

CONTRIBUTOS NEUROPSICOLÓGICOS PARA A INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA NAS PERTURBAÇÕES DE HUMOR

(2002)



Sérgio Fabela

Licenciado em Psicologia. Pós-graduado em Psicoterapia e Orientação Vocacional.
Investigador em Ciências Sociais e Humanas

Email:

sergiofabela@iol.pt

RESUMO

Nos últimos dez anos sintetizou-se uma grande quantidade de informação sobre as bases biológicas de diversas perturbações mentais. Os resultados mais consistentes derivam de estudos de pacientes diagnosticados de depressão major submetidos a diversos marcadores biológicos disponíveis. A maior dificuldade neste campo de investigação tem sido a selecção da amostra de pacientes, mais do que o desenho de metodologias de investigação específicas. Com efeito, a maioria dos exames neurobiológicos (por exemplo, neuroendócrinos, electroencefalográficos, entre outros) encontram-se disponíveis neste domínio de investigação. Algumas provas recentes elaboraram-se a partir do suposto mecanismo de acção dos antidepressivos no tecido cerebral. Actualmente, o substrato biológico de certas formas de depressão encontra-se sob confirmação mediante estudos de genética molecular e técnicas de neuroimagem.

Num primeiro momento, são analisados os diferentes referenciais teóricos que organizam o conhecimento actual sobre o funcionamento neuropsicológico e a depressão.

Num segundo momento procede-se à sistematização das perturbações da neurotransmissão.

Num terceiro momento, são analisados os aspectos neurobiológicos da psicoterapia, explicitando-se os diferentes modelos de intervenção psicológica e as diferenças na fisiologia cerebral.

Palavras-chave: Perturbações de Humor, Neuropsicologia, Psicoterapia

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos dez anos sintetizou-se uma grande quantidade de informação sobre as bases biológicas de diversas perturbações mentais. Os resultados mais consistentes derivam de estudos de pacientes diagnosticados de depressão major submetidos a diversos marcadores biológicos disponíveis. A maior dificuldade neste campo de investigação tem sido a selecção da amostra de pacientes, mais do que o desenho de métodos biológicos específicos. Com efeito, a maioria dos exames neurobiológicos (por exemplo, neuroendócrinos, electroencefalográficos, entre outros) já estavam disponíveis em medicina. Algumas provas recentes elaboraram-se a partir do suposto mecanismo de acção dos anti-depressivos no tecido cerebral. Finalmente, o substrato biológico de certas formas de depressão está sob confirmação mediante estudos de genética molecular e técnicas de neuroimagem.

Se bem que a maioria dos estudos biológicos pareçam demonstrar a existência de uma ou várias alterações nos quadros depressivos, estas alterações encontram-se em maior ou menor medida, em diversas doenças neuropsiquiátricas (por exemplo, Parkinson, Alzheimer, etc.) Este aspecto, longe de refutar as teorias biológicas das perturbações afectivas, reforça-as em muitos sentidos. Assim, por um lado, aproxima o heterogéneo grupo de depressivos a outros grupos de pacientes cujos transtornos se correlacionam inequivocamente com alterações cerebrais. Em segundo lugar, reforça determinadas metodologias terapêuticas (por exemplo farmacológicas, terapia electroconvulsiva, psicocirurgia, etc.) uma vez que minimiza outros tratamentos que se propuseram sem um controle adequado da sua eficácia. Por último, os dados biológicos em pacientes depressivos impõem à actual psicopatologia a necessidade de integrar, não sem esforço, as teorias e sugestões de alguns autores clássicos ao conhecimento biológico de entidades emergentes a partir de uma perturbação dos sistemas de neurotransmissão.

2. FUNCIONAMENTO NEUROPSICOLÓGICO E DEPRESSÃO

A depressão clínica focaliza-se num conjunto de sintomas de desespero, sentido de culpa, esgotamento, ansiedade, lentidão psicomotora e ideação suicida. Um em cada sete pacientes gravemente afectados leva a cabo a sua intenção de suicídio. No extremo a depressão pode diminuir a força vital ao ponto de levar o sujeito a sentir-se aliviado pela ideia da morte.

Será que o nosso gosto pela vida e em última instância a nossa crença de estarmos vivos, possui fundamento na química e na estrutura do nosso cérebro? Há algumas décadas atrás a pergunta poderia afigurar-se pouco relevante, mas actualmente os avanços ao nível dos

antidepressivos têm favorecido - em conjugação com outras terapêuticas- a emergência de estratégias eficazes no tratamento da depressão. Assim, parece não restarem dúvidas sobre a correlação entre a actividade cerebral e os estados de ânimo, residindo agora a questão nas suas múltiplas inter-relações com os factores desenvolvimentais do sistema humano.

A depressão é mais do que um simples estado de ânimo: acarreta sintomas físicos como a fadiga, dor, perturbações do sono e do apetite. Afecta a memória e produz alterações ao nível da natureza e intensidade do pensamento. Adicionalmente, poderão emergir sintomas de ansiedade, medo e agitação. Uma pessoa deprimida, de uma forma geral, sente-se culpada, construindo percepções de autodepreciação, e sentimentos de rejeição. A vida parece não ter sentido e o campo fenomenológico é objecto de um estreitamento ao nível do significado. A partitura da música preferida ou a pintura de colecção, por exemplo, deixam de ser percebidas como significativas, resumindo-se a uma sequência de notas ou traços sem qualquer abstracção simbólica.

As depressões graves não são uma perturbação unidimensional, mas antes o conjunto de diversos estados distintos, cada um dos quais está associado a fenómenos neurofisiológicos diferenciados. O quadro total ainda não é globalmente conhecido, mas as novas técnicas de neuroimagem, e electroencefalografia têm decisivamente contribuído para a sua visão panorâmica.

Os cérebros das pessoas deprimidas estão, de uma forma geral, muito menos activos de que o que seria expectável nos padrões de uma pessoa sem depressão. É provável que este facto esteja correlacionado com a sensação de letargia e redução do limiar de excitação.

As experiências desenvolvidas pelos investigadores do Departamento de Neurologia da Wellcome de Londres, permitiram colocar em evidência que as pessoas com depressão apresentam um padrão de actividade cerebral semelhante aos dos sintomas negativos da esquizofrenia. Tanto nos estados depressivos como nos estados negativos da esquizofrenia, foi identificada uma diminuição significativa da actividade do lobo frontal. A área mais afectada é precisamente a que é responsável pela generatividade ao nível das acções voluntárias, área julgada responsável pela percepção de controlo sobre as suas decisões, associada ao comportamento voluntário, sendo que é igualmente esta mesma região do mapa cerebral que se encontra inactiva nos pacientes com o delírio de Cotard.

Entre outras áreas hipoactivadas nos pacientes depressivos figuram partes do lobos parietais e temporais superiores que se relacionam com os processos de atenção; em particular com o prestar atenção aos estímulos do mundo exterior. Isto sugere que o cérebro deprimido está «direccionado para dentro», sobre-dependente dos seus próprios pensamentos em detrimento dos fenómenos do mundo exterior. Este facto permite sustentar do ponto de vista neurofisiológico a vivência subdimensionada dos clientes com depressão face a estímulos externos, concomitantemente a um sobreprocessamento de uma fenomenologia intrapessoal.

Outra área com uma actividade notavelmente diminuída, encontrada por Wayne Drevets e colaboradores da Escola de Medicina de Washington, está localizada com precisão na parte mais anterior do cérebro, ao longo do limite inferior interno da cisura central, que vai desde a parte posterior até à parte anterior do cérebro. Esta zona é mais antiga em termos evolutivos do que a área da superfície exterior do cérebro e está inscrita nas estruturas límbicas mediante densas conexões neuronais. Situa-se, desta forma, no extremo receptivo de uma multiplicidade de vias tanto ascendentes, desde o cérebro inconsciente, como descendentes desde as áreas corticais que processam os pensamentos. Uma grande quantidade de tráfego passa por estas vias: as necessidades, os desejos, as memórias tácitas - provenientes das zonas anteriores; os planos, ideias e fantasias que chegam das estruturas mais acima.

A estrutura de córtex cingular, pelo lugar que ocupa, parece desempenhar um papel privilegiado relativamente aos mecanismos cerebrais de controlo emocional. A elevada actividade nesta área está associada com a mania, um estado de excesso de excitação, de euforia, sobre-confiança, isto é, o oposto do estado depressivo. Uma das especificidades da mania reside na construção de um sentido exagerado de significação. Os pacientes num estado avançado atribuem significado e intencionalidade em cada pequeno aspecto do quotidiano, sendo que muitas vezes associam de forma causal um conjunto de eventos singulares, procedendo a um enquadramento global e místico. A sensação de inter-relação e de significação também constitui um dos aspectos da Paranóia. A paranóia é um dos sintomas de certos tipos de esquizofrenia, que por sua vez se encontra associada a variações da dopamina, o neurotransmissor que activa o córtex prefrontal. A anomalia prefrontal na depressão coincide, deste modo, com outros resultados.

Apesar do cérebro das pessoas com depressão evidenciar uma diminuição significativa da actividade, existem áreas específicas sobreactivas. Uma destas áreas zona periférica exterior do lobo prefrontal. Michael Posner e Marcus Raichle, igualmente da Escola de Medicina da Universidade de Washington, descobriram que esta área encontra-se activa em pessoas sem qualquer patologia durante testes de memória, o que implica obter dados da memória a longo prazo. Da mesma forma esta zona é activada quando se solicita às pessoas sem depressão que pensem em experiências tristes da sua história de vida, o que permite hipotetizar - de forma consistente- que o seu papel consiste na manutenção da memória a longo prazo no consciente. Outra área é a amígdala que parece ser responsável pelas sensações negativas. Uma terceira zona é a metade superior do Tálamo, que se sabe desempenha um papel de estimulação da amígdala. A quarta área é a córtex cingular anterior. O córtex cingular anterior activa-se quando nos concentramos em algo, e está especialmente mais activo quando registamos eventos que se geram dentro no nosso sistema - como a dor - do que comparativamente quando os eventos são provenientes do mundo exterior.

Estas áreas encontram-se todas ligadas por redes neuronais, de tal forma que quando se activa uma, as outras também são estimuladas. Posner hipotetizou que a depressão se encontra

relacionada com a activação de um circuito, no qual a amígdala alimenta a consciência com sensações negativas, o lobo prefrontal responde emitindo memórias de longa duração de natureza igualmente negativa, o córtex cingular anterior associa-se a estas estruturas - impedindo assim que a atenção se focalize em experiências mais positivas -, e o tálamo mantém todo o circuito em actividade intensa.

A acção do córtex cingular anterior, ao fixar a atenção em memórias negativas, explica porque as estratégias comuns não funcionam. A falta de activação no córtex prefrontal genicular (ao qual se chamou de centro de controlo emocional) explica a falta de actividade ao nível da construção de significado, bem como o estado de humor depressivo associado. A participação da amígdala explica porque é que se sente tantas vezes tristeza sem nenhum fundamento aparente. A amígdala não transmite conceitos: simplesmente gera sentimentos emocionais. Também explica porque é que os fármacos que elevam os níveis de neurotransmissores têm êxito: activam as áreas que deveriam estar activadas e desactivam aquelas que não deveriam estar.

As investigações baseadas nas técnicas de neuroimagem realizadas por Posner e Raichle - em combinação com outros estudos - também contribuem para a explicação da emergência da depressão perante situações adversas ao longo do ciclo de vida (depressão reactiva) ou surgir sem causa aparente. O estudo de Drevet em pacientes com depressão endógena sugere que o córtex prefrontal genicular é mais pequeno em pessoas inscritas em famílias com elevada taxa de depressão endógena. Esta perturbação arquitetónica poderá estar na causa da diminuição de sensações e emoções positivas nestas pessoas. O que esta interpretação não chega a explicar é porque é que o cérebro está modelado de maneira a que o circuito neuronal que gera a depressão se desencadeia tão facilmente. Poderia hipotetizar-se que as consequências de uma tal disposição - que incluem o afastamento de situações de interacção social, e uma elevada incidência de comportamentos de suicídio - deveria ter sido eliminada há muito tempo, através da evolução e da modificabilidade adaptativa da informação genética.

Neste contexto, cabe conceder à depressão um padrão funcional que, num determinado ponto da evolução, tenha representado um importante valor adaptativo de sobrevivência. O estudo de comportamentos em animais confrontados com situações ameaçadoras para as quais não têm meios para as ultrapassar, pode-se observar alguns mecanismos semelhantes ao da depressão. Existem animais selvagens que são normalmente dominantes mas, no entanto, podem tornar-se inactivos e apáticos quando desafiados com êxito ou um adversário mais forte. Nestes casos a depressão pode ajudar o animal a sobreviver, economizando energia, ou forçando-o a retirar de uma situação, na qual se encontra em inferioridade e, portanto em perigo. Este mecanismo poderia explicar porque é que actualmente as depressões são, de uma forma geral, desencadeadas por eventos que colocam em causa a confiança, segurança e identidade dos sistemas pessoais - o equivalente humano ao do animal que perde o controlo sobre as próprias circunstâncias ambientais.

Mas no mundo de hoje a depressão raramente nos ajuda quando confrontados com uma situação desfavorável ou enfrentamos um desafio ameaçador. Normalmente, a depressão favorece que as estratégias pessoais utilizadas no confronto com a situação interna ou externa não sejam construtivas e adaptativas. Se alguma vez foi um mecanismo de sobrevivência, hoje parece não ter qualquer valor generativo.

2.1 A Anatomia da Alegria

A felicidade é uma das múltiplas dimensões possíveis do estado da mente e a sua fenomenologia alicerça-se nos seguintes vectores:

- a) prazer físico;
- b) ausência de emoções negativas
- c) a significação

O prazer resulta de um fluxo de dopamina, podendo ser despoletado através de uma simples excitação sensorial ou sexual ou através de uma via muito mais complexa – a visão de uma pessoa significativa, por exemplo. No entanto, este estado confina-se apenas ao tempo durante o qual fluem os neurotransmissores.

A gestão das emoções negativas é essencial para o equilíbrio pessoal, na medida em que permite, dinamizar homeostaticamente a emergência de sentimentos de medo intenso, a apatia, a tristeza e a conseqüente redução do prazer.

A amígdala, sendo responsável por gerar emoções negativas, faz com que seja condição crítica para o equilíbrio do sistema pessoal, que esta parte do sistema límbico esteja em regulação dinâmica no sentido de evitar que as emoções negativas se propaguem no cérebro. Uma forte concentração em tarefas mentais isentas de emoção inibe a amígdala. Este é o motivo pelo qual o senso comum diz que o manter-se ocupado é uma fonte de felicidade.

O prazer e a ausência de dor não bastam, contudo, para gerar uma sensação de bem estar holístico. Para isso é necessária a actividade na área ventromedial do córtex prefrontal, uma das áreas que inibe a depressão. O córtex ventromedial gera uma sensação de coerência sem a qual o mundo fenomenológico parece não ter sentido, sendo interpretado de forma fragmentada. O excesso de actividade nesta área associa-se com os sintomas de mania.

O hemisfério direito parece ser mais sensível a emoções negativas, apesar da actividade elevada no hemisfério esquerdo se associar ao conceito de sentimento.

2.2. Emoções: O Iceberg do Cérebro

Não existe nenhum dispositivo para as emoções no cérebro, assim como nenhum sistema específico dedicado a esta função. Para entender os fenómenos denominados emoções é desejável focalizarmo-nos nos seus diferentes padrões.

Todos os sistemas evoluíram no sentido de resolver diferentes problemas com que os animais se confrontaram ao longo da sua evolução, sendo que cada um destes sistemas possui um base neurológica separada. O sistema que é utilizado para nos defendermos do perigo é distinto daquele que utilizamos para nos reproduzir, assim como as sensações que emergem perante a activação destes dois sistemas - medo e prazer sexual não têm uma origem comum.

Os sistemas cerebrais que geram condutas emocionais têm raízes profundas no nosso passado evolutivo. Todos os animais, incluindo os seres humanos, têm que efectuar determinadas actividades para sobreviver - comer, defender-se, reproduzir-se, entre outras. As respostas emocionais geram-se na maioria das vezes de forma inconsciente. As emoções inconscientes são de certa forma como um sonho - o sistema que detecta o perigo, por exemplo, constitui o mecanismo fundamental do medo - e a sensação e a conduta que provocam são respostas superficiais mobilizadas pelo mecanismo inicial, o que não significa que as sensações não sejam importantes, embora tenhamos que aprofundar a investigação para compreender os seus mecanismos. Apesar de, fenomenologicamente, tentarmos manipulá-las - comendo alimentos percebidos como apetitosos, bebendo álcool e tomando drogas - tudo o que fazemos é utilizar o mundo externo no sentido de activar emoções específicas; não podemos controlar as nossas reacções emocionais directamente. O nosso controlo sobre as reacções emocionais é limitado, pois a construção do cérebro neste ponto da evolução favorece as emoções: as conexões desde os sistemas emocionais até aos cognitivos são mais fortes do que aquelas que vão no sentido oposto.

2.3 Diferenciação Hemisférica

Por vezes podem acontecer que um dos hemisférios actue unilateralmente, processando a maioria da informação que dá entrada. O Corpo Caloso pode dinamizar o fluxo de enormes quantidades de informação de um hemisfério para o outro em apenas alguns milisegundos. No entanto, poderão ocorrer interrupções, durante as quais a informação se atrase num dos hemisférios durante alguns milisegundos. Constata-se, igualmente, que determinada natureza de dados é privilegiada por um hemisfério em detrimento do outro.

Esta diferenciação relativamente ao processamento da informação é vivenciada no quotidiano de forma tácita. Os comentários estranhos que escapam, as sensações que por vezes se

afiguram difíceis de explicar, os equívocos triviais como confundir um objecto com outro, consideram-se tradicionalmente um sinal de conflitos internos mais profundos. No entanto, muitos destes fenómenos podem ser causados por uma comunicação inter-hemisférica deficitária ou incompleta. Os sintomas que poderão constituir sinal de alerta para o sujeito poderão ser tão simples como «há algo naquela pessoa que eu não gosto, mas não sei muito bem o que é...». Outro exemplo poderá ser «sei que o que se passou foi horrível mas não sei muito bem porquê...». No primeiro caso o hemisfério direito do indivíduo poderá ter processado a globalidade da informação fazendo com que o hemisfério esquerdo apenas tenha acedido de forma muito superficial. No segundo caso o hemisfério esquerdo reconheceu algo, mas o hemisfério direito não efectuou o processamento efectivo da informação.

Não entender uma determinada sensação não significa que não se despolette uma acção intencional na tentativa de produzir significado. O sujeito humano vê-se confrontado quotidianamente com milhões de estímulos e no entanto só uma pequena parte é registada. O resto da informação é fugazmente processada, não deixando na maioria das vezes nenhum tipo de registo estrutural. É possível que alguns destes estímulos possam constituir elementos sensoriais suficientemente fortes para produzir uma resposta emocional momentânea no hemisfério direito, mas não suficientemente importantes para gerar percepção consciente no hemisfério esquerdo. Este tipo de estímulos semipercebidos podem ser responsáveis pelas mudanças bruscas de humor, bem como alguns sintomas repentinos de melancolia que a maioria dos indivíduos poderão sentir ao longo do seu ciclo de vida. As subtis alterações no estado de ânimo poderão estar correlacionadas com uma diminuição da actividade do hemisfério esquerdo, durante a qual, este restringe a emissão de respostas inibitórias para o hemisfério direito. Este facto, pode parcialmente explicar porque é que quando os sujeitos se confrontam com tarefas que estimulam a actividade do hemisfério esquerdo - tais como a leitura, diálogo ou a escrita - experienciam uma redução da ansiedade, bem como dos sintomas de depressão. Do mesmo modo, as sensações de angústia podem diminuir quando uma intensa actividade do hemisfério esquerdo inibe a resposta emocional do hemisfério direito. O conhecimento popular defende que «há que levar por diante o que cada um tem entre mãos». Por outro lado, algumas correntes da psicoterapia defendem a verbalização das emoções enquanto estratégia terapêutica no sentido de «os sujeitos se libertarem e as tirarem de cima».

A última estratégia terapêutica encerra, em circunstâncias específicas, um potencial de eficácia. Este padrão de eficácia está relacionado não com o *coping* emocional que a sua verbalização faria supor, mas sim com a facilitação do seu processamento a nível cortical, onde podem ser conscientemente processadas.

A eficácia da terapia cognitiva que, por definição, implica um elevado nível de actividade no hemisfério esquerdo, encontra - desta forma - a sua base neurofisiológica de funcionamento. Verbalizar e produzir actividade consciente sobre as nossas emoções pode facilitar a construção de estratégias para mais facilmente lidar com os padrões de funcionamento individuais. No

entanto, é muito provável que a verbalização unidimensional das emoções produza efeitos paradoxais a nível terapêutico, aumentando os níveis de ansiedade e de depressão. A título de exemplo poderemos evocar uma experiência levada a cabo pela Universidade de Heidelberg na qual, quando se intencionalizava na terapia, isoladamente, o reviver da experiência traumática, os sintomas de ansiedade e depressão aumentavam significativamente em duração e intensidade.

A divisão entre o hemisfério esquerdo e o direito evidencia-se frequentemente nas reacções das pessoas perante a arte. «Gosto, mas não sei porquê». Este comentário não é necessariamente inculto – demonstra simplesmente que a obra é analisada privilegiadamente pelo hemisfério direito em vez de ser analisada pelo esquerdo.

A publicidade constitui outro dos exemplos paradigmáticos da exploração intencional das diferenças entre os dois hemisférios. É altamente provável que os anúncios que usam técnicas visuais em detrimento de palavras causem impacto no hemisfério direito sem que haja processamento efectivo no hemisfério esquerdo. O objectivo desse tipo de mensagens é, supostamente, fazer com que o sujeito humano compre um produto, adira a um estilo, incorpore condutas, entre outros. Ainda que este tipo de acções seja percebido como um comportamento racional e intencionalmente dirigido, na realidade ele não é mais do que a satisfação de um impulso.

E embora a asserção veiculada seja controversa nos modelos positivistas, as acções do sujeito humano, subprocessadas pelo hemisfério esquerdo, poderão ser pouco racionais.

Uma série de experiências neste domínio permitiu colocar em evidência que os indivíduos raramente admitem terem tomada uma decisão arbitrária. Numa das experiências foi pedido a um grupo de mulheres para procederem à escolha de um par de meias de nylon entre uma grande diversidade de unidades. Quando se lhes perguntou quais os critérios que tinham utilizado na escolha do par, todas elas evocaram argumentos racionalmente plausíveis aludindo à cor, textura e a qualidade do material. O facto é que as meias presentes na amostra eram em tudo semelhantes. As razões elicítadas para as tomadas de decisão não foram mais do que racionalizações construídas para tornar explicável um comportamento aparentemente aleatório.

3. PERTURBAÇÕES DA NEUROTRANSMISSÃO

Os neurotransmissores clássicos (NT), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), dopamina (DA) e acetilcolina (ACH), os seus sistemas enzimáticos de biossíntese e degradação, assim como os seus receptores, conservaram-se praticamente intactos durante 600 milhões de anos (Rapoport, 1990). O seu papel fisiológico, desde os invertebrados até aos complexos circuitos do cérebro humano, não parecem ter mudado significativamente. A função básica dos NT consiste

em estabelecer um código de sinais, eléctrico e bioquímico, geneticamente determinados, relativamente aos seus constituintes, ainda que potencialmente plásticos e modificáveis em função de variáveis externas (Leiser, 1990). Este código de sinais não foi decifrado por completo em cada uma das espécies biológicas conhecidas. Contudo, no homem descreveram-se diversas doenças emergentes a partir de uma alteração neste código designado de «neurotransmissão». Com efeito, as anomalias de neurotransmissão de aminas biógenas (NA, 5HT, DA, ACH) e a transmissão de hormonas identificaram-se clinicamente antes de se terem elaborado hipóteses relevantes sobre o seu substracto bioquímico. Por outro lado, a terapêutica racional das «perturbações de neurotransmissão» iniciaram-se a partir de desenhos de componentes químicos capazes de actuar com maior ou menor selectividade. Um exemplo claro é encontrado na doença de Parkinson.

Das doenças mentais consideradas inicialmente «psicológicas», a esquizofrenia e a depressão (unipolar e bipolar) são consideradas actualmente como «perturbações da neurotransmissão». Existem suficientes evidências clínicas e experimentais que corroboram esta afirmação. Contudo, nas duas últimas entidades mencionadas o papel exacto dos neurotransmissores e sua patogenia está sujeita a constante debate. Apesar deste facto, os estudos biológicos recentes permitem estabelecer um conjunto de características básicas de todas estas perturbações: a) as alterações bioquímicas e neuroanatômicas simulam, a nível experimental, um grupo de sintomas da doença; b) esta indução biológica é parcial ou totalmente reversível mediante fármacos que actuam no indivíduo doente, corrigindo total ou parcialmente os sintomas da doença; c) a nível clínico, os estudos genéticos demonstram uma elevada hereditariedade da generalizável maioria das «perturbações de neurotransmissão», e d) dispõe-se de marcadores biológicos de especificidade variável que se correlacionam com o diagnóstico, tratamento e follow-up dos pacientes.

Com o objectivo de estabelecer uma taxonomia (provisória) de estas entidades segundo o grau de mobilização bioquímica, Rapoport (1990) sugeriu a existência de 3 grandes grupos de «perturbações da neurotransmissão»: 1) perturbações irreversíveis, classicamente denominadas «degenerativas», 2) perturbações parcialmente reversíveis e 3) perturbações reversíveis. As características básicas do primeiro grupo seriam as seguintes: a) uma afectação neuropatológica ampla e implica todos os sistemas e grupos neuronais (NT, péptidos, proteínas, etc) mesencefálicos que se projectam no neocórtex; b) as terapias de resubstituição dos neurotransmissores e as terapias específicas com neurofármacos são muito pouco eficazes; c) a clínica destas entidades caracteriza-se pela emergência de sintomas que derivam de todas as áreas integradoras do neocórtex (por exemplo alterações na memória, atenção, linguagem, função visuo-espacial, etc) que dão lugar a um síndrome tradicionalmente conhecido como demência; d) existe a evidência, nalgumas formas clínicas, de uma elevada hereditariedade, ainda que ainda que outras formas sejam secundárias a patologias não relacionadas primariamente com a neurotransmissão; e) o síndrome inicia-se usualmente na vida adulta, e f) carece-se de modelos

animais fiáveis que reproduzam sintomas de áreas integradoras do neocórtex. A doença prototípica deste primeiro grupo é a doença de Alzheimer.

A doença de Parkinson e a esquizofrenia seriam entidades típicas do segundo grupo. As suas características básicas seriam: a) os sistemas de neurotransmissão implicados são primeiramente os subgrupos dopaminérgicos de gânglios basais e o sistema mesolímbico respectivamente; b) dispõe-se actualmente de fármacos que revertem parcialmente a sintomatologia clínica em determinados casos; c) em ambos os transtornos descreveram-se sintomas deficitários (inclusivamente os de deterioração pessoal e social) ao longo do tempo; d) foi demonstrado uma forte componente genética na esquizofrenia, sendo discutível na doença de Parkinson, e os modelos animais simulam um grupo de sintomas (por exemplo, distonia, tremor, catatonía, etc.). Alguns autores incluem neste segundo grupo o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), o transtorno de Gilles de Tourette e outros que, eventualmente, poderiam cumprir critérios biofarmacológicos gerais semelhantes, ainda que diferissem de um ponto de vista psicopatológico clássico.

Finalmente, no terceiro grupo é possível incluir doenças como a depressão endógena (melancolia) e a mania (transtorno bipolar) cujas características, segundo os critérios de neurotransmissão anteriores, seriam: a) os sistemas neuroquímicos implicados constituem subgrupos neuronais (NA, 5-HT, DA, ACH) do tronco do encéfalo, cujos axónios e terminais distribuem-se dorsalmente pelo neocórtex; b) dispõem-se de fármacos que revertem numa elevada percentagem de casos (70-80%) a sintomatologia; c) a evolução para sintomas deficitários (demência) é muito rara, ainda que se tenham descrito subgrupos minoritários de pacientes, particularmente graves, com deterioração cognitiva. Este fenómeno poderá ser objecto de explicação pela coexistência num mesmo paciente de perturbações da neurotransmissão do primeiro grupo, bem como por variantes fenotípicas da doença; d) os sintomas de ambas as entidades, são incluídas tradicionalmente no conceito de «perturbações do humor», excluindo em ocasiões a participação de sintomas motores, cognitivos e autonómicos; e) demonstrou-se uma forte componente genética em ambas as entidades e na sua forma combinada de transtorno bipolar, e f) se bem que não se dispõe de modelos animais apropriados que simulem estas entidades, os estudos experimentais permitiram elaborar hipóteses de como actuam determinados tratamentos farmacológicos. Por outro lado, ainda que o perfil clínico dos pacientes de estes três grupos de «perturbações da neurotransmissão» seja distinto, o seu comportamento face a medidas terapêuticas biológicas é relativamente similar. Em muitas destas entidades foi demonstrado a existência de alterações primárias de diversos tipos de receptores, assim como fenómenos de hiper ou hipossensibilização associados a sintomas clínicos.

4. DEFICIÊNCIAS DE MONOAMINAS, EVIDÊNCIAS E LIMITAÇÕES

Baseando-se nas acções clínicas e bioquímicas dos antidepressivos tricíclicos e dos IMAO, Bunney, Davis e Schildkraut (1965) sistematizaram a hipótese catecolaminérgica da depressão. A revisão completa de esta hipótese foi desenvolvida por Schildkraut no mesmo ano. Pouco depois, Lapin e Oxenkrug (1969), assim como Coppen et al.(1972), esboçaram a hipótese indolaminica (serotoninérgica), que permaneceria praticamente ignorada durante trinta anos até à emergência dos primeiros antidepressivos bloqueantes da recaptação da serotonina (5-HT). Numa revisão posterior, Bunney e Gulley (1978) resumiram a primeira hipótese nos seguintes postulados: a) a noradrenalina (NA) e seu metabólito, o ácido metoxi-hidroxi-difenil-glicol (MHPG) estão diminuídos nos fluidos biológicos (LCR, sangue e urina) dos pacientes depressivos; b) a dopamina (DA) e seu metabólito, o ácido homovanílico (HVA) estão diminuídos nos fluidos biológicos dos pacientes depressivos e c) a noradrenalina, similarmente à dopamina, encontra-se incrementada na mania.

Estudos recentes questionaram as inferências realizadas sobre os resultados clássicos de uma diminuição de MHPG nos níveis urinários de depressivos (Delgado et al., 1991; Potter et al., 1993). Um nível urinário baixo de MHPG parece estar presente, contudo, em 25 % de depressões não bipolares (Delisi et al., 1983). Este dado, não obstante, não correlaciona o grau de resposta terapêutica a nenhum antidepressivo conhecido (Potter et al., 1993), ainda que sugira a resposta a um tratamento biológico (Potter e Linnoila, 1989). Esta inferência é consequente com a correlação de baixos níveis urinários de MHPG e mudanças profundas na actividade motora, assim como um estado de inibição (Thase et al., 1985) ou de agitação (Piletz et al., 1994). Nos pacientes deprimidos agitados a produção de MHPG está anormalmente avançada, em comparação com os depressivos inibidos, sugerindo uma desregulação noradrenérgica de estruturas relacionadas com a ritmicidade endógena (Piletz et al., 1994).

Uma evidência a favor da hipótese monoaminérgica é o estado hipernoradrenérgico periférico detectado em depressivos melancólicos (Roy et al., 1985; Davis et al., 1988; Redmond et al., 1986), que indica a presença de um metabolismo anómalo simpático-medular (Veith et al., 1994). Apesar de tudo, o aumento da transmissão noradrenérgica não é específico da depressão. Assim, a hiperactividade simpático-adrenal tem sido descrita em diversos estados psicopatológicos associados a uma «hiperactivação» (Veith et al., 1994; Thase e Howlard, 1995).

Em relação ao metabólito da 5-HT (5-HIAA), a maioria dos estudos coincidem relativamente ao seu papel como marcador específico de um agrupamento de sintomas caracterizado por suicídio-agressão-perda de controlo dos impulsos («Low Serotonin Syndrome») (Benkert et al., 1992). Em depressivos severos (endógenos ou melancólicos) baixos níveis de 5-HIAA em LCR parecem associados a baixos níveis de folato (Bottiglieri et al., 1992).

Este resultado é concordante com a hipótese de uma alteração no metabolismo (por exemplo, dieta, etc.) do L-triptófano, 5-hidroxitriptófano e sua competição com aminoácidos neutros (valina, leucina, isoleucina) através da barreira hematoencefálica (Agren et al., 1991).

Por último, no que diz respeito à dopamina constatou-se recentemente a existência de níveis reduzidos de dopamina-B-hidroxilasa num subgrupo de pacientes delirantes com perturbação depressiva (Mod et al., 1996).

Tabela 1

Resumo da hipótese monoaminérgica (5-HT, NA, DA) nos transtornos afectivos

Não existe evidência consistente de uma redução da síntese de monoaminas ou de um incremento da sua degradação.

Existem evidências significativas de níveis reduzidos de MHPG urinário, de baixas concentrações de 5-HIAA em LCR e aumentos das catecolaminas em LCR num subgrupo de pacientes depressivos.

Os precursores de monoaminas não possuem efeitos antidepressivos consistentes.

A reserpina e outras drogas inibidoras de monoaminas induzem depressão em indivíduos vulneráveis.

Não existe uma correlação entre a latência bioclínica dos antidepressivos e suas acções neuroquímicas imediatas.

5. NEUROIMAGEM

Diversos estudos recentes com doentes depressivos (unipolares e bipolares) utilizando a tomografia de emissão de positrões (PET) demonstram a existência de alterações significativas no metabolismo cerebral. Buchsbaum et al. (1984) descreveram em pacientes bipolares um padrão metabólico de hipofrontalidade similar ao identificado noutros quadros de «perturbação de neurotransmissão», que deram lugar a diversas polémicas (Caldecott-Hazard et al., 1991). Pela sua parte Baxter et al. (1985) observaram uma diminuição do metabolismo nos lobos frontal, temporal, occipital, e parietal de ambos os hemisférios em pacientes bipolares nas fases depressivas. Neste estudo, os pacientes melancólicos unipolares que apresentavam um padrão psicomotor semelhante aos dos maníacos (agitação) mostravam igualmente uma diminuição do metabolismo, especialmente nos glânglios basais. Este resultado sugere a participação dos mecanismos dopaminérgicos na melancolia agitada (delirante ou psicótica), como havia sido já assinalado nos estudos clínicos e farmacológicos.

O hipometabolismo frontal encontrado em pacientes depressivos com a técnica de PET vai de encontro aos resultados de uma diminuição do fluxo sanguíneo cortical (Martinot et al., 1990). Num estudo posterior, Baxter et al. (1999) observaram, tanto em depressivos unipolares como bipolares, uma diminuição do metabolismo no lobo prefrontal direito, em comparação com sujeitos sem perturbações do humor. Caldecott-Hazard et al. (1991), numa revisão do tema, concluíram o seguinte: 1) a alteração do metabolismo cerebral nos pacientes depressivos constitui uma perturbação dependente do estado, que parece regredir paralelamente à melhora clínica; 2) o hipometabolismo prefrontal é similar em depressivos unipolares e bipolares, mas significativamente distinto do metabolismo presente em grupos de controle normais e em pacientes com perturbação obsessivo-compulsiva, e 3) o nível de afectação metabólica correlaciona-se com as medidas clássicas de severidade e o perfil clínico da depressão endógena (melancolia).

Igualmente, o consumo de glicose a nível do lobo temporal encontra-se diminuído em certos depressivos, em comparação com os grupos de controle (Post et al., 1987), normalizando-se esta alteração gradualmente com a melhoria clínica (eutimia) e incrementando-se durante a fase a maníaca. Com efeito, as quantidades de ^{11}C –glicose consumidas no cérebro de pacientes maníacos parece ser 25% superior às dos controlos (Kishimoto et al., 1987), o que indica a existência de um hipermetabolismo durante este estado emocional.

Por outro lado, os estudos com tomografia axial computadorizada (TAC) registam, num subtipo de melancólicos, (delirantes e com compromisso motor), a presença de uma dilatação ventricular (hipertrofia ventricular), similar à identificada em pacientes do grupo II de «perturbações de neurotransmissão». Contudo, não se encontram em todos os trabalhos esta alteração, em parte devido a dificuldades em relação à amostra e divergências sobre critérios neuro-radiológicos.

5.1 Estudos Estruturais

5.1.1 Tamanho Ventricular

Jacob e Levy (1980) realizaram o primeiro estudo com técnicas de neuroimagem (TAC) em pacientes depressivos. Ainda que não tenham chegado a diferenças significativas no que concerne à idade, descreveram um grupo de pacientes com dilatação ventricular associada a endogeneidade e mortalidade (Jacob, Levy e Bird, 1981). Em trabalhos posteriores, utilizando também a TAC, constatou-se uma significativa dilatação ventricular em pacientes depressivos, em comparação com os controlos (Pearlson e Leroff, 1981; Shima et al., 1984; Dolan et al., 1985). Todavia, alguns autores não encontram diferenças significativas entre os controlos e os pacientes depressivos quando se controla o parâmetro da idade (Abas, Sahakian e Lewy, 1990; Beats et al., 1991; Coffey et al.,

1993).

5.1.2 *Atrofia Cortical*

Ainda que na maioria dos estudos controlados realizados não se tenha demonstrado a existência de um aumento significativo dos sulcos corticais (Jacob e Levy 1980; Abas et al., 1990; Zubenko et al., 1990; Coffey et al., 1993), noutros trabalhos confirmou-se uma associação entre depressão, idade e incremento dos sulcos corticais em regiões temporais e frontais (Dolan et al., 1986; Rabins et al., 1991). Jacoby et al. (1983) detectaram uma importante redução da densidade cerebral na região temporal esquerda e no tálamo direito em depressivos, por comparação com os controlos. Por outro lado, Beats et al. (1991) identificaram num grupo de pacientes depressivos uma diminuição da densidade do tálamo direito, assim como um incremento da mesma em ambos os núcleos caudados.

5.1.3 *Alterações Subcorticais*

Mediante ressonância magnética (RM) identificaram-se pequenas lesões na substância branca denominadas «sinais de hiperintensidade», em sujeitos normais, depressivos e em sujeitos com demências (Baldwin, 1993). Em pacientes depressivos senis as imagens de hiperdensidade são especialmente frequentes, por comparação com os grupos de controlo (Churchill et al., 1991; Coffey et al., 1990; Krishnan et al., 1993; O'Brian et al., 1994; 1996; Rabins et al., 1991; Lesser et al., 1991). Estas lesões foram associadas a factores de risco cerebrovascular («enfartes silenciosos») (FujiKawa e Yamawaki, 1994), ainda que o fenómeno se encontre sujeito a debate (O'Brien et al., 1996).

5.2 *Estudos Funcionais*

5.2.1 *Fluxo Sanguíneo Global*

Os resultados encontrados mediante esta técnica em amostras distintas de pacientes depressivos foram claramente contraditórios. Assim em alguns estudos não se observaram alterações (Gur et al., 1984; Silfuerskiold e Risberg, 1989), ou se descreveram incrementos (Rosenber et al., 1988) ou diminuições do fluxo sanguíneo cerebral global (Lesser et al., 1994; Sackeim et al., 1990; Schlegel et al., 1989). Estas diminuições do fluxo sanguíneo parecem mais evidentes em pacientes senis com hiperdensidades (Lesser et al., 1994).

5.2.2 Fluxo Sanguíneo Regional

Identificaram-se reduções do fluxo sanguíneo focal mediante SPECT utilizando captadores marcados radioactivamente (Xenon 133, tecnecio – 99m, entre outros). As zonas de menor captação em pacientes depressivos foram o lobo frontal (Austin, Dougall e Ross, 1992; Lesser et al., 1994; Sackeim et al., 1990; Schlegel et al., 1989), parietal (Austin et al., 1992; Lesser et al., 1994; Sackeim et al., 1990; Schlegel et al., 1989) temporal (Austin et al., 1992; Edmondstone et al., 1994; Lesser et al., 1994) e glânglios basais (Austinet al., 1992). De igual modo, detectaram-se aumentos do fluxo regional no lobo temporal direito (Amsterdam e Mozley, 1992) e lobo frontal esquerdo (Uytdenhoef et al., 1983). No trabalho de Lesser et al. (1994), que combinava SPECT E RM, constatou-se uma redução bilateral orbitofrontal, em regiões parientais e temporais.

Os estudos do fluxo regional durante a realização de provas cognitivas (verbais, visuais, entre outras) demonstraram um hipofuncionalismo em áreas cerebrais discretas. Philpot et al. (1993) observaram em pacientes depressivos submetidos a um paradigma de fluência verbal uma redução do fluxo sanguíneo em regiões parietais, temporais e glânglios basais. Recentemente Elliot et al. (1997), utilizando a técnica de PET e o paradigma da Torre de Londres, observaram num grupo de pacientes depressivos uma diminuição da activação na região cingulada e no estriado, que foi objecto de interpretação pelos autores como resultado de uma alteração funcional frontoestriada (tabela 2).

Finalmente, Bremmer et al. (1997) examinaram o metabolismo cerebral regional em depressivos que recaíam mediante a técnica de deplecção de triptófano. A deplecção de tripófano induziu uma diminuição do metabolismo no córtex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal e tálamo (tabela 3).

6. ESTUDOS POSMORTEM

Uma área especialmente importante no estudo das bases biológicas dos transtornos do estado de ânimo relaciona-se com a determinação de alterações estruturais e moleculares nos cérebros *posmortem* de pacientes com transtornos afectivos, tanto suicidas como afectivos, falecidos por doenças intercorrentes. Investigaram-se detalhadamente o sistema 5-HT, o noradrenérgico, o CRF, ACH e GABA, assim como a existência de processos neuropatológicos degenerativos concorrentes com transtornos depressivos em sujeitos senis. Os estudos iniciais que determinavam monoaminas (5-HT, NA e DA) e seus metabolitos (5-HIAA, MHPG e HVA) em cérebros de suicidas e pacientes afectivos não suicidas, foram claramente inconsistentes (Cheetham et al., 1991). Em cérebros não suicidas, Mann et al. (1986) detectaram um aumento do número de receptores pós-sinápticos 5-HT₂, que se supôs secundário a uma deficiência da

neurotransmissão 5-HT pré-sináptica. Este resultado foi confirmado em cérebros de suicidas que não receberam fármacos (Yates et al., 1990; Arango et al., 1990). Pelo contrário, Cheetham et al. (1990) observaram uma redução dos receptores 5-HT1 no hipocampo, mas não no córtex de pacientes suicidas. De igual modo, detectou-se uma redução dos lugares de união da 3H-imipramina no hipocampo e córtex occipital dos pacientes depressivos (Ferrier e Perry, 1992).

Tabela 2

	Autores	Ano
Diminuição do Metabolismo	Buschbaum et al.	1984
	Baxter et al.	1989
	Hurwitz et al.	1990
	Martinot et al.	1990
Cortex pré-frontal	Ebert et al.	1991
	Austin et al.	1992
	Biver et al.	1994
	Mayberg et al.	1994
Caudado	Baxter et al.	1985
	Buschbaum et al.	1986
	Austin et al.	1992
	Drevets e Raichle	1992
	Mayberg et al.	1994
Tálamo	Austin et al.	1992
Lobo temporal	Post et al.	1987
	Austin et al.	1992
	Drevets e Raichle	1992
	Mayberg et al.	1994
Cingulado	Bench et al.	1992
Cortex parietal	Austin et al.	1992
Aumento do metabolismo		
Cortex orbifrontal	Biver et al.	1994

Tabela 3

Modificações do metabolismo cerebral em pacientes depressivos induzidos por tratamento antidepressivo

	Autor	Ano
Fármacos antidepressivos		
Inversão dos déficits de fluxo sanguíneo	Rubins et al.	1994
Aumento do metabolismo e do fluxo sanguíneo no cortex prefrontal esquerdo	Baxter et al.	1985
	Martinot et al.	1990
Nenhuma modificação	Hurwitz et al.	1990
	Drevets e Raichle	1992
Aumento do metabolismo no cingulado anterior, putamen direito e tálamo direito	Goodwin et al	1993
Privação de sono		
Aumento do metabolismo e fluxo sanguíneo em: cingulado anterior, amígdala, cortex orbifrontal e hipocampo	Ebert et al.	1991, 1994
	Wu et al.	1992
Terapia Electroconvulsiva (TEC)		
Cortex cingulada	Scott et al.	1994
Cortex frontal anterior	Nobler et al.	1994

7. RITMOS CIRCADIANOS

Descreveram-se em sujeitos humanos dois momentos biológicos relacionados com uma temporalidade ou regularidade. Estes «momentos» derivam da oscilação circadiana de estruturas que governam a temperatura corporal, o cortisol plasmático, o sono REM e a secreção da hormona de crescimento (GH). Uma destas estruturas localizaram-se no núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Este relógio interno permanece sincronizado num período de 24 horas a indicadores externos, entre outros, à luz e escuridão. A 5-HT inibe selectivamente a actividade de este relógio interno (Moore, 1983; Weber, 1986). Igualmente, a imipramina induz uma inibição prolongada da actividade do núcleo supraquiasmático. Postulou-se a existência de uma anormal modulação do relógio biológico por parte dos sistemas de neurotransmissão. A alteração biológica da temporalidade interna (um conceito que foi intuitivamente desenvolvido pelos psiquiatras fenomenológicos) daria lugar ao complexo de sintomas prototípicos da melancolia: 1) despertar precoce, com aumento súbito da consciência vigíl; 2) variação diurna do humor; 3) circularidade da doença e 4) estacionalidade.

As manipulações experimentais dos ritmos biológicos, particularmente nos pacientes de ciclos rápidos (um subgrupo de evolução torpe de bipolares) demonstra que a privação quase completa de sono induz uma rápida e global melhoria do quadro clínico. Nestes pacientes descreveram-se três anomalias dos ritmos circadianos: 1) perda de amplitude (temporalidade) dos ritmos endógenos; 2) avanço de certos ritmos e 3) ciclos de sono-vigília de 48 horas associados à mudança melancolia/mania. Este último fenómeno sucede igualmente em sujeitos normais quando estão submetidos a uma experiência de isolamento de indicadores externos. Diversos tipos de experiências sugerem que dessincronização de estes relógios internos precipitam a patofisiologia associada a sujeitos predispostos à doença. Um apoio adicional a esta hipótese é a melhoria clínica experimentada pela fototerapia dos pacientes com uma perturbação afectiva sazonal (Wirz-Justice et al., 1986). Ainda que a melhoria pareça transitória, supõe-se que o indicador externo de «luz» administrado regularmente modifique um padrão circadiano dessincronizado. A perda da temporalidade interna, associada a indicadores externos, acompanha-se de variações metabólicas específicas, tais como a libertação pulsátil de hormonas.

7.1 *Ritmo Endógeno de Cortisol e Outros Parâmetros Hormonais*

Uma das descobertas mais consistentes nos pacientes melancólicos é a capacidade de suprimir o cortisol plasmático com 1mg de dexametasona (teste de supressão com dexametasona) (Maes et al., 1986^a, 1987b). A resistência à supressão do cortisol plasmático na melancolia é atribuída a uma actividade anormal desinibitória das células hipofisiárias corticotrópicas (Maes et

al., 1990). Nos últimos dez anos, as investigações neste campo concluem com três hipóteses explicativas sobre a perda do ritmo endógeno do cortisol: 1) nos pacientes melancólicos ocorre uma dessincronização ou falta de emparelhamento entre o sistema simpático-adrenal e o eixo hipotálamo-hipofiso-adrenal. Esta dessincronização provém de uma produção anómala de CRH (hormona libertadora de corticotropina). Este péptido regula, a nível central, a libertação de catecolaminas no *locus coeruleus* e de ACTH no hipotálamo. Adicionalmente, em pacientes com melancolia demonstrou-se um aumento no LCR de CRH (Banki et al., 1987). 2) As hormonas do eixo hipotálamo-hipofiso-adrenal, através de glucocorticoides (cortisol) e péptidos opiáceos, controlam o tónus (simpático-adrenal). 3) A hiperactividade do eixo hipotálamo-hipofiso-adrenal, poderá derivar, nos pacientes melancólicos, de uma activação simpático-adrenal primária (Axelrod e Reisine, 1984).

Maes et al. (1991) demonstraram a existência de duas alterações específicas nos pacientes melancólicos: uma desregulação do sistema simpático-adrenal e outra do eixo hipotálamo-hipofiso-adrenal, que se manifestam simultaneamente. Os pacientes com melancolia excretam grandes quantidades de NA, DA e adrenalina conjuntamente com a excreções importantes de cortisol livre, que se correlaciona com o TSD. Este facto é concordante com os estudos de Koslow et al., (1987) e Mag et al (1987) que detectaram em depressivos endógenos uma excreção de monoaminas. (NA e adrenalina) superior à excreção dos sujeitos de controlo. As anomalias básicas de ambos os sistemas nos sujeitos com melancolia, associadas ao sistema serotoninérgico (5-HT) podem resumir-se em: 1) aumento das concentrações séricas de cortisol; 2) aumento dos níveis de cortisol em LCR; 3) aumento da resposta do cortisol ao 5-hidroxitriptófano; 4) hiperactividade simpático-adrenal; 5) excreção de elevadas quantidades de NA, adrenalina e dopamina; 6) resistência à acção TSD do cortisol plasmático, ACTH e B-endorfina.

A secreção de ACTH-cortisol por parte do hipotálamo, por sua vez, está regulada por regiões supra-hipotalámicas da formação do hipocampo. Com efeito, as lesões bilaterais do hipocampo induzem às seguintes alterações: 1) hipersecreção de glucocorticoides; 2) hipersecreção de ACTH; e 3) hipersecreção de CRF, vasopresina e oxitocina. Pelo contrário, a estimulação do hipocampo inibe a secreção de hormonas do eixo adreno-cortical (Sapolsky et al., 1991).

Presumivelmente, a «cascata» hormonal nos pacientes melancólicos deriva de alterações específicas no córtex do hipocampo, secundárias à perda do tónus inibitório de estas estruturas pela parte dos sistemas noradrenérgicos (*locus coeruleus*) e serotoninérgico (rafe). Resumindo o estado actual da investigação nesta área, podemos sintetizar o seguinte: 1) os pacientes melancólicos apresentam uma desinibição de diversos sistemas hormonais (ACTH-cortisol e endorfinicos) associados ao eixo simpático-adrenal; 2) esta desinibição traduz-se num aumento de hormonas circulantes, particularmente de glucocorticoides; 3) a desinibição parece secundária à perda de controle das estruturas neuronais subcorticais (hipocampo) e troncoencefálicas (*locus*

coeruleus e rafe); 4) os altos níveis de glucocorticoides podem alterar o metabolismo energético cerebral e dar lugar a mudanças tecidulares (transitórias ou persistentes) que se correlacionam com o fenómeno de hipofrontalidade descrito em pacientes melancólicos unipolares e bipolares.

8. ZONAS DE CONVERGÊNCIA DE FÁRMACOS NO CÉREBRO E CÉLULAS PERIFÉRICAS

A descoberta de zonas de convergência de elevada afinidade para a imipramina em plaquetas e cérebro sugeriu a existência de receptores específicos para acção antidepressiva de diversos fármacos (Ollat et al., 1990). Os esforços nesta linha de investigação encaminharam-se a demonstrar uma alteração da união de 3h-imipramina em plaquetas de pacientes depressivos e, simultaneamente, averiguar os mecanismos que regem o fenómeno de elevada afinidade no tecido cerebral e plaquetário. Foi sugerido, igualmente, a existência de péptidos ou proteínas que regulariam as zonas de união da 3h-imipramina (Barbaccia e Costa, 1989). Diversos estudos constataram uma redução significativa da união específica de 3h-imipramina em plaquetas de pacientes depressivos comparados com os de controlo (Briley et al., 1980; Langer e Raissman, 1983; Lewis e Mc Chesney, 1985).

Nos últimos anos estes resultados forma plenamente confirmados (Elliot, 1991; Nathan e Schatzberg, 1994; Ellis e Salmond, 1994). Recentemente, Pérez et al. (1994) evidenciaram em pacientes melancólicos uma associação entre severidade clinica e pior afinidade para a união de 3h-imipramina nas plaquetas. Assim mesmo, neste estudo os melancólicos delirantes com antecedentes familiares afectivos mostraram uma diminuição significativa da união, sendo esta anormalmente baixa nos sujeitos melancólicos com alterações cronobiológicas. Freeman, Stankovic e Bradley (1993), em pacientes pré e pós-tratados, observaram um aumento das zonas de união pós-tratamento, sugerindo que o marcador seria dependente do estado depressivo. Apesar da distribuição dos lugares de união da 3h-imipramina e da 3h-paroxetina no cérebro humano é muito similar e está associada a lugares pré-sinápticos 5-HT (Cortes et al., 1988), a união de 3H-paroxetina em plaquetas é similar em depressivos e grupo de controlo (Lawrence et al., 1993; D'Hont et al., 1994).

Recentemente, Sheline et al. (1995) estudaram em plaquetas de depressivos os lugares de captação (3H-paroxetina) e os receptores 5-HT₂ (125I-LSD), observando um aumento da densidade destes últimos e uma diminuição dos primeiros, correlacionados com sintomas cognitivos. Este resultado periférico parece concordar com a hipótese de uma hipersensibilidade dos receptores centrais pós-sinápticos secundária a uma falha nos mecanismos de regulação na recepção pré-sináptica (por exemplo, sensibilidade anómala dos receptores 5-HT). Com efeito, a nível experimental a depleção de triptófano em sujeitos sem doença induz uma marcada alteração cognitiva (Park et al., 1994). Contudo, este efeito associado à redução de 5-HT não está

associado linearmente com mudanças sintomáticas, o que sugere que a depleção do triptófano e as mudanças subsequentes na transmissão serotoninérgica poderiam considerar-se factores de predisposição (Delgado et al., 1994). Por outro lado, a união de 3H-imipramina e 3H-paroxetina nas plaquetas aparece anormalmente diminuída em grupos clinicamente heterogéneos de pacientes afectivos (melancólicos, distímicos, ansiosos), ainda que associada a níveis elevados de cortisol circulante (Iny et al., 1994).

8.1 Zonas de União da Imidazolina

Os antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos tais como a imidazolina e as feniletilaminas interagem com os adreno-receptores alfa -1 e alfa -2 de formas distintas, postulando-se a existência de uma zona específica no cérebro e no tecido periférico para a imidazolina. A união no cérebro de 3H-clonidina é debilmente deslocada pelos antagonistas alfa-2, assim como pelas catecolaminas endógenas (Ernsberger et al., 1987). Identificaram-se dois tipos de receptores para a imidazolina. O receptor I1, que se liga preferencialmente à 3H-clonidina e o receptor I2 que se liga ao 3h-idazoxan. Descreveu-se, igualmente, um antagonista endógeno destes receptores: a arginina-descarboxilada (Li et al., 1994; Atlas, 1994). Recentemente, García-Sevilla et al. (1996) investigaram os níveis de receptores de imidazolina em plaquetas de pacientes depressivos e nos cérebros das vítimas de um suicídio. Os autores detectaram um aumento da imuno-reactividade tanto nas plaquetas como no cérebro, postulando-se uma hiper-regulação dos receptores de imidazolina nas plaquetas e uma sub-regulação nos cérebros dos sujeitos suicidas. Postulou-se que estes receptores modulam a expressão do transportador de NA nos neurónios pré-sinápticos (Locus coeruleus) (Shores et al., 1994). Neste sentido, Ordway, Widdowson e Smith (1994) observaram um marcado aumento de autoreceptores alfa-2 no locus coeruleus de suicidas. Consequentemente, observou-se a existência de um aumento anómalo da actividade dos receptores de imidazolina e dos alfa-2-autoreceptores na patogénese da depressão maior.

9. SISTEMA SEROTONINÉRGICO

9.1 Depleção de monoaminas

Diversas linhas de investigação sugerem que é imprescindível um sistema serotoninérgico intacto para que a acção terapêutica dos fármacos antidepressivos seja eficaz. As lesões selectivas das vias 5-HT em animais interferem com a regulação do receptor B-adrenérgico. A sub-regulação B-adrenérgica é um efeito induzido pelos antidepressivos, em particular os tricíclicos e alguns de nova geração. A maioria dos autores consideram que esta sub-regulação é uma consequência do efeito antidepressivo a nível pré-sináptico, necessário para evidenciar uma

acção terapêutica. Delgado et al. (1990) examinaram o papel da serotonina em sujeitos depressivos tratados e recuperados, utilizando o paradigma da «supressão dietética de percursores». Os dois percursores imediatos da 5-HT são o triptófano e o 5-hidroxitriptófano (5-HTP). A nível experimental, o primeiro parece induzir efeitos pós-sinápticos similares aos dos antidepressivos, quando se administra de forma conjunta um IMAO. O triptófano pode atravessar a barreira hematoencefálica e necessita de um transportador, pelo qual competem outros aminoácidos. Assim, a quantidade de triptófano que chega ao cérebro depende não só da quantidade ingerida, mas também dos níveis de outros aminoácidos. Resulta interessante o facto de o mecanismo de transporte do triptófano ao cérebro está, por sua vez, regulado pelos β -adreno-receptores. O método de Delgado et al. (1990) consistia em reduzir o triptófano plasmático a pacientes depressivos, de forma rápida, mediante uma dieta pobre neste aminoácido. A redução plasmática do triptófano, segundo este método, alcança 90% em cinco horas. Os investigadores observaram que 60% de pacientes compensados experimentavam «sintomas» depressivos secundários à súbita redução dietética de triptófano. Os autores sugeriram que os pacientes que respondiam inicialmente a fármacos antidepressivos serotoninérgicos (por exemplo, flovoxamina ou fluoxetina) eram mais vulneráveis, neste ensaio, que aqueles pacientes que respondiam inicialmente a antidepressivos noradrenérgicos (por exemplo, deipramina).

9.2 Receptores Serotoninérgicos

Numerosos receptores serotoninérgicos foram identificados até à actualidade (Dubovsky e Thomas 1995). Estes receptores diferenciam-se quanto à sua distribuição no SNC, estrutura, localização pré-sináptica (corpo celular ou dendrites) e pós-sináptica, farmacologia e sistemas de segundo mensageiro. Também existem hetero-receptores serotoninérgicos de localização pré-sináptica em neurónios que utilizam outros neurotransmissores, pelo que, neste neurónios a libertação do neurotransmissor específico é estimulada ou inibida pela serotonina.

9.2.1 Auto-receptores 5-HT 1^A e 5-HT 1^B

Os estudos electrofisiológicos da equipa de Blier relevaram que a administração crónica de antidepressivos aumenta a neurotransmissão serotoninérgica em diversas regiões cerebrais mediante uma dessensibilização dos auto-receptores e/ou uma hiper-sensibilização dos receptores pós-sinápticos. Assim, encontraram os seguintes resultados: 1) o tratamento crónico com antidepressivos tricíclicos induz a uma hiper-sensibilização dos receptores 5-HT pós-sinápticos sem alterar a dos receptores, e 2) o tratamento crónico com ISRS e IMAO induz uma dessensibilização dos auto-receptores sem alterar a sensibilidade dos receptores pós-sinápticos.

9.2.2 *Receptores 5-HT 1^A pós-sinápticos*

Os efeitos dos fármacos antidepressivos sobre os receptores 5-HT são pouco concludentes. Não existem estudos sobre o *binding* para estes receptores 5-HT em cérebros de suicidas com depressão que mantinham tratamento antidepressivo. A maioria dos trabalhos a este respeito são de carácter funcional ou electrofisiológico: 1) estudos funcionais sobre os auto-receptores 5-HT 1^A pré-sinápticos somatodendríticos indicam que a inibição crónica da recaptação diminui o seu estado funcional; 2) pelo contrário, não se observam mudanças no terminal do auto-receptor do rato; 3) identificou-se que a actividade (em relação com as propriedades electrofisiológicas) nas regiões cerebrais em que abundam os receptores 5-HT 1^A pós-sinápticos, tais como o hipocampo, mostra uma resposta ampliada depois do tratamento antidepressivo crónico.

Os estudos de *binding* dos receptores 5-HT1 no cérebro de ratos sob tratamento antidepressivo também são contraditórios. Por um lado, o tratamento crónico com ISRS diminui os lugares de fixação dos receptores 5-HT1 (Maj e Moryl, 1992). Em contraste com Stockmeier et al., (1992) Hayakawa et al. (1993) concluíram que o tratamento repetido com TEC provoca uma sobre-regulação dos receptores 5-HT 1^A pós-sinápticos no cérebro dos ratos. Por outro lado, Lund et al. (1992) e Welner et al. (1989) observaram que o tratamento crónico com desipramina ou amitriptilina produzia em cérebros de ratos um aumento do *binding* dos receptores 5-HT 1^A pós-sinápticos.

9.2.3 *Receptores 5-HT 2^A*

Uma das mudanças mais estáveis observadas em diversos estudos depois do tratamento antidepressivo é o fenómeno de retro-regulação ou redução da densidade dos receptores 5HT 2^A, utilizando tanto medições de substâncias marcadas com trítio (técnicas de *binding*) como provas funcionais. Contudo, nem todos os inibidores da recaptação da serotonina mostram uma retro-regulação e diminuição dos receptores 5-HT 2^A utilizando técnicas de *binding* (Fraser et al., 1988). Observou-se igualmente que os antagonistas 5-HT2 (Ketanserina e Ritanserina), assim como os agonistas 5-HT2 (DOM, DOI), também retro-regulam a resposta dos receptores 5-HT2. Nem os antagonistas nem os agonistas 5-HT2 são antidepressivos contrastados, o qual indicaria que o fenómeno da retro-regulação de estes receptores não é imprescindível para o efeito antidepressivo.

Em contraste, o tratamento antidepressivo em ratos aumenta a resposta dos receptores 5-HT2 (Green e Heal, 1985), aumentando também o TEC da densidade destes receptores (Green, 1996).

Um aspecto final importante é a necessidade de determinar a importância da retro-regulação do B-adreno-receptor, observada em muitos (mas não em todos) dos fármacos

antidepressivos (especialmente os ISRS), sobre as mudanças adaptativas nos receptores serotoninérgicos.

Em resumo, e a partir de estes estudos, parece que o tratamento prolongado com antidepressivos diminui o funcionalismo dos receptores 5-HT₂, o que explicaria a diminuição dos efeitos dos estímulos aversivos mediados pelos receptores 5-HT₂ (Deakin e Graeff, 1981), à medida em que aumenta a resposta dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos. Estes receptores poderiam estar implicados na activação dos sistemas protectores frente a estímulos aversivos mediados pelos receptores 5-HT₂. A potenciação deste efeito protector vê-se incrementada por uma atenuação dos mecanismos de receptor (auto-receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}) que inibem a função neuronal serotoninérgica.

Existem numerosos estudos clínicos (Delgado et al., 1992), desenhados para valorizar a função dos receptores de monoaminas utilizando sondas farmacológicas, em que foi avaliada a função serotoninérgica. Assim, diversos trabalhos indicam uma capacidade do triptófano intravenoso para aumentar a secreção de prolactina (PRL) sob tratamento antidepressivo, resposta utilizada como reflexo da função dos receptores da função dos receptores 5-HT₁. O tratamento crónico com os antidepressivos desipramina, amitriptilina, fluvoxamina, IMAO, clomipramina, carbamazepina e lítio aumentam a dita resposta. Em contraste os antidepressivos atípicos bupropion, mianserina e trazodona não provocam este efeito. A incapacidade da trazadona e da mianserina para aumentar esta resposta deve-se provavelmente às suas propriedades como antagonistas dos receptores 5-HT pós-sinápticos. Em nenhum destes estudos o nível de aumento de PRL se correlacionou com a evolução do tratamento.

Em conclusão, estes resultados sugerem que o tratamento crónico com vários antidepressivos possui a capacidade de aumentar a actividade serotoninérgica pré ou pós-sináptica. Isto implicaria modificações na função dos receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos, na função serotoninérgica pré-sináptica ou na sensibilidade dos receptores 5-HT pós-sinápticos (tabela 4).

Todos estes estudos, em conjunto, ampliam a hipótese inicial mais simplista de que estes fármacos actuam aumentando a 5-HT e sua função e sugerem que o aumento da transmissão sináptica serotoninérgica inicia uma série de mudanças que induzem modificações no mecanismo de regulação, síntese e libertação do neurotransmissor, assim como o número e sensibilidade dos receptores pré e pós-sinápticos. A tabela 5 resume as alterações na função serotoninérgica observadas em distintos estudos controlados.

Tabela 4

Alterações neuroendócrinas associadas ao sistema 5-HT na depressão

Estímulo	Receptor	Localização	Resposta	Alteração
Triptófano	5-HT1	Pré e pós-sináptico	Aumento de prolactina	Resposta atenuada
Fenfluramina		Pós-sináptico	Diminuição de temperatura	Resposta atenuada
Ipsapirona	5-HT 1 ^A	Pré-sináptico	Diminuição de temperatura	Resposta atenuada
m-CPP.	5-HT1	Pós-sináptico	Aumento da prolactina	
5-HTP	5-HT2	Pós-sináptico	Aumento do Cortisol	Aumento da resposta

Tabela 5

Alterações da função 5-HT nas perturbações afectivas

Diminuição do triptófano plasmático Diminuição 5-HT _{1A} em LCR Diminuição da recaptação 5-HT _{1A} plaquetária Diminuição do <i>binding</i> de imipramina tritiada em: Plaquetas Córtex frontal Hipocampo Aumento do binding de receptores 5-HT ₂ em: Plaquetas Córtex cerebral de suicidas Aumento da resposta de prolactina a: Triptófano endovenoso Fenfluramina oral Diminuição da resposta hipotérmica a ipsapirona Recaída depressiva sob depleção do triptófano em pacientes depressivos sob tratamento

9.3 Receptores Noradrenérgicos

Relativamente à participação dos receptores noradrenérgicos na depressão, as duas hipóteses maioritariamente aceites relacionam-se com uma alteração da sensibilidade alfa-2 pré-sináptica e uma hiper-sensibilidade B-adrenérgica pós-sináptica. O bloqueio dos receptores alfa-2, em combinação com antidepressivos clássicos, induz uma rápida subregulação destes receptores, ainda que esta acção não pareça correlacionar-se com a melhoria clínica (Ankier e Leonard, 1968). Com efeito, a nível experimental não se conseguiu demonstrar, de forma inequívoca, com pacientes depressivos a existência de uma anomalia nos receptores

noradrenérgicos. Os aspectos de conflitualidade nesta área são os seguintes: 1) a combinação desipramina-yohimbina, a nível experimental, induz uma rápida subregulação dos receptores beta-adrenérgicos, mas a sua acção sobre a clínica depressiva é inexistente; 2) a triyodotironina, a nível clínico, potencia o efeito antidepressivo (de forma transitória), ainda que a nível experimental bloqueie a subregulação dos receptores B, e 3) os beta-bloqueantes induzem uma clara subregulação dos receptores beta-adrenérgicos, ainda que a nível clínico as suas acções antidepressivas sejam nulas.

A nível pré-sináptico postulou-se a existência de uma hipersensibilidade dos receptores alfa-2 (Garcia-Sevilla et al., 1986; 1987) e serotoninérgicos (auto-receptores), que redundariam numa libertação anómala do neurotransmissor. A nível pós-sináptico, a hipótese de uma super sensibilidade B-adrenérgica redutível mediante tratamento crónico com antidepressivos só se confirmou a nível experimental. Outras possibilidades, tais como uma redução ou perda de receptores (similar à existente em certas formas de demência) ou defeitos a nível de actividade catalítica, poderiam explicar fenómenos de resistência terapêutica em determinados quadros de melancolia senil. A tabela 6 resume as alterações na função noradrenérgica encontradas em pacientes depressivos.

Tabela 6

Alteração da função noradrenérgica na depressão

Atenuação da resposta de MHPG à clonidina* Atenuação da resposta da GH à clonidina* Recaída depressiva sob tratamento com AMPT
--

AMPT: alfa-metil-p-tironina

MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglico

GH: hormona do crescimento

** Receptores alfa2 pré-sinápticos*

9.4 Receptores Dopaminérgicos

A participação dopaminérgica a nível clínico permite inferir o efeito terapêutico combinado de antidepressivos e antipsicóticos nas depressões delirantes.

A participação da dopamina (DA) na melancólica foi pouco estudada. Wilner et al. (1990) supõe que alguns sintomas tais como a anedonia e a inibição motora estariam condicionados por anomalias na transmissão dopaminérgica. A síntese desta participação seria: 1) sintomas isolados de inibição motora e anedonia em pacientes melancólicos respondem ao piribedil e à

bromocriptina; 2) os antidepressivos dopaminérgicos (nomifensina e bupropion) parecem potenciar o efeito dos antidepressivos imipramínicos em casos resistentes, e 3) o ácido homovanílico, metabolito da DA, parece reduzido num subgrupo de pacientes depressivos delirantes não-responsivos a terapias convencionais.

Se bem que os três sistemas de neurotransmissão parecem afectados nalgum momento de transtorno melancólico, os resultados mais consistentes apontam a uma afectação no balaceamento NA-5-HT, com uma alteração secundária do sistema CRF-ACTH-cortisol.

10. TRANSPORTADOR DE 5-HT (SERT) E DEPRESSÃO

Nos últimos anos conseguiu-se clonar os genes dos transportadores de aminas biógenas (5-HT, NA e DA) e analisar suas bases moleculares (PACHolcyk et al., 1991; Shimada et al., 1994). Os transportadores (ou recaptadores) de monoaminas são proteínas da membrana neuronal pré-sináptica que tem um papel destacado no mecanismo de acção dos fármacos antidepressivos. Por exemplo, o antagonismo selectivo do SERT (por exemplo, com ISRS), mas não a inibição da enzima MAO, induz uma diminuição da actividade do ARNm do SERT (Lesch et al., 1993). A compreensão do comportamento molecular deste tipo de neurotransmissores, das interacções entre eles e os fármacos antidepressivos, assim como a alteração de uma diversidade de alterações concretas no gene que os codifica, está a gerar uma sólida linha de investigação. Estudos com gémeos sugeriram que a recaptção de 5HT poderia estar geneticamente controlada (Meltzer e Arora, 1988), e a existência de uma disfunção nesta recaptção associou-se não só à depressão, bem como a outros tipos de perturbações psiquiátricas e neurológicas (Ellis e Salmond, 1994).

O gene que determina a síntese de SERT está clonado e parcialmente sequenciado. Está localizado no cromossoma 17q 11.2 e estima-se que tenha uma homologia de sequência com o rato de 92% (Lesch et al., 1993). A análise da variabilidade existente no gene do transportador da serotonina revelou até ao momento a existência de dois polimorfismos diferentes, isto é, duas zonas do gene para as quais existem variantes ou alelos diferentes na população em geral:

1. **Polimorfismo 1:** É um polimorfismo do tipo VNRT (número variável de repetições, isto é, consiste num número fixo de pares de bases (17 neste caso) que se repetem n vezes. Esta variação, descrita por Lesh et al. (1994), encontra-se localizada no segundo “intron” do gene (uma zona que não se traduz a proteína mas que poderia afectar a expressão do gene. Quando se analisa esta região do gene, observa-se que na população em geral podem existir indivíduos com 9, 10, 11 ou 12 vezes repetido esse “cassette” de 17 pares de bases. Recentemente, associou-se a presença da variante 9 ao transtorno

unipolar (Ogilvie, Battersby e Bubb, 1996) e do 12 ao transtorno bipolar. Contudo, existem também trabalhos que refutam tal associação.

2. **Polimorfismo 2:** Descreveu-se igualmente um novo polimorfismo no gene do transportador da serotonina. Este polimorfismo é especialmente interessante porque está localizado na zona do promotor do gene e as variantes possíveis determinam uma expressão e regulação diferencial do gene. O polimorfismo é gerado a partir da deleção de uma zona de 44 pares localizada na região promotora. Na população global existe, pois, uma variante «larga», sem a deleção, e uma variante curta, a qual se traduz, pelo menos ao nível dos linfoblastos, na síntese de maior ou menor número de transportadores de serotonina (Fañanás e Gutiérrez, 1997).

Lesh et al. (1996) publicaram recentemente um estudo no qual encontraram uma forte associação entre a variante curta do gene e indícios de personalidade ansiosa. No caso concreto das perturbações afectivas também se descreveu a existência de uma associação entre o alelo curto e perturbação unipolar e bipolar. Contudo, a análise em amostras espanholas de doentes com transtorno bipolar e controlos refuta a existência dessa associação apesar de se observar um excesso da variante curta em pacientes comparativamente aos do controlo.

11. PROTEÍNAS

No princípio do anos oitenta alguns estudos encontraram percentagens elevadas de AGP em pacientes depressivos (Brinkschulte, 1980; Calil, 1982). Posteriormente, atribuiu-se a esta proteína a acção de modulador endógeno plasmático dos receptores plaquetários de imipramina e do complexo transportador de serotonina, obtendo-se por dois grupos diferentes de investigadores (Nemeroff et al., 1990; Healey et al., 1991) a confirmação de que esta proteína se encontrava significativamente mais elevada num grupo de pacientes depressivos que nos controlos saudáveis do mesmo sexo, idades similares. Nemeroff et al. (1990) compararam 51 pacientes com uma perturbação depressiva major (segundo critérios de DSM-III) com 36 controlos saudáveis, equiparáveis em idade e sexo. Assim mesmo, realizaram-se as provas pertinentes (exame físico, provas de laboratório) para despistar qualquer tipo de doença física concomitante nos pacientes depressivos. A determinação dos níveis de AGP realizou-se mediante imunodifusão radial depois de um período de, pelo menos, uma semana durante a qual os pacientes depressivos não tomaram nenhum psicofármaco. Para além da determinação dos níveis de AGP realizou-se um TSD e uma determinação dos receptores plaquetários de IMI-H3. Os pacientes depressivos apresentaram níveis de AGP significativamente elevados, em comparação com os de controlo saudáveis (média global de 79,6 mg/dl frente a 61,7; de 84,8 frente a 68,1 nos

rapazes e de 74,9 frente a 54,6 nas mulheres). Igualmente, encontrou-se uma correlação positiva entre os níveis de AGP e os níveis máximos de cortisol postTSD, assim como entre os níveis de AGP e severidade da depressão medida na escala HDRS. Pelo contrário, não se identificou nenhuma correlação significativa dos níveis de AGP com os dos receptores plaquetários de IMI-H3, ainda que se tenha chegado a uma correlação negativa entre os níveis de AGP e a idade em pacientes depressivos. A falta de correlação entre os níveis de AGP e o dos receptores plaquetários de IMI-H3 poderia explicar-se pela diferente idade e duração em que as plaquetas foram expostas à acção inibidora de AGP. Os autores elaboraram, no final do seu trabalho, um conjunto de questões exploratórias: a) o aumento dos níveis de AGP é específico da depressão ou ocorre noutras perturbações psiquiátricas (TOC, esquizofrenia, perturbações de ansiedade, etc)?, e b) o aumento dos níveis de AGP na perturbação depressiva é um marcador de traço ou de estado?

Num estudo posterior, Healy, Calvin e Whitehouse (1991) determinaram os níveis de AGP em grupos de 49 pacientes diagnosticados de transtorno depressivo major (sem tratamento antidepressivo durante pelo menos 1 semana e com uma pontuação igual ou superior a 17 na escala de HDRS de 17 itens) 15 pacientes com anorexia nervosa e 19 pacientes bulímicos, comparando-os com diversos grupos de controlo (um para os depressivos e outro para as perturbações da conduta alimentar), controlados pela idade e sexo. Similarmente ao grupo de Nemeroff, realizaram de forma simultânea a determinação do cortisol postTSD e do número de receptores plaquetários de IMI-H3 (Bmax) e de constante dissociação dos mesmos (Kd). Os pacientes depressivos foram tratados com imipramina (150/-225 mg/dia; n = 20), lofepramina (140-210 mg/dia; n = 12), TEC (n = 9) e outros tratamentos (n = 8). Depois de 6 semanas de tratamento considerou-se não responsivos aqueles que atingiam igual ou acima de 10 na escala de HDRS. A determinação de AGP realizou-se às 9H 15m antes e depois das 6 semanas de tratamento mediante um método imuno-turbidométrico. Tanto nos pacientes depressivos (0,84 mg/dl face a 0,75) como nos pacientes bulímicos (0,86 mg / dl face a 0,66) encontraram-se níveis de AGP significativamente elevados comparativamente ao grupo de controlo. No cenário oposto, nas pacientes anoréxicas não se identificaram diferenças significativas (0,63 mg/dl face a 0,66). No que diz respeito à correlação entre os níveis de AGP e a Bmax e Kd dos receptores plaquetários de IMI-H3, esta só se identificou com a Kd nos pacientes bulímicos, mas não nos depressivos nem no resto dos grupos (anoréxicas, controlo). Similarmente ao registado no grupo de Nemeroff, também se observou uma correlação positiva entre a AGP e os níveis de cortisol postTSD nos pacientes depressivos. Contudo, em contraste com o trabalho referenciado, não se encontrou uma correlação entre a AGP e a severidade da depressão (pontuação total na HDRS), tendo-se estabelecido uma correlação entre a AGP e a idade no grupo dos pacientes depressivos. Um resultado inovador deste grupo alicerçou-se no facto dos pacientes depressivos que não respondiam aos diferentes tratamentos antidepressivos (n = 10; AGP = 1,07 mg/dl)

apresentavam níveis iniciais de AGP significativamente mais elevados que os que respondiam positivamente ($n = 39$; AGP = 0,79 mg/dl). A ausência de correlação entre os níveis de AGP e os parâmetros dos receptores plaquetários de IMI -H3 não exclui o papel da AGP como modulador do transporte de serotonina que afecta o número de receptores ou a afinidade, a ausência de correlação poderá dever-se ao facto dos valores do receptor de IMI-H3 reflectirem mais o ponto de união do que o ponto de transporte da serotonina.

12. OS ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA PSICOTERAPIA

Os mapas corticais afiguram-se constructos dinâmicos potencialmente remodeláveis através de experiências significativas no decurso do ciclo de vida do sujeito. Ao longo da última década, o número de estudos experimentais descrevendo a plasticidade fisiológica nas zonas neocorticais em função de experiências sensoriais controladas, tem aumentado exponencialmente.

Com os desenvolvimentos na área da plasticidade dos mapas corticais, os estudos da plasticidade sináptica caracterizaram formas de plasticidade específicas elementares, incluindo a Potenciação a Longo Termo (LTP) e Depressão a Longo Termo (LTD) dos potenciais excitatórios pós-sinápticos.

12.1 A Neurobiologia da Memória: Implicações para a Psicoterapia

O que é que acontece quando a informação é objecto de transdução pelos receptores sensoriais e se estrutura no cérebro? A Potenciação a Longo Termo (LTP) é actualmente considerada como um dos modelos de memória amplamente aceites. Existem 3 processos identificados de plasticidade sináptica ao nível do sistema nervoso central: 1) LTP é mediada pelo receptor de activação N-metil-D-aspartato (NMDA); 2) LTP é igualmente mediada pela activação do canal de cálcio; 3) LTD é mediada pelo receptor NMDA. Estudos experimentais conduzidos por Bear (1996) revelaram que muitas das sinapses no hipocampo e no neocórtex são bidireccionalmente modificáveis, que essas modificações mantêm-se significativamente ao longo do tempo de forma a contribuírem para o armazenamento da Memória a Longo Termo, e que as variáveis chave presentes na regulação da plasticidade sináptica são a quantidade de activação de receptores NMDA, bem como a história recente da actividade cortical.

Grande parte das investigações sobre a aprendizagem perceptiva incidem na natureza das mudanças operadas na sensibilidade neuronal ou mudanças na forma pela qual um estímulo é representado através de diferentes sistemas de memória. Estes dois tipos de memória inscrevem-se em diferentes funções cerebrais, alicerçadas em estruturas neuronais e propriedades fisiológicas diferenciadas, resultando, deste modo, em padrões distintos da actividade neuronal. Estes resultados são evidenciados pela tomografia de emissão de positrões -PET- e através de

electroencefalograma (Squire et al., 1992). A informação armazenada no sistema de memória explícita é activada utilizando as estruturas do lobo temporal, especialmente o hipocampo (Bondi & Kaszniak, 1991 ; Squire et al., 1993). Em contraste, a memória implícita assume-se como uma estrutura que depende da ganglia basal e cuja existência é inferida através da influência observável nos comportamentos emocionais relacionados com as experiências precoces de vinculação. A informação proveniente deste sistema não está disponível para o acesso consciente (Knopman D, Nissen MJ, 1991). Revisões e análise compreensivas sobre o sistema de memória implícita foram fornecidas por Reber (1989), Schacter (1992), Schacter et al (1993), Squire et al (1993).

A distinção entre os dois sistemas de memória quer ao longo do curso de desenvolvimento no ciclo de vida do sujeito, quer no contexto de modulação de memória através de psicoterapia. Amini et al (1996) enfatizou a consistência da hipótese que as crianças estão equipadas, aquando do seu nascimento, com um sistema funcional de memória que privilegia a aprendizagem implícita em detrimento da aprendizagem explícita nesta fase neurodesenvolvimental. A informação relativa à dimensão afectiva focaliza-se no sistema implícito. O sistema implícito é capaz de extrair e armazenar protótipos e regras que estruturam um viés do self na interpretação das experiências futuras, em estreita consistência com as experiências anteriores, independentemente da adequabilidade de tais descodificações. Perante este cenário, a informação aprendida precocemente não se encontra disponível no domínio do processamento consciente, mas regula e condiciona os comportamentos futuros sem interferir explicitamente ao nível dos processos conscientes.

Na psicoterapia, estes padrões de regras implícitas são revelados e objecto de reflexão, sendo que a mudança ocorre através da aprendizagem explícita de novos padrões até que estes se tornem consistentes com o sistema de memória implícita. Com esta preposição, a mudança psicoterapêutica pode ser atribuída a um processo de *insight* ou à construção de explicações abstractas subjacentes a padrões de relacionamento. Extrapolando a partir de investigações desenvolvidas em animais, existem dados que parecem indiciar que a memória implícita fornece uma base empírica para postular os mecanismos pelos quais os sujeitos começam a ter memórias no domínio do não consciente, sendo este processo baseado nas experiências emocionais precoces, sendo que estas desempenham de uma forma inconsciente um papel de regulação no comportamento, expectativas e impressões relativas às relações (White & Fernald, 1997). De forma a que estas interacções despoletem consequências comportamentais estáveis no tempo, é necessário que sejam codificadas na memória implícita (1987). A existência de um sistema de memória implícita representa uma parte importante da teoria da aprendizagem afectiva desadaptativa característica das perturbações psiquiátricas.

A asserção que a reciprocidade emocional nos períodos precoces de desenvolvimento pode resultar em mudanças na estrutura neuronal, sendo crítico para a estabilidade emocional durante o ciclo de vida do indivíduo, implica claramente que as interacções afectivas precoces são

codificadas na memória de forma permanente (Amini et al, 1996). Um aspecto central ao modelo de memória utilizado em psicoterapia refere-se à investigação sobre vinculação que demonstra que padrões precoces de responsividade exibidos pelas figuras de vinculação podem ter consequências significativas no desenvolvimento neural.

A capacidade para a auto-regulação afectiva é postulada para ser mínima na altura do nascimento e o seu desenvolvimento é perspectivado através da exposição a experiências de vinculação adequadas. Déficits significativos na adequação das relações de vinculação resultam potencialmente em repertórios neurocomportamentais desestruturados, bem como numa capacidade deficitária ao nível da regulação interna do self (Amini et al, 1996). A dificuldade de auto-regulação é manifestada clinicamente por uma incapacidade para auto-gerir sentimentos de frustração, assim como na modulação de raiva e fúria.

Rosenblum et al (1994) demonstraram este modelo de vinculação em relação ao macaco *rhesus*. A exposição precoce dos macacos a figuras de vinculação inadequadas associou-se a níveis permanentes de vulnerabilidade à ansiedade e a estados depressivos, assim como um funcionamento social limitado. Adicionalmente, parecem existir similaridades entre os comportamentos animais que exibiram o síndrome de isolamento e os comportamentos dos pacientes com perturbações de personalidade (Reite & Capitano, 1985). Nestas perturbações de personalidade, uma consequência específica decorrente de um padrão de vinculação desadaptativo centra-se numa confiança exagerada e prolongada em fontes externas de regulação.

Atendendo a que as memórias precoces referentes aos padrões de vinculação poderão ser implicitamente inconscientes - e não reprimidas como defendido na literatura analítica clássica- o modelo de memória no contexto da psicoterapia oferece uma perspectiva psicobiológica potencialmente impactante neste domínio. Amini et al (1996) defenderam a tese de que a psicoterapia não se reduz a uma conversação intencional ou um intercâmbio intelectual dirigido e focalizado. Deste modo, alicerça-se numa relação de vinculação intimamente associada a processos fisiológicos capazes de regular a neurofisiologia e produzirem alterações na estrutura neuronal subjacente.

A conceptualização psicobiológica da psicoterapia desenvolvida por Amini e colegas, baseia-se no facto da psicoterapia ser perspectivada no seu funcionamento como uma relação de vinculação cujo objectivo assenta na regulação da homeostasia afectiva e na reestruturação da memória implícita relacionada com os padrões de vinculação. Consequentemente, quando os clientes investem no contexto psicoterapêutico, activam -inicialmente- a memória implícita, activando posteriormente o mecanismo pelo qual o material armazenado implicitamente pode ser objecto de modificação.

12.2 Como a Psicoterapia Estimula as Células Cerebrais e as Sinápses

Um dos temas objecto de discussão por diferentes autores é se as mudanças anatómicas induzidas pela aprendizagem são necessárias para o armazenamento da memória a longo termo (Morris, 1989 ; Greenough et al, 1990 ; Martinez & Derrick, 1996). A pesquisa de um modelo dos mecanismos neurológicos da memória é baseada em dados de investigações que apontam no sentido de que o treino e as experiências diferenciadas levam a mudanças significativas na neuroquímica cerebral, anatomia e electrofisiologia. Consequentemente, é usualmente aceite que a psicoterapia se assume como uma poderosa intervenção que afecta directamente a dinâmica cerebral, produzindo mudanças ao nível neuronal.

1. A psicoterapia produz efeitos ao nível das taxas metabólicas cerebrais. Investigações desenvolvidas por Baxter et al (1992) e por Schwartz et al (1996) evidenciaram que quer a psicoterapia, quer a administração de fluoxetina produziram uma diminuição das taxas metabólicas cerebrais nos núcleos caudados. As duas intervenções resultaram em efeitos fisiológicos similares. Adicionalmente, Van Der Kolk (1997) conduziu um estudo com um conjunto de amostras clínicas de pacientes diagnosticados com síndrome de stress pós-traumático. Os resultados permitiram evidenciar que após o tratamento com dessensibilização de movimento ocular e reprocessamento (EMDR- *eye movement desensitization and reprocessing*), o metabolismo pré-frontal aumentou, a activação do sistema límbico diminuiu. Estes resultados foram obtidos durante tomografia computadorizada de emissão única de fotões (SPECT- *singlephoton emission computed tomography*) dos pacientes. Os dados decorrentes das técnicas de projecção forneceram suporte adicional a estudos clínicos controlados de que efectivamente a EMDR pode constituir uma estratégia eficaz. Na EMDR, os pacientes focalizam as suas memórias relativas aos eventos traumáticos enquanto movem os seus olhos rapidamente para a frente e para trás. Quando usado diversas vezes, este exercício mostrou produzir mudanças ao nível das cognições dos pacientes relativamente aos incidentes traumáticos.
2. Psicoterapia afecta o metabolismo da serotonina. Vnamaki et al (1998) usaram SPECT imagiológica antes e após 1 ano de psicoterapia dinâmica num paciente com perturbação bipolar da personalidade e depressão. Os estudos de neuroimagem foram comparados simultaneamente com os pacientes de um grupo com perturbação bipolar da personalidade sem qualquer tipo de terapia e com um grupo de controlo. Ambos os pacientes inicialmente viram diminuídos os níveis de recaptação de serotonina no córtex prefrontal e tálamo comparativamente com o grupo de controlo de sujeitos saudáveis. Após um ano, os pacientes em contexto psicoterapêutico possuíam níveis normais de recaptação de serotonina. Estes resultados sugerem que a psicoterapia dinâmica pode

afectar o metabolismo da serotonina. O trabalho clínico de Vnamaki's (1998) foi precedido por um conjunto de evidências decorrentes de investigações em animais estabelecendo a relação entre a serotonina e aprendizagem. Injectando serotonina no cortex límbico anterior de cães com reduzidos níveis sanguíneos de serotonina evidenciou-se a redução dos efeitos do condicionamento clássico (Pastukhov et al, 1985). Um elevado nível de reflexos condicionados e não condicionados nos cães foi acompanhado por níveis reduzidos de serotonina na corrente sanguínea (Bolondinsk, 1984). No entanto o estudo de Vnamaki's comporta diversos problemas metodológicos (tais como um N relativamente pequeno) e ainda não foi replicado até à data. O significado clínico destes dados é que a maioria das estratégias de intervenção em perturbações de ansiedade são baseados nos princípios do condicionamento clássico (Baer, 1996). O conceito subjacente baseia-se no pressuposto de que a exposição à terapia com sucesso reduz a ansiedade do paciente através da extinção de um reflexo de condicionamento clássico.

3. A psicoterapia parece afectar o eixo da tiroide. Joffe et al (1996) reportaram que no tratamento de pacientes com depressão, aqueles que responderam às terapias cognitivo-comportamentais tiveram decréscimos significativos nos valores de tiroxina (T4), comparativamente a pacientes que não responderam positivamente à terapia portadores de elevados níveis de T4. Deste modo, a terapia cognitivo-comportamental teve efeitos similares à medicação antidepressiva no eixo tiróideu.
4. A psicoterapia estimula processos conducentes à plasticidade do cérebro. A plasticidade cerebral refere-se à capacidade do cérebro para a mudança estrutural e funcional. Deste modo, constitui um dos pré-requisitos para qualquer mudança a longo termo no comportamento, cognição e emoção, bem como para a globalidade dos efeitos psicoterapêuticos mensuráveis (Bogerts, 1996).

No entanto, e apesar de não existirem evidências que a psicoterapia estimula directamente a plasticidade cerebral, existem diversos argumentos para assumir este mecanismo de acção. É postulado que no contexto psicoterapêutico, a aprendizagem através da exploração proporciona um aumento do potencial dos campos sinápticos. Este aumento foi demonstrado em modelos animais, nos quais um grupo de ratos espacialmente orientados mostrou uma mais rápida aprendizagem espacial e maior densidade dendrítica basal ao nível da espinal medula comparativamente a dois grupos de controle. Na base da inalterabilidade do comprimento das dendrites e do padrão de ramificação, os resultados sugerem a formação de novas sinápses (Andersen et al, 1996).

Greenough et al (1985) registaram diversas observações relacionadas com o número de sinápses e o grau de ramificação dendrítica com a quantidade e sítios de aprendizagem ou

experiência nos ratos. A estimulação ambiental parece favorecer o aumento do peso cerebral, espessura cortical, o número de células de glia, a relação glia/neurónio, o corpo celular neuronal e o tamanho dos núcleos, e a alteração do perfil sináptico através do aumento das ramificações dendríticas, a densidade dendrítica da espinal medula, e o número de sinapses descontínuas (Schrott, 1997).

Saliente-se que as mudanças ocorridas nas regiões cerebrais envolveram tarefas de aprendizagem; se a aprendizagem estiver confinada a um hemisfério cerebral, as mudanças sinápticas e dendríticas estão igualmente confinadas a esse lado. Estes resultados foram replicados por Kolb e Whishaw (1998) que evidenciaram que a experiência produz múltiplas e dissociáveis mudanças no cérebro, incluindo o aumento do comprimento dendrítico, aumento (ou diminuição) na densidade da espinal medula, formação sináptica, aumento da actividade da glia e alteração da actividade metabólica.

Para revisões mais pormenorizadas sobre a plasticidade cerebral e a sua relação com a aprendizagem ao nível do córtex e outras áreas e sistemas, poder-se-á consultar Byrne (1987), Brown et al (1990), Tyler et al. (1990), Madison et al. (1991), Tsumoto (1992), Bear and Kirkwood (1993), Bliss and Collingridge (1993), Linden and Connor (1995), Bear and Abraham (1996), Katz and Shatz (1996).

12.3 Fisiologia Cerebral e Modelos de Psicoterapia

No contexto psicoterapêutico, as disfunções afectivas podem ser objecto de intervenção eficaz pelo restabelecimento da regulação homeostática através de uma relação de vinculação funcional. Os principais domínios de psicoterapia (comportamental, cognitiva e psicodinâmica) podem ser conceptualizados como processos que se situam a diferentes níveis da organização psicológica (Cohen et al, 1997). Dependendo da zona do cérebro objecto de medida, do tipo de terapia e diversidade de experiências pelas quais o sujeito se confrontou, poder-se-á esperar um aumento no número de sinapses, bem como no seu tamanho. As mudanças evidenciadas ao nível da plasticidade cerebral como resposta a experiências específicas, dependem da região cerebral, da natureza da experiência e circunstâncias especiais ou tratamentos que favoreçam ou reduzam a plasticidade (Rosenweig, 1996). No caso da psicoterapia comportamental, por exemplo, a focalização situa-se ao nível das disfunções de aprendizagem e memória nas suas formas simples (condicionamento operante e associativo) e comportamento motor associado (Foa et al, 1985). Este paradigma envolve as estruturas cerebrais, tais como a amígdala, gânglia basal e hipocampo (Stein et al, 1992).

A psicoterapia cognitiva focaliza-se em padrões específicos de processamento da informação. Estes sintomas são usados como pistas através dos quais são definidos pensamentos verbais e assunções ou esquemas que delineam o estado sintomático, bem como a vulnerabilidade psicológica a esse mesmo estado (Beck, 1990). A teoria cognitiva prediz os tipos

de padrões de pensamento encontrados em cada perturbação. Por exemplo, clientes com perturbações de ansiedade percebem o perigo em situações que não são perigosas ; clientes com estruturas depressivas de personalidade percebem evidências de defeitos pessoais em situações que não oferecem razões objectivas para auto-depreciação. Clientes com paranóia reconstruem as situações em termos de engano ou ataque intencional (Rush, 1982). De acordo com a teoria cognitiva, as cognições negativas desempenham um papel central no desenvolvimento e manutenção do estado psicopatológico. Assim, os objectivos iniciais da intervenção centram-se em proporcionar ao cliente o reconhecimento destas cognições para, posteriormente, ser intencionalizado a aprendizagem relativa à capacidade de avaliação e modificação dos padrões de pensamento. Após estas fases, a terapia passa a incidir na identificação e modificação das atitudes disfuncionais decorrentes das inferências construídas a partir dos padrões de comportamento e estereótipos de pensamento do cliente. Estes esquemas constituem-se como valores derivados de experiências precoces de vida. As áreas cerebrais incluem o neocórtex, especificamente o cortex frontal.

A psicoterapia psicodinâmica desenvolve o seu enfoque central na representação interpessoal: o conjunto de expectativas sobre si próprio, os outros, e a sua relação enquanto elemento organizador do pensamento, comportamento e afecto (Greenspan, 1989). Os fundamentos neuropsicológicos das representações interpessoais provavelmente envolve um complexo neurocircuito incorporando os hemisférios laterais e áreas subcorticais (Watt, 1990).

O conceito de lateralização foi documentado por Tucker (1981) que colocou em evidência a especialização do hemisfério esquerdo nas funções verbal, linear e analítica (em sujeitos dextros) por diferenciação ao hemisfério direito que estaria ligado às actividades espacial, intuição e holística. Tucker (1981) identificou igualmente que as emoções negativas são mais frequentemente lateralizadas ao nível do hemisfério esquerdo. Gottschalk et al (1993) identificaram uma correlação significativa entre o lobo temporal esquerdo e os scores de desorganização/alienação pessoal obtidos a partir de uma análise das taxas metabólicas de glicose no cérebro em sujeitos em estado de vigília. No entanto poderá ser prematuro concluir que o lobo temporal esquerdo constitui uma zona privilegiada para certos tipos de processos psicopatológicos que podem ser objecto de intervenção psicodinâmica. Estes resultados abrem perspectivas para futuras explorações sobre os mecanismos de acção psicoterapêutica.

12.4 Neurobiologia e Psicanálise: Uma Perspectiva de Integração

Um dos domínios de investigação em neuropsicologia centra-se na exploração dos mecanismos de percepção e memória. Os resultados sugerem a existência de duas formas distintas, as quais seriam idênticas à formulação clínica Freudiana dos processos conscientes e inconscientes. A forma explícita é consciente e envolve o armazenamento conceptual de memórias de acontecimentos, lugares e pessoas. A forma implícita é não consciente e codifica as

estratégias motoras e perceptivas. O funcionamento da estimulação subliminar, a qual é registada no domínio do inconsciente, alicerça-se através da memória e percepção implícita.

A mente deixa de ser menos científica do que os processos físicos, os quais devem conduzir, eventualmente, à paridade da doença mental com a da doença física. Actualmente, o funcionamento da mente e corpo pode ser directamente observado em pacientes com lesões cerebrais, em estudos animais e através de técnicas de neuroimagem. No entanto, as funções mentais não são simplesmente importadas de uma zona específica do cérebro, mas resultam de diferentes regiões ligadas em conjunto em circuitos de interconexão, operando processamentos paralelo e sequencial (Kandel and Kelly, 1999). Existe, actualmente, maiores evidências de que não obstante as funções mentais estarem interconectadas, elas são igualmente divisíveis em subfunções.

O trabalho laboratorial de Joseph LeDoux (1996) com ratos contribuiu para o reconhecimento de duas formas de percepção e memória a operar no cérebro. A memória emocional (implícita), que é inconsciente, é “rápida e suja”, produz uma resposta imediata e serve intenções de sobrevivência. A memória declarativa (explícita), a qual é consciente, mais lenta e mais diferenciada, serve processos de adaptação à realidade mais complexos. Cada forma de percepção e memória segue diferentes percursos neuronais. A memória emocional, implícita, inconsciente segue um percurso mais reduzido no cérebro. Neste caso este tipo de processos envolvem percepções, cuja informação se direcciona via tálamo e posteriormente directamente para a amígdala. Seguidamente, a amígdala comunica com o hipotálamo, o qual controla o sistema nervoso autónomo e a libertação das hormonas de stress, resultando na inibição/bloqueamento, luta/acção e o início de respostas orgânicas.

A memória declarativa, explícita, consciente percorre um trajecto maior e é mediada por percepções desde o tálamo passando através do hipocampo para o neocórtex e depois para a amígdala. A percepção é confrontada no neocórtex com as representações de experiências passadas e recentes no córtex frontal e temporal, sendo então possível modular a resposta emocional. Depois de uma experiência emocional, ambos os sistemas são activados de uma forma paralela, e a memória inconsciente, implícita adiciona uma paleta emocional à memória declarativa, explícita e consciente. Estes resultados revolucionários relativos à existência de dois percursos diferenciados no cérebro são igualmente aplicáveis à espécie humana e estão – actualmente- a serem objecto de replicação através de técnicas de neuroimagem.

O modelo topográfico Freudiano, especialmente o consciente e o inconsciente, o qual derivou do estudo de casos clínicos, é validado através destes estudos neuropsicológicos. O inconsciente parece estar localizado no sistema subcortical (incluindo a amígdala) e o hemisfério direito, enquanto o consciente envolve o hipocampo e o lobo frontal (prefrontal, giro cingulado e córtex orbital). LeDoux (1996) postula de que o que entra no inconsciente é mais complexo do que o que foi inicialmente descrito por Freud. As percepções de situações emocionais que

ameaçam a sobrevivência vão directamente para a amígdala e entram exclusivamente na memória implícita, inconsciente, ultrapassando a memória explícita consciente. O sistema da amígdala constitui um circuito de alarme activo que reage instantaneamente ao perigo percebido. Em acidentes traumáticos, a amígdala estimula a libertação de hormonas de stress, enquanto o hipocampo limita essa mesma libertação. Ambos os percursos estão associados ao hipotálamo, que através dos seus núcleos paraventriculares, envia o factor de libertação de corticotrofina (CRF Corticotropin-releasing-factor) para a pituitária, que por sua vez liberta a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) na corrente sanguínea.

O ACTH actua nas adrenais promovendo a libertação da hormona de stress cortisol (CS) na corrente sanguínea. Caso o trauma físico ou psicológico for suficientemente severo e uma quantidade significativa de cortisol tiver sido libertado, o hipocampo diminui a sua actividade fazendo com que pouca ou nenhuma memória explícita seja registada no neocórtex. Este facto é frequentemente identificado em casos de amnésia após incidentes traumáticos severos. No entanto, a memória inconsciente do trauma persiste, na medida em que a amígdala não é negativamente influenciada pelas hormonas de stress. LeDoux realçou igualmente que níveis severos de stress podem anular a actividade do córtex prefrontal intermédio, o qual usualmente controla a amígdala, fazendo com que a memória implícita inconsciente seja ainda mais forte e resistente à extinção. Se os níveis de stress forem demasiado prolongados o hipocampo pode degenerar, resultando em perdas permanentes de memória. Simultaneamente, pode acontecer que não seja exclusivamente afectado o sistema nervoso, mas também os sistemas imunitário e cardiovascular.

As investigações neurobiológicas empíricas validam a descoberta de Freud que postula que as memórias traumáticas são armazenadas no inconsciente. Quando as percepções constituem uma ameaça à sobrevivência ultrapassam a consciência e dirigem-se directamente à memória implícita inconsciente. A hipótese Freudiana que postula que as percepções desagradáveis são reprimidas da consciência no inconsciente parece ser validada pelos estudos neste domínio. Em consonância com o princípio do prazer, a percepção é processada conscientemente e comparada com as memórias armazenadas no neocórtex, sendo as suas implicações mediadas pela amígdala. Se a percepção for interpretada como uma ameaça ao bem estar, é reprimida.

Assim, o princípio do prazer facilita a adaptação, a qual constitui uma parte da memória e percepção consciente explícita. O ponto crítico reside no facto de que os estudos no domínio das neurociências pode contribuir para a validação e desenvolvimento dos conceitos analíticos para que não se incorra num reducionismo baseado apenas em casos clínicos. A mente e o cérebro podem actualmente constituírem objecto de integração, bem como os domínios da Neurobiologia e Psicanálise numa perspectiva de construção sinérgica do conhecimento relativo ao funcionamento biopsicológico.

No contexto dos recentes resultados da investigação no domínio da neuropsicologia e

neurobiologia, diversos autores foram convidados a contribuírem com estudos que promovessem a integração entre mente e cérebro, fornecendo evidências empíricas para a teoria psicanalítica, e facilitando o desenvolvimento das estratégias psicoterapêuticas.

Poderemos salientar o trabalho de Bessel van der Kolk's que incidindo sobre o trabalho clínico de Charcot e Janet relativamente à causalidade na histeria, reforça a perspectiva posterior de Breuer e Freud (1893) sobre o papel das forças emocionais inconscientes decorrentes do trauma. Este tipo de asserções têm vindo gradualmente a serem objecto de validação pela investigação em neurociências. Freud estava consciente da clivagem entre consciência, dissociação, e a repetição do trauma psíquico.

Van der Kolk identificou que os pacientes com stress pós-traumático (PTSD), através de técnicas de neuroimagem, apresentam um volume diminuído do hipocampo – o qual é responsável pela contextualização das experiências nas dimensões do tempo e do espaço. Este facto contribui para explicar porque é que a experiência do trauma continua a ser vivenciada, não como uma experiência passada, mas como uma ameaça actual à sobrevivência. Quando pacientes com PTSD são expostos a um *script* do sua experiência traumática, estudos de neuroimagem mostram um aumento de actividade no hemisfério direito, especialmente na amígdala, e os lobos occipitais e temporais médios, assim como diminuição da actividade no hemisfério esquerdo, especialmente na área de linguagem de Broca. Adicionalmente, a fase de sono REM encontra-se perturbada nestes pacientes, provocando um déficite nas associações que potencialmente se estabelecem com outras experiências. Van der Kolk tem explorado actualmente diversas intervenções terapêuticas com pacientes (PTSD), utilizando técnicas de neuroimagem no sentido de avaliar presentemente as alterações biológicas ocorridas no cérebro. Eventualmente, os resultados de uma intervenção dinâmica a longo prazo em diferentes quadros psicopatológicos poderão, igualmente, vir a ser objecto de avaliação.

As contribuições de Myron Glucksman centram-se na discussão dos processos de desregulação do afecto, os quais podem constituir uma defesa ou déficite desenvolvimental. O processo de regulação afectiva estrutura-se a partir do responsividade emocional, imitação e comportamentos em espelho das figuras significativas em direcção às crianças, que comunicam inicialmente através do comportamento. As figuras significativas processam estes indicadores e devolvem-nos cognitivamente à criança. A linguagem e os objectos transitivos, fantasias posteriores, sonhos e o jogo, ajudam a criança a organizar e a regular o seu funcionamento afectivo. Se existir um déficite na relação de reciprocidade emocional entre a criança e elemento significativo poderão ocorrer distorções e perturbações na representação do *self*.

Neurobiologicamente, o hemisfério direito, assim como as áreas subcorticiais são dominantes durante os períodos precoces de desenvolvimento, fazendo com que relações de vinculação desadequadas possam conduzir a processos de codificação e aprendizagem emocional com perturbações, afectando a memória implícita e explícita.

Indivíduos com alexitimia demonstram uma dificuldade significativa para reconhecer e identificar os seus próprios sentimentos, bem como de outras pessoas, uma falta de sonhos e fantasias, e uma tendência para se centrarem em acontecimentos concretos e sintomas corporais. Noutra grupo em que o próprio afecto é percebido como perigoso e/ou inaceitável, os indivíduos utilizam um conjunto de defesas tais como a repressão, negação, formação reactiva e externalização. Glucksman apresenta posteriormente um caso de desregulação do afecto que é simultaneamente um déficite e uma defesa. Durante este processo, o autor foi confrontado com os seus próprios mecanismos contratransferenciais e apoiou empaticamente o paciente na identificação e expressão dos seus sentimentos. Neste contexto, o terapeuta precisa de actuar enquanto um regulador externo e um interpretador cognitivo dos estados emocionais disfuncionais do cliente, processo caracterizado pela sua ausência durante o período precoce de desenvolvimento. Desta forma, os pacientes aprendem a codificar sentimentos, desenvolvendo o seu repertório emocional.

As contribuições de Richard Brockman enfatizam a aplicação terapêutica da investigação em neurociências na terapia psicanalítica. Os trabalhos de LeDoux fornecem evidências empíricas relativas à validade das sínteses de Freud (1914) relativamente ao tratamento “Remembering, repeating and working through”. Freud, através de observação clínica, identificou a compulsão de repetição e a importância de lidar com a transferência, a qual é inconscientemente activada no contexto terapêutico, sendo necessário trabalhá-la através da dimensão verbal de forma sistemática. As memórias traumáticas são codificadas na amígdala, permanecendo inconscientes, e são exprimidas fora do plano consciente através do comportamento. Mesmo que seja criado um ambiente seguro, a transferência pode evocar uma condição de perigosidade e uma reacção da amígdala. Brockman considera que o processo de divisão poderá ser explicado pela mudança do percurso do neocórtex para o percurso na amígdala. Assim, revela-se crítico identificar qual a parte do cérebro do paciente a que o terapeuta focaliza a estimulação. Se inclui o envolvimento da amígdala, interpretações racionais não serão eficazes, sendo então necessário que o terapeuta relaxe o paciente para que a actividade neocortical aumente novamente. Brockman fornece exemplos clínicos de intervenções psicanalíticas a longo termo para ilustrar estes aspectos.

A contribuição de Richard Cheftetz relativamente à desregulação dos processos emocionais enfatiza que a lógica presente nos sonhos e nos pacientes com adaptações dissociativas apresenta denominadores comuns. Esta forma não verbal de representação do pensamento decorre dos períodos precoces de desenvolvimento, durante os quais o hemisfério direito e a amígdala constituem estruturas dominantes. Deste modo, o terapeuta necessita de compreender esta lógica através da observação da linguagem corporal, expressões faciais, o tom e ritmo da voz, imagens visuais e auditivas e experiências sensoriais do paciente. Cheftetz identificou que os pacientes com perturbações dissociativas recorrem frequentemente à identificação projectiva, no sentido de que a amígdala do paciente comunique com a amígdala do terapeuta. A responsividade aos

mecanismos de contratransferência, constitui um meio pelo qual o terapeuta pode potencialmente compreender a codificação do *script* não verbal no inconsciente do paciente. O terapeuta pode metabolizar estas identificações projectivas e através do seu hipocampo e hemisfério esquerdo, o terapeuta poderá verbalizar o script afectivo para além de o activar igualmente. Gradualmente, o paciente com perturbações dissociativas pode aprender a controlar as experiências vividas através da verbalização. Neste contexto, existe uma maior diferenciação entre o afecto e a acção, com efeitos ao nível do desenvolvimento do ego.

A contribuição de Harry Fiss descreve investigação desenvolvida no contexto do laboratório do sonho, realçando que algumas das hipóteses construídas por Freud em relação aos sonhos não foram suportadas pela investigação. Isto inclui a sua intencionalidade de realização de desejos, a descontinuidade entre conteúdo manifesto e latente, e o papel da repressão. Fiss realçou que em vez do sonho constituir o guardião do sono, ele assume-se como o guardião da vida. O sonho preserva a integridade da representação do Self, asserção consistente com as mais recentes contribuições da psicologia do Self. Fiss advoga que sonha-se com o que constitui preocupação, tentando construir possíveis soluções. Na fase de sono REM o sono tende a ser perceptivo, imagético, vivido, bizarro, e simbólico. O sono não REM é mais racional, conceptual e realístico. Adicionalmente, o sono REM parece elicitar processos de pensamento primários, que envolve a memória implícita, emocional, sendo que a fase não REM reflecte processos secundários do pensamento, os quais são declarativos e alicerçam-se na memória explícita. Estes resultados são suportados por estudos de neuroimagem, desenvolvidos por Brown et al. (1998), realçando que durante a fase de sono REM as regiões límbicas e paralímbicas, as quais controlam funções de sobrevivência encontrando-se altamente activa a memória implícita, inconsciente e emocional. Braun identificou igualmente que o córtex pré-frontal, o qual controla os processos lógicos e da atenção - e recorre à memória explícita, declarativa, consciente - encontrava-se inactivo. Esta activação do sistema límbico no sono REM validaria os resultados encontrados por Fiss através dos estudos desenvolvidos no laboratório do sonho, identificando que a função do sonho estaria focalizada na manutenção da integridade do self. Explica-se igualmente a imagética do sonho, perda de lógica, tempo, espaço e reflexão do self que são elementos característicos da memória emocional. Neste contexto, poder-se-á desenvolver uma hipótese alternativa à asserção inicial de Freud sobre a intencionalidade de realização de desejos através dos conteúdos oníricos: imagética/fantasia encerra a funcionalidade de reduzir o desprazer, manter o sentido de estima por si próprio, e manter o posicionamento construtivo face à percepção de perda e fracasso. A investigação relativa à privação do sono permite enfatizar que mesmo a sobrevivência biológica pode ser afectada pela libertação de cortisol e insulina, provocando um aumento da pressão sanguínea, diabetes, obesidade, e déficits mnésicos (Spiegel, Leproult, e Van Cuter, 1999).

Os documentos de Joseph Bogen descreve os efeitos da divisão do cérebro através da neurocirurgia, na qual o corpo caloso efectua a conexão entre os dois hemisférios cerebrais. Deste modo, o autor enfatiza que cada hemisfério pode operar independentemente, sem

interferência um do outro, e cada hemisfério possui uma percepção separada sobre o self. Quando intacto, os hemisférios têm diferentes funções e actuam de forma complementar. Bogen considera que o processamento inicial de palavras é mais rápido no hemisfério esquerdo comparativamente ao hemisfério direito, o qual se revela mais sensível ao contexto da comunicação. Quando os hemisférios se encontram divididos, houve um empobrecimento ou ausência de fantasia e criatividade. Estes resultados são similares aos encontrados com pessoas com alexitimia com perturbações psicossomáticas e aditivas, que possuíam uma comissurotomia funcional. Adicionalmente, os conteúdos dos sonhos deixam de conter uma dimensão afectiva significativa, condensação, deslocamento, simbolização como descrito nos sonhos de indivíduos com cérebros intactos.

As contribuições de Janet Wasserstein e Gerry Stefanatos analisa o papel do hemisfério cerebral direito ao nível do comportamento e julgamento social. O hemisfério direito assume um papel preponderante, na medida em que incorre no seu processo de maturação muito precocemente, sendo dominante nos primeiros 5 anos de vida (Chiron, Jambaque, Nabbout, Lounes, Syrota, e Dulac, 1997). Shore (1999) realçou que as experiências de vinculação precoce com a figura materna são codificadas no hemisfério direito, resultando na capacidade de regular as respostas emocionais e afectivas, e servindo como um modelo para a estruturação das relações interpessoais. O hemisfério direito é sensível a pistas não verbais, tais como expressões faciais, tonalidade da voz, gestos, entre outras, as quais protagonizaram dimensões privilegiadas na relação mãe-filho. Shore (1998) considerou igualmente que o hemisfério direito comportaria o princípio do prazer/desprazer e Wittling e Schweiger (1993) enfatizaram o seu papel na adaptação a situações de stress e sobrevivência. Wasserstein e Stefanatos que identificaram que quando ocorre uma disfunção no circuito neural do hemisfério direito, pode despoletar perturbações ao nível do julgamento social e do comportamento, assim como na ADD e Síndrome de Asperger (uma forma moderada de autismo), bem como perturbações no domínio da consciência de si próprio, estruturas de personalidade borderline/histeria e sintomas negativos em quadros de esquizofrenia. Estudos *postmortem* recentes desenvolvidos por Vogeley et al. (2000) permitiram encontrar um elevado nível de enrugamento dos tecidos no cortes pré-frontal direito de pacientes esquizofrénicos masculinos. Paralelamente, McDonald et al. (2000) encontraram uma inversão da assimetria em pacientes masculinos e femininos esquizofrénicos, com um aumento de volume do *gyros* do parahipocampo direito (o qual envia informação do córtex para o hipocampo e sistema límbico) e os *gyros* fusiformes direitos (responsáveis pelo reconhecimento facial e nomeação). Nos testes neuropsicológicos, Wasserstein e Stefanatos relevaram que indivíduos com déficit na hemisfério direito evidenciaram déficits visuo-espaciais e desorganização. Exteriorizaram, igualmente, dificuldades na construção de uma aliança terapêutica, o que faz com que a emergência de insight na terapia dinâmica se afigure uma dimensão problemática. As recomendações delineadas a partir deste resultados intencionalizaram

o desenvolvimento dos processos de consciência do self e competências sociais no contexto da intervenção psicológica.

O conjunto de estudos explicitados parecem apontar no sentido de que a terapia dinâmica e a psicanálise podem fornecer uma experiência de correcção emocional com um impacto construtivo ao nível das redes neuronais. Kandel e Kelly (1999) relevaram que as conexões estruturais entre as células nervosas podem ser objecto de alteração através da aprendizagem, e que mesmo a actividade dos genes poder ser influenciada pelas características dos contextos de vida. Mais recentemente, Gould e Gross (1999) conduziram uma investigação em macacos, cujos resultados entraram em oposição com o postulado que no cérebro adulto não haveria possibilidade de formação de novas células. Milhares de novas células foram identificadas cada dia por cima dos ventrículos cerebrais. Estas células desenvolveram-se à medida que foram migrando para o córtex, estabelecendo conexões com os neurónios existentes no neocórtex, incluindo a área pré-frontal. Os autores consideram que este mecanismo pode constituir uma forma do cérebro armazenar as memórias cronologicamente, com cada memória com marcadores temporais. Bruer (1999) realçou o facto de que apesar da janela desenvolvimental, com a profusão de neurónios num circuito adaptativo e preciso, ocorrer durante os 3 primeiros anos de vida, a janela da oportunidade não se encontra de todo fechada. O cérebro é plástico e mantém a capacidade para aprender e desenvolver através do ciclo de vida. Estes resultados decorrentes das investigações em neurobiologia fornecem um indicador de potencial de transformação do sujeito psicológico, na medida em que a intervenção dinâmica não afecta simplesmente a representação que o sujeito tem sobre o self, mas pode intencionalizar a mudança de estrutural e funcional do cérebro. Por exemplo, em vez de activar ao nível inconsciente transferências, identificações projectivas e memórias traumáticas, poder-se-á trabalhar através destes mecanismos, o que requer repetição e tempo. Os novos neurónios e novas conexões no neocórtex podem promover a inibição da amígdala relativamente à activação do comportamento fora da dimensão consciente, explícita.

Apesar da complexidade dos resultados, a investigação neurobiológica permitiu apresentar um conjunto de evidências no que diz respeito ao modelo psicodinâmico, as quais poderão ser objecto de sínteses através dos seguintes pontos:

1. Existem indicadores neurobiológicos que demonstram a existência do inconsciente, explicitando igualmente que as memórias emocionais inconscientes, especialmente através dos períodos precoces desenvolvimento, influenciam a estruturação do pensamento formal consciente como sugerido por Freud;
2. Em consonância com os conceitos inicialmente desenvolvidos por Freud, existem pelo menos dois sistemas de memória correspondentes aos processos de pensamento primário e secundário;

3. O inconsciente pode ser formado directamente através da amígdala quando a sobrevivência é ameaçada, assim como através da inibição proveniente do neocórtex, devido ao princípio do prazer, o qual facilita a adaptação;
4. Os sonhos encerram significado e actuam para preservar a representação do self, não sendo assim a prossecução de um desejo o seu motivo primário.
5. A explicitação Freudiana sobre a compulsão de repetição e a activação da transferência parecem validadas pela amígdala e as funções do hemisfério direito, que expressam memórias inconscientes de relações precoces e as subjacentes dimensões afectivas através do comportamento.
6. A identificação projectiva ocorre provavelmente quando a uma activação da amígdala e do hemisfério direito do paciente se induz uma interacção ao nível da amígdala e do hemisfério direito do terapeuta. A sensibilidade do terapeuta para a contratransferência previne a activação inconsciente da identificação projectiva, permitindo ao neocórtex do terapeuta verbalizar o *script* afectivo e inconsciente do paciente.

Em síntese, poderemos concluir relevando que a internalização da informação resultante da intervenção psicológica pode permitir um controlo verbal sobre o trauma e o conflito. Esta nova memória explícita no neocórtex do paciente pode atenuar e conter a amígdala. A mudança permanente no cérebro poderá ser intencionalizada através do tempo, à medida que novas conexões e células se vão formando durante a intervenção psicoterapêutica, facto que valida a importância da intervenção a longo termo.

O cérebro humano parece estar num estado de tréguas precário, marcado por escaramuças ocasionais e raras batalhas. A existência de componentes do cérebro com predisposições para determinado comportamento não é convite ao fatalismo ou ao desespero (...) A anatomia não é o destino, mas também não é irrelevante.

(Carl Sagan, The Dragons of Eden)

BIBLIOGRAFIA

A. Bipolar disorder: Evidence for a major locus. *American Journal of Medical Genetics*, 1995, 60, 370-376.

Adams, J. B., pyke, R. E., Costa, J., Cutler, N. R., Schweizer, E., Wilcox, C. S., Wisselink, P. G., Greiner, M., Pierce, M. W., and Pande, A. C. A double-blind, placebo-controlled study of a CCKB receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1995, 15, 428- 434.

Adams, R. D. The anatomy of memory mechanisms in the human brain. In *The Pathology of Memory*, edited by G. A. Talland and N. C. Waugh. New York: Academic Press, 1969.

Adams, R. D., and Victor, M. *Principies of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1981.

Adey, W. R., Bors, E., and Porter, R. W. EEG sleep patterns after high cervical lesions in man. *Archives of Neurology*, 1968, 19, 377-383.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio. A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdalia. *Nature*, 1994, 372, 669-672.

Aghajanian, G. K., Graham, A. W., and Sheard, M. H. Serotonin-containing neurons in brain: Depression of firing by mono amine oxidase inhibitors. *Science*, 1970,169, 1100-1102.

Albers, H. E., and Ferris, C. F. Neuropeptide Y: Role in light-dark cycle entrainment of hamster circadian rhythms. *Neuroscience Letters*, 1984, 50, 163-168.

Amond, S. E., Franz, B. R., Gur, R. C., Gur, R. E., Shapiro, R. M., Moberg, P. J., and Trojanowski. J. Q. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal that mediate cortical-hippocampal interactions. *American Journal of psychiatry*, 1995, 152, 738-748.

Amyes, E. W., and Nielsen, J. M. Clinicopathologic study of vascular lesions of the anterior cingulate region. *Buletin of the Los Angeles Neurological Societies*, 1955, 20. 112-130.

Andreasen, N. C. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*, 1995, 346, 477-481.

Andreasen, N. C., Amdt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., Ehrhardt, J. C., and Yuh. W. T. C. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 1994,266, 294-298. -

Aroniadou, V.A., and Teyler, T.J. The role of NMDA receptors in long-term potentiation (LTP) and depression (LTD) in rat visual cortex. *Brain Research*, 1991, 562, 136-143.

Artigas, F., Perez, V., and Alvarez, E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*. 1994, 51, 248-251.

Artigas, F., Romero, L., de Montigny, C., and Blier, P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HTIA antagonists. *Trends in Neuroscience*. 1996, 19, 378-383.

Bakin, J. S., and Weinberger, N. M. Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, 93, II219-II224,

Balskubik, R., Ableitner, A., Herz, A., and Shippenberg, T. S. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993, 264, 489-495.

Barr, L. C., Goodman, W. K., McDougle, C. J., Delgado, P. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., and Price, L. H. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry* 1994, 51, 309-317.

Bartness, T. J., Powers, J. B., Hastings, M. H., Bittman, E. L., and Goldman, B. D. The rimed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses. *Journal of Pineal Research*. 1993, 1, 161-190.

Basbaum, A. I., and Fields, H. L. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology*. 1978, 4, 451-462

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., and Damasio, A. R. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*. 1995, 269, 1115-1118.

Benington, J. H., and Heller, H. C. Does the function of REM sleep concern non-REM sleep or waking? *Progress in Neurobiology*. 1994, 44, 433-449.

Benington, J. H., and Heller, H. C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research*. 1995, 681, 141-146.

Benkelfat, C., Ellenbogen, M. A., Dean, P., Palmour, R. M., and Young, S. N. Mood-lowering effect of tryptophan depletion: Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 1994,51, 687--697.

Berger, B., Gaspar, P., and Verney, C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: Unexpected differences between rodents and primates. *Trends in Neuroscience*, 1991, 14, 21-27.

Berger, R. J., and Phillips, N. H. Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, 1995, 69, 65-73.

Blonder, L. X., Bowers, D., and Heilman, K. M. The role of the right hemisphere in emotional Communication. *Brain*, 1991, 114, 1115-1127"

Bomstein, R. A., Schwarzkopf, S. B., Olson, S. C., and Nasrallah, H. A. Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1992, 31, 954-961.

Bonnet, M. H., and Arand, D. L. We are chronically sleep deprived. *Sleep*. 1995,18. 908-911.

Boulos, Z., Campbell, S. S., Lewy, A. J., Tennan, M., Dijk, D. J., and Eastman, C. I. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 7: Jet-lag. *Journal of Biological Rhythms*, 1995. 10. 167-176.

Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadrin, F., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G., and Herscovitch, P. (1998), Dissociated patterns of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep, *Science*, 279, 91-95.

Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A., Munson, R. C., Kirkpatrick, B., and Gellad, F. Brain morphology and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, 1992, 49, 921-926.

Brenner, J. D., Innis, R. B., Salomon, R. M., Staib, L. H., Ng, C. K., Miller, H. L., Bronen, R. A., Krystal, J. H., Duncan, J., Rich, D., Price, L. H., Malison, R., Dey, H., Soufer, R., and Charney, D. S. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Archives of General Psychiatry*. 1997,54, 364-374.

Breuer, J., and Freud, S. (1893-5), *Studies on Hysteria: The physical mechanisms of hysterical phenomena*, Standard Edition, vol. 2, edited by J. Strachey, Hogarth Press, London, 1955, 1-309.

BRODAL, A. (1981) *Neurological Anatomy*, 3rd edn, Nova Iorque/Oxford: Oxford University Press.

BROOKS, V. B. (1986) *The Neural Basis of Motor Control*, Nova Iorque Oxford: Oxford University Press.

Broussaud, D., di Pellegrino, G., and Wise, S. P. Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behavioural Brain Research*, 1996, 72, 1-15.

Bruer, J. T. (1999), *The Myth of the First Three Years: A New Understanding of Early Brain Development and Lifelong Learning*, The Free Press, New York.

Buzsáki, G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex*, 1996, 6, 81-92.

Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., and McGaugh, J. L. The amygdala and emotional memory. *Natlre*, 1995, 377, 295-296.

Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., and McGaugh, J. L. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, 93, 8016-8021.

CHANGEUX, J.-P. (1985) *Neuronal Man. The Biology of Mind*, Nova Iorque: Pantheon Books.

Chen, Y. W., and Dilsaver, S. C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biological Psychiatry*, 1996, 39, 896-899.

Chi, J. G., Dooling, E. C., and Gilles, F. H. General development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1977, 1, 86-93.

Chiron, C., Jambaque, L., Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., and Dulac, O. (1997), The right brain is dominant in human infants, *Brain*, 120, 1057-1065.

CREUTZFELDT, O. D. (1987) «Inevitable deadlocks of the brain-mind discussion», in B. Guylas (ed.) *The Brain-Mind Problem*, Assent Maastricht: Leuven University Press, van Gorcum, pp. 3-27.

Cruikshank, S. J., and Weinberger, N. M. Receptive-field plasticity in the adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *Journal of Neuroscience*. 1996, 16. 861-875.

Currie, P. J., and Coscína, D. V. Regional hypothalamic differences in neuropeptide induced feeding and energy substrate utilization. *Brain Research*, 1996, 737, 238-242.

De Lece, L., Criado, J. R., Prospero-Garcia, o., Gautvilk, K. M., Schweitzer, P., Danielson, P. E., Dunlop, C. L. M., Siggins, G. R., Henriksen, S. J., and Sutcliffe, J. G. A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature*. 1996, 381, 242-245.

Dechant, K. L., and Clissold. S. P. Paroxetine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*. 1991, 41. 225-253.

Delgado, P. L., Charney; D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., and Heninger, G. R. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, 1990, 47. 411- 418.

DeLong, G. R. Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1992, 16. 63-70.

Drugan, R. C., Basile, A. S., Ha, J.-H., and Ferland, R. J. The protective effects of stress control may be mediated by increased brain levels of benzodiazepine receptor agonists. *Brain Research*, 1994, 661, 127-136.

Dryden, S" Wang, Q., Frankish, H. M., Pickavance, L., and Williams, G. The serotonin (5-HT) antagonist methysergide increases neuropeptide- Y (NPY) synthesis and secretion in the hypothalamus of the rat. *Brain Research*, 1995, 699, 12-18.

Feldman, R. S., Meyer, I. S., and Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1997.

Fisher, C., Byrne, I., Edwards, A., and Kahn, E. A psychophysiological study of nightmares. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 1970, 18, 747-782.

Fiske, A. P., and Haslam, N. Is obsessive-compulsive disorder a pathology of the human disposition to perform socially meaningful rituals? Evidence of similar content. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1997, 185, 211-222.

Freud, S. (1914), *Remembering, repeating, and working through*, Standard Ed., 12. Freud, S. (1950), *A Project for a Scientific Psychology*, Standard Ed., 1.

FREUND, H. J. e HUMMELSHEIM, H. (1985) «Lesions of premotor cortex in man», *Brain* 108, pp. 697-733.

Gazzaniga, M. S., and LeDoux, J. E. *The Integrated Mind*. New York: Plenum Press, 1978.

Gould, E., and Gross, C. G. (1999), Neurogenesis in the neocortex of adult primates, *Science*, 286, 548-552.

Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Hart, L. A., Speed, w. C., Shuster, A., and Pauls, D. L. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics*, 1997, 60, 27-39.

Grill, H. J. , Friedman, M. I., Norgren, R., Scalera, G., and Seeley, R. Parabrachial nucleus lesions impair feeding response elicited by 2,5-anhydro-D-mannitol. *American Journal of Physiology*, 1995, 268, R676-R682.

Grunbaum, A. (1985), *The Foundations of Psychoanalysis*, University of California Press, Berkeley.

Gurd, J. M., and Marshall, J. C. Cognition: Righting reading. *Current Biology*, 1993,3, 593-595.

Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R M. Arnold, S. E., Gur, R. E., and Joyce. J. N. Mesolimbic dopamine D receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia: A postmortem study. *Archives of General Psychiatry*, 1997. 54, 225-232.

Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H, Ohta. H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., Orr, S. P. Kikinis, R.. Jolesz. F. A.. McCarley, R. W.. and Pitman, R. K. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 1996,40, 1091-1099.

Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Baldwin, H. A., Rassnick, S., Brinon, K. T., and Koob, G. F. Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology*. 1994, 11. 179-186.

Heninger, G. R., Delgado, P. L., and Charney, D. S. The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1996,29. 2-11.

ITo, M. (1986) «Long-term depression as a memory process in the cerebellum», *Neurosci Res* 3, pp. 531-9.

ITo, M. e KANO, M. (1982) «Long-lasting depression of parallel fibre - Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibres and climbing fibres in the cerebellar cortex», *Neurosci Lett* 33, pp. 253-8. [284]

Jacobs, B. L., Wilkinson, L. O., and Fornal, C. A. The role of brain serotonin: A neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology*, 1990, 3. 473-479.

James. W. What is an emotion? *Mind*. 1884,9. 188- 205.

Kandel, E. R., and Kelley, D. B. (1999), The mysteries of the mind. At the cusp of the 21st century, Columbia: The Magazine of Columbia University, Fall, 41-47.

Karlson, P., and Luscher, M. «Pheromones»: A new term for a class of biologically active substances. *Nature*. 1959, 183. 55-56.

Karreman, M., and Moghaddam, B. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: An effect mediated by ventral segmental area. *Journal of Neurochemistry*, 1996.

Kasper, S., Wehr, T. A., Bartko, J. J., Gaist, P. A., and Rosenthal, N. E. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior: A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Archives of General Psychiatry*. 1989b, 46. 823-833.

Kavaliers, M. Brief exposure to a natural predator, the short-tailed weasel, induces benzodiazepine-sensitive analgesia in white-footed mice. *Physiology and Behavior*; 1985, 43. 187-193.

Kelsoe, I. R., Sadovnick, A. D., Kristbjarnarson, H., Bergesh, P., Mroczkowski-Parker, Z., Drennan, M., Rapaport, M. H., Flodman, P., Spence, M. A., and Remick, R. A. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *American Journal of Medical Genetics*, 1996, 67, 533-540.

Kemperman, G., Kuhn, H. G., and Gage, F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 1997, 386, 493-495.

Kinon, B. J., and Lieberman, J. A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology*, 1996, 124, 2-34.

KORN, H. e FABER, D. S. (1987) «Regulation and significance of probabilistic release mechanisms at central synapses», in G. M. Edelman, W. E. Gall and W. M. Cowan (eds) *Synaptic Function*, Nova Iorque: Wiley, A Neurosciences Institute Publication, pp. 57-108.

Kupfer, D. J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biological Psychiatry*, 1976, II. 159--174.

Kupfer, D. J., Ehlers, C. L., Frank, E., Grochocinski, V. J., McEachran, A. B., and Buhari, A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment. *Biological Psychiatry*, 1994, 35, 781-793.

LeDoux, J. E. Emotion: Clues from the brain, *Annual Review of Psychology*. 1995, 46, 209-235
LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., and Reis, D. J

LeDoux, J. E. (1996), *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*, Simon and Schuster, New York.

Leibowitz, S. F., Weiss, G. F., and Suh, J. S. Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*; 1990,37, 735-742.

Matsuyama, S., Nei, K., and Tanaka, C. Regulation of glutamate release via NMDA and 5-HT 1 receptors in guinea pig dentate gyrus. *Brain Res Lett*. 1996, 728. 175-180.

MAYR, E. (1982) *The Growth of Biological Thought, Diversity, Evolution and Intelligence*, Cambridge, Mass.: Belknap Press, Harvard University Press.

McBride, W. J., Bodart, B., Lumeng, L., and Li, T. K. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995, 19, 1420-1422.

McCarthy, G., Blamire, A. M., Rothman, D. L., Gruetter, R., and Shulman, R. G. Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1993. 90, 4952-4956.

McCarthy, M. M., Kleopoulos, S. P., Mobbs, C. V., and Pfaff, D. W. Infusion of antisense oligodeoxynucleotides to the oxytocin receptor in the ventromedial hypothalamus reduces estrogen-induced sexual receptivity and oxytocin receptor binding in the female rat. *Neuroendocrinology*. 1994, 59, 432-440.

McCarthy, R. A., and Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press, 1990.

McDonald, B., Highley, J. R., Walker, M. A., Herron, B. M., Cooper, S. I., Esiri, M. M., and Crow, T. J. (2000), Anomalous Asymmetry of fusiform and parahippocampal gyrus gray matter in schizophrenia: A postmortem study, *American Journal of Psychiatry*, 157, 417.

Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S., and Houle, S. Distinct neural correlates of visual long-term memory for spatial location and object identity: A positron emission tomography study in humans.

Murray, A. M., Ryoo, H., Gurevich, E., and Joyce, J. N. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1994,91. 11271-11275.

Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., Miura, H., and Nagatsu, T. Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Research*, 1989, 495, 178-181.

Price, L. H., and Heninger, G. R. Drug therapy: lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331, 591-598.

Proceedings of the National Academy of Sciences. USA. 1995,92. 3721-3725.

Raine, A., Lencz, T., Reynolds, G. P., Harrison, G., Sheard, C., Medley, I., Reynolds, L. M., and Cooper, J. E. An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 1992, 45, 123-137.

Reynolds, G. P. Beyond the dopamine hypothesis: The neurochemical pathology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1989, 155, 315-316.

Roy, A., De Jong, J., and Linnoila, M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 1989, 46, 609-612.

Ryback, R. S., and Lewis, O. F. Effects of prolonged bed rest on EEG sleep patterns in young, healthy volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1971, 31, 395-399.

Sackheim, H. A., and Gur, R. C. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia*, 1978, 16, 473-482.

Samson, H. H., Hodge, C. W., Tolliver, G. A., and Haraguchi, M. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol reinforced behavior: The involvement of the nucleus accumbens. *Brain Research Bulletin*, 1993, 30, 133-141.

Sanders, S. K., and Shekhar, A. Anxiolytic effects of chlordiazepoxide blocked by injection of GABAA and benzodiazepine receptor antagonists in the region of the anterior basolateral amygdala of rats. *Biological Psychiatry*. 1995, 37, 473-476.

SASAKI, K. e GEMBA, H. (1982) «Development and change of cortical field potentials during learning processes of visually initiated hand movements in the monkey», *Exp Brain Res* 48, pp. 429-37. [251,253]

Schenck, C. H., and Mahowald, M. W. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*. 1992. 32, 3-10.

Schenck, C. H., Garciarill, E., Segall, M., Noreen, H., and Mahowald, M. W. HLA class-II genes associated with REM-sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 1996, 39, 261-263.

Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., and Mahowald, M. W. REM-sleep behavior disorder: An update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Journal of Sleep Research*. 1993, 2, 224-231.

Schenkel, E., and Siegel, J. M. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neuroscience Letters*. 1989, 98, 159-165.

ScherschWicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., Steiner, M., and Haefely, W. Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by typical and atypical antidepressants. In *Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms*, edited by E. Costa and G. Racagni. New York. Raven Press, 1982.

Scott, S. K., Young, A. W., Calder, A. J., Hellawell, D. J., Aggleton, J. P., and Johnson, M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*, 1997, 385, 254-257.

Shore, A. N. (1998), The experience-dependent maturation of an evaluative system in the cortex, in K. Pribram (Ed.), *Brain and Values*, Lawrence Erlbaum, Hillsdale, N.J.

Shore, A. N. (1999), Commentary on emotions, *Neuro-Psychoanalysis*, 1, 49-55.

Silverman, L. H. (1971), An experimental technique for the study of unconscious conflicts, *British Journal of Medical Psychology*, 4, 17-25.

Spiegel, K., Leproult, R., and Van Cauter, E. (1999), Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function, *Lancet*, 354, 1435-1439.

SQUIRE, L. R. (1982) «The neuropsychology of human memory», *Annual Review Neuroscience* 5, pp. 241-73.

SQUIRE, L. R. (1983) «The hippocampus and the neuropsychology of memory», e W. Seifert (ed.) *Molecular, Cellular, and Behavioral Neurobiology of the Hippocampus*, Nova Iorque: Academic Press, pp. 491-507.

Stanton, P. K., and Sejnowski, T. J. Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance. *Nature*. 1989,339. 215-218.

Stein, J., and Walsh, V. To see but not to read: The magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neuroscience*, 1997,20, 147-152.

Stein, M. B., and Uhde, T. W. The biology of anxiety disorders. in American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1995.

Stine, O. C., Xu, J. F., Koskela, R., McMahon, F. J., Gschwend, M., Friddle, C., Clark, C. D., McIn- IÚS, M. G., Simpson, S. G., Breschel, T. S., Vishio, E., Riskin, K., Feilotter, H., Chen, E., Shen, S., Folsteín, S., Meyers, D. A., Botsteín, D., Marr, T. G., and DePaulo, J. R. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent- of-origin effect. American Journal of Human Genetics. 1995, 57. 1384-1394.

Stinson. D., and Thompson, C. Clinical experience with phototherapy. Journal of the Affective Disorders. 1990, 18, 129-135.

Sulser, F., and Sanders-Bush, E. From neurochemical to molecular pharmacology of antidepressants. In Tribute to B. B. Brodie, edited by E. Costa. New York: Raven Press, 1989.

Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., and Tohen, M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 1991, 48, 1082- 1088.

Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., and Gorman, J. M. Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. Archives of General Psychiatry, 1996, 53, 25-31.

Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., and Koob, G. F. Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: Blockade by chlordiazepoxide. Psychopharmacology, 1986, 88. 147-152.

Vogele, K., Schneider-Axmann, T., Pfeiffer, U., Tepesi, R., Bayer, T. A., Bogarts, B., Honey, W. G., and Falkai, P. (2000), Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A Morphometric postmortem study, American Journal of Psychiatry, 157, 34-39.

Vong, D. F., Wagner, H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., Wilson, A. A., roun, J. K. T., Malat, J., Williams, J. A., O'Tuama, L. A., Snyder, S. H., Kuhar, M. J., and Gjedde, A. Positron emission tomography reveals elevated D dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. Science, 1986, 234, 1558--1563.

Wallace, D. M., Magnuson, D. J., and Gray, T. S. Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat. Brain Research Bulletin, 1992, 28. 447-454.

Wallen, K. Desire and ability: Hormone; and the regulation of female sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, 14. 233--241.

Wallen, K., Mann, D. R., Davis-DaSilva, M., Gaventa, S., Lovejoy, J. C., and Collins, D.C. Chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment suppresses ovulation and sexual behavior in group-living female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Animal Behaviour*; 1986, 36. 369-375.

Walsh, V., and Butler, S. R. The effects of visual cortex lesions on the perception of rotated shapes. *Behavioural Brain Research*. 1996, 76, 127-142.

Walsh, L. L., and Grossman, S. P. Dissociation of responses to extracellular thirst stimuli following zona incerta lesions. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*; 1978, 8, 409-415.

Walsh, V., Carden, D., Butler, S. R., and Kulikowski, J. J. The effects of V4 lesions on the visual abilities of macaques: Hue discrimination and color constancy. *Behavioural Brain Research*. 1993, 53. 51-62.

Walters, E. E., and Kendler, K. S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152. 64-71.

Wang, G., Tanaka, K., and Tanifuji, M. Optical imaging of functional organization in the monkey inferior temporal cortex. *Science*. 1996. 272. 1665- 1668.

Wehr, T. A. Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267, 548- 551.

Wehr, T. A., Giesen, H. A., Schulz, P. M., Anderson, J. L., Joseph-Vanderpool, J. R., Kelly, K., Kasper, S., and Rosenthal, N. E. Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *Journal of the Affective Disorders*. 1991, 23. 173-183.

Wehr, T. A., Sack, D. A., and Rosenthal, N. E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *American Journal of Psychiatry*, 1987, 114. 1602-1603.

Weinberger, D. R. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences*. 1988, 11. 367-370.

Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., and Torrey, E. F. Evidence of dysfunction of a prefrontal limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*. 1992, 149, 890- 897.

Wittling, W., and Schweiger, E. (1993). Neuroendocrine brain symmetry and physical complaints, *Neuropsychologia*, 31, 591-608.

Wong, G. T., Gannon, K. S., and Margolskee, R. F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*, 1996, 381, 796-800.

Wu, J. C., and Bunney, W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*; 1990, 147, 14-21.