

específicos del receptor $GABA_{\beta}$ en los estudios experimentales derivados de dicha hipótesis (Lloyd y col., 1985; ver Bartholini y col., 1986).

Recapitulando sobre el principal argumento del presente trabajo, cabe puntualizar que la "hipótesis gabérgica de la depresión y de la acción de los antidepresivos" dista aún de haber sido corroborada por la globalidad de la investigación. En relación al soporte experimental que han recibido las hipótesis aminérgicas, la hipótesis gabérgica se encuentra en un estadio más preliminar. Por ejemplo, así como la reserpina -que induce un 'vacío aminérgico'- provoca síntomas depresivos en animales y humanos, el antagonismo de la transmisión GABA (p. ej. con bicuculina o picrotoxina) no se ha comprobado que induzca depresión en humanos -aunque sí en modelos animales-, puesto que más bien produce convulsiones (Goodman y col., 1982; Flórez y Martínez-Lage, 1983; Lloyd y Morselli, 1987). Asimismo, tampoco se ha establecido claramente que la potenciación del funcionalismo gabérgico posea efectos antidepresivos. Si bien ello se ha demostrado en modelos animales utilizando diversos agonistas gabérgicos (muscimol, THIP, ADAA, progabida, fengabina..), la mayoría de fármacos potenciadores de la transmisión GABA producen sedación y somnolencia, y carecen de efectos antidepresivos tanto en humanos como en animales. Las únicas excepciones claras son la progabida y la fengabina, como ya hemos comentado a lo largo del texto.

Por último, merecen mención las triazolobenzodiazepinas triazolam, adinazolam y alprazolam, que actúan en el receptor Bz (Obata y Yamamura, 1988), y muestran cierta capacidad antidepressiva (aún no definitivamente establecida). Garattini y Samanin (1988) especulan sobre la hipótesis de que tal capacidad se deba a la facilitación de la transmisión noradrenérgica que inducen dichas triazolobenzodiazepinas, dado que este efecto es compartido por la progabida y la fengabina (Bartholini y col., 1985). No obstante, no puede excluirse que estas sustancias -triazolobenzodiazepinas, progabida y fengabina- activen una población de receptores GABA funcionalmente ligados a otros neurotransmisores más directamente implicados en la acción antidepressiva (Garattini y Samanin, 1988). O incluso -el razonamiento alternativo-, que las alteraciones en los sistemas NA y 5-HT producidas por los antidepressivos tradicionales tengan la consecuencia común de activar un mecanismo distinto y responsable de la acción antidepressiva. El sistema implicado en tal mecanismo sería, presumiblemente, el gabérgico (Bartholini y col., 1986).

Son, de momento, dos hipótesis. Ambas presentan carencias importantes, especialmente la gabérgica. Pero sin duda ambas sirven al fin de suscitar investigación, y así incrementar el conocimiento de la psicobiología de los trastornos depresivos.

III. RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El trabajo presente aporta algunos resultados consistentes con la hipótesis que relaciona la actividad del complejo receptor GABA_A/Bz/ionóforo cloro con la depresión y, particularmente, con el mecanismo de acción de los antidepresivos. Se partió, para tal fin, de tres aproximaciones experimentales diferentes. La primera, consistió en probar la acción de varios fármacos progabérgicos en un modelo animal de depresión, el de "desesperanza conductual". Se obtuvieron resultados favorables a la hipótesis— aunque parciales—, ya que el valproato sódico disminuye el tiempo de inmovilidad en dicho test. La ausencia de efectos similares con fármacos como la progabida y el muscimol (ver Serie Experimental I), de capacidad antidepresiva contrastada en pacientes y/o en modelos animales (Borsini y col., 1986a; Sanger y col., 1986; Weiss y col., 1986), no es probable que permita refutar la hipótesis. De hecho ambos fármacos han mostrado actividad antidepresiva tras ser administrados a dosis mucho mayores que las utilizadas en nuestro trabajo (caso del muscimol; Borsini y col., 1986a), o bien tras dosis únicas en un modelo de concepción similar, el de "natación forzada" en ratones (caso de la progabida; Sanger y col., 1986).

La Serie Experimental II tuvo por objeto comprobar la acción del tratamiento crónico con dos antidepresivos tricíclicos sobre el flujo de cloro en sinaptoneurosomas cerebrales de rata. En principio los datos obtenidos no están en desacuerdo con la hipótesis de que los antidepresivos afecten la función del complejo

GABA_A/Bz/ionóforo cloro, habida cuenta de la reducción que el tratamiento crónico con imipramina o desipramina induce en la captación de $^{36}\text{Cl}^-$ en sinaptoneurosomas cerebrales de rata. No obstante, como ya hemos visto, la bibliografía sobre el tema no es unívoca, y en consecuencia deben esperarse replicaciones de este efecto -con curvas completas de concentraciones de GABA-, así como su posible extensión a diferentes tipos de terapias antidepresivas. Es necesario asimismo dilucidar cuál es la acción de la administración aguda de tales fármacos.

Finalmente, la Serie Experimental III viene a dar cierto sentido funcional a los datos obtenidos en el ensayo del flujo de cloro. Así, parece que el hecho de inhibir la función del ionóforo Cl^- con la administración de picrotoxina potencia la actividad de la imipramina y la desipramina en el test de "natación forzada". Cabe decir que este resultado, si bien es internamente consistente, se halla en abierto contraste con los resultados de otras investigaciones que han descrito un bloqueo del efecto conductual de algunos antidepresivos tras la administración de picrotoxina (a dosis única) o bicuculina (ver sección 4.3. de la Discusión General). Por tanto, la interacción entre antidepresivos y picrotoxina hallada en nuestro trabajo queda también pendiente de confirmación en otros modelos animales de depresión y con otros antidepresivos y fármacos disminuidores de la función del canal del cloro.

Aún a riesgo de ser redundantes (para completar véanse discusión y conclusiones de cada Serie Experimental), podríamos concluir:

1) Principales conclusiones.-

- A. El valproato sódico presenta capacidad para reducir el tiempo de inmovilidad en un modelo animal de depresión como es el test de "natación forzada" en ratas. Tal efecto es en principio consistente con la hipótesis gabérgica de los trastornos depresivos.
- B. El muscimol y la progabida no han mostrado efectos similares al valproato, lo que presumiblemente fue debido a diferencias metodológicas importantes respecto a otros trabajos en que ambos fármacos manifestaron ostensible capacidad de revertir los síntomas depresivos, fuera en modelos animales o en pacientes.
- C. El baclofén y el ácido δ -aminovalérico tampoco influyen en el tiempo de inmovilidad, si bien el primero a dosis altas provoca un incremento de esta conducta. Asimismo, el baclofén, en dosis que no modifican el tiempo de inmovilidad por sí mismas (0.5 mg/kg), antagoniza parcialmente la reducción que en dicha medida produce la imipramina.
- D. En ningún caso, el efecto de reducción del tiempo de inmovilidad se asoció con incrementos de actividad en el test de campo abierto, y por tanto no puede deberse a un aumento inespecífico de la actividad motora.

- E. La administración crónica de desipramina o imipramina induce un decremento en la capacidad del GABA para estimular el flujo de cloro (captación de $^{36}\text{Cl}^-$) en sinaptoneurosomas cerebrales de rata, mientras que el tratamiento prolongado con valproato sódico no presenta un efecto claro en los mismos parámetros.
- F. Dosis subconvulsivantes de picrotoxina, administradas simultáneamente a dosis subefectivas de imipramina o desipramina, potencian el efecto reductor del tiempo de inmovilidad de los citados antidepresivos en el test de "natación forzada".

2) Otras conclusiones.-

- G. Empleando ratas de mayor tamaño de lo usual en el modelo de "natación forzada", se confirma también la capacidad de la imipramina y la desipramina para reducir el tiempo de inmovilidad. Se observa asimismo una tendencia clara (no contrastada estadísticamente) a que los animales controles de mayor tamaño (aprox. 300-400) presenten mayor tiempo de inmovilidad que las ratas de tamaño convencional en este modelo (aprox. 160-200 gr).
- H. El tratamiento crónico con imipramina -9 ó 21 días de tratamiento entre las dos sesiones del test de "natación forzada"- reduce el tiempo de inmovilidad, aún cuando en el procedimiento de "21 días" los primeros 14 fueran de inyección de vehículo (véase Serie Experimental I).

- I. No se han realizado aún, a nuestro juicio, experimentos concluyentes relativos a la validez de constructo y aparente del test de "natación forzada". Este modelo carece aún de investigación psicológica extensiva que permita clarificar las características de las variables que en él intervienen. Nuestros datos indican, no obstante, que existen ciertos indicios de que la emotividad o la ansiedad pueden ser relevantes en la situación. Tal conclusión es congruente asimismo con lo que se desprende de la bibliografía (véase sección 4.2. de la Discusión General).
- J. La administración crónica de desipramina o imipramina tiende a reducir la fijación de [3 H]GABA en hipocampo de rata, si bien el efecto no posee una significación estadística clara.
- K. En animales de mayor peso o edad, que los habitualmente usados en el modelo de "natación forzada", se precisan también dosis mayores de antidepressivo para obtener el efecto de reducción del tiempo de inmovilidad (compárense resultados de Serie Experimental I y III).

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abramson, L.Y. y Seligman, M.E.P. (1977) Modeling psychopathology in the laboratory: History and rationale. En Maser, J.D. y Seligman, M.E.P. (Eds.). Psychopathology: Experimental models. 1-26. San Francisco: W.H. Freeman & Company.
- Abramson, L.Y., Seligman, M.E.P. y Teasdale, J.D. (1978) Learned helplessness in humans: Critique and reformulations. Journal of Abnormal Psychology, 87, 49-72.
- Adell, A. (1986) Modificacions del metabolisme de serotonina i noradrenalina en cervell de rata produïdes per diverses situacions de stress agut i cronic. Tesis Doctoral. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, 1986.
- American Psychiatric Association. Task Force on Nomenclature and Statistics (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). Washington: A.P.A.
- Anisman, H., Remington, G. y Sklar, L.S. (1979) Effect of inescapable shock on subsequent escape performance: Catecholaminergic and cholinergic mediation of response initiation and maintenance. Psychopharmacology, 61, 107-124.
- Anisman, H., Suissa, A. y Sklar, L.S. (1980) Escape deficits induced by uncontrollable stress: Antagonism by dopamine and norepinephrine agonists. Behavioral and Neural Biology, 28, 34-47.

- Anisman, H. y Zacharko, R.M. (1982) Depression: the predisposing influence of stress. Behavioral and Brain Sciences, 5, 89-137.
- Antelman, S.M., Knopf, S., Kocan, D., Edwards, D.J., Ritchie, J.C. y Nemeroff, C.B. (1988) One stressful event blocks multiple actions of diazepam for up to at least a month. Brain Research, 445, 380-385.
- Armario, A., Restrepo, C., Castellanos, J.M. y Balasch, J. (1985) Dissociation between adrenocorticotropin and corticosterone responses to restraint after previous chronic exposure to stress. Life Sciences, 36, 2085-2092.
- Badía, A. y Sallés, J. (1988) Mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos: modulación de receptores monoaminérgicos. En García-Sevilla, J.A. (Ed.). Aspectos biológicos de los síndromes depresivos. 29-39. Barcelona: Doyma.
- Baldino, F. y Geller, H.M. (1981) Sodium valproate enhancement of γ -Aminobutyric acid (GABA) inhibition: Electrophysiological evidence for anticonvulsant activity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 217, 445-450.
- Barbaccia, M.L., Brunello, N., Chuang, D.M. y Costa, E. (1983a) On the mode of action of imipramine: relationship between serotonergic axon terminal function and down-regulation of β -adrenergic receptors. Neuropharmacology. 22(3B), 373-383.
- Barbaccia, M.L., Gandolfi, O., Chuang, D.M. y Costa, E. (1983b) Modulation of neuronal serotonin uptake by a putative endo-

genous ligand of imipramine recognition sites. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA. 80, 5134-5138.

Barbaccia, M.L., Ravizza, L. y Costa, E. (1986) Maprotiline: An antidepressant with an unusual pharmacological profile. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 236, 307-312.

Barros, H.M.T. y Leite, J.R. (1987) The effects of carbamazepine on two animal models of depression. Psychopharmacology, 92, 340-342.

Bartholini, G., Lloyd, K.G., Scatton, B., Zivkovic, B. y Morselli, P.L. (1985a) The GABA hypothesis of depression and antidepressant drug action. Psychopharmacology Bulletin, 21, 385-388.

Bartholini, G., Scatton, B., Zivkovic, B., Lloyd, K.G., Depoortere, H., Langer, S.Z. y Morselli, P.L. (1985b) GABA receptor agonists as a new therapeutic class. En Bartholini, G., Bossi, L., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). Epilepsy and GABA receptor agonists: Basic and therapeutical research. 1-30. New York: Raven Press.

Bartholini, G. (1986) Neuropsychopharmacological and therapeutic spectra of GABA receptor agonists. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical research. 1-7. New York: Raven Press.

Bartholini, G., Scatton, B., Zivkovic, B. y Lloyd, K.G. (1986) On the mode of antidepressant action of GABA receptor agonists

and monoamine uptake inhibitors. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical research. 105-111. New York: Raven Press.

Berrettera, C., Invernizzi, R., Pulvirenti, L. y Samanin, R. (1986) Chronic treatment with iprindole reduces immobility of rats in the behavioural 'despair' test by activating dopaminergic mechanisms in the brain. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 38, 313-315.

Berrettini, W.H., Nurnberger, J.I., Hare, T.A. y Gershon, E.S. (1986a) CSF GABA in bipolar affective illness. En Shagass, C., Josiassen, R.C., Bridger, W.H., Weiss, K.J., Stoff, D. y Simpson, G.M. (Eds.). Biological Psychiatry 1985. 926-928. New York: Elsevier.

Berrettini, W.H., Nurnberger, J.I., Hare, T.A., Simmons-Alling, S. y Gershon, E.S. (1986b) CSF GABA in euthymic manic-depressive patients and controls. Biological Psychiatry, 21, 842-844.

Biggio, G. (1983) The action of stress, β -carboline, diazepam and Ro 15-1788 on GABA receptors in the rat brain. En Biggio, G. y Costa, E. (Eds.). Benzodiazepine recognition site ligands: Biochemistry and Pharmacology. 105-119. New York: Raven Press.

Biggio, G., Concas, A., Serra, M., Salis, M., Corda, M.G., Nurchi, V., Crisponi, C. y Gessa, G.L. (1984) Stress and β -carboline decrease the density of low affinity GABA binding

sites; an effect reversed by diazepam. Brain Research, 305, 13-18.

Blackburn, I.M. y Bishop, S. (1983) Changes in cognition with pharmacotherapy and cognitive therapy. British Journal of Psychiatry. 143, 609-617.

Boix, F., Fernández Teruel, A. y Tobeña, A. (1988) The anxiolytic action of benzodiazepines is not present in handling-habituated rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 31(3), (En prensa).

Bond, N. (1984) Animal models in psychopathology. An introduction. En Animal models in psychopathology. 1-21. Australia: Academic Press.

Borsini, F., Nowakowska, E. y Samanin, R. (1984) Effects of repeated treatment with desipramine in the behavioral 'despair' test in rats: antagonism by 'atypical' but not 'classical' neuroleptics or antiadrenergic drugs. Life Sciences, 34, 1171-1176.

Borsini, F., Pulvirenti, L. y Samanin, R. (1985) Evidence of dopamine involvement in the effect of repeated treatment with various antidepressants in the behavioural 'despair' test in rats. European Journal of Pharmacology, 110, 253-256.

Borsini, F., Evangelista, S. y Meli, A. (1986a) Effect of GABA-ergic drugs in the behavioral 'despair' in rats. European Journal of Pharmacology, 121, 265-268.

- Borsini, F., Giuliani, S. y Meli, A. (1986b) Functional evidence for altered activity of gabaergic receptors following chronic desipramine treatment in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 38, 934-935.
- Borsini, F., Volterra, G. y Meli, A. (1986c) Does the behavioral 'despair' test measure 'despair'? Physiology and Behavior, 38, 385-386.
- Borsini, F., Mancinelli, A., D'Aranno, V., Evangelista, S. y Meli, A. (1986d) Role of GABA in the forced swimming test (FST) in rats. Psychopharmacology (Berlin), 89, s9.
- Borsini, F., Giuliani, S. y Meli, A. (1988a) Functional responses to baclofen and 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo(5,4-c)pyridin-3-ol (THIP) in rats repeatedly treated with desipramine. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29, 189-191.
- Borsini, F., Mancinelli, A., D'Aranno, V., Evangelista, S. y Meli, A. (1988b) On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 29, 275-279.
- Borsini, F. y Meli, A. (1988) Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? Psychopharmacology, 94, 147-160.
- Braestrup, C., Honoré, T., Nielsen, M., Petersen, E.N. y Jensen, L.H. (1983) Benzodiazepine receptor ligands with negative efficacy: Chloride channel coupling. En Biggio, G. y Costa, E. (Eds.). Benzodiazepine recognition site ligands: Biochemistry and Pharmacology. 29-36. New York: Raven Press.

- Broadhurst, P.L. (1960) Experiments in psychogenetics: Applications of biometrical genetics to the inheritance of behavior. En Eysenck, H.J. (Ed.). Experiments in personality. Vol. 1. 1-102. London: Routledge and Kegan Paul.
- Caincross, K.D., Schofield, S.P.M. y Bassett, J.R. (1975) Endogenous brain norepinephrine levels following bilateral olfactory bulb ablation. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 3, 425-427.
- Coffman, J.A. y Petty, F. (1986) Plasma GABA:A potential indicator of altered GABAergic function in Psychiatric illness. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical research. 179-186. New York: Raven Press.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E. y Roth, R.H. (1986) The biochemical basis of neuropharmacology. New York: Oxford University Press.
- Corda, M.G. y Biggio, G. (1986) Stress and GABAergic transmission: Biochemical and behavioral studies. En Biggio, G. y Costa, E. (Eds.). GABAergic transmission and anxiety. 121-136. New York: Raven Press.
- Corda, M.G., Concas, A. y Biggio, G. (1986a) Stress and GABA receptors. En Benzi, G., Packer, L. y Siliprandi, N. (Eds.). Biochemical aspects of physical exercise. 399-409. New York: Elsevier.
- Corda, M.G., Giorgi, O. y Biggio, G. (1986b) Behavioral and biochemical evidence for a long-lasting decrease in GABAergic

function elicited by chronic administration of FG 7142. Brain Research, 384, 60-67.

Corda, M.G., Giorgi, O., Longoni, B., Fernández Teruel, A. y Biggio, G. (1988a) Increased sensitivity to inverse agonists and decreased GABA-stimulated chloride influx induced by chronic treatment with FG 7142. En Biggio, G. y Costa, E. (Eds.). Chloride channels and their modulation by neurotransmitters and drugs. 293-306. New York: Raven Press.

Corda, M.G., Longoni, B., Giorgi, O., Fernández Teruel, A. y Biggio, G. (1988b) Chronic treatment with FG 7142 reduces the function of the GABA-A receptor-coupled chloride ionophore in rats. Neuroscience Research Communications, 3, 167-174.

Costa, E., Chuang, D.M., Barbaccia, M.L. y Gandolfi, O. (1983) Molecular mechanisms in the action of imipramine. Experientia. 39, 855-858.

Costa, E., Ravizza, L. y Barbaccia, M.L. (1986) Evaluation of current theories on the mode of action of antidepressants. En G. Bartholini, K.G. Lloyd y P.L. Morselli. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical research. 9-21. New York: Raven Press.

Crawley, J.N. (1983) Preliminary report of a new rodent separation model of depression. Psychopharmacology Bulletin, 19, 537-541.

Crews, F.T. y Smith, C.B. (1978) Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. Science. 202, 322-324.

- Cross, J.A. y Horton, R.W. (1987) Are increases in GABA_A receptors consistent findings following chronic antidepressant administration? European Journal of Pharmacology, 141, 159-162.
- Cross, J.A. y Horton, R.W. (1988) Effects of chronic oral administration of the antidepressants, desmethylimipramine and zimelidine on rat cortical GABA_A binding sites: a comparison with 5-HT₂ binding site changes. British Journal of Pharmacology, 93, 331-336.
- Cutler, M.G. y Horton, R.W. (1988) Paradoxical enhancement of seizures in the gerbil after chronic treatment with sodium valproate. Neuropharmacology, 27, 617-621.
- Chapman, A., Keane, P.E., Meldrum, B.S., Simiand, J. y Verniers, J.C. (1982) Mechanism of anticonvulsant action of valproate. Progress in Neurobiology, 19, 315-359.
- Charney, D.S., Menkes, D.B. y Heninger, G.R. (1981) Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Archives of General Psychiatry. 38, 1160-1180.
- Charney, D.S., Heninger, G.R. y Sternberg, D.E. (1983) Alpha-2 adrenergic receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant therapy. The effect of long-term amitriptyline treatment. British Journal of Psychiatry. 142, 265-275.
- Davis, J.M., Hollister, L.E., Mathé, A.A., Davis, B.M., Roth-pearl, A.B., Faull, K.F., Hsieh, J.Y.K., Barchas, J.D. y Berger,

- P.A. (1981) Neuroendocrine and neurochemical measurements in depression. American Journal of Psychiatry, 138, 1555-1561.
- Davis, J.M., Koslow, S.H., Gibbons, R.D., Maas, J.W., Bowden, C.L., Casper, R., Hanin, I., Javadi, J.L., Chang, S.S. y Stokes, P.E. (1988) Cerebrospinal fluid and urinary biogenic amines in depressed patients and healthy controls. Archives of General Psychiatry, 45, 705-717.
- Deakin, J.F.W., Owen, F., Cross, A.J. y Dashwood, M.J. (1981) Studies on possible mechanisms of action of electroconvulsive therapy: Effects of repeated electrically induced seizures on rat brain receptors for monoamines and other neurotransmitters. Psychopharmacology, 73, 345-349.
- Domènech Massons, J.M. (1980) Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder.
- Dooley, D.J., Heal, D.J. y Goodwin, G.M. (1986) Repeated electroconvulsive shock prevents increased neocortical β_1 -adrenoceptor binding after DSP-4 treatment in rats. European Journal of Pharmacology, 134, 333-337.
- Drugan, R.C., Ryan, S.M., Minor, T.R. y Maier, S. (1984) Librium prevents the analgesia and shuttlebox escape deficit typically observed following inescapable shock. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 21, 749-754.
- Drugan, R.C., Maier, S.F., Skolnick, P., Paul, S. y Crawley, J.N. (1985) An anxiogenic benzodiazepine receptor ligand induces learned helplessness. European Journal of Pharmacology, 113, 453-457.

- Duncan, G.E., Paul, I.A., Harden, T.K., Mueller, R.A., Stumpf, W.E. y Breese, G.R. (1985) Rapid down regulation of beta adrenergic receptors by combining antidepressant drugs with forced swim: A model of antidepressant-induced neural adaptation. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 402-408.
- Emrich, H.M., Altmann, H., Dose, M. y von Zerssen, D. (1983) Therapeutic effects of GABA-ergic drugs in affective disorders. A preliminary report. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 19, 369-372.
- Emrich, H.M. (1986) Use of GABA-mimetics and anticonvulsants in the treatment of affective disorders. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical evidence. 195-199. New York: Raven Press.
- Emrich, H.M. (1988) The use of anticonvulsants as mood-stabilizers in affective disorders: Psychopharmacological aspects. Psychopharmacology. 26(Sup.), 85.
- Enna, S.J. y Snyder, S.H. (1975) Properties of γ -aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain membrane fractions. Brain Research, 100, 81-97.
- Enna, S.J., Karbon, E.W. y Duman, R.S. (1986) GABA_A agonists and imipramine-induced modifications in rat brain β -adrenergic receptor binding and function. En Bartholini, G., Lloyd, F.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Ex-

tylenetetrazole on social and exploratory behavior? Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 227, 272-278.

Flórez, J. y Martínez-Lage, J.M. (1983) Neurofarmacología fundamental y clínica. Pamplona: EUNSA y Publicaciones Universidad de Santander.

García Márquez, C. (1987) El estrés crónico como posible modelo de depresión en la rata. Tesis Doctoral. Departamento de Biología Celular y Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Barcelona.

García Márquez, C., Giralt, M. y Armario, A. (1987) Long-lasting effects of chronic chlorimipramine treatment of rats on exploratory activity on a hole-board, and on immobility in the forced swimming test. European Journal of Pharmacology, 142, 385-389.

García Sevilla, J.A., Zis, A.P., Hollingsworth, P.J., Greden, J.F. y Smith, C.B. (1981) Platelet α_2 -adrenergic receptors in major depressive disorder. Archives of General Psychiatry, 38, 1327-1333.

García Sevilla, Ll. (1978) Models experimentals de l'ansietat i de la depressió. Annals de Medicina, LXIV, 830-840.

Garattini, S. y Samanin, R. (1988) Biochemical hypotheses on antidepressant drugs: a guide for clinicians or a toy for pharmacologists?. Psychological Medicine, 18, 287-304.

Garrigou, D., Broekkamp, C.L. y Lloyd, K.G. (1981) Involvement of the amygdala in the effect of antidepressants on the passive

- avoidance deficit in bulbectomised rats. Psychopharmacology, 74, 66-70.
- Gent, J.P. y Phillips, N.I. (1980) Sodium di-n-propylacetate (valproate) potentiates responses to GABA and muscimol on single central neurons. Brain Research, 197, 275-278.
- Gent, J.P., Bentley, M., Feely, M. y Haigh, J.R.M. (1986) Benzodiazepine cross-tolerance in mice extends to sodium valproate. European Journal of Pharmacology, 128, 9-15.
- Gerner, R.H. y Hare, T.A. (1981) CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. American Journal of Psychiatry, 138, 1098-1101.
- Gold, B.I., Bowers, M.B., Roth, R.H. y Sweeney, D.W. (1980) GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. American Journal of Psychiatry, 137, 362-364.
- Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman, A. (1982) Las bases farmacológicas de la terapéutica. Buenos Aires: Panamericana.
- Gorka, Z. y Zacny, E. (1981) The effect of single and chronic administration of imipramine on clonidine-induced hypothermia in the rat. Life Sciences. 28, 2847-2854.
- Gray, J.A. (1982) The neuropsychology of anxiety. An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. New York: Oxford University Press.
- Gray, J.A., Goodwin, G.M., Heal, D.J. y Green, A.R. (1987) Hypothermia induced by baclofen, a possible index of GABA-B receptor function in mice, is enhanced by antidepressant drugs and ECS. British Journal of Pharmacology, 92, 863-870.

- Gray, J.A. y Green, A.R. (1987) Increased GABA-B receptor function in mouse frontal cortex after repeated administration of antidepressant drugs or electroconvulsive shocks. British Journal of Pharmacology, 92, 357-362.
- Green, A.R. (1986) Electroconvulsive therapy: A GABAergic mechanism. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical research. 51-60. New York: Raven Press.
- Hall, H., Ross, S.B. y Ögren, S.O. (1982) Effects of zimelidine on various transmitter systems in the brain. En Costa, E. y Greengard, P. (Eds.). Typical and Atypical antidepressants. Molecular mechanisms. 321-325. New York: Raven Press.
- Hammond, E.J., Wilder, B.J. y Bruni, J. (1981) Central actions of valproic acid in man and in experimental models of epilepsy. Life Sciences, 29, 2561-2574.
- Hanin, I. y Usdin, E. (1977) Foreword. En Hanin, I. y Usdin, E. (Eds.). Animal models in psychiatry and neurology. XIII-XIV. Oxford: Pergamon Press.
- Haracz, J.L., Minor, T.R., Wilkins, J.N. y Zimmerman, E.G. (1988) Learned helplessness: An experimental model of the DST in rats. Biological Psychiatry, 23, 388-396.
- Harris, R.A. y Allan, A.M. (1985) Functional coupling of γ -Aminobutyric acid receptors to chloride channels in brain membranes. Science, 228, 1108-1110.
- Havoundjian, H., Paul, S.M. y Skolnick, P. (1986) Acute, stress-induced changes in the benzodiazepine-aminobutyric acid

receptor complex are confined to the chloride ionophore. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 237, 787-793.

Hawkins, J., Hicks, R.A., Phillips, N. y Moore, J.D. (1978) Swimming rats and human depression. Nature, 274, 512.

Henn, F.A. y McKinney, W.T. (1987) Animal models in psychiatry. En Meltzer, H.Y. (Ed.). Psychopharmacology. The third generation of progress. 687-695. New York:Raven Press.

Janowsky, A., Okada, F., Manier, D.H., Applegate, C.D., Sulser, F. y Steranka, L.R. (1982) Role of serotonergic input in the regulation of the β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system. Science. 218, 900-901.

Jefferys, D., Copolov, D., Irby, D. y Funder, J. (1983) Behavioural effect of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or [D-ALA², MET⁵]enkephalinamide. European Journal of Pharmacology, 92, 99-103.

Jefferys, D., Copolov, D. y Funder, J. (1984) Naloxone inhibits both glucocorticoid and [D-ALA²,MET⁵]enkephalinamide reversal of behavioural effect of adrenalectomy. European Journal of Pharmacology, 103, 205-210.

Jefferys, D., Boublik, J. y Funder, J. (1985) A k-selective opioid pathway is involved in the reversal of a behavioural effect of adrenalectomy. European Journal of Pharmacology, 107, 331-335.

Jesberger, J. A. y Richardson, J.S. (1985) Animal models of de-

pression: Parallels and correlates to severe depression in humans. Biological Psychiatry, 20, 764-784.

Joffe, R.T., Post, R.M., Rubinow, D.R., Berrettini, W.H., Hare, T.A., Ballenger, J.C. y Roy-Byrne, P.P. (1986a) Cerebrospinal fluid GABA in manic-depressive illness. En Bartholini, G., Lloyd, K.G. y Morselli, P.L. (Eds.). GABA and mood disorders. Experimental and clinical evidence. 187-193. New York: Raven Press.

Joffe, R.T., Post, R.M., Rubinow, D.R., Berrettini, W.H., Hare, T.A., Ballenger, J.C. y Roy-Byrne, P.P. (1986b) CSF GABA in affective illness. En Shagass, C., Josiassen, R.C., Bridger, W.H., Weiss, K.J., Stoff, D. y Simpson, G.M (Eds.). Biological Psychiatry 1985. 1553-1555. New York: Elsevier.

Karbon, E.W., Duman, R. y Enna, S.J. (1983) Biochemical identification of multiple GABA_B binding sites: association with noradrenergic terminals in rat forebrain. Brain Research, 274, 393-396.

Karbon, E.W., Duman, R.S. y Enna, S.J. (1984) GABA_B receptors and norepinephrine-stimulated cAMP production in rat brain cortex. Brain Research, 306, 327-332.

Karbon, E.W. y Enna, S.J. (1985) Characterization of the relationship between γ -Aminobutyric acid B agonists and transmitter-coupled cyclic nucleotide-generating systems in rat brain. Molecular Pharmacology, 27, 53-59.

Karlsson, G., Pozza, M. y Olpe, H.R. (1988) Phaclofen: a GABA_B

blocker reduces long-duration inhibition in the neocortex. European Journal of Pharmacology, 148, 485-486.

Katz, R.J. (1981) Animal models and human depressive disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 5, 231-246.

Katz, R.J., Roth, K.A. y Carroll, B.J. (1981) Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 5, 247-251.

Katz, R.J. (1982) Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 16, 965-968.

Kellar, K.J., Stockmeier, C.A. y Gomez, J.M. (1985) Regulation of serotonin neurotransmission by antidepressant drugs and electroconvulsive shock: The fall and rise of serotonin receptors. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 56(Sup. 1), 138-145.

Kerr, D.I.B., Ong, J., Prager, R.H., Gynther, B.D. y Curtis, D.R. (1987) Phaclofen: a peripheral and central baclofen antagonist. Brain Research, 405, 150-154.

Kerwin, R.W., Olpe, H.R. y Schmutz, M. (1980) The effect of sodium-n-dipropyl acetate on γ -aminobutyric acid-dependent inhibition in the rat cortex and substantia nigra in relation to its anticonvulsant activity. British Journal of Pharmacology, 71, 545-551.

Kimber, J.R., Cross, J.A. y Horton, R.W. (1987) Benzodiazepine and GABA_A receptors in rat brain following chronic an-