

RECEPTORES A NEUROTRANSMISORES Y SUICIDIO. REVISION

Virginia Villalobos, María E. de Bellard y Ernesto Bonilla

Inbiomed—Fundacite e Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apdo. Postal 376, Maracaibo, Venezuela.

Palabras Claves: Suicidio, depresión, neurotransmisores, receptores.

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos muestran una relación muy estrecha entre depresión y suicidio, ya que se ha observado que un porcentaje elevado de los suicidas han sido diagnosticados previamente como deprimidos; sin embargo, los mecanismos etiológicos involucrados en estos dos tipos de trastornos todavía no son bien conocidos. En los últimos años se ha postulado que la alteración del metabolismo de los neurotransmisores monoamínicos presentes en el cerebro es responsable de los desórdenes depresivos. Esta hipótesis se ha convertido en el principal centro de atracción de las investigaciones bioquímicas. Además de la noradrenalina, serotonina y dopamina, también se han estudiado otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina y el ácido gamma aminobutírico. Se han analizado sus concentraciones y la de sus metabolitos en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo, así como sus receptores en diferentes regiones del cerebro de suicidas o de individuos deprimidos muertos por causas naturales.

INTRODUCCION

Los estudios sobre la etiología de las enfermedades mentales han acaparado la atención de muchos investigadores quienes han tratado de encontrar cuáles son los factores biológicos involucrados en estas enfermedades. Los desórdenes afectivos representan un problema importante de salud pública en escala mundial; se ha estimado que de un 13 a un 20% de la población general sufre de síntomas depresivos en alguna etapa de su vida, y que el 75% de las hospitalizaciones psiquiátricas van asociadas a una sintomatología depresiva (65, 67).

Recibido : 11-07-90

Aceptado : 10-12-90

Con respecto a la depresión mayor, se ha determinado que el riesgo de sufrir un primer episodio de depresión unipolar es de 3 - 4% en los hombres y de 5 - 9% en las mujeres. La prevalencia de la depresión bipolar en ambos sexos es de 0.65 - 0.88% en países industrializados (65, 67). La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 2 millones de individuos en el mundo sufren de enfermedad depresiva (14).

La relación entre depresión y suicidio no está clara; sin embargo, se ha reportado que de 12 - 64% de los individuos muertos por suicidio habían sido previamente diagnosticados como deprimidos (66). Pero no todos los suicidios han sido relacionados con enfermedades depresivas (53). Heman (27), en un estudio realizado en una población de 70 mexicanos (43 mujeres y 27 hombres) con intentos suicidas, encontró que el mayor número de casos ocurrió en las mujeres, entre las edades de 16 a 30 años, quienes consumaron el acto por intoxicación, alegando razones familiares y afectivas; en la mayoría de los individuos se observó depresión y ansiedad intensa.

Se han postulado factores biológicos y bioquímicos en la etiología de la depresión. Sin embargo, las investigaciones revelan, en la mayoría de los casos, resultados contradictorios que impiden establecer conclusiones definitivas, en relación a los mecanismos involucrados.

Una de las estrategias más usadas para dilucidar la etiopatogenia de la depresión consiste en la realización de investigaciones neuroquímicas en muestras de cerebros de suicidas (7). El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión global sobre los cambios que ocurren en diferentes neurotransmisores en el cerebro de los suicidas.

NEUROTRANSMISORES Y SUS METABOLITOS

Las investigaciones bioquímicas se han concentrado principalmente en tres neurotransmisores importantes del sistema nervioso central: serotonina, noradrenalina y dopamina. Se han determinado los niveles de éstos, o los de sus metabolitos, en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo. También se han realizado estudios post-mortem en varias regiones del cerebro de suicidas y de pacientes deprimidos que han muerto por causas naturales.

Las concentraciones de serotonina o de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindol acético (Ac-5HIA) se han encontrado reducidas, aumentadas o inalteradas en diferentes áreas del cerebro de individuos deprimidos y suicidas (8, 10, 11, 18, 19, 33, 47). Los estudios post-mortem realizados muestran que la dopamina y la noradrenalina no están afectadas en la depresión (11, 47).

Las concentraciones del Ac-5HIA y del ácido homovanílico (AHV), metabolito

principal de la dopamina, estaban disminuidas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos (57).

Asberg y Col. (6) encontraron que la distribución del Ac-5HIA en el líquido cefalorraquídeo era bimodal; comprobaron la existencia de subpoblaciones, bioquímicamente distintas, en las cuales las concentraciones bajas del Ac-5HIA ocurrieron, en particular, en aquellos pacientes deprimidos con intentos suicidas por medios violentos. Por otro lado, en el subgrupo con bajos niveles del Ac-5HIA existía una correlación negativa significativa entre la concentración del Ac-5HIA y el grupo de depresión. En aquellos pacientes con altos niveles del Ac-5HIA no se encontró relación entre la severidad de la depresión y el contenido de este metabolito.

Otros investigadores, introdujeron la técnica del probenecid, con el fin de estudiar el metabolismo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el sistema nervioso central. El probenecid bloquea la salida del Ac-5HIA y del AHV desde el sistema nervioso, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, hacia el torrente sanguíneo. En la mayoría de los estudios que han utilizado esta técnica se ha encontrado una tasa de acumulación notablemente más baja en los pacientes deprimidos que en el grupo control (12, 25, 64).

Recientemente Roy y Col. (54), reportaron concentraciones menores de AHV en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos con intentos suicidas, que en los pacientes sin intentos suicidas y el grupo control. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en las concentraciones del Ac-5HIA entre los distintos grupos de pacientes deprimidos y los controles. Todos los pacientes deprimidos, con o sin intentos suicidas, presentaron un coeficiente AHV/Ac-5HIA significativamente más bajo que los controles. Agren ha reportado que los niveles bajos del Ac-5HIA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos estaban asociados con intentos suicidas recientes y que la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y los bajos niveles del AHV en líquido cefalorraquídeo "predicen" retrospectivamente aquellos pacientes que han sufrido intentos suicidas en el pasado (1).

Como puede observarse, la mayoría de los análisis de la concentración de los neurotransmisores monoamínicos cerebrales y de sus metabolitos arrojan resultados contradictorios; por otra parte, estos estudios no identifican, de manera precisa, la alteración metabólica en dichos neurotransmisores, por lo que sus resultados han sido cuestionados por otros investigadores, alegando que existen muchos factores que pueden alterar estas mediciones tales como el retardo motriz, las variaciones diurnas, los efectos de la toma de muestra, la dieta, etc. (7).

RECEPTORES

Actualmente, una de las estrategias más usadas para evaluar la patología y la fun-

cionabilidad de estos neurotransmisores en los pacientes deprimidos, ha sido el estudio de sus receptores celulares en diferentes regiones del cerebro de individuos suicidas.

RECEPTORES A IMPRAMINA

Se han descubierto sitios de fijación a la ^3H -imipramina, saturables y específicos, en plaquetas humanas y en el cerebro humano y de ratas (13, 48, 51, 4). Estos receptores a la imipramina son probablemente moduladores de los sitios de captación de la serotonina y pueden proporcionar una medida de la densidad de las neuronas serotoninérgicas. Su número se ha encontrado bajo, alto o inalterado en diferentes regiones del cerebro de suicidas, tales como la corteza frontal y el hipotálamo (58, 50, 19, 46, 41). Arato y Col. (3) estudiaron la fijación de ^3H -imipramina en la corteza frontal del cerebro de suicidas; encontraron un número mayor de sus sitios de fijación (B_{max}) en el hemisferio izquierdo que en el derecho de los suicidas; en los controles normales observaron un B_{max} más alto en el hemisferio derecho que en el izquierdo. La relación B_{max} derecho / B_{max} izquierdo fue significativamente más baja en los suicidas que en los sujetos controles. Recientemente, Gross-Isseroff y Col. (26) reportaron que la fijación de ^3H -imipramina estaba elevada en algunas regiones del cerebro de suicidas, tales como las capas molecular y piramidal del hipocampo; mientras que se encontró disminuida en otras regiones tales como el giro post-central y la ínsula.

RECEPTORES SEROTONERGICOS

Dos grupos de investigadores, actuando separadamente, no encontraron diferencias significativas en los receptores serotoninérgicos 5HT_1 de la corteza frontal, occipital e hipocampo entre suicidas y controles (19, 38, 45, 46). Recientemente, Meltzer (40) encontró que la subpoblación de receptores serotoninérgicos $5\text{HT}_{1\text{A}}$ estaba aumentada en el cerebro de suicidas; sin embargo, es necesario realizar estudios más detallados sobre las características de los subtipos de receptores $5\text{HT}_{1\text{A}}$, $5\text{HT}_{1\text{C}}$ y $5\text{HT}_{1\text{D}}$ en casos de suicidio. Stanley y Mann (59) reportaron un aumento significativo en el B_{max} de los receptores 5-HT_2 en la corteza frontal de suicidas al compararlos con el B_{max} de individuos controles que murieron por enfermedades cardiovasculares o accidentes automovilísticos. Estos autores no encontraron diferencias significativas en la constante de afinidad (K_d) entre los dos grupos. Posteriormente, Mann y Col. (38) reportaron también un B_{max} más alto (28%) en la corteza frontal de individuos que se suicidaron por métodos violentos cuando se compararon con el B_{max} de los controles; no encontraron diferencias significativas en el K_d para los receptores 5-HT_1 .

A diferencia de los hallazgos precedentes, Owen y Col. (45, 46) y Crow y Col. (19) no encontraron diferencias significativas en la fijación de los receptores 5HT_2 en la corteza frontal, occipital e hipocampo entre suicidas y controles.

Por otra parte, Arora y Col. (5) estudiaron las características de los receptores 5-HT₂ en la corteza frontal de 32 suicidas y 37 individuos que murieron por causas no psiquiátricas y encontraron que el Bmax y el Kd estaban significativamente más altos en los sujetos suicidas que en los controles; sin embargo, no encontraron diferencias entre los dos grupos, después de analizar las influencias de las edades, razas, sexo y tiempo post-mortem. El Bmax de los individuos que se suicidaron por métodos violentos fue más alto que el de los sujetos controles. Cheetham y Col. (15) también estudiaron los receptores 5-HT₂ en el tejido cerebral post-mortem de suicidas, con evidencia definitiva de depresión. Cinco de los suicidas habían recibido previamente drogas antidepresivas y otras drogas psicoactivas, pero en ninguno de los casos pudieron detectarse en su sangre. No hubo diferencias significativas en el número de los receptores 5-HT₂ en las cortezas frontal, temporal y occipital y en la amígdala, entre los suicidas deprimidos y los controles, ni entre los suicidas con y sin tratamiento antidepresivo. Por otro lado, el número de los receptores 5-HT₂ en el hipocampo no fue diferente entre el grupo total de suicidas deprimidos y los controles, aunque estuvo significativamente más bajo en los suicidas libres de drogas antidepresivas, al compararlos con los que habían recibido tratamiento antidepresivo. El Kd tampoco fue significativamente diferente entre los controles y suicidas libres de drogas, aunque fue mayor en aquellos suicidas que habían recibido tratamiento antidepresivo. No encontraron correlación entre el tiempo de muerte y almacenamiento del tejido previo a los ensayos y el número o la afinidad de los receptores 5-HT₂. Hubo, sin embargo, una correlación negativa significativa entre la edad de los individuos y el número de receptores en las cortezas frontal y occipital (15).

RECEPTORES MUSCARINICOS

La caracterización de los receptores muscarínicos colinérgicos con el antagonista quinuclidinil benzilato (QNB), ha sido utilizada también en los estudios post-mortem para determinar las alteraciones del sistema colinérgico asociadas con la depresión. La hipótesis de un aumento en la función colinérgica en la depresión surge del hecho de que se ha observado que estos pacientes presentan un aumento en la sensibilidad a los agonistas colinérgicos (56). La fisostigmina (eserina), inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, aumenta los niveles de la acetilcolina, reduce los síntomas maníacos en los pacientes maníaco-depresivos, exacerba los síntomas depresivos en los pacientes deprimidos e induce síntomas depresivos en individuos normales (28, 52). La exposición a insecticidas organofosforados (inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa) está asociada con síntomas depresivos (23, 63).

Nadi y Col., reportaron un aumento en la densidad de los receptores muscarínicos en fibroblastos de la piel de pacientes con trastornos maníaco-depresivos (44). Meyerson y Col. (41) observaron también un aumento de un 47% y de un 35% en los receptores muscarínicos-colinérgicos y serotoninérgicos presinápticos, respectivamente, en

tejido cortical de cerebro de suicidas al compararlos con controles normales, mientras que no observaron ninguna diferencia significativa en los receptores B-adrenérgicos. Sin embargo, en otros estudios no encontraron diferencia significativa en la fijación de ^3H -QNB (Bmax y Kd) en corteza frontal y puente, entre suicidas y controles (30, 60), aunque sí observaron que en el hipotálamo de los suicidas el Bmax y el Kd tendían a estar más bajos (30).

RECEPTORES ADRENERGICOS

La hipótesis monoaminérgica de los desórdenes afectivos también involucra a la noradrenalina. En este sentido, se han medido sus concentraciones y las de su metabolito, 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), en el líquido cefalorraquídeo, plasma y orina, y se han reportado aumento, disminución o ninguna alteración en estos parámetros (17, 20, 31, 32, 35). Pocos estudios han investigado la relación entre suicidio y los niveles de este neurotransmisor; sin embargo, se han encontrado bajos niveles de norepinefrina en el putamen de suicidas, aunque sus concentraciones en el hipotálamo y el núcleo caudado se han encontrado dentro del rango normal (8,47).

Los receptores B-adrenérgicos también han sido estudiados en el cerebro de los suicidas. Zanko y Biegon (68) reportaron un aumento en el número de sitios de fijación, sin ninguna alteración en el Kd de los receptores B-adrenérgicos en suicidas; utilizaron la autorradiografía con ^{125}I -Iodo pindolol como ligando y el dihidroalprenolol tritiado para observar la fijación a la membrana. La fijación B-adrenérgica estuvo aumentada en un 38% por encima de los valores control en la corteza frontal, un 98% en el girus cingulado y un 80% en el girus orbital. El aumento en el núcleo caudado fue solamente de un 18% (no significativo). En cambio, Meyerson y Col. (41) y Crow y Col. (19) no encontraron ninguna alteración en la fijación de los receptores B-adrenérgicos a la corteza frontal de suicidas, al utilizar el ^3H -dihidroalprenolol como ligando. Sin embargo, Mann y Col. (38), utilizando el mismo ligando, reportaron un aumento del 73% en los receptores B-adrenérgicos en la corteza frontal de suicidas al compararlos con los controles, sin ninguna alteración en la afinidad. Stanley y Col. (61) encontraron también en corteza frontal un aumento en el número de receptores B-adrenérgicos en suicidas, usando ^3H -dihidroalprenolol y ^{125}I -iodo-pindolol.

Estudiando las características de la fijación de los receptores B-adrenérgicos en suicidas, mediante la autorradiografía *in vitro*, Biegon y Col. (9) encontraron un aumento significativo en la densidad de los receptores B-adrenérgicos de la corteza prefrontal en el grupo suicida. Este incremento fue selectivo para algunas de las regiones de la corteza y no para los ganglios basales o para áreas de la sustancia blanca.

Arango y Col. (2) concluyeron que en los suicidas: a) los receptores B-adrené-

gicos estaban igualmente distribuidos por todas las capas de la corteza; b) hubo más sitios de fijación en la corteza temporal que en la corteza prefrontal; c) los receptores B-adrenérgicos estaban aumentados tanto en la corteza prefrontal como en la corteza temporal; ch), en la corteza temporal este aumento se observa en sitios acoplados funcionalmente.

Por su parte, Meana y García-Sevilla (39) han sido los únicos en demostrar un aumento en la densidad de los adrenorreceptores- α_2 en la corteza frontal de los pacientes deprimidos muertos por suicidio. La alteración de este receptor inhibitor, el cual tiene una localización presináptica en el cerebro, puede resultar en una liberación neuronal insuficiente de noradrenalina y conducir a una depresión.

GABA

Existen evidencias experimentales de que en la depresión hay una disfunción gabaérgica. Se ha encontrado que la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, está disminuida en la corteza frontal y en el estriado de pacientes deprimidos, en los cuales se ha reportado también una disminución de los niveles de GABA en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo, al compararlos con los de los pacientes esquizofrénicos, maníacos y controles sanos (22, 24, 29).

En los trastornos afectivos unipolares, las drogas GABA-miméticas tales como el progabide o el fengabide, son agentes antidepressivos clínicamente efectivos, obteniéndose una respuesta marcada en un 60 - 70 % de los pacientes; mientras que, el ácido valproico, el cual eleva los niveles de GABA en el cerebro, se ha encontrado efectivo en la manía (21, 42).

El progabide, agonista del GABA, aumenta la formación de MHPG en el cerebro completo de rata, demostrándose así que los agonistas gabaérgicos pueden aumentar el recambio de la noradrenalina, el cual puede ser el responsable de la reducción en la función de los receptores B-adrenérgicos observada después de la administración de progabide (34). Suzdak y Col. (62) reportaron que el tratamiento crónico con los antidepressivos imipramina o nomifensina, o los agentes gabaérgicos THIP o baclofen, produjo una disminución en el número de receptores gabaérgicos y noradrenérgicos en la corteza cerebral y el hipocampo de ratones. Esto sugiere una posible relación entre el sistema noradrenérgico y gabaérgico, la cual puede ser importante para la comprensión de los mecanismos de acción de las drogas antidepressivas y el papel del GABA en los trastornos afectivos. Además, se ha encontrado que diferentes drogas GABA-miméticas aumentan la actividad de las neuronas noradrenérgicas y disminuyen la de las neuronas serotoninérgicas (55, 69).

La actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (enzima limitante en la

síntesis del (GABA) se ha encontrado disminuida en el tejido cerebral post-mortem de pacientes deprimidos jóvenes (49)

Cheethan y Col. (16) investigaron el papel del GABA en la depresión, mediante la cuantificación de los receptores benzodiazepínicos (BZ), el estudio de la habilidad del GABA para estimular los receptores BZ y la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico en las cortezas frontal y temporal de cerebros de suicidas y controles. Estos investigadores trabajaron con individuos suicidas, con clara evidencia de depresión, en ausencia de síntomas de otros desórdenes psiquiátricos. Treinta de los individuos deprimidos que se suicidaron no habían recibido drogas antidepresivas, y en ninguno de ellos se detectaron drogas en su sangre (post-mortem); de los 8 restantes, 6 habían recibido tratamiento antidepresivo, sólo o en combinación con otras drogas. El número de sitios de fijación o de receptores BZ fue significativamente más alto en la corteza frontal de todo el grupo de deprimidos suicidas al compararlos con los controles; mientras que no encontraron diferencia en la corteza temporal. El aumento en el número de receptores BZ en la corteza frontal fue similar, en magnitud, en los suicidas libres de drogas, en los tratados con otras drogas y en los tratados con antidepresivos; sin embargo, el aumento fue sólo estadísticamente significativo en los suicidas tratados con drogas. El K_d y la habilidad del GABA para estimular los receptores BZ fue similar en los controles y suicidas en toda el área cortical. La actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico no varió significativamente entre controles y suicidas, pero estuvo más reducida en los sujetos que murieron por envenenamiento con monóxido de carbono.

Manchon y Col. (36, 37) estudiaron también las características de los receptores BZ (B_{max} y K_d) en el hipocampo de suicidas y controles, usando técnicas bioquímicas y autorradiográficas; evaluaron paralelamente algunos neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina, dopamina y sus metabolitos y GABA. Utilizaron el 3H -flunitrazepam como ligando y, como agentes desplazantes al clonazepam y al CL218, 872. No encontraron diferencias significativas ni en la distribución de los receptores BZ entre suicidas y controles, ni entre el K_d , B_{max} , K_i (constante de inhibición) del clonazepam y el coeficiente de Hill entre suicidas y controles, aunque sí observaron un aumento en la K_{i1} y la K_{i2} del CL 218, 872 del subtipo I en suicidas, y un aumento en el porcentaje de los sitios de fijación para los receptores tipo I (correspondiente a una disminución de la afinidad del CL 218, 872 para este subtipo). En la evaluación de las concentraciones de los neurotransmisores analizados en el hipocampo, encontraron valores significativamente más altos de la noradrenalina en el cerebro de los suicidas.

En la tabla I puede observarse una lista de los principales receptores a los neurotransmisores estudiados en casos de muerte por suicidio.

TABLA I

ALTERACIONES EN LAS CARACTERISTICAS DE DIVERSOS RECEPTORES A NEUROTRANSMISORES EN EL CEREBRO DE SUICIDAS.

Receptores	Región Cerebral	Bmax	Kd
A Imipramina	Corteza frontal e hipotálamo	↑ N	N*
	Hipocampo	↑	N
	Girus post-central e ínsula	↓	N
Serotonérgicos 5-HT ₁	Cortezas frontal, occipital e hipocampo	↑ N	↑ N
	5-HT ₂	↑ N	N
Muscarínicos	Corteza e hipotálamo	↑ N	N
B-adrenérgicos	Corteza frontal, girus cingulado, girus orbital, núcleo caudado.	↑ N	N
α ₂ adrenérgicos	Corteza frontal	↑	N
GABA	Corteza frontal	↑	N
	Corteza temporal	N	N
	Hipocampo	↑ N	N

N* = NORMAL

ABSTRACT

Neurotransmitters Receptors and Suicide. A review. *Villalobos V., (Inbiomed-Fundacite, Apartado Postal 376, Maracaibo Venezuela). De Bellard M.E., Bonilla E.* Invest. Clín. 00(0):209-224, 1990.—Epidemiological studies have shown a close relationship between depression and suicide, since it has been noted that a high percentage of suicides have previously been diagnosed as depressed. However the etiologic mechanisms involved in both types of disorders are still not well know. It has been stated that an altered metabolism of monoamine neurotransmitters present in the brain is responsible for depressive disorders. This hypothesis has become the main point of attention of biochemical investigations. In addition to noradrenaline, serotonin and dopamine other neurotransmitters have been studied such as acetylcholine and gamma aminobutyric acid. Their concentrations and those of their metabolites have been analyzed in urine, plasma and cerebrospinal fluid and so have their receptors in different regions of the brain of suicides or depressed individuals who died of natural causes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— AGREN H: Life at risk: markers of suicidality in depression. *Psychiatry Dev* 1: 87 - 104, 1983.
- 2— ARANGO V., ERNSBERGER P., MARZUK P., STANLEY M., REIS D. J., J. J.: Quantitative autoradiography demonstrates increased total high-affinity B-adrenergic receptor binding in cerebral cortex of suicide victims. p 171. 18th Annual meeting. Society for Neurosciencie Abstracts 14 (1). Toronto, Ontario, Canada 1988.
- 3— ARATO M., TEKES K., TOTHFALSI L., et al: Serotonergic split brain and suicide. *Psychiatry Res* 21: 355-356, 1987.
- 4— ARORA R. C., MELTZER H.Y.: Imipramine binding in subpopulations of normal human blood platelets. *Biol Psychiat* 19(2): 257-263, 1984.
- 5— ARORA R. C., MELTZER H.Y.: Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 146(6): 730-736, 1989.
- 6— ASBERG M., TRASKMAN L., THOREN P.: Serotonin depression: a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 131: 478-480, 1976.
- 7— ARAYA R., JADRESIC E.: Factores biológicos en la etiología de los desórdenes depresivos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 26: 170-180, 1988.

- 8- BESKOW R. J., GOTTRIES C. G., ROSS B. E., WINDBLAND B.: Determination of monoamines and monoamine metabolites in the human brain: postmortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 53: 7-20, 1976.
- 9- BIEGON A., ISRAELI M.: Regionally selective increases in B-adrenergic receptor density in the brains of suicide victims. *Brain Research* 442: 199-203, 1988.
- 10- BIRKMAYER W., RIEDERER P.: Biochemical post-mortem findings in depressed patients. *J Neurol Trans* 37: 95-109, 1975.
- 11- BOURNE H. R., BUNNEY A. J., COCBURN R. W., DAVIS J. N., SHAW D. M., COPPEN A. J.: Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 2: 805-807, 1968.
- 12- BOWERS M. B.: Cerebrospinal fluid 5-HIA A and HVA following probenecid in unipolar depressives treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 23: 26-33, 1972.
- 13- BRILEY M. S., RAISMAN R., LANGER S. Z.: Human platelets possess high-affinity binding site for ³H-imipramine. *Eur J. Pharmacol* 68: 347-348, 1979.
- 14- BUNNEY W. E., MURPHY D. L.: Strategies for the systematic study neurotransmitter receptor function in man. In: *Pre and Postsynaptic Receptors*. p 283-312. Usdin E., Bunney W. E., eds. Marcel Dekker Inc., New York, 1975.
- 15- CHEETHAM S. C., CROMPTON M. R., KATONA C. L., HORTON R. W.: Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Research* 443: 272-280, 1988.
- 16- CHEETHAN S. C., CROMPTON M.R., KATONA C.L., STEPHEN J. P., HORTON R. W.: Brain GABA_A / benzodiazepine binding sites and glutamic acid decarboxylase activity in depressed suicide victims. *Brain Research* 460: 114-123, 1988.
- 17- CHRISTENSEN N. J., VESTERGAARD P., SORENSEN T., RAFAEISON O. J.: Cerebrospinal fluid adrenaline and noradrenaline in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand.* 61: 178-182, 1980.
- 18- COCHRAN E., ROBINS E., GROTE S.: Regional serotonin levels in brain: comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biol Psychiat* 11:283-295, 1976.

- 19- CROW T. J., CROSS A. J., COOPER S. J., DEAKIN J. F. W., FERRIER I. N., JOHNSON J. A., JOSEPH M. H., OWEN F., POUITER M., LOTHOUSE R., CORCELLIS J. A. N., CHAMBERS D. R., BLESSED G., PERRY E. K., PERRY R. H., TOMLINSON B. E.: Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology* 23 (12B): 1561-1569, 1984.
- 20- DAVIS J. M., GIBBONS R. D., MAAS J. M., KOSLOW S. H., STOKES P. E., JAVAID J. I.: Amine excretion in depressives and controls. Abstract p 48. 136th. American Psychiatric Association syllabus and scientific proceeding. Annual Meeting, New York, 1983.
- 21- EMRICH H. M., ZERSEN D. V., KISLING W., MOLLER A. J., WINDORFER A.: Effects of sodium valproate on mania. *Archs Psychiat Nervenkr* 229: 1-9, 1980.
- 22 GERNER R. H., FALRBANKS L., ANDERSON G. M., YOUNG J. G., SCHEININ M., LINNOILA M., HARE T. A., SHAYWITZ B. A., COHEN D. J.: CSF Neurochemistry in depressed manic and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *Am J Psychiatr* 141: 1533-1540, 1984.
- 23- GERSHON S., SHAW F. H.: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 2: 1371-1374, 1961.
- 24- GOLD B. J., BOWERS M. B., ROTH R. H., SWEENEY D. W.: GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am J psychiatric* 137: 362-364, 1980.
- 25- GOODWING F. K., POST R. M.: The use of probenecid in high doses for the estimation of central serotonin turnover in affective illness and addicts on methadone. In: *Serotonin and Behaviour*. pp 469-475. Barchas J. D., Usdin E., eds. Academic Press, New York, 1973.
- 26- GROSS-ISSEROFF, ISRAELI R., BIEGON A.: Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain postmortem: effects of suicide. *Arch Gen Psychiat* 46: 237-241, 1989.
- 27- HEMAN A.: Deseo de morir y realidad del acto en sujetos con intento de suicidio. *Salna pública Mex*: 26 (1) 39-49, 1984.
- 28- JANOWSKY D. S., EL-YOUSEF M. K., DAVIS J. M.: Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry* 28: 542-547, 1973. 547, 1973.

- 29- KASA K., OTSUKI S., YAMAMOTO M., SATO M., KURODA H., OGAWA N.: Cerebrospinal fluid γ -aminobutyric acid homovanillic acid in depressive disorders. *Biol Psychiatr* 17: 877-883, 1982.
- 30- KAUFMANN C. A., GILLIN J. C., HILL B., O'LAUGHLIN T., PHILLIPS I., KLEINMAN J. E., WYATT R. J.: Muscarinic binding in suicides. *Psychiatry Res.* 12(1): 47-55, 1984.
- 31- KOSLOW S. H., MASS J. W., BOWDEN C. L., DAVIS J.M., HANIN I., JAVVAID J. I.: Cerebrospinal fluid and urinary biogenic amines and metabolites in depression, mania and healthy controls: A univariate analysis. *Arch Gen Psychiatr* 40: 990-1010, 1983.
- 32- LAKE C. R., PICKAR D., ZIEGLER M. G., LIPPER S., SLATER S., MURPHY D. L.: High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *Am J Psychiatr* 139 (10): 1315-1318, 1982.
- 33- LLOYD K. J., FARLEY I. J., DECK J. H. N., HORNYKIEWICZ O.: Serotonin and 5-hidroxyindolacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 11: 387-397, 1974.
- 34- LLOYD K. G., MORSELLI P. L., DEPOORTERE H., FOURNIER V., ZIVKOVIC B., SCATTON B., BROEKKAMP C., WORMS P., BARTHOLINI G.: The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials. *Pharmacol Biochem Behav.* 18: 957-966, 1983.
- 35- MAAS J. W., FAWCETT J. A., DEKIR MENJIAN H.: Catecholamine metabolism; depressive illness and drug response. *Arch Gen Psychiat* 25: 252-262, 1972.
- 36- MANCHON M., KOPP N., ROUZIOUX J. M., MIACHON S.: Etude des récepteurs des benzodiazépines dans l'hippocampe de suicides. *C. R. Acad. Sc. Paris*, t. 302, Série III, No. 4, 1986.
- 37- MANCHON M., KOPP N., ROUZIOUX J. J., LECESTRE D., DELUERMOZ S., MIANCHON S.: Benzodiazepine receptor and neurotransmitter studies in the brain of suicides. *Life Sciences* 41: 2623-2630, 1987.
- 38- MANN J. J., STANLEY M., MCBRIDE A., MCEWEN B. S.: Increased serotonin 2 and B-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 43: 954-959, 1986.

- 39- MEANA J. J., GARCIA-SEVILLA J. A.: Increased α - adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neural Transm* 70: 377-381, 1987.
- 40- MELTZER H. Y.: Role of serotonin in depression. *Psychopharmacology* 96 (Suppl): 134, 1988.
- 41- MEYERSON L. R., WENNOGLE L. P., ABEL M. S., COUPET J., LIPPA A. S., RAUH C. R., BEER B.: Human brain receptor alterations in suicide victims. *Pharmac Biochem Behav* 17: 159-163, 1982.
- 42- MORSELLI P. L., FOURNIER V., MACHER J. P., OROFIAMMA B., BOTTIN P., HUBER P.: Therapeutic action of progabide in depressive illness: a controlled clinical trial. In: *GABA and mood disorders. Experimental and clinical Research*. pp 118-125. Bartholim G., Lloyd K. G., Morselli P. L., eds. Raven, New York, 1986.
- 43- MUSCH B.: Antidepressant activity of fengabide: a critical overview of the present in open clinical studies. In *GABA and mood disorders. Experimental and Clinical Research*. pp 171-177. Bartholini G., Lloyd K. G. Morselli P. L., eds. Raven, New York, 1986.
- 44- NADI N. S., NURNBERGER J. I. Jr., GERSHON E. S.: Muscarinic cholinergic receptors on skin fibroblasts in familial affective disorder. *N Engl. J Med* 311: 225-230, 1984.
- 45- OWEN F., CROSS A. J., CROW T. J., DEAKIN J. FEW, FERRIER I.N., LOFTHOUSE R., POUTIER M.: Brain 5-HT₂ receptors and suicide. *Lancet* 2: 1256-1257, 1983.
- 46- OWEN F., CHAMBERS D. R., COOPER S. J., CROW T. J., JOHNSON J. A., LOFTHOUSE R., POULTER M.: Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims. *Brain Research* 362: 185-188, 1986.
- 47- PARE C. M. B., YEUNG D. P. H., PRICE K., STACEY R. C.: 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in brain stem, hypothalamus and caudate nucleus of control and patients committing suicide by coalgas poisoning. *Lancet* 2: 133-136, 1969.
- 48- PAUL S. M., REHAVI M., SKOLNICK P., GOODWIN F. K.: Demonstration of specific high-affinity binding sites for ³H-imipramine on human platelets. *Life Sci* 26: 953-959, 1980.

- 49- PERRY E. K., GIBSON P. H., BLESSED G., PERRY R. H., TOMLINSON B. E.: Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyl-decarboxylase in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci.* 34: 247-265, 1977.
- 50- PERRY E. F., MARSHAL E. F., BLESSED G., TOMLINSON B. E., PERRY R. H.: Decreased binding in the brain of patients with depressive illness. *Br. J. Psychiatry* 142: 118-129, 1983.
- 51- RAISMAN R., BRILEY M., LANGER S.Z.: Specific sites in rat brain characterized by high-affinity ^3H -imipramine binding. *Eur J Pharmacol* 61: 373-380, 1980.
- 52- RISCH S.C., COHEN P.M., JANOWSKY D. S. et al: Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal volunteer subjects. *J Psychiatr* 4: 89-94, 1981.
- 53- ROY A.: Genetics of suicide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 487: 97-105, 1986.
- 54- ROY A., AGREN H., PICKAR D., LINNOILA M., DORAN A. R., CUTLER N. R., PAUL S. M.: Reduce CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 143 (12): 1539-1545, 1986.
- 55- SCATTON B., ZIVKOVIC B., DEDEK J., LLOYD K. G., CONSTANTINIDIS J., TISSOT R., BARTHOLINI G.: γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation III. Effects of progabide (SL 76002) on norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine turnover in rat brain areas. *J Pharmacol Exp Ther.* 220: 678-687, 1982.
- 56- SITARAM N., NURNBERGER J. I., GERSHON E. S. Faster cholinergic REM sleep induction in euthymic patients with primary affective illness. *Science* 208: 202, 1980.
- 57- SJOSTROM R.: 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis and the effects of probenecid treatment. *Europ J Clin Pharmacol* 6: 75-80, 1973.
- 58- STANLEY M., VIRGILIO J., GERSHON S.: Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science* 216: 1337-1338, 1982.

- 59-- STANLEY M.: Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 29: 214-216, 1983.
- 60-- STANLEY M.: Cholinergic receptor binding in the frontal cortex of suicide victims. *Am J Psychiatry* 141 (11): 1432-1436, 1984.
- 61-- STANLEY J. M., MANN J. J.: Postmortem serotonergic and adrenergic receptor binding to frontal cortex: correlations with suicide. *Psychopharmacology Bulletin* 22(3): 647-649, 1986.
- 62-- SUZDAK P. D., GIA NUTSOS G.: Parallel changes in the sensitivity of γ -aminobutyric acid and noradrenergic receptors following chronic administration of antidepressant and GABA drugs. *Neuropharmacology*. 24: 217-222, 1985.
- 63-- TAMMINGA C., SMITH S., CHANG J. S., HARUSZTI J. S., DAVIS J. M.: Depression associated with oral choline. *Lancet* II: 905, 1976
- 64-- VAN PRAAG H. M., KORF J., PUIE J.: 5-Hidroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 225: 1259-1260, 1970.
- 65-- WEISSMAN M. M., MYERS J. K.: Rates and risks of depressive symptoms in a United States urban community. *Acta Psychiatr Scand* 57: 219-231, 1978.
- 66-- WHITLOCK F. A.: Depression and suicide. In: *Handbook of Studies of Depression*. pp 379-403. ed G. D. Burrows. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977.
- 67-- WING J. K., MANN S. A., LEFF J. P. NIXON J. M.: The concept of a "case" in Psychiatric populations surveys. *Psychol Med* 8: 203-217, 1978.
- 68-- ZANKO M. T., BIEGON A.: Increased B-adrenergic receptor binding in human frontal cortex of suicide victims. Abstracts of the 13th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Boston, October 1983.
- 69-- ZIVKOVIC B. LLOYD K. G., SCATTON B. SANGER D. J., DEPOORTERE H., DEDEK J., ARBILLA S., LANGER S. Z., BARTHOLINI G.: Pharmacological and neurochemical spectra of fengabide (SL 79229), a new antidepressant agent. In *GABA and mood disorders. Experimental and Clinical Research*. pp 85-95. Bartholini G., LLOYD K. G., Morselli P. L., eds. Raven, New York, 1986.