

## SEROTONINA Y DEPRESION

Por GUIDO MAZZOTTI\* y JOSE CARPIO\*\*

### RESUMEN

*En la presente revisión se exponen las diversas anormalidades de la función serotoninérgica que están presentes en la depresión. Se enfatiza en el rol que juegan los precursores de la serotonina, los receptores serotoninérgicos y su expresión neuroendocrina. Asimismo, se revisa la hipótesis serotoninérgica con información y evidencias actuales.*

### SUMMARY

*The abnormalities of the serotonergic function in depression are reviewed. It is emphasized the role of the precursors of the serotonin, the serotonergic receptors and his neuroendocrine expression. Also, the serotonin hypothesis with current evidence and information is reviewed.*

PALABRAS - CLAVE: Depresión, serotonina, receptores 5-HT, triptofano, 5-hidroxitriptofano, ácido 5-hidroxi-indol-acético.  
KEY WORDS: Depression, serotonin, receptors 5-HT, tryptophan, 5-hydroxytryptophan, 5-hydroxy-indolacetic acid.

---

\* Médico Psiquiatra, Jefe del Servicio de Hospitalización y de la Unidad de Enfermedades Afectivas, Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado -H. Noguchi", Lima, Perú.

\*\* Médico Residente de Psiquiatría, Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado -H. Noguchi", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

La neurobiología de la depresión permanece pobremente entendida<sup>1</sup>. Diversas hipótesis han relacionado a la serotonina (5-HT) con la depresión. La original hipótesis serotoninérgica de la depresión proponía una disminución de la función presináptica en neuronas o tractos serotoninérgicos<sup>2,3</sup>, similar a la disminuida función dopaminérgica presente en la enfermedad de Parkinson<sup>1</sup>. La primera evidencia clínica en apoyo a esta hipótesis fue la observación de síntomas depresivos en pacientes hipertensos que recibían reserpina<sup>4,5</sup>. Esta hipótesis se fundamentaba en que los precursores de la 5-HT, triptofano (TRP) y 5-hidroxitriptofano (5-HTP), tendrían cierto efecto antidepressivo y además podrían potenciar los efectos terapéuticos de los antidepressivos<sup>6</sup>. Por otro lado el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), el metabolito principal de la serotonina, está disminuido en un subgrupo de pacientes deprimidos<sup>7,8,9</sup>.

Aun cuando existen claros hallazgos y está sólidamente aceptado que la función serotoninérgica está disminuida en pacientes deprimidos, la evidencia bioquímica de tal alteración es frecuentemente indirecta y los datos son inconsistentes, la propuesta función serotoninérgica alterada está presente en diversos trastornos, las neuronas serotoninérgicas cerebrales no pueden ser consideradas aisladamente dadas sus importantes interconexiones con otros sistemas neuronales y el hecho de que este trastorno pueda ser tratado con drogas que incrementen la función serotoninérgica, no quiere decir que este sea causado por una deficiencia

de 5-HT propiamente<sup>7</sup>.

Durante los últimos años han surgido numerosos estudios que han contribuido a definir las diversas interconexiones de los tractos serotoninérgicos, los cuales revelan una distribución extremadamente diseminada, abarcando virtualmente todas las regiones del sistema nervioso central, particularmente la corteza, regiones límbicas, ganglios basales, hipotálamo, formación reticular y locus ceruleus<sup>10</sup>. Asimismo, existirían estrechas relaciones anatómicas entre el núcleo del rafe del sistema serotoninérgico y el locus ceruleus del sistema noradrenérgico<sup>11</sup>.

Existe evidencia directa que la depleción de TRP altera la función serotoninérgica. En humanos sanos, las dietas libres de TRP causan una reducción de los niveles plasmáticos de TRP. Los mecanismos propuestos son más complejos que los pensados inicialmente<sup>1</sup>. Estos incluirían la disminución de los niveles plasmáticos de TRP vía estimulación de la síntesis de proteínas en el hígado, y por la presencia de aminoácidos neutros que competirían con el TRP endógeno para ser transportados a través de la barrera hematoencefálica<sup>12</sup>. Varios estudios han descrito una pequeña pero significativa disminución en el humor cuando se les suministra dietas libres de TRP<sup>12,13,14</sup>; y más recientemente se ha propuesto que este efecto es más notable en ciertos sujetos con historia familiar de depresión o en quienes presentaban síntomas depresivos previos al procedimiento<sup>15</sup>. Por otro lado, se ha hallado concentraciones plasmáticas disminuidas de TRP en pacientes deprimidos<sup>16</sup>; más frecuen-

temente en pacientes con características melancólicas<sup>7</sup>. También se ha demostrado convincentemente que los niveles de TRP y 5-HT cerebral son dependientes de los niveles plasmáticos de TRP<sup>17-21</sup>.

Las plaquetas constituyen un modelo tanto de captación neuronal de serotonina como de la actividad del receptor. Investigaciones tempranas proponían que probablemente el número de puntos de ligazón para imipramina, la actividad del receptor serotoninérgico y la captación de 5-HT se encontrarían disminuidos<sup>22</sup>. Actualmente, los análisis cinéticos revelan que la  $V_{max}$  para la captación de serotonina está considerablemente reducida en pacientes deprimidos, mientras que el  $K_m$  se encuentra normal<sup>23,24</sup>. Paroxetina es un ligando más específico que imipramina de la proteína transportadora de serotonina. En recientes estudios no se encontró diferencia en la ligazón de 3H-paroxetina en plaquetas de pacientes deprimidos comparados con los controles<sup>7</sup>.

Otro aspecto importante es considerar la función de los diversos tipos de receptores serotoninérgicos. La agregación plaquetaria es promovida por un subtipo de receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>7</sup>. Evidencias poco consistentes han sido reportadas respecto al número de receptores 5-HT<sub>2</sub> plaquetarios en pacientes deprimidos en tratamiento, encontrándose un incremento en algunos<sup>23-25</sup> y ningún cambio en otros<sup>26,27</sup>. Dado que las condiciones del ensayo y los factores secundarios como el tratamiento farmacológico y los ritmos circadianos y estacionales pueden influenciar significativamente en los resultados, estudios más rigurosos son

necesarios para precisar las anomalías de la función plaquetaria presentes en pacientes deprimidos. Además, estos estudios necesitan ser correlacionados con la actividad del sistema serotoninérgico central.

El 5-HIAA, el metabolito principal de la 5-HT se encuentra disminuido en el LCR de un subgrupo de pacientes deprimidos<sup>28</sup>. Esta condición no es exclusiva del trastorno depresivo; habiendo sido encontrada en otras patologías como esquizofrenia y trastornos de la personalidad<sup>29,30</sup>. Estudios iniciales de tejido cerebral de pacientes deprimidos y de víctimas de suicidio a menudo mostraban una disminución de los niveles de 5-HT y de 5-HIAA<sup>31,32</sup>. Actualmente no hay evidencia consistente que los niveles de 5-HIAA estén alterados en áreas corticales en víctimas de suicidio<sup>33</sup>. Los estudios más bien establecen una sólida correlación entre niveles bajos de 5-HIAA en LCR y suicidio, intentos suicidas o actos impulsivos de agresión en pacientes deprimidos<sup>34,35</sup>. Es importante también señalar que las relaciones de 5-HIAA entre LCR lumbar y cerebral han sido cuestionadas seriamente por las diferencias significativas encontradas en las concentraciones<sup>36,37</sup>; y que diversas víctimas de suicidio frecuentemente presentaban comorbilidad, especialmente abuso de sustancias<sup>7</sup>.

Los estudios de receptores 5-HT<sub>2</sub> cerebrales en víctimas de suicidio revelan hallazgos contradictorios. Algunos autores los han descrito incrementados<sup>38-43</sup>, y otros no encuentran diferencias significativas con los controles<sup>44-47</sup>. El número de receptores 5-HT<sub>2</sub> incrementados en víctimas de

suicidio representaría una sobre regulación adaptativa de receptores 5-HT<sub>2</sub> debido a la disminución en la liberación presináptica de 5-HT<sup>7</sup>.

Los estudios neuroendocrinos permiten un conocimiento más exacto de la función cerebral a través de pruebas de estimulación. El hipotálamo actúa como transductor entre los estímulos neuronales de centros superiores y la secreción de péptidos. La activación de tractos serotoninérgicos produce incrementos plasmáticos de varias hormonas: prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH) y corticotropina (ACTH); permitiendo de esta manera mensurar la actividad funcional de los mencionados tractos<sup>48</sup>.

Las pruebas disponibles para evaluar la función serotoninérgica están usualmente clasificadas entre aquellas que la incrementan actuando a nivel presináptico (TRP, 5-HTP, clomipramina y fenfluramina) y aquellas que actúan directamente sobre receptores 5-HT (buspirona, ipsapirona, mCPP y MK-212).

El TRP administrado vía endovenosa (EV) incrementa las concentraciones plasmáticas de PRL y GH en humanos. La administración de clomipramina previa a la administración de TRP incrementa la liberación de PRL y GH, indicando que estas respuestas endocrinas son probablemente mediadas por tractos serotoninérgicos<sup>49</sup>; proponiéndose mecanismos que incluyen una intrincada modulación estimuladora e inhibitoria presináptica de otros sistemas de neurotransmisores<sup>50</sup>, o por activación indirecta de receptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>51</sup>.

La administración de 5-HTP

incrementa el cortisol plasmático en humanos. Esta respuesta en voluntarios sanos es atenuada por ritanserina pero no por pindolol; sugiriendo que la liberación de cortisol inducida por 5-HTP es mediada a través de receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>52,53</sup>. Los estudios en pacientes deprimidos han encontrado más bien hallazgos inconsistentes<sup>54</sup>. La respuesta aumentada a 5-HTP puede ser atribuida a una hipersensibilidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub> postsinápticos secundaria a una disminución en la liberación de 5-HT<sup>7</sup>.

La clomipramina, administrada por vía EV produce un incremento de los niveles plasmáticos de PRL. En pacientes deprimidos se ha encontrado que esta respuesta está disminuida<sup>54</sup>, desconociéndose la identidad del subtipo de receptor postsináptico que media esta respuesta y su ubicación en la cadena fabricante y liberadora de PRL<sup>7</sup>.

La respuesta endocrina a la administración de fenfluramina se traduce en la liberación de PRL, mediada por activación indirecta de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> o de ambos subtipos<sup>55</sup>. La respuesta disminuida a fenfluramina parece estar asociada con depresión severa e hipersecreción de cortisol<sup>56</sup>, condición que remite con la mejoría clínica<sup>57</sup>.

En humanos, la administración de agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> produce un perfil característico de efectos endocrinos y térmicos; siendo los más notables el incremento del nivel plasmático de GH y la disminución de la temperatura corporal<sup>58</sup>. Los resultados de estudios con agonistas 5-HT<sub>1A</sub> en pacientes deprimidos son discordantes. De las respuestas por

ducidas por la bupiriona, el incremento de la GH es probable que sea mediado por receptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>59</sup>; aunque en un reciente estudio se encontró respuestas similares respecto a los controles sanos<sup>60</sup>. Este hallazgo es de interés porque la respuesta disminuida de GH a TRP en pacientes deprimidos implica la activación indirecta de receptores 5-HT<sub>1A</sub> por incremento de la liberación de 5-HT; sugiriendo que el deterioro de la liberación de GH inducida por TRP en pacientes deprimidos es debido a una función anormal de neuronas presinápticas, y no a la sensibilidad alterada de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos<sup>7</sup>.

Por otro lado, diversos estudios sugieren que las alteraciones de la función serotoninérgica en la depresión pueden ser secundarias a la hipersecreción de cortisol<sup>61,62</sup>, o quizá a una inusual sensibilidad de tractos serotoninérgicos al cortisol<sup>62</sup>. Esta propuesta se sustenta en estudios animales que indican que la expresión de receptores 5-HT<sub>1A</sub> está modulada por cortisol<sup>7</sup>, condición explicada por la respuesta disminuida de PRL a agonistas presinápticos como TRP<sup>51</sup> y fenfluramina<sup>56</sup>.

El efecto de agentes que incluyen a ATCs, IMAOs e ISRS sobre la función serotoninérgica puede ser mensurado por tests neuroendocrinos. Estos agentes incrementan la respuesta de PRL a TRP en pacientes deprimidos<sup>63-65</sup>. Asimismo, el incremento de la respuesta de PRL a TRP está relacionado con su potencia respecto al bloqueo de la recaptación de 5-HT<sup>7</sup>, probablemente como un reflejo de la facilitación de la neurotransmisión 5-HT<sub>1A</sub><sup>66</sup>, siendo más notorio con los ISRS.

Adicionalmente, los ISRS incrementan la respuesta del cortisol a 5-HTP, sugiriendo que estos agentes mejoran la respuesta mediada por receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>67</sup>. Sin embargo, estas diferencias no parecen tener particulares consecuencias en el tratamiento de la depresión dada su igual eficacia.

Un significativo efecto clínico antidepresivo es observado varias semanas después, mientras que el bloqueo de la recaptación de 5-HT ocurre pocas horas después de haber sido administrado un ISRS. Algunas observaciones se han hecho en relación a este fenómeno. Un incremento significativo de la neurotransmisión serotoninérgica puede ocurrir sólo después de cambios neuroadaptativos en neuronas serotoninérgicas; principalmente desensibilización de autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>68</sup>, y al mismo tiempo se generarían cambios en otros sistemas de neurotransmisores que son responsables para mediar la acción antidepresiva<sup>69</sup>; como la disminución en el número y sensibilidad de receptores postsinápticos  $\beta$ -adrenérgicos, la hipersensibilidad de receptores postsinápticos  $\alpha$ 1-adrenérgicos, la actividad funcional disminuida de autoreceptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos y dopaminérgicos y la densidad disminuida de receptores GABA<sub>B</sub><sup>70</sup>. Se ha informado también que la administración de un ISRS en pacientes deprimidos disminuye la concentración de 4-hidroxi-3-metoxifenilglicol en LCR, el metabolito principal de la noradrenalina<sup>71</sup> e incrementa los niveles de ácido homovanílico, metabolito principal de la dopamina<sup>72</sup>.

Otros estudios han encontrado que la administración de agentes que

inhiben la función serotoninérgica re-  
vierten los efectos clínicos de los  
antidepresivos<sup>73</sup>, y el riesgo de recaída  
está determinado por el tipo de  
antidepresivo que el paciente pueda  
estar tomando<sup>74</sup>. Asimismo la  
depleción de TRP en pacientes en tra-  
tamiento antidepresivo causa un re-  
torno de la sintomatología pocas horas  
después, y esta se resuelve después de  
la administración de una dieta nor-  
mal<sup>1</sup>.

A partir de estudios clínicos se  
puede especular que una alteración  
bioquímica fundamental en la depre-  
sión puede yacer en los mecanismos  
de transducción de la proteína G que  
une al receptor 5-HT con el sistema de  
segundo mensajero. Hay también  
circunstancial evidencia que el men-  
cionado mecanismo es hipofuncional  
en pacientes deprimidos, pero que se  
normaliza con un tratamiento efectivo.  
En adición, los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-  
HT<sub>2A</sub> están localizados en áreas  
postsinápticas, y el sistema de segun-  
do mensajero, que está unido a estos  
receptores, genera fosfatidil inositol o  
nucleótidos cíclicos que fosforilan di-  
versas proteínas, iniciando la respuesta  
en la célula postsináptica<sup>75</sup>.

## CONCLUSIONES

La disminución de la liberación  
de PRL mediada por 5-HT en la depre-  
sión es debida a anomalías en los  
tractos serotoninérgicos, siendo ésta  
una alteración reversible. Hay una li-  
mitada evidencia que sugiere una  
disfunción en neuronas serotoni-  
nérgicas presinápticas más bien que  
alteraciones en los receptores  
postsinápticos. Las respuestas

endocrinas a TRP se encuentran dis-  
minuidas en la depresión, y dado que  
están mediadas por la activación in-  
directa de receptores postsinápticos 5-  
HT<sub>1A</sub>, sugiere alteraciones a nivel de  
estos receptores. Pacientes en quienes  
se ha observado formas severas de la  
enfermedad e hipercortisolismo, pre-  
sentan anomalías en la respuesta  
de PRL a fenfluramina, probablemente  
por activación indirecta de receptores  
5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>. Por otro, lado los bajos  
niveles de 5-HIAA en LCR en pacientes  
deprimidos están asociados con actos  
impulsivos y agresivos, y puede ade-  
más presentarse aun en ausencia de  
sintomatología depresiva significativa.

Por lo anteriormente expuesto,  
podemos concluir que la función del  
sistema serotoninérgico en la depre-  
sión es de gran importancia, aunque  
este mecanismo es claramente más  
complejo que el propuesto original-  
mente. Si la disfunción presináptica  
está presente en algunos pacientes de-  
primidos, ésta puede probablemente  
predisponerlo más bien que regular el  
nivel de depresión. La depresión puede  
resultar también de una disfunción  
postsináptica, posiblemente debida a  
alguna anomalía en el receptor 5-  
HT, proteína G, sistemas de segundo o  
tercer mensajero o en la transcripción  
genética.

Los antidepresivos por medio  
de diferentes mecanismos producen  
la misma respuesta clínica. No está  
claro aún, los motivos por los que  
ciertos pacientes responden selectiva-  
mente a cierto antidepresivo en parti-  
cular. En general los antidepresivos  
ejercen su efecto terapéutico aumen-  
tando la disponibilidad de 5-HT de los  
receptores postsinápticos 5-HT, sien-

do esta dependiente del tiempo. Es también posible que la función serotoninérgica pueda ser implicada

en la respuesta terapéutica de algunos antidepresivos pero no en la fisiopatología de la depresión.

### BIBLIOGRAFIA

1. DELGADO, P.L., PRICE, L.H., MILLER, H.L. *et al.* (1994): "Serotonin and the Neurobiology of Depression: Effects of Tryptophan Depletion in Drug-Free Depressed Patients". *Arch. Gen. Psychiatry*; 51: 865-874.- 2. COPPEN, A. (1967): "The biochemistry of affective disorders". *Br. J. Psychiatry*; 113: 1237-1264.- 3. MURPHY, D.L., CAMBELL, Y. & COSTA, J.L. (1978): "Current status of the indolamine hypothesis of the affective disorders". En: Lipton M.A., Killan K.F. (eds). *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York; 1235-1247.- 4. PLETSCHER, A., SHORE, P.A., BRODIE B.B. (1955): "Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action". *Science*; 122: 374-375.- 5. HARRIS T.H. (1957): "Depression induced by Rauwolfia compounds". *Am. J. Psychiatry*; 113: 950-963. 6. BENKELFAT CH., ELLENBOGEN M.A., DEAN P. *et al.* (1994): "Mood-lowering effect of tryptophan depletion". *Arch. Gen. Psychiatry*; 51: 687-697.- 7. COWEN, P.J. (1996): "The serotonin hypothesis: Necessary but not sufficient". En: Feighner J.P. and Boyer W.F. (eds). *Selective serotonin reuptake inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice*: 63-86. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd., England.- 8. TRASKMAN, L., ASBERG, M., BERTILSSON, L. *et al.* (1981): "Monoamine metabolites in CSF and suicidal behaviour". *Arch. Gen. Psychiatry*; 38: 631-636.- 9. JONES, J., STANLEY, B., MAN, J. (1990): "CSF 5-HIAA and HVA concentrations in elderly depressed patients who attempted suicide". *American Journal of Psychiatry Research*; 14: 353-363.- 10. TORK, Y. (1990): "Anatomy of the serotonergic system". *Ann. N.Y. S.*; 600: 9-35.- 11. JANOWSKI A. & SULSER F.: "Alphe and beta adrenoceptores in brain". En: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Meltzer H, (eds). New York, NY: Raven Press: 249-256.- 12. YOUNG, S.N., SMITH, S.E., PHIL R.O. *et al.* (1985): "Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males". *Psychopharmacology*; 87: 173-177.- 13. ABBOT, F.V., ETIENNE, P., FRANKLIN, K.B.J. *et al.* (1992): "Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans". *Psychopharmacology*. 108: 60-66.- 14. OLDMAN, A.D., WALSH, A.E.S., SALKOVSKIS, P. *et al.* (1994): "Effect of acute tryptophan depletion on mood and appetite in healthy female volunteers". *J. Psychopharmacol.*; 8: 8-13.- 15. BENKELFAT, C., ELLENBOGEN, M., DEAN, P. *et al.* "Enhanced susceptibility to the mood lowering effects of tryptophan depletion in young male adults at genetic risk for major affective disorders". *Arch. Gen. Psychiatry*; 51: 687-697.- 16. ANDERSON, I.M., PARRY-BILLINGS, M., NEWSHOLME, E.A. *et al.* "Decreased plasma tryptophan concentration in major depression: relationship to melancholia and weight loss". *J. Affect. Disord.* 20: 185-191.- 17. FERNSTROM, J.D. (1977): Effects of the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism.*; 26: 207-223.- 18. CURZON, G. (1979): "Relationships between plasma, CSF and brain tryptophan". *J. Neural. Transm.* 15(suppl): 93-105.- 19. CURZON G. (1981): "Influence of plasma tryptophan on brain 5-HT synthesis and serotonergic activity". En: Haber B. & Gabay S. (eds). *Serotonin: Current Aspects of Neurochemistry and Function*. New York: Plenum Press. : 207-219.- 20. YOUNG, S.N., ERVIN, F.R., PIHL, R.O. *et al.* (1989): "Biochemical aspects of tryptophan in primates". *Psychopharmacology*; 98: 508-511.- 21. MOJA E.A., CIPOLLO, P., CASTOLDI, D. *et al.* (1989): "Dose-response decrease in plasma tryptophan and in brain tryptophan and serotonin after tryptophan-free amino acid mixtures in rats". *Life Sci.* 44: 971-976.- 22. SLOTKIN, T.A., WHITMORE, W.L., BARNES, G.A. *et al.* (1989): "Reduced inhibitory effect of imipramine on radiolabeled serotonin uptake into platelets in geriatric depression". *Biol. Psychiatry.* 25: 687-691.- 23. ARORA R.C. & MELTZER, H.Y. (1989): "Increased serotonin2 (5-HT2) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients". *Life Sci.* 44: 725-734.- 24. BIEGON, A., ESSAR, N., ISRAELI, M. *et al.* (1990): "Serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder". *Psychopharmacology*; 102: 73-75.- 25. PANDEY, G.N., PANDEY, S.C., JANICAK, P.G. *et al.*

- (1990): "Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide". *Biol. Psychiatry*. 28:215-222.- 26. COWEN, P.J., CHARIG, E.M., FRASER S. *et al.* (1987): "Platelet 5-HT receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment". *J. Affect. Disord.*; 13: 45-50.- 27. McBRIDE, P.A., BROWN, R.P., DE MEO M. *et al.* (1994): "The relationship of platelet 5-HT<sub>2</sub> receptor indices to major depressive disorder, personality traits and suicidal behaviour". *Biol. Psychiatry*. 35: 295-308.- 28. KOSLOW S.H., MAAS, J.W., BOWDEN, C.L. *et al.* (1983): "CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania". *Arch. Gen. Psychiatry*. 40: 999-1010.- 29. ROY A., DE JONG, J., LINNOILA, M. (1989): "Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicide behaviour in depressed patients: a five year follow-up study". *Arch. Gen. Psychiatry*. 46: 609-612.- 30. ROY, A., VIRKKUNEN, M., LINNOILA, M. (1990): "Serotonin in suicide, violence and alcoholism". En: Coccaro E.F. and Murphy D.L. (eds). *Serotonin in Major Psychiatry Disorders*: 187-208. American Psychiatric Press, Washington, DC.- 31. MELTZER, H.Y. *et al.* (1987): "The Serotonin Hypothesis of Depression". En: *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress* (de H.Y. Meltzer). New York, Raven Press: 513-526.- 32. STANLEY, M. & STANLEY, B. (1990): "Postmortem evidence for serotonin's role in suicide". *J. Clin. Psychiatry*; 51 (suppl 4): 22-28.- 33. HORTON R.W. (1992): "The neurochemistry of depression: evidence derived from studies of post-mortem brain tissue". *Mol. Aspects Med.*; 13: 191-203.- 34. BROWN, G.L. & LINNOILA, M. (1990): "CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity and violence". *J. Clin. Psychiatry*; 51 (Suppl 4): 31-41.- 35. BROWN, S.L., BOTSIS, A.J., VAN PRAAG, H.M. (1992): "Suicide: CSF and neuroendocrine challenge studies". *Int. Rev. Psychiatry*. 4: 141-148.- 36. GJERRIS, A., STENSEN, A.S., RAFAELSEN, O.J. *et al.* (1987): "5-HT and 5-HIAA in cerebrospinal fluid in depression". *J. Affective Disord.* 12:13-22.- 37. STANLEY, M., TRASKMAN-BENDZ, L., DOROVINI-ZIS K. (1985): "Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain". *Life Sci.* 37: 1279-1286.- 38. MANN J.J., STANLEY, M., McBRIDE A. *et al.* (1986): "Increased serotonin<sub>2</sub> and adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims". *Arch. Gen. Psychiatry*. 43: 954-959.- 39. ARORA R.C. & MELTZER H.Y. (1989): "Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT<sub>2</sub> binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects". *Am. J. Psychiatry*; 146: 730-736.- 40. ARANGO, V., ERSNSBERGER, P., MARZUK, P.M. *et al.* (1990): "Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic binding sites in the brain of suicide victims". *Arch. Gen. Psychiatry*. 47: 1038-1047. 41. HRDINA P.D., DEMETER E., VU T.B. *et al.* (1993): "5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in brain of antidepressant-free suicide victims depressives: increase in 5-HT<sub>2</sub> sites in cortex and amygdala". *Brain Res.*; 614: 37-44.- 42. STANLEY, M. & MANN, J.J. (1983): "Increased serotonin 2 binding sites in frontal cortex of suicide victims". *Lancet*. 1: 214-216.- 43. YATES, M., LEAKE, A., CANDY, J.M. *et al.* (1990): "5-HT<sub>2</sub> receptor changes in major depression". *Biol. Psychiatry*. 27: 489-496.- 44. OWEN F., CHAMBERS, D.R., COOPER, S.J. *et al.* (1986): "Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims". *Brain Res.* 362: 185-188.- 45. CHEETHAM, S.C., CROMPTON, M.R., KATONA C.L.E. *et al.* (1988): "Brain 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in depressed suicide victims". *Brain Res.* 443: 272-280.- 46. ARRANZ B., ERIKSSON A., MELLERUP E. *et al.* (1994): "Brain 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in suicide victims". *Biol. Psychiatry*. 35: 457-463.- 47. LOWTHER, S., DE PAERMENTIER, F., CROMPTON, M.R. *et al.* (1994): "Brain 5-HT<sub>2</sub> receptors in suicide victims: violence of death, depression and effects of antidepressant treatment". *Brain Res.* 642: 281-289.- 48. ZERSSSEN, D.V., BERGER, M., DOERR, P. (1987): "Neuroendocrinological studies on depression with special reference to research at the Max-Planck Institute of Psychiatry". *Psychopharmacology*. 84: 131-133.- 49. ANDERSON, I.M. & COWEN, P.J. (1986): "Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan". *Psychopharmacology* 89: 131-133.- 50. HENINGER, G.R., CHARNEY, D.S. & STERNBERG, G. (1984): "Serotonergic function in depression". *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 398-403.- 51. SMITH, C.E., WARE, C.J. & COWEN, P.J. (1991): "Pindolol decreases prolactin and growth hormone responses to intravenous L-tryptophan". *Psychopharmacology* 112: 330-350.- 52. LEE, M.A., NASH, J.F., BAMES, M. *et al.* (1991): "Inhibitory effect of ritanserin on the 5-hydroxytryptophan-mediated cortisol, ACTH and prolactin secretion in humans". *Psychopharmacology* 103: 258-264.- 53. MELTZER, H.Y. & MAES, M. (1994): "Effect of pindolol on the L-5-HTP-induced increase in plasma prolactin and cortisol concentrations in man". *Psychopharmacology* 114: 635-643.- 54. POWER, A.C. & COWEN, P.J. (1992): "Neuroendocrine challenge tests: assessment of 5-HT function in anxiety and depression". *Molec.*



- Aspects Med.* 13: 205-220.- 55. GOODALL, E.M., COWEN, P.J., FRANKLIN, M. *et al.* (1993): "Ritanserin attenuates anorectic, endocrine and thermic responses to d-fenfluramine in human volunteers". *Psychopharmacology* 112: 461-466.- 56. LICHTENBERG, P., SHAPIRA, B., GILLON, D. *et al.* (1992): "Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression". *Psychiatry Res.* 43: 137-146.- 57. SHAPIRA, B., COHEN, J., NEWMAN, M.E. *et al.* (1993): "Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharma-cotherapy withdrawal in remitted depressed patients". *Biol. Psychiatry*; 33: 531-535.- 58. COWEN, P.J. (1993): "Serotonin receptor subtypes in depression: evidence from studies in neuroendocrine regulation". *Clin. Neuropharmacol.* 16 (suppl 3): s16 -s18.- 59. ANDERSON, I.M. & COWEN, P.J. (1992): "Effect of pindolol on endocrine and temperature responses to buspirone in healthy volunteers". *Psychopharmacology* 106: 428-432.- 60. COWEN, P.J., POWER, A.C., WARE, C.J., *et al.* (1994): "5-HT<sub>1A</sub> receptor sensitivity in major depression: a neuroendocrine study with buspirone". *Br. J. Psychiatry* 164: 372-379.- 61. DEAKIN, J.F.W. (1993): "A review of clinical efficacy of 5-HT<sub>1A</sub> agonists in anxiety and depression". *J. Psychopharmacology* 7: 283-289.- 62. DINAN, T.G. (1994): "Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychobiological model". *Br. J. Psychiatry* 164: 365-371.- 63. CHARNEY, D.C., HENINGER, G.R. & STERNBERG, D.E. (1984): "Serotonin function and the mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine". *Arch. Gen. Psychiatry* 41: 359-365.- 64. PRICE, L.H., CHARNEY, D.S. & HENINGER, G.R. (1985): "Effects of tranylcypromine treatment on neuroendocrine, behavioural and autonomic responses to tryptophan in depressed patients". *LIFE SCI.* ; 37: 809-818.- 65. COWEN, P.J., McCANCE S.L., GELDER M.G. *et al.* (1990): "The effect of amitriptyline on endocrine responses to intravenous L-tryptophan". *Psychiatry Res.* 31: 201-208.- 66. DEAKIN, J.F.W. & GRAEFF F.G. (1991): "5-HT and mechanisms of defense". *J. Psychopharmacol.* 5: 305-315.- 67. MELTZER, H.Y. (1990): "Role of serotonin in depression". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 600: 486-500.- 68. ARTIGAS F. (1993): "5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies". *Trends Pharmacol. Sci.* ; 14: 262.- 69. ARTIGAS, F., PEREZ, V. & ALVAREZ, E. (1994): "Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors". *Arch. Gen. Psychiatry* 33: 1193-1197.- 70. LEONARD, B.E. (1993): "Comparative pharmacology of new antidepressants". *J. Clin. Psychiatry* 54 (suppl): 6-15.- 71. POTTER, W.Z., RUDORFER, M.V., LEISEUR P. *et al.* (1988): "Biochemical effects of selective serotonin reuptake inhibitors in man". En: Gastpar M. and Wakelin J.S. (eds). *Selective 5-HT reuptake inhibitors: Novel or Commonplace agents?*. pgs: 18-20.- 72. BJERKENSTEDT, L., EDMAN, G., FLYCKT, L. *et al.* (1985): "Clinical and biochemical effects of citalopram, a selective 5-HT reuptake inhibitor - a dose-response study in depressed patients". *Psychopharmacology* 87: 253-259.- 73. SHOPSIN, B., FREEDMAN E. & GERSON, S. (1976): "Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients". *Arch. Gen. Psychiatry* 33: 811-819.- 74. SALOMON, R.M., MILLER, H.L., DELGADO, P.L. *et al.* (1993): "The use of tryptophan depletion to evaluate central serotonin function in depression and other neuropsychiatric disorders". *Int. Clin. Psychopharmacol.* y 8 (suppl 2): s41-s46.