

# PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE ANTIDEPRESIVNEGA ZDRAVLJENJA

**Dušan Sket**

## 1. UVOD

Učinki zdravil z znanimi mehanizmi delovanja so bili prva podlaga za hipoteze o motnji delovanja monoaminskih sistemov pri depresiji. Hipotezo so utemeljili na delovanju naslednjih zdravil:

- Reserpin je pri zdravljenju hipertenzije v 50-ih letih sprožil pri 15% bolnikov depresiji podobno stanje (za pregled glej 61). Brodie s sodelavci je leta 1955 ugotovil, da reserpin močno zniža koncentracijo serotonina v možganih (18,115). Kmalu zatem so ugotovili, da se podobno zgodi tudi z noradrenalinom (70) in dopaminom (15). Pomanjkanje biogenih aminov zaradi izpraznjenja celičnih zalog naj bi bilo torej vzrok za reserpinsko depresijo.

- Inhibitorji monoamin-oksidge (MAO) zvišajo koncentracijo biogenih aminov v sinapsah. Iproniazid so uvedli za zdravljenje depresije v 50-ih letih Kline s sodelavci (76) in Crane s sodelavci (40) kot spojino s farmakološko že znanim delovanjem (inhibicija MAO; 166).

-Triciklični antidepresivi z inhibicijo privzema noradrenalina in serotonina v sinaptične končiče zvišajo sinaptično koncentracijo monoaminov. Tudi prvi triciklični antidepresiv imipramin je Kuhn (80) uvedel v zdravljenje depresije v 50-ih letih. Kmalu so pojasnili tudi mehanizem njegovega delovanja, ko so ugotovili, da triciklični antidepresivi zavrejo privzem biogenih aminov v celice (9,46).

Na podlagi mehanizmov delovanja reserpina in antidepresivnih zdravil so domnevali pomankljivo sproščanje ali delovanje noradrenalina in serotonina pri depresiji in manijo pri povečanem sproščanju. Glavna pomankljivost te hipoteze je, da je dobesedno aplikacija farmakološkega mehanizma delovanja antidepresivnih zdravil za razlago etiopatogeneze bolezni (146). Vendar posebnosti farmakoterapije depresije narekujejo

prof. dr. DUŠAN SKET, dr. med.  
Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko  
fiziologijo  
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

previdnost pri uporabi farmakoloških mehanizmov za razlago etiopatogeneze bolezni. Primarni farmakološki učinek antidepresivnih zdravil nastopi namreč takoj v začetku zdravljenja, klinično izboljšanje pa se pokaže šele čez nekaj tednov. Uspešna terapija torej ni neposredni odsev zvečanega priliva monoaminov na receptorje, ampak s terapijo izzvanega prilagajanja monoaminskih sinaps povečanemu prilivu serotonina in/oziroma noradrenalina, možni pa so še drugačni mehanizmi učinkov antidepresivnih zdravil (za pregled glej razpredelnico 1).

Hipoteza o motenem delovanju je narekovala preučevanje monoaminskih nevronskih sklopov. Iskali so biokemične kazalce spremenjene funkcije monoaminskih nevrottransmitorskih sistemov.

## **2. BIOKEMIČNI KAZALCI NA RAVNI NEVROTRANSMITORSKIH SISTEMOV**

Preučevanje aktivnosti nevrottransmitorskih sistemov zajema meritve koncentracij nevrottransmitorjev in njihovih biokemičnih prekurzorjev in presnovkov v telesnih tekočinah bolnikov (cerebrospinalna tekočina, plazma, urin), v trombocitih in drugih krvnih celicah ter v avtopsijskih vzorcih iz možganov. Na tkivnih vzorcih in na krvnih celicah preučujejo tudi koncentracijo in aktivnost nevrottransmitorskih receptorjev, membranskih transportnih mehanizmov ter encimov za sintezo in razgradnjo nevrottransmitorjev. Pri tem naletijo na številne probleme, npr. koncentracije nevrottransmitorjev oziroma njihovih metabolitov v lumbalno odvzeti cerebrospinalni tekočini (CSF) odsevajo v znatni meri delovanje hrbtenjače. Koncentracije v plazmi in urinu pa močno odsevajo sproščanje iz avtonomnega živčevja perifernih organov. Na rezultate vpliva tudi prehrana in telesna aktivnost. Problemi zbiranja in analize avtopsijskega materiala so odvisni od natančnosti diagnoze, diagnostičnih kriterijev, stadija bolezni, predhodne terapije, drugih bolezni, terminalnega stanja, časa do avtopsije, temperature okolja do avtopsije (13). Veliko raziskav je bilo narejenih na možganskih vzorcih žrtev samomora, ki vse verjetno niso imele depresije.

**Razpredelnica 1:** Spremembe kazalcev aktivnosti neurotransmitorskih sistemov v možganih poskusnih živali po prolongiranem dajanju antidepresivnih zdravil in po elektrokonvulzivni terapiji (po Heninger in Charney 1987, Kuroda in sod. 1994, Wilner 1995)

	adenilat-ciklaza odvisna od noradrenal.	receptor beta	receptor alfa <sub>1</sub>	receptor alfa <sub>2</sub>	receptor 5-HT <sub>1</sub>	receptor 5-HT <sub>2</sub>	beljakovina-transporter 5-HT	postsinapt. senzitivnost za dopamin
selektivni inhibitor ponovnega privzema NA	▼	▼	0▲▼	▼	0▼	0▼	-	▲
neselektivni inhibitor ponovnega privzema NA in 5-HT	▼	▼	0▲	0▼	0▼	0▼	▼	▲
selektivni inhibitor ponovnega privzema 5-HT	0▼	0▼	0▲	0	▼	▼	▼**	0▲
"atipični"* antidepresivi	▼	0▼	0	0	0▼▲	▼	-	▲
MAOI	▼	▼	▼	▼	▼	▼	0	-
<b>EKT</b>	▼	▼	▲	0▼	0	▲	-	▲

NA:noradrenalin; 5-HT: 5-hidroksitriptamin, serotonin; AD: antidepresivna zdravila; MAOI: inhibitorji monoamin-oksidade; EKT: elektrokonvulzivna terapija

Aktivnost, koncentracija, senzitivnost: ▼ znižanje, ▲ zvišanje, 0 nespremenjeno, - ni podatkov.

\* npr. trazodon, iprindol, bupropion

\*\* tako deluje tudi tianeptin (aktivator ponovnega privzema serotonina)

Poleg navedenega pri antidepresivnem zdravljenju še: receptorji GABA<sub>A</sub> oziroma benzodiazepinski receptorji ▼, receptorji GABA<sub>B</sub> ▲

## Noradrenalinska (kateholaminska) hipoteza

Prva biokemična hipoteza za depresijo je bila noradrenalinska (24,134). Danes jo najbolj podpirajo tisti antidepresivi, ki selektivno zavirajo ponovni privzem noradrenalina. Začetne raziskave so predpostavile presinaptični defekt - zmanjšano sproščanje noradrenalina v sinapsah, kasneje (tudi zaradi neprepričljivih rezultatov glede zmanjšane obrabe noradrenalina) pa so razvili metode za ocenjevanje spremenjene postsinaptične odzivnosti na noradrenalin.

Prve raziskave so bile usmerjene v zasledovanje 24-urnega izločanja presnovka noradrenalina 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola (MHPG) z urinom. Približno 20% izločenega MHPG izvira iz možganov. Pretežni del raziskav je dal rezultate o manjšem izločanju MHPG pri bipolarni depresiji v depresivni fazi in o večjem izločanju MHPG v manični fazi. Pri unipolarni depresiji pa v povprečju ni bilo razlik v primerjavi s kontrolno skupino, bila pa so velika odstopanja tako v smeri nizke kot tudi visoke koncentracije MHPG v urinu (za pregled glej 140). Ponovljene raziskave pri bolnikih z bipolarno depresijo so potrdile starejše rezultate, vendar samo za tip I bipolarnе depresije, ne pa za tip II (133). Noradrenalin in njegove metabolite so raziskovali tudi v plazmi in v CST. Rezultati niso bili prepričljivi (glej 132). Pač pa so meritve presnove noradrenalina pokazale, da se po terapiji z antidepresivi (triciklični: 17; inhibitor MAO: 137) obrabe noradrenalina zmanjša in se količina izločenih metabolitov zmanjša.

Zaradi domneve o hipoaktivnosti noradrenergičnega sistema bi pričakovali, da bi bila koncentracija adrenergičnih receptorjev pri depresiji zvišana. Meritve na možganskih vzorcih pri žrtvah samomora so pokazale nasprotno: zvišana koncentracija adrenergičnih receptorjev beta: 4,97; znižana koncentracija adrenergičnih receptorjev beta: 47). Zdi se, da sama koncentracija adrenergičnih receptorjev ne pove dovolj o delovanju receptorjev, ker so lahko spremenjeni postreceptorski celični mehanizmi (npr. aktivnost adenilatciklaze). Pri živalskem modelu depresije, pri katerem je bila poskusna žival izpostavljena blagemu kroničnemu stresu, se je povečala gostota adrenergičnih receptorjev beta v možganski skorji, poleg tega pa se je zvečala aktivacija adenilatciklaze, povezane z adrenergičnimi receptorji beta. Podaljšan tretman z imipraminom je pri poskusnih živalih povrnil koncentracijo receptorjev beta in aktivnost adenilatne ciklaze na raven kontrolne skupine (113).

Farmakološki poskusi so pokazali, da vrsta antidepresivnih terapij (neselektivni inhibitorji ponovnega privzema, selektivni inhibitorji ponovnega privzema, inhibitorji MAO in elektrokonvulzivna terapija /ECT/)

po prolongiranem tretiranju zniža koncentracijo postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev beta in odgovor adenilat-ciklaze na stimulacijo z noradrenalinom (t.im. down regulation, regulacija "navzdol"; glej 65,74,158). Za takšen regulatorni učinek na receptorjih beta je potrebna tudi prisotnost serotoninskih nevronov. Če so selektivno okvarili serotoninske živčne končiče, da niso več vsebovali in sproščali serotonina, potem imipramin ni povzročil regulacije "navzdol" receptorjev beta (12). Tudi ECT povzroči upad koncentracije adrenergičnih receptorjev beta in zmanjšan odgovor adenilatciklaze na stimulacijo z noradrenalinom (56). Vzrok za spremembe naj bi bil v povečanem obračanju noradrenalina po ECT (125). Zavedati pa se je treba, da je regulacija "navzdol" fiziološki odgovor nevronov na povečan priliv neurotransmitorja in da to ne pomeni, da je noradrenergični živčni prenos zmanjšan. Nekateri selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (fluoksetin, paroksetin) nimajo vpliva na receptorje beta oziroma na aktivnost s temi receptorji sklopljene adenilatne ciklaze (104).

Manični bolniki imajo zvišano koncentracijo MHPG v CST in izločajo povečano količino kateholaminov in njihovih presnovkov z urinom. Po terapiji z litijem se obračanje kateholaminov zmanjša (148). Poskusi *in vitro* na možganskih rezinah so pokazali, da litijevi ioni zavirajo sproščanje noradrenalina in dopamina iz živčnih končičev (10). Litijevi ioni tudi zavirajo funkcijo muskarinskih receptorjev M1 in adrenergičnih alfa1, tako da zavirajo intracelularno nastajanje endogenega prenašalca inozitoltrifosfata (IP3). Če je zmanjšano nastajanje IP3, se postsinaptična celica manj intenzivno odziva na vezavo omenjenih neurotransmitorjev na njihove receptorje (27). Podobno kot pri antidepresivnih zdravilih tudi pri terapiji z litijem traja do nastopa kliničnega izboljšanja več dni ali tednov. Z zmanjšanjem funkcionalne aktivnosti noradrenergičnega sistema deluje litij pri bolnikih z bipolarno boleznijo tako antimanično kot tudi antidepresivno (86).

## **Serotoninska hipoteza**

Po noradrenalinški hipotezi so kmalu objavili serotoninsko hipotezo depresije (37,38,156). Vir za sintezo serotonina (5-HT) je esencialna aminokislina triptofan. Plazemska koncentracija triptofana in koncentracija drugih aminokislin, ki tekmujejo s triptofanom za prenosni mehanizem prek krvno-možganske pregrade, je kazalec razpoložljivosti triptofana za sintezo serotonina. Raziskave so usmerjene v iskanje dokazov, da je razpoložljivost triptofana pri bolnikih z depresijo zmanjšana (94). Možen je povečan katabolizem triptofana v jetrih (95). Pri bolnikih v

remisiji zaradi terapije s selektivnimi blokatorji privzema serotonina se sprožijo simptomi bolezni, če se uporabijo postopki, ki znižajo koncentracijo triptofana v plazmi (68).

Pomembna je ugotovitev o znižani koncentraciji presnovka serotonina 5-hidroksindolacetne kisline (5-HIAA) v CST (7,8,154), in sicer v podskupini depresivnih bolnikov, ki zajema (po raznih avtorjih) od 35% do 50% preiskanih bolnikov. Pri takšnih bolnikih naj bi bilo tveganje samomora večje. Vse objavljene raziskave teh rezultatov niso potrdile (120). Nizko koncentracijo 5-HIAA so našli v CST pri bolnikih, ki so poskušali napraviti samomor, in tudi pri zdravih družinskih članih bolnikov (136). Seveda ni vedno mogoče enačiti poskusa samomora z depresijo. Nizko koncentracijo 5-HIAA so našli tudi v CST bolnikov s ki so poskušali samomor (153), in pri agresivnih osebah (20). Zmanjšano obračanje serotonina je lahko vzročno povezano z depresijo, lahko pa je samo kazalec večje dovzetnosti za depresijo (152).

V vzorcih možganskega tkiva *post mortem* so pri bolnikih z depresijo iskali zvišanje koncentracije serotoninских receptorjev 5-HT<sub>2</sub>. To naj bi bil odsev regulacije receptorjev "navzgor" (up-regulation), k večji občutljivosti receptorjev, zaradi zmanjšanega obračanja serotonina. V več raziskavah so pri depresivnih bolnikih in žrtvah samomora našli dvig koncentracije serotoninских receptorjev 5-HT<sub>2</sub> v prefrontalnem korteksu (4,6,97,99), vendar tudi znižanje (34).

Ipsapiron, agonist na receptorjih 5-HT<sub>1A</sub>, povzroči pri zdravih ljudeh padec telesne temperature. Ta učinek ipsapirona verjetno temelji na stimulaciji somatodendritskih avtoreceptorjev serotoninских nevronov (138). Pri bolnikih z depresijo je bil odgovor na isapiron zavrt (89), kar bi lahko kazalo na regulacijo receptorjev "navzdol", k manjši občutljivosti na neurotransmitor. Vendar so rezultati raziskav glede receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> v vzorcih možganov žrtev samomora neskladni: v prefrontalnem korteksu so našli porast (98), v amigdaloidnih jedrih in v hipokampusu pa padec (35) koncentracije receptorjev 5-HT<sub>1A</sub>.

Trombociti so model za serotoninски nevron, ker imajo mehanizme za privzem, skladiščenje in sproščanje serotonina. Večina objavljenih raziskav je pokazala zmanjšan privzem serotonina v trombocite bolnikov, vendar to ni specifično samo za depresijo, ampak tudi za druge bolezni (shizofrenijo, panične motnje, migreno, hipertenzijo in astmo; za pregled glej 29). Vrsta raziskav je tudi pokazala znižano koncentracijo vezavnih mest za imipramin na trombocitih (glej 29), vendar je multicentrična študija pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije pokazala, da vezavna mesta za imipramin niso ustrezen biološki marker za depresijo (78).

Pri depresiji so našli tudi aktivacijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (glej točka 3). Poskusi na živalih so pokazali, da glukokortikoidi lahko zvečajo koncentracijo serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>2</sub> v možganski skorji (82,116), znižajo koncentracijo receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (44) ter inducirajo triptofan hidroksilazo, ključni encim za sintezo serotonina (142). Po drugi strani kortikosteroidi pri poskusnih živalih inducirajo pirolazo, encim, ki razgrajuje triptofan v jetih (103).

Omenili smo že, da je serotoninski sistem vpleten v regulacijo adrenergičnih receptorjev beta z antidepresivnimi zdravili. Poleg tega pa antidepresivna zdravila (neselektivni inhibitorji ponovnega privzema, selektivni inhibitorji ponovnega privzema, inhibitorji MAO) pri poskusnih živalih zmanjšajo koncentracijo serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>2</sub> v možganih (31,54,114). Selektivni blokatorji privzema serotonina povzročijo tudi zmanjšanje koncentracije adrenergičnih receptorjev beta, vendar ne vsi (glej 2A; glej 65,74). V nasprotju z zmanjšanjem koncentracije serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>2</sub> po kroničnem dajanju antidepresivnih učinkovin se pri poskusnih živalih po ECT koncentracija teh receptorjev v možganih poveča (73). Različna smer sprememb na postsinaptičnih receptorjih 5-HT<sub>2</sub> po antidepresivni farmakoterapiji in po ECT bi lahko vodila v skeptično razmišljanje, da spremembe v serotoninskem sistemu nimajo zveze s terapevtskimi učinki. Vendar pokaže prolongirano dajanje antidepresivnih učinkovin živalim, da se postopoma razvije tudi zmanjšana občutljivost serotoninskih somatodendritskih avtoreceptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (62), prek katerih je z negativno povratno zvezo regulirana dejavnost serotoninskih nevronov. To so pokazali z elektrofiziološkimi poskusi, v katerih so registrirali zaviranje frekvence akcijskih potencialov serotoninskih nevronov z agonisti na receptorjih 5-HT<sub>1A</sub>. Če so bili receptorji subsenzitivni, agonisti niso mogli zavreti proženja serotoninskih nevronov (16). Subsenzitivnost receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> so dosegli z blokatorji privzema serotonina in z inhibitorji MAO (16). V takšnih razmerah je učinkovitost serotoninskega sinaptičnega prenosa kljub postsinaptični subsenzitivnosti na receptorjih 5-HT<sub>2</sub> zvečana, kar postavi primerjavo delovanja antidepresivnih zdravil in ECT v drugačno luč. V obeh primerih naj bi bil serotoninski sinaptični prenos povečan.

Pomen avtoreceptorjev 5-HT<sub>1A</sub> za terapijo s selektivnimi zaviralci privzema serotonina so pokazali tudi rezultati kliničnih poskusov, v katerih so terapijo z zaviralci privzema serotonina kombinirali z blokatorjem receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> pindololom, kar je pospešilo nastop kliničnega izboljšanja (6a).

Poseben problem za razumevanje mehanizmov delovanja antidepre-

sivnih zdravil se je pojavil z novo antidepresivno učinkovino tianeptinom, ki pospeši privzem serotonina v živčne končiče (84), kar vodi v znižanje sinaptične koncentracije serotonina. Farmakološke raziskave na živalih so pokazale, da ima tianeptin vsaj en skupen mehanizem z blokatorji privzema serotonina. Prolongirano dajanje tako tianeptina kot tudi blokatorjev privzema serotonina namreč zniža sintezo beljakovine serotoninskega membranskega prenašalca, kar se pokaže tudi v nevronih kot znižana koncentracija mRNA za serotoninski prenašalec (83,87,159).

Litij nima samo antimaničnega delovanja, ampak je zelo učinkovit za hitro olajšanje rezistentne depresije (45,66). Na poskusnih živalih so pokazali, da litij zveča učinkovitost serotoninske neurotransmisije. Zvečano je sproščanje serotonina (139) ter odzivnost postsinaptičnih receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (63). Pri kroničnem dajanju se sproščanje serotonina normalizira, domnevajo pa, da ostane zvečana postsinaptična senzitivnost (138).

Če predpostavljajo zmanjšano aktivnost serotoninskega sistema pri depresiji, pa ni rezultatov, ki bi kazali na povečano aktivnost tega sistema pri maniji. Serotoninski agonisti ne eksacerbirajo simptomov manije pri hipomaničnih pacientih (86).

## **Dopaminska hipoteza**

Dopaminski sistem ni bil v središču zanimanja, ker je ta sistem torišče raziskav pri iskanju podlage za shizofrenijo. Vendar delujejo reserpin in inhibitorji MAO tudi na dopaminske nevrone, neselektivni inhibitorji ponovnega privzema biogenih aminov pa razmeroma šibko zavirajo tudi privzem dopamina (160, 161).

V CST depresivnih bolnikov so našli znižano koncentracijo homovainilne kisline (HVA), ki je presnovek dopamina (77,124,155,157). Zlasti je znižana koncentracija HVA pri psihomotorični zavrnosti (160). Nizka raven HVA v CST je tudi pri suicidalni depresiji (123,124,150). HVA v CST izvira pretežno iz nukleusa kavdatusa, ne pa iz mezolimbicnega sistema, ki projicira v prefrontalni korteks in v nukleus akumbens, zato domnevajo, da odraža znižana raven HVA zmanjšano motorično aktivnost bolnikov (161).

Dopaminski nevroni zavirajo sekrecijo prolaktina, zato bi pri znižani aktivnosti dopaminskih nevronov pričakovali zvišano koncentracijo prolaktina. Rezultati več avtorjev se zelo razlikujejo v smeri sprememb koncentracije prolaktina v plazmi (19).

Antidepresivno delovanje nevroleptikov naj bi temeljilo na delovanju nižjih doz, pri katerih nevroleptiki (npr. sulpirid) selektivno zavrejo



presinaptične avtoreceptorje in omogočijo povečano sproščanje dopamina; vendar se za zdravljenje depresije uporabijo nevroleptiki tudi v višjih, antipsihotičnih dozah (161).

Odprto je vprašanje, ali je depresija, kadar se pojavi pri terapiji shizofrenije z nevroleptiki, posledica delovanja nevroleptikov (3), demaskiranja prikrite depresije (143) oziroma perzistirajoče negativne simptomatike shizofrenije (85). Dopaminski agonisti (piribedil, bromokriptin, metilfenidat, L-DOPA), inhibitor MAO B deprenil, zaviralci privzema dopamina (bupropion in nomifenzin) delujejo antidepresivno (19). Pri bolnikih, ki nagibajo k manji in so v remisiji, pa iste učinkovine lahko sprožijo manj (86). Po drugi strani delujejo nevroleptiki antimanično (119).

S farmakološkimi poskusi na živalih so ugotovili, da antidepresivne učinkovine (triciklični antidepresivi, inhibitorji MAO, ECT) zvečajo senzitivnost postsinaptičnih receptorjev  $D_2$  in  $D_3$  v jedru limbičnega sistema nukleus akumbens (glej 161, 50) in zvišajo zunajcelično koncentracijo dopamina v prefrontalnem korteksu (149).

## Holinergična hipoteza

Holinergična hipoteza temelji na domnevi o porušenem ravnotežju med (nor)adrenergičnim in holinergičnim sistemom. Prevladovanje holinergične funkcije naj bi vodilo v depresijo, prevladovanje noradrenergične pa v manj (51,71). Tako inhibitor acetilholinesteraze fizostigmin, ki zveča aktivnost holinergičnega sistema, zavre nekatere simptome manje in lahko sproži kratkotrajno depresijo (41,72). Klasični triciklični antidepresivi imajo afiniteto tudi do muskarinskih receptorjev, kar so skušali uporabiti za razlago njihovega antidepresivnega delovanja (143a). Novejša raziskava pa je pokazala, da blok muskarinskih receptorjev ne poveča učinka antidepresivnih zdravil. Dodajanje muskarinskega antagonista biperidena ni zvečalo antidepresivnega delovanja mianserina oziroma viloksazina, ki nimata antimuskarinskega delovanja (52). Zvečana odzivnost muskarinskih receptorjev pri depresiji naj bi bila vpletena v spremembe v elektroencefalogramu pri spanju (glej točko 5).

## GABAergična hipoteza

Novejša GABAergična hipoteza (93) se opira na znižano koncentracijo GABA v CST depresivnih bolnikov (glej 93), zvišano koncentracijo vezavnih mest za benzodiazepine (na ionskih kanalčkih/receptorjih  $GABA_A$ ) v frontalnem korteksu žrtev samomora (34) in na zmanjšanje

vezavnih mest za benzodiazepine po terapiji z antidepresivnimi zdravili (147). Ker so vsi monoaminergični nevroni pod kontrolo inhibitornih GABA-ergičnih nevronov, je mogoče, da bi zmerno zmanjšanje te inhibicije z delnimi agonisti na benzodiazepinskih receptorjih delovalo antidepresivno (64).

### **Spremembe na ravni neuropeptidov**

V CST so našli pri bolnikih z depresijo zvišano koncentracijo kortikoliberina (kortikotropin sproščujočega hormona - CRH) (5,108). Koncentracija CRH v CST se normalizira po uspešni farmakoterapiji depresije (11,43) ali po ECT (105). CRH vstopa v CST iz paraventricularnega jedra hipotalamusa pa tudi iz drugih nevronov izven hipotalamusa (48). CRH v osrednjem živčevju verjetno posreduje reakcije živčevja na stres, saj po vbrizganju v možgane pri poskusnih živalih aktivira simpatikus in zveča budnost ter lokomotorno aktivnost (49,112). Pri žrtvah samomora so našli znižano koncentracijo receptorjev za CRH v frontalnem korteksu (107), kar bi lahko bil odsev zvečanega sproščanja tega neuropeptida.

Pri depresiji je v CST praviloma znižana koncentracija somatostatina (55,125,126). Spremembe v koncentraciji somatostatina najdejo tudi pri Alzheimerjevi bolezni (126), vendar za to bolezen ni značilna depresija. Antiepileptična zdravila, ki znižajo koncentracijo somatostatina v CST in ki se tudi uporabljajo v terapiji manije (npr. karbamazepin), ne povzročijo depresije (127). Po terapiji depresije se koncentracija somatostatina v CST normalizira (125).

## **3. SPREMEMBE V NEUROENDOKRINEM SISTEMU**

Hormonske raziskave so pokazale, da je pri delu depresivnih bolnikov mogoče ugotoviti hiperaktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Kortizol prek glukokortikoidnih receptorjev v hipokampusu, hipotalamusu in v adenohipofizi regulira delovanje osi (negativna povratna zveza) in vpliva tudi na delovanje drugih predelov osrednjega živčevja. Omenili smo že (glej točka 2b), da pri poskusnih živalih dajanje glukokortikoidov zviša koncentracijo kortikalnih receptorjev 5-HT<sub>2</sub> in zniža koncentracijo receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> (44), torej se dogajajo pod vplivom glukokortikoidov podobne spremembe na receptorjih, kot jih ugotovimo pri

depresiji. Pri Cushingovi bolezni se večkrat razvije sekundarna depresija (86), odtod domneve, da bi bila depresija lahko odsev s kortizolom izzvanih sprememb v gostoti in reaktivnosti neurotransmitorskih receptorjev v možganih. Vplivi kortizola se namreč ne kažejo samo v spremenjenih koncentracijah neurotransmitorskih receptorjev ampak tudi v spremenjeni celični odzivnosti na stimulacijo receptorjev, in sicer na ravni proteinov G (96,130).

Glede pomena aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se ponujata najmanj dve možni razlagi. Prva, da je razvoj depresije pogojen s prolongiranim stresom, in druga, da je depresija stresor, ki se ojačuje s stresnim odgovorom.

Mehanizme, ki privedejo do aktivacije osi limbični sistem-hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, je verjetno treba iskati na ravni povezave limbični sistem-hipotalamus. Ker imajo monoaminski nevroni vlogo v hipotalamusu, so poskušali z meritvami koncentracij hormonov in s testi, ki izzovejo sekrecijo hormonov, vse pod vplivom domneve, da je pri depresiji hormonski odgovor spremenjen.

Del bolnikov z depresijo ima zvečano sekrecijo kortizola (26) z motnjo v cirkadianem ritmu sekrecije (53). Ni opaziti običajnega padca sekrecije proti večeru in ponoči. Vzrok iščejo v motnji nad hipotalamusom, ki vodi v motnjo regulacije nevronov hipotalamusa, da izločajo preveč CRH (57,58,69,108). Posledica tega je zvečana sekrecija ACTH, hipertrofija adenohipofize (79) in zvečana sekrecija kortizola ter hipertrofija skorje nadledvične žleze (106). Zaradi zvečane sekrecije CRH postanejo receptorji v adenohipofizi subsenzitivni, pri bolnikih pa ugotovijo manjši sekretorni odgovor v izločanju ACTH po parenteralni aplikaciji CRH (88,112). Po ozdravljenju se odgovor na CRH normalizira (2).

Pri znatnem delu depresivnih bolnikov je abnormen tudi deksametazonski supresijski test (28,33). Normalno se po aplikaciji deksametazona za 24 ur zavre sekrecija kortikotropina, endorfina beta in kortizola. Pri 50-70% depresivnih bolnikov do supresije ne pride (23,78,145). Abnormni odgovor pri deksametazonskem testu kaže na možnost, da je spremenjen mehanizem negativne povratne zveze, ki prek receptorjev za glukokortikoide v hipokampusu zavira odgovor na stres (164,165). Ta test ni selektiven za depresijo, abnormni odgovor najdejo tudi pri drugih motnjah (npr. alkoholizem, senilna demenca, anoreksija nervosa, stradanje, neustrezna renalna dializa; 21,86).

Klonidin, agonist na adrenergičnih receptorjih alfa<sub>2</sub>, izzove pri zdravih ljudeh sekrecijo ravnega hormona, pri podskupini depresivnih bolnikov pa ne (1,141), kar kaže na spremenjeno reaktivnost postsinap-

tičnih receptorjev alfa2 na ravni hipotalamusa. Zanimivo je, da zavrt odgovor na klonidin ostane po uspešni terapiji in je kazalec dovzetnosti za depresijo (102). Vendar so našli zavrt odgovor na klonidin tudi pri drugih motnjah (npr. pri pacientih s paničnimi napadi; 151).

Zdi se, da je aktivnost serotoninskega sistema v hipotalamusu zmanjšana. Na to kaže zavrt odgovor sekrecije prolaktina po D-fenfluraminu (109) in klomipraminu (59), zaviralcih privzema serotonina, vendar takšnih učinkov niso dobili v vseh raziskavah (29). Po remisiji simptomov se je sekrecija prolaktina po stimulaciji s serotoninskimi učinkovinami normalizirala (110).

L-triptofan, prekurzor serotonina, poveča sekrecijo prolaktina in ravnega hormona. Pri delu depresivnih bolnikov je ta odgovor zavrt (30,67,117). Predpostavljajo zmanjšano aktivnost serotoninske projekcije iz jeder raphe v hipotalamus (39).

Ipsapiron, agonist na receptorjih 5-HT<sub>1A</sub>, povzroči pri zdravih ljudeh zvečano sekrecijo ACTH in kortizola. Pri bolnikih z depresijo je bil odgovor na ipsapiron zavrt (89), kar bi lahko kazalo na regulacijo serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>1A</sub> k manjši občutljivosti.

Pri bolnikih z unipolarno depresijo so v večini raziskav našli zmanjšano sekrecijo hormona melatonina (14,23,101; za pregled glej 22). Melatonin je derivat serotonina, izloča ga epifiza. Njegovo izločanje je regulirano s ciklusom svetloba/tema in je odvisno od dolžine faz svetlobe in teme. Melatonin se izloča v temi pod vplivom centralnega dajalca ritma, suprakiazmatskega jedra hipotalamusa, ki po polisinaptični poti inervira tudi epifizo. Polisinaptična pot vključuje kot terminalni efektor simpatična vlakna zgornjega cervikalnega ganglija, sproženi noradrenalin pa deluje na pinealocite prek adrenergičnih receptorjev beta (162). Svetloba zavira izločanje melatonina (92), bolniki z bipolarno motnjo pa naj bi bili bolj občutljivi na zaviralni učinek svetlobe na izločanje melatonina (90,91). Ali je melatonin vključen v mehanizem depresije ali pa je samo kazalec motenega cirkadianega ritma oziroma zmanjšane aktivnosti noradrenergičnih nevronov, ne vemo. V terapiji depresije sam melatonin še ni bil preizkušen (22). Terapija z antidepresivi, ki zavirajo privzem noradrenalina, zvečuje sekrecijo melatonina (32,60,75).

Domnevajo, da pride pri bolnikih s sezonsko depresijo pozimi do faznega zamika cirkadianih ritmov, kar se kaže kot fazni zamik izločanja melatonina. Zdravljenje s svetlobo omogoči popraviljanje faznega zamika izločanja melatonina in zdravi sezonsko depresijo (128), pomaga pa tudi jutranja doza blokatorja receptorjev beta (135).

#### **4. SPANJE IN DEPRESIJA**

Značilni motnji pri depresiji sta nespečnost in zgodnje jutranje prebujanje. Elektroencefalografija v spanju pokaže zvečano latenco do nastopa spanja, skrajšan čas spanja, zmanjšan delež faz spanja s počasnimi valovi, skrajšano latenco spanja REM, skrajšano dolžino posamezne faze spanja REM in povečano frekvenco faz spanja REM (42,100). Spremembe spanja so verjetno odraz spremenjene dejavnosti neurotransmitorskih sistemov, vključno z motnjami v sekreciji neuropeptidov. Bolniki z depresijo imajo izrazito skrajšanje latence spanja REM in povečanje frekvence faz spanja REM po aplikaciji muskarinskega agonista, kar govori za zvečano senzitivnost muskarinskih receptorjev (121). Spremembe v nočni sekreciji CRH in GHRH (gonadotropni hormon sproščujoči hormon) pa naj bi zavirale spanje s počasnimi valovi (144). Nočna deprivacija spanja deluje antidepresivno (81,111,163). V noči, ki sledi noči z deprivacijo spanja, se sekrecija melatonina poveča (131).

#### **5. ALI POZNAME BIOLOŠKE KAZALCE OZDRAVLJENJA?**

Omenili smo vrsto sprememb v biokemičnih in fizioloških funkcijah, ki so povezane z depresijo. Zato se postavlja vprašanje, katere spremembe v biokemičnih in fizioloških funkcijah bi lahko pokazale, da je pacient okreval. Takšni kazalci bi lahko povedali, da je mogoče začeti z ukinjevanjem zdravljenja oziroma da je mogoče pričakovati ponoven izbruh bolezni. Največ obeta uporaba elektroencefalografije v spanju in neuroendokrinih testov (118). Prevladuje mnenje, da kazalcev, ki se sicer lahko uporabljajo pri raziskavah na skupinah bolnikov, ni mogoče zanesljivo uporabiti pri posameznem bolniku.

## 6. ZAKLJUČEK

Nekatere biokemične, fiziološke in vedenjske spremembe pri depresiji kažejo na verjetnost, da gre pri bolezni za spremembe v delovanju monoaminskih sistemov v osrednjem živčevju. Pri delu depresivnih bolnikov je zmanjšana aktivnost nordrenergičnih nevronov, kar se kaže kot zmanjšano izločanje presnovka noradrenalina MHPG z urinom. Spremembe v koncentraciji postsinaptičnih receptorjev beta niso zanesljivo dokazane, zmanjšana pa je sekrecija melatonina, ki jo regulirajo nevroni simpatikusa prek receptorjev beta. Posredno kažejo farmakoendokrinološki poskusi na zmanjšano odzivnost na klonidin, agonist na adrenergičnih receptorjih alfa<sub>2</sub>. Manični bolniki imajo zvišano koncentracijo MHPG v CST in izločajo povečane količine kateholaminov in njihovih metabolitov z urinom. Vsaj pri delu depresivnih bolnikov je zmanjšana presinaptična funkcija serotoninskih nevronov, kar se pokaže kot znižana plazemska koncentracija triptofana, znižana koncentracija 5-HIAA v CST, zavrt odgovor v sekreciji prolaktina po dajanju triptofana, fenfluramina in klomipramina (ki vsi delujejo presinaptično). Zavrt je odgovor sekrecije kortizola in hipotermično delovanje po dajanju ipsapirona, agonista na serotoninskih receptorjih 5-HT<sub>1A</sub>. Zvečana je sekrecija CRH, ACTH in kortizola. Kortizol lahko povzroči spremembe v odzivnosti adrenergičnih in serotoninskih receptorjev v možganih.

Učinkovita terapija temelji na modulaciji delovanja monoaminskih sinaps. Prolongirana antidepresivna terapija vzdržuje stimulacijo monoaminergičnih postsinaptičnih nevronov. Zaradi zvečanega priliva mediatorjev se tako presinaptični kot postsinaptični nevroni prilagodijo z zmanjšanjem svoje receptorske in postreceptorske občutljivosti. Vendar to ne pomeni, da se ob subsenzitivnih receptorjih sinaptični prenos zmanjša. Zvečana sinaptična koncentracija mediatorja tako zaradi blokade privzema kot tudi zaradi zmanjšane občutljivosti presinaptičnih avtoreceptorjev vzdržuje zvečano učinkovitost delovanja monoaminskih sistemov. Ob tako uravnavanem delovanju monoaminskih sinaps izzvenijo simptomi depresije. "Atipična" antidepresivna zdravila ne zvišujejo sinaptične koncentracije monoaminov, vendar izzovejo nekatere pre- in postsinaptične spremembe, podobne učinkom standardnih antidepresivov. Vzporedno z uspešno antidepresivno terapijo se normalizirajo tudi odgovori v farmakoendokrinoloških testih, kar kaže na normalizacijo neuroendokrinih funkcij.

## LITERATURA

- 1 Amsterdam JD, Maislin G, Skolnick B, et al. Multiple hormonal responses to clonidine in depressed patients and volunteers. *Biol Psychiatry* 1989;26:265-78.
- 2 Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, et al. The OCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression. *J Affect Disord* 1988;14:213-22.
- 3 Ananth N, Ghadirian AM. Drug-induced mood disorders. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15:59-73.
- 4 Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, et al. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1038-47.
- 5 Arato M, Banki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1989;25:355-9.
- 6 Arora RC, Meltzer HY. 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* 1989;146:730-6.
- 6a Artigas F, Romero L, De Montigny C, Blier P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *Trends Neurosci* 1996;19:378-83.
- 7 Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Traskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:201-19.
- 8 Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid - A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1193-7.
- 9 Axelrod J, Whitby LG, Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of 3H-norepinephrine by tissues. *Science* 1961;133:383-4.
- 10 Baldessarini RJ, Vogt M. Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell Mol Neurobiol* 1988;8:205-16.
- 11 Banki CM, Karmacs L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:107-13.

- 12 Barbaccia ML, Brunello N, Chuang D-M, Costa E. On the mode of action of imipramine: relationship between serotonergic axon terminal function and down-regulation of beta-adrenergic receptors. *Neuropharmacology* 1983;22:373-83.
- 13 Barchas JD, Faull KF, Quinn B, Elliot GR. Biochemical aspects of the psychotic disorders. In: Siegel GJ et al. *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 5th edition. New York: Raven Press, 1994:957-77.
- 14 Beck-Friis J, Kjellman E, Aperia B, et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:319-30.
- 15 Bertler A. Effect of reserpine on the storage of catecholamines in brain and other tissues. *Acta Physiol Scand* 1961;51:75-83.
- 16 Blier P, De Montigny C, Chaput Y. Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT transmission. *Clin Neuropharmacol* 1987;11:S1-S10.
- 17 Bowden CL, Koslow S, Maas JW, et al. Changes in urinary catecholamines and their metabolites in depressed patients treated with amitriptyline or imipramine. *J Psychiat Res* 1987;21:111-28.
- 18 Brodie BB, Pletscher A, Shore PA. Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science* 1955;122:968.
- 19 Brown AS, Gershon S. Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;91:75-109.
- 20 Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979;1:131-9.
- 21 Brown GM. Neuroendocrine probes as biological markers of affective disorders: new directions. *Can J Psychiatry* 1989;34:819-23.
- 22 Brown GM. Melatonin in psychiatric and sleep disorders. Therapeutic implications. *CNS Drugs* 1995;3:209-26.
- 23 Brown R, Kocsis JH, Caroff S et al. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry* 1985;142:811-6.
- 24 Bunney WE, Davies JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965;13:483-94.
- 25 Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatry* 1982;140:292-304.
- 26 Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarmann AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1970;28:289-98.



- 27 Casebolt TL, Jope RS. Long-term lithium treatment selectively reduces receptor-coupled inositol phospholipid hydrolysis in rat brain. *Biol Psychiatry* 1989;25:329-40.
- 28 Charlton BG, Ferrier IN. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis abnormalities in depression: a review and a model. *Psychol Med* 1989;19:331-6.
- 29 Charney DS, Delgado PL. Current concepts of serotonin neuronal function and the pathophysiology of depression. In: Elliott JM, Heal DJ, Marsden CA, eds. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:197-217.
- 30 Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:359-65.
- 31 Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanisms of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1160-80.
- 32 Checkley S. Monoamines, depression and antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:6-8.
- 33 Checkley SA. Neuroendocrine tests of monoamine function in man: a review of basic theory and its application to the study of depressive illness. *Psychol Med* 1980;10:359-65.
- 34 Cheetham SC, Crompton MR, Czudek C, Horton RW, Katona CL, Reynolds GP. Brain 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res* 1988;443:272-80.
- 35 Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology* 1990;102:544-8.
- 36 Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Parker SJ, Horton RW. Brain GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine binding sites and glutamic acid decarboxylase activity in depressed suicide victims. *Brain Res* 1988;460:114-23.
- 37 Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967;113:1237-64.
- 38 Coppen A, Prange AJ, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:474-8.
- 39 Cowen PJ. A role of 5-HT in the action of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 1990;46:43-51.

- 40 Crane GE. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. *Psychiat Res Rep* 1959;8:142-52.
- 41 Davis KL, Berger PA, Hollister LE, Defraites E. Physostigmine in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:119-22.
- 42 Dealberto MJ. Les troubles du sommeil en psychiatrie. Aspects épidémiologiques. *Encephale* 1992;18:331-40.
- 43 DeBellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak S, Kling MA. Fluoxetine significantly reduces CSF CRH and AVP concentrations in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:656-7.
- 44 DeKloet ER, Sybesma H, Reul JM. Selective control by corticosterone of serotonin-1 receptor capacity in raphe-hippocampus system. *Neuroendocrinology* 1986;42:513-21.
- 45 De Montigny C, Cournoyer G, Morrissette R, Langlois R, Caille G. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1327-34.
- 46 Dengler HJ, Spiegel HE, Titus EO. Uptake of tritium-labelled norepinephrine in brain and other tissues of cat in vitro. *Science* 1961;133:1072-3.
- 47 DeParmentier F, Cheetham SC, Crompton MR, et al. Brain beta-adrenoceptor binding sites in antidepressant-free depressed suicide victims. *Brain Res* 1990;525:71-7.
- 48 De Souza EB, Grigoriadis DE. Corticotropin-releasing factor: physiology, pharmacology, and role in central nervous system and immune disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:505-17.
- 49 Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response. *Brain Res Rev* 1990;15:71-100.
- 50 Durlach-Misteli C, Van Ree JM. Dopamine and melatonin in the nucleus accumbens may be implicated in the mode of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 1992;217:15-21.
- 51 Fritze J. The adrenergic-cholinergic imbalance hypothesis of depression: a review and perspective. *Rev Neurosci* 1993;4:63-93.
- 52 Fritze J, Lanczik M, Sofic E, Struck M, Riederer P. Cholinergic neurotransmission seems not to be involved in depression but possibly in personality. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:39-48.
- 53 Fukushima DK, Gallagher RF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1970;28:289-98.

- 54 Fuxe K, Ogren SO, Agnati LF, et al. Chronic antidepressant treatment and cerebral 5-HT synapses. *Neuropharmacology* 1983;22:389-400.
- 55 Gerner RH, Yamada T. Altered neuropeptide concentrations in cerebrospinal fluid of psychiatric patients. *Brain Res* 1982;238:298-302.
- 56 Gillespie DD, Manier DH, Sulser F. Electroconvulsive treatment: rapid subsensitivity of norepinephrine receptor coupled adenylate cyclase system in brain linked to down-regulation of beta-adrenergic receptors. *Commun Psychopharmacol* 1979;3:191-5.
- 57 Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression (part I). *New Engl J Med* 1988;319:348-53.
- 58 Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression (part II). *New Engl J Med* 1988;319:413-20.
- 59 Golden RN, Hsiao JK, Lane E, et al. Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients. *Psychiatry Res* 1990;31:39-47.
- 60 Golden RN, Markey SP, Risby ED, et al. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:150-4.
- 61 Goodwin FK, Ebert MH, Bunney WE. Mental effects of reserpine in man: a review. In: Shader RI, ed. *Psychiatric complications of medical drugs*. New York: Raven Press, 1972:73-101.
- 62 Goodwin GM, De Souza RJ, Green AR. Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and electroconvulsive shock. *Nature* 1985;317:531-3.
- 63 Goodwin GM, De Souza RJ, Wood AJ, Green AR. The enhancement by lithium of the 5-HT<sub>1A</sub> mediated serotonin syndrome produced by 8-OH-DPAT in the rat: evidence for a postsynaptic mechanism. *Psychopharmacology* 1986;90:488-93.
- 64 Haefely W. The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drug action. In: Elliott JM, Heal DJ, Marsden CA, eds. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:151-68.
- 65 Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:535-44.

- 66 Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment: an effective prescription for treatment refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1335-42.
- 67 Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Serotonergic function in depression: prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:398-402.
- 68 Heninger GR, Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK. Tryptophan-deficient diet and amino acid drink deplete plasma tryptophan and induce a relapse of depression in susceptible patients. *J Chem Neuroanat* 1992;5:347-8.
- 69 Holsboer F. Psychiatric implications of altered limbic-hypo-thalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;238:302-22.
- 70 Holzbauer M, Vogt M. Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. *J Neurochem* 1956;1:8-11.
- 71 Janowsky DS, El-Youssef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972;2:632-5.
- 72 Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1973;130:1370-6.
- 73 Keller KJ, Cascio CS, Butler JA, Kurtzcke RN. Differential effects of electroconvulsive shock and antidepressant drugs on serotonin-2 receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1981;69:515-21.
- 74 Kendall DA. Neurochemical correlates of antidepressant and anxiolytic treatments. In: Elliott JM, Heal DJ, Marsden CA, eds. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:87-99.
- 75 Kennedy SH, Brown GM. Effect of chronic antidepressant treatment with adinazolam and desipramine on melatonin output. *Psychiatry Res* 1992;43:177-85.
- 76 Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958;19 (Suppl):72-8.
- 77 Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, et al. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:999-1010.
- 78 Koyama T, Yamashita I. Biological markers of depression: WHO multicenter studies and future perspective. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:791-6.

- 79 Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN, et al. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:256-9.
- 80 Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958;115:459-64.
- 81 Kuhs H, Tölle R. Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29:1129-48.
- 82 Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K. Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in the neocortex of rat forebrain and 5-HT<sub>2</sub> receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psychopharmacology* 1992;108:27-32.
- 83 Kuroda Y, Watanabe Y, McEwen BS. Tianeptine decreases both serotonin transporter mRNA and binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1994;268:R3-5.
- 84 Labrid C, Mocaer E, Kamoun A. Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *Br J Psychiatry* 1992;160:56-60.
- 85 Leff J, Tress K, Edwards B. The clinical course of depression symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1988;1:25-30.
- 86 Leonard BE. *Fundamentals of psychopharmacology*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:55-97.
87. Lesch KP, Aulakh CS, Wolozin BL, Tolliver TJ, Hill JL, Murphy DL. Regional brain expression of serotonin transporter mRNA and its regulation by reuptake inhibiting antidepressants. *Brain Res Molec Brain Res* 1993;17:31-5.
- 88 Lesch KP, Laux G, Schulte HM, et al. Corticotropin and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1988;24:25-34.
- 89 Lesch KP, Mayer S, Disselkamp-Tietze J, Hoh A, Schoelnhammer G, Shulte HM. Subsensitivity of the 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT<sub>1A</sub>) receptor mediated hypothermic response to ipsapirone in unipolar depression. *Life Sci* 1990;46:1271-7.
- 90 Lewy AJ, Nurnberger JJ, Wehr TA, et al. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985;142:725-7.
- 91 Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, et al. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981;1:384-4.
- 92 Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppress melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-9.
- 93 Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G. The GABA-

- ergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:341-51.
- 94 Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:933-44.
- 95 Maes M, De Ruyter M, Suy E. The renal excretion of xanthurenic acid following L-tryptophan loading in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 1987;2:231-5.
- 96 Malbon C, Rapiejko PJ, Watkins DC. Permissive hormone regulation of hormone sensitive effector systems. *Trends Pharmacol Sci* 1988;9:33-4.
- 97 Mann JJ, Stanley M, McBride PA et al. Increased serotonin-2 and beta-adrenergic binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:954-69.
- 98 Matsubara S, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT<sub>1A</sub> binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm* 1991;85:181-94.
- 99 McKeith IG, Marshall EF, Ferrier IN et al. 5-HT receptor binding in post-mortem brain from patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1987;13:67-74
- 100 Mendlewicz J, Kerkhofs M. Sleep electroencephalography in depressive illness; a collaborative study by the World Health Organization. *Br J Psychiatry* 1991;159:505-9.
- 101 Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, Weinberg U, Wertzman ED, Branchey M. Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 1979;2:1362.
- 102 Mitchell PB, Bearn JA, Corn TH, Checkley SA. Growth hormone response to clonidine after recovery in patients with endogenous depression. *Br J Psychiatry* 1988;152:34-8.
- 103 Morgan CJ, Badawy AA. Effects of suppression test dose of dexamethasone on tryptophan metabolism and disposition in the rat. *Biol Psychiatry* 1989;25:360-2.
- 104 Nelson DR, Thomas DR, Johnson AM. Pharmacological effects of paroxetine after repeated administration to animals. *Acta Psychiatr Scand* 1990;Suppl 350:21-3.
- 105 Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 1991;158:59-63.

- 106 Nemeroff CB, Krishnan KRR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick R. Adrenal gland enlargement in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:384-7.
- 107 Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin-releasing factor receptor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577-9.
- 108 Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, et al. Elevated concentrations of CSF-corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342-4.
- 109 O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsiveness of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991;148:1009-15.
- 110 O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 1992;26:143-50.
- 111 Ostefeld I. Abstinence from night sleep as treatment for endogenous depressions. The earliest observations in a Danish mental hospital (1954) and an analysis of the causal mechanism. *Dan Med Bull* 1986;33:45-9.
- 112 Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:425-73.
- 113 Papp M, Nalepa I, Vetulani J. Reversal by imipramine of beta-adrenoceptor up-regulation induced in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 1994;261:141-7.
- 114 Peroutka SJ, Snyder SH. Long-term antidepressant treatment lowers spiroperidol labelled serotonin receptor binding. *Science* 1980;210:88-90.
- 115 Pletscher A, Shore PS, Brodie BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science* 1955;122:374-5.
- 116 Pranzatelli MR, Eng B. Chronic ACTH treatment: influence on 5-HT<sub>2</sub> receptors and behavioral supersensitivity induced by 5,7-dihydroxytryptamine lesions. *Peptides* 1989;10:5-8.
- 117 Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1991;148:1518-25.
- 118 Prien RF, Kocsis JH. Long-term treatment of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1067-79.

- 119 Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:146-53.
- 120 Redy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992;31:112-8.
- 121 Riemann D, Hohagen F, Krieger S in sod. Cholinergic REM induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *J Psychiat Res* 1994;28:195-210.
- 122 Roy A, Agren H, Pickar D, et al. Reduced cerebrospinal fluid concentrations of homovanilic acid and homovanilic to 5-hydroxyindoleacetic acid ratio in depressed patients: relationship to suicidality and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 1986;143:1539-45.
- 123 Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine transmission among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:447-50.
- 124 Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Ninan P, Paul SM. Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry Res* 1985;15:281-90.
- 125 Rubinow DR. Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biol Psychiatry* 1986;21:341-65.
- 126 Rubinow DR, Davis CL, Post RM. Somatostatin in the central nervous system. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:553-62.
- 127 Rubinow DR, Post RM, Gold PW, Ballenger JC, Reichlin S. Effects of carbamazepine on cerebrospinal somatostatin. *Psychopharmacology* 1985;85:210-3.
- 128 Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandiver R. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:343-51.
- 129 Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1123-41.
- 130 Saito N, Guitart X, Hyward M, Tallman JF, Duman RS, Nestler EJ. Corticosterone differentially regulates the expression of Gs and Gi messenger RNA and protein in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3906-10.



- 131 Salin-Pascual RJ, Ortega-Soto H, Huerto-Delgadillo L, Camacho-Arroyo I, Roldan-Roldan G, Tamarkin L. The effect of total sleep deprivation on plasma melatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep* 1988;11:362-9.
- 132 Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Boom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:911-20.
- 133 Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:260-8.
- 134 Schildkraut JJ. The catecholamines hypothesis of affective disorders: a review of the supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-22.
- 135 Schlager DS. Early-morning administration of short-acting beta blockers for treatment of winter depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1383-5.
- 136 Sedvall G, Fyrö B, Gullberg B, Nybäck H, Wiesel FA, Wode-Helgodt B. Relationship in healthy volunteers between concentrations of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and family history of psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 1980;136:366-74.
- 137 Sharma RP, Janicak PG, Javaid JI, et al. Platelet MAO inhibition, urinary MHPG, and leukocyte beta-adrenergic receptors in depressed patients treated with phenelzine. *Am J Psychiatry* 1990;147:1318-21.
- 138 Sharp T. Biochemical measurement of serotonergic neurotransmission in vivo: effect of antidepressant and anxiolytic treatments. In: Elliott JM, Heal DJ, Marsden CA, eds. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992:117-49.
- 139 Sharp T, Bramwell SR, Lambert P, Grahame-Smith G. Effect of short- and long-term administration of lithium on the release of endogenous 5-HT in the hippocampus of the rat in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 1991;30:977-84.
- 140 Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:493-504.
- 141 Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, et al. Differential inhibitory

- noradrenergic responses to clonidine in 25 depressed patients and 25 normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1984;141:733-41.
- 142 Singh VB, Hao-Phan T, Corley KC, Boadle-Biber MC. Increase in cortical and midbrain tryptophan hydroxylase activity by intracerebroventricular administration of corticotropin releasing factor: block by adrenalectomy, by RU 38486 and by bilateral lesions to the central nucleus of the amygdala. *Neurochem Int* 1991;20:81-92.
- 143 Siris S. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia. Implications for DSM-IV. *Schizophrenia Bull* 1991;17:75-98.
- 143a Snyder SH, Yamamura H. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:236-9.
- 144 Steiger A. Pathophysiologie des Schlafs. *Schweiz Med Wschr* 1995;125:2338-45.
- 145 Stokes PE, Pick GR, Stoll PM, Nunn WD. Pituitary-adrenal function in depressed patients: resistance to dexamethasone suppression. *J Psychiat Res* 1975;12:271-81.
- 146 Strange PG. Brain biochemistry and brain disorders. Chapter 14. Affective disorders (depression and mania). Oxford: Oxford University Press, 1992:258-92.
- 147 Suranyi-Cadotte BE, Dam TV, Quirion R. Antidepressant-anxiolytic interaction: decreased density of benzodiazepine receptors in rat brain following chronic administration of antidepressants. *Eur J Pharmacol* 1984;10:673-5.
- 148 Swann AC, Koslow SH, Katz MM, et al. Lithium carbonate treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:345-54.
- 149 Tanda G, Carboni E, Frau R, Di Chiara G. Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? *Psychopharmacology* 1994;115:285-8.
- 150 Träskman L, Asberg M, Bertilsson, Sjöstrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:631-6.
- 151 Uhde TW, Murray MB, Vittone BJ, et al. Behavioral and physiological effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:170-7.
- 152 van Praag HM. Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *J Affect Disord* 1982;4:275-90.
- 153 van Praag HM. CSF 5-HIAA and suicide in nondepressed schizophrenics. *Lancet* 1983;8356:977.
- 154 van Praag HM, Korf J. Endogenous depressions with and without

- disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism - A biochemical classification? *Psychopharmacology* 1971;19:148-52.
- 155 van Praag HM, Korf J. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacology* 1971;19:199-203.
- 156 van Praag HM, Korf J, Puite J. 5-hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 1970;225:1259-60.
- 157 van Praag HM, Korf J, Shut D. Cerebral monoamines and depression: an investigation with the probenecid technique. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:827-31.
- 158 Vetulani J, Sulser F. Actions of various antidepressant treatments to reduce reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975;257:495-6.
- 159 Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res* 1993;615:87-94.
- 160 Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. *Brain Res Rev* 1983;6:211-46.
- 161 Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:921-31.
- 162 Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:999-1017.
- 163 Wu JC, Bunney WE Jr. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147:14-21.
- 164 Young EA, Vazquez D. Hypercortisolemia, hippocampal glucocorticoid receptors, and fast feedback. *Mol Psychiatry* 1996;1:149-59.
165. Young EA, Haskett RF, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-9.
- 166 Zeller EA, Barsky J. In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;81:459-61.