

El papel del sistema opiáceo endógeno en el síndrome depresivo y en el afecto de sujetos normales

Alfonso Martín del Campo Laurents*

Summary

This is a wide review of the different approaches to study the endogenous opioid system (EOS) in the depressive syndrome. Since 1975, when Hughes and Kosterlitz discovered the first opioid peptides, a number of hypothesis have been proposed in relation with the participation of the EOS in depression. There have been at least three different strategies: 1) *post-mortem studies in brain and cerebro spinal fluid, both in depressed patients and normal controls*, 2) *administration of opioid-receptor agonists*, 3) *administration of opioid-receptor antagonists*. Although the evidence does not support that depression is due to an alteration of the EOS, this system has an important role in the modulation of the affective and neuroendocrine functions both in depressed patients and normal controls. Yet, there are a number of issues that still have to be answered regarding affective disorders.

Resumen

En este artículo se revisan los diferentes abordajes que se han hecho, para el estudio del sistema endógeno opiáceo (SEO), en el síndrome depresivo y en la modulación del afecto en sujetos normales, desde un punto de vista clínico. Desde el año de 1975, cuando se identificaron los primeros péptidos opiáceos por Hughes y Kosterlitz, se postularon diferentes hipótesis respecto a la participación del SEO en los trastornos afectivos. Se han utilizado al menos tres estrategias para dicho fin: 1) estudios *postmortem* de cerebros y de líquido cerebro espinal, tanto en pacientes deprimidos como en sujetos normales, 2) estudios con agonistas del receptor opiáceo (i.g. morfina), 3) estudios con antagonistas del receptor opiáceo (i.g. naxolona). Aunque la evidencia no ha demostrado una alteración del SEO como causa de la depresión, la conclusión es que el SEO sí juega un papel importante en la modulación del afecto y las respuestas neuroendócrinas, tanto en el síndrome depresivo como en los sujetos normales. Existen aún puntos por esclarecer en cuanto a la fisiopatología del trastorno afectivo.

Introducción

A partir del descubrimiento del Sistema Endógeno Opiáceo (SEO) a cargo de Hughes y Kosterlitz (18), se postularon diferentes hipótesis con relación en la participación del SEO en los trastornos afectivos. Es importante mencionar que el SEO es un sistema neurohormonal y de neurotransmisores que tiene activi-

dad agonista en los receptores opiáceos. Aunque estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, se ha visto que se asocian especialmente con tres sistemas mayores: el sensorial, el límbico y el neuroendócrino, tanto en el hombre como en animales de experimentación (1). Desde un punto fisiológico, el SEO se ha implicado en una multitud de funciones: la modulación del estado de ánimo en sujetos normales y en el estado mental (2); función neuroendócrina (17); ritmos circádicos (26); conducta sexual (23); respuestas conductuales y neuroendócrinas inducidas por estrés (19); conducta de la ingesta de comida y agua (3); y conducta exploradora (27). Además de esto, el SEO se ha implicado como neuromodulador de otros sistemas de neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina. En general, podemos decir que la respuesta holística del organismo en ciertas condiciones (i.e. estrés) involucra la secreción inmediata de hormonas pituitarias, algunas (ACTH y GH) en relación a reacciones adaptativas somatotróficas (metabólicas) y otras (β -endorfina, β -melacitos, $-\beta$ -LPH) en relación a la compartimentalización neurotrópica o reacciones adaptativas psicotrópicas. Existe un cúmulo de estudios en los cuales se evidencia la participación del SEO como integrador de esta respuesta holística ante una variedad de estímulos. Por lo tanto, no es difícil entender el interés de estudiar este grupo de neuropéptidos con relación en la conducta y con los problemas psiquiátricos, en especial, los trastornos afectivos. La depresión, se caracteriza por una incapacidad del individuo para enfrentar una serie de situaciones tanto sociales, como ambientales o físicas, y que desembocan en un cuadro muy bien caracterizado de trastornos psicológicos y físicos. Con base en esto se ha centrado últimamente el estudio del SEO en los trastornos afectivos.

De acuerdo a la literatura actual, se han utilizado tres estrategias principales para evaluar el papel del SEO en los trastornos afectivos:

- 1) Estudios *postmortem* de tejido cerebral y de líquido cerebro-espinal (LCE), se han realizado para evaluar si la actividad o la integridad del SEO están alteradas en los trastornos afectivos,
- 2) Estudios, en que agonistas de receptores opiáceos (i.e. morfina, β -endorfina, met-enkefalina) se han administrado tanto a sujetos normales como a

* División de Investigación Clínica. Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco, 101. Col. San Lorenzo Huipulco 14370. México, D.F.

pacientes deprimidos, con el objeto de evaluar el efecto terapéutico potencial del agonista, o como reto neuroendócrino, en búsqueda de marcadores biológicos, y

- 3) Estudios en los que se han administrado antagonistas de receptores opiáceos (i.e. naloxona, naltrexona) a sujetos normales y pacientes deprimidos, para determinar el efecto en el estado de ánimo, en la conducta, la respuesta neuroendócrina y la percepción de dolor.

Las observaciones de los efectos conductuales y afectivos inducidos por los agonistas opiáceos (i.e. sentimientos de bienestar, euforia, placer y sedación) fueron consistentes con antiguas observaciones referentes a que el uso de la morfina tiene un efecto terapéutico en pacientes deprimidos (i.e. utilizado como antidepresivo en el siglo pasado y al principio de éste) (9), y también son consistentes con el efecto de los antagonistas de los opiáceos, que principalmente producen efectos contrarios (mal humor, irritabilidad, tristeza, ansiedad).

Sin embargo, existe una controversia acerca del papel del SEO en los síndromes depresivos. Algunos autores apoyan la hipótesis de que existe una hiperactividad del SEO en la depresión. Por ejemplo, se ha reportado que algunos pacientes con síndrome depresivo, presentan niveles aumentados de β -endorfina en el LCE (28); su tolerancia al dolor es mayor que en los sujetos normales (12) y se ha observado que la ciclazocina, un agonista-antagonista, tiene un efecto antidepresivo (14). En contraste, Byck ha propuesto la hipótesis de que el SEO es deficiente en el trastorno depresivo mayor, e hiperactivo en la manía (4). Además de esto, la administración de dosis altas de naloxona (2.0 mg/kg) a pacientes con depresión mayor, produjo un empeoramiento estadísticamente significativo en los signos evaluados, y en los síntomas subjetivos de la depresión en los pacientes deprimidos comparados con los sujetos normales. Los autores interpretaron que los pacientes deprimidos tienen una sensibilidad aumentada a los efectos afectivos y conductuales, inducidos por la administración de naloxona (22). Aún más, existen reportes de que la administración de dosis bajas de naloxona a diferentes tipos de pacientes deprimidos, no produce una mejoría en su condición clínica. La administración de inyecciones repetidas de naloxona (0.4-0.8 mg) no fueron efectivas en 5 pacientes con depresión mayor, aunque las inyecciones redujeron los niveles de ciertos opiáceos endógenos en el LCE (18). En otro estudio, 4 pacientes con enfermedad depresiva mayor, recibieron dosis de naloxona entre 0.4 y 0.6 mg sin cambios consistentes observables (1). El profesor Emrich y sus colaboradores (1979) (13) administraron 4.0 mg de naloxona a 3 pacientes con depresión involutiva, durante un diseño doble-ciego, controlado con placebo y cruzado, no observándose ningún efecto antidepresivo; sin embargo, el uso de una dosis tan pequeña pudo no haber sido suficiente para provocar una respuesta afectiva.

Nosotros hemos investigado las respuestas afectiva y neuroendócrina, en relación a la hora del día (AM-

PM) después de una infusión de 0.2 mg/kg de naloxona a un grupo de pacientes con depresión mayor y a sujetos normales apareados en sexo y edad, como parte de un proyecto en que se utilizarán diferentes dosis de naloxona. Además, se hizo el intento de relacionar estas respuestas con los rasgos de personalidad, con el objeto de estudiar los efectos inducidos por la naloxona y la variación individual. Específicamente, hemos estudiado si la infusión de naloxona a pacientes deprimidos y a sujetos normales puede inducir cambios afectivos y endócrinos medibles, diferentes a los relacionados con la administración de solución salina en dos horas diferentes del día. Los estudios neuroendócrinos del síndrome depresivo han sugerido una anomalía en la modulación que ejerce el sistema límbico sobre el eje hipotálamo-pituitaria (5) (ver figura 1). Nosotros intentamos un reto farmacológico tanto de la función afectiva como de la función endócrina con el antagonista opiáceo naloxona a diferentes horas del día. En el ANOVA análisis de varianza de algunas de las variables se observó un efecto de grupo. Sin embargo, el efecto del orden de la administración de las sustancias dentro de la muestra, estaba balanceado. La respuesta afectiva medida por el POMS (*Profile of mood state*) y el EVA, (Escala visual análoga) mostró que comparados con los sujetos normales, los pacientes deprimidos, como se esperaba, tuvieron puntajes más altos en condiciones basales, y fueron más sensibles al efecto disfórico inducido por la naloxona, el cual fue más marcado en las tardes. Este tipo de sensibilidad al efecto ya ha sido reportado previamente con la administración de 2.0 mg/kg de naloxona en pacientes deprimidos (26). Sin embargo, los hallazgos de este estudio son los primeros en demostrar que 0.2 mg/kg de naloxona produce un efecto disfórico significativo en los pacientes deprimidos comparados con controles, y que existe una variación diurna de esta sensibilidad. La ACTH, el cortisol, y la LH mostraron un aumento significativo inducido por la naloxona en ambos grupos. No hubo diferencias de grupos, ni variaciones diurnas en las respuestas de ACTH y LH. En contraste, la respuesta del cortisol fue significativamente diferente entre los deprimidos y los controles. Como se esperaba, los niveles basales de cortisol tanto de la mañana como de la tarde fueron más altos que en el caso de los controles, siendo los niveles de la tarde, los únicos que mostraron significancia estadística ($p < 0.5$). La prueba de la mañana no mostró ninguna diferencia entre los grupos, mientras que en la prueba de la tarde, los pacientes tuvieron una respuesta significativamente reducida ($p < 0.001$) comparados con los controles. Sin embargo, los pacientes deprimidos tuvieron niveles pico similares a los controles, y niveles pico individuales significativamente más altos, posterior a la infusión de solución salina, comparados con sus propios niveles después de la administración de naloxona. Al parecer, los valores pico cambian durante el día, siendo más altos en las mañanas, lo que sugiere una variación diurna en los valores pico en ambos grupos de sujetos. Por lo tanto, a pesar de tener niveles basales altos de cortisol, quizá existe un límite en la respuesta del cor-

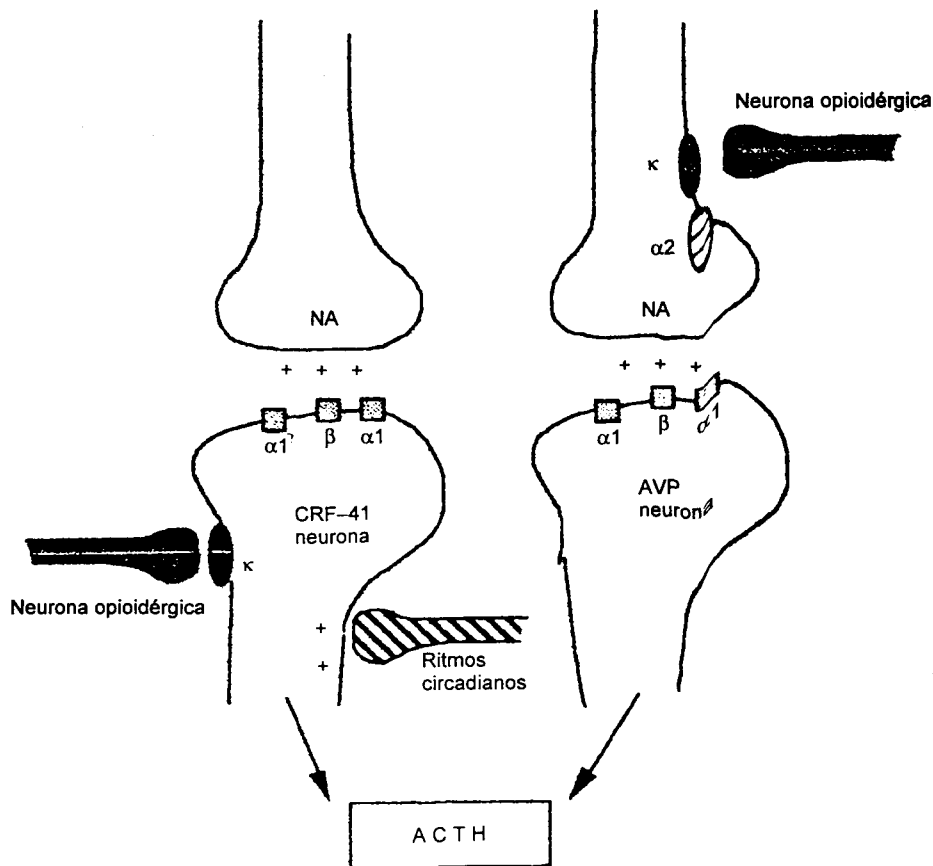


Figura 1. Representación esquemática de la interacción opiácea/noradrenérgica/arginina-vasopresina (AVP) en el control de la secreción de CRH y la influencia de los ritmos circadianos.

En esta representación se aprecia la influencia inhibitoria pre- y post-sináptica del sistema endógeno opiácea, sobre las neuronas secretoras de CRH y AVP. Estas neuronas poseen receptores noradrenérgicos que van a estimular (alfa-1) o a inhibir (alfa-2) la secreción tanto de CRH o de AVP. A su vez la AVP es un agente estimulante de la secreción de CRH y de ACTH, que lo sitúa como un fuerte candidato para explicar algunas de las alteraciones del e-HPA que se encuentra en la depresión. Es posible también, observar la influencia de los ritmos circadianos sobre la secreción de ACTH. Posiblemente estas influencias también sean noradrenérgicas provenientes del núcleo supraóptico del hipotálamo.

tisol a la administración de naloxona, misma que depende de la hora del día. Esto sugiere que existe un "efecto de techo" en esta respuesta. Además los pacientes deprimidos mostraron niveles de cortisol más altos con solución salina a pesar de que no hubo diferencias en los niveles de ACTH. Esto implica que en los pacientes con depresión las glándulas adrenales podrían tener una sensibilidad aumentada a la ACTH, además de que podríamos pensar que en estos pacientes existe una retroalimentación negativa mayor, debido a los niveles basales altos de cortisol; sin embargo, los niveles basales de ACTH no estaban aumentados ni disminuidos. Esto sugiere que en los pacientes deprimidos el "mecanismo conductor interno" (*driving mechanism*) podría estar, aumentado afectando la secreción de ACTH que a su vez podría balancear la supresión aumentada de cortisol (10, 22).

Desde un aspecto neuroquímico, este hallazgo sugiere que probablemente el sistema opiácea no está

modulando adecuadamente al sistema noradrenérgico, que es la fuerza estimuladora principal del eje HPA. La evidencia sugiere, que en condiciones normales el SEO inhibe la secreción de noradrenalina presináptica a nivel de los núcleos anteriores del hipotálamo y de la secreción de CRH postsináptica en la neuronas secretoras de estos mismo núcleos. De manera que si se bloquea el receptor opiácea con naloxona, se bloquea la inhibición opiácea; y por lo tanto, se esperaría un aumento de la secreción de noradrenalina y una consecuente activación del eje-HPA (aumento de niveles plasmáticos de cortisol), como se observa en los sujetos normales (fig. 1). El hecho de observar una respuesta disminuida de cortisol ante el bloqueo con naloxona en los pacientes deprimidos, fortalece la noción de una hipoactividad noradrenérgica, que resulta congruente con la teoría noradrenérgica de la depresión, en la que se postula una hipoactividad noradrenérgica.

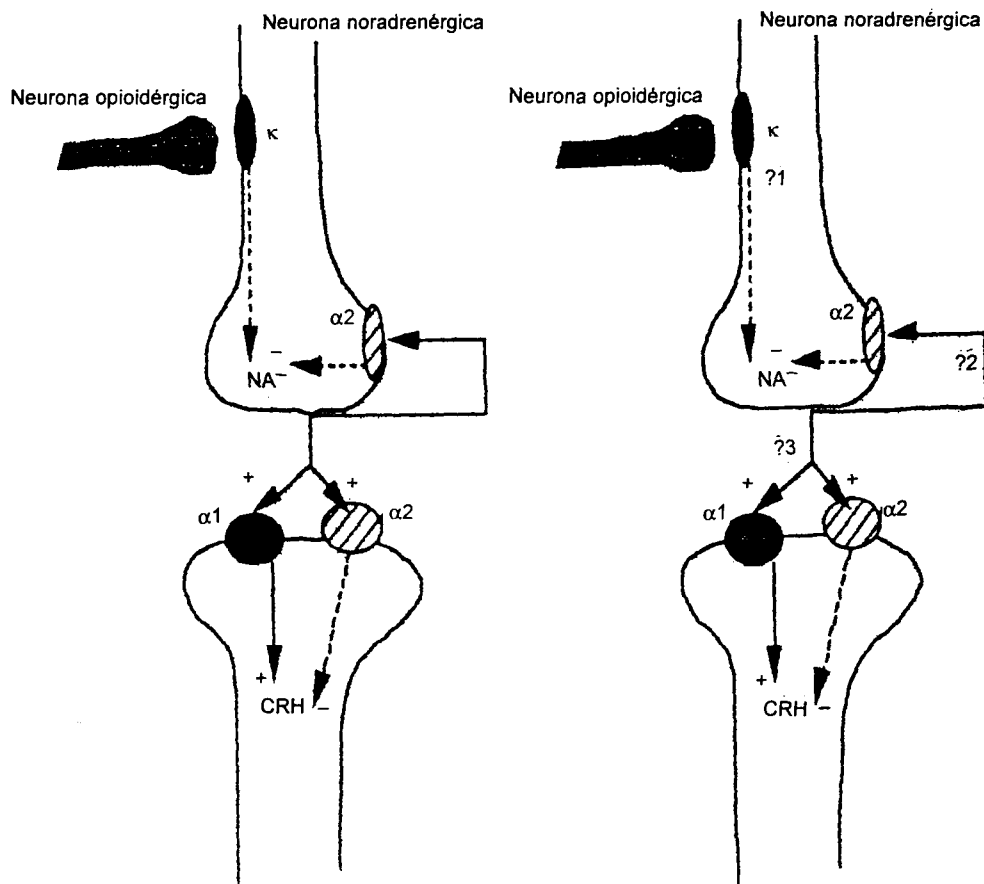


Figura 2. Representación esquemática de la interacción opioide noradrenérgica en el control de la secreción de CRH y posibles mecanismos alterados en la depresión.

En los sujetos normales el sistema endógeno opioide tiene un efecto inhibitorio en la liberación de noradrenalina (NA). La liberación de noradrenalina puede estimular los receptores alfa-1 y alfa-2. La activación de los receptores alfa-1 estimula la liberación de CRH, mientras que la activación de los receptores alfa-2 produce inhibición de la liberación de CRH (post-sináptica), o de NA (pre-sináptica). En la depresión, podría haber un defecto en la inhibición opioide (?1), o un defecto en la inhibición de la liberación de NA por una alteración del autorreceptor alfa-2 pre-sináptico (?2), o un defecto en la activación de los receptores alfa-2 post-sinápticos (?3), resultando en una hipersecreción de ACTH y por consiguiente de cortisol.

Reuniendo estas observaciones, parecería que los hallazgos antes mencionados son más consistentes con la hipótesis de que existe un SEO hipoactivo en algunas formas de depresión y de que el uso de la naloxona en la depresión, carece de valor terapéutico.

Por otro lado, existen varias anomalías neuroendocrinas en algunos grupos de pacientes con síndrome depresivo, tales como la hipercolesterolemia, y en un subgrupo de pacientes con depresión mayor, un escape temprano del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (e-HPA) de la supresión inducida por dexametasona (6). Aún más, Zis y cols. (29), encontraron que la morfina induce una supresión de los niveles de cortisol plasmático en sujetos normales, mientras que los pacientes deprimidos mostraron un escape temprano a esta supresión inducida por morfina comparados con los sujetos normales. Nosotros encontramos que la naloxona produce un aumento dosis-dependiente (0.2 y 1.0 mg/kg) en los niveles plasmáticos

de ACTH y cortisol en sujetos sanos (21), esta observación es coherente con otros reportes (7,15,25). En otro estudio, administramos una infusión continua de 7mg/hr durante 12 horas de naloxona o de solución salina (dos días de prueba) a voluntarios sanos, este diseño fue balanceado, cruzado y se utilizó placebo. También encontramos un aumento de cortisol y LH, y un empeoramiento del estado de ánimo, aunque no fue estadísticamente significativo (20). Esto sugiere que el SEO no depende de la duración del bloqueo del receptor opioide, sino que es la dosis la que es determinante tanto para el efecto en el estado de ánimo, como en la respuesta neuroendocrina. De hecho, nosotros hemos propuesto que probablemente estos efectos estén mediados por receptores kappa κ , ya que estos tienen un orden de magnitud menor de afinidad por la naloxona, que los receptores μ , además de que su mayor concentración se localiza a nivel de estructuras límbicas, las

cuales se han relacionado con el afecto. Es decir, se necesita una dosis más alta de naloxona para bloquear el receptor kappa y que pueda observarse el efecto.

En otro diseño, la administración de 10 mg/dosis de naloxona, antes y después de un tratamiento con clomipramina, produjo un aumento inducido por naloxona en los niveles plasmáticos de cortisol y de β -endorfina; la única diferencia endócrina significativa entre los resultados pre- y post clomipramina, fueron los valores de los niveles basales y máximos de cortisol, que estaban elevados antes de la terapia antidepressiva. Esto sugiere que el receptor opiáceo no estuvo alterado en los pacientes con depresión, ni alterado por la medicación antidepressiva (24). Estos hallazgos también son consistentes con nuestras observaciones.

Ha sido usual la realización de las pruebas neuroendócrinas a una hora establecida en la mañana, y al parecer no se ha intentado el estudio de los efectos de la hora del día. Tal abordaje tendría el mérito de entender la relación entre los ritmos circadianos, la función neuroendócrina, el afecto y los diferentes sistemas de neurotransmisores involucrados, dadas las variaciones diurnas del afecto encontradas en algunos tipos de depresión y variaciones diurnas en la función hormonal, tanto en pacientes deprimidos como en sujetos normales. Aunque no existen reportes de la administración de naloxona a diferentes horas del día en pacientes deprimidos, excepto el nuestro (22), sí hay reportes de variaciones diurnas de la sensibilidad al dolor, que se ha descrito como un efecto hiperalgésico inducido por la naloxona, más marcado en la mañana en sujetos normales (11). Además, el

grupo del profesor Grossman, en un estudio con sujetos normales en el que se administró naloxona en tres horas diferentes del día, encontraron que la ACTH, la β -LPH, y el cortisol, se mostró una elevación rápida y pronunciada inducida por la naloxona utilizando una dosis intermedia (16 mg/dosis). La respuesta a las 23:00 horas fue significativamente menos pronunciada que la de las 9:00 y 18:00 horas (16). Estos hallazgos podrían correlacionarse con el hecho de que un subgrupo de pacientes con depresión mayor muestran una variación diurna de algunos de los síntomas depresivos y también con el ritmo diurno que exhiben los opiáceos endógenos, en relación a la modulación neurofisiológica que ejercen.

En resumen, podemos decir que el SEO, si juega un papel muy importante en la modulación del afecto humano, ya sea en sujetos normales o pacientes deprimidos; sin embargo, los estudios clínicos hasta la fecha, no han podido establecer ni que la depresión se deba a un trastorno del SEO específicamente, ni que la administración de agonistas ni antagonistas del receptor opiáceo tengan un efecto terapéutico efectivo, ni sostenido. Al parecer, el sistema endógeno opiáceo puede estar involucrado con el síndrome depresivo, quizá por medio de su interacción con el sistema noradrenérgico (ver figura 2). A pesar de los pocos resultados positivos en esta área, el estudio del SEO continúa, especialmente en los retos farmacológicos y neuroendócrinos, en donde es posible examinar a un nivel más profundo (de receptores y funciones específicas) las posibles diferencias entre pacientes deprimidos y sujetos normales en la ecuación neuroquímica.

REFERENCIAS

1. ATWETH SF, KUJAR MJ: Distribution and physiological significance of opioid receptors in the brain. *Brit Med Bull*, 39:47-52, 1983.
2. BLOOM F, SEGAL D, GUILLERMIN R, LING N: Endorphins: profound behavioural effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 194:630-632, 1976.
3. BROWN DR, HOLTZMAN SG: Suppression of deprivation-induced food and water intake in rats and mice by naloxone. *Pharmacological Biochemistry and Behaviour*, 11:567-573, 1979.
4. BYCK R: Peptides transmitters: a unifying hypothesis for euphoria, respiration, sleep, and the action of lithium. *Lancet*, pp 72-73, 1976.
5. CARROLL BJ, GREDEN JF, HASKETT R, FIENBERG M, ALBALA AA, MARTIN FIR, RUBIN RT, HEATH B, SHARP PT, McLEOD VL, McLEOD MF: Neurotransmitter studies of neuroendocrine pathology in depression. *Acta Psych Scand* (suppl 280)61:183-199, 1980.
6. CARROLL BJ, CURTIS GC, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in depression. II-Discrimination of depressed from non-depressed patients. *Arch Gen Psych*, 33:1051-1058, 1976.
7. COHEN MR, COHEN RM, PICKAR D, WEINGARTNER H, MURPHY DL: High-dose naloxone infusions in normals. *Arch Gen Psych*, 40:613-619, 1983.
8. COHEN MR, COHEN RM, PICKAR D, SUNDERLAND T, MUELLER III EA, MURPHY DL: High-dose naloxone in depression. *Biol Psych*, 19:825-832, 1984.
9. CONFORT A: Morphine as antipsychotic: relevance of 19th century therapeutic fashion. *Lancet*, 2:448-449, 1977.
10. CHARLTON BG, FERRIER IN: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis abnormalities in depression: a review and a model. *Psychol Med*, 19:331-336, 1989.
11. DAVIS GC, BUCHSBAUM MS, BUNNEY WE: Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials. *Life Sci* 23:1449-1460, 1978.
12. DAVIS GC, BUNNEY WE, BUCHSBAUM MS, DE FRAITES G, DUNCAN W, GILLIN JC, VAN KAMMEN DP, KLEINMAN J, MURPHY DL, POST RM, REUS V, WYATT R J: Use of narcotic antagonists to study the role of endorphins in normal and psychiatric patients. En: Usdin, Bunney, Kline (Eds). *Endorphins in Mental Health*, pp 393-406, MacMillan, Londres, 1979.
13. EMRICH HM, CORDING C, PIREE S, KOLLING A, MOLLER HJ, VON ZERSSEN D, HERZ A: Actions of naloxone in different types of psychoses. En: Usdin, Bunney, Klein (Eds). *Endorphins in Mental Health Research*, pp 393-406, McMillan, Londres, 1979.
14. FINK M, SIMEON J, ITIL TM, FREEDMAN AM: Clinical antidepressant activity of cyclazocine-a narcotic antagonist. *Clin Pharmacol Ther*, 11:41-48, 1970.
15. GREVERT P, ALBERT LH, INTURRISI CE, GOLDSTEIN A: Effect of eight-hour naloxone infusions on human subjects. *Biol Psychiatry*, 18:1375-1392, 1983.

16. GROSSMAN A, GAILLARD RC, McCARTNEY P, REES LH, BESSER GM: Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. *Clin Endocrinol*, 17:279-286, 1982.
17. GROSSMAN A, GAILLARD RC, McCARTNEY P, REES LH, BESSER GM: Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythms. *Clin Endocrinology*, 17:279-286, 1983.
18. HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ W, FOTHERGILL LA, MORGAN AB, MORRIS HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258: 577-579, 1975.
19. MADDEN J, AKIL H, PATRICK L, BARCHAS JD: Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature*, 265:358-360, 1977.
20. MARTÍN DEL CAMPO AF, McMURRAY R, BESSER GM, GROSSMAN A: Effects of 12 hour infusion of naloxone on mood and cognitive function in normal male volunteers. *Biological Psychiatry*, 32:344-353, 1992.
21. MARTÍN DEL CAMPO AF, DOWSON JH, HERBERT J, PAYKEL E S: The effects of naloxone on diurnal rhythms in mood and endocrine function: a dose-response study in man. *Psychopharmacology* (en prensa), 1993.
22. MARTÍN DEL CAMPO AF: Diurnal variations in the psychological and endocrine response to naloxone administration in man. Tesis Docotral, Universidad de Cambridge, 1993.
23. MELLER RE, KEVERNE BE, HERBERT J: Behavioural and endocrine effects of naltrexone in male talapoin monkeys. *Pharma Bioch Behaviour*, 13:663-672, 1980.
24. NABER D, JUNGKUNZ G: Opiate receptor sensitivity in depressed patients before and after clomipramine treatment. *J Affective Disor*, 11:59-62, 1986.
25. PICKAR D, COHEN MR, NABER D, COHEN RM: Clinical studies of the endogenous opioid system. *Biol Psych*, 17:1243-1276, 1982.
26. PRZEWLOCKI R, LASON W, KONECKA AM, GRAMSCH C, HERZ A, REID LD: The opioid peptide dynorphin, circadian rhythms and stravation. *Science*, 219:71-73, 1983.
27. RODGERS RJ, FILE SE: Exploratory behaviour and aversive thresholds following intra-amygdaloid application of opiates in rats. *Pharma Bioch Behaviour*, 11:505-511, 1979.
28. TERENIUS L, WAHLSTROM A, AGREN H: Naloxone (Narcan) treatment in depression: Clinical observations and effects on CSF endorphins and monoamine metabolites *Psychopharmacology* 54, 31-33. (1977)
29. ZIS AP, HASKETT RF, ALBALA AA, CARROLL BJ, LOHR NE: Opioid regulation of hipothalamic-pituitary-adrenal function in depression. *Arch Gen Psych*, 42:383-386, 1985.