

01965
22
203

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

LA LESION NEONATAL DE LOS NUCLEOS SEPTALES
DE LA RATA MODIFICA LA RELACION ELECTRO-
FISIOLOGICA ENTRE EL RAPE DORSALIS Y EL
HIPCCAMPO Y EL SEPTUM, SIN INFLUIR EN
LA SENSIBILIDAD DE LAS NEURONAS REMANENTES
A LA APLICACION MICROIONTOFORETICA DE
DESMETILIMIPRAMINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA
P R E S E N T A I
BIOL. MIGUEL MOLINA HERNANDEZ

Director de Tesis: Dr. Carlos M. Contreras

Jurado: Dr. Carlos M. Contreras
Dr. Roberto Prado Alcalá
Dr. Víctor M. Alcaraz Romero
Mtro. Vicente Palacios Venegas
Mtra. Verónica Alcalá

México, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN.....	I
TITULO.....	1
INTRODUCCION.....	1
MODELO ELECTROFISIOLOGICO.....	4
NUCLEOS DEL RAPE.....	6
HIPOCAMPO.....	10
SEPTUM.....	14
EFECTO DE LESIONES SEPTALES...	18
ACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS.	23
OBJETIVOS.....	29
MATERIAL Y METODOS.....	30
GRUPOS EXPERIMENTALES.....	30
LESIONES PERINATALES DEL SEPTUM	32
TRATAMIENTOS.....	33
REGISTRO UNITARIO.....	34
ANALISIS ESTADISTICO.....	38
RESULTADOS.....	39
ESTUDIO HISTOLOGICO.....	39
ESTUDIO ELECTROFISIOLOGICO.....	44
ACCION GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON	
DESMETILIMIPRAMINA.....	49

INTERACCION DE LA LESION CON EL TRATAMIENTO.....	55
INTERACCION DE SEXO Y TRATAMIENTO..	64
INTERACCION DE LAS VARIABLES LESION SEXO Y TRATAMIENTO.....	67
DISCUSION GENERAL.....	78
REFERENCIAS.....	90
APENDICES.....	111
APENDICE A.....	111
APENDICE B.....	115
APENDICE C.....	118
APENDICE D.....	130

La estimulación eléctrica del rafe dorsalis (NRD) produce inhibición del disparo de neuronas de varias regiones cerebrales de la rata, como son: la corteza cerebral, el cuerpo geniculado lateral, el hipocampo. En cambio, produce aumento del disparo en el septum. Los antidepresivos tricíclicos provocan incremento de las propiedades excitatorias o inhibitorias del NRD.

Las lesiones cerebrales van seguidas de procesos regenerativos normales y anormales. En los procesos anormales se producen varios neurotransmisores así como factores neurotróficos, provocando cambios en la inervación. Estos procesos podrían dar lugar a respuestas exageradas ante la aplicación de fármacos.

El objetivo de esta tesis fué estudiar el efecto de la lesión neonatal del septum sobre las conexiones rafe dorsalis septales e hipocámpicas en la etapa adulta de la rata y determinar las modificaciones ante la acción de un antidepresivo tricíclico.

Se emplearon ratas macho y hembra sometidas a lesión septal temprana del septum (8 días). En la edad adulta fueron tratadas de manera crónica con DMI (2.14 mg/kg/IP). Se empleó el registro unitario extracelular en hipocampo y septum y se evaluó la relación funcional con el NRD y la acción de DMI *in situ*.

En ambas estructuras la DMI tuvo acción excitatoria y facilitó la acción de la estimulación del NRD. acciones dependientes del sexo y de la estructura. La lesión temprana incrementó la respuesta ante la estimulación del NRD en ambas estructuras y provocó que en el septum de los machos desaparecieran las células que respondieron con excitación ante la eyección de la DMI, en las hembras, aun se encontraron células que se excitaron. En conclusión, la lesión temprana del septum modificó la influencia del NRD sobre ambas estructuras, lo que puede aproximarse a un modelo para estudiar la depresión en animales. Ya que se ha demostrado diversas alteraciones conductuales de estos animales en pruebas que evalúan acciones de antidepresivos.

TITULO

LA LESION NEONATAL DE LOS NUCLEOS SEPTALES DE LA RATA MODIFICA LA RELACION ELECTROFISIOLÓGICA ENTRE EL RAFA DORSALIS Y EL HIPOCAMPO Y EL SEPTUM, SIN INFLUIR EN LA SENSIBILIDAD DE LAS NEURONAS REMANENTES A LA APLICACION MICROIONTOFORETICA DE DESMETILIMIPRAMINA.

INTRODUCCION

La depresión (ver apéndice A) es uno de los trastornos afectivos de mayor importancia en el género humano debido a su alta incidencia y a las características de las alteraciones que provoca este padecimiento en los individuos. Existen dos tipos de depresión: la depresión exógena y la depresión endógena. Ambos tipos de depresión se manifiestan por episodios de ansiedad, sentimientos de frustración y de inferioridad, junto con una intensa sensación de minusvalía y autodepreciación, sin pérdida de la percepción de la realidad. Los pacientes que sufren de depresión, presentan además un enlentecimiento de las funciones psíquicas y psicomotoras, insomnio, así como deseo y búsqueda de la muerte. Estos pacientes deben ser atendidos mediante un tratamiento farmacológico a base de antidepresivos y en algunos casos es necesario emplear la terapia electroconvulsiva, sobre todo en aquellos sujetos con antecedentes de intento de suicidio.

En la depresión exógena es posible identificar una relación entre el episodio depresivo y variaciones circunstanciales del entorno. Por el contrario, en la depresión endógena o depresión mayor, los síntomas del episodio depresivo antes descrito aparecen sin una causa evidente y tienden a la recurrencia.

A la fecha, los procedimientos de gabinete que se utilizan de manera habitual para explorar el funcionamiento cerebral en los seres humanos, han fracasado en el intento de mostrar las alteraciones cerebrales subyacentes a la depresión endógena (ver apéndice A). Hasta el momento, a pesar del empleo de métodos radiológicos avanzados, ha sido imposible mostrar zonas de lesión en el cerebro de los pacientes deprimidos.

Tampoco se conocen los fenómenos que determinan el inicio de la depresión en la vida. Se ha sugerido la posibilidad (Contreras et al., 1991) de ocurrencia de una lesión de ciertas áreas límbicas en etapas muy tempranas de la vida, cuyas consecuencias sobre el funcionamiento cerebral quedarían enmascaradas durante décadas, debido a la capacidad de compensación del sistema nervioso mediante fenómenos de plasticidad, los cuáles podrían en determinada edad ser insuficientes y dar lugar a las alteraciones de la depresión. Esta propuesta, también asume que esa lesión fuera seguida de conexiones neuronales sinápticas anómalas, cuyas consecuencias tardarían algún tiempo en manifestarse como alteraciones

funcionales del sistema nervioso central. En cualquier caso esta hipótesis resulta atractiva y digna de ensayarse; por lo que uno de los motivos principales de esta tesis, es obtener evidencia experimental al respecto.

Asimismo, se ha supuesto que la depresión se asocia con alteraciones cerebrales que ocurren a nivel sináptico (Contreras et al., 1990a) y que las acciones de los diversos tratamientos antidepressivos también involucran procesos sinápticos de plasticidad cerebral (apéndice D). Por otra parte, se desconoce la razón de la larga latencia que existe para observar efecto de las diferentes terapias antidepressivas; a pesar de que este aspecto es relevante, si se toma en cuenta que los pacientes han de recibir un tratamiento durante varias semanas antes de experimentar mejoría en su estado depresivo y en consecuencia, se mantiene el riesgo de suicidio mientras los fármacos establecen sus acciones en el sistema nervioso central.

La investigación acerca de los factores etiológicos de la depresión y de las acciones de las terapias antidepressivas debería realizarse mediante el estudio de los pacientes deprimidos, sin embargo existen limitaciones de tipo ético que impiden el uso de diferentes metodologías que se consideran adecuadas para el estudio de diversos aspectos de estos problemas. Por ello, es imprescindible utilizar algún modelo en animales de experimentación

que permita abordar el estudio de la depresión y de las acciones de las terapias antidepresivas.

En efecto, para estudiar la depresión es necesario establecer la validez de modelos (apéndice B) sobre diferentes aspectos de este trastorno afectivo en animales de experimentación (Richardson et al., 1986; 1991). En estos modelos, los animales son incapaces de describir su estado de ánimo, pero es posible inferirlo mediante el análisis conductual de los animales en diferentes situaciones experimentales. Asimismo, pueden investigarse las acciones de los fármacos antidepresivos, así como de otras terapias antidepresivas mediante indicadores del funcionamiento cerebral en los animales de experimentación.

MODELO ELECTROFISIOLOGICO

Blier et al. (1987; 1988) propusieron un modelo electrofisiológico para estudiar las acciones de los antidepresivos en la transmisión serotoninérgica. Con este modelo, es posible evaluar los efectos de estos fármacos sobre la descarga de las neuronas que contienen serotonina (5-HT) para determinar la sensibilidad del autoreceptor. Estos autores, proponen el estudio del núcleo rafe dorsalis (NRD) y la responsividad de las neuronas que reciban inervación serotoninérgica a la aplicación microiontoforética de serotonina y determinar el efecto de la estimulación de la vía serotoninérgica sobre la descarga de las

neuronas que reciben aferencias del NRD. Este modelo ofrece varias ventajas ya que es factible estudiar la acción de la estimulación de la vía serotoninérgica sobre otras estructuras, asimismo es posible evidenciar el efecto de antidepresivos sobre esta relación electrofisiológica. Y mediante la aplicación microiontóforética de antidepresivos u otros fármacos es posible estudiar el efecto de los mismos in situ.

El paradigma de trabajo consiste en colocar un electrodo de estimulación en una región del cerebro de la rata (estructura presináptica) y un electrodo de registro en otra región cerebral conectada con la anterior (estructura postsináptica). Después de un periodo de registro bioeléctrico en el cuál se estudia la actividad de una neurona postsináptica, se estimula la región presináptica y se analiza el efecto de esta estimulación, con esto vemos la relación de vías entre sí. Este modelo también permite evaluar la acción de antidepresivos sobre estructuras o sobre la relación entre estructuras, por ejemplo, es posible aplicar por vía sistémica un antidepresivo ya sea de manera aguda o crónica e inclusive aplicarlo de manera directa en la neurona en estudio, esto brinda la oportunidad de estudiar las modificaciones que causan los antidepresivos en la tasa de disparo neuronal, pero siempre tomando en cuenta la función del elemento presináptico.

Diversos estudios han mostrado que los fármacos antidepresivos actúan de manera principal en las estructuras cuya función se relaciona con la integración de los estados hedónicos y en la que participan mecanismos sinápticos noradrenérgicos y serotoninérgicos. Tal es el caso del hipocampo, el septum, el hipotálamo, la amígdala y el área entorrinal, entre otras estructuras límbicas; así como sus conexiones con el locus coeruleus y los núcleos del rafe. Es verdad que al sistema límbico también llega inervación dopaminérgica del sistema mesolímbico, empero las observaciones concluyentes sobre la participación de la dopamina en las acciones de los antidepresivos y en la depresión, son escasas.

NUCLEOS DEL RAPE

Los núcleos del rafe se encuentran en la zona media y paramedia del pedúnculo cerebral, son independientes entre sí y poseen diferente citoarquitectura, patrones dendríticos y conexiones aferentes y eferentes que impiden considerarlos como una entidad funcional (Steinbusch, 1983).

Se ha descrito la existencia de 8 núcleos del rafe: rafe obscurus, rafe pallidus, rafe magnus, rafe pontis, rafe central superior (rafe medial en la rata), rafe linearis intermedio, rafe linearis dorsalis y rafe dorsalis (Azmitia, 1978a).

De manera semejante que las neuronas del rafe medialis (Forchetti et al., 1981), las del rafe dorsalis poseen un sistema que acumula GABA, que carece de conexiones monosinápticas, y se considera que son conexiones intrínsecas (Belin et al., 1979).

Las neuronas del NRD son un grupo de células, que se localizan en la parte caudal del tegmento mesencefálico. Se relacionan por medio de una rica inervación serotoninérgica con diversas estructuras del sistema límbico, entre ellas el hipocampo y el septum (Azmitia et al., 1978b).

Sólo el rafe medial y el rafe dorsalis se relacionan con el complejo septal y con el hipocampo tanto en sus conexiones aferentes como eferentes a través del tracto del cerebro anterior (ventrolateral del haz del cerebro medio) (Azmitia, 1978a).

CONEXIONES EFERENTES DE LOS NUCLEOS DEL RAPE

Las conexiones del rafe dorsalis y del rafe medialis se clasifican en aquellas que están ubicadas ya sea por adentro o por fuera del haz medial del cerebro anterior (Azmitia, 1978a; 1978b). A su vez cada división se subclasifica en tractos. Las principales estructuras inervadas por estas divisiones son: el tracto del cerebro anterior del NRD, inerva al septum y al hipocampo; este tracto es la única ruta por la cuál las fibras del NRD ingresan al septum. El tracto cortical del NRD inerva a la corteza, a los

ganglios basales, a la amígdala y algunas partes del septum e hipocampo, el cuál recibe aferencias delgadas y ramificadas de manera principal en la región CA3 y el giro dentado (Oleskevich et al., 1991).

Por otra parte, el tracto medial del rafe dorsalis llega al núcleo interpeduncular y a los cuerpos mamilares. Mientras que el tracto arcuato del rafe dorsalis envía fibras a la sustancia nigra y a la parte ventral del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El tracto cortical del rafe dorsalis se dirige al caudado y putamen y a la corteza temporoparietal. Y su tracto periventricular rodea la región periventricular del tálamo e hipotálamo.

Las vías serotoninérgicas también se dividen en rama descendente y ascendente. La rama descendente inerva a la sustancia gelatinosa de rolando de la médula espinal, al asta ventral espinal, al núcleo paragigantocelular, al núcleo prepositus del hipogloso, al núcleo parvocelular, al núcleo del haz solitario y a las olivas inferiores, entre otras. La rama ascendente inerva al núcleo caudado, al putamen, a la sustancia nigra, al hipotálamo, al bulbo olfatorio, al complejo amigdalino, a las cortezas prefrontal, frontal y entorrinal, a la neocorteza, al locus coeruleus, al hipocampo y al septum, entre otras.

ACCIONES ELECTROFISIOLÓGICAS DEL NRD
SOBRE OTRAS ESTRUCTURAS DEL SNC.

Los núcleos de rafe actúan como marcapaso y son un puente conector entre diversos tipos de sensibilidad y varias estructuras del sistema límbico; asimismo se ha observado que la serotonina que producen tiene efectos de neuromodulador (Alonso et al., 1991) y de factor trófico (Azmitia, 1987; Hashimoto et al., 1991). Los núcleos del rafe participan en la conducta alimenticia, la regulación de la temperatura y la conducta sexual (Guasti et al., 1991), entre otras. A nivel electrofisiológico, el NRD controla la presencia de un tipo de ritmo theta hipocámpico (Peck et al., 1991). La estimulación del NRD produce modificación de los niveles de 5HT en varias regiones cerebrales (Shannon et al., 1986) y produce inhibición del disparo de las neuronas de diferentes regiones cerebrales como son: la corteza cerebral de la rata (Sheldon et al., 1990; Muñoz, 1991; Contreras et al., 1992a; 1993c), el cuerpo geniculado lateral (Kayama et al., 1989), el hipocampo (Segal, 1975; 1976; 1980a; 1980b; 1990; Blier et al., 1984; 1986; Andrade et al., 1991), en el mismo NRD por medio de colaterales que actúan vía el receptor serotoninérgico 5HT-1A (Sheard et al., 1972; Pan et al., 1989; Adell et al., 1991). En cambio la estimulación del NRD produce aumento de la tasa de disparo en el septum (Ramírez, 1991; Contreras et al., 1992b; 1993a).

Asimismo, los núcleos del rafe participan en los estados depresivos y en los ansiosos (Frances et al., 1990; Edwards et al., 1991a; 1991b), así como en los estados alucinatorios (Glennon, 1990).

HIPOCAMPO

El hipocampo es una estructura en forma de arco, que se localiza en la parte dorsomedial del hemisferio cerebral. Se extiende desde el agujero interventricular hasta la parte rostral de la prolongación temporal del ventrículo lateral. El desarrollo filogenético del cuerpo calloso produce desplazamiento de la formación hipocámpica hacia la parte ventral del hilio del hemisferio, para quedar situada en el piso de la prolongación temporal del ventrículo, el resto se mantiene sobre la superficie dorsal del cuerpo calloso. En los roedores se localiza en el borde posteromedial del hemisferio, donde se extiende desde la porción ventrolateral de la amígdala. Los principales componentes de la formación hipocámpica son el giro dentado, el asta de Ammon, el subiculum y la corteza entorrinal.

CONEXIONES HIPOCAMPICAS

La corteza entorrinal es la principal área que envía aferencias al hipocampo, las cuales ingresan a través de la vía perforante (Bayer, 1985). Esta vía llega al área dentada y a algunas porciones de la región CA3. También recibe aferencias del cíngulo, del hipocampo contralateral y de la región septal (Walaas, 1983).

Asimismo, el septum envía aferencias hacia el hipocampo por tres vías: la fimbria, que abastece la extensión rostrocaudal del hipocampo y del giro dentado; el fornix dorsal, que lleva fibras a los niveles rostrales del subículo, la porción superior del hipocampo y del giro dentado; y la estría subcallosa, que conduce fibras al subículo y al giro dentado (Goldowitz, 1979; Milner et al., 1983; 1984; 1991).

Otras aferencias a la formación hipocámpica provienen de los núcleos talámicos paratenial, paraventricular, anterodorsal, anteromedial, laterodorsal y lateral posterior; de los núcleos hipotalámicos preópticos magnocelulares, dorsomedial, premilares y las áreas preóptica lateral y lateral posterior; del área amigdalina anterior y de la región amigdal-hipocámpica (Swanson et al., 1979).

También se han descrito fibras que llegan al hipocampo dorsal cuyo origen es el locus coeruleus y los núcleos del rafe (Kohler et al., 1982; Issacson, 1983). La información que llega por medio de estas vías es procesada dentro del hipocampo por las conexiones intrahipocámpicas que posee.

Así, el giro dentado después de recibir aferencias del area entorrinal y de los núcleos dorsalis y medialis del rafe se conecta con las regiones CA2, CA3 y CA4 mediante las fibras musgosas y estas áreas hipocámpicas, por medio de las colaterales de Schaffer, tienen conexiones con la región CA1, con el subiculum y con el estratum radiatum.

La región CA1 envía información vía el alveus al subiculum (Swanson et al., 1978; Walaas, 1983), a la corteza entorrinal y a la corteza perirrinal, entre otras. Algunas fibras de la región CA4 inervan al giro dentado (Swanson et al., 1977).

Por otro lado, el fornix es el conjunto de fibras eferentes más importante del hipocampo. Estas fibras llegan a la porción del piso de la prolongación inferior del ventrículo lateral, contribuyendo a la constitución del alveus. La mayoría de estas fibras inervan a los cuerpos mamilares y al núcleo ventromedial y área hipotalámica posterior. Un número importante de fibras abandonan el fornix por debajo del agujero interventricular para

terminar en el núcleo anterior del tálamo y otras se separan por encima de la comisura anterior, para distribuirse en los núcleos septales y la región hipotalámica anterior (Meibach et al., 1976; Swanson et al., 1977). Algunas eferentes del hipocampo terminan en el núcleo mediobasal de la amígdala y en la corteza cingulada (Issacson, 1983).

Las regiones CA1 y subiculum del hipocampo envían eferencias al área entorrinal y al hipotálamo (Swanson et al., 1978). También el hipocampo envía eferencias localizadas de forma topográfica al septum lateral, estas eferencias establecen contacto sináptico asimétrico con las espinas neurales del septum (Alonso et al., 1989); en el septum, la estimulación del hipocampo dorsal produce potenciales cortos y la del hipocampo ventral produce potenciales largos (McLennan et al., 1974), de esta manera se produce activación seguida de inhibición que es posible se deba a la acción de colaterales que existen en las neuronas del septum lateral (Phelan et al., 1989; Alonso et al., 1989). La región CA1, adyacente al subículo, a través de la fimbria, inerva al núcleo septal lateral ipsilateral (Walaas, 1983). La región CA3 inerva de forma bilateral al núcleo septal lateral. La estimulación del hipocampo produce excitación mediada por glutamato de células del septum lateral (Joels et al., 1984; Stevens et al., 1986) y también produce inhibición de disparo en otro grupo de células, las cuales responden con excitación ante la eyección de desmetilimipramina

(DMI) (Saavedra, 1992). Asimismo, el hipocampo y el subículo también inervan al área septal posterior.

El hipocampo inerva al diencefalo a través de dos rutas: una directa a través del fornix postcomisural y una indirecta constituida por las fibras precomisurales que viajan al septum y después de hacer un relevo continúan por el fascículo medio del cerebro anterior (MFB). Las fibras directas del fornix precomisural terminan en el hipotálamo, en los cuerpos mamilares, en el mesencéfalo rostral y en el núcleo talámico anterior. La vía indirecta termina en el hipotálamo, pero además a través de relevo en el núcleo septo-fimbrial en el núcleo habenular medial. En conclusión, parte de la inervación hipocámpica hacia el diencefalo es directa y otra parte releva en el septum (Raissman, 1966).

SEPTUM

El septum es un componente del sistema límbico. Recibe aferencias de una serie de estructuras cerebrales (Raissman, 1966a; 1966b; Lindvall, 1975; 1983; Swanson et al , 1979), como son la amígdala, el hipotálamo lateral, el tálamo, el hipocampo, el locus coeruleus, el mesencéfalo, el rafe dorsalis, entre otras.

En los mamíferos, (sin incluir primates) el área septal se encuentra situada por debajo de la porción anterior del cuerpo calloso y está rodeada por delante por el rudimento hipocámpico

anterior y por detrás por la comisura del hipocampo. El septum se puede dividir en cuatro regiones, que son el septum lateral, el septum posterior, el septum ventral y el complejo septum medial/Banda diagonal (Swanson et al., 1979). Cada región, se subdivide a su vez en subnúcleos.

La región septal lateral, cuya cabeza empieza por debajo de la rodilla del cuerpo caloso se extiende hacia atrás a todo lo largo del área septal. Se encuentra dividida en tres subnúcleos que son el dorsal, el intermedio y el ventral. La región septal medial, está unida con el área paraolfatoria, es una extensión del tubérculo olfatorio. Hacia al región caudal, esta región se vuelve cada vez más pequeña y se une a la región septal lateral. Algunos autores, consideran como componentes de la región septal ventral al núcleo del lecho de la estria terminal, al núcleo accumbens septi y al núcleo de la banda diagonal de Broca (Swanson et al., 1979).

El área septal distribuye fibras nerviosas hacia la habénula lateral y a la sustancia gris central del cerebro medio, mientras que las células de las regiones más posteriores distribuyen fibras a la habénula medial. Estas eferencias se establecen a través de la estria medular. Otras fibras terminan en la habénula; algunas llegan a la sustancia gris central del tegmento y algunas continúan al colículo superior. Otras fibras terminan en el colículo inferior. De esta manera, el área septal está interconectada con:

el tálamo medio, los núcleos intralaminares del tálamo, el núcleo anteroventral del tálamo, el núcleo basolateral de la amígdala, las cortezas del cíngulo, orbitofrontal y cerebral, los núcleos del rafe, la estria terminalis, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, la taenia tecta, el hipotálamo y el hipocampo (Swanson et al., 1979; Staiger et al., 1991a; 1991b), entre otras estructuras.

La información que el área septal lateral envía al área septal medial es de tipo colinérgica (Staiger et al., 1991b) y GABAérgica. El área septal medial, a su vez, envía aferencias colinérgicas (Bassant et al., 1988; Kimura et al., 1990; Yanai et al., 1993) y GABAérgicas (Onteniente et al., 1986; Freund et al., 1988; 1990; Gulyas et al., 1990) al giro dentado, al subiculum y a la región CA1 del hipocampo (Kohler et al., 1982).

El septum, recibe aferencias de varios núcleos cerebrales (Raisman, 1966a; Lindvall, 1975; Swanson et al., 1979; Staiger et al., 1991a), como son la amígdala, el hipotálamo lateral, el tálamo, el locus coeruleus, el rafe dorsalis, el mesencéfalo y otras. Por ejemplo, el septum lateral recibe aferencias noradrenérgicas del locus coeruleus (Gall et al., 1984; Staiger et al., 1991a), serotoninérgicas de los núcleos del rafe (Azmitia y Segal, 1978b; Gall et al., 1984), del núcleo septal medial (Kohler et al., 1982a); dopaminérgicas del núcleo intersticial de la stria

terminalis (Gall et al., 1984) y del NRD (Stratford et al., 1990); del hipotálamo recibe inervación por fibras que liberan encefalinas (Beauvillain et al., 1991) y somatostatina (Jakab et al., 1991), esta inervación es directa sobre neuronas GABAérgicas del septum lateral.

Asimismo, el hipocampo después de un procesamiento interno de la información recibida de varias estructuras cerebrales incluyendo el septum (Andersen et al., 1961a; 1961b) y el rafe, envía aferencias monosinápticas de tipo excitador, mediadas por glutamato (Gallagher et al., 1989) hacia el septum lateral, estableciéndose un circuito cerebral HIPOCAMPO - SEPTUM LATERAL - SEPTUM MEDIAL - HIPOCAMPO (ver figura 1) (Raisman, 1966a; 1966b; DeFrance et al., 1971; 1972; 1973; Swanson et al., 1977; Meibach et al., 1977; Lindvall et al., 1983; Leranth et al., 1989; Alonso et al., 1989; Monmaur et al., 1991). Cabe mencionar que en el septum existen colaterales recurrentes que regulan la expresión electrofisiológica de las células septales, las células que poseen este tipo de colaterales son de forma oval, triangular o poligonal de 15 a 20 μ m de diámetro con 3 a 5 dendritas primarias ramificadas de forma dicotómica. Forman un campo dendrítico esférico oval. Se orientan en un plano transverso medio lateral. Su axón se dirige al septum medial y sus colaterales forman un plexo rostro-caudal más extenso que el dendrítico (Alonso et al., 1989; Phelan et al., 1989; Hasuo et al., 1990).

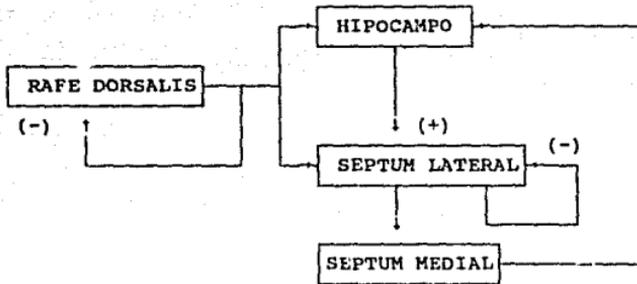


Figura 1.- Se ilustra un circuito entre diferentes estructuras del sistema límbico. En el NRD y en el septum lateral existe retroalimentación que regula la actividad de las neuronas respectivas.

El septum participa en procesos motivacionales, asociativos y emocionales, así como en los mecanismos cerebrales de la conducta hedónica (Fried, 1972).

EFFECTO DE LAS LESIONES SEPTALES

A) CONDUCTUALES

En pacientes con daño cerebral por trauma se presenta depresión (Jorge et al., 1993). Asimismo, en animales, las lesiones septales producen un abatimiento del umbral de la ira caracterizados con extrema agitación emocional (Síndrome septal); después de abatido el síndrome septal ocurre reacción exagerada hacia cambios medio ambientales (Brady et al., 1953; King et al., 1958; Fried, 1972; Bengelloun et al., 1976). También la lesión

septal produce una reducción en la dominancia social y de la actividad locomotora, irritabilidad, cambios en la reacción hacia estímulos novedosos o bien los sujetos parecen menos motivados en tareas de conducta operante (Issacson, 1983). Asimismo, la lesión septal enmascara el efecto facilitatorio de varias regiones cerebrales (Melia et al., 1991).

En modelos conductuales que permiten el cernimiento de las acciones de los tratamientos antidepresivos, como es el nado forzado, las lesiones septales provocan que las ratas presenten un mayor tiempo de inmovilidad así como un mayor número de periodos de inmovilidad y emisión de bolos fecales, demostrándose que el efecto de las lesiones depende del sexo y que afectó más a los machos que a las hembras (Lara, 1991; Marquez, 1992) y en modelos de campo abierto, de la edad de los animales (Bengelloun et al., 1976). En síntesis, la lesión de los núcleos septales laterales de la rata produce signos que han sido interpretados como equivalencias de estados pseudodepresivos, los cuales se revierten por la administración de diversos tratamientos antidepresivos eficaces en el humano.

B) ACCIONES FISIOLÓGICAS

En el hipocampo, la lesión septal incrementa la densidad del receptor adrenérgico e impide la regulación de los receptores muscarínicos (Alonso et al., 1991). Asimismo, se ha observado que las lesiones de las vías noradrenérgicas incrementan la síntesis de serotonina (Blondaux et al., 1973) y de factor de crecimiento neural (Collins et al., 1989). También se ha observado que las lesiones septales provocan sensibilidad incrementada a antidepresivos, esto sucede de manera primordial en ratas de sexo femenino (Marquez, 1992).

Después de practicar lesiones de estructuras cerebrales, es posible que ocurran algunos mecanismos fisiológicos y bioquímicos que permitan una recuperación de funciones. Al inflingirse lesiones en una estructura cerebral, es necesaria la integridad de otras vías para que exista una recuperación de funciones perdidas. Por ejemplo, la integridad de la vía serotoninérgica implica la producción de sustancia P y TRH que actúan como factores neurotróficos (Hashimoto et al., 1991), lo cual puede ser propiciado por la acción de antidepresivos tricíclicos (Alonso et al., 1991). Asimismo, los implantes del rafe en el hipocampo permiten una reinervación de manera organizada y las fibras invasoras son activas desde el punto de vista neuroquímico (Luijtelaar et al., 1991). Otro de los factores que pueden

participar en la recuperación de funciones después de lesiones es el tipo de lesión y la edad del animal en el momento en que se produjo la lesión.

Después de haberse producido lesiones ocurre una hipersensibilidad por denervación, lo cuál implica cambios en los receptores de las células postsinápticas que hacen que estas células sean más sensibles. Y las pocas células remanentes toman la función perdida. Otros mecanismos serían la formación de rutas nuevas (reinervación colateral) o que las fibras que permanecieron sanas reinervan a las células remanentes (sinaptogénesis reactiva) (Raisman et al., 1973; Goldowitz et al., 1979).

Empero, por el otro lado, al lesionar una estructura nerviosa, se rompe el delicado balance cerebral y al estar el cerebro en constante cambio, pueden ocurrir algunos rearrreglos que conducen, en el mejor de los casos, a la recuperación. Sin embargo, también pueden presentarse procesos anormales (Bjorklund et al., 1973; Collins et al., 1989), los cuales podrían conducir a patrones alterados del estado de ánimo como podría ser la depresión.

Una característica de los pacientes deprimidos es su incapacidad de experimentar placer (Klein, 1974), esto significa que el deprimido es incapaz de responder ante estímulos externos o internos, a los cuales una persona sana respondería con expresiones

de alegría y toda una serie de pautas conductuales. Por ello, resultaría de interés identificar, si es el caso que existan modificaciones de los procesos plásticos en el cerebro de los pacientes deprimidos en áreas relacionadas con los procesos hedónicos. Ya se mencionó, que el estudio en el ser humano es una posibilidad muy remota. Por un lado, una aproximación alternativa sería estudiar en animales de laboratorio las acciones de los antidepressivos en estructuras relacionadas con fenómenos de autoestimulación intracraneal. Por el otro, el estudio de lesiones de estas estructuras límbicas y su repercusión conductual.

El descubrimiento de que el septum participa en los fenómenos de autoestimulación (Olds et al., 1954; Grauer et al., 1982) sugiere que esta estructura límbica puede estar implicada en los procesos patofisiológicos de la depresión y en las acciones de los antidepressivos (Contreras et al., 1990b).

ACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS
NEUROTRANSMISION

Los neurotransmisores son sustancias mediadoras de la comunicación intracelular que al ser liberadas de las terminaciones nerviosas presinápticas, actúan en receptores de membranas pre- y postsinápticas para producir en el término de milisegundos, activación o inhibición de diversos fenómenos en la célula blanco. Estos cambios pueden ocurrir en los mecanismos de translocación de iones en la membrana celular de neuronas, fibras musculares o células secretoras, donde algunos neurotransmisores actúan aumentando o disminuyendo la conductancia a ciertos iones de la membrana. Asimismo, los neurotransmisores pueden actuar promoviendo la actividad de segundos mensajeros intracelulares (AMPC, GMPC, fosfoinositoles), dando lugar a modificaciones de la actividad de fosforilación de proteínas funcionales que conducen a cambios metabólicos duraderos e inclusive cambios en la expresión genética de la célula (Nestler et al., 1989; Erulkar, 1989; Havard et al., 1991).

Por otra parte, hace algunos años se supuso que la depresión estaba causada por alteraciones del recambio de los neurotransmisores, lo cuál podría considerarse como una versión actual de la teoría humoral emitida por Hipócrates hace siglos (Marván et al., 1988). Asimismo, se sugirió que el mecanismo de

acción de los fármacos antidepresivos consistía en el restablecimiento de la normalidad del recambio de los neurotransmisores. Empero, en la actualidad, los trastornos de tipo afectivo se han relacionado con alteraciones de la neurotransmisión en diferentes vías y estructuras cerebrales con mayor énfasis en las modificaciones de sensibilidad y la densidad de los receptores membranales de los neurotransmisores (Heath et al., 1974; Peroutka, 1987; Ashby et al., 1990; Delgado et al., 1990; Sternbach, 1991; Iqbal et al., 1991; Yazici et al., 1993).

TRATAMIENTOS CRONICOS Y AGUDOS CON ANTIDEPRESIVOS

Los efectos de los antidepresivos se han estudiado bajo esquemas de tratamiento agudo o crónico (Ducks et al., 1991b). En los tratamientos agudos sólo se administra una dosis, en cambio los tratamientos crónicos consisten en la administración de varias dosis del antidepresivo durante varios días.

Los efectos terapéuticos de los antidepresivos sólo se obtienen cuando se administran de manera crónica (Ducks et al., 1991a). Se ha sugerido que en estas condiciones ocurren modificaciones de la neurotransmisión como procesos plásticos inducidos por los antidepresivos (Albers et al., 1989b; Ives et al., 1989). Estos cambios plásticos en la neurotransmisión mediada por receptores (ver apéndice C) después del tratamiento crónico con antidepresivos son las bases de varias hipótesis encaminadas a

explicar las acciones de los antidepresivos y, tal vez, la etiología de la depresión.

Los antidepresivos tienen un efecto común aunque difieren en su mecanismo de acción (Moret et al., 1990). Incrementan la neurotransmisión de las monoaminas (serotonina y noradrenalina) cerebrales (Bobon et al., 1988; Richelson, 1990; Sagen et al., 1990). El efecto de las terapias antidepresivas sobre los receptores depende del tipo de antidepresivo, del tipo de receptor sobre el que actúan, la vía de administración y la dosis (Conn et al., 1987), así como de la estructura cerebral estudiada (Glennon, 1990), por mencionar sólo algunos aspectos.

La desmetilimipramina es un antidepresivo tricíclico, cuando se administra de forma crónica disminuye la síntesis de aminas biógenas, empero su acción principal es sobre la noradrenalina (Sheard et al., 1972) por la alteración de su recaptura (Green, 1987), sin modificar la B_{max} . Estos cambios en la neurotransmisión hablan de que los antidepresivos pueden ejercer su acción modificando rutas bioquímicas, empero al producir cambios plásticos adaptativos al modificar la sinapsis el efecto tendrá latencia prolongada.

Se ha demostrado que los antidepresivos modifican las respuestas sinápticas serotoninérgicas al provocar internalización de los receptores o su degradación, así como modificaciones postranslacionales de las proteínas receptoras (Janowsky et al., 1987); estos efectos dan lugar a cambios a largo plazo en los procesos de fosforilación y glucosilación (Albers, 1989a). Muchos receptores se internalizan en vesículas y después son degradados por proteólisis. Los cambios de la fosforilación producen desacoplamiento y/o disminución de la afinidad por el receptor (Agranoff, 1989; Roth et al., 1990).

En la clínica, se observa que transcurre un periodo de dos o más semanas para que aparezca el efecto terapéutico antidepresivo. Por lo tanto, se ha postulado que esta serie de acciones implican la participación de varios factores, entre los cuales, la acción plástica sobre las neuronas puede manifestarse mediante cambios en la actividad neuronal (Contreras et al., 1990a); fenómeno que puede ser estudiado en animales de laboratorio bajo tratamiento con fármacos antidepresivos.

REGISTRO UNITARIO EXTRACELULAR Y LA TASA DE DISPARO NEURONAL

Una forma de abordaje para el estudio de las acciones de los fármacos en el sistema nervioso central es el análisis de sus acciones sobre la función sináptica. En este sentido, un indicador de la función sináptica es la evaluación de la tasa de disparo neuronal, en las condiciones experimentales apropiadas. Nuestro grupo ha realizado una serie de experimentos encaminados a determinar los efectos de diferentes terapias que tienen eficacia antidepressiva en el humano, mediante el uso de la técnica de registro unitario extracelular, en el área septal y algunas otras estructuras límbicas de la rata. De esta manera, se ha mostrado que es posible que los núcleos septales laterodorsal y lateral intermedio de la rata se encuentran involucrados en las acciones de las terapias antidepressivas y en la fisiopatología de la depresión (Marván, 1987; Alcalá-Herrera, 1988), ya que diversos antidepressivos, entre ellos, la clorimipramina (antidepressivo tricíclico), administrados en forma aguda (una sola dosis), incrementan la frecuencia de disparo de células septales (Contreras et al., 1989). Asimismo, la administración diaria de fármacos antidepressivos (clorimipramina, electrochoque, trazodona, isocarboxazida, privación de sueño), aumentan la frecuencia de disparo de las células septales, alcanzando sus mayores efectos después de 16 días de tratamiento (Marván, 1987; Alcalá-Herrera, 1988; Ramírez, 1991; Marván et al., 1992; Contreras et al., 1990; 1993b). Asimismo, se ha observado que el aumento de la frecuencia

en el disparo de los núcleos septales, producido por la administración de clorimipramina, se efectúa por un fenómeno de desinhibición septal (Chacón-Gutierrez, 1989; Contreras et al., 1992), que se debe a un bloqueo selectivo de neuronas catecolaminérgicas de la amígdala basolateral y del hipocampo (Márquez-Flores, 1989).

De igual manera, se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos provocan el aumento de disparo en aquellas neuronas septales relacionadas con el hipocampo (Marván et al., 1990; 1992; 1993). Asimismo, se ha demostrado que la desmetilimipramina aumenta la frecuencia de disparo de las células septales que reciben conexiones inhibitorias provenientes del hipocampo (Saavedra, 1992). En cambio, el electrochoque provoca una disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo caudado y un bloqueo de la respuesta excitatoria producida por la serotonina en una pequeña cantidad de neuronas susceptibles a este neurotransmisor (Contreras et al., 1994).

Contreras et al. (1992a; 1993c) demostraron que el tratamiento con clorimipramina afecta la influencia de la vía serotoninérgica del NRD sobre diferentes componentes del sistema nervioso central. Por ejemplo en la corteza motora de la rata, el antidepresivo provoca un aumento de las respuestas inhibitorias de la vía rafe dorsalis - corteza motora (Muñoz, 1991; Contreras et al., 1992a; 1993c) que da

como resultado un incremento de la inhibición de la frecuencia de disparo de las neuronas corticales; en cambio, la estimulación del NRD produce aumento de la frecuencia de disparo de las neuronas septales, efecto que es potenciado al aplicar clorimipramina (Contreras et al., 1992a; 1993c).

OBJETIVOS

Con base en lo anterior, en este trabajo se estudió el efecto de lesiones perinatales del septum de la rata blanca, tanto en machos como en hembras (Rattus norvegicus, var wistar), sobre la actividad eléctrica de neuronas del hipocampo dorsal y del septum de los animales adultos, que además fueron sometidos a la acción de la DMI (un antidepresivo tricíclico), para lo cuál se planteó que tras la lesión perinatal del septum ocurrirían cambios plásticos que disminuyeran el efecto de la lesión, y que permitieran un desarrollo y actividad similares a los animales sin lesión.

Para demostrar nuestra hipótesis de trabajo. se empleó el modelo electrofisiológico, en el cuál se registró la actividad unitaria extracelular de neuronas del hipocampo y del septum, antes y durante la estimulación del NRD, después se realizó la aplicación microiontoforética de DMI, procedimiento que permitió estudiar la acción *in situ* del antidepresivo.

MATERIAL Y METODOS

GRUPOS EXPERIMENTALES

Se utilizaron 61 ratas wistar, machos y hembras, las cuales fueron asignadas en forma aleatoria a los grupos experimentales (ver tabla 1).

TABLA 1.-GRUPOS EXPERIMENTALES Y TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO.

GRUPOS EXPERIMENTALES	SUBGRUPOS	TRATAMIENTOS
A) CONTROL + SALINA	7 MACHOS 15 HEMBRAS	SOLUCION SALINA .25ml x 21días
B) CONTROL + DMI	7 MACHOS 7 HEMBRAS	DESMETILIMIPRAMINA 2.14 mg/kg x 21días
C) LESION SIMULADA +DMI	7 MACHOS 7 HEMBRAS	DESMETILIMIPRAMINA 2.11 mg/kg x 21días
D) LESION+DMI	4 MACHOS 7 HEMBRAS	DESMETILIMIPRAMINA 2.14 mg/kg x 21días

A) GRUPO CONTROL + SALINA: Este grupo incluyó 7 machos y 15 hembras. Los animales de este permanecieron sin que se les efectuaran las maniobras quirúrgicas, ni la lesión electrolítica del area septal a los 8 días de edad. En la edad adulta fueron tratadas de manera crónica con solución salina durante 21 días. Al término de este tratamiento se realizaron registros de la actividad unitaria de neuronas del hipocampo y del septum.

B) GRUPO CONTROL + DMI: Este grupo incluyó 7 machos y 7 hembras. Los animales de este grupo permanecieron sin que se les efectuaran las maniobras quirúrgicas, ni la lesión electrolítica del área septal a los 8 días de edad. Los mismos animales fueron tratados de manera crónica en la edad adulta con DMI durante 21 días. Al término de este tratamiento se realizaron registros de la actividad unitaria de neuronas del hipocampo y del septum.

C) GRUPO LESION SIMULADA + DMI: Este grupo incluyó 7 machos y 7 hembras. En todos ellos se efectuaron las mismas maniobras quirúrgicas que en los animales del grupo D, pero sin realizar la lesión electrolítica. En la edad adulta fueron tratados de manera crónica durante 21 días con DMI. Al término de este tratamiento se realizaron registros de la actividad unitaria extracelular de neuronas del hipocampo y del septum.

D) GRUPO LESION + DMI: Este grupo incluyó 4 machos y 7 hembras. En todos ellos se efectuó una lesión electrolítica bilateral del área septal a la edad de 8 días. En la edad adulta (1 año), los mismos animales fueron tratados de manera crónica con DMI, durante 21 días. Al término de este tratamiento se realizaron registros de la actividad unitaria extracelular de neuronas del hipocampo y del septum.

A) LESIONES PERINATALES DEL SEPTUM

La lesión perinatal del septum (grupo D), se efectuó en las pupas macho y hembras a la edad de 8 días de edad. Las pupas fueron anestesiadas con eter; se realizó una incisión sagital sobre la piel que cubre los huesos parietales del cráneo. Una vez descubiertos, se introdujo un electrodo en los núcleos septales laterales del sistema límbico. El electrodo utilizado fué una varilla (100 μ de diametro) de acero inoxidable aislada en toda su extensión excepto la punta. Las dos áreas septales, tanto derecha como izquierda, se localizaron justo al lado del punto de Bregma y por debajo de la sutura coronal a una altura de 2.5 mm por debajo del cartílago que constituye las regiones parietales del cráneo a esta edad de los animales. La lesión se produjo por aplicación de corriente directa (2.5 mA) durante 10 segundos para cada área septal. Al término de la lesión, la incisión fué cerrada con cianoacrilato.

Las pupas machos y hembras del grupo C (GRUPO LESION SIMULADA + DMI), fueron sometidas a la misma manipulación quirúrgica, descrita en el párrafo anterior, pero sin aplicar la corriente eléctrica.

Una vez que las pupas se recuperaron de la cirugía, fueron devueltas con sus respectivas madres al bioterio de estancia. A la edad de 25 días (destete), las pupas fueron separadas de sus madres y se agruparon de acuerdo al sexo y a la cirugía como lesión simulada o lesión. De esta forma quedaron formados cuatro subgrupos de animales: machos lesionados, machos con lesión simulada, hembras lesionadas y hembras con lesión simulada. Estos cuatro subgrupos permanecieron en el bioterio hasta cumplir la edad de 12 meses, fecha en la cuál se realizaron los registros de la actividad unitaria.

Los animales de los grupos control + salina y control + DMI quedaron exentos de la lesión perinatal y también permanecieron en el bioterio de estancia hasta la edad adulta.

B) TRATAMIENTOS

Al alcanzar la edad adulta, los animales de todos los grupos fueron tratados de manera crónica. La dosis utilizada de DMI fué la misma utilizada en otros estudios (Díaz, 1992; Savedra, 1992). Se usó una dosis de 2.14 mg/kg I.P. una vez al día aplicada a las 08:00 hrs, durante 21 días, previos a la cirugía estereotáxica. Los grupos de lesión + DMI, lesión simulada + DMI y control + DMI, fueron tratados con el antidepresivo, en cambio, el grupo control + salina se inyectó con la misma cantidad de vehículo (solución salina) (ver tabla 1).

C) REGISTRO UNITARIO:

En los animales de los cuatro grupos experimentales, se registró la actividad unitaria extracelular de neuronas del hipocampo y del septum. En ambas estructuras se estudió la respuesta a la estimulación eléctrica del NRD. Los experimentos de registro unitario comprendieron varias etapas: la cirugía preparatoria para el registro, el registro unitario y el análisis histológico.

C.1) Cirugía preparatoria para el registro:

Los animales fueron anestesiados con etilcarbamida (uretano, 100 mg/100 gr. I.P.), media hora después de haberles administrado la última dosis de DMI o de solución salina, de acuerdo con el tratamiento asignado a cada grupo. Cada uno de los animales se colocó en un aparato estereotáxico, se realizó un corte sagital de la piel y el periostio para descubrir el cráneo; de acuerdo a las coordenadas del atlas estereotáxico (Paxinos y Watson, 1982), se hicieron las trepanaciones necesarias para orientar los electrodos de registro o de estimulación hacia las diferentes estructuras cerebrales. Para el caso del NRD, las coordenadas fueron las siguientes : AP = +1.2, L = 0 y P = +3.2; para hipocampo: AP = - 2.8, L = +1.9 y P = 2.5 - 4.0; y para el septum: AP = +9.0, L = +0.1 y P = 3-5.

Los electrodos de estimulación fueron del tipo bipolar, concéntrico de acero inoxidable aislado (California Fine Wire Company, 0.01 mm). La distancia entre las dos puntas de estimulación fue de 0.5 mm. A la punta más larga se le retiró el aislante \pm 0.3 mm.

Una vez colocado el electrodo bipolar, se procedió a fijarlo al cráneo con cemento; además, se colocó un electrodo epidural (aguja de acero inoxidable) como referencia.

C.2) Registro:

Para el registro de la actividad neuronal unitaria extracelular, se utilizaron electrodos dobles de vidrio con una punta de 1 μ de diámetro. Los cuáles se construyeron con un estirador Stoelting a partir de dos pipetas de vidrio unidas con cianoacrilato. Uno de estos microelectrodos, solo se llenó con solución salina, y el otro con solución salina + DMI (2 mM). Se verificó al microscopio la integridad y la apertura de la punta de las micropipetas y su llenado. Después, los microelectrodos se colocaron en un micromanipulador hidráulico, mediante el cuál se hicieron descender en pasos de 2 μ , en las estructuras de interés en esta tesis.

Para el registro de la actividad unitaria, cada rata se colocó en el interior de una caja faradizada. Se conectó el electrodo de estimulación a un estimulador eléctrico Grass modelo S48 y el electrodo de registro a un amplificador (DAGAN), donde las señales neuronales registradas fueron amplificadas, filtradas y seleccionadas. Cada una de las descargas neuronales seleccionadas dió lugar a un pulso cuadrado en donde estas señales fueron introducidas a una computadora personal (ACER 1116SX), dotada de programas diseñados para el análisis de la frecuencia de disparo neuronal. Durante los experimentos esta actividad neuronal unitaria se registró de manera continua mediante un osciloscopio y un sistema de audio.

En este experimento, se analizó la actividad espontánea de las células, obteniéndose datos de la frecuencia (número de descargas por unidad de tiempo) de la misma. Se estimuló el NRD y se analizó la frecuencia promedio durante la estimulación. También se analizó la respuesta de las células ante la estimulación del NRD. Para la evaluación, se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: latencia (ms) al inicio de la respuesta, latencia (ms) al pico máximo de respuesta, duración (ms) de la respuesta, y frecuencia del pico máximo alcanzada durante la respuesta.

En todas las ratas, tratadas con DMI o con solución salina, y previo a la estimulación del NRD, se registraron 1000 impulsos o disparos neuronales espontáneos (control); a continuación se aplicó estimulación eléctrica al NRD, que consistió en pulsos repetidos (0.5 hz de 1 ms de duración). Durante la estimulación se registraron 1000 disparos. Luego de la estimulación, a la misma célula se le registró su actividad neuronal unitaria de la siguiente manera: durante un minuto, sin aplicación de fármaco (control), después se provocó la eyección iontoforética de DMI mediante un pulso de un nA durante un segundo en la pipeta correspondiente. Después de esta eyección microiontoforética se registró la actividad de la neurona durante 4 minutos más. De cada animal en experimentación, se registraron 6 células; tres del hipocampo y tres del septum.

Al final de la sesión de registro y para localizar los sitios de estimulación y de registro, se efectuó una lesión electrolítica del NRD, empleando corriente directa 0.8 mA, durante 20 segundos con polaridad positiva, al final de estos, se invirtió la polaridad y se continuó lesionando 20 seg más. Asimismo en el septum se aplicó corriente de lesión (999 nA) a través de la micropipeta, durante 30 seg con polaridad positiva, al final de estos, se invirtió la polaridad y se aplicó corriente durante 30 segundos más.

C.3) Estudio histológico

Al final de la sesión de registro, y una vez marcados los sitios de estimulación y de registro, las ratas fueron perfundidas vía intracardiaca con 90 ml de una solución de fosfato 0.1 M, con paraformaldehído 5 %, glutaraldehído 25 % y ferrocianuro de potasio 1 gr/lit. Se extrajeron los cerebros y se colocaron en un frasco con la misma solución de perfusión. A los cerebros así conservados, se les realizaron cortes por congelamiento de un grosor de 40 μ y se les efectuó un análisis histológico empleando la técnica de Nissl. Para determinar los sitios de estimulación y de registro, así como evaluar el efecto de la lesión perinatal sobre el septum y el hipocampo.

ANALISIS ESTADISTICO:

La significancia estadística de las diferencias de disparo entre las diversas poblaciones neuronales se determinó mediante el análisis multivariado de varianza y se empleó la prueba de Tukey como una prueba *post hoc*. Los resultados se expresan como la media \pm el error estandar (SEM). Para el análisis del efecto producido por la aplicación microiontoforética de DMI se empleó la prueba de Chi-cuadrada.

RESULTADOS

ESTUDIO HISTOLOGICO.

Dado que las lesiones fueron practicadas unos cuantos días después del nacimiento de las ratas, el objetivo de esta parte del estudio consistió en verificar la existencia de dicha lesión y en tal caso determinar la extensión de la misma.

Resultados y Discusión.

Se encontró que la simple penetración del electrodo en los grupos con lesión simulada produjo disminución del área septal, pero de menor amplitud que la encontrada en los animales lesionados. En estos animales, se encontró un remanente de núcleos septales, que se localizó hacia la parte inferior de esta área. Podemos decir que se destruyó la zona correspondiente al núcleo septal lateral en su porción laterodorsal. La porción que de manera frecuente se encontró en todos los casos fue la parte inferior de los núcleos septales laterales en su porción lateral intermedia.

La lesión de las terminales serotoninérgicas del hipocampo de la rata, va seguida de procesos regenerativos normales y anormales. Empero, las anomalías desaparecen 40 días después de la lesión (Sotelo, 1991). En el caso de los procesos anormales consecutivos a la lesión, conviene destacar que podrían relacionarse con el hecho de que varios neurotransmisores se elevan después de lesiones

cerebrales y pueden tener acción trófica (Azmitia, 1987a; Collingridge et al., 1990; Kleckner et al., 1991; Hashimoto et al., 1991). Este estudio se realizó un año después de la lesión; luego entonces cabría esperar que los procesos anormales hubieran desaparecido. Pero también es conveniente tomar en cuenta que la edad de los animales al momento del estudio podría estar influyendo en algunos de los cambios observados. Esta objeción puede ser descartada por el hecho de que el grupo con lesión simulada + DMI y el grupo lesión + DMI fueron formados por compañeros de camada que se agruparon al momento del destete. De esta manera en caso de tratarse de procesos seniles, se encontrarían cambios semejantes en los dos grupos. No fue el caso.

Asimismo, se observó una reducción del área del hipocampo. Entre las dos reducciones, la de las áreas septales y la del hipocampo, proporciona aspecto de dilatación de los ventrículos laterales y acueducto de Silvio. Pero, más bien lo que ocurrió es que tanto el área septal como la del hipocampo se apreciaron hipotróficas. El hipocampo es una de las estructuras límbicas más estudiadas en cuanto a su plasticidad. La simple manipulación de ratas de laboratorio puede producir un aumento de la densidad de las espinas dendríticas (Horner et al., 1991), mientras que dentro del lapso de minutos de activación electrofisiológica, es posible inducir la formación de nuevas sinapsis (Chang et al., 1984). En el hipocampo, el número y la morfología de las sinapsis pueden ser

modificadas mediante acciones sostenidas aunque ejercidas por tiempos breves (Petit et al., 1989). Sin embargo, el septum y el hipocampo son estructuras relacionadas tanto de manera anatómica como fisiológica. De hecho se forma un circuito cerrado entre ambas estructuras. Luego entonces, es posible que la lesión de las áreas septales haya deaferentado al hipocampo, lo cuál por un lado provocó su degeneración secundaria y restó potencia a la capacidad plástica de esta estructura.

Tanto el septum como el hipocampo reciben inervación serotoninérgica (Azmitia, 1978b). En este sentido, el sistema serotoninérgico es susceptible de una hiperinervación cuando han ocurrido lesiones perinatales, lo que produce respuestas exageradas a por lo menos la administración de triptofano (Pranzateli et al., 1989). Asimismo, Hashimoto et al. (1991) demostraron que la integridad de la vía serotoninérgica es fundamental para producir procesos regenerativos y los implantes de rafe en animales con lesiones de las vías serotoninérgicas, provocan reinervación de manera organizada en el hipocampo y las fibras son activas desde el punto de vista neuroquímico (Luijtelaar et al., 1991). El análisis histológico realizado (Nissl), impide la elaboración de juicios acerca de los procesos de reinervación. Tal vez un estudio posterior debiera incluir técnicas de marcaje anterógrado y retrógrado.

Podría esperarse que a pesar de la reducción de las áreas remanentes a la lesión del septum, se encontraran otros cambios a nivel celular. Sin embargo, se detectó disminución en el número de células, pero sin encontrar diferencias apreciables en cuanto a la morfología. Tanto en el grupo con lesión simulada como en el lesionado, el dominio de células estuvo constituido por elementos fusiformes. En síntesis, la diferencia entre los animales con lesión simulada con respecto a los lesionados, consistió de manera fundamental en la magnitud de las áreas remanentes, las cuales fueron menores en el grupo lesionado (ver figura 2).

En conclusión, la lesión temprana del septum se aplicó en el sitio adecuado, lo que produjo un área hipotrófica, disminución en el número de neuronas, pero sin detectar anomalías celulares.

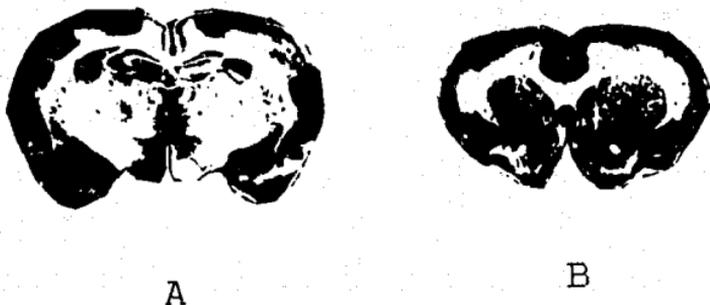


Figura 2. Resultado de la histología. Se ilustra el efecto de la lesión temprana del área septal. A) El hipocampo se encontró hipotrófico. B) En el septum se encontró un remanente de núcleos septales, que se localizó hacia la parte inferior de esta área.

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO. DATOS GENERALES

En esta parte del estudio se describen y discuten los resultados del estudio electrofisiológico de una manera general, con el objetivo de tomar un punto de partida global.

Resultados y discusión.

En el hipocampo se registró un total de 75 células en los machos y 118 en las hembras (ver tabla 2A). En el septum se registraron 74 células en los machos y en las hembras 93 (ver tabla 2B).

TABLA 2A.- Número de células registradas de forma unitaria extracelular en hipocampo, tanto en machos como en hembras.

HIPOCAMPO	CONTROL +SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
MACHOS	25	18	23	9
HEMRAS	46	23	27	22

TABLA 2B.- Número de células registradas de forma unitaria extracelular en septum, tanto en machos como en hembras.

SEPTUM	CONTROL +SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
MACHOS	24	17	24	9
HEMRAS	42	21	14	16

En general, los animales lesionados fueron poco resistentes a la cirugía previa al registro electrofisiológico, sobre todo los machos. Estos animales mostraron sangrados y dificultad al

respirar, en cambio en los animales intactos y en los de lesión simulada, la cirugía y el registro se realizaron sin complicaciones.

También, las células de los animales lesionados fueron muy lábiles al momento del registro, y en ocasiones morían antes de terminar la captura de datos, estas células fueron eliminadas de los análisis. En el septum de los animales lesionados, las células fueron difíciles de registrar, encontrándose, de acuerdo a los datos histológicos, a profundidades de penetración del microelectrodo por debajo de lo que se apreció en los demás grupos.

En la tabla 3 se muestran las observaciones recabadas en cuanto toca a la amplitud del trazo expresada en microvolts de las células registradas en el hipocampo y en el septum. Hubo diferencias pero sin alcanzar el criterio de significancia, lo que ilustra que a pesar de que se encontraron en alturas diferentes de los núcleos septales o del hipocampo, en términos generales, se trató de poblaciones neuronales semejantes en cuanto su amplitud y actividad electrofisiológica. Pero además, es de particular interés el caso de las neuronas registradas en el hipocampo. Se trató de neuronas que, por su tamaño corresponderían a las de tipo piramidal.

TABLA 3 .- Amplitud promedio expresada en microvolts de las celulas registradas en el hipocampo y en el septum.

ESTRUCTURA		CONTROL + SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA +DMI	LESION + DMI
HIPOCAMPO	-				
	X	324.28	347.56	413.00	331.48
	SEM	24.03	31.71	34.98	45.14
	N	71	41	50	31
SEPTUM	-				
	X	327.42	276.31	317.10	260.00
	SEM	27.87	29.74	31.28	58.55
	N	66	38	38	25

En todos los registros de estimulación del NRD y respuesta unitaria extracelular del hipocampo y de los núcleos septales laterales, se encontró un patrón que permitió clasificarlas de acuerdo a la secuencia de esta respuesta.

En la figura 3 se ilustran registros tipo obtenidos en este experimento. En el eje de las abscisas en todos los casos la escala es de 1000 ms antes y 1000 ms durante la estimulación del NRD, de esta manera se observa el comportamiento de las células previo a la estimulación del NRD y durante la misma. A la respuesta obtenida como resultado de estimular el NRD se le conoce como posdescarga y se cuantifican de ella la latencia al inicio, la latencia al pico máximo, la duración y su frecuencia, de esta manera se estudia la acción de antidepressivos sobre esta respuesta y en caso de lesiones se puede estudiar sus modificaciones. A partir de estas observaciones particulares, es posible concluir que la población

neuronal que se registró fue semejante entre los grupos que conformaron el experimento, refiriéndonos a la amplitud y al comportamiento electrofisiológico. Empero llama la atención el hecho de haber encontrado una mayor labilidad de los machos lesionados. Esto permite aseverar que los machos fueron más susceptibles a la lesión temprana de los núcleos septales laterales, con respecto a las hembras.

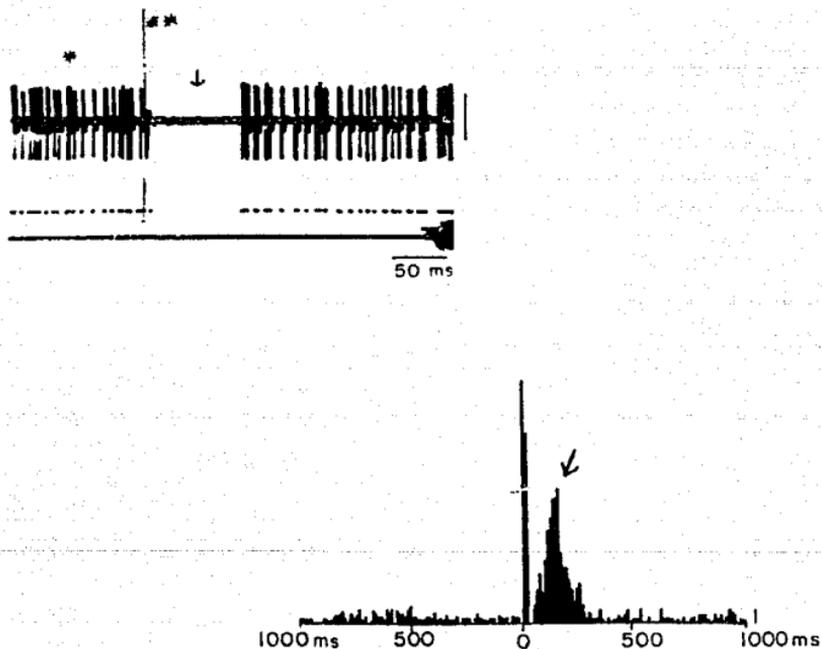


Figura 3.- A) Fotografía de un trazo del osciloscopio. Se muestra un registro unitario extracelular. La frecuencia basal de disparo (*) de las células se modifica con el estímulo (**) eléctrico iterativo aplicado en el NRD, existiendo un periodo de inhibición (↓) seguido de recuperación de la frecuencia de disparo. B) Se ilustra un histograma de correlación periestímulo, obtenido después de que la computadora colectó los disparos unitarios extracelulares. En el eje de las abscisas, el 0 indica el estímulo aplicado. Los 1000 ms previos señalan el histograma de frecuencias previo a la estimulación y en los 1000 ms posteriores al 0 se ilustra la posdescarga (↓) obtenida al estimular el NRD.

ACCION GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON DESMETILIMIPRAMINA.

Los antidepresivos aumentan la frecuencia de disparo de las células septales (Contreras et al., 1989). Esta acción es debida a un fenómeno de desinhibición septal, en el cual se encuentra implicada de manera fundamental la amígdala del lóbulo temporal (Chacón, 1989). Al lesionarse la amígdala, se produce un aumento de la frecuencia de disparo de las células septales similar al que se observa al aplicar antidepresivos tricíclicos. De esta manera es posible que algunas de las acciones de los antidepresivos consistan en modificar la relación funcional que tienen diferentes estructuras del sistema límbico con el núcleo septal lateral, así como también actuar en el propio núcleo septal lateral.

En la corteza cerebral de la rata, el efecto de la estimulación del NRD consiste en una disminución del disparo de las células corticales (Muñoz, 1991; Contreras et al., 1992a; 1993c) y en el septum lateral, la acción de la estimulación del NRD es provocar aumento en la frecuencia de disparo de las células septales (Ramírez, 1991; Contreras et al., 1990; 1992a; 1993d); ambas acciones, la rafe-cortical (inhibición) y la rafe-septal (excitación) son potenciadas por los antidepresivos.

El objetivo de esta parte del estudio consistió en definir las acciones de la DMI sobre la actividad del hipocampo y del septum. Así como determinar la repercusión del tratamiento sobre la

sensibilidad de las neuronas de estas estructuras límbicas a la estimulación del NRD. Y en su tercer etapa, se definió la acción de la aplicación microiontoforética de DMI en el disparo neuronal del septum y del hipocampo. En esta parte sólo se definen las acciones del antidepressivo sin tomar en cuenta el sexo de los animales. Se trata pues de un ensayo, sobre las acciones del tricíclico.

Resultados y Discusión.

A) Frecuencia de disparo unitario extracelular de las células del hipocampo y del septum.

Al analizar el efecto de la DMI administrada de forma crónica, se encontró que la frecuencia de disparo previa a la estimulación del rafe dorsalis fue similar entre los animales tratados con solución salina y en los tratados con el tricíclico, tanto en el hipocampo como en el septum. Las neuronas del hipocampo dispararon a una frecuencia de 6.12 Hz (± 0.84 sem) en los grupos tratados con salina, mientras que bajo tratamiento con DMI la frecuencia de disparo disminuyó, pero sin alcanzar el criterio de significancia (5.55 ± 0.28 Hz). Las neuronas septales dispararon a una frecuencia de 4.86 Hz (± 0.61) en el grupo control + salina y la frecuencia se elevó de forma ligera a 4.93 Hz (± 0.06) en el grupo tratado con el tricíclico.

B) Posdescarga

La DMI modificó las características de la posdescarga de las células del hipocampo y del septum ante la estimulación del NRD, pero sin alcanzar significancia estadística (ver figura 4). Sin embargo, en ambas estructuras, existió una tendencia a la disminución de las latencias al inicio y al pico máximo y también un aumento de la duración y de la frecuencia de disparo durante el pico máximo de la posdescarga.

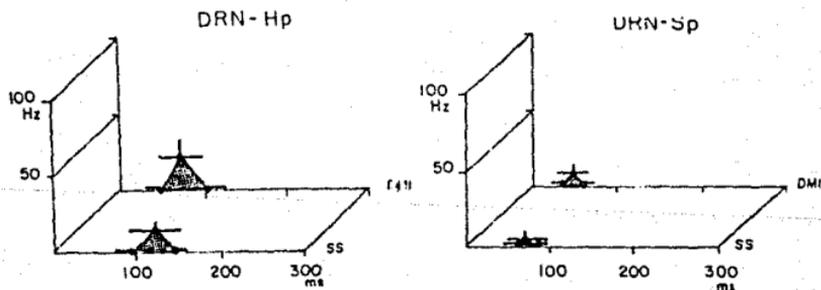


Figura 4.- El antidepresivo provocó que ante la estimulación del NRD, tanto en el hipocampo como en el septum, la posdescarga se presentara con menor latencia y mayor intensidad que los tratados con solución salina (SS). (Hp = hipocampo; Sp = septum).

C) Microiontoforesis de desmetilimipramina

En las tablas 4A y 4B se muestra la proporción de células del hipocampo y del septum que se excitaron, las que se inhibieron y las que permanecieron sin responder ante la aplicación microiontoforética de DMI. La proporción de respuesta permaneció sin modificarse con el tratamiento crónico, al comparar los grupos tratados con salina y los tratados de manera crónica con el tricíclico (2.14 mg/kg durante más de 30 días). Sin embargo, en ambas estructuras, la mayor parte de las neuronas registradas respondieron con aumento de la tasa de disparo ante la aplicación microiontoforética de DMI. Este efecto fué similar entre los animales con tratamiento con solución salina y los que recibieron DMI de forma crónica. Para el hipocampo un total de 51.28% de las neuronas se excitaron con la eyección del tricíclico, un 25.64% se inhibieron y un 23.07% sin respuesta, en los animales tratados con solución salina y en el caso de los tratados con DMI, los porcentajes fueron de 50.90% para las excitación, 30.90% para la inhibición y 18.18% de células sin respuesta. Esta diferencia de distribución alcanzó una $p < 0.003$.

TABLA 4A. Distribución porcentual de las neuronas del hipocampo de acuerdo a su respuesta a la microiontoforesis de DMI (n).

HIPOCAMPO	CONTROL + SALINA	ANIMALES TRATADOS
EXCITAN	51.28% (20)	50.90% (56)
INHIBEN	25.64% (10)	30.90% (34)
SIN RESP	23.08% (9)	18.20% (20)

En los registros septales la distribución fue semejante a la encontrada en el hipocampo, en virtud de que se obtuvo un 40.62% para excitación, 31.25% para inhibición y 28.12% sin respuesta en los animales control + salina, y en los control + DMI, se obtuvo 48.27% excitación, 28.73% para inhibición y 22.98% sin respuesta ($p < 0.05$).

TABLA 4B. Distribución porcentual de las neuronas del septum de acuerdo a su respuesta a la microiontoforesis de DMI. (n)

SEPTUM	CONTROL + SALINA	ANIMALES TRATADOS
EXCITAN	40.62% (13)	48.27% (42)
INHIBEN	31.25% (10)	28.73% (25)
SIN RESP	28.13% (9)	22.98% (20)

En resumen, el antidepresivo administrado de manera crónica, careció de efecto sobre la frecuencia de disparo de las estructuras límbicas registradas. El tratamiento se asoció a una tendencia tanto en el hipocampo como en el septum, a que la respuesta a la estimulación del NRD (posdescarga) apareciera con menor latencia,

pero con mayor duración e intensidad. En otras palabras, se presentó una tendencia a obtener una respuesta facilitada. El tratamiento prolongado con el antidepresivo careció de influencia en el porcentaje de neuronas -del hipocampo o del septum- que respondieran con excitación a la eyección microiontoforética de DMI, ya que las proporciones de neuronas que respondieron con excitación fueron similares en los animales bajo tratamiento crónico (tablas 4A y 4B).

Sin embargo, en ambas estructuras límbicas el efecto dominante de la eyección del tricíclico fue excitación. Por ello, es posible concluir que la instilación local del tricíclico produjo excitación en la mayor parte de las neuronas del hipocampo y del septum. Empero, con el tratamiento crónico se mantuvo esta proporción.

Estos resultados confirman la hipótesis de que una de las formas de actuar de los antidepresivos es promover un cambio de la respuesta a la activación de estructuras relacionadas con los núcleos septales. Como ha sido informado en trabajos previos (Muñoz, 1991; Ramírez, 1991; Contreras et al., 1990, 1992a; 1993c), las acciones principales de los antidepresivos podrían establecerse más bien en sistemas generales de inervación, como es el caso de los núcleos del rafe, los cuales al modificar la acción de sus autoreceptores influyen sobre la actividad neuronal de las estructuras límbicas que reciben inervación serotoninérgica. Por el

otro lado, el que la DMI haya carecido de efecto sobre la frecuencia basal de disparo sugiere la posibilidad de que la dosis empleada haya sido insuficiente (Lydiard, 1985; Gram, 1990) para provocar una respuesta semejante a la reportada (Díaz, 1992; Saavedra, 1992). O tal vez, se deba a la estructura molecular de la DMI, ya que se ha demostrado que los antidepresivos clorados como la clorimipramina producen un aumento de la tasa de disparo neuronal en varias estructuras cerebrales (Sheard et al., 1972; Nyack et al., 1975; Snyder et al., 1977; Langer, 1987; Contreras et al., 1990). Asimismo, este análisis ilustrado fue global, dicho de otra manera, se incluyen en el de manera indistinta machos y hembras y animales con lesión y sin ella.

INTERACCION DE LA LESION CON EL TRATAMIENTO

Las lesiones del septum alteran la respuesta cerebral a los antidepresivos, afectándose la conducta así como la actividad electrofisiológica. Ante la lesión cerebral se rompe la armonía anatómico-funcional. Empero, esto provoca a su vez que en los sujetos con lesiones cerebrales, se desarrollen procesos plásticos que les permitan superar el efecto de la lesión, pero estos procesos plásticos podrían ser insuficientes y de esta manera modificar la respuesta del cerebro a los antidepresivos (Contreras et al., 1990). En un estudio anterior se demostró que después de lesiones perinatales del septum lateral, las neuronas remanentes a la lesión conservaron sus propiedades neurofarmacológicas (Díaz, 1992), pero

es posible que permanecieran sin conservar su relación con otras estructuras. Al contrario, después de lesiones cerebrales existen procesos de reinervación que pueden dar lugar tanto a conexiones normales (sinaptogénesis reactiva) como a la presencia de conexiones aberrantes, así pues, se debe considerar que después de una lesión, la estructura lesionada puede conservar sus propiedades neurofarmacológicas pero sin conservar sus propiedades neurofisiológicas.

Resultados y Discusión

A) Frecuencia de disparo

El tratamiento crónico con el tricíclico y la lesión septal perinatal carecieron de efecto para modificar la frecuencia de disparo en ambas estructuras. Bajo tratamiento crónico con DMI, en el hipocampo la frecuencia de disparo osciló de 5.22 Hz (± 0.76) en el grupo control + DMI a 6.11 Hz (± 1.53) en los animales lesionados mientras que en el grupo control + salina fue de 6.44 Hz (± 1.08). Mientras tanto, en los registros septales el rango de las frecuencias de disparo fue de 4.76 Hz (± 1.46) en el grupo lesionado a 4.97 Hz (± 0.71) en el grupo control + DMI y en el grupo control + salina fue de 5.13 Hz (± 0.74).

B) Posdescarga

En el hipocampo, la DMI aplicada de manera crónica provocó que disminuyera la potencia aferente (dismución de las latencias al inicio y al pico máximo) y la intensidad de la respuesta ante la estimulación del NRD. En el grupo con lesión simulada + DMI desapareció el efecto del tricíclico con respecto a la latencia pero la posdescarga se presentó con mayor intensidad. En el grupo de animales lesionados + DMI, la lesión provocó que la posdescarga fuera muy intensa, ya que se presentó con gran duración y frecuencia del pico máximo ($p < 0.05$) (figura 5).

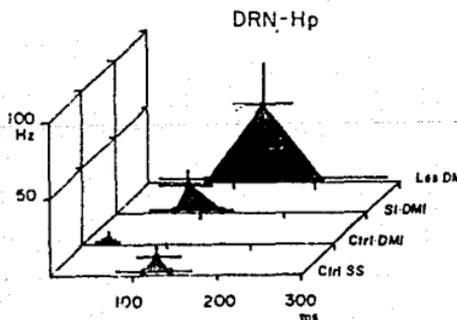


Figura 5.- La DMI provocó que la posdescarga del hipocampo por estimulación del núcleo rafe dorsalis se presentara con menor latencia, empero con menor intensidad. Las acciones del antidepresivo no aparecieron en el grupo de animales con lesión simulada (SI-DMI), empero la posdescarga presentó mayor intensidad. En los animales con lesión septal (Les-DMI) la posdescarga se presentó con gran intensidad (Hp = hipocampo) (Ctrl-SS = control + salina).

En el septum de los animales intactos, el tricíclico solo provocó la disminución de la duración de la respuesta ($p < 0.05$); la potencia aferente y la intensidad de la respuesta permanecieron sin cambio significativo, aunque la tendencia fue a disminuir la respuesta (figura 6). Por otro lado, las células remanentes a la lesión permanecieron sin sufrir modificación significativa de la activación aferente del rafe dorsalis, pero aumentó de manera significativa la duración y la intensidad de la posdescarga ($p < 0.05$). El grupo con lesión simulada + DMI se comportó similar al grupo control + el tricíclico (figura 6).

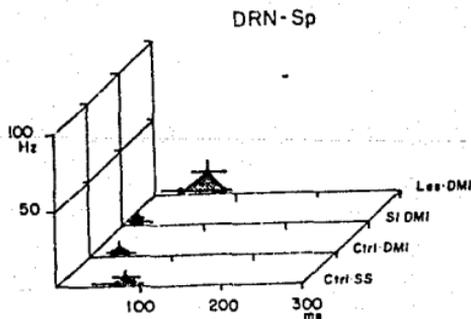


Figura 6.- La DMI provocó que la posdescarga del septum por estimulación del rafe dorsalis se presentara con menor latencia, empero con menor intensidad en los animales control + DMI (Ctrl - DMI) y en el grupo con lesión simulada (SI-DMI). La lesión septal temprana provocó que la posdescarga fuera mas intensa (Sp = septum; Ctrl-SS = control + salina; Les-DMI = lesión + DMI).

C) Microiontoforesis de desmetilimipramina

En la tabla 5A se ilustra el porcentaje de células del hipocampo que se excitaron, las que se inhibieron y las que permanecieron sin responder ante la aplicación microiontoforética de DMI en el hipocampo. El tratamiento con el tricíclico mantuvo la proporción de los porcentajes en los animales tratados en comparación con el grupo control + salina. El mismo efecto se observó con la lesión temprana del septum. La distribución porcentual de respuestas se mantuvo como en el análisis global: la mayor parte de las neuronas del hipocampo respondieron con aumento de la tasa de disparo a la aplicación local de la DMI.

TABLA 5A.- Porcentaje de células del hipocampo que se excitaron, que se inhibieron y sin respuesta ante la aplicación microiontoforética de DMI. (n)

HIPOCAMPO	CONTROL+ SALINA	+ CONTROL DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
EXCITAN	48.65% (18)	50% (20)	48.64% (18)	54.54% (18)
INHIBEN	27.03% (10)	30% (12)	32.43% (12)	30.30% (10)
SIN RESP	24.32% (9)	20% (8)	18.91% (7)	15.15% (5)

En el septum de los animales intactos, la administración crónica del antidepressivo mantuvo la proporción en comparación con el grupo de animales control + salina; se observó (tabla 5B) que la acción de la DMI eyectada fue que la mayor parte de las células del

septum respondieran con excitación. En cambio, en las neuronas remanentes a la lesión septal temprana la distribución porcentual de respuestas a la microiontoforésis de DMI se modificó de forma significativa (tabla 5B). De hecho, se encontró una inversión de la distribución porcentual del tipo de respuesta. Mientras que en los grupos control y lesión simulada, la mayor parte de las neuronas respondieron con excitación, en el grupo con lesión temprana en los núcleos septales laterales, las neuronas remanentes respondieron a la eyección del tricíclico con inhibición. De forma notable, en el grupo con lesión simulada se detectó un aumento del porcentaje de neuronas que respondieron con excitación a expensas de una disminución del porcentaje de neuronas sin respuesta.

TABLA 5B. Porcentaje de células septales que se excitaron, que se inhibieron y sin respuesta ante la aplicación microiontoforética de DMI (n).

SEPTUM	CONTROL+ SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
EXCITAN	40.63% (13)	50.00% (17)	66.66% (20)	21.73% (5)
INHIBEN	31.25% (10)	17.64% (6)	23.33% (7)	52.17% (12)
SIN RESP	28.13% (9)	32.35% (11)	10.00% (3)	26.08% (6)

En síntesis, la administración crónica del antidepresivo y la lesión temprana del septum carecieron de efecto sobre la frecuencia de disparo, en ambas estructuras. Además, la administración crónica de DMI modificó la posdescarga provocando cambios significativos en la potencia aferente, disminuyendo la duración de la posdescarga y

la intensidad en el hipocampo y en el septum, sólo que sin alcanzar el criterio de significancia en el septum, excepto en la duración de la posdescarga. Asimismo, la lesión temprana del área septal modificó la posdescarga en ambas estructuras. En el hipocampo, la respuesta a la estimulación del NRD, puede considerarse como facilitada, ya que aumentaron la duración y la frecuencia máxima alcanzada, aunque se observó una tendencia a aumento de la latencia al pico máximo de la respuesta. Por un lado, esta observación afirma que la respuesta en el hipocampo está facilitada pero a la vez retardada en su aparición, esto es posible debido a la interrupción del circuito hipocampo-septal. Mientras tanto, la respuesta del remanente de los núcleos septales a la estimulación de la vía rafe-septal está facilitada en virtud de que aumentó tanto la duración como la frecuencia máxima, sin que se haya afectado la conducción, ya que las latencias se mantuvieron dentro del rango del control.

En el hipocampo y en el septum de los animales control, el tratamiento crónico con el tricíclico no modificó la proporción de respuesta de las células en comparación con el grupo control + salina; se encontró que en ambas estructuras sin importar el tratamiento, el efecto principal de la DMI eyectada fuera el de excitar. A pesar de la lesión septal temprana se mantuvieron las propiedades de la respuesta a la microiontoforésis del tricíclico. Sin embargo, en las neuronas remanentes se invirtió el patrón de

respuesta en el grupo lesión + DMI, aunque se incrementó en el grupo con lesión simulada + DMI. Esto significa que la amplia lesión practicada involucró de manera principal a las neuronas que suelen responder al tricíclico. En mención especial se encuentra el caso del grupo con lesión simulada + DMI, en este grupo el estudio histológico ilustró cierto proceso hipotrófico y cierta despoblación neuronal. Es posible suponer que una lesión más reducida se relacione con procesos en los que la plasticidad del sistema nervioso tiene lugar con mayor facilidad, con respecto a lesiones más extensas.

Con base en lo anterior, es probable que la lesión del septum removiera la influencia que este tiene sobre el hipocampo y la capacidad de las células del hipocampo para responder a la DMI. La acción del septum sobre el hipocampo es, de manera fundamental, la de producir un control rítmico sobre la actividad del asta de Ammon. Existen dos vías principales que van del septum medial hacia el giro dentado y a la región CA3: una vía colinérgica y una vía GABAérgica, ambas inciden sobre interneuronas inhibitorias del hipocampo (Mosko et al., 1973; Onteniente et al., 1986; Freund et al., 1988; 1990). La activación de la vía GABAérgica que va del septum medial al hipocampo provoca una inhibición del disparo de las células inhibitorias del hipocampo, en consecuencia, existe activación en el hipocampo. Si esta inhibición de las células inhibitorias es máxima, es posible detectar un fenómeno plástico

regulado por el receptor de NMDA (apéndice D). Así, vemos que el septum medial ejerce una acción excitatoria sobre el hipocampo, este al excitarse a su vez envía información al septum lateral el cuál provoca la inhibición de la actividad del septum medial y en consecuencia, se abate la acción del septum medial sobre el hipocampo.

En conclusión, aunque la lesión modificó varias de las características de la respuesta neuronal a la estimulación del NRD, la acción de la DMI se modificó a expensas de las características intrínsecas de la respuesta. Por ejemplo, a pesar de que en los animales lesionados la respuesta del septum a la estimulación del NRD permaneció similar en cuanto a latencias, sí se modificó en cuanto a la intensidad de la respuesta. Tal fenómeno, parece representar una compensación del proceso en el que la resultante final podría ser, con respecto al nivel fisiológico, una acción que se establece en un tiempo breve pero con características de intensidad que le confieren peculiaridades que aguardan ser exploradas con mayor profundidad. Empero, también es posible que los procesos anormales de reinervación, esten desempeñando un papel significativo en este tipo de respuesta (Collins et al., 1989).

INTERACCION DE SEXO Y TRATAMIENTO

Se ha mostrado que las hembras son más susceptibles para deprimirse empero son más sensibles a la acción de los antidepressivos que los machos (Lara, 1991; Márquez, 1992). Por ello resulta de interés explorar la repercusión del sexo en los resultados.

Resultados y Discusión.

A) Frecuencia basal de disparo.

Al analizar de manera global los datos sobre la frecuencia basal de disparo previa a la estimulación del NRD, se encontró que la DMI produjo modificación del disparo neuronal, pero sin alcanzar el criterio de significancia, en machos y en hembras, tanto en el hipocampo como en el septum. En los grupos tratados con salina, las frecuencias de disparo en el hipocampo resultaron un poco mayores en los machos ($7.52 \text{ Hz} \pm 1.00$) con respecto a las hembras ($5.36 \text{ Hz} \pm 1.18$). En el septum las frecuencias de disparo fueron semejantes entre sexos. Sin encontrar tendencias relevantes que ilustraran diferencia alguna para el disparo de las neuronas septales, en relación al sexo o al tratamiento.

Por otro lado, la estimulación del NRD produjo diferencias sin alcanzar criterio de significancia en el disparo de las neuronas del hipocampo, de machos en comparación a las hembras. En cambio, se apreció un dimorfismo sexual de la respuesta de las neuronas

septales a la estimulación del NRD; en el septum de los grupos control + salina la frecuencia de disparo septal fue semejante entre hembras y machos antes y durante la estimulación del NRD. La frecuencia de disparo se mantuvo sin variaciones en los grupos de machos sometidos a tratamiento con DMI y en respuesta a la estimulación del NRD. En cambio, en las hembras tratadas con DMI y sometidas a la estimulación de la vía rafe dorsalis-septum la frecuencia septal de disparo se incrementó a 7.43 Hz (\pm 0.75). Este aumento fue significativo ($p < 0.05$), tanto con respecto a la frecuencia previa a la estimulación (5.15 Hz \pm 0.74) en el grupo de hembras, como a la frecuencia encontrada durante la estimulación del NRD en el grupo de machos tratados con DMI (4.90 Hz \pm 0.83).

Se observó que el efecto del tricíclico eyectado en el hipocampo fué producir excitación, y el tratamiento crónico con el antidepressivo no modificó la proporción de respuesta comparando con el grupo control + salina, tanto en machos como en hembras. En el septum se encontró un efecto claro de la acción del tratamiento con el tricíclico y de dimorfismo sexual, ya que en las hembras bajo tratamiento con salina se encontró una proporción de respuesta a la eyección del tricíclico similar pero con tendencia a encontrar más células que se inhibieran; al aplicar el antidepressivo de manera crónica, se encontró que la proporción se modificó, aumentando de forma significativa el número de células que se excitaron (excitación = 44.68%; inhibición = 36.17%; sin respuesta = 19.14%),

en cambio en los machos la administración crónica de antidepressivo (excitación = 50%; inhibición = 25%; sin respuesta = 25%) mantuvo la proporción de respuesta ante la eyección de DMI, con respecto a los tratados con salina (excitación = 52.50%; inhibición = 20%; sin respuesta = 27.5%).

En el cerebro de los animales existen diferencias sexuales tanto en la fisiología como en las conexiones que son inducidas por las hormonas gonadales (De Lacoste et al., 1982; Larriva, 1989); las ratas hembras son más susceptibles a ciertas influencias ambientales (Kennet et al., 1986), pero se debe considerar el estado hormonal para interpretar los datos aportados por los experimentos (Bernardi et al., 1989).

La observación más importante de esta sección radica en el hecho de que las células del septum de las hembras sometidas a tratamiento con DMI respondieron con una tasa aumentada de disparo ante la estimulación del rafe dorsalis. Lo cuál no se apreció en el grupo de machos. Este resultado puede interpretarse en el sentido de una mayor sensibilidad de los receptores de la vía rafe dorsalis-septum en las hembras. En particular, resulta de interés el suponer que se trate de los receptores 5HT-1A los que se involucren de forma directa. En efecto, estos receptores participan de manera importante en la acción de los antidepressivos (Cervo et al., 1988; Bobker et al., 1989; Berendsen et al., 1991; Kataoka et

al., 1991; Lucki et al., 1990; 1992; Contreras et al., 1993d), pero de acuerdo a estos hallazgos habría una mayor susceptibilidad a la activación serotoninérgica en el sexo femenino.

INTERACCION DE LAS VARIABLES LESION, SEXO Y TRATAMIENTO.

En estudios previos se ha demostrado que ante lesiones septales, las hembras son más afectadas que los machos pero estas son más sensibles a la acción de los antidepresivos (Lara, 1991; Márquez, 1992). Aci, vemos que ante la aplicación de antidepresivos existen diferencias sexuales para responder a las terapias antidepresivas. Esto permite explicar el hecho clínico de que las mujeres presentan un indice mayor de padecer depresión que los hombres, pero responden mejor a los antidepresivos que los hombres, lo que puede ser evidenciado por la mayor tasa de suicidio en el sexo masculino. Este hecho sugiere que al instituir una terapia antidepresiva se debe considerar el tipo de depresión (Abou-Saleh, 1983), el metabolismo del paciente (Goodnick, 1991a; 1991b), la edad, el sexo y el estado hormonal (Halbreich et al., 1984; Hamilton et al., 1984). Por ello esta parte del análisis tuvo como objetivo definir la interacción de las variables en estudio de modo conjunto.

A) Frecuencia base de disparo.

En el hipocampo, la DMI provocó en los machos una disminución significativa de la frecuencia de disparo, un efecto similar se obtuvo en los machos del grupo con lesión simulada, y la lesión abolió el efecto del antidepressivo. En cambio en las hembras, en ningún grupo se observó algún efecto significativo del antidepressivo ni de la lesión. Pero, en las hembras intactas el antidepressivo produjo aumento de la frecuencia de disparo aunque sin alcanzar significancia (tabla 6A).

TABLA 6A. Frecuencia (Hz) de disparo de las células del hipocampo de machos y hembras, antes de la estimulación del NRD.

HIPOCAMPO		CONTROL+ SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
MACHOS	-				
	X	7.52	3.94 *	4.75 *	9.84
	SEM	1.00	0.93	1.32	4.04
	N	25	18	23	9
HEMBRAS	-				
	X	5.36	6.22	5.70	4.59
	SEM	1.18	1.13	1.12	0.84
	N	46	23	27	22

* (P < 0.05) con respecto al grupo control + salina.

En el septum, se encontró un claro dimorfismo sexual, ya que la DMI crónica disminuyó de manera significativa (p < 0.05) la frecuencia de disparo de los machos intactos, en cambio se presentó un aumento significativo (p < 0.05) de la frecuencia en las hembras intactas. Y las células remanentes tanto de machos como de hembras,

permanecieron sin mostrar respuesta significativa a la acción del antidepresivo. Aunque se puede observar que existió una tendencia a aumentar la frecuencia de disparo en los machos con lesión con respecto al grupo control + salina (tabla 6B).

TABLA 6B. Frecuencia (Hz) de disparo de las células del septum de machos y hembras, antes de la estimulación del NRD.

SEPTUM		CONTROL+ SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA +DMI	LESION + DMI
MACHOS	-				
	X	5.88	2.58 *	4.06	7.73
	SEM	0.83	0.63	1.22	3.56
	N	24	17	24	6
HEMBRAS	-				
	X	4.39	6.90 *	6.10	4.34
	SEM	0.83	1.01	2.20	1.42
	N	42	21	14	16

* ($p < 0.05$) comparado con el grupo control + salina.

B) Posdescarga

En el hipocampo, la DMI provocó tanto en machos como en hembras que la respuesta ante la estimulación del NRD se presentara más pronto, pero con menor intensidad que en los animales control + salina ($p < 0.05$). En los animales con lesión temprana del septum tanto en hembras como en machos, la respuesta se retardó pero tuvo una intensidad aumentada. En el grupo de machos con lesión simulada la respuesta ante la estimulación del NRD se presentó con menor latencia que el grupo control, pero sin modificar la intensidad; en las hembras con lesión simulada + DMI la respuesta fue similar al

grupo control + salina (ver figura 7).

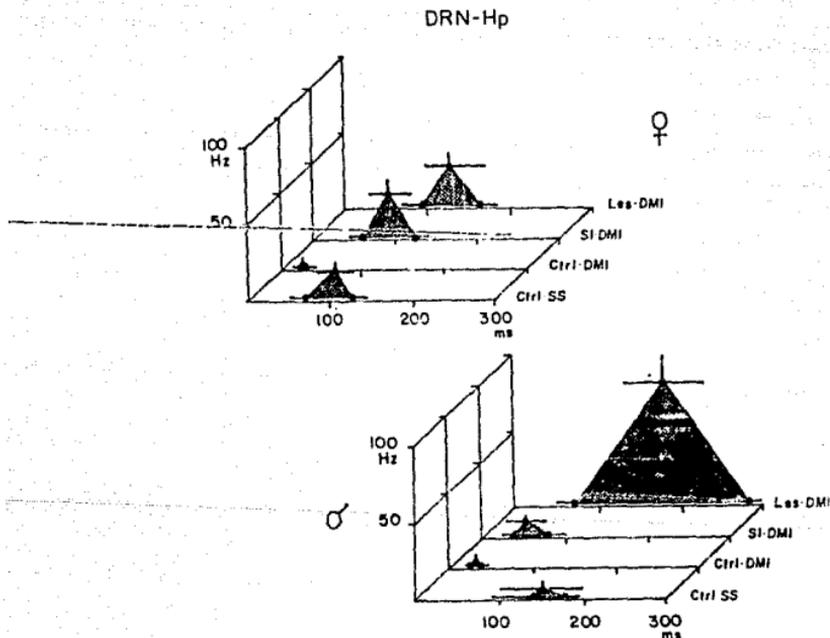


Figura 7.- La DMI provocó que la posdescarga del hipocampo por estimulación del núcleo rafe dorsal se presentara con menor latencia, en machos así como en hembras, empero con menor intensidad. Las acciones del antidepressivo no aparecieron en el grupo de animales con lesión simulada. La lesión septal afectó mas a los machos, ya que en estos la posdescarga se presentó muy intensa y de gran duración, en cambio en las hembras desapareció el efecto del antidepressivo (Ctrl-SS = control + salina; Ctrl-DMI = control + DMI; SI = lesión simulada + DMI; les-DMI = lesión + DMI).

En el septum, en los machos control + DMI, el antidrepresivo provocó que la posdescarga apareciera con menor latencia pero con menor intensidad; en cambio en las hembras sólo disminuyó la intensidad. La lesión provocó que en los machos la respuesta se presentara de inmediato y tuviera una intensidad mayor que el grupo control + salina, en cambio en las hembras la respuesta se retrasó pero tuvo mayor intensidad. Y en los machos del grupo con lesión simulada + DMI, la posdescarga disminuyó sus latencias pero sin modificar su intensidad, en cambio en las hembras la respuesta a la estimulación apareció de inmediato pero con intensidad disminuida, aunque sin alcanzar el criterio de significancia (ver figura 8).

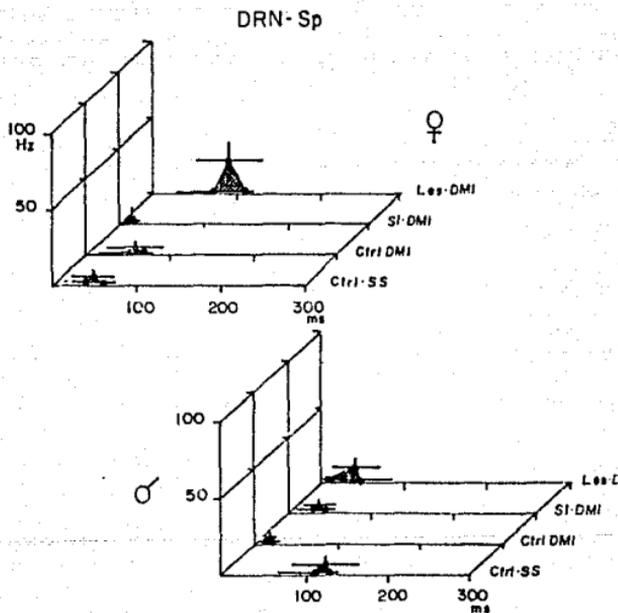


Figura 8.- En el septum de las hembras intactas la DMI careció de efecto. En cambio, en los machos el tricíclico provocó que la posdescarga se presentara con menor latencia pero con menor intensidad. Los machos y hembras con lesión simulada se comportaron de manera similar a los control tratados con DMI. Por otro lado, el efecto de la lesión dependió del sexo; en las hembras la posdescarga se presentó de manera tardía y con mayor intensidad, en cambio en los machos solo se afectó la intensidad, en comparación con sus respectivos controles (Ctrl-SS = control + salina; Ctrl-DMI = control + DMI; SI = lesión simulada + DMI; les-DMI = lesión + DMI).

C) MICROIONTOFORESIS DE DESMETILIMIPRAMINA.

En las tablas 7A y 7B se ilustra el porcentaje de células que se excitaron, las que se inhibieron y las que se encontraron sin respuesta ante la aplicación microiontoforética de DMI en el hipocampo, de machos y de hembras. La distribución porcentual de respuestas a la eyección del antidepresivo se mantuvo en los machos a pesar del tratamiento con DMI crónica y de la lesión. Vemos que esta proporción fue similar a la encontrada en el análisis global. En las hembras ocurrió un efecto similar. Se puede observar en la tablas 7A y 7B, que aunque la acción de la DMI *in situ* consistió en una activación, el porcentaje de células que se excitaron fue mayor en los machos con respecto a las hembras.

TABLA 7A. Porcentaje de células que respondieron con excitación, inhibición y que carecieron de respuesta ante la eyección de DMI en el hipocampo de machos y hembras, bajo diferentes tratamientos y condiciones experimentales (n).

MACHOS	CONTROL+ SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
EXCITACION	55.5% (10)	52.38% (11)	50% (8)	53.84% (7)
INHIBICION	22.22% (4)	28.57% (6)	37.5% (6)	30.76% (4)
SIN RESPUESTA	22.22% (4)	19.04% (4)	12.5% (2)	15.38% (2)

TABLA 7B. Porcentaje de células que respondieron con excitación, inhibición y que carecieron de respuesta ante la eyeccción de DMI en el hipocampo de machos y hembras, bajo diferentes tratamientos y condiciones experimentales (n).

HEMBRAS	CONTROL+ SALINA	CONTROL + DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION +DMI
EXCITACION	42.10% (8)	47.36% (9)	47.61% (10)	55% (11)
INHIBICION	31.50% (6)	31.57% (6)	28.57% (6)	30% (6)
SIN RESPUESTA	26.31% (5)	21.05% (4)	23.80% (5)	15% (3)

En el septum, se encontró que la acción global de la DMI fue la de producir excitación ($p < 0.05$). De manera notable se observa que en el análisis por grupos, se encontró dimorfismo sexual en cuanto a la acción de la DMI: como se observa en la tabla 8A en los machos control + salina la mayoría de células ($p < 0.003$) respondieron con excitación en cambio en las hembras la proporción permaneció similar entre los tres tipos de respuesta. En los grupos tratados con DMI de manera crónica, se observa que en los machos, la proporción de células ante la aplicación de DMI *in situ* se mantuvo con respecto al control + salina, pero en las hembras se observó que la DMI modificó la proporción obteniéndose un mayor porcentaje de células que se excitaron.

La lesión del septum afectó más a los machos que a las hembras, ya que como se observa en la tablas 8A y 8B, en los machos, la lesión provocó que no se encontraran células que

respondieran a la aplicación in situ del tricíclico, y aumentaron las que permanecen sin responder. En cambio en las hembras, aunque aumentaron las células que se inhibieron ante la aplicación del antidepressivo, todavía se encontraron células que respondieron con excitación.

Con respecto al grupo con lesión simulada + DMI, vemos que las hembras se comportaron similar al control + DMI, ya que la mayoría de células respondieron con excitación. En cambio en los machos, se encontró que aumentó en forma considerable el porcentaje de células que se excitaron ante la aplicación del antidepressivo.

TABLA 8A. Porcentaje de células que respondieron con excitación, inhibición y que permanecieron sin responder ante la DMI eyectada en el septum de machos y hembras, bajo diferentes tratamientos y condiciones experimentales (n).

MACHOS	CONTROL+ SALINA	CONTROL +DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION +DMI
EXCITACION	50% (8)	44.44% (8)	81.25% (13)	0.00
INHIBICION	25% (4)	22.22% (4)	12.50% (2)	33.33% (2)
SIN RESPUESTA	25% (4)	33.33% (6)	6.25% (1)	66.66% (4)

TABLA 8B. Porcentaje de células que respondieron con excitación, inhibición y que permanecieron sin respuesta ante la DMI eyectada en el septum de machos y hembras, bajo diferentes tratamientos y condiciones experimentales (n).

HEMBRAS	CONTROL+ SALINA	CONTROL +DMI	LESION SIMULADA + DMI	LESION + DMI
EXCITACION	31.25% (5)	56.25% (9)	50.00% (7)	29.41% (5)
INHIBICION	37.5% (6)	12.50% (2)	35.71% (5)	58.82% (10)
SIN RESPUESTA	31.25% (5)	41.66% (5)	14.28% (2)	11.76% (2)

En síntesis, en este análisis, se encontró un claro dimorfismo sexual tanto en la acción de la DMI como en el efecto de la lesión temprana del septum. Este efecto dependió de la estructura estudiada, ya que en el hipocampo se encontró que la DMI en los animales intactos, provocó que la frecuencia de disparo disminuyera en los machos, en cambio en las hembras existió una tendencia al aumento. En cambio la posdescarga se modificó de manera similar entre machos y hembras con respecto al control + salina. La lesión provocó que se alterara la relación rafe dorsalis-hipocampo, de manera similar en los machos y en las hembras, ya que existió un aumento en la intensidad de la respuesta. También se observó que ante la aplicación crónica de DMI las proporciones de respuesta se mantuvieron similares tanto en machos como en hembras con respecto a los controles respectivos; en general, el efecto de la DMI fue excitar a las células. Así, vemos que a pesar de la lesión, se

mantuvo la proporción de tipo de respuesta tanto en machos como en hembras.

En cambio, en el septum se observó un marcado dimorfismo sexual. La acción de la DMI administrada de manera crónica en los machos disminuyó en los machos de manera significativa la frecuencia base y produjo que la respuesta ante la estimulación del ~~NRD se presentara más rápido pero con menor intensidad~~; en cambio en las hembras, la DMI provocó que aumentara la frecuencia base y que disminuyera la intensidad de la respuesta ante la estimulación del NRD. La DMI administrada de manera crónica modificó en las hembras la proporción de respuesta ante el tricíclico eyectado, en cambio en los machos la proporción se mantuvo. Estos hallazgos permiten explicar el dato clínico, que indica que las mujeres padecen más depresión que los hombres, pero aquellas responden mejor a la acción de los antidepresivos.

La lesión temprana del septum abolió el efecto del tricíclico sobre la frecuencia de las células remanentes del septum; en la relación rafe dorsalis-septum, tanto en machos como en hembras la intensidad aumentó, pero en los machos tuvo menor latencia y en las hembras mayor latencia; y en los machos no se encontraron células que respondieran a la eyección del antidepresivo en cambio en las hembras aunque se redujo el porcentaje de células que se excitaron ante la aplicación del antidepresivo, aún hubo células que

respondieron con excitación. Así, se observa que las hembras resistieron más el efecto de la lesión que los machos; conclusión similar se encontró en las hembras del grupo con lesión simulada, en cambio en los machos de este grupo se observa que ante la aplicación in situ del tricíclico, se incrementó de manera considerable el número de células que respondieron con excitación.

DISCUSION GENERAL

Los principales hallazgos de este experimento indican que la desmetilimipramina tuvo una acción de facilitadora sobre estructuras del sistema límbico; dicho efecto dependió de la estructura estudiada y del sexo de los animales. En cuanto a las acciones del tricíclico se encontró mayor dimorfismo sexual en el septum. Este hecho confirma el hallazgo de que una de las principales estructuras involucradas en las acciones de los antidepresivos es el septum lateral (Marván, 1987; Alcalá-Herrera, 1988; Contreras et al., 1989; 1990; 1993b). También aporta datos al hecho clínico de que la depresión afecta más a la mujer, pero responden mejor a los antidepresivos que los hombres (Hamilton et al., 1984; Halbreich et al., 1984).

En el hipocampo la eyección del antidepresivo tuvo un efecto excitador, tanto en animales control + salina como en los tratados de manera crónica con el antidepresivo, pero la proporción de células permaneció sin modificación ante el tratamiento crónico con el tricíclico. Es notable que en el septum, se encontró que esta conclusión fue cierta para los machos, pero en las hembras se observó que el tratamiento crónico modificó la proporción de manera significativa y el efecto fué el de producir mayor porcentaje de células que se excitaran ante la eyección del tricíclico.

Es posible que la acción de la DMI en el hipocampo se haya establecido sobre interneuronas inhibitorias que inervan a las células piramidales, de esta manera, es factible que el antidepresivo provocara que las interneuronas disminuyeran su frecuencia de disparo y esto a su vez causó la desinhibición de las neuronas piramidales, pero también es posible que el efecto haya sido directo sobre las neuronas piramidales. A nivel sináptico, la DMI provoca la inhibición de la recaptura de serotonina y de noradrenalina. Esta inhibición de la recaptura causa un aumento de la cantidad disponible de neurotransmisor en la sinapsis; en el hipocampo, la serotonina tiene efectos diferenciales, de acuerdo al tipo de receptor sobre el que actúe. Causa excitación si actúa en el receptor 5HT-1C (Beck, 1992) y causa inhibición si actúa sobre el 5HT-1A. La activación del receptor 5HT-1A produce potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP), por la activación de canales de

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

K⁺ (Segal, 1975; 1976; 1980a; 1980b; 1987; 1990; Pan et al., 1989; Sheldon et al., 1990), con lo que se inhiben las células hipocámpicas. En consecuencia un aumento de un neurotransmisor de tipo inhibitor causaría hiperpolarización de las células postsinápticas. Y así, es posible que la DMI haya causado la liberación de serotonina, lo que provocó un aumento de la inhibición que este neurotransmisor produce en el hipocampo. Y así, al provocar la liberación de los neurotransmisores, se causó la inhibición de las interneuronas y en consecuencia una activación de las células piramidales. Además, es factible que la serotonina liberada se difunda y en consecuencia actúe sobre una gran cantidad de blancos celulares (Hashimoto et al., 1991). En la región CA1 del hipocampo, la estimulación aferente de las células piramidales produce un potencial rápido excitatorio y luego un potencial rápido inhibitorio lo que conduce a un potencial inhibitorio lento. Estos dos potenciales son mediados por GABA (por GABA-A el rápido y por GABA-B el lento) (Oleskevich et al., 1991). La consecuencia de activar las sinapsis GABAérgicas del hipocampo es provocar inhibición de las células piramidales de la región CA1 (Gurevich et al., 1989).

Ante la aplicación crónica de DMI, la estimulación del NRD causó facilitación del disparo de las células piramidales. Una explicación a este hecho, sugeriría que la estimulación de este núcleo provocaría la inhibición de interneuronas inhibitorias del

hipocampo, y al inhibirse estas neuronas existiría la desinhibición de la actividad de las neuronas piramidales; dicho efecto parecería confirmar que al estimular el NRD, ocurrió una inhibición de interneuronas de tipo inhibitor y en consecuencia una activación de células piramidales, estableciéndose una vía neural del rafe dorsalis hacia interneuronas inhibitorias del hipocampo.

~~Otra explicación consiste en que existe la posibilidad de que~~
los antidepressivos estén provocando la inhibición de la actividad del rafe dorsalis. Si esto fuera cierto, al aplicar antidepressivos, y conforme avanzara el tratamiento, existiría la inhibición de la recaptura de serotonina en los elementos presinápticos, esto en consecuencia causaría que al elevarse la serotonina, se provocaría una inhibición de su síntesis por retroalimentación negativa, dicha retroalimentación se afectaría por activación de los receptores 5HT-1A somatodendríticos en el propio NRD, y esto provocaría que disminuyera la síntesis de serotonina y en consecuencia las neuronas que envían eferencias del NRD tendrían o un aumento de la densidad o un cambio de sensibilidad de los receptores postsinápticos, y así al estimular el NRD, se produciría un aumento de la liberación de la serotonina remanente, y en consecuencia, esta serotonina liberada actuaría sobre los receptores regulados hacia arriba (up regulation) de las células eferentes del NRD, causando una gran inhibición de estas neuronas del núcleo del rafe (Sheard et al., 1972; Pan et al., 1989; Adeli et al., 1991), así,

los elementos postsinápticos se verían libres de la influencia que el NRD tiene sobre ellos (Contreras et al., 1993c; 1993d). Por ejemplo, en el caso del hipocampo y dependiendo del receptor estimulado (Beck, 1992), la serotonina tiene una influencia inhibitoria (Segal, 1975; 1976; 1980a; 1980b; 1990; Blier et al., 1984; Andrade et al., 1991), de esta manera, al someter a un animal al tratamiento crónico con antidepresivos, se provocaría que con el tiempo de aplicación de los antidepresivos, aumentara la inhibición de la actividad de los núcleos del rafe, y esto causaría que existiera la liberación de la actividad de las células piramidales. Ya que los antidepresivos estarían causando la inhibición de la estructura que causa inhibición sobre el hipocampo.

En el caso del septum se descartó la posibilidad de que al estimular al NRD, se activara una vía anatómica que fuera del rafe dorsalis - hipocampo - septum lateral, ya que si esta vía es la que se hubiera activado, se debió obtener como consecuencia de estimular el NRD un aumento de la actividad de las células hipocámpicas y esto a su vez debería de producir disminución del disparo de las células septales, lo cuál en este experimento no ocurrió. Al contrario, al estimular el NRD ocurrió un aumento de la frecuencia de las células septales. Es posible que la acción del rafe dorsalis sea directa hacia el septum lateral, de manera específica sobre los axones colaterales recurrentes que existen en el septum lateral o sobre axones GABAérgicos, que inervan a las

células septales. Así, al estimular el NRD se liberarían las células septales laterales de la influencia inhibitoria que reciben por parte del rafe dorsalis. Y al aplicar antidepresivos, se provocaría que se produjera una liberación mayor de la actividad septal, ya que la acción de los antidepresivos podría ser la de causar una inhibición del disparo de las células del NRD, y en consecuencia se provocaría inhibición de la estructura que a su vez causa inhibición de las estructuras postsinápticas y así se tendría un aumento de la actividad de las estructuras postsinápticas.

Al ser estimulados los núcleos del rafe ocurre la liberación de serotonina. Esta liberación es determinada por procesos que se llevan a cabo en la región somatodendrítica y en las terminales nerviosas. Los eventos somatodendríticos regulan el patrón de disparo neuronal e influyen sobre la tasa a la cuál se libera este neurotransmisor. Las cantidades de serotonina disponibles para liberación son reguladas por la actividad de la enzima triptofano-hidroxilasa y por la disposición de triptofano (Schaechter et al., 1990). La actividad serotoninérgica disminuida consecutiva a hipersensibilidad de algunos receptores a serotonina puede subyacer a algunos aspectos de la patogénesis de la depresión (Langer, 1987; Kusumi et al., 1991).

Los receptores 5HT-1A predominan en el hipocampo (CA1, giro dentado), septum, corteza cerebral y en los núcleos del rafe (Peroutka, 1987; Clement et al., 1991) y algunos de sus agonistas tienen potencia antidepressiva, tal vez por su capacidad para producir desensibilización de los receptores presinápticos (Kennett et al., 1987; Ives et al., 1989). El tratamiento crónico con antidepressivos produce hipersensibilidad de los receptores postsinápticos 5HT-1A e hiposensibilidad en los 5HT-1A presinápticos (Glennon, 1990). Al parecer las acciones de los antidepressivos sobre este subtipo de receptor inician procesos en cascada. En el hipocampo de ratas tratadas de manera crónica con clorimipramina se presenta aumento de la acción de la 5HT y disminuye la acción de la terminal β -adrenérgica. Aunque se descarta la participación de la vía GABAérgica, se postula que las acciones iniciales de la clorimipramina se establecen sobre los receptores 5HT-1A (Ducks et al., 1991a).

En este sentido, en las neuronas del hipocampo, la 5HT produce procesos inhibitorios. Este neurotransmisor, incrementa la conductancia al K⁺ debido a la activación de los receptores 5HT-1A y esto implica una hiperpolarización, seguida de una lenta despolarización y un decremento de la posthiperpolarización, combinada con un decremento en la conductancia de la membrana (Ducks et al., 1991a; Andrade et al., 1991).

Los receptores 5HT-1A se acoplan con adenilciclase tanto en los procesos de inhibición como en los de excitación en el hipocampo. En la inhibición, la activación del receptor 5HT-1A inhibe la actividad de la adenilciclase, vía el nucleótido guanina inhibidor unido a proteínas regulatorias (Gi). La DMI, de forma similar que otros antidepresivos, atenúa esta respuesta en el hipocampo (Newman et al., 1988; Oksenberg et al., 1988; Odagaki et al., 1991). En efecto, en el hipocampo, la activación de los receptores 5HT-1A produce una larga hiperpolarización inicial y un aumento de la lenta posthiperpolarización (Gurevich et al., 1989; Segal, 1990). Así, los receptores acoplados a proteína G, participan en respuestas lentas que se desensibilizan sólo después de una exposición prolongada a sus agonistas; en cambio, los receptores acoplados a canales iónicos participan en respuestas rápidas que desensibilizan muy rápido (Hoyer, 1990).

Considerando a la vía serotoninérgica, se ha visto que los antidepresivos tricíclicos disminuyen la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas; este mecanismo de abatimiento del disparo es, al parecer, debido a un proceso de retroalimentación negativa producido por la elevación de la misma serotonina causado por la elevación de la concentración del neurotransmisor; esto a su vez es producido por la acción de los antidepresivos (Sheard et al., 1972). La acción de los núcleos del rafe sobre estructuras implicadas en la patofisiología de la depresión, como son el septum

e hipocampo sugiere la necesidad de estudiar sus relaciones así como la acción de antidepresivos.

Por otro lado, se encontró que el efecto principal de la lesión temprana del septum, fue provocar que la respuesta ante la estimulación del NRD fuera facilitada y de mayor intensidad; efecto que dependió del sexo y de la estructura estudiada. Así, vemos que ante la lesión de una estructura que participa en los estados hedónicos existen mecanismos plásticos en compensación ante el efecto de la lesión. Pero estos procesos plásticos pueden ser insuficientes y en consecuencia se produciría una respuesta alterada ante la aplicación de antidepresivos, lo cuál conduciría a la falta de respuesta ante la aplicación de antidepresivos. Lo anterior se encontró en el caso del septum ante la eyección de DMI en los machos en los cuéles, con la lesión temprana del septum no se encontraron células que respondieron con excitación ante el tricíclico. Se demostró que a nivel del sistema nervioso central, y de acuerdo con otros autores, existió dimorfismo sexual (Halbreich et al., 1984; Hamilton et al., 1984; Larriva, 1989). En el septum de las hembras con lesión, se encontraron células que respondieron con excitación a pesar de la lesión, sin encontrar células que se excitaran en el septum de los machos, ante la eyección del antidepresivo. En los animales con lesión simulada + DMI se observó que aunque la simple penetración del electrodo produjo áreas de despoblación neuronal, se desarrollaron procesos

plásticos conducentes a minimizar la lesión producida por la introducción del electrodo.

En conclusión, el principal efecto de la desmetilimipramina fué modificar la relación que el rafe dorsalis tiene con el hipocampo y con el septum, proporcionando facilitación de la vía. También se concluye que las acciones del tricíclico dependen del sexo y de la estructura estudiada, ya que de manera principal en el septum de las hembras, el antidepresivo provocó aumento de la frecuencia y modificación de la proporción de las células ante la eyección de la DMI, encontrándose que la DMI administrada de manera crónica produjo un aumento en las células que se excitaron, en cambio en los machos la proporción se mantuvo.

Asimismo, ante la lesión temprana del septum, también se encontró que el efecto dependió de la estructura estudiada y del sexo de los individuos, ya que la lesión modificó la relación que existe entre el rafe dorsalis y el hipocampo y el septum, pero la DMI actuó a expensas de los valores intrínsecos de la respuesta, y en consecuencia se obtuvieron respuestas de mayor intensidad y con variaciones en la conducción. En el hipocampo la lesión mantuvo la proporción de respuesta ante la aplicación *in situ* de DMI, en cambio en el septum, se encontró un claro ejemplo de dimorfismo sexual, ya que en los machos, no se encontraron células que respondieran con excitación al antidepresivo, en cambio, en las

hembras se mantuvo cierta población que si respondió con excitación; este hecho indica que la lesión del septum afectó de manera relevante a las células que respondieron con excitación al tricíclico, lo cuál sugiere que estamos ante un modelo de depresión endógena de tipo orgánica.

Ante lesiones cerebrales, existe la reinervación normal de fibras intactas lesionadas (Raisman et al., 1975), pero también existe la formación anormal de las estructuras. Se ha demostrado que ante lesiones del septum medial, existe la producción de factor de crecimiento neural que provoca en el hipocampo, un aumento de inervación noradrenérgica de origen simpático (Collins et al., 1989). La desmetilimipramina tiene acción preferencial sobre el sistema noradrenérgico, es posible que en los animales lesionados se presentara un exceso de noradrenalina y esto explicaría la posdescarga tan intensa que se presentó ante la estimulación del NRD.

En los pacientes que presentan depresión endógena, ha sido indemostrable la presencia de lesiones cerebrales. Empero aún no se explica la causa de que un individuo permanezca buena parte de su vida sano y desarrolle la depresión. Es posible que en el cerebro de estos individuos existan procesos de lesión a nivel sináptico o de vías. Y estas lesiones han sido indetectadas. Por los procesos plásticos del cerebro sus efectos quedan enmascarados hasta la edad adulta en la cuál estos procesos serían insuficientes. En este

experimento, las ratas con lesión septal temprana, se mostraron normales hasta alcanzar la edad adulta. En experimentos en los que se empleó la prueba de Porsolt (prueba que se emplea para cernir las acciones de los antidepresivos), los animales lesionados mostraron una mala ejecución, efecto que fué revertido por la aplicación de los antidepresivos. En este experimento las hembras fueron más afectadas por la lesión pero respondieron mejor a los antidepresivos que los machos. A nivel electrofisiológico, al eyectar el antidepresivo se encontró que la mayoría de las células tanto del hipocampo como del septum respondieron con excitación en los animales intactos. En los animales lesionados no se encontraron células que respondieran con excitación en los machos, en cambio en las hembras sí se encontraron células que respondieran con excitación, aunque en menor proporción, comparando con los grupos control. Asimismo se encontró una respuesta exagerada a la aplicación del antidepresivo tanto en machos como en hembras lesionadas, ya que la posdescarga en ambos subgrupos se presentó con gran intensidad. En otros trabajos se menciona que ante lesiones cerebrales se presentan respuestas exageradas a fármacos antidepresivos y los animales a nivel conductual presentan síntomas de estados pseudodepresivos que son revertidos por los antidepresivos. En esta tesis se encontró un efecto similar de la lesión septal temprana. Es por esto que concluimos que la lesión septal temprana en la rata es un modelo de depresión endógena con rasgos orgánicos.

REFERENCIAS

Abou-Saleh MT y Coppen A. (1983). Classification of depression and response to antidepressive therapies. *Br J Psychiat*, 143: 601-603.

Abrams R, Swartz CH y Veda KC. (1991). Antidepressant effects of high dose right unilateral electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiat*, 48: 746-748.

Adell A y Artigas F. (1991). Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-hydroxytryptamine in raphe nuclei and frontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 343: 237-244.

Aghajanian GK, Sprouse JS y Rasmussen A. (1967). Physiology of the midbrain serotonin system. En *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Herbert Y Meltzer. Raven Press, New York. pp. 141-149.

Agranoff BW. (1989). Phosphoinositides. En *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. Raven Press, New York. pp. 333-347.

Albers WR. (1989a). Cell membrane structure and functions. En *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical aspects*. Siegel, G.J. Raven Press. New York. pp. 35-48

Albers WR, Siegel GJ y Stahl WL. (1989b). Membrane transport. En *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical aspects*. Siegel, G.J. Raven Press. New York. pp. 49-70.

Alcalá-Herrera V. (1988). Efecto de la administración aguda y de la asociación de diversos tratamientos antidepressivos sobre la actividad unitaria del área septal de la rata. Tesis de Maestría, Facultad de Psicología. UNAM, México.

Alonso JR y Frotscher M. (1989). Hippocampo-septal fibers terminate on identified spiny neurons in the lateral septum: A combined golgi/electronmicroscopic and degeneration study in the rat. *Cell Tiss Res*, 258: 243-246.

Alonso R y Soubrie P. (1991). Effects of serotonergic denervation on the density and plasticity of brain muscarinic receptors in the rat. *Synapse*, 8: 30-37.

Andersen P, Bruland H y Kaado BR. (1961a). Activation of the dentate area by septal stimulation. *Acta Physiol Scand*, 51: 17-28.

Andersen P, Bruland H y Kaado BR. (1961b). Activation of the field CA1 of the Hippocampus by septal stimulation. *Acta Physiol Scand*, 51: 29-40.

Andrade R y Chaput I. (1991). The electrophysiology of serotonin receptor subtypes. En: *Serotonin Receptor Subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, Inc. U.S.A. pp. 103-124.

Anwyl R, Mulkeen D y Rowan MJ. (1989). The role of N-methyl-D-aspartate receptors in the generation of short-term potentiation in the rat hippocampus. *Brain Res*, 503: 148-151.

Ashby CR y Wang RY. (1990). Effects of antipsychotic drugs on 5-HT2 receptors in the medial prefrontal cortex: microiontophoretic studies. *Brain Res*, 506: 346-348.

Azmitia EC. (1978a). The serotonin-producing neurons of the midbrain median a dorsal raphe nuclei. *Handbook of psychopharmacology: chemical pathways in the brain*. Iversen, I, Iversen D, Iversen S y Snyder H. Plenum Press New York, 9: 233-304.

Azmitia EC y Segal M. (1978b). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 179: 641-668.

Azmitia EC. (1987). The CNS serotonergic system: progression toward a collaborative organization. En: *The third generation of progress*, editado por Meltzer, H.Y. Raven Press, New York. 61-73.

Balant-Georgia AE, Gex-Fabry M y Balant LP. (1991). Clinical pharmacokinetics of clomipramine. *Clin Pharmacokinet*, 20: 447-462.

Baldessarini RJ. (1986). Las bases biomédicas de la depresión y su tratamiento. *La Prensa Médica Mexicana*. México.

Bashir ZI, Alford S, Davies SN, Randall AD y Collingridge L. (1991). Long-term potentiation of NMDA receptor-mediated transmission in the hippocampus. *Nature*, 349: 156-158.

Bassant MH, Jobert A, Dutar P y Lamour Y. (1988). Effect of psychotropic drugs on identified septohippocampal neurons. *Neurosci*, 27: 911-920.

Bayer SA. (1985). Hippocampal region. En *The rat nervous system*, ed. por Paxinos G. Ed Academic Press. pp. 335-352.

Beauvillain JC, Mitchell V, Tramu G y Mazzuca M. (1991). GABA and enkephalin in the lateral septum of the guinea pig: light and electron microscopic evidence for interrelations. *J Comp Neurol*, 308: 103-114.

- Beck S. (1992). 5-hidroxytryptamine increases excitability of CA1 hippocampal pyramidal cells. *Synapse*, 10:334-340.
- Bekkers JM y Stevens CF. (1990). Presynaptic mechanism for long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 346: 724-729.
- Belin MF, Aguera M, Tappaz M, McRae-Dequeurce A, Bobillier P y Pujol JF. (1979). GABA-accumulating neurons in the nucleus raphe dorsalis and periaqueductal gray in the rat: A biochemical and radioautographic study. *Brain Res*, 170: 279-297.
- Bengelloun WA, Nelson DJ, Zent HM y Beatty WW. (1976). Behavior of male and female rats with septal lesions; influence of prior gonadectomy. *Physiol Behav*, 16: 317-330.
- Berendsen HG y Broekkamp LE. (1991). Attenuation of 5HT-1A and 5HT-2 but not 5HT-1C receptor mediated behaviour in rats following chronic treatment with 5HT-receptor agonists, antagonists or antidepressants. *Psychopharmacol*, 105: 219-224.
- Bernardi M, Vergoni AV, Sandrini M, Tagliarini S & Bertolini A. (1989). Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiol Behav*, 45: 1067-1068.
- Birnsteil S y Haas H. (1991). Acute effects of antidepressant drugs on long-term potentiation (LTP) in rat hippocampal slices. *Arch Pharmacol*, 344: 79-83.
- Bjorklund A, Nobin A y Stenevi V. (1973). Regeneration of central serotonin neurons after axonal degeneration induced by 5,6-dihydroxytryptamine. *Brain Res*, 50: 214-220.
- Blier PC, de Montigny C y Tarfid D. (1984). Effects of the two antidepressant drugs mianserin and indalpine on the serotonergic system: single cell studies in the rat. *Psychopharmacol*, 84: 242-249.
- Blier PC, de Montigny C y Azzaro X. (1986). Modifications of serotonergic and noradrenergic neurotransmission by repeated administration of monoamine oxidase inhibitors: electrophysiological studies in the rat CNS. *J Pharmacol Exp Ther*, 227: 987-994.
- Blier PC, de Montigny C y Chaput Y. (1987). Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 7: 248-358.

Blier P, De Montigny C y Chaput Y. (1988). Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. En: *Clinical neuropharmacology*. Raven press, LTD. New York, 11: 81-810.

Blondaux C, Juge A, Sordet F, Chouret G y Pujol J. (1973). Modification du métabolisme de la sérotonine (5-HT) cérébrale induite chez le rat par administration de 6-hydroxydopamine. *Brain Res*, 50: 101-114.

Bobker DH y Williams JT. (1989). Serotonin in agonists inhibit synaptic potentials in the rat locus coeruleus in vitro via 5-hidroxytryptamine 1A and 5-hidroxytryptamine 1B receptors. *J Pharmacol Exper Therap*, 250: 37- 43.

Bobon D, Breulet M, Gerard-Vandenhove M, Guiot-Goffioul F, Plomteux G, Sastre-y-Hernández M, Schratzer M, Troisfontaines B, Von Frenckell R y Wachtel H. (1983). Is phosphodiesterase inhibition a new mechanism of antidepressant action?. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci*, 238: 2-6.

Bonhoeffer T, Staiger V y Aertsen A. (1989). Synaptic plasticity in rat hippocampal slice cultures: local "Hebbian" conjunction of pre- and postsynaptic stimulation leads to distributed synaptic enhancement. *Proc Natl Acad Sci*, 86: 8113-8117.

Bourin M. (1990). Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychopharmacological tests?. *Fund Clin Pharmacol*, 4: 49-64.

Brady JV y Nauta WJ. (1953). Subcortical mechanism in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*, 46: 339-346.

Bramham CR y Sebros B. (1989). Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res*, 493: 74-86.

Cervo L, Grignaschi G y Samanin R. (1988). 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a selective serotonin 1A receptor agonist, reduces the immobility of rats in the forced swimming test by acting on the nucleus raphe dorsalis. *Eur J Pharmacol*, 158: 53-59.

Chacón-Gutierrez L. (1989). Participación de la amígdala basolateral en el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. Tesis de Maestría. Facultad de Psicología, UNAM, México.

Chang FL y Greenough WT. (1984). Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. *Brain Res*, 309: 35-46.

Charney D, Menkes BD y Heninger GR. (1981). Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiat*, 38: 1160-1180.

Clement ME y McCall RB. (1991). Pharmacological characterization of medullary serotonin neurons. *Brain Res*, 205-211.

Collingridge GL, Herron CE y Lester RA. (1988a). Synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the Schaeffer collateral-commissural pathway of rat hippocampus. *J Physiol*, 399: 283-300.

Collingridge GL, Herron CE y Lester RA. (1988b). Frequency-dependent N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus. *J Physiol*, 399: 301-312.

Collingridge GL y Singer W. (1990). Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *TIPS*, 11: 290-296.

Collins F y Crutcher KA. (1989). Sustained elevation in hippocampal NGF-like biological activity following medial septal lesions in the rat. *Brain Res*, 490: 355-360.

Conn J y Sanders-Bush E. (1987). Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic (5-HT₂ and 5HT-1C) receptors. *J Pharmacol Exp Therap*, 242: 552-557.

Contreras CM, Alcalá-Herrera V y Marván ML. (1989). Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 46: 793-798.

Contreras CM, Marván ML, Márquez C, Chacón L, Guzmán-Saenz MA, Barradas A, Lara H. (1990a). La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. *Salud Mental*, 13: 39-48.

Contreras CM, Marván ML, Alcalá-Herrera V y Guzmán-Saenz M. (1990b). Chronic clomipramine increases firing rate in lateral septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 48: 551-554.

Contreras CM, Marván ML, Lara MH, Barradas A, Chacón L, Guzmán SM y Márquez C. (1991). Clomipramine actions on firing rate in septal nuclei of the rat are not related to anaesthesia (Urethane). *Bol Estud Méd Biol México*, 39: 3-8.

Contreras CM, ML Marván, Muñoz Méndez A, Ramírez Morales A. (1992a). Cortical and septal responses to dorsal raphe nucleus stimulation in the rat: long-term clomipramine actions. *Bol Estud Méd Biol Méx*, 40: 3-7.

Contreras CM, Chacón L, Marván ML y Guzmán-Sáenz MA. (1992b). Amigdalal catecholaminergic input to septal nuclei relation to clomipramine actions on lateral septal neurons in the rat. *Bol Estud Méd Biol Méx*, 40: 9-13.

Contreras CM, Marván ML y Alcalá-Herrera V. (1993a). A few electroconvulsive shocks produce more reliable effects on firing rate in lateral septal neurons than repetitive treatment in the rat. *Neuropsychobiol*, 222: 1-7.

Contreras CM, Marván ML y Alcalá-Herrera V. (1993b). Sleep deprivation is a less potent agent than clomipramine in increasing firing rate in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol*, 223: 1-6.

Contreras CM, Marván, ML y Muñoz-Mendez A. (1993c). Clomipramine increases the responsiveness of raphe-cortical neurons in the rat. *Neuropsychobiol* (En prensa).

Contreras CM, Marván, ML, Ramírez-Morales A y Muñoz Mendez A. (1993d). Clomipramine enhances the excitatory actions of dorsal raphe nucleus stimulation in lateral septal neurons in the rat. *Neuropsychobiol*, 225: 1-9.

Contreras CM, Sánchez Estrada G, Molina Hernández M y ML Marván. (1994). Electroconvulsive shock decreases excitatory responses to serotonin in the caudate nucleus of the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 18 (1): (En prensa).

Cooper JR, Bloom FE y Roth RH. (1977). Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. *El Manual Moderno, México*.

Daniel WW. (1971). *Bioestadística*. Noriega-Limusa. México.

Daws LC, Schiller GD, Overstreet DH y Orbach J. (1991). Early development of muscarinic supersensitivity in a genetic animal model of depression. *Neuropsychopharmacol*, 4: 207-217.

DeFrance JF, Shimono T y Kitai ST. (1971). Anatomical distribution of the hippocampal fibers afferent to the lateral septal nucleus. *Brain Res*, 34: 176-180.

DeFrance JF, Shimono T y Kitai ST. (1972). Hippocampal inputs to the lateral septal nucleus: patterns of facilitation and inhibition. *Brain Res*, 37: 333-339.

DeFrance JF, Kitai ST y Shimono T. (1973). Electrophysiological analysis of the hippocampal septal projections: II. Functional characteristics. *Exp Brain Res*, 17: 463-476.

De Lacoste C & Holloway KL. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, 216: 1431-1432.

De Montis G, Devoto P, Gessa LG, Meloni D, Porcella A, Saba P, Serra G y Tagliamonte A. (1990a). Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically exposed to antidepressants. *Eur J Pharmacol*, 180: 31-35.

De Montis GM, Devoto P, Gessa GL, Porcella A, Serra G y Tagliamonte A. (1990b). Selective adenylate cyclase increase in the limbic area of long term imipramine treated rats. *Eur J Pharmacol*, 180: 164-174.

Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H y Heninger GR. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiat*, 47: 411-418.

Díaz JL. (1992). Las neuronas remanentes a una lesión perinatal de los núcleos septales laterales conservan sus propiedades neurofarmacológicas. Tesis de Licenciatura. Facultad de Psicología. UNAM, México.

Diccionario terminológico de ciencias médicas. Salvat Barcelona, Undécima edición, pp. 794.

Dilsaver SC. (1987). The pathophysiologies of substance abuse and affective disorders: An integrative model? *J Clin Psychopharmacol*, 7: 1-9.

Ducks FA, Ruigt GSF y De Graaf JS. (1991a). Antidepressants affect amine modulation of neurotransmission in the rat hippocampal slice. I. Delayed effects. *Neuropharmacol*, 30: 1141-1150.

Ducks FA, Ruigt GSF y De Graaf JS. (1991b). Antidepressants affect amine modulation of neurotransmission in the rat hippocampal slice. II. Acute effects. *Neuropharmacol*, 30: 1151-1158.

Edwards E, Ashby CR y Wang RY. (1991). The effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the stimulation of phosphoinositide hydrolysis produced by the 5HT₃ receptor agonist 2-methyl serotonin. *Brain Res*, 545: 276-278.

Edwards E, Harkins K, Wright G y Henn F. (1991). Modulation of [H] paroxetine binding to the 5-hydroxytryptamine uptake system in an animal model of depression. *J Neurochem*, 56: 1581-1586.

Erulkar SD. (1989). Chemically mediated synaptic transmission: an overview. In basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. Siegel, G.J. Raven press. New York. pp. 151-182.

Fan P, Lavole J, Lé NL, Szerb JC y Butterworth RF. (1990). Neurochemical and electrophysiological studies on the inhibitory effect of ammonium ions on synaptic transmission in slices of rat hippocampus: evidence for a postsynaptic action. *Neurosci*, 37: 327-334.

Fibiger HC y Phillips AG. (1981). Increased intracranial self-stimulation in rats after long-term administration of desipramine. *Science*, 214: 683-685.

Forchetti CM y Meek JL. (1981). Evidence for a tonic GABAergic control of serotonin neurons in the median raphe nucleus. *Brain Res*, 206: 208-212.

Frances H y Khidichian F. (1990). Chronic but not acute antidepressants interfere with serotonin (5-HT_{1B}) receptors. *Eur J Pharmacol*, 179: 173-176.

Freund TF y Antal M. (1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336: 170-173.

Freund TF, Gulyas AI, Acsády L, Gorcs T y Tóth K. (1990). Serotonergic control of the hippocampus via local inhibitory interneurons. *Proc Natl Acad Sci*, 87: 8501-8505.

Fried PA. (1972). Septum and behavior: A review. *Psychol Bull*, 78(4): 292-310.

Call C y Moore RY. (1984). Distribution of enkephalin, substance P, tyrosine hydroxylase and 5-hydroxytryptamine immunoreactivity in the septal region of the rat. *J Comp Neurol*, 225: 212-227.

Gallagher JP y Hasuo H. (1989). Excitatory amino acid-receptor mediated EPSPs in rat dorsolateral septal nucleus neurones in vitro. *J Physiol*, 418: 353-365.

Glennon RA. (1990). Serotonin receptors: clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*, 14: 35-47.

Goldowitz D, Scheff SW y Cotman CW. (1979). The specificity of reactive synaptogenesis: A comparative study in the adult rat hippocampal formation. *Brain Res*, 170: 427-441.

Goodnick PJ. (1991a). Pharmacokinetics of second generation antidepressants: fluoxetine. *Psychopharmacol Bull*, 27: 503-512.

Goodnick PJ. (1991b). Pharmacokinetics of second generation antidepressants: Bupropion. *Psychopharmacol Bull*, 27: 513-519.

Gram LF. (1990). Inadequate dosing and pharmacokinetic variability as confounding factors in assessment of efficacy of antidepressants. *Clin Neuropharmacol*, 13: 535-544.

Grauer E y Thomas E. (1982). Conditioned suppression of medial forebrain bundle and septal intracranial self-stimulation in the rat: Evidence for a fear-relief mechanism of the septum. *J Comp Physiol Psychol*, 96: 61-70.

Green AR, Johnson P, y Nimgaonkar VL. (1983). Interactions of B-adrenoceptor agonist and antagonists with the 5-hydroxytryptamine (5-HT₂) receptor. *Neuropharmacol*, 22: 657-660.

Green AR. (1987). Evolving concepts on the interactions between antidepressant treatments and monoamine neurotransmitters. *Neuropharmacol*, 26: 815-822.

Grover LM y Teyler TJ. (1990). Effects of extracellular potassium concentration and postsynaptic membrane potential on calcium-induced potentiation in area CA1 of rat hippocampus. *Brain Res*, 506: 53-61.

Guasti F y Escalante A. (1991). Role of presynaptic serotonergic receptors on the mechanism of action of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonist on masculine sexual behaviour: physiological and pharmacological implications. *J Neural Transm*, 85: 95-107.

Gulyas AI, Göres TJ y Freund TF. (1990). Innervation of different peptide-containing neurons in the hippocampus by GABAergic septal afferents. *Neurosci*, 37: 31-44.

Gurevich N, Wu P y Carlen PL. (1989). Serotonin agonist and antagonist actions in hippocampal CA1 neurons. *Can J Physiol Pharmacol*, 68: 586-595.

Halbreich V, Vital-Herne J, Goldstein S y Zander K. (1984). Can gender differences in prevalence of depression be attributed to biological differences?. *Psychopharmacol Bull*, 20: 472-474.

Hamblin MW y Metcalf MA. (1991). Primary structure and functional characterization of a human 5HT-1D type serotonin receptor. *Mol Pharmacol*, 40: 143-148.

Hamilton JA, Lloyd C, Alagna SW, Phillips K y Pinkel S. (1984). Gender, depressive subtypes and gender-age effects on antidepressant response: hormonal hypotheses. *Psychopharmacol Bull*, 20: 475-480.

- Haracz JL. (1984). A Neural Plasticity Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 8: 55-71.
- Harris EW, Ganong AH y Cotman CW. (1984). Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res*, 323: 132-137.
- Hashimoto T y Fukuda N. (1991). Contribution of serotonin neurons to the functional recovery after spinal cord injury in rats. *Brain Res*, 539: 263-270.
- Hasuo H, Phelan KD, Twery MJ y Gallagher JP. (1990). A calcium-dependent slow afterdepolarization recorded in rat dorsolateral septal nucleus neurons in vitro. *J Neurophysiol*, 64: 1838-1846.
- Havard HL, Buckland PR, O'Donovan MC y McGuffin P. (1991). The effects of antidepressant drugs on kainate receptor mRNA levels. *Neuropharmacology*, 30: 675-677.
- Hawkins J, Hicks R, Phillips R. (1978). Swimming rats and human depression. *Nature*, 274: 512-513.
- Hawkins J, Phillips N, Moore JD, Gilliland SD y Hicks RA. (1980). Emotionality and REMD: a rat swimming model. *Physiol Behav*, 25: 167-171.
- Heal DJ, Hurst EM, Prow MR y Buckett WR. (1990). An investigation of the role of 5-hydroxytryptamine in the attenuation of presynaptic α_2 -adrenoceptor-mediated responses by antidepressant treatments. *Psychopharmacol*, 101: 100-106.
- Heath RG, Cox AW y Lustick LS. (1974). Brain activity during emotional states. *Am J Psychiat*, 131: 858-862.
- Henderson G. (1990). Complexity of 5-HT pharmacology compounded by electrophysiological data. *TIPS*, 11: 265-266.
- Hibert MF, Trumpp KS, Bruinvels A y Hoflack J. (1991). Three-dimensional models of neurotransmitter G-binding protein-coupled receptors. *Mol Pharmacol*, 40: 8-15.
- Hille B y Catterall WA. (1989). Electrical excitability and ionic channels. En *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. cuarta edición. Siegel, G.J. Raven Press, New York. 71-90.
- Horner CH, O'Regan M y Arbuthnott E. (1991). Neural plasticity of the hippocampal (CA1) pyramidal cell-quantitative changes in spine density following handling and injection for drug testing. *J Anat*, 174: 229-238.

Hoyer D. (1990). Serotonin 5HT-3, 5HT-4 and 5HT-M receptors. *Neuropsychopharmacol*, 3: 371-383.

Huang YH. (1979a). Net effect of acute administration of desipramine on the locus coeruleus-hippocampal system. *Life Sci*, 25: 739-746.

Huang YH. (1979b). Chronic desipramine treatment increases activity of noradrenergic postsynaptic cells. *Life Sci*, 25: 709-716.

Iqbal N, Asnis G, Wetzler S, Kay SR y Van Praag HM. (1991). The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 5: 181-182.

~~Issacson PL. (1982). The limbic system. Plenum Press USA.~~

Ives J y Heym J. (1989). Antidepressant agents. Annual reports in medicinal chemistry. Raven Press, New York. pp. 21-29.

Jacobs BL. (1987). Central monoaminergic neurons: Single-unit studies in behaving animals. En *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Meltzer, H.Y. Raven Press, New York. pp. 159-169.

Jacobs RL y Leranath C. (1991). Synaptology and origin of somatostatin fibers in the rat lateral septal area: convergent somatostatinergic and hippocampal inputs of somatospiny neurons. *Brain Res*, 565: 123-134.

Jakab RL y Leranath C. (1991). Synaptology and origin of somatostatin fibers in the rat lateral septal area: convergent somatostatinergic and hippocampal inputs of somatospiny neurons. *Brain Res*, 565: 123-134.

Janowsky A y Sulser F. (1987). Alpha and beta adrenoceptors in brain. En *psychopharmacology. The third generation of progress*. Meltzer, H.Y. Raven Press, New York. pp. 249-256.

Joels M y Urban IJA. (1984). Electrophysiological and pharmacological evidence in favor of aminoacid neurotransmission in fimbria-fornix fibers innervating the lateral septal complex of rats. *Exp Brain Res*, 54: 455-462.

Jorge RE, Robinson RC, Arndt SV, Starkstein SE, Forrester AW y Geisler F. (1993). Depression following traumatic brain injury: a one year longitudinal study. *J Affective Disord*, 27: 233-243.

Kamatchi GL y Ticku MK. (1991). Tricyclic antidepressants inhibit Ca^{2+} -activated K^{2+} efflux in cultured spinal cord neurons. *Brain Res*, 545: 59-65.

- Kataoka Y, Shibata K, Miyazaki A, Inoue Y, Tominaga K, Koizumi S, Veki S y Niwa M. (1991). Involvement of the dorsal hippocampus in mediation of the anti-anxiety action of tandospirone, a 5-Hydroxytryptamine-1A agonistic anxiolytic. *Neuropharmacol*, 30: 475-480.
- Kayama Y, Shimada S, Hishikawa Y y Ogawa T. (1989). Effects of stimulating the dorsal raphe nucleus of the rat on neuronal activity in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res*, 489: 1-11.
- Kennett GA, Chaouloff F, Marcou M y Curzon G. (1986). Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res*, 382: 416-421.
- Kennett GA, Dourish CT y Curzon G. (1987). Antidepressant-like action of 5-HT_{1A} agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol*, 134: 265-274.
- Kilpatrick GJ, Jones BJ y Tyers MB. (1987). Identification and distribution of 5HT-3 receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*, 330: 746-748.
- Kimura H, Tago H, Akiyama H, Hersch LB, Tooyama I y McGeer PL. (1990). Choline acetyltransferase immunopositive neurons in the lateral septum. *Brain Res*, 533: 165-170.
- King FA y Myers RM. (1958). Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat. *Science*, 128: 655-656.
- Kleckner NW y Dingledine R. (1991). Regulation of hippocampal NMDA receptors by magnesium and glycine during development. *Mol Brain Res*, 11: 151-159.
- Klein DF. (1974). Endogenous depression. *Arch Gen Psychiat*, 31: 447-454.
- Kohler C, Chan-Palay V y Steinbusch H. (1982). The distribution and origin of serotonin-containing fibers in the septal area: A combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, 209: 91-111.
- Kusumi I, Mikuni M y Takahashi K. (1991). Effect of subchronic antidepressant administration on serotonin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in parachlorophenylalanine-treated rat hippocampal slices. *Frog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 15: 393-403.

Langer SZ. (1987). Presynaptic regulation of monoaminergic neurons. En *Psychopharmacology: The third generation of progress*, editado por Meltzer, H.Y. Raven Press, New York. pp. 151-157.

Lara H. (1991). Interacción del receptor serotoninérgico con la vía catecolaminérgica septal en la prueba de nado forzado en la rata. *Tesis de Maestría en Psicobiología. Facultad de Psicología. UNAH.*
Larriva JA. (1989). Identidad sexual del sistema nervioso. *R Invest Clín*, 41: 67-75.

Leonhardt S, Horrick-Davis K y Titeler M. (1989). Detection of a novel serotonin receptor subtype (5HT-1E) in human brain: Interaction with a GTP-binding protein. *J Neurochem*, 53: 465-471.

Leranth C y Frotscher M. (1989). Organization of the septal region in the rat brain: cholinergic-GABAergic interconnections and the termination of hippocampo-septal fibers. *J Comp Neurol*, 289: 304-314.

Lindvall O. (1975). Mesencephalic dopaminergic afferents to the lateral septal nucleus of the rat. *Brain Res*, 87: 89-95.

Lindvall O y Björklund A. (1983). Dopamine and norepinephrine containing neuron systems: their anatomy in the rat brain. En *Chemical Neuroanatomy*. editado por P.C. Emson. Raven Press, New York. pp 229-255.

Lucki I y Wieland S. (1990). 5-Hydroxytryptamine 1A receptors and behavioral responses. *Neuropsychopharmacol*, 3: 481-493.

Lucki I. (1992). 5HT-1 receptors and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 16: 83-93.

Luijtelaar MGPA, Tonnaer JADM, Frankhuijzen AL, Dijkstra H, Hagan JJ y Steinbush HWM. (1991). Morphological, neurochemical, and behavioral studies on serotonergic denervation and graft-induced reinnervation of the rat hippocampus. *Neurosci*, 42: 365-377.

Lydiard R. (1985). Tricyclic-resistant depression: treatment resistance or inadequate treatment?. *J Clin Psychiat*, 46: 412-417.

Malenka RC. (1991). Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 6: 53-60.

Mallinger AG y Smith E. (1991). Pharmacokinetics of monoamine oxidase inhibitors. *Psychopharmacol Bull*, 27: 493-502.

- Márquez-Flores C. (1989). Efectos diferenciales de la clorimipramina (antidepresivo tricíclico) y de la trazodona (antidepresivo atípico) sobre las conexiones rincefálicas de la rata. Tesis de Licenciatura. Facultad de Psicología, U.N.A.M.
- Márquez-Flores C. (1992). Acción de la lesión perinatal de los núcleos septales de la rata sobre la ejecución de la prueba de nado forzado en etapa adulta: Efectos de dos tratamientos antidepresivos. Tesis de Maestría. Facultad de Psicología, UNAM, México.
- Martin P, Beninger RJ, Hamon M y Puech AJ. (1990). Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A} agonist, in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanism. *Behav Brain Res*, 38: 135-144.
- Martin P, Tissier MH, Adrien J y Puech AJ. (1991). Antidepressant like effects of buspirone mediated by the 5-HT_{1A} postsynaptic receptors in the learned helplessness paradigm. *Life Sci*, 48: 2505-2511.
- Marván ML. (1987). Efecto fisiológico sobre los núcleos septales de la rata bajo tratamiento crónico con tres terapias antidepresivas. Tesis de Maestría. Facultad de Psicología, U.N.A.M., México.
- Marván ML, Alcalá VH, Chacón L y Contreras CM. (1988). El desarrollo de los conceptos biológicos de la depresión. *Bol Estud Med Biol Méx*, 36: 61-74.
- Marván ML. (1990). Acción de diversos tratamientos antidepresivos sobre la actividad eléctrica de los núcleos septales de la rata. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. UNAM. México.
- Marván ML, MA Guzmán-Sáenz, JA Barradas y CM Contreras. (1992). Septal neurons related with hippocampus increases their firing rate after long-term clomipramine. *Bol Estud Med Biol Méx*, 40: 15-20.
- Marván ML y Contreras CM. (1993). Clomipramine increases firing rate in lateral septal neurons related with hippocampus. *Physiol Behav*, 54: 13-18.
- Matsumoto RR. (1989). GABA receptors: are cellular differences reflected in function?. *Brain Res Rev*, 14: 203-225.
- McLennan H y Miller J. (1974). The hippocampal control of neuronal discharges in the septum of the rat. *J Physiol*, 237: 607-624.
- Meibach RC y Siegel A. (1977). Efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *Brain Res*, 124: 197-224.

Melia KR & Davis M. (1991). Effects of septal lesions on fear-potentiated startle and on the anxiolytic effects of buspirone and diazepam. *Physiol Behav*, 49: 603-611.

Mellon CD y Clark L. (1990). A developmental plasticity model for phenotypic variation in major psychiatric disorders. *Persp Biol Med*, 34: 35-43.

Milner TA, Loy R y Amaral DG. (1983). An anatomical study of the development of the septo-hippocampal projection in the rat. *Dev Brain Res*, 8: 343-371.

Milner TA y Amaral DG. (1984). Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Exp Brain Res*, 55: 579-585.

Milner TA. (1991). Cholinergic neurons in the rat septal complex: ultrastructural characterization and synaptic relations with catecholaminergic terminals. *J Comp Neurol*, 314: 37-54.

Moldin SO, Reich T y Rice JP. (1991). Current perspectives on the genetics of unipolar depression. *Behav Gen*, 21: 211-242.

Monmaur P y Breton P. (1991). Elicitation of hippocampal theta by intraseptal carbachol injection in freely moving rats. *Brain Res*, 544: 150-155.

Moret C y Briley M. (1990). Serotonin autoreceptor subsensitivity and antidepressant activity. *Eur J Pharmacol*, 180: 351-356.

Mosko S, Lynch G y Cotman CW. (1973). The distribution of septal projections to the hippocampus of the rat. *J Comp Neurol*, 152: 163-174.

Muñoz JA. (1991). Determinación del efecto electrofisiológico de un antidepresivo (clorimipramina) sobre la proyección serotoninérgica rafe-cortical de la rata macho (*Rattus norvegicus*). Tesis de licenciatura, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.

Nakamura S. (1990). Antidepressants induce regeneration of catecholaminergic axon terminals in the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 111: 64-68.

Nestler EJ y Greengard P. (1989). Protein phosphorylation and the regulation of neuronal function. En: *Basic neurochemistry, molecular, cellular, and medical aspects*. edited by Siegel, G.J. Raven Press, New York, USA. pp. 373-398.

Newman M y Lerer B. (1989). Post-receptor mediated increases in adenylate cyclase activity after chronic antidepressant treatment: relationship to receptor desensitization. *Eur J Pharmacol*, 162: 345-352.

Nicoll RA, Madison DV y Lancaster B. (1987). Noradrenergic modulation of neuronal excitability in mammalian hippocampus. en *Psychopharmacology: The third generation of progress*, editado por Meltzer, H.Y. Raven Press, New York. pp. 105-112.

Nomura S, Shimizu J, Kinjo M, Kametani H y Nakazawa T. (1982). A new behavioral test for antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol*, 83: 171-175.

Nyback HV, Walters JR, Aghajanian GK y Roth R. (1975). Tricyclic antidepressants: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur J Pharmacol*, 32: 302-312.

Odagaki Y, Koyama T y Yamashita I. (1991). No alterations in the 5-HT_{1A} mediated inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in the hippocampal membranes from rats chronically treated with lithium or antidepressants. *J Neural Trans*, 86: 85-96.

Oksenberg D y Peroutka SJ. (1988). Antagonism of 5-hydroxytryptamine 1A (5HT-1A) receptor mediated modulation of adenylate cyclase activity by pindolol and propranolol isomers. *Biochem Pharmacol*, 37: 3429-3433.

Olds J y Milner P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47: 419-427.

Oleskevich S, Descarries L, Watkins KC, Séguéla P y Daszuta A. (1991). Ultrastructural features of the serotonin innervation in adult rat hippocampus: an immunocytochemical description in single and serial thin sections. *Neuroscience*, 42: 777-791.

Onteniente B, Tago H, Kimura H y Maeda T. (1986). Distribution of gamma-aminobutyric acid immunoreactive neurons in the septal region of the rat brain. *J Comp Neurol*, 248: 422-430.

Pan ZZ, Colmers WF y Williams JT. (1989). 5HT mediated synaptic potentials in the dorsal raphe nucleus: interactions with excitatory amino acid and GABA neurotransmission. *J Neurophysiol*, 62: 481-486.

- Pandey S, Isaac L, Davis J y Pandey G. (1991). Similar effects of treatment with desipramine and electroconvulsive shock on 5-hydroxytryptamine 1A receptors in rat brain. *Europ J Pharmacol*, 202: 221-225.
- Paxinos G y Watson C. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. *Academic Press, New York*.
- Pearson ME. (1991). Steroids and depression. General review. *J. steroid biochem. Molec Biol*, 38: 537-559.
- Peck BK y Vanderwolf CH. (1991). Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. *Brain Res*, 568: 244-252.
- Peroutka SJ. (1987). Serotonin receptors. En *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Herbert Y. Meltzer. Raven Press, New York. pp. 303-311.
- Petit TL, LeBoutillier JC, Markus EJ y Milgram NW. (1989). Synaptic structural plasticity following repetitive activation in the rat hippocampus. *Exp Neurol*, 105: 72-79.
- Phelan KD, Hasuo H, Twery MJ y Gallagher JP. (1989). Projection neurons in the rat dorsolateral septal nucleus possess recurrent axon collaterals. *Neurosci Lett*, 97: 259-265.
- Porsolt RD, Le Pichon M y Jalfre M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.
- Pranzateli MR, Huang Y, Dollison AM y Stanley M. (1989). Brainstem serotonergic hyperinnervation modifies behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan in the rat. *Develop Brain Res*, 50: 89-99.
- Raisman G. (1966a). The connexions of the septum. *Brain*, 89: 317-348.
- Raisman G, Cowan WM y Powell TFS. (1966b). An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. *Brain*, 89: 83-108.
- Raisman G y Field PM. (1973). A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res*, 50:241-264.
- Ramírez A. (1991). Participación de la vía serotoninérgica del núcleo dorsal del rafe a los núcleos septales en el mecanismo de acción de un antidepresivo tricíclico (clorimipramina). Tesis de Licenciatura. Facultad de Psicología. Universidad Veracruzana. México.

- Rich CL, Spiker DG, Jewell SW, Neil JF y Black NA. (1984). The efficiency of ECT: I. Response in depressive episodes. *Psychiat Res*, 11: 167-176.
- Richardson JS y Jesberger XX. (1986). Models for the experimental analysis of depression. *Acta Psychiat*, 86: 733-747.
- Richardson JS. (1991). Animal models of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 15: 199-204.
- Richelson E. (1990). Antidepressants and brain neurochemistry. *Mayo Clin Proc*, 65: 1227-1236.
- Roth BL, Hamblin M y Ciaranello DR. (1990). Regulation of 5-HT₂ and 5-HT_{1C} serotonin receptor levels. *Neuropsychopharmacol*, 3: 427-433.
- Saavedra MV. (1992). Efecto de la aplicación microiontóforética de un antidepressivo sobre las neuronas septales relacionadas con el hipocampo. Tesis de Licenciatura. Universidad Veracruzana. México.
- Sagen J, Sortwell C y Pappas G. (1990). Monoaminergic neural transplants prevent learned helplessness in a rat depression model. *Biol Psychiat*, 28: 1037-1048.
- Sanders-Bush E y Conn J. (1987). Neurochemistry of serotonin neuronal systems: Consequences of Serotonin receptor activation. En *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Herbert Y. Meltzer. Raven Press, New York. pp. 95-103.
- Schaechter JD y Wurtman RJ. (1990). Serotonin release varies with brain tryptophan levels. *Brain Res*, 532: 203-210.
- Segal M. (1975). Physiological and pharmacological evidence for a serotonergic projection to the hippocampus. *Brain Res*, 94: 115-131.
- Segal M. (1976). 5HT antagonists in rat hippocampus. *Brain Res*, 103: 161-166.
- Segal M. (1980a). The action of serotonin in the rat hippocampal slice preparation. *J Physiol*, 303: 423-439.
- Segal M y Gutnick MJ. (1980b). Effects of serotonin on extracellular potassium concentration in the rat hippocampal slice. *Brain Res*, 195: 389-401.
- Segal M. (1987). Repetitive inhibitory postsynaptic potentials evoked by 4-aminopyridine in hippocampal neurons in vitro. *Brain Res*, 414: 285-293.

- Segal M. (1990). Serotonin attenuates a slow inhibitory postsynaptic potential in rat hippocampal neurons. *Neurosci*, 36: 631-641.
- Shannon NJ, Gunnet JW y Moore KE. (1986). A comparison of biochemical indices of 5-hydroxytryptaminergic neuronal activity following electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus. *J Neurochem*, 47: 958-965.
- Sheard MH, Zolovick A y Aghajanian GK. (1972). Raphe neurons: effect of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Res*, 43: 690-694.
- Sheldon P y Aghajanian GK. (1990). Serotonin (5HT) IPSPs in pyramidal layer cell of rat piriform cortex: evidence for the involvement of a 5HT-2 activated interneuron. *Brain Res*, 506: 62-69.
- Siegel S. (1990). Estadística no paramétrica. tercera edición. Trillas. México.
- Singer KH. (1982). La nueva terapia sexual. Alianza Editorial, Madrid, Esp pp. 640-644.
- Skinner JE. (1975). Neurociencia. Manual de Laboratorio. Trillas, México. pp. 107-160.
- Snyder S y Yamamura H. (1977). Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiat*, 34: 236-239.
- Snider MR, Fisher SK y Agranoff BW. (1987). Inositide-linked second messengers in the central nervous system. En *Psychopharmacology. The third generation of progress*, edited by Meltzer, H.Y. Raven Press, New York, U.S.A. pp. 317-324.
- Sotelo C, Cholley B, Mestikawy S, Gozlan H y Hamon M. (1990). Direct immunohistochemical evidence of the existence of 5HT-1A autoreceptors on serotonergic neurons in the midbrain raphe nuclei. *Eur J Neurosci*, 2: 1144-1154.
- Sotelo C. (1991). Immunohistochemical study of short and long term effects of DL-fenfluramine on the serotonergic innervation of the rat hippocampal formation. *Brain Res*, 541: 309-326.
- Souren H, King D, Rosenthal T, Robinson D y Scott-Strauss A. (1981). Chronic depressions. *J Affective Dis*, 3: 297-315.
- Staiger JF y Nurnberger F. (1991a). The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: projections to the diencephalon and brainstem. *Cell Tiss Res*, 264: 391-413.

- Staiger JF y Nurnberger F. (1991b). The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: intrinsic connectivity of the septum and projections to other telencephalic areas. *Cell Tiss Res*, 264: 415-426.
- Steinbusch HWM y Nieuwenhuys R. (1983). The raphe nuclei of the rat brainstem: A cytoarchitectonic and immunohistochemical study. En: *Chemical neuroanatomy*. Ed Raven Press. New York.
- Sternbach H. (1991). The Serotonin syndrome. *Am J Psychiat*, 148: 705-713.
- Stevens DR y Cotman CW. (1986). Excitatory amino acid antagonists depress transmission in hippocampal projections to the lateral septum. *Brain Res*, 392: 437-440.
- Stratford TR y Wirtshafter D. (1990). Ascending dopaminergic projections from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res*, 511: 173-176.
- Swanson LW y Cowan WM. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurosci*, 172: 49-84.
- Swanson LW, Wyss JM y Cowan WM. (1976). An autoradiographic study of the organization of intrahippocampal association pathways in the rat. *J Comp Neurosci*, 181: 681-716.
- Swanson LW y Cowan WM. (1979). The connections of the septal region of the rat. *J Comp Neurosci*, 186: 621-666.
- Towe A. (1973). Sampling single neuron activity. tomado de: *Bioelectric recording techniques*. editado por Thompson, R.F. y Patterson, M.M. Academic Press. New York, U.S.A. pp. 82-92.
- VanderMaelen CP y Braselton JP. (1990). Acute administration of the antidepressant trazodone increases noradrenergic Locus Coeruleus neuronal firing in rats. *Arch Internat Pharmacodyn Théor*, 308: 13-20.
- Wa tang S, Remington G, Persad E y Rosenblat R. (1990). Coadministration of a β -adrenergic antagonist and a tricyclic antidepressant: a pilot study. *Psychiat Res*, 33: 101-106.
- Walaes I. (1983). The hippocampus. En *Chemical neuroanatomy*, ed. PC Emson, Raven Press, New York. pp 337-358.
- Walter G. (1986). El cerebro viviente. Fondo de Cultura Económica, México. pp 277.

Wieland S y Lucki I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT1A agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacol*, 101: 497-504.

Williams RH. (1981). *Tratado de endocrinología*. Salvat, Barcelona, pp. 293-353.

Willner P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacol*, 83: 1-16.

Yakel JL, Shao XM y Jackson MB. (1990). The selectivity of the channel coupled to the 5-HT3 receptor. *Brain Res*, 533: 46-52.

Yanai J, Rogel-Fuchs Y, Pick CG, Slotkin T, Seidler FJ, Zahalka EA y Newman ME. (1993). Septo hippocampal cholinergic changes after destruction of the A10 septal dopaminergic pathways. *Neuropharmacol*, 32: 113-117.

Yazici O, Aricioglu F, Gurvit G, Ucok A, Tastaban Y, Canberk O, Ozguroglu M, Durat T y Sahin D. (1993). Noradrenergic and serotonergic depression? *J Affect Disord*, 27: 123-129.

Young RC. (1991). Hydroxylated metabolites of antidepressants. *Psychopharmacol Bull*, 27: 521-532.

Zifa E y Fillion G. (1992). 5- Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev*, 44: 401-458.

Zucker RS. (1989). Short-term synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci*, 12: 13-31.

APENDICE A

DEPRESION

El término trastornos afectivos se refiere a un grupo de padecimientos entre los cuales la depresión constituye un tema central de interés, por su alta incidencia (14%) y por las consecuencias que aparecen en quien la padece, incluido el aspecto del riesgo de suicidio.

La depresión (del latín depressio) es un trastorno caracterizado por una disminución del tono afectivo, tristeza o melancolía. Es sin duda alguna, un padecimiento del Sistema Nervioso Central, en el que los pacientes tienen incapacidad para experimentar placer (Richardson et al., 1986).

Se considera que este padecimiento es el más frecuente de entre los trastornos psiquiátricos (Baldessarini, 1986) y que tiene un alto índice de morbilidad, siendo además la causa de incalculables pérdidas económicas y puede incluso ser mortal. Las alteraciones que con mayor frecuencia acompañan a la depresión, se pueden dividir en cuatro grupos: afectivas, intelectuales, conductuales y somáticas.

El paciente deprimido, presenta una serie de signos y síntomas característicos, por ejemplo: pérdida de energía, alteraciones en el sistema endócrino (Williams, 1981; Pearson, 1991) disminución de

la libido, del apetito, del sueño (Hawkins et al., 1980) y de la actividad intestinal. Quien padece depresión, experimenta falta de confianza en sí mismo, retardo de los procesos mentales y de los movimientos y se ve bloqueado en otras funciones vitales. De manera característica, se presenta cierto grado de ritmicidad circadiana, y una tendencia tanto a la remisión como a la recidiva espontánea. En consecuencia ocurre una aparente autonomía respecto a eventos de la vida. Es frecuente, dada esta pléyade de alteraciones, que la depresión altera además de la vida diaria de los pacientes, la de sus familiares (Singer, 1982; Baldessarini, 1986; Richardson et al., 1986).

De manera notable, la depresión es un padecimiento que suele afectar con mayor frecuencia al sexo femenino. Mientras que la depresión en infantes es rara de observar e incluso discutida por algunos autores, en las mujeres de entre la segunda y tercera décadas de la vida es en quienes se presenta con mayor frecuencia la depresión. A pesar de que datos estadísticos indican que los hombres sufren menos de depresión, cuando esto ocurre es más frecuente encontrar suicidio, con respecto a la contraparte femenina. A la fecha se carece de respuestas concretas al porqué del predominio femenino de la depresión, ni al porqué en sujetos masculinos, la depresión parece revestir un aspecto más severo.

La depresión se clasifica en varias entidades subclínicas. La depresión orgánica o endógena, es aquella depresión secundaria o simultánea a alguna alteración somática cuyo sustrato está por definir. Mientras que el término de depresión psicógena o reactiva, se refiere a la depresión que aparece como consecuencia de alguna vivencia cotidiana extraordinaria. En cuanto a los extremos de la vida, la depresión anaclítica, es aquella que aparece en la infancia y la depresión involutiva, la que aparece en la senectud.

Las formas biológicas o endógenas de las depresiones mayores son mucho más intensas y persistentes que el duelo, la tensión emocional y la decepción. También se deben diferenciar a nivel clínico de los patrones de enfermedad y desmoralización que con frecuencia acaecen junto a padecimientos sistémicos graves, de manera especial infecciones crónicas, tumores, insuficiencia hepática o renal, síndromes cerebrales, intoxicaciones, y trastornos endocrinos o metabólicos. Los agentes etiológicos de la depresión, aún permanecen indeterminados y la información, actual - aunque extensa- es incompleta y en ocasiones existen contradicciones. Se considera que en la depresión existe una alteración importante del sistema nervioso, en la cuál se verían afectados los niveles de neurotransmisores, aunque, también se contempla que una de las posibles explicaciones radicaría en la estructura funcional de la sinapsis. En general podemos decir que en la depresión, existe una serie de alteraciones del sistema

nervioso que afectan su integridad a nivel sináptico. Tal vez sea por ello, que algunas personas son incapaces de responder de forma adecuada a factores exógenos o endógenos que se le presentan en la vida diaria.

Se emplean en la actualidad varias terapias antidepresivas, como son el electrochoque (Rich et al., 1984), la privación de sueño, apoyo psicológico y los tratamientos farmacológicos. Los tratamientos farmacológicos incluyen el uso de drogas antidepresivas como son los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAOs) y los antidepresivos atípicos.

Distinguir de forma clara el tipo de depresión tiene cierta importancia terapéutica, por la heterogeneidad de las depresiones y las posibles acciones de los antidepresivos (Souren et al., 1981; Abou-Saleh et al., 1983; Abrahms et al., 1991). Por ello, al instituir una terapia antidepresiva, es conveniente considerar el tipo de antidepresivo, la vía de administración, el estado metabólico del paciente, su edad y su estado de salud, entre otros (Gram, 1990; Balant-Gorglia et al., 1991; Goodnick, 1991a; 1991b; Mallinger et al., 1991; Young, 1991).

APENDICE B

MODELOS CONDUCTUALES PARA ESTUDIAR LA ACCION DE LOS
TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS

Los modelos conductuales son paradigmas experimentales diseñados por los investigadores para comprender los aspectos de la depresión. Ya que por razones de índole ético, es imposible realizar cierto tipo de experimentos con pacientes humanos. Pero hasta el momento, carecemos de un modelo apropiado para estudiar todos los tipos de depresión que existen (Richardson et al., 1986).

Ya que la conducta y la respuesta a drogas selectivas son características importantes de los desórdenes depresivos mayores, el análisis de la respuesta a drogas y la conducta de los animales son apropiados ya que proveen información relevante a los pacientes humanos.

Una de las principales carencias de los modelos animales, es que estos son incapaces de describir su estado de ánimo, y es necesario suponer que el animal se encuentra en tal o cuál condición, de esta manera, los modelos que se diseñan y que se estudian ofrecen una solución parcial al problema, ya que aunque en algunos aspectos, los humanos y los animales son parecidos en su fisiología, existen bastantes aspectos en los cuáles difieren, y las respuestas de los animales no son extrapolables al humano.

Los modelos animales deben cumplir tres condiciones esenciales para ser válidos: 1) Se deberán conocer algunas características de la incógnita; 2) El modelo deberá constar del mínimo absoluto de partes que reproduzcan los rasgos conocidos; 3) El modelo debe reproducir otras propiedades, por combinaciones predichas o inesperadas (Walter, 1986).

Los principales paradigmas que se emplean para caracterizar la organización y las funciones del cerebro se pueden agrupar en cuatro categorías: conductuales, anatómicas, químicas y electrofisiológicas.

Entre los modelos empleados en animales de laboratorio, se encuentran los siguientes: aquellos que explican la depresión como la reacción ante una pérdida (Richardson et al., 1986); el modelo del desamparo conductual y el de desesperanza aprendida (Nomura et al., 1982; Martin et al., 1990; 1991); el estrés intermitente crónico (Willner, 1984); la hipersensibilidad a la serotonina (Bourin, 1990); la prueba de nado forzado (Porsolt et al., 1977; Hawkins et al., 1978; Wieland et al., 1990; Bourin, 1990); el de esquemas cognitivos inadecuados; el modelo de ansiedad condicionada de Wole; el modelo genético (Moldin et al., 1991); el de los efectos conductuales producidos por la reserpina (Cooper et al., 1977; Willner, 1984); el de bulbectomía olfatoria en ratas (Willner, 1984); el modelo de autoestimulación intracraneal en

animales de laboratorio sometidos a tratamientos diversos (Grauer, 1982; Willner 1984; Richardson et al., 1986; Richardson, 1991), el modelo de la conducta predatoria (Willner, 1984); la prueba de la yohimbina (Bourin, 1990); y el antagonismo de los efectos producidos por la oxotremorina (Bourin, 1990).

Aunque las alteraciones cognocitivas y las emocionales, son tal vez los síntomas más obvios y dramáticos de los pacientes que padecen depresión, los síntomas conductuales son relevantes también. Se considera que la evolución de los síntomas neurovegetativos son buenos predictores del éxito de la farmacoterapia. Ya que la conducta y la respuesta selectiva a drogas son características importantes de los desórdenes depresivos mayores, el análisis de la respuesta a drogas y la conducta en el modelo animal son apropiados para aportar información relevante (Richardson et al., 1986; Bourin, 1990).

APENDICE C

RECEPTORES SINAPTICOS Y ANTIDEPRESIVOS

RECEPTORES ADRENERGICOS

En cuanto a efectos sobre receptores, el tratamiento crónico con amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, produce subsensibilidad de los autoreceptores alfa-2 adrenérgicos (Charney et al., 1983). Y la administración aguda de desmetilimipramina inhibe la frecuencia del disparo de células noradrenérgicas postsinápticas del hipocampo que responden con inhibición ante la estimulación del locus coeruleus, lo cuál indica que el efecto sobre el sistema noradrenérgico es facilitado por la acción del antidepresivo (Huang, 1979b).

En cambio, la aplicación crónica de la desmetilimipramina sobre esta misma región, incrementa la actividad unitaria de las células del hipocampo, sugiriendo que el tratamiento crónico con antidepresivos sobre las terminales noradrenérgicas es contrario al producido por el tratamiento agudo (Huang, 1979a). La trazodona administrada de forma crónica incrementa el disparo espontáneo en el locus coeruleus (VanderMaelen et al., 1990). Sin embargo, algunos antidepresivos tricíclicos administrados de manera aguda disminuyen el disparo neuronal de neuronas del locus coeruleus en la rata macho (Nyback et al., 1975), lo que sugiere que las acciones de los antidepresivos sobre el sistema noradrenérgico

podrían ser transitorias.

Los antidepresivos producen una atenuación de la función de los β -receptores (Newman, 1989) y una disminución de su número (Sagen et al., 1990), lo que podría constituir una respuesta adaptativa a la estimulación elevada de esos receptores después de la inhibición de la recaptura de norepinefrina. Este incremento en la estimulación β -adrenérgica es, al parecer, el responsable del efecto terapéutico de los antidepresivos administrados de manera crónica (Wang et al., 1990). Empero, los antidepresivos también producen una atenuación de los receptores D1 (De Montis et al., 1990a), lo que sugiere una vez más que los antidepresivos pueden estar actuando sobre varios sistemas de neurotransmisión mas que en uno en particular (Matsumoto, 1989; Moret et al., 1990).

Los receptores β -adrenérgicos y los D1 están acoplados a adenilciclasea vía una proteína G. La atenuación de estos receptores produciría una disminución de la actividad de la adenilciclasea. La imipramina crónica aumenta la concentración de dopamina y disminuye el número de receptores D1, elevando la Bmax de la adenilciclasea y disminuye su sensibilidad a la dopamina, dependiendo estos efectos de la transmisión catecolaminérgica del área, también produce hipersensibilidad de los receptores D2 (De Montis et al., 1990b).

Los antidepresivos producen subsensibilidad de la enzima adenilciclase y disminuyen la densidad de los receptores β -adrenérgicos y en paralelo producen una disminución de la actividad de este receptor. Existe además, un aumento de la responsividad del receptor alfa-1-adrenérgico y un aumento de su densidad con cambios en el receptor alfa-2-adrenérgico (Janowsky et al., 1987).

Los cambios en el número de receptores son la consecuencia de aumentos o disminución, de la B_{max} (Langer, 1987), sin cambios en la K_d . La disposición sináptica de la norepinefrina en el receptor, es un prerequisite para la disminución de la actividad de los receptores β -adrenérgicos y de la subsensibilidad de los receptores asociados al tratamiento con desmetilimipramina (Janowsky et al., 1987).

Sin embargo, no es la disponibilidad sináptica elevada a la norepinefrina, sino la interacción del agonista con el receptor, la requerida para la disminución de la responsividad neurohumoral a la norepinefrina. La formación de un estado ternario de alta afinidad del receptor, es un prerequisite para la activación de la adenilciclase así como para el proceso de la desensibilización homóloga inducida por antidepresivos (Janowsky et al., 1987).

La desensibilización inducida por antidepresivos, implica un fenómeno de dos pasos de desacoplamiento del receptor del sistema guanina nucleótido seguido por una pérdida de receptores. El proceso de desensibilización se caracteriza por la conversión del β -receptor a una forma que carece de efecto sobre la activación de la adenil-ciclase, que se une con poca afinidad a drogas β -agonistas y sin relación con la proteína G. Por ello, se sugiere que uno de los mecanismos de desensibilización es la fosforilación del receptor, para lo que se requiere un acoplamiento completo entre el receptor y el sistema de adenilciclase y, que el receptor β sufra una fosforilación durante el proceso de desensibilización y que múltiples sistemas de proteínas kinasas sean capaces de regular la función del β -receptor vía reacciones de fosforilación (Janowsky et-al., 1987).

La fosforilación de β -adrenoceptores por una proteína kinasa dependiente de AMPcíclico en dos residuos de serina produce acoplamiento reducido del β -receptor a la proteína N. También existe otro mecanismo para explicar la desensibilización del receptor, que es la internalización del receptor en vesículas, lo cual produciría el desacoplamiento con el sistema de la adenil-ciclase (Janowsky et al., 1987).

RECEPTORES SEROTONERGICOS

Las neuronas serotoninérgicas tienen un papel permisivo en la atenuación de los β -receptores inducida por los antidepresivos, sin alterarse el número de los β -adrenoceptores ante lesiones de la vía serotoninérgica, pero se previene que la desmetilimipramina disminuya la densidad del receptor (Green, 1987; Heal et al., 1990).

El electrochoque y la desmetilimipramina atenúan la sedación inducida por la clonidina, haciendo menos sensible al receptor presináptico (Green, 1987). El sistema serotoninérgico es global y difuso y puede ser parácrino, existiendo receptores sinápticos y no sinápticos y estos funcionan en diferentes niveles de actividad neuronal proveyendo un mecanismo de adaptación (Sotelo et al., 1990).

Se descubrió una familia de receptores serotoninérgicos, los 5HT-1, 5HT-2, 5HT-3, y 5HT-4 (Sanders-Bush et al., 1987; Peroutka, 1987; Gurevich et al., 1989; Leonhardt et al., 1989; Hamblin et al., 1991), que participan en múltiples procesos.

Los receptores serotoninérgicos están acoplados a diferentes mecanismos sinápticos, según sea el tipo o subtipo de receptor. Los subtipos de receptor 5HT-1, 5HT-2 y 5HT-4 están ligados a proteína G (Agranoff, 1989; Hibert et al., 1991), en cambio los receptores 5HT-3 se encuentran ligados a las funciones de los canales iónicos

(Hoyer, 1990), pero además los receptores 5HT-3 están ligados a fosfoinositoles (Edwards et al., 1991a). Los subtipos de receptor 5HT-1A, los 5HT-1B, los 5HT-1D y los 5HT-4 se acoplan a adenilciclase vía la proteína G y los 5HT-1C y los 5HT-2, lo hacen a la fosfolipasa C (Green, 1983; 1987; Conn et al., 1987; Sanders-Bush et al., 1987; Snider et al., 1987; Hoyer, 1990; Henderson, 1990; Zifa et al., 1989).

Los antidepresivos administrados de manera crónica y el electrochoque presentan efectos similares sobre los receptores 5HT-1A (Pandey et al., 1991), pero ejercen efectos distintos sobre los receptores 5HT-2 (Green, 1987). Los receptores 5HT-1C y 5HT-2 tienen sitios posibles de fosforilación y sitios de degradación proteolítica, estos tienen secuencias para la proteína-quinasa C y son afectados por ella; la palmitoilación es un mecanismo general de regulación de estos receptores. (Roth et al., 1990).

Receptores subtipo 5HT-1A

Existen en las neuronas dos tipos de autoreceptores serotoninérgicos 5HT-1A: los somato-dendríticos que modulan el disparo neuronal y los axon-terminal que modulan la liberación del neurotransmisor. La sensibilidad de respuesta de ambos receptores disminuye por la aplicación de antidepresivos. Esta subsensibilidad puede estar relacionada al retardo del inicio terapéutico de los antidepresivos, los niveles incrementados de serotonina resultantes

del bloqueo de la recaptura podrían ser compensados por una liberación disminuida inducida por el autoreceptor, después del tiempo, el autoreceptor se subsensibiliza, con lo que aumenta el efecto del bloqueo de la recaptura (Moret et al., 1990).

Varios tratamientos antidepresivos disminuyen el número de receptores 5HT-1A en la corteza frontal (Pandey et al., 1991), en el hipocampo y el plexo coroideo en la rata (Newman et al., 1989; Odagaki et al., 1991).

El citalopram (antidepresivo atípico) aplicado de manera crónica afecta la transmisión serotoninérgica sin influir en la noradrenérgica, ya que bloquea la recaptura de serotonina, con lo que aumenta la disponibilidad de serotonina. Este exceso del neurotransmisor, produce desensibilización del autoreceptor y esto a su vez produce disminución de la capacidad del circuito de retroalimentación negativo de la liberación. La consecuencia es que se promueve una mayor liberación de serotonina. El citalopram afecta la desensibilización de ambos autoreceptores serotoninérgicos, en cambio, el milnacipram, disminuye la recaptura de serotonina y de noradrenalina y tiene potencia como antidepresivo, pero sin afectar la liberación de serotonina ni la sensibilidad del autoreceptor.

Receptores subtipo 5HT-1B

Los receptores 5HT-1B se encuentran en el núcleo caudado, en los colículos superiores, el cuerpo geniculado lateral, el subiculum, en la substancia nigra y en la corteza cerebral (Peroutka, 1987). El tratamiento crónico con antidepresivos disminuye el efecto del FMPP, mediado por acciones sobre el receptor 5HT-1B (Frances et al., 1990). El receptor 5HT-1B es un autoreceptor y su activación disminuye la liberación de 5HT (Andrade et al., 1991). La serotonina disminuye a su vez, la acción del GABA y del glutamato en el locus coeruleus a través de la acción sobre receptores 5HT-1B y 5HT-1A produciendo la inhibición de los potenciales postsinápticos excitatorios. La serotonina es un modulador de la función del locus coeruleus, el cuál se considera como una estructura noradrenérgica (Bobker et al., 1989).

Receptores subtipo 5HT-2

Los antidepresivos atenúan la acción de los receptores 5HT-2, que actúan por la activación de fosfoinositoles (Peroutka, 1987). La desmetilimipramina produce disminución de fosfoinositoles en la corteza cerebral (Kusumi et al., 1991). Los antidepresivos administrados de manera crónica disminuyen el número de receptores 5HT-2 en la corteza frontal (Green, 1987; Peroutka, 1987; Cervo et al., 1988).

Más aún, las acciones de diversos antidepressivos, es diferente sobre los receptores 5HT. Por ejemplo, el electrochoque aumenta el número y la función de los receptores 5HT-2, aunque la mayoría de los antidepressivos la disminuyen (Green, 1987; Glennon, 1990) sin existir correlación aparente entre la afinidad por el receptor 5HT-2 y la potencia clínica de algunos antidepressivos (Glennon, 1990). Los antagonistas no selectivos del β -adrenoceptor inhiben la conducta mediada por serotonina por acciones sobre el receptor 5HT-2 (Green et al., 1983; Ashby et al., 1990).

La clorimipramina posee acción de tipo agonista sobre la vía serotoninérgica rafe-cortical de la rata, y este tratamiento acentúa las propiedades inhibitorias de la serotonina (Sheldon et al., 1990) sobre las células de la capa V de la corteza cerebral de la rata (Muñoz, 1991; Contreras et al., 1993c).

Receptores subtipo 5HT-3

Los receptores 5HT-3 se localizan en la corteza entorrinal, en la amígdala, en el hipocampo, en el septum, en el tálamo, en el hipotálamo y en estructuras del tallo cerebral (Kilpatrick et al., 1987; Andrade et al., 1991). El canal acoplado al receptor 5HT-3, es selectivo a cationes orgánicos y es bloqueado por Ca^{++} . Los factores que determinan su permeabilidad son su tamaño y la interacción electrostática (Hille et al., 1989). Este canal es de acción y desensibilización rápidas (Yakel et al., 1990), es

permeable a Na^+ y K^+ e impermeable a Ca^{++} (Henderson, 1990). Los antipsicóticos atípicos (Edwards et al., 1991) y los antidepresivos afectan a los receptores 5HT-3 (Hoyer, 1990).

Receptores a la DOPAMINA

La administración crónica de desmetilimipramina aumenta la ~~tasa de autoestimulación intracraneal, este efecto es debido a la~~ subsensibilidad progresiva de los receptores presinápticos y a una hipersensibilidad de los postsinápticos a la dopamina (Fibiger et al., 1981). Los antidepresivos administrados en forma crónica potencian las respuestas dopaminérgicas mediadas por el sistema mesolímbico, pero carecen de efecto en el sistema estriatal. La imipramina y el electrochoque disminuyen la recaptura de dopamina, lo cual aumenta la concentración de este neurotransmisor y provoca la disminución de la densidad de los receptores D_1 y una disminución de la potencia de la dopamina para estimular la adenociclasa (De Montis et al., 1990a).

Receptores a GABA

En los deprimidos las concentraciones de GABA están disminuidas en el líquido cefaloraquídeo y plasma. Los antidepresivos administrados de manera crónica y el electrochoque aumentan el número de receptores GABA-B en corteza frontal (Green, 1987) y disminuyen la entrada de Ca^{++} , en cambio los antidepresivos administrados de manera aguda disminuyen el recambio de estos

neurotransmisores. Estos dos efectos ocurren con la estimulación del receptor GABA-B (Kamatchi et al., 1991).

Receptores a la ACh

Los deprimidos son más sensibles a agonistas muscarínicos. En la depresión unipolar, la supersensibilidad muscarínica es una consecuencia y en la bipolar es causa de la depresión. Sin embargo, conviene recordar que como ocurre con otros neurotransmisores, una alteración del sistema colinérgico causa alteración de otros sistemas relacionados (Daws et al., 1991).

El exceso de la función colinérgica provoca disforia, retiro conductual, conducta impulsiva disminuida, retardo psicomotor y melancolía. Existe interacción entre los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos ya que las drogas que bloquean el receptor muscarínico en el sistema nervioso central, tienen propiedades antidepressivas y pueden ser euforizantes y la suspensión súbita de los tratamientos puede causar depresión, esto mismo ocurre al retirar de súbito el tratamiento con antidepressivos tricíclicos, mientras que la administración crónica causa supersensibilidad de los sistemas colinérgicos (Dilsaver, 1987).

La lesión de las vías serotoninérgicas previene la regulación del receptor colinérgico de tipo muscarínico, sin afectar la afinidad, la densidad, ni la unión a proteína G1. Así, vemos que la serotonina controla la plasticidad del receptor colinérgico (Alonso et al., 1991). Se ha mostrado que los antidepresivos tricíclicos poseen propiedades anticolinérgicas (Bassant et al., 1988), lo que constituye una parte importante de sus acciones colaterales. Sus efectos son similares a los de la atropina, siendo la relación estructura-actividad la que determina la potencia anticolinérgica (Snyder et al., 1977).

APENDICE D

PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO:

Uno de los problemas básicos que estudia nuestro laboratorio es la plasticidad (lat plasticus, y este del gr. plastikós, de plassein, formar : que forma o reconstruye un tejido) del Sistema Nervioso. La plasticidad del sistema nervioso se entiende como la capacidad de las redes neuronales para restituir y para generar de forma continua procesos mediante ajustes funcionales de adaptación.

La plasticidad es la facultad que tiene un sistema para recuperar su forma cuando a sido modificado. En contra de lo que se supuso durante muchos años, ahora se conoce que las sinapsis no son estáticas. Por ejemplo los potenciales postsinápticos dependen del estado presináptico y el lugar estimulado de la neurona (Andersen et al., 1961b).

La plasticidad neural provee un puente entre las variables biológicas y psicológicas en un concepto multicausal de las enfermedades afectivas (Haracz, 1984). Los individuos responden ante estímulos con cambios plásticos anatómicos y fisiológicos, produciéndose respuestas plásticas anómalas en los sujetos que padecen ciertos tipos de depresión.

En algunas sinapsis, los potenciales postsinápticos crecen durante la estimulación de sus aferencias. Cuando este crecimiento ocurre durante un segundo o menos y decae después de una tetanización a una velocidad semejante, se habla de facilitación sináptica. Una elevación gradual en la amplitud del potencial postsináptico durante varios segundos se llama potenciación, su lenta caída después de la estimulación, se llama potenciación post-tetánica. La transmisión sináptica aumentada con un tiempo de duración de varios segundos se llama aumentación. Las respuestas potenciadas que duran horas o días se llaman potenciación a largo plazo (Zucker, 1989; Collingridge, 1990) y requiere la interacción cooperativa de varias fibras aferentes.

Otras sinapsis químicas están sujetas a fatiga o depresión. La actividad presináptica sostenida resulta en una declinación progresiva de la amplitud del potencial postsináptico. La mayoría de las sinapsis presentan una mezcla de estas características dinámicas. Durante una tetanización, o un tren de potenciales de acción, la transmisión puede elevarse por periodos breves debido a la facilitación y puede ser seguida de disminución de la actividad (Zucker, 1989).

En el hipocampo (CA1) se han señalado algunos de los sustratos anatomofuncionales que determinan las variaciones en la presentación de los potenciales. El potencial postsináptico

excitatorio (EPSP) estudiado en el hipocampo presenta dos componentes (Anwyi et al., 1989), uno rápido, mediado por el receptor de glutamato y uno lento, mediado por el receptor de aspartato (Birnstiel et al., 1991). La estimulación sostenida de las aferencias al hipocampo, producen una potenciación a largo término sostenida por el receptor de glutamato. Se ha demostrado que existe además, un potencial postsináptico inhibitorio (IPSP) mediado por un receptor a GABA. Por ello, se ha sugerido que el receptor de glutamato mediaría una potenciación a largo plazo de origen presináptico y que el receptor de aspartato una de origen postsináptico. Una potenciación a largo plazo aumentaría la eficiencia sináptica, y esto provocaría un cambio plástico de la actividad neuronal a largo plazo (Harris et al., 1984; Collingridge et al., 1988b; Bashir et al., 1991).

El componente mediado por el receptor de aspartato es parte de una respuesta monosináptica, siendo la inhibición sináptica un regulador importante de la activación sináptica del sistema regulado por el receptor de aspartato, la activación de este sistema depende del potencial de membrana (Collingridge et al., 1988a).

Las vías catecolaminérgicas en el sistema límbico pueden ser potenciadas por eventos estresantes. Este tipo de potenciación provee un mecanismo asociado con incrementos progresivos de psicopatología y de manera potencial desarrolla depresión (Haracz, 1984). La potenciación a largo plazo, es un ejemplo de plasticidad, que ocurre en conductas afectivas. En las vías hipocámpicas existen los efectos de la potenciación a largo plazo, aunque otras vías también son susceptibles a presentarla. De tal manera, cuando se agregan antagonistas de GABA, se produce potenciación a largo plazo, así la desinhibición de circuitos de retroalimentación produce aumento de la plasticidad. De manera semejante, las drogas que causan un lento desarrollo de potenciales de campo, producen un efecto anestésico local, esto disminuye las descargas evocadas por la estimulación y disminuyen las potenciaciones a largo plazo en el hipocampo. (Fan et al., 1990; Birnstiel et al., 1991).

La norepinefrina modula la responsividad de la excitabilidad neuronal a los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, potenciando la acción de glutamato en el hipocampo. La despolarización de las neuronas de esta región, provoca una posthiperpolarización sensible a la norepinefrina, la cuál produce excitación, de esta manera las células son más sensibles, sin alterarse el potencial de reposo, aunque sí la forma de responder (Nicolli et al., 1987).

El incremento de la actividad sináptica es controlado por la actividad pre- y postsináptica concurrente (conjunción hebbiana) (Collingridge et al., 1990). Se presenta reclutamiento sináptico, ya que al estimularse un grupo de neuronas, y presentarse potenciación a largo plazo se produce actividad de neuronas que carecen de relación con el sitio de estimulación (Anwyl et al., 1989; Bonhoeffer et al., 1989).

La potenciación a largo plazo se debe a hiperpolarización de los axones terminales, lo que se asocia a un incremento en el tamaño del potencial de acción, lo cuál hace que se libere mayor cantidad de neurotransmisor y esto a su vez aumenta la respuesta postsináptica, así pues vemos que el reclutamiento sináptico es un mecanismo de amplificación. Pocas neuronas activan muchas otras (Bonhoeffer et al., 1989).

En el hipocampo, la potenciación a largo plazo depende de las concentraciones de Ca^{++} y de K^+ . Se trata entonces de un mecanismo dependiente de voltaje que es incrementado por el influjo de calcio postsináptico, entonces, el estímulo libera al receptor de aspartato de la inhibición ejercida por el Mg^{++} , y esto permite la entrada de Ca^{++} (Grover et al., 1990; Malenka, 1991; Klöckner et al., 1991).

Bekkers et al. (1990), señalaron que en el hipocampo el mecanismo de potenciación a largo plazo es un mecanismo más bien presináptico que postsináptico y que depende de la liberación de neurotransmisor, existiendo señales retrógradas de la célula postsináptica que implican una elevación en la liberación presináptica del neurotransmisor. En este sentido, la modificación de la intensidad de las conexiones sinápticas es una variable crítica que contribuye a la función del Sistema Nervioso. Varias formas de modulación dependiente de la actividad de la transmisión sináptica han sido descritas y existen fenómenos que varían de msec a días (Malenka, 1991). En mamíferos, la potenciación a largo plazo requiere un incremento en el calcio postsináptico mediado por el receptor de aspartato, es un fenómeno umbral y su inducción requiere la activación de un número incrementado de fibras presinápticas. Primero se presenta una potenciación a corto plazo, seguida de potenciación a largo plazo, la duración del incremento de la actividad sináptica, es influenciada por el grado de activación del receptor de aspartato y el nivel concomitante de despolarización postsináptica.

Se ha demostrado que en el hipocampo ocurren formas de función sináptica en las que aparecen formas de desaparición rápida, entremezcladas con formas de potenciación que duran de días a semanas (Malenka, 1991). Y se ha demostrado que la expresión de la plasticidad del sistema nervioso depende del estado conductual del animal (Hawkins et al., 1980; Bramham et al., 1989).