

Sebastián A. Alvano*, Mariana C. Moncaut**, Luis María Zieher***

* Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA). www.sebastianalvano.com

** Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

***Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1^{er} Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Investigador Principal del CONICET. Director y Profesor Estable, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Fecha de recepción: 19 de junio de 2009

Fecha de aceptación: 21 de agosto de 2009

Farmacoterapia y psicoterapias en los trastornos de ansiedad y depresivos: aspectos neurobiológicos y resultados clínicos. Primera parte

Pharmacotherapy and Psychotherapies in Anxiety Disorders, and Antidepressants: Neurobiological Aspects and Clinical Outcomes. First Part

Resumen

En los trastornos depresivos y de ansiedad, al igual que en el resto de los trastornos psiquiátricos, diferentes reportes y estudios clínicos avalan que el tratamiento conjunto de farmacoterapia con una psicoterapia adecuada logra mejores resultados que cada una por separado. Los primeros reportes clínicos han sido sustentados a lo largo del tiempo con diferentes ensayos clínicos controlados. En la actualidad, el entendimiento de los factores etiopatogénicos y de la neurobiología subyacente a los diferentes trastornos psiquiátricos comienzan a relevar el sustrato neurobiológico de estos estudios, dejando atrás viejas dicotomías teóricas. En última instancia, los distintos tipos de terapias modulan las áreas y los procesos involucrados en los mecanismos de aprendizaje y memoria. Si bien la mayor cantidad de trabajos presentados fueron realizados con terapia cognitiva o terapia cognitiva conductual (CBT), en la actualidad también se están relevando los sustratos neurobiológicos sobre los cuales actuaría la terapia psicoanalítica. Las áreas involucradas, los tipos de memoria y sus procesos de modificación presentarían algunas diferencias según la medicación o la terapia utilizada, así como la latencia y el efecto sostenido a lo largo del tiempo.

En su conjunto, estos trabajos demuestran que el uso racional de la medicación debe incluir entre las diferentes variables para tener en cuenta el uso combinado de terapia farmacológica con un procedimiento psicoterapéutico.

Palabras clave

Tratamiento combinado, farmacoterapia y psicoterapia, depresión, ansiedad.

Abstract

Different reports and clinical studies demonstrate that in depressive and anxiety disorders, as well as in psychiatric disorders, the joint treatment comprising pharmacotherapy and an adequate psychotherapy, achieves better results if both therapies are provided conjunctively instead of separatedly. The first clinical reports have been supported by different controlled clinical trials. Nowadays, understanding the etiopathogenic factors and the neurobiology underlying the different psychiatric disorders is beginning to point up the neurobiological foundation of those studies, leaving behind old theoretical dichotomies. Ultimately, the different types of therapies modulate the areas and processes involved in learning and memory mechanisms. Although the majority of studies have been conducted with cognitive therapy or with cognitive behavioural therapy (CBT), at present, the neurobiological foundation, which encompasses psychoanalytical therapy, is also acquiring significance. The areas involved, the types of memory and its processes of change, might vary depending on the medication or the therapy used, as well as on the latency and the sustained effect throughout time.

As a whole, these studies demonstrate that the rational use of a medication should include among the different variables to be considered, the combined use of a pharmacological therapy and a psychotherapeutic procedure.

Key words

Combined treatment, pharmacotherapy and psychotherapy, depression, anxiety.

Alvano Sebastián A, Moncaut Mariana C, Zieher Luis María. "Farmacoterapia y psicoterapias en los trastornos de ansiedad y depresivos: aspectos neurobiológicos y resultados clínicos. Primera parte". *Psicofarmacología* 2009;58:9-16.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en www.sciens.com.ar

Introducción

Los avances neurocientíficos, clínicos y farmacológicos se articulan para una mejor comprensión del uso racional de la terapéutica.

Un cuerpo creciente de estudios clínicos y farmacológicos diseñados (ensayos clínicos controlados), avalan en su mayoría, los reportes clínicos previos que demostraban más beneficios con el accionar conjunto de terapias farmacológicas y psicoterapéuticas en los distintos desórdenes psiquiátricos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

A su vez, los trabajos neurocientíficos sobre las variables etiopatogénicas, y el sustrato biológico que subyace a los diferentes trastornos, fundamentan la combinación de ambos procedimientos. Los estudios en los cuadros depresivos y de ansiedad son un ejemplo de esto (12, 13, 14, 15, 16).

Las diferentes áreas que conforman las redes neuronales involucradas en estos trastornos son las mismas, o por lo menos están muy emparentadas, con aquellas que intervienen en procesos fisiológicos normales como el procesamiento emocional y la respuesta al estrés.

Las modificaciones en esta red se van a producir por la interacción gen-entorno, sobre todo con las experiencias tempranas de la vida, donde los circuitos involucrados son altamente plásticos, esto es, capaces de modificar su citoarquitectura y sus funciones fisiológicas.

Así, las transformaciones de los circuitos neuronales por procesos de plasticidad podrán modificar el pensamiento, la conducta y los sentimientos futuros, y serán las que proporcionan la individualidad de cada uno de nosotros (17, 18, 19, 20). Numerosos estudios en humanos, simios y roedores, han revelado los efectos significativos del entorno en favorecer, o provocar una disfunción en los mecanismos de neuroplasticidad, incluyendo tanto el nivel celular, como el molecular, y modificaciones epigenéticas durante el desarrollo.

En el caso de los desórdenes depresivos y de ansiedad, diferentes estudios avalan un modelo de disrupción de la neuroplasticidad, por temor y otros diferentes tipos de estresores, que llevarán a una carga alostática, que contribuye en forma importante en la fisiopatología de estos trastornos, y es bloqueada o revertida por la medicación (21, 22, 23, 24). Nestler comenta que los modelos animales no han permitido separar estos dos trastornos. La validación reversa establece que un modelo de depresión o ansiedad no es válido si no es corregido por la medicación en uso; sin embargo, fármacos como los antidepresivos pueden modificar ambos tipos de trastornos (25).

La diferencia entre los distintos desórdenes depresivos y de ansiedad estaría dada, por un lado, por las experiencias previas de vida y los recuerdos resultantes (que, en conjunto con la predisposición genética, afectarán la red previamente mencionada), y en segundo lugar, porque en los diferentes trastornos no intervendrían exactamente las mismas áreas, dentro de la red involucrada, ni estas se afectarían con igual fuerza. Se provocan, así, diferencias disfuncionales por niveles de sistemas altamente interconectados, y el procesamiento final de esta red en conjunto es distinto para cada desorden (12, 13, 17, 18, 19, 20).

De esta manera, las variables etiopatogénicas involucradas permiten comprender que en el tratamiento de los diferentes trastornos, si bien la medicación puede llevar las alteraciones fisiológicas y neuroplásticas a su rango de normalidad dis-

minuyendo la signosintomatología, y facilitando en muchos casos nuevos engramas de aprendizaje y memoria, un tratamiento adecuado debe incluir diferentes procedimientos psicoterapéuticos (12, 13).

Más allá de la mejoría sintomática lograda por la medicación, los abordajes psicoterapéuticos y psicosociales cumplen un papel central en la mejoría del funcionamiento vincular, social y laboral, así como para disminuir el riesgo de recaídas y/o recurrencias a mediano y largo plazo, etapas en las cuales trabajos previos demuestran menor efecto terapéutico para las benzodiazepinas en los trastornos de ansiedad y los últimos estudios farmacológicos discuten la eficacia de los anti-depresivos, en los trastornos depresivos. Por otro lado, ante la falta de respuesta, el agregado de una psicoterapia, a diferencia de una polifarmacia irracional, evita interacciones riesgosas y la potenciación de efectos adversos. Los hallazgos fisiológicos y neurobiológicos también avalan la importancia de la implementación conjunta de estas herramientas terapéuticas (3, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 26, 27).

El entendimiento de los mecanismos subyacentes sobre los que actúan las terapias farmacológicas y psicológicas, junto con un correcto diagnóstico clínico del desorden involucrado, y la comprensión de la problemática vital que aqueja a la persona tratada, orientan al terapeuta en el proceso de recuperación del paciente para que adquiera nuevas y positivas experiencias de vida (12, 13).

Método

Se realiza una revisión bibliográfica de los principales artículos publicados en *PUBMED* y en revistas especializadas en Farmacología, Psicofarmacología y Psiquiatría. Se toman, también, los libros de los autores más jerarquizados sobre el tema bajo tratamiento. La información recogida ha sido categorizada, ordenada y clasificada según los hallazgos más relevantes y mejor documentados.

Síntesis del procesamiento emocional y la respuesta al estrés

Emociones y sentimientos

Las emociones ponen pasión a nuestros actos, refuerzan nuestros recuerdos y gobiernan parte de nuestra vida.

Un estado emocional tiene dos componentes, a saber, uno que, utilizando el cuerpo como su teatro, produce una suma de cambios corporales, mediados por un grupo de respuestas periféricas: autónomas, endócrinas y del sistema motor, donde participan estructuras subcorticales, que serán activadas por el complejo nuclear amigdalino, como el hipotálamo y diferentes núcleos del tronco encefálico. Este componente se denomina emoción propiamente dicha, estado corporal emocional (ECE), o expresión somática de las emociones, y se diferencia del que le sigue, que es el sentimiento o experiencia consciente emocional.

La toma de conciencia de la emoción se produce en segundo término, una vez que diferentes cortezas reciben la suma de los cambios que ocurren en el ECE. Es decir que la "experiencia emocional consciente o sentimiento" se produce por la lectura que las cortezas hacen de lo que le sucede al cuerpo (12, 13, 28).

El procesamiento emocional

La amígdala (estructura con forma de almendra enterrada,

literalmente, en la porción anteromedial de cada lóbulo temporal) desempeña un papel fundamental en el procesamiento emocional y en la respuesta al estrés.

Distinto tipo de información puede llegar a la amígdala como:
 1- las aferencias sensoriales que traen la información del mundo externo, o

2- la información proveniente de señales viscerales y nociceptivas, capaces de desencadenar estados de miedo, ansiedad o depresión.

La información que viaja por vías que utilizan el tálamo como una estación previa puede llegar a la amígdala a través de dos vías separadas: la vías talámicas directa, que por arribar a la amígdala sin pasar por corteza es más rápida; e indirecta, más lenta, ya que previamente la información es llevada y procesada a nivel cortical.

Una vez que la información llega a la amígdala, esta será quien coordine la activación de las áreas encargadas del procesamiento emocional.

Como ya se dijo, un estado emocional tiene dos componentes, el primero es la "expresión" somática de él que se manifiesta en el cuerpo y que va seguido, en segundo término, del sentimiento o "experiencia" emocional consciente que es la toma de conciencia de la emoción.

La información sensorial llega al grupo basolateral de la amígdala y se proyecta luego al núcleo central (CeA), desde donde salen las eferencias recíprocas hacia las estructuras diana.

De esta forma, la amígdala va a coordinar la activación tanto de las áreas que intervienen en la "expresión" somática inconsciente de las emociones (áreas del hipotálamo y núcleos del tronco encefálico), como la de las cortezas que están relacionadas con la "experiencia" emocional consciente (formación del hipocampo, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, la ínsula).

Las vías talámicas directa e indirecta permiten entender

cómo la información puede llegar a la amígdala dando una respuesta somática, antes que tomemos conciencia de lo que ha ocurrido y nos demos cuenta de que tenemos miedo. Así, la evaluación inconsciente de un estímulo que causa temor precederá a la evaluación consciente.

Si se toma como ejemplo la signsintomatología que caracteriza una crisis de angustia, esta consta, al igual que lo que ocurre con otras emociones, de dos componentes: el primero de ellos se manifiesta por la expresión somática (palpitaciones, sudoración, temblores, sensación de ahogo o de atragantarse, opresión torácica, náuseas, mareos), mientras que el otro tiene que ver con la experiencia emocional consciente o sentimiento, donde se ubican los síntomas cognitivos como desrealización, miedo a perder el control o volverse loco, miedo a morir (12, 13, 15, 16, 17, 18, 20).

La interacción gen-entorno como base etiológica de los trastornos de ansiedad y depresivos

Según lo mencionado se podrá comprender que, tanto los factores ambientales como la predisposición genética, desempeñan un papel esencial en el desarrollo de los cuadros depresivos y de ansiedad y, muy probablemente, con diferente peso, en la totalidad de los trastornos psiquiátricos (17, 18, 21, 22, 23, 29, 30, 31, 32).

En este sentido, se debe considerar que desde diversas disciplinas siempre han existido investigadores que intentaron salir de interpretaciones simplificadoras, considerando una policausalidad en la etiología de los diferentes cuadros.

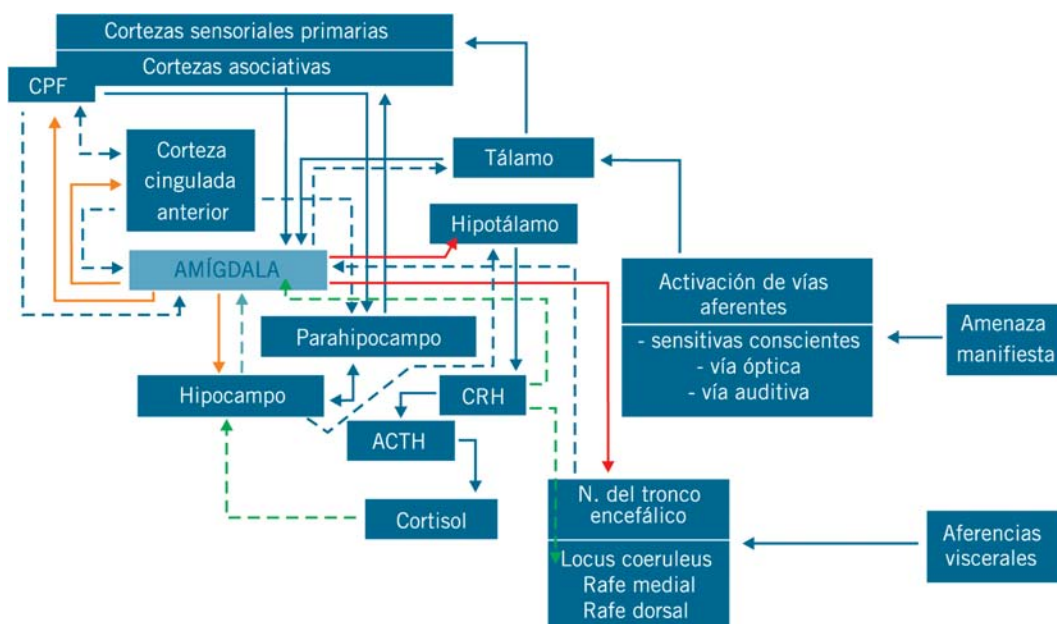
Dentro de este contexto no podemos dejar de remitirnos a las "Series Complementarias" de Sigmund Freud, quien en su obra *Lecciones de Introducción al Psicoanálisis* (1916-1917), describe estas series, en las cuales explica que la constitución hereditaria, más las experiencias infantiles, componen la predisposición a partir de la cual el vivenciar traumático del adulto puede desencadenar la neurosis (33).

FIGURA 1

El procesamiento emocional

Esquema general

Algunas áreas relacionadas con el procesamiento emocional estarían afectadas en la neurobiología de diferentes trastornos de ansiedad y/o del estado de ánimo.



Tomado de Alvano SA. Avatares de la clínica. 2004.

Esta línea de pensamiento tiene vigencia en los científicos más celebres de la actualidad. En una publicación de la serie *Nature*, Charney citando a Petronis y Glazier describe: “Podríamos decir entonces que lo que más se acepta en la actualidad es que muchos genes involucrados, y no uno solo, al interactuar con factores evolutivos y ambientales –tanto los del “día tras día” como otros más profundos–, provoquen modificaciones epigenéticas del ADN. Esto se suma a mecanismos enteramente aleatorios, que pueden conducir finalmente hacia el desarrollo de conductas humanas tanto normales como patológicas” (31).

Por su parte Hen, en otra publicación de la misma serie, señala: “La susceptibilidad a un trastorno (en el decurso de la vida) puede determinarse mediante la influencia combinada de factores genéticos y ambientales durante el inicio del desarrollo”.

Los circuitos emocionales son particularmente vulnerables a esos factores durante los períodos evolutivos tempranos, cuando se elaboran y refinan las conexiones sinápticas y cuando los circuitos cerebrales son altamente plásticos.

En el mismo artículo, Hen demuestra que tanto una buena predisposición genética como un entorno favorable durante el desarrollo facilitan la resiliencia; es decir, la capacidad de recuperación frente a un daño. Sin embargo, esto no ocurre cuando a una mala predisposición genética se le suma un entorno desfavorable (34).

Weaver–Meaney demostraron que un buen cuidado maternal en las ratas durante la primera semana de vida promueve mecanismos epigenéticos a través de los cuales aumenta la expresión de los receptores a glucocorticoides (GR) hipocámpales, lo que lleva a una disminución de la respuesta del eje hipotálamo–pituitario–adrenal (HPA) frente al estrés, con mayor supervivencia celular, sinaptogénesis y performance cognitiva. Estos fenómenos no ocurren con un mal cuidado maternal y pueden ser revertidos si las crías se cruzan y son amamantadas por madres con buen cuidado (22, 35, 36).

En un trabajo reciente Meaney *et al.* demuestran que en humanos los niños abusados alteran la respuesta al estrés del eje HPA y se incrementa el riesgo de suicidio. Los estudios *post mórtem* mostraron diferencias en las víctimas de suicidio, con historia de abuso infantil, en los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los GR a nivel hipocámpal. Estos hallazgos se correlacionan con los resultados previos en ratas, y demuestran que el cuidado parental desempeña un papel central en la regulación epigenética de la expresión de los GR (36).

Zimmermann demuestra que, tanto los eventos adversos de la vida relacionados con pérdidas o separaciones (como muerte y divorcio), como la exposición a un evento traumático, predicen un sustancial incremento en la incidencia de episodios depresivos entre los sujetos con labilidad familiar, pero no en aquellos sin esta labilidad.

Los humanos muestran heterogeneidad en las variaciones individuales de la respuesta al estrés y a la adversidad. De esta manera, los eventos estresantes durante la vida desarrollan solo un riesgo moderado de sufrir depresión (37).

El trastorno por estrés postraumático (PTSD) constituye un ejemplo, al igual que otros trastornos psiquiátricos, en el cual los factores ambientales de riesgo parecen estar modulados por factores genéticos. El trastorno solo emerge en el 10 al 20% de los individuos expuestos al trauma (38).

Así, la predisposición genética puede contribuir a esta heterogeneidad en la respuesta ya sea por una menor capacidad de recuperación luego de sufrir una perturbación (resiliencia), o por cambios adaptativos incorrectos después de la exposición al estrés, como la disminución de la neurogénesis y de la concentración del BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*; Factor neurotrófico derivado del cerebro, en español) en el hipocampo, entre otros (21, 22, 32).

De esta forma, la interacción gen-entorno se encuentra en el centro de la etiología de este tipo de trastornos, y cada una de estas variables es necesaria, concomitantemente con la otra, y raramente suficiente para poder provocar, por sí sola, un desorden determinado (32, 37).

Las variables que entran en juego en la etiología de este tipo de trastorno permiten comprender la importancia del tratamiento conjunto psicofarmacológico y psicoterapéutico. Mientras que la medicación regula los desbalances fisiológicos y neuroplásticos provocados por la interacción gen-entorno, llevando al cerebro a un estado donde la formación de nuevos engramas de aprendizaje y memoria sean posibles, serán los procesos psicoterapéuticos los que permitan que el paciente module los mecanismos que modifican esos engramas, posibilitándose nuevas experiencias vitales, que a su vez refuercen esa modificación. Por su parte, el conocimiento de las modificaciones neurobiológicas subyacentes permite una mayor comprensión del accionar, tanto de las terapias farmacológicas, como el de las psicológicas. Asimismo, diferentes reportes y estudios clínicos diseñados avalan las ventajas del tratamiento combinado (6, 9, 12, 13).

Anormalidades neuroanatómicas y fisiológicas relacionadas con la patogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos

Tal como se ha mencionado, la interacción gen-entorno actúa como causa etiológica para desarrollar cuadros depresivos y/o de ansiedad; es decir, desarrollando la patogenia al facilitar cambios disfuncionales dentro de regiones límbicas altamente interconectadas. Intentaremos abordar las principales fallas en cada una de estas regiones, así como en las conexiones entre ellas (12, 17, 18).

Comenzaremos con las alteraciones en la amígdala, como el área capaz de coordinar a muchas otras relacionadas con el procesamiento emocional. En contraste con las reducciones observadas en la corteza prefrontal y en el hipocampo de los pacientes depresivos, estudios de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) y de tomografía por emisión de positrones (PET) mostraron que la actividad de la amígdala está aumentada en estos pacientes. Estas modificaciones se observan en estados de tristeza transitoria en voluntarios sanos, y se hacen crónicas en pacientes depresivos, pero revierten a niveles normales con los tratamientos exitosos (23, 31, 39, 40).

Distintos estudios demostraron que la amígdala es hipertrófica e hiperactiva en la depresión. El aumento en la actividad de la amígdala se ha relacionado tanto con variaciones genéticas del SERT, como con el estrés crónico. A su vez, este enaltecimiento activa al eje hipotálamo–pituitario–adrenal (HPA) con la consiguiente liberación de CRH. Este, además de dar la respuesta neuroendócrina correspondiente (que si no se apaga contribuirá a dañar el hipocampo), posee efectos directos por los cuales provocará un *feed-back* positivo, principalmente por la activación de los receptores

CRF1, en áreas como la amígdala, entre otras, con aumento del estado de alerta y del estrés. Se produce, así, una sobre-activación del circuito neuronal que controla las emociones, el miedo y la ansiedad, facilitándose tanto expresiones faciales congruentes con los diferentes cuadros emocionales, como la hipertimia, observable en distintos trastornos del estado de ánimo (que será displacentera para la depresión), y el alerta excesivo (*hiperarousal*) (incremento del estado de vigilia) presente en determinados desórdenes de ansiedad (12, 17, 18, 41).

La relación del aumento de la actividad de la amígdala con emociones disfóricas se podría deber a la relación de esta con diferentes tipo de memoria.

Las fallas en el aprendizaje y en la memoria episódica desempeñarán un papel preponderante, tanto en los trastornos depresivos como en los de ansiedad, aunque también pueden intervenir componentes amigdalinos de la memoria emocional, principalmente en algunos cuadros de ansiedad.

En los cuadros depresivos el paciente presentará incapacidad para incorporar nuevos engramas de memoria autobiográfica, capaces de modificar el carácter desagradable de los sucesos vitales previos. Estas fallas en la memoria declarativa se deberían, entre otras variables, a una disminución de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo.

El estrés disminuye la expresión de dos factores neurotróficos, que serían entre otros, fundamentales en la regulación de la neurogénesis. El BDNF, que interviene principalmente en la supervivencia neuronal, por aumentar en el interior de la célula la expresión de la principal proteína antiapoptótica, la Bcl-2, y el VEGF (*Vascular endothelial growth factor*; Factor de crecimiento del endotelio vascular, en español), participa fundamentalmente en los mecanismos de proliferación. La contribución genética también puede influir en alterar la expresión tanto del BDNF y de la Bcl2, como la de los receptores a glucocorticoides, necesarios para la retroalimentación negativa del eje HPA. Todas estas alteraciones van a ser revertidas por el uso de antidepresivos.

Una de las primeras alteraciones que provoca una conducta estresante prolongada a nivel hipocampal es la atrofia y la retracción de las dendritas apicales de las células piramidales, principalmente del área CA3. Este efecto lleva a una reducción del neuropilo (conjunto de axones y dendritas dentro de la materia gris) sin que exista una franca pérdida neuronal, tal como ha sido documentado en estudios *post mórtem* y de neuroimágenes en pacientes que habían sufrido múltiples episodios depresivos. En ellos se observó una disminución del volumen hipocampal (inespecífica para este trastorno). Esta alteración, entonces, sería una consecuencia de estados depresivos repetitivos, a diferencia de lo que ocurriría en el PTSD, como se verá luego, donde la misma presidiría al trastorno (12, 17, 18, 23, 38, 40, 42, 43, 44, 45).

En un reciente trabajo de perspectivas publicado en la revista *Neuron*, en su 20° aniversario (octubre de 2008), Barres analizó las evidencias del papel de las células gliales tanto en el desarrollo, como en la función del cerebro y sus enfermedades.

Sorprendentemente, nuevas evidencias involucran en la depresión una pérdida masiva de oligodendrocitos y mielina dentro del lóbulo temporal.

Al extraer el RNAm de lóbulos temporales humanos y analizar los perfiles genéticos se encontró una disminución de tres

veces en los genes totales de oligodendrocitos. Estos hallazgos se corresponden con estudios histológicos previos y son independientes de tratamientos con antidepresivos. Por su parte, *la pérdida de mielina es la más drástica anomalía que se ha reportado en esta enfermedad* (46, 47).

Estos hechos tendrían un correlato con la tan mencionada disminución de serotonina en el SNC de los depresivos; es de hacer notar que los oligodendrocitos expresan altos niveles de actividad de dopa-decarboxilasa, enzima involucrada en la síntesis de serotonina a través de la decarboxilación del 5-OH-triptofano, lo que indicaría que los bajos niveles de serotonina son un efecto más que una causa de la depresión. Dado el bajo recambio de los oligodendrocitos a lo largo de la vida, la pérdida de mielina no sería fácilmente reemplazada tal como se conoce en las neuronas hipocampales. Si la tasa de nueva generación es aún menor por estrés, esto llevaría a una pérdida sustancial de mielina. Tratamientos que promuevan la generación de nuevos oligodendrocitos podrían ser beneficiosos para el abordaje de la depresión (46, 47, 48).

El hipocampo, conjuntamente con la porción anterior de la corteza cingulada (CCA), la corteza prefrontal (CPF) y la ínsula, entre otras estructuras, interviene en los sentimientos. En estos casos se producirá lo observable en los pacientes depresivos: sentimientos de inutilidad, desamparo, culpa, fatalidad (ver luego tríada de Beck) e ideación suicida (12, 17, 18, 49).

Más allá de su claro papel en la memoria declarativa, el hipocampo es una llave reguladora de muchas otras áreas. Entre ellas, modula las funciones de la corteza prefrontal (CPF) (17, 18, 40).

Un largo cuerpo de estudios *post mórtem* y de neuroimágenes de pacientes depresivos han reportado reducciones en el volumen de la materia gris y la densidad de la glia en la CPF, en forma similar a lo que ocurre en el hipocampo, como consecuencia del estrés crónico. Esta "hipofrontalidad" se observó en diferentes áreas de la CPF. Esta desempeña un papel central en la fisiopatología de muchos trastornos, entre los cuales se encuentran los desórdenes de depresión y ansiedad, así como en la modulación que diferentes terapéuticas pueden desarrollar (17, 18, 40).

Las alteraciones cognitivas en la depresión mayor fueron postuladas como un endofenotipo central. Estas se observan principalmente en dos dominios, por un lado, las fallas en la memoria explícita, para la cual el hipocampo desempeña un papel central; y por otro lado, aquellas que son establecidas como un criterio diagnóstico, como las fallas en la concentración y en la atención, tareas donde está ampliamente involucrada la CPF dorsolateral (CPF DL), al igual que en las tareas ejecutivas y en la memoria de trabajo (*working memory*), aunque en esta última también interviene en menor grado la corteza prefrontal subgenual (13, 31, 40).

A su vez, el hipocampo y la CPF DL funcionan en forma cooperativa, y pueden participar en los déficits mencionados. La sección orbitofrontal (superficie orbital y medial) de la CPF (COF) posee conexiones recíprocas con la amígdala. La existencia de vías inhibitorias de la COF y de las regiones ventromediales (rostral y subgenual) del giro cingulado explica el papel de *dampening* (proceso de atenuar o frenar) de la corteza prefrontal subgenual sobre la amígdala. En particular, el papel de las áreas 24 y 25 de Brodman (corteza cin-

gulado rostral y subgenual) que tienen conexión directa con la amígdala y están afectadas en la depresión.

También, indirectamente la PFCDL, filogenéticamente más nueva, inhibe a la amígdala, a través de la modulación de las cortezas ventrales y mediales (más antiguas filogenéticamente). Todo ello en su conjunto conlleva a una desinhibición con incremento continuo de la actividad amigdalina y aumento de la reactividad emocional. Por su parte, las conexiones inhibitorias de la amígdala que vuelven a la PFC tienden a volver deficitario el control de la emoción.

El depresivo agudo tiene disminuida la función de la CPF, posiblemente a punto de partida de la aumentada reactividad amigdalina.

Estos hechos quedan confirmados por estudios de PET y fMRI en sujetos sometidos a tareas de control ejecutivo como de *working memory*, que son deficientes en la depresión, fenómeno que es aún más marcado en la PFCDL izquierda, según se ha corroborado también en estudios de EEG (13) (27).

El estrés agudo afecta la plasticidad sináptica en la proyección de la amígdala a la corteza prefrontal, en ambos sentidos. Así, la CPF es hipoactiva en la depresión, y la potenciación de las vías excitatorias hacia esta se encuentran disminuidas. Contrariamente, la amígdala es hipertrófica e hiperactiva en la depresión, y los *inputs* hacia esta, provenientes de la CPF, aumentan esta hiperactividad, ya que el estrés puede cambiar los mecanismos habituales de LTD (depresión a largo plazo) a LTP (potenciación a largo plazo) (21, 23).

De esta manera, existe una importante modulación recíproca entre la amígdala, la CPF y el hipocampo, que desempeñará un papel preponderante en la fisiopatología de los cuadros depresivos y de ansiedad. Factores genéticos o del entorno pueden afectar a cualquiera de las tres áreas y la interacción entre ellas, generando las variaciones individuales, y las alteraciones en el procesamiento de la información, que pueden llevar a los síntomas observados en los diferentes trastornos de ansiedad.

Distintos desórdenes de ansiedad fueron asociados con un aumento de la actividad de la amígdala y con una reducción de la neurogénesis hipocámpica (hecho que se ha relacionado con una más rápida respuesta al miedo aprendido). En el PTSD, por ejemplo, se observó tanto un aumento de la respuesta de la amígdala como una disminución del volumen del hipocampo. A través de los trabajos de Gross y colaboradores, en 2004, se postula que, en los pacientes con PTSD, el volumen hipocámpico reducido es un cuadro preexistente que determina la susceptibilidad de sufrir el trastorno. En sentido inverso, se piensa que en la depresión la disminución del volumen del hipocampo sería una consecuencia del desorden, sobre todo cuando es repetitivo, aunque en este trastorno el proceso no está del todo dilucidado.

Estas correlaciones indicarían que tener un hipocampo pequeño aumenta la predisposición hacia el estrés ambiental. A su vez, la reducción de esta área, que se observa en diferentes desórdenes, no se produciría solamente por factores genéticos, sino también estará influida por variables ambientales.

También la inhabilidad de la CPFm en regular la respuesta amigdalina puede facilitar la aparición de cuadros de ansiedad (13, 38).

Investigaciones realizadas con seres humanos y con roedores demuestran que los sistemas neurales que almacenan recuerdos inconscientes, implícitos, con carga emotiva, son diferentes de los que generan los recuerdos de sentimientos conscientes y explícitos.

La lesión selectiva de la amígdala impide que un estímulo con carga emotiva suscite una respuesta emocional sin afectar la memoria explícita. Por su lado, las lesiones del hipocampo, el parahipocampo y/o las cortezas de asociación producen una alteración clara de la memoria declarativa, consciente. En el ejemplo anterior afectará la capacidad de recordar el contexto en que se produjo el estímulo.

Así, mientras que un área interviene en la memoria del hecho aversivo (hipocampo), la otra desempeña un papel central en la experiencia productora del miedo (amígdala).

La amígdala, entonces, ejercería un papel fundamental en ciertos tipos de memoria implícita (no declarativa), interviniendo en los recuerdos vinculados al temor, los que puede conservar toda la vida, y en el procesamiento inconsciente de los indicios del miedo (12, 15, 16).

La amígdala desempeña un papel central tanto en el temor innato, como en el temor aprendido, que es, según demuestran los trabajos del Premio Nobel Eric Kandel, un componente crucial del pánico, del trastorno por estrés post-traumático (PTSD), de las fobias y de otras formas de ansiedad, como se verá en la segunda parte de este trabajo (15) (16).

Pero la amígdala no es la única área implicada en el miedo condicionado; ya que cuando recibe un estímulo emocional su respuesta es regulada tanto por la CPF medial (CPFm), como por el hipocampo. El hipocampo está involucrado en el procesamiento de la situación o contexto que despierta miedo, y brinda, así, la información que determina que la respuesta sea diferente frente a una situación de miedo real o imaginaria.

La CPFm, por su parte, es central en regular el grado por el cual la amígdala expresa la respuesta al miedo; es decir que la misma ajusta la reacción de miedo en respuesta a la condición de cambio ambiental, e interviene también en su extinción (el proceso por el cual un estímulo condicionado pierde su propiedad de despertar miedo cuando no predice un daño durante un largo periodo). Los estudios de Liz Phelps confirmaron el papel del hipocampo humano en el procesamiento contextual del estímulo de miedo; mientras que los trabajos de Le Doux ha demostrado que la activación de la CPFm humana puede estar alterada durante la extinción del mismo (13, 38).

Por su parte la "fatalidad", observable durante los cuadros depresivos, sería el resultado de la incapacidad de modificar la visión negativa que han dejado vivencias previas adversas. Beck, quien si bien provenía del psicoanálisis fue uno de los precursores de la terapia cognitiva, postuló que el estado de ánimo depresivo es una consecuencia de la alteración cognitiva que describió en una tríada formada por la visión negativa o fatídica del paciente depresivo sobre sí mismo, sobre el entorno y sobre el futuro.

Estudios neuroimagenológicos (PET y fMRI) permitieron demostrar que los aspectos emocionales de la depresión sobre los cuales actuaría la CBT, en particular el "pensamiento negativo repetitivo" se asocia con:

- Actividad límbica incrementada.

- Actividad disminuida en la PFC.

Las proyecciones amigdalinas a estructuras corticales y sub-corticales como el hipocampo intervienen en la creación y el mantenimiento de las asociaciones emocionales de la memoria. El incremento de su actividad guarda relación con los aumentos en el pensamiento negativo repetitivo (incremento de la actividad amigdalina no-modulada) (12, 17, 18, 27, 49).

Este circuito neuronal desempeña un papel central en el accionar de diferentes psicoterapias, como se verá en la segunda parte de este trabajo.

La hipofuncionalidad del lado izquierdo de la corteza cingulada subgenual, con la consiguiente falta de inhibición amigdalina, fue relacionada con un incremento tanto en el alerta simpático como en las respuestas del eje HPA ante el estrés, tal como se observa en determinados cuadros depresivos. La mujer demuestra mayor respuesta al estrés que el hombre, lo que guarda relación directa con la mayor incidencia de la depresión en la mujer (17, 18).

La desregulación neuroendócrina en la depresión atípica sería diferente de la que ocurre en el patrón melancólico. Mientras que en este último existe una hiperfunción del eje HPA y de la función noradrenérgica (mediado por el CRH), en la depresión atípica se describió lo contrario.

Por otro lado, las alteraciones neuroendócrinas descritas en el PTSD, también serían distintas de aquellas observadas en la depresión. En el PTSD se sugiere un aumento de la activación simpática y central mediada por CRH con un incremento del *feed-back* negativo por cortisol, con la consiguiente disminución del mismo.

Los glucocorticoides pueden modular diferentes mecanismos orgánicos (entre ellos los de aprendizaje y memoria), y se requieren oscilaciones fisiológicas para su normal funcionamiento. En el PTSD posiblemente la alta activación simpática en conjunto con los bajos niveles de cortisol faciliten una sobreconsolidación de la memoria en el momento del trauma. Por su parte, la alteración hipocampal anteriormente mencionada, limita la flexibilidad cognitiva haciendo más dificultoso contextualizar y reinterpretar la experiencia del trauma, y alterando de esta manera la recuperación, aun en ausencia de la vivencia traumática (38, 50).

Tanto la CPF como el hipocampo interactúan con la vía mesolímbica relacionada con la gratificación y la motivación. A este nivel el estrés puede aumentar la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral (ATV) hacia el núcleo accumbens (Nac). Sin embargo, el estrés crónico puede causar una adaptación de larga duración en esta vía, que puede contribuir a la desregulación observada en la depresión (Nestler, 2006). Se produce, así, una activación atenuada del Nac en respuesta a estímulos novedosos, que cursa con anhedonia. Este efecto es mediatizado, en parte, por la liberación de BDNF, actividad dependiente, dentro de las neuronas del Nac. De esta manera, en este nivel el BDNF sería sintetizado en la glía, inducido por el estrés y pro depresivo, y podría participar también en la vulnerabilidad para desarrollar evitación social.

Por otro lado, se hipotetizó que una proyección excitatoria indirecta del hipocampo al ATV es crítica para coordinar la frecuencia de disparo de las células dopaminérgicas del ATV en respuesta a estímulos novedosos. Las fallas en la función hipocampal, antes descritas, pueden facilitar la reducción

del tono dopaminérgico a este nivel y contribuir a la anhedonia. Por su parte, los síntomas neurovegetativos de la depresión, como las alteraciones del ritmo circadiano, el aumento (o la disminución) del sueño y del apetito, o la disminución del interés sexual, fueron relacionados con alteraciones del hipotálamo.

Diferentes trabajos demuestran que el estado metabólico influye fuertemente en el humor y la motivación. Neuronas que contienen la hormona concentradora de melanina (MCH) se encuentran en proyecciones que van del hipotálamo lateral a distintas regiones límbicas, incluyendo el Nac, y proveen una importante señal orexinérgica. Una disminución global, o dentro del Nac, de MCH produce efecto antidepressivo. En contraste con este efecto prodepresivo otros péptidos, estimulantes del apetito, tales como la orexina y la ghrelina, pueden ejercer una función antidepressiva, sobre todo en condiciones de baja ingesta calórica.

Además de modular otras áreas, el hipocampo también regula la respuesta frente al estrés del eje HPA, a través de su proyección al hipotálamo, que provee una importante fuente de modulación negativa, como ya se ha dicho. De esta manera, la disfunción hipocampal puede contribuir a la desregulación de la respuesta al estrés observada durante la depresión.

Finalmente, se debe tener presente que la mayoría de los circuitos prosencefálicos antes mencionados, son significativamente modulados por las proyecciones monoaminérgicas del mesencéfalo y los núcleos del tronco encefálico: dopamina proveniente del ATV, serotonina del núcleo dorsal del rafe, localizado en la sustancia gris periacueductal, y noradrenalina del locus coeruleus (17, 18, 25, 31, 40, 52).

Conclusión

En la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad, diferentes porciones de la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, entre otras áreas, desempeñarían un papel central (13, 27, 38).

La terapia conductual, incluyendo lo cognitivo conductual (CBT), opera por aumentar (*bolstering*) la función de la CPF, y facilitar los mecanismos de extinción, mientras que los antidepressivos, muchos de los cuales tienen eficacia demostrada tanto en los trastornos depresivos como en los de ansiedad, actúan más directamente sobre el hipocampo y la amígdala. En cambio, las benzodiazepinas, que son utilizadas principalmente en los trastornos de ansiedad, tienen un importante efecto amigdalino. Así, los distintos tratamientos terminarían en el mismo estado final común, con la normalización fisiológica y neuroplástica de estas áreas, entre otras. Sin embargo, las diferencias en los efectos a corto plazo serían cruciales para comprender por qué la CBT produce un mayor efecto sostenido en el tiempo que los antidepressivos, y éstos que las benzodiazepinas.

Por su parte, los circuitos y mecanismos modulados tampoco tendrían la misma preponderancia en las diferentes tipos de terapias. Si bien en este sentido no se puede hacer una división estricta, ya que diferentes áreas y procesos estarían involucrados en distintas clases de psicoterapias. La CBT es menos dependiente de la toma de conciencia, involucrando principalmente el aprendizaje implícito, los mecanismos de extinción y los sistemas neurales implicados en estos procesos. Por su parte, en la terapia psicoanalítica, que presenta menor cantidad de trabajos clínicos, desempeñarían un

papel central la *working memory*, la memoria declarativa (especialmente la episódica), los procesos de reconsolidación, y las áreas y los circuitos relacionados con los mis-

mos. Si bien en este tipo de psicoterapia también se modificaría, aunque más lentamente, el aprendizaje implícito (12, 13, 15, 16, 27).

Referencias bibliográficas

1. Brent D et al. Switching to another SSRI or to Venlafaxine with or without cognitive behavioural therapy for adolescents with SSRI-resistant depression. *JAMA*, 2008; 299:8 901-913.
2. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medications versus cognitive behaviour therapy for severely depressed outpatients: meta-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry*, 1999; 156:7 1007-1013.
3. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62:417-422.
4. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62:409-416.
5. Cuijpers P, Van Straten A, Warmerdam MA, Anderson G. Psychotherapy versus the combinations of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depression and anxiety*, 2009; 26: 279-288.
6. Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Thase ME, Warden D, Niederehe G, Friedman ES, Biggs MM, Sackeim HA, Shores-Wilson K, McGrath PJ, Lavori PW, Miyahara S, Rush AJ. Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2007; 164(5):753-60.
7. Frank E, Novick D, Kupfer DJ. Antidepressants and psychotherapy: a clinical research review. *The Journal of lifelong learning in psychiatry*, 2006 Vol IV, No.4 581- 588.
8. Jarret RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver P. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, vol 58: 381-388.
9. Thase ME, et al. Cognitive versus medication in augmentation and switch strategies as a second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2007; 164:739-752.
10. Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ, Swartz HA, Pilkonis PA, Houck PR, Rucci P, Novick DM, Grochocinski VJ, Stapf DM. Randomized trial of weekly, twice-monthly and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. *The Journal of lifelong learning in psychiatry*, 2008 Vol VI, No.1 120- 127.
11. Wijeratne C, Sachdev P. Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry*, 2008; 42 (9): 751-62.
12. Alvano SA. Perspectiva Neurocientífica. En *Mediciniencia S.A ed. Avatares de la Clínica*. Buenos Aires: Masson Doyma, 2004; 25-123.
13. LeDoux J. *Synaptic Self: How the brains become who we are*. New York: Viking Penguin, 2002.
14. Gazzaniga MS. *El pasado de la mente*. Barcelona: Andrés Bello Ed, 1998.
15. Kandel ER. *Psychiatry, psychoanalysis, and the new biology of mind*. 1° Ed. American Psychiatric Publishing, 2005.
16. Kandel ER. *En búsqueda de la memoria: el nacimiento de una nueva ciencia de la mente*. 1° Ed. Kats Editores, 2007.
17. Alvano SA. Etiopatogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos: Áreas relacionadas y factores involucrados. (primera parte) *Psicofarmacología*, 2006; 6 (39): 9-15.
18. Alvano SA. Etiopatogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos. Áreas relacionadas y factores involucrados (segunda parte) *Psicofarmacología*, 2006; 6 (40): 7- 14.
19. Alvano SA. El procesamiento agudo de las emociones: El miedo y la ansiedad. Nuevas líneas de investigación de fármacos ansiolíticos. *Psicofarmacología*, 2001; 11:5-11.
20. Iversen S, Kupfermann I, Kandel ER. Estados emocionales y sentimientos. En: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM, editores. *Principios de Neurociencia*. 4° ed. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España, SAU, 2001. p. 982-97.
21. McClung CA, Nestler E. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 2007; 1-15.
22. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler E. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neurosci*, 2007; 8: 355-367.
23. Pittenger C, Duman R. Stress, depression and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 2008; 33: 88-109.
24. McEwen B. *The end of stress as we know it*. 2 ed. Washington DC: Joseph Henry Press, 2003.
25. Berton O, Nestle E J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006;7(2):137-151
26. Ghaemi N. *Mood disorders*. 2da Ed. Lippincott. Williams & Wilkins, 2008
27. DeRubeis et al. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008; 9: 788-796.
28. Damasio A. *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness*. 1 ed. United States: Harcourt, Inc., 2000.
29. Green TA, Alibhai IN, Roybal CN, Winstanley CA, Theobald DE, Birnbaum SG, Graham AR, Unterberg S, Graham DL, Vialou V, Bass CE, Terwilliger EF, Bardo MT, Nestler EJ. Environmental enrichment produces a behavioural phenotype mediated by low cyclic adenosine monophosphate response element binding (CREB) activity in the nucleus accumbens. *Biol Psychiatry*, 2009 Aug 25.
30. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry*, 2009 1; 65(3):191-7.
31. Hasler G, Drevets W, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004;29(10):1766-1781.
32. Kendler KS. "A gene for..." The nature of gene action in psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 2005 162(7):1243-1252.
33. Sigmund Freud. *Lecciones de introducción al psicoanálisis*. Obras completas de Sigmund Freud. 1er Ed. Amorrortu; 1978.
34. Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci*, 2004; 5(7):545-51.
35. Weaver IC, Meaney MJ, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006 Feb 28; 103(9):3480-5.
36. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 2009 Mar; 12(3):241-3.
37. Zimmermann P, et al. The interplay of familial depression liability and adverse events in predicting the first onset of depression during a 10-year follow-up. *Biol Psychiatry*, 2008; 63: 406-414.
38. Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron Review*, 2007; 56: 19-32.
39. Keller J, et al. Hippocampal and amygdala volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2008; 165:7 872-880.
40. Krishnan V, Nestler E. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008; 455:16 894-902.
41. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Molecular Psychiatry*, 2008; 13:131-146.
42. Eberhard Fuchs. Neurogenesis in the adult brain: is there an association with mental disorders?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2007; 257:247-249.
43. Cunningham KA, Watson CS. Cell cycle regulation, neurogenesis, and depression. *PNAS*, 2008; 105:7 2259-2260.
44. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neurosci*, 2007;1089-1093.
45. Wang J, Dranovsky A, Hen R. The when and where of BDNF and the antidepressant response. *Biol Psychiatry*, 2008; 63:640-641.
46. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron*, 2008 Nov 6;60(3):430-40.
47. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2005 Mar;10(3):309-22.
48. Cahoy JL, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JD, Christopherson KS, Xing Y, Lubischer JL, Krieg PA, Krupenko SA, Thompson WJ, Barres BA. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci*, 2008 Jan 2;28(1):264-78.
49. Aaron T, Beck. The evolution of the cognitive Model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*, 2008; 165:8 969-977.
50. Ravindran AV, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Stress, coping, uplifts, and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. *J Affect Disord*, 2002 Sep;71(1-3):121-30.
51. Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychiatric [corrected] disorders. *Eur J Pharmacol*, 2008 Apr 7;583(2-3):358-64. Epub 2008 Jan 19.
52. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel Drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33: 2080-2092.