la depresión, es probablemente el resultado de una alteración hormonal. De entre las hormonas reguladoras de la homeostasis de los hidratos de carbono, sabemos que los corticosteroides se hallan en elevada proporción durante la depresión. Dicho aumento, no es lo suficientemente importante desde el punto de vista cuantitativo para explicar las disminuciones observadas en cuanto a utilización de la glucosa,<sup>113</sup> por lo que otras hormonas tales como por ejemplo los estrógenos deben estar implicadas también en ello.<sup>114</sup> Otros autores señalan también un aumento de la utilización de glucosa, en la recuperación de pacientes depresivos tratados con IMAO.<sup>115-117</sup>

El porcentaje de hidratos de carbono en la dieta, influye notablemente en la tolerancia a la glucosa, así, una alimentación rica en carbohidratos sitúa la tolerancia a la glucosa en valores superiores a los normales. Ésta podría ser la causa de que Herzberg y col.<sup>118</sup> no hallaran alteraciones en la tolerancia a la glucosa de una serie de pacientes depresivos a los que se les suministraba un suplemento de 6 onzas de glucosa, durante los dos días anteriores a la prueba.

No obstante, tanto Pryce<sup>111</sup> como Mueller y col.<sup>112</sup> hallan resultados que contradicen a los de Herzberg.

Así pues, al comparar el grupo de pacientes depresivos con el grupo control, resultará conveniente mantenerlos durante unos días antes de la prueba, sometidos a una dieta pobre en hidratos de carbono.

Heninger y Mueller<sup>119</sup> miden la tolerancia a la glucosa en una serie de pacientes maníacos, antes y después de un tratamiento con litio de dos semanas de duración. Después del tratamiento, los niveles de insulina en suero eran mayores, y la utilización de la glucosa había descendido. Dichos cambios eran mucho menores o incluso no se daban en los pacientes que no respondían al tratamiento, no pudiendo por tanto atribuir dicho efecto al litio «per se». Dichos hallazgos tienen un particular interés, ya que demuestran cambios diametralmente opuestos en las fases maníaca y depresiva de las psicosis.

#### IV. SISTEMA ENDOCRINO Y TRASTORNOS AFECTIVOS

La literatura acerca de la influencia del sistema endocrino, y especialmente de la corteza adrenal en los trastornos afectivos, es tan amplia, que su revisión formaría por sí misma un trabajo tan extenso como el presente, por

ello remitimos al lector a otras revisiones ya efectuadas<sup>107, 108, 120, 121</sup> y nos limitaremos a efectuar una breve revisión de los últimos hallazgos.

Existen numerosas pruebas que presentan el aumento de la actividad adrenocortical como una respuesta inespecífica del disturbio emocional y el stress mental. Dicha respuesta se ha observado tanto en las fases depresivas como en las maníacas de las psicosis,<sup>122</sup> en la esquizofrenia,<sup>123</sup> neurosis de ansiedad<sup>124</sup> e incluso en otros estados asociados con el stress emocional.<sup>125-127</sup>

Se ha centrado principalmente la atención en la concentración de los 17-hidrocorticosteroides (17-OHCS) y sus metabolitos tanto en el plasma como en la orina.

Por lo que hace referencia a la secreción de mineralcorticoides en los trastornos afectivos, a pesar de ser un aspecto todavía poco conocido, sin embargo se han descrito aumentos en la excreción de aldosterona durante la terapia de la manía con litio.<sup>128</sup>

La respuesta de la corteza adrenal al stress de la psicosis, puede venir enmascarada por otros tipos de stress que concurren en el paciente, tales como: reclusión hospitalaria,<sup>121, 129</sup> vigilancia psiquiátrica,<sup>130</sup> psicoterapias<sup>131</sup> u otros hechos capaces de provocar una «crisis» en el mismo.<sup>132</sup> Un hecho que resulta de particular importancia en la valoración de los esteroides, es de que sus niveles tanto plasmáticos como en orina, están sometidos a una variación rítmica durante el día, presentando los máximos niveles durante la mañana, y los mínimos durante las horas de sueño. Según algunos autores, los pacientes depresivos<sup>133-134</sup> o los maníacos<sup>135</sup> difieren de los grupos controles, precisamente por no presentar dicho declive entre los valores matutinos y vespertinos, o en todo caso presentarlo de manera muy atenuada. Otros, por el contrario, encuentran en sus pacientes una variación mucho más marcada.<sup>136, 137</sup>

Así pues, dada la naturaleza extrínseca de muchos de estos factores, los estudios longitudinales de pacientes con oscilaciones periódicas del estado de ánimo, presentan un especial interés. Así se citan casos en que la excreción urinaria de 17-cetosteroides aumentaba durante las fases depresivas y disminuía en las maníacas.<sup>138</sup> En casos similares, la excreción de 17-OHCS era también baja en los días de hipomanía, y alta en los de depresión.<sup>139</sup>

En otros trabajos<sup>83, 140, 141</sup> los niveles plasmáticos de 17-OHCS y cortisol son francamente altos durante las fases depresivas, volviendo a la normalidad en las fases hipomaníacas, aunque existen citas que señalan un nivel alto de cortisol plasmático en hipomanías.<sup>135</sup>

Bunney y col.<sup>143</sup> efectuaron un estudio longitudinal de la excreción de 17-OHCS en un grupo de pacientes depresivos, muchos de ellos con intentos de suicidio en su historial, siendo en éstos la tasa de corticoides especialmente alta. En seis de estos pacientes, que llegaron al suicidio, la excreción de corticoides había sido alta durante mucho tiempo, y de manera muy especial, durante los diez últimos días.

Fullerton y col.<sup>143</sup> encontraron que los niveles de 17-OHCS en orina y suero, eran altos en los casos de depresión psicótica, mientras que se mantenían dentro de los límites normales en las depresiones reactivas.

Sachar y col.<sup>144</sup> midieron la tasa de producción de cortisol en pacientes depresivos, mediante el empleo de isótopos radiactivos, y midiendo la radiactividad de sus tres principales metabolitos en orina: tetrahidrocortisona, tetrahidrocortisol y alotetrahidrocortisol. En 9 de los 16 pacientes estudiados se hallaron producciones de cortisol elevadas durante la enfermedad, con retorno a los valores normales en la recuperación.

Mendels<sup>145</sup> habla de la posibilidad de que la depresión produzca cambios cualitativos en el catabolismo, al encontrar un aumento tanto absoluto como relativo de los 11-oxi-17-cetosteroides en la orina de enfermos depresivos, recordando los valores normales al recuperarse clínicamente.

Por lo que a los glucocorticoides se refiere, no se ha encontrado que los trastornos afectivos cambien de manera significativa su nivel plasmático o excreción urinaria, no existiendo comparación posible con los cambios que se presentan en las enfermedades de Addison o de Cushing.<sup>135, 146-148</sup>

Debemos señalar por último, que los trastornos de tipo endocrino suelen ir acompañados de cambios en los estados de ánimo, alcanzando incluso en ciertos casos una intensidad de tipo psicótico, pero es evidente que el abordar el estudio de dichas enfermedades rebasa por completo los límites del presente artículo.

## CONCLUSIONES

Algunos de los cambios bioquímicos observados en el curso de los trastornos maniaco-depresivos parecen ser consecuencia del stress, en especial los relacionados con la actividad adrenocortical. En relación directa con la misma, están los cambios de actividad de la enzima triptófanopirrolasa, que explican por lo menos en parte algunos de los cambios en el metabolismo indólico y en la síntesis de la serotonina mencionados anteriormente.

No está del todo claro todavía, que los cambios en el metabolismo del agua, minerales e hidratos de carbono, se deban también al stress, aunque el hecho de que el sodio residual aumente tanto en la depresión como en la manía, apoyan dicha hipótesis. Sin embargo, si el stress es realmente el responsable de tales cambios metabólicos, éstos dependerán también de las hormonas adrenocorticales entre otros factores.

En cuanto a la hipótesis catecolamínica de los trastornos afectivos, existen una gran cantidad de pruebas indirectas en su favor, especialmente de tipo farmacológico, y si bien es cierto que existen datos contradictorios según hemos ya comentado a lo largo del trabajo, dichas contradicciones son más aparentes que reales. En cualquier caso, la hipótesis catecolamínica proporciona unas correlaciones satisfactorias entre datos bioquímicos y los síntomas antagónicos de manía y depresión, correlación que no resulta tan clara en ninguno de los otros cambios bioquímicos estudiados.

Así pues, la hipótesis catecolamínica ha demostrado ser una fructífera

hipótesis de trabajo que sin duda servirá en un futuro, no tan sólo en el aspecto meramente experimental, sino que incluso puede contribuir a mejorar y ampliar las posibilidades terapéuticas en el difícil terreno de las enfermedades mentales.

#### RESUMEN

El presente trabajo consiste en una puesta al día de los conocimientos bioquímicos en relación con los trastornos afectivos y en especial de la psicosis maniaco-depresiva. En el mismo, se revisan diversas hipótesis tales como la catecolamínica, la indólica, la del metabolismo mineral y del agua, la del metabolismo de los hidratos de carbono, así como diversos aspectos endocrinológicos que se suponen relacionados con dicho tipo de psicosis. Se revisan pruebas tanto de tipo farmacológico como psicológico y clínico. De todas las hipótesis aportadas, es la catecolamínica la que se ve más apoyada tanto por los resultados experimentales como por los clínicos.

#### RÉSUMÉ

Ce travail consiste en une mise à jour des connaissances biochimiques relatifs aux perturbations affectives tout spécialement de la psychose maniaco dépressive. On y révisé certaines hypothèses comme la catécholaminique, l'indolique, celle du métabolisme minéral et celui de l'eau, celle du métabolisme des hydrates de carbone, ainsi que différents aspects endocrinologiques q'on suppose en rapport avec ce type de psychose. On y révisé des expériences aussi bien de type pharmacologique que psychologiques et cliniques. De toutes les hypothèses envisagées, c'est celle de la catécholamine qui semble la mieux renforcée aussi bien par les résultats expérimentaux que par les cliniques.

#### SUMMARY

The present work puts up to date a number of the biochemical knowledge relating to affective disorders and specially referring the manic-depressive psychoses. In same, several different hypothesis are revised, such as catecholaminic, indolic, mineral and water metabolism, carbohydrates metabolism, as well as different endocrinological aspects which are supposed to be related with this kind of psychoses. This revisions are carried on the essays and experiences focussed on pharmacological, psychological and clinical aspects. The catecholaminic hypothesis appear to be the most consistent, so much from the experimental results as for the clinical evidence.

## BIBLIOGRAFIA

1. SCHILDKRAUT, J. J.: «The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence». *Amer. J. Psychiat.*, 122:509 (1965).
2. BUNNEY, W. E., Jr. y DAVIS, J. M.: «Norepinephrine in depressive reactions, a review». *Arch. Gen. Psychiat.*, 13:483-494 (1965).
3. FUNKESTEIN, D. H.: «Norepinephrinelike and epinephrinelike substances in relation to human behavior». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 124:58 (1956).
4. FURKENSTEIN, D. H. y MEADE, L. W.: «Norepinephrine-like and epinephrine-like substances and the elevation of blood pressure during acute stress». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 139:380 (1954).
5. WEIL-MALHERBE, H.: *Handbook of Neurochemistry*, Vol. VII. Ed. Abel Lajtha. Plenum Press. New York-London, 1972.
6. CARLSSON, A., LINDQVIST, M. y MAGNUSSON, T.: «3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists». *Nature*, 180:1200 (1957).
7. DEWHURST, W. G.: «Cerebral amines and behavior». *Lancet*, II:514-515 (1968).
8. ANDEN, N. E., JUKES, M. G. M. y LUNDBERG, A.: «Spinal reflexes and monoamine liberation». *Nature*, 202:1222 (1964).
9. SEIDEN, L. S. y PETERSON, D. D.: «Reversal of the reserpine-induced suppression of the conditioned avoidance response by L-dopa: correlation of behavioral and biochemical differences in two strains of mice». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 159:422-428 (1968).
10. SCHEEL-KRUGER, J. y RANDRUP, A.: «Stereotype hyperactive behavior preceded by dopamine in the absence of noradrenaline». *Life sci.*, 6:1389-1398 (1967).
11. JORI, A., CARRARA, M. C. y GARATTINI, S.: «Importance of noradrenaline synthesis for the interaction between desipramine and reserpine». *J. Pharm. Pharmac.*, 18:619 (1966).
12. SEIDEN, L. S. y PETERSON, D. D.: «Blockade of L-dopa reversal of reserpine-induced conditioned avoidance response suppression by disulfiram». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 163:84 (1968).
13. EVERETT, G. M.: *Some electrophysiological and biochemical correlates of motor activity and aggressive behavior*. Neuropsychopharmacology (E. Röthlin, ed.), Vol. 2, p. 479, Elsevier, Amsterdam, 1961.
14. MCGEER, P. L., MCGEER, E. G. y WADA, J. A.: «Central aromatic amine levels and behavior. II. Serotonin and catecholamine levels in various cat brain areas following administration of psychoactive drugs or amine precursors». *Arch. Neurol.* 9:81, (1963).
15. WADA, J. A. y MCGEER, E. G.: «Central aromatic amines and behavior. III. Correlative analysis of conditioned approach behavior and brain levels of serotonin and catecholamines in monkeys». *Arch. Neurol.*, 14:129-142 (1966).
16. BOGDANSKI, D. F., WEISSBACH, H. y UDENFRIEND, S.: «Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 122:182 (1958).
17. MATUSSEK, N.: «Wirkung von 5-hydroxytryptophan auf zentrale adrenerge Erregungen». *Naturwiss.*, 52:85 (1965).
18. SHIMZU, A., HISHIKAWA, Y., MATSUMOTO, K. y KANEKO, Z.: «Electroencephalographic studies on the action of monoamine oxidase inhibitor». *Psychopharmacol.*, 6:368-387 (1964).
19. SPECTOR, S., SJOERDMSMA, A. y UNDERFRIEND, S.: «Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 147:86 (1965).
20. MOORE, K. E. y RECH, R. H.: «Reversal of alpha-methyl-tyrosine-in-amphetamine». *J. Pharm. Pharmac.*, 19:405 (1967).
21. MOORE, K. E.: «Behavioral effects of alpha-methyl-tyrosine administered in the diets of mice pretreated with monoamine oxidase inhibitor». *J. Pharm. Pharmac.*, 20:656 (1968).
22. STEVENS, D. A., RESNICK, O. y KRUS, D. M.: «The effects of p-chlorophenylalanine, a depletor of brain serotonin, on behavior. I. Facilitation of discrimination learning». *Life Sci.*, 6:2215-2220 (1967).
23. TRENDELENBURG, U., MUSKUS, A., FLEMING, W. W. y ALONSO DE LA SIERRA, B. G.: «Modification by reserpine of the action of sympathomimetic amines in spinal cats; a classification of sympathomimetic amines». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 138:170, (1962).
24. STEIN, L.: «Self-stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine». *Fed. Proc.*, 23:836-850 (1964).

25. WEISSMAN, A., KOE, B. K. y TENEN, S. S.: «Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 151:339-352 (1966).
26. HANSON, L. C. F.: «Biochemical and behavioural effects of tyrosine hydroxylase inhibition». *Psychopharmacol.*, 11:8-17 (1967).
27. FUXE, K., GROBECKER, H. y JONSSON, J.: «The effect of beta-phenylethylamine on central and peripheral monoamine-containing neurons». *Europ. J. Pharmacol.*, 2:202 (1967/68).
28. MUSCHOLL, E.: «Indirectly acting sympathomimetic amines». *Pharmacol. Rev.*, 18: 551-559 (1966).
29. THITHAPANDHA, A. y MALING, H. M.: «The nature of the central actions of caffeine and theophylline». *Fed. Proc.*, 27:273 (1968).
30. JOUVET, M., BOBILLIER, P., PUJOL, J. F. y RENAULT, J.: «Effets des lésions du système du raphé sur le sommeil et la serotonine cérébrale». *Compt. Rend. Soc. Biol.* 160: 2343 (1967).
31. DELORME, F., FROMENT, J. L. y JOUVET, M.: «Suppression du sommeil par la p-chloro-métamphétamine et la p-chlorophenylalanine». *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 160:2347 (1967).
32. DELORME, F.: *Monoamines et sommeil. Etude polygraphique, neuropharmacologique et histochimique des états de sommeil chez le chat*. These Médecine, Lyon, 1966.
33. DUSAN-PEYRETHON, D., PEYRETHON, J. y JOUVET, M.: «Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par alfa-méthyl-dopa». *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 162:116 (1968).
34. TORDA, C.: «Effect of changes of brain norepinephrine content on sleep cycle in rat». *Brain Res.*, 10:200 (1968).
35. MATSUMOTO, J. y JOUVET, M.: «Effets de reserpine, DOPA et 5-HTP sur les deux états de sommeil». *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 158:2137-2140 (1964).
36. PUJOL, J. F., MOURET, J., JOUVET, M. y GLOWINSKI, J.: «Increased turnover of cerebral norepinephrine during rebound of paradoxical sleep in the rat». *Science*, 159:112-114 (1968).
37. GESSA, G. L., SPANO, P. F., VARGIU, L., CRABAI, F., TAGLIAMONTE, A. y MAMELLI, L.: «Effect of 1,4-butanediol and other butyric acid congeners on brain catecholamines». *Life Sci.*, 7:289 (1968).
38. RIZZOLI, A. A., AGOSTI, S. y GALZIGNA, L.: «Interaction between cerebral amines and 4-hydroxybutyrate in the induction of sleep». *J. Pharm. Pharmacol.*, 21:465-466 (1969).
39. BUNNEY, W. E., JR., DAVIS, J. M.: «Norepinephrine in depressive reactions, a review». *Arch. Gen. Psychiat.*, 13:483-494 (1965).
40. CARLSSON, A., FUXE, K. y UNGERSTEDT, U.: «The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons». *J. Pharm. Pharmacol.*, 20:150 (1968).
41. FUXE, K. y UNGERSTEDT, U.: «Histochemical studies on the effect of (+)-amphetamine, drugs of the imipramine group and tryptamine on central catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons after intraventricular injection of catecholamines and 5-hydroxytryptamine». *Europ. J. Pharmacol.*, 4:135-144 (1968).
42. CARLSSON, A., FUXE, K., HAMBERGER, B. y LINDQVIST, M.: «Biochemical and histochemical studies on the effects of imipramine-like drugs and (+)-amphetamine on central and peripheral catecholamine neurons». *Acta Physiol. Scand.*, 67:481-497 (1966).
43. SCHILDKRAUT, J. J., KLERMAN, G. L., HAMMOND, R. y FRIEND, D. G.: «Excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA) in depressed patients treated with antidepressant drugs». *J. Psychiat. Res.*, 2:257 (1964).
44. SCHILDKRAUT, J. J., GORDON, E. K. y DURELL, J.: «Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine». *J. Psychiat. Res.*, 3:213-228 (1965).
45. CARLSSON, A. y WALDECK, B.: «Different mechanisms of drug-induced release of noradrenaline and its congeners alfa-methyl-noradrenaline and metaraminol». *Europ. J. Pharmacol.*, 4:165-168 (1968).
46. KATZ, R. I., CHASE, T. N. y KOPIN, I. J.: «Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices». *Science*, 162:466-467 (1968).
47. MATUSSEK, N. y LINSMAYER, M.: «The effect of lithium and amphetamine on desmethylimipramine-R04-1284 induced motor hyperactivity». *Life Sci.*, 7:371-375 (1968).
48. COLBURN, R. W., GOODWIN, F. K., BUUNNEY, W. E., JR., y DAVIS, J. M.: «Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes». *Nature*, 215:1395-1397 (1967).
49. SCHILDKRAUT, J. J., SCHANBERG, S. M. y KOPIN, I. J.: «The effect of lithium ion on H<sup>3</sup>-norepinephrine metabolism in brain». *Life Sci.*, 5:1479-1483 (1966).

50. MEIER, M. J. y MARTIN, W. E.: «Intellectual changes associated with levodopa therapy». *J. Amér. Med. Assoc.*, 213:465-466 (1970).
51. GODWIN-AUSTEN, R. B., TOMLISON, E. B., FREARS, C. C. y KOK, H. W.: «Effects of L-dopa in Parkinson's disease». *Lancet II*: 165-168 (1969).
52. WAGSHUL, A. M. y DAROFF, R. B.: «Depression during L-dopa treatment». *Lancet II*: 592 (1969).
53. CELESIA, G. G. y BARR, A. N.: «Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy». *Arch. Neurol.*, 23:193-200 (1970).
54. JENKINS, R. B. y GROH, R. H.: «Mental symptoms in parkinsonian patients treated with L-dopa». *Lancet II*: 177 (1970).
55. JENKINS, R. B. y GROH, R. H.: «Psychic effects in patients treated with levodopa». *J. Amér. Med. Assoc.*, 212:2265 (1970).
56. BUNNEY, W. E., Jr.; JAOWSKY, D. S., GOODWIN, F. K., DAVIS, J. M., BRODIE, H. K. H., MURPHY, D. L. y CHASE, T. N.: «Effect of L-dopa on depression». *Lancet I*: 885-886 (1969).
57. BUNNEY, W. E., Jr.; MURPHY, D. L., BRODIE, H. K. H. y GOODWIN, F. K.: «L-dopa in depressed patients». *Lancet I*: 352 (1970).
58. GOODWIN, F. K., BRODIE, H. K. H., MURPHY, D. L. y BUNNEY, W. E., Jr.: «Administration of a peripheral decarboxylase inhibitor with L-dopa to depressed patients». *Lancet I*: 908-911 (1970).
59. ABDULLA, Y. H. y HAMADAH, K.: «3,5-Cyclic adenosine monophosphate in depression and mania». *Lancet I*: 378-381 (1970).
60. RAMSDEN, E. N.: «Cyclic AMP in depression and mania». *Lancet II*: 108, (1970).
61. SOMMERVILLE, A. R., RABOUHANS, M. L. y SMITH, A. A.: «Adenosine 3,5-cyclic monophosphate phosphodiesterase: kinetic and inhibitor studies». *Biochem. J.*, 120:11P (1970).
62. PAUL, M. I., DIFIZION, B. R., PAUK, G. L. y JANOWSKY, D. S.: «Urinary adenosine 3,5-monophosphate excretion in affective disorders». *Amer. J. Psychiat.*, 126:1493-1497 (1970).
63. WEIL-MALHERBE, H.: «The effect of convulsive therapy on plasma adrenaline and noradrenaline». *J. Mental Sci.*, 101:156-162 (1955).
64. HAVENS, L. L., ZILELI, M. S., DI MASCO, A., BOLING, L. y GOLDFIEN, A.: «Changes in catecholamine response to successive electric convulsive treatments». *J. Mental Sci.*, 105:821-829 (1959).
65. SOURKES, T. L.: *In Chemical pathology of the Nervous System*. (J. Folch-Pied), pp. 611-616, Pergamon Press, New York, 1961.
66. KEY, S. S., JAVOY, F., THIERRY, A. M., JULOU, L. y GLOWINSKI, J.: «A sustained effect of electroconvulsive shock on the turnover of norepinephrine in the central nervous system of the rat». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 58:1249-1254 (1967).
67. ENGEL, J., HANSON, L. C. F., ROOS, B. E. y STROMBERGSSON, L. E.: «Effect of electroshock on dopamine metabolism in rat brain». *Psychopharmacol.*, 13:140-144 (1968).
68. KLIERMAN, G. L., SCHILDKRAUT, J. J., HASINBSRH, L. L., GREENBLATT, M. y FRIEND, D. G.: «Clinical experience with dihydroxyphenylalanine (dopa) in depression». *J. Psychiat. Res.*, 1:289 (1963).
69. PARE, C. M. B. y SANDLER, M.: «A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 22:247-251 (1959).
70. TURNER, W. J. y MERLIS, S.: «A clinical trial of pargyline and dopa in psychotic subjects». *Diseases Nervous System*, 25:538-541 (1964).
71. MATUSSEK, N., POHLMEIER, H. y RUTHER, E.: «Die Wirkung von Dopa auf gehemmte Depressionen». *Klin. Woch.*, 44:727 (1966).
72. INGVARSSON, C. G.: «Orientierende klinische Versuche zur Wirkung des Dioxiphyphenylalanins (l-dopa) bei endogener Depression». *Arzneimittelforsch.*, 15:849-852 (1965).
73. STROM-OLSEN, R. y WEIL-MALHERBE, H.: «Humoral changes in manic depressive psychosis with particular reference to the excretion of catecholamines in urine». *J. Mental Sci.*, 104:696-704 (1958).
74. SHINFUKU, N., OMURA, M. y KAYANO, M.: «Catecholamines excretion in manic depressive psychosis». *Yonago Acta Med.*, 5:109-114 (1961).
75. BUNNEY, W. E., Jr.; DAVIS, G. M., WEIL-MALHERBE, H. y SMITH, E. R. B.: «Biochemical changes in psychotic depression». *Arch. Gen. Psychiat.*, 16:448-460 (1967).
76. RUBIN, R. T., YOUNG, W. M. y CLARK, B. R.: «17-Hydroxycorticosteroid and vanillylmandelic acid excretion in a rapidly cycling manic-depressive». *Psychosomat. Med.*, 30:162-171 (1968).

77. MAAS, J. W. y LANDIS, D. H.: «In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 163:147 (1968).
78. MAAS, J. W., FAWCETT, J. y DEKIRMENJIAN, H.: «3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycon (MHPG) excretion in depressive states. A pilot study». *Arch. Gen. Psychiatr.*, 19: 129 (1968).
79. ASHCROFT, G. W., CRAWFORD, T. B. B., ECCLESTON, D., SHARMAN, D. F., MAC DOUGALL, F. J., STANTON, J. B. y BINNS, J. K.: «5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases». *Lancet II*: 1049 (1966).
80. DENCKER, S. J., MALMU, U., ROSS, B. E. y WERDINIUS, B.: «Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania». *J. Neurochem.*, 13:1545 (1966).
81. FOTHERBY, K., ASHCROFT, G. W., AFFLECK, J. W. y FORREST, A. D.: «Studies on sodium transfer and 5-hydroxyindoles in depressive illness». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 26:71-73 (1963).
82. ROOS, B. E. y SJÖSTRÖM, R.: «5-hydroxyindoleacetic acid (and homovanillic acid) levels in the cerebrospinal fluid after probenecid application in patients with manic-depressive psychosis». *Pharmacol. Clin.*, 1:153-155 (1969).
83. VAN PRAAG, H. M., KORF, J., VAN WOUDEBERG, F. y KITS, T. P.: «Influencing the human indoleamine metabolism by means of a chlorinated amphetamine derivative with antidepressive action (p-chloro-N-methylamphetamine)». *Psychopharmacologia*, 13:145-160 (1968).
84. RUBIN, R. T.: «Adrenal cortical activity changes in manic-depressive illness. Influence on intermediary metabolism of tryptophan». *Arch. Gen. Psychiatr.*, 17:671-679 (1967).
85. ALTMAN, K. y GREENGARD, O.: «Tryptophan pyrrolase induced in human liver by hydrocortisone: effect on excretion of kynurenine». *Science*, 151:332-333 (1966).
86. SHAH, N. S., STEVENS, S. y HIMWICH, H. E.: «Effect of chronic administration of cortisone on the tryptophan induced changes in amine levels in the rat brain». *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 171:285 (1968).
87. CURZON, G.: «Tryptophan pyrrolase-abiochemical factor in depressive illness?». *Brit. J. Psychiatr.*, 115:1367-1374 (1969).
88. ROSE, D. P.: «Oral contraceptives and depression». *Lancet II*: 321 (1969).
89. GRANT, E. C. G. y PRYSE-DAVIES, J.: «Effect of oral contraceptives on depressive mood and on endometrial monoamine oxidase and phosphatases». *Brit. Med. J.*, 3:777-780 (1969).
90. LEWIS, A. y HODHUGH, M.: «An evaluation of depression as a side effect of oral contraceptives». *Brit. J. Psychiatr.*, 115:697-701 (1969).
91. GIBBONS, J. L.: «Total body sodium and potassium in depressive illness». *Clin. Sci.*, 19:133 (1960).
92. ANNUAL REPORT, Mental Health Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Vol. I, 35, 1968.
93. COPPEN, A. y SHAW, D. M.: «Mineral metabolism in melancholia». *Brit. Med. J.*, II:1439 (1963).
94. COPPEN, A., SHAW, D. M., MALLESON, A. y COSTAIN, R.: «Mineral metabolism in mania». *Brit. Med. J.*, I:71-75-966).
95. COPPEN, A. J.: «Abnormality of the blood-cerebrospinal fluid barrier of patients suffering from a depressive illness». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 23:156 (1960).
96. CARROLL, B. J., STEVENS, L., PÉPE, R. A. y DAVIES, B.: «Sodium transfer from plasma to CSF in severe depressive illness». *Arch. Gen. Psychiatr.*, 21:77-81 (1969).
97. SHAW, D. M. y COPPEN, A.: «Potassium and water distribution in depression». *Brit. J. Psychiatr.*, 112:269-276 (1966).
98. MURPHY, D. L., GOODWIN, F. K. y BUNNEY, W. E., Jr.: «Potassium, sodium and aldosterone in manic-depressive patients: changes in relation to clinical state and lithium administration. NIHM Workshop on Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive illness. Williamsburg, Va., april 1969.
99. BAER, L., PLATMAN, S. y FIEVE, R.: «Aldosterone-dependent component of lithium metabolism and the effect of lithium on fluid and electrolyte balance. NIHM Workshop on Recent Advances in the Psychology of the Depressive Illness. Williamsburg, Va., abril 1969.
100. HULLIN, R. P., SWINSCOE, J. C., McDONALD, R. y DRANSFIELD, G. A.: «Metabolic balance



- studies on the effect of lithium salts in manic-depressive psychosis». *Brit. J. Psychiat.*, 114:1561-1574 (1968).
101. JOHNSON, G., MACCARIO, M., GERSHON, S. y KOREIN, J.: «The effect of lithium on electroencephalogram, behavior and serum electrolytes». *J. Nerv. Ment. Dis.* 151:273-289 (1970).
  102. MANGONI, A., ANDREOLI, V., CABIBBE, F. y MANDELLI, V.: *Body fluids distribution in manic and depressed patients treated with lithium carbonate*. Abst. 2end Intern. Meetg. Intern. Soc. Neurochem. Milán, p. 279, 1969.
  103. BAER, L., DURELL, J., BUNNEY, W. E., Jr.; LEVY, B. S., MURPHY, D. L., GREENSPAN, K. y CARDON, P. V.: «Sodium balance and distribution in lithium carbonate therapy». *Arch. Gen. Psychiat.*, 22:40-44 (1970).
  104. CADE, J. F. J.: «A significant elevation of plasma magnesium levels in schizophrenia and depressive states». *Med. J. Austral.* 1:195-196 (1964).
  105. FLACH, F. F.: «Calcium metabolism in states of depression». *Brit. J. Psychiat.*, 110: 588 (1964).
  106. NIELSEN, J.: «Magnesium-lithium studies, I. Serum and erythrocyte magnesium in patients with manic states during treatment». *Acta Psychiat. Scand.*, 40:190 (1964).
  107. FAWCETT, J. A. y BUNNEY, W. E., Jr.: «Pituitary adrenal function and depression. An outline for research». *Arch. Gen. Psychiat.*, 16:517-535 (1967).
  108. MICHAEL, R. P. y GIBBONS, J. L.: «Interrelationships between the endocrine system and neuropsychiatry». *Intern. Rev. Neurobiol.*, 5:243-302, Academic Press, New York, 1963.
  109. IKKOS, D. y LUFT, R.: «On the intravenous glucose tolerance test». *Acta Endocrinol.*, 25:312-334 (1957).
  110. PRYCE, I. G.: «Melancholia, glucose tolerance and body weight». *J. Mental Sci.*, 104: 421-427 (1958).
  111. PRYCE, I. G.: «The relationship between glucose tolerance, body weight and clinical state in melancholia». *J. Mental Sci.*, 104:1079 (1958).
  112. MUELLER, P. S., HENINGER, G. R. y McDONALD, R. K.: «Intravenous glucose tolerance test in depression». *Arch. Gen. Psychiat.*, 21:470-477 (1969).
  113. PRYCE, I. G.: «The relationship between 17-hydroxycorticosteroid excretion and glucose utilization in depressions». *Brit. J. Psychiat.*, 110:90 (1964).
  114. JARRETT, R. J. y GRAVER, H. J.: «Changes in oral glucose tolerance during the menstrual cycle». *Brit. Med. J.*, 2:528 (1968).
  115. VAN PRAAG, H. M. y LEIJNSE, B.: «Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydrazine type». *Psychopharmacol.*, 8:67 (1965).
  116. COOPER, A. J. y KEDDIE, M. G.: «Hypotensive collapse and hypoglycaemia after mebanazine—a monoamine-oxidase inhibitor». *Lancet I*: 1133-1135 (1964).
  117. COOPER, A. J. y ASHCROFT, G.: «Potentiation of insulin hypoglycaemia by M.A.O.I. antidepressant drugs». *Lancet I*: 407-409 (1966).
  118. HERZBERG, B., COPPEN, A. y MARKS, V.: «Glucose tolerance in depression». *Brit. J. Psychiat.*, 114:627-630 (1968).
  119. HENINGER, G. R. y MUELLER, P. S.: «Carbohydrate metabolism in mania». *Arch. Gen. Psychiat.*, 23:310-319 (1970).
  120. RUBIN, R. T. y MANDELL, A. J.: «Adrenal cortical activity in pathological emotional states: a review». *Amer. J. Psychiat.*, 123:387-400 (1966).
  121. SACHAR, E. J.: «Corticosteroids in depressive illness. I.A. reevaluation of control issues and the literature». *Arch. Gen. Psychiat.*, 17:544-553 (1967).
  122. SCHWARTZ, M., MANDELL, A. J., GREEN, R. y FERMAN, R.: «Mood, motility and 17-hydroxycorticoid excretion: a polyvariable case study». *Brit. J. Psychiat.*, 112:149-156 (1966).
  123. LINGJAERDE, P. S.: «Plasma hydrocortisone in mental disease». *Brit. J. Psychiat.*, 110: 423 (1964).
  124. PERNKY, H.: «Adrenal cortical function in anxious human subjects». *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 78:95 (1957).
  125. BLISS, E. L., MIMMON, C. J., BRANCH, C. H. y SAMUELS, L. T.: «Reaction of the adrenal cortex to emotional stress». *Psychosomat. Med.*, 18:56-76 (1956).
  126. PRICE, D. B., THALER, M. y MASON, J. W.: «Preoperative emotional states and adrenal cortical activity». *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 77:646 (1957).

127. HODGES, J. R., JONES, M. T. y STOCKHAM, M. A.: «Effect of emotion on blood corticotropin and cortisol considerations in man». *Nature*, 193:1187 (1962).
128. GOODWIN, F. K., MURPHY, D. L. y BUNNEY, W. E., Jr.: «Behavioral-Biochemical studies of lithium treatment, Scientific Proceedings. A.P.A. Annual Meeting, 233 (1968).
129. SACHAR, E. J.: «Corticosteroids in depressive illness. II. A longitudinal psychoendocrine study». *Arch. Gen. Psychiat.*, 17:554 (1967).
140. ANDERSON, W. M. y DAWSON, J.: «The variability of plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in affective illness and schizophrenia». *J. Psychosomatic Res.*, 9:237 (1965).
141. SACHAR, E. J., MACKENZIE, J. M., BINSTOCK, W. A. y MACK, J. E.: «Corticosteroid responses to psychotherapy of depressions. I. Elevations during "confrontation of loss"». *Arch. Gen. Psychiat.*, 16:461 (1957).
132. BUNNEY, W. E., Jr.; MASON, J. W., ROATCH, J. F. y HAMBURG, D. A.: «A psychoendocrine study of severe psychosis depressive crisis». *Amer. J. Psychiat.*, 122:72-80 (1965).
143. LOHRENZ, F. N., FULLERTON, D. T., FAHS, H. y WENZEL, F. J.: «Adrenocortical function in depressive states-study on circadian variation in plasma urinary steroids». *Internat. J. Neuropsychiat.*, 4:21 (1968).
144. GREEN, R.: «Moorning and afternoon plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during affective psychosis». *Internat. J. Neuropsychiat.*, 3:133 (1967).
135. PLATMAN, S. R. y FIEVE, R. R.: «Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders». *Arch. Gen. Psychiat.*, 18:591 (1968).
146. DOIG, R. J., MUMMEY, R. V., WILLS, M. R. y ELKES, A.: «Plasma cortisol levels in depression». *Brit. J. Psychiat.*, 112:1263-1267 (1966).
147. BRIDGES, P. K. y JONES, M. T.: «The diurnal rhythm of plasma cortisol concentration in depression». *Brit. J. Psychiat.*, 112:1257-1261 (1966).
138. BRYSON, R. W. y MARTIN, D. F.: «17-Ketosteroid excretion in a case of manic-depressive psychosis». *Lancet II*: 365-367 (1954).
149. BUNNEY, W. E., Jr.; HARTMANN, E. L. y MASON, J. W.: «Study of a patient with 48 hour manic-depressive cycles: II. Strong positive correlation between endocrine factors and manic defense patterns». *Arch. Gen. Psychiat.*, 12:619-625 (1965).
140. HULLIN, R. P., BAILEY, A. D., McDONALD, R., DRANSFIELD, G. A. y MILNE, H. B.: «Variations in 17-hydroxycorticosteroids in depression and manic-depressive psychosis». *Brit. J. Psychiat.*, 113:593-600 (1967).
141. GIBBONS, J. L. y MCHUGH, P. R.: «Plasma cortisol in depressive illness». *J. Psychiat. Res.*, 1:162-171 (1962).
142. BUNNEY, W. E., Jr.; FAWCETT, J. A., DAVIS, J. M. y GIFFORD, S.: «Further evaluation of urinary 17-hydroxycorticosteroids in suicidal patients». *Arch. Gen. Psychiat.*, 21:138-150 (1969).
143. FULLERTON, D. T., WENZEL, F. J., LOHRENZ, F. N. y FAHS, H.: «Circadian rhythm of adrenal cortical activity in depression. II. A comparison of types in depression». *Arch. Gen. Psychiat.*, 19:682-688 (1968).
144. SACHAR, E. J., HELLMAN, L., FUKUSHIMA, D. K. y GALLAGHER, T. F.: «Cortisol production in depressive illness». *Arch. Gen. Psychiat.*, 23:289-298 (1970).
145. MENDELS, J.: «Urinary 17-ketosteroid fractionation in depression: a preliminary report». *Brit. J. Psychiat.*, 115:581-585 (1969).
146. CARROLL, B. J., MARTIN, F. I. R. y DAVIES, B.: «Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness». *Brit. Med. J.*, 3:285 (1968).
147. BUTLER, P. W. P. y BESSER, G. M.: «Pituitary-adrenal function in severe depressive illness». *Lancet I*: 1234 (1968).
148. CARROLL, B. J., MARTIN, F. I. R. y DAVIES, B.: «Pituitary-adrenal function in depression». *Lancet I*: 1373 (1968).