

# „ATÍPUSOS” ANTIDEPRESSZÍV MECHANIZMUSOK: GLUTAMÁTERG MODULÁCIÓ ÉS NEUROPLASZTICITÁS TIANEPTIN ESETÉN

SÜMEGI ANDRÁS

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Pszichiátriai Centrum

## ÖSSZEFOGLALÁS

A friss neurobiológiai és klinikai vizsgálatok azt erősítették meg, hogy a neuroplaszticitás, a neuronális adaptáció és túlélés alapvető agyi mechanizmusa súlyosan károsodik major depresszió ill. hosszan tartó stressz során. Mind több adat szól arról, hogy a major depresszió egyik kulcseleme több agyi régiók strukturális és funkcionális változása. Az „atípusos” hatásmechanizmussal rendelkező tianeptin esetében, melynek depresszióban kifejtett aktivitása a „típusos” transzporter gátló szerektől jócskán eltérő, a major depresszív megbetegedés olyan alapeltérései mutatkoznak meg, melyek már nem magyarázhatók a klasszikus monoamin elmélettel. A depresszió neuroplaszticitás alapú hipotézise fontos adalékokkal szolgálhat a klinikai diagnózishoz és az antidepresszív hatás működés részletesebb megértéséhez. Jelen összefoglaló a legfrissebb szakirodalmi adatok alapján összegzi a tianeptin neuroplaszticitásra, neuroprotekcióna, neurogenesisre, stresszkezelésre gyakorolt hatását, döntően a hippocampális szinaptikus plaszticitás és a glutamátrendszer figyelembevételével.

**KULCSSZAVAK:** major depresszió, hippocampus, neuroplaszticitás, tianeptin, glutamát, LTP

## „ATYPICAL” ANTIDEPRESSIVE MECHANISMS: GLUTAMATERGIC MODULATION AND NEUROPLASTICITY IN CASE OF TIANEPTINE

Recent neurobiological and clinical studies demonstrated that neuroplasticity, a principal mechanism of neuronal adaptation and survive, was disrupted in major depression and in long-term stress. Increasing research data show, that structural remodeling and maladaptive dysfunction of certain brain regions is a main component of major depressive illness. Tianeptine, an „atypical” antidepressant, which has a pharmacological action different to the „typical” reuptake blocking agents, underlined a re-evaluation of the neurobiological basis of major depression and revealed that the disorder cannot be explained only by the classic monoamine hypothesis. Neuroplasticity hypothesis of major depression brings the possibility to make important contributions to the diagnosis, however, it may helpful in the understanding the detailed subtle drug effects, which cannot be revealed by pure neurochemical mechanisms. In this review, effects of tianeptine on neuroplasticity, neuroprotection, neurogenesis, hippocampal stress response, long term potentiation, and, as well as on the glutamatergic system and other neuronal networks are evaluated.

**KEYWORDS:** major depression, hippocampus, neuroplasticity, tianeptine, glutamate, LTP

## Bevezetés

Lassan több mint fél évszázada, az első hatásos és hatékony antidepresszívumok felfedezése és hatásmechanizmusuk megismerése után viszonylag logikusan következett, hogy a visszavétel gátlás lenne felelős a primer antidepresszív mechanizmusért. A többször csiszolt és finoman mó-

dosított/modernizált monoamin elmélet talaján az elmúlt évtizedekben kimerítően vizsgálták a limbikus, striatális, prefrontális és egyéb neuronhálózatokat, arra keresve a választ, hogy a depresszív zavar ténylegesen szerotonerg, noradrenerg, netán dopaminerg diszfunkció, vagy a fenti transzmitter rendszerek közti egyensúlyzavar következménye-e. Az elmúlt évek kutatásai során bebizonyo-

A közlemény a Servier Hungária Kft anyagi és szerkesztői támogatásával készült. A szerkesztés a szerzői jogokat és felelősséget nem érinti.

sodott, hogy a klasszikus monoamin elméletre alapozott feltételezett működészavar csak egyik aspektusa a depressziós megbetegedés patológiájának (Duman és mtsai 1997; Duman 2002).

Az enyhe depressziós epizód viszonylag jól kezelhető pszichoterápiával, farmakoterápiás beavatkozás nélkül. A középsúlyos és súlyos epizódok nem kis része is optimálisan reagál a gyógyszeres és pszichoterápia kombinált alkalmazása során. A modern antidepresszívumok zöme továbbra is az első generációs triciklikus készítmények hatásmechanizmusában osztozik legyen szó szelektív szerotonin (SSRI), noradrenalin (NRI), szerotonin-noradrenalin (SNRI) vagy dopamin-noradrenalin (DNRI) transzporter gátló készítményről. Noha a modern antidepresszívumok igen jelentős pozitív változást hoztak a mellékhatások, a rövid és hosszú távú tolerálhatóság és biztonságos alkalmazás területén, hatékonyságban napjainkig sem tudtak túllépni a klasszikus triciklikus szerek árnyékán.

Noha a napjainkban alkalmazott antidepresszív farmakoterápiák az esetek jó részében hatékonyak és biztonságosak, a velük járó esetleges mellékhatások (szexuális diszfunkció, testtömeg-index változás) újabb problémakört jelentenek. A klinikai vizsgálatok szerint csak a betegek 65-70%-a mutat teljes remissziót az optimalizált terápia mellett.

Az elmúlt évek neurobiológiai kutatásai során a kutatók – a monoamin elmélet bizonyított komponenseit megőrizve és figyelembe véve – más agyi rendszerek vizsgálatát kezdték meg. A kutatási eredmények alapján úgy tűnik, hogy a monoamin rendszerek diszfunkciója csak a jéghegy csúcsa, és egyéb neuronális hálózatok ill. neurobiológiai tényezők – glutamátrendszer, stresszkezelő rendszerek, neurotrofinok, citokinek stb. – szintén igen fontos szerepet játszanak a depresszió kialakulásában és kronicizálásában. Mindezekre az alapozta meg, hogy bizonyos antidepresszívumok – mint pl. a tianeptin – érdemben sem közvetlen, sem indirekten nem befolyásolják a monoamin rendszereket, mégis, klinikai szempontból kifejezett; és több vizsgálat által is igazolt antidepresszív hatással rendelkeznek. Ez az „atípusos” hatásmechanizmus jelentősen eltér a visszavétel gátló készítmények működésétől, ami tovább erősíti a major depresszió neurobiológiájának multiplex voltát.

## **Major depresszió – az agy toxikózisa?**

Az elmúlt évek strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatai markáns eltéréseket mutattak ki major depressziós betegeknél. MRI vizsgálatok a kortex és a fehérállomány volumenének csökkenését mutatták a frontális áréakban, de ugyanúgy csökkenés volt megfigyelhető a hippokampusz területén is, míg az amygdala hipertrófiát és volumen növekedést mutatott (Drevets 2000; Rajkowska és mtsai 1999). Funkcionális képalkotó vizsgálatok több agyi régió, a prefrontális és cinguláris kéreg, a hippokampusz, az amygdala, a striatum és a talamusz vérátáramlásának kifejezett változását mutatták major depresszió esetén (Drevets 2001; Mayberg 2003). További vizsgálatok megerősítették, hogy ezek a deficiitek a depressziós epizód hosszával korrelálnak, ismételt epizódok esetén pedig a hippokampusz atrófiája volt megfigyelhető (Sheline és mtsai 1999; 2003). Igen fontos észrevétel volt, hogy az első epizód esetén ezek a neurobiológiai változások az esetek zömében még nem voltak kimutathatók (MacQueen és mtsai 2003) – azaz valószínűsíthető, hogy az eltérések alapvetően az automatizálódó és kronicizálódó betegségelefolyás, és nem pedig a „kiváltók” következményei. Mindezek mellett szövettani vizsgálatok a neuronok méretének csökkenését, a glia denzitásának redukcióját mutatták a mediális, dorzolaterális, szubgenuális prefrontális kéreg területén (Rajkowska és mtsai 1999; Manji és mtsai 2003). Még napjainkban sem lehet érdemben eldönteni, hogy a hippokampális atrófia ill. volumencsökkenés tulajdonképpen következménye-e a visszatérő major depresszív epizódoknak, vagy már eleve a depresszív vulnabilitás egyik komponense, amely mintegy megelőlegezi a zavar rekurrensé válását.

Egy igen nagy létszámú betegcsoporton (több mint nyolcezer beteg) végzett friss vizsgálat (Gorwood és mtsai 2008) során a major depresszió epizód hosszát és a hippokampális működésétől függő kognitív teljesítmény kapcsolatát vizsgálták. A neurokognitív tesztek alapján az összesített eredmény szerint a memóriefunkciók romlása és a major depresszív epizód hossza között szignifikáns összefüggés mutatkozott.

A kognitív funkciók romlása a major depresszió egyik legfontosabb velejárója (Hasler és mtsai 2004). Ezeknek a tüneteknek a háttérben két neurológiai komponens áll: a figyelem és a koncentráció zavarának háttérben alapvetően a dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) zavara mutatkozik (Baxter és mtsai 1989; Harwey és mtsai 2005); s emellett kifejezett deficit észlelhető az explicit memória területén is (Zakzanis és mtsai 1998), ezen utóbbi funkció pedig döntően a hippokampuszhoz, valamint a mediális temporális régióhoz köthető.

A hippokampusz funkcionalitásának csökkenése a neuroplaszticitás romló voltát mutatja (1. ábra). Ezen agyi régió kulcsszerepet játszik a prefrontális kortikális funkciók szabályozásában: a hippokampusz és a DLPFC együttműködése esetén működik megfelelően az explicit memória. A hippokampusz működészavara esetén így a DLPFC felé irányuló szabályozás is zavart szenvedhet, mely a már fentebb említett koncentráció- és figyelemzavart eredményezi. Mindezek mellett a hippokampuszból a ventrális tegmentális área (VTA) és a nukleusz akkumbensz felé irányuló kapcsolatoknak további fontos szabályozó szerepük van. Ezen kapcsolatok (hippokampusz-VTA loop) kritikus szerepet játszanak a VTA neuronok tüzelésének szabályozásában (újdomságkeresés) (Lisman és Grace 2005) és a hosszú távú memória szervezésében. A hippokampusz működészavara esetén így a dopaminerg aktivitás is csökkenést mutat, mely anhedoniához vezethet. A fentiekén túl a hippokampusz fontos szerepet játszik a stresszválasz negatív feedback alapú szabályozásában (McEwen 1999), zavara esetén annak jelentős disz-

funkciója figyelhető meg, amely a major depresszió egyik alapvető, szinte állandó velejárója. Az optimális, adaptív feedback képessége tartós, krónikus stressz esetén viszont fokozatosan kimerülhet.

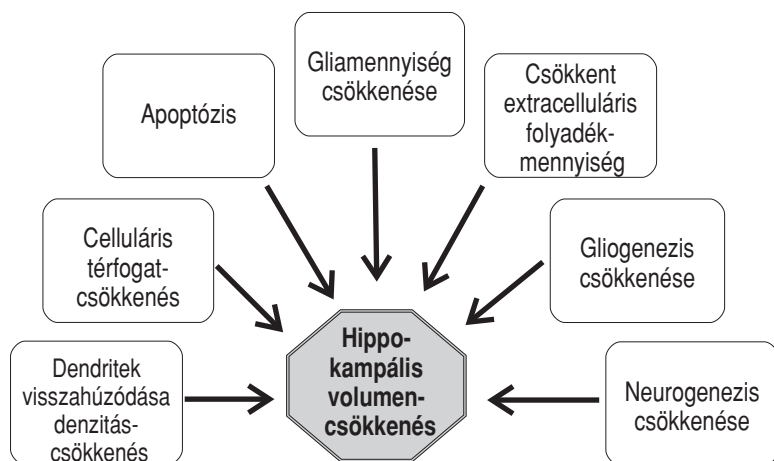
### A hosszantartó stressz hatása a neuroplaszticitásra

Viszonylag rövid, átmeneti stressz radikálisan javítani képes a memóriefunkciókat (Luine és mtsai 1996). A hosszan tartó, krónikus stressz viszont a hippokampusz memória-szervező funkcióinak mind súlyosabb deficitjét mutatja (Sapolsky 2003). Nagy dózisu glükokortikoiddal történt kezelés állatkísérletekben hasonló eredményt mutatott (de Quervain és mtsai 1998), és hasonló következmények kerültek felszínre humán vizsgálatoknál is (Newcomer és mtsai 1999). A krónikus stressz alapvetően a hippokampális neuronhálózat plaszticitásában főszerepet játszó LTP (long term potentiation) folyamatokat befolyásolja. (Az LTP nem más, mint két vagy több neuron egymás közötti kommunikációjának fejlődése, aminek alapja ezen sejtek együttes stimulációja. A tanulási és memóriefunkciónál az LTP az egyik legfontosabb mechanizmus.) A súlyos/krónikus stressz a LTP gyengüléséért felelős (Kim és Diamond 2002), azonban a stresszfolyamat nemcsak a LTP hatásfokának csökkenéséért, hanem a hálózat „visszaszerveződéséért” (long-term depression, LDP) is felelős (Xu és mtsai 1997). A két folyamat egymást átfedi, de mindkettő felfüggeszhető NMDA (N-metil-D-aszpartát) antagonistá adásával (Kim és mtsai 1996). A glükokortikoidok hasonlóképpen működnek: aktivitásuk alacsony volta esetén a LTP hatásfoka erősödik a hippokampális mineralokortikoid receptorok aktivációja által; addig fokozott aktivitás a LTP-t gyengíti, a mineralokortikoid receptorok telítődése és a következményes masszív glükokortikoid receptor aktivitás révén (De Kloet 2004).

A tartósan fennálló stressz végül a LTP hatásfokának markáns csökkenését követően a következő lépésekre, a neuroplaszticitás morfológiai szintjére lép, mely a már a fentebb említett atrófiához vezet.

A hippokampusz esetén a stressz nemcsak „pusztít”, hanem a re-

1. ábra. A hippokampális volumencsökkenés háttérben álló tényezők



adaptív működéseket, döntően a neurogenezist is negatívan befolyásolja. (Dranovsky és Hen 2004). Így végeredményben „progresszív bémulás” alakul ki, ahol stressz mindkét oldalon (adaptív válasz/neurogenézis) egy idő után bezárja az ajtót. A neurogenézis deficitje jelentősen kihathat a major depresszió rekurrensé válására, mind a fokozódó szenzitizáció, mind pedig a ciklus-akceleráció szintjén.

### **A stressz, a prefrontális kéreg és a glia**

A prefrontális kéreg területén a stressz következményei a hippocampusnál tapasztaltakhoz mutatnak hasonlóságot. Krónikus stressz esetén mediális prefrontális kéreg területén (mPFC) a piramisok apikális dendritjeinek redukcióját figyelték meg, mely hasonló volt a hippocampus CA3 régiójában látottakkal (Radley és mtsai 2004). A károsodás a mPFC régiójára specifikusnak tűnik, az orbitális PFC régiójában nem volt szignifikánsan észlelhető változás (Liston és mtsai 2006). Kortikoszteroidok krónikus adása hasonló effektust vált ki a mPFC területén (Wellmann 2001).

Igen fontos tényező major depresszió esetén a glia denzitásának redukciója (Cotter és mtsai 2002). Állatkísérletekben tartós stressz és/vagy glükokortikoidok adása a glia és az endotelsejtek proliferációjának csökkenésében mutatkozott meg az mPFC területén (Alonso 2000; Banasr és mtsai 2007). A neuronok szempontjából a glia működése létfontosságú, egyrészt ezek a sejtek nyújtanak a számukra metabolikus támogatást: a gliamennyiség csökkenése esetén mind a neuronális funkció és metabolizmus, valamint a morfológia is negatívan változhat. Másrészt: a gliának fontos szerepe van a glutamát szintézisében és inaktiválásában.

### **A stressz és az amygdala kapcsolata**

Míg a prefrontális kéreg és a hippocampus volumenredukciót mutat major depresszióban, az amygdala térfogata és aktivitása fokozódik – és ez a fokozódás az esetek többségében a depresszió súlyosságával korrelál (Drevets 2003). Krónikus stressz esetén, a hippocampusztól eltérően az amygdala-függő tanulási mechanizmusok fokozódnak (Conrad és mtsai 1999), azaz a stressz indukálja az amygdala hálózatának azon elemeit, melyek a félelmi, a szorongásos, és az emocionális neuronális köröket kontrollálják. Az a stressz, amely a hip-

pokampuszban atrófiás sejtjelváltozásokat okoz, az amygdala területén a dendritek növekedését és denzitásuk fokozódását, a szinaptikus konnektivitás erősödését eredményezi az amygdala bazolaterális régiójában (Vyas és mtsai 2006). A stresszor megszűnését követően az amygdala nagyobb hatásfokú plaszticitása és konnektivitása még hetekig-hónapokig fennállhat, azaz az időbeli szerveződés már deficitese. Állatkísérletekben prenatális stressz után ez a fokozottabb aktivitás és nagyobb méret a felnőttkorban is kimutatható volt (Salm és mtsai 2004). Az amygdala fenti reaktivitása és plaszticitása időfaktora viszonylag jól magyarázhatja a koragyermekkori stressz és a későbbi depressziós vulnerabilitás kapcsolatát.

### **Nukleusz akkumbensz és stressz**

A nukleusz akkumbensznek (nAcc) központi szerepe van a jutalmazó funkciók kontrollálásában, alulműködése súlyos anhedoniához vezet. Major depressziós betegeknél pozitív vizuális élmények esetén a nAcc csökkent aktivitációja volt megfigyelhető (Epstein és mtsai 2006). Stressz esetén a VTA-ból az akkumbensz irányába történő dopaminerg input fokozódik, mely az adaptív stresszkezelő tanulási folyamatokban játszik szerepet. Tartós, krónikus stressz viszont ezen hálózat hosszú távú diszregulációjával jár (Ortiz és mtsai 1996), mivel a hippocampusból érkező moduláló afferenciák csökkent hatásfokkal működnek.

### **A glutamátrendszer és a stressz feltételezett kapcsolata**

Stressz esetén mind a hippocampuszban, mind pedig az agy egyéb területein megemelkedik az extracelluláris glutamát mennyisége (Lowy és mtsai 1995; Maghaddam és mtsai 1994), vica versa, NMDA antagonisták alkalmazása során a gyrus dentatus területén a neurogenézis fokozódását figyelték meg (Cameron és mtsai 1995), a stressz/glükokortikoid kiváltotta dendritsűrűség-csökkenés (McEwen 1999) pedig redukálódott. A tartós stressz, valamint az ahhoz társuló glutamáterg túlműködés sejtkárosodáshoz, adott esetben akár sejt-halálhoz is vezethet az intracelluláris Ca-szint fokozódásán és a ROS (reactive oxygen species) aktiválódásán keresztül. Ugyanezen fokozott glutamáterg aktivitás egy idő után a noradrenalin rendszerben a locus coeruleus aktivitását képes befolyásolni – a fokozott glutamáterg tónus mindinkább bizonytalanná teszi, majd „elapaszthatja” a

noradrenalin kibocsátást, melyet a stressz miatti fokozott locus coeruleus irányába történő CRF (corticotropin releasing factor) aktivitás továbbronthat, kaszkádszerűen magával rántva a szerotonerg és dopaminerg hálózatokat is. Akut stresszorok igen rövid idő alatt képesek emelni az extracelluláris glutamát szintjét a PFC területén (Bagley és Moghaddam 1997). Hevenyen glükokortikoid aktivitás fokozza hippocampusban a CA1 áréában a glutamát kibocsátását (Venero és Borrell 1999), míg krónikus esetben a glutamát-szint a CA3 régióban is emelkedést mutat (Lowy és mtsai 1993). Amennyiben a glia még viszonylag optimálisan funkcionál, a glutamát inaktivációs folyamat során az elsődleges gliális glutamát transzporter (GLT-1) expressziójának fokozódása történik (Autry és mtsai 2006). A stressz kiváltotta extraszinaptikus glutamát-szint-emelkedés felboríthatja a szinaptikus és extraszinaptikus NMDA aktivitás közötti egyensúlyt, amely további negatív hatással bír a szinaptikus plaszticitásra és neuronális túlélésre (Pittenger és mtsai 2007).

Tartós stressz esetén a különböző glutamát-receptor-gének változása figyelhető meg. A fokozott stressz ill. glükokortikoid aktivitás során az AMPA-mediált excitatorikus szinaptikus transzmisszió fokozódása lép fel. (Karst és Joëls 2005). Mindez mellett, állatkísérletekben, anyai szeparációs stressz esetén az NMDA receptorok NR2B alegységének és az AMPA receptorok GluR1 és GluR2 alegységének tartós redukciója figyelhető meg a hippocampusban, míg a PFC területén ez nem jelentkezik (Pickering és mtsai 2006).

A fentiekből látható, hogy „stressz” nem egyirányú ill. egy-komponensű monolitikus aktivitással járó folyamat, hanem jelenlétének következményei az agyban régiófüggők, s még ezen régiókon belül is a stresszre mutatott folyamat többféle lehet. A major depresszió neuroplaszticitásra alapozott hipotézise során valószínűsíthető, hogy a folyamat egyszerűsített időbeni „algoritmusának” primer eleme a hippocampus stresszkezelő hálózatainak diszfunkciója és az amygdala aktivációja, melyet rövidesen követ a glutamát-erg aktivitás módosulása, s a folyamatok eredőjének következtében jelentkezhet a monoaminerg hálózatok egyensúlyzavara ill. diszfunkciója.

## „Atípusos” antidepresszív mechanizmusok

Az előbbiekből következik, hogy a glutamátrendszer modulációjának lehetősége újabb komponens lehet a major depresszió farmakoterápiájában. A legújabb kutatási eredmények birtokában valószínűsíthető, hogy tianeptin hatásmechanizmusának egyik fő eleme a glutamát-erg aktivitás többrétű szabályozása.

A tianeptin nem mutat affinitást a neurotransmitter receptorokhoz, és érdemben nem befolyásolja a szerotonin vagy a noradrenalin visszavételét (Kato és Weitsch 1988), ám valamelyest csökkenti a raphe magvakban a szerotonin transzporterek és mRNS-ük mennyiségét. A tartós tianeptin kezelés nem változtatja az  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, benzodiazepin és GABA-B receptorok állapotát, de valamelyest növeli az  $\alpha_1$  adrenerg rendszer válasz-készségét. A tianeptin nem befolyásolja a MAO-A illetve MAO-B aktivitást a cortex, a hippocampus és a hipotalamusz területén. Tartós alkalmazás során a tianeptin nem módosította a dorzális raphe magvak szerotonerg sejtjeinek tüzelési frekvenciáját, és nem változtatta meg a szomatodendritikus autoreceptorok szenzitivitását sem (Watanabe 1993). Ugyanúgy, nem változtatta meg a poszt-szinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptorok aktivitását és érzékenységét (Piiieyro 1995).

Már a klasszikus triciklikus szereknél megfigyeltek enyhe NMDA-gátló effektust (Reynolds és Miller 1988). A szerkezetileg szintén triciklikus tianeptinnél ez további lehetőségekkel bővül, melyek közül az egyik a gliális glutamát transzporterek (GLT-1a) modulációja. Mint korábban már említettük, krónikus stressz illetve major depresszió esetén ezen receptorok up regulációt mutatnak a gyrus dentatus és a hippocampusz CA3 régiójában, mely a fokozott glutamát-erg aktivitás miatti kompezatorikus mechanizmus. Valószínűsíthető, hogy a GLT-1a változások alapvetően nem a hippocampális plaszticitás direkt változásából következnek, hanem a hippocampusz még „mélyebb”, gliális eredetű és szervezésű primer hálózati „vészreakciójáról” van szó. Tianeptin alkalmazásakor ez a folyamat megáll, ami arra enged következtetni, hogy a készítmény normalizálni képes az extracelluláris glutamát aktivitását

(Reagan és mtsai 2004; McEwen és Chattarji 2004) – azaz nincs szükség kompenzatorikus gliális GLT-1a transzporter up regulációra. A tianeptin hatásmechanizmusának ezen eleme ismét azt valószínűsíti, hogy a major depresszió nemcsak a monoamin rendszerek egyensúlyának és interakcióinak zavara, hanem jóval összetettebb folyamat, melyben a glutamátrendszer szerepe nagyobb, mint azt korábban gyanították. A csökkenő glutamáterg input a sejtszintű plaszticitás szempontjából is alapvető, hiszen ebben az esetben biztosítható a sejt hosszú távú túlélése, és az intracelluláris Ca-szint potenciális emelkedésének elmaradása.

Elektrofiziológiai vizsgálatok tianeptin esetében további protektív effektust mutattak, mind *in vitro*, mind pedig *in vivo* (Kole és mtsai 2002). Állatkísérletekben 21 napos tartós stressz markánsan megemelte a serkentő poszt-szinaptikus áramok (excitatory postsynaptic currents, EPSC) NMDA-receptor komponensének aktivitását a hippocampus CA3 régiójának kommisszurális/asszociális szinapszisaiban. Ezeknek a hippocampális rekurrens szinapszisoknak a legfőbb jellemzője a sejttest felől történő autoinnerváció és a szomszédos CA3 sejtek axonjaival történő kollaterális kapcsolat. A fő feladatuk nagy valószínűséggel az auto-asszociatív epizodikus memóriatartalmak szinaptikus szintű „tárolása” (Hasselmo és McLelland 1999; Lisman 1999). Tianeptin adása során több változás is történt az NMDA és az AMPA/kainát receptor által közvetített EPSC-kben, melyek közül a legfontosabb, hogy a készítmény szelektíven ellensúlyozta a stressz kiváltotta emelkedett NMDA-AMPA/kainát arányt. Ezen fokozott EPSC-k egy kináz-gátló, a staurosporin intracelluláris adását követően is csökkenthetők voltak – így valószínűsíthető hogy a tianeptin ezen hatását poszt-szinaptikusan, egy foszforiláció-függő kaskád folyamatba beavatkozva fejt ki. Az intracelluláris kinázok tianeptin által indukált foszforilációja valószínűleg egyfajta elsődleges szignálként működik a dendritek aktivitásfüggő, struktúraváltoztató (remodeling) folyamataiban, mely a dendritek növekedését és fokozottabb strukturális stabilitását eredményezi. Tartós tianeptin alkalmazás a sejt strukturális alkalmazkodásában szerepet játszó kalcium-kalmodulin függő protein kináz II (CaMK II) fokozott foszforilációjával jár az AMPA receptorok GluR1 alegységének CaMK II-PKC site-ján (Ser831) a hippocampus CA3 régiójában és a gyrus dentatus területén (Svenningsson és

mtsai 2003). A CaMK II igen nagy mennyiségben található a szinaptikus területeken, ahol a szinaptikus plaszticitás, a neurotransmitter kibocsátás és a szinaptikus transzmisszió szabályozásában játszik szerepet. Úgy tűnik tehát, hogy a tianeptin által indukált foszforiláció következtében fellépő CaMK II aktivitásváltozás – vagyis a sejtstruktúra és a szinaptikus működés stabilizációja – fontos neurobiológiai szerepet játszhat a tianeptin hatásmechanizmusában és a neuroplaszticitásban.

Egy másik *in vitro* vizsgálatban, a hippocampus CA1 régiójában a tianeptin megemelte a terület mezőpotenciálját (Audinat és mtsai 2001), és fokozta poszt-szinaptikus válaszok amplitúdóját, mind a CA1 piramissejteknél, mind pedig az interneuronoknál. A fentiek alapján gyanítható, hogy a tianeptin által kiváltott hippocampális piramidális/interneuron aktivitás ebben a régióban nem a glutamáterg receptorokhoz történő direkt aktivitás/kapcsolódás révén, hanem a *receptor mediált poszt-szinaptikus áramok konduktanciájának erősítése révén* alakul ki – azaz csökkentve az akciós potenciál küszöbértékét és növelve a küszöbalatti feszültségi állapot szétterjedését. Az EPSC stabilizációs viszonylag rapidan létrejön, és tartós alkalmazás mellett is fennmarad. A konduktancia erősítése tulajdonképpen a szinaptikus áramok hatástalan, akciós potenciált nem indukáló „szétfolyásának” megelőzése, mely így a szinaptikus súlyok csökkenésének elkerülésében játszik szerepet.

### Long Term Potentiation (LTP)

A LTP-ra gyakorolt hatás tianeptint és fluoxetint összehasonlító vizsgálata során (Rocher és mtsai 2004) állatkísérletekben a kísérleti állatokat stressznek tették ki. A stressz során a LTP inhibíciója mutatkozott a hippocampus-PFC hálózaton, csökkent amplitúdójú EPSP-vel, mely a szinaptikus plaszticitás zavarát jelentette. Ezután az állatok központi idegrendszerébe injektálták a két készítményt, 40 perccel a magas frekvenciás, LTP-t indukáló elektromos stimulus előtt. Az EPSP-ben létrejött változásokat az elektromos stimulus után 2 órával mérték. Mindkét készítmény már LTP indukáció (elektromos stimulus) *előtt* korrigálta a korábbi stressz-indukált EPSP amplitúdó csökkenést. Egyik molekula sem okozott szignifikáns változást a poszt-szinaptikus potenciálokban (PSP) az elektromos stimulus előtt, így valószínűsíthető, hogy a hatás specifikusan a stressz-indukált állapotra vonatkozik – azaz lényeges modulációs sze-

reppel bír a szinaptikus plaszticitásban. Tianeptin-nél azonban a stressz-csökkentett LTP-nél a hatás jóval hosszabb ideig tartott, mint az SSRI molekulánál, ami azt valószínűsítheti, hogy a különböző antidepresszívumok LTP-re gyakorolt hatása igencsak eltérő lehet – klinikai szempontból ezen információ fontos paraméterként szerepelhet az individualizált antidepresszív terápiaiban. A tianeptin LTP-re gyakorolt hosszú távú hatása – és a depresszió kognitív tüneteinek következményes javulása – fontos indikátora a prefrontális kéreg és a hippokampusz közötti neuronhálózatok funkciózavarának (és javulásuknak) major depresszió esetén.

### Tianeptin és génexpresszió

A „típusos” antidepresszívumoknál jól ismert azok génexpressziót befolyásoló hatása. Tianeptin esetén állatkísérletekben hasonló folyamat észlelhető – tartós adás során a CREB (cAMP response element binding protein) transzkripciós faktor foszforilált formájának (pCREB) csökkenése volt megfigyelhető, következményes BDNF expresszió fokozódással az amygdala területén, azonban nem a „típusos” antidepresszívumok által (cAMP-

PKA), hanem nagy valószínűséggel a CaMK rendszer CREB aktivitást fokozó működése révén (Reagan és mtsai 2007).

### Következtetések

A fenti információk alapján valószínűsíthető, hogy a komplex „atípusos” hatásmechanizmus révén, a neuroplaszticitás javulása következtében mind a neurogenesis fokozódása, mind pedig az apoptózis lehetőségének redukálódása fellép tianeptin alkalmazása esetén, melyet a neurobiológiai vizsgálatok is igazoltak (Czéh és mtsai 2001; Lucassen és mtsai 2004). Az „atípusos” antidepresszív hatásmechanizmusok ismerete által a major depresszió patológiájának mélyebb szintje válik feltérképezhetővé, segítséget nyújtva a komplex, optimalizált antidepresszív terápia kialakításához.

*Levelezési cím:  
Sümei András  
Vas Megyei Markusovszky Kórház  
Pszichiátriai Centrum  
E-mail: sumegia@gmail.com*

### IRODALOM

- Alonso G (2000). Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain. *Glia* 31: 219–231.
- Audinat E, Rossier I, Spedding M, Muñoz C. Tianeptine modifies hippocampal function directly in vitro. *Soc Neurosci Abstr* 2001; 27: 251–259.
- Autry AE, Grillo CA, Piroli GG, Rothstein JD, McEwen BS, Reagan LP (2006). Glucocorticoid regulation of GLT-1 glutamate transporter isoform expression in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology* 83: 371–379.
- Bagley J, Moghaddam B (1997). Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline or diazepam. *Neuroscience* 77: 65–73.
- Banasr M, Valentine GW, Li XY, Gourley S, Taylor J, Duman RS (2007). Chronic stress decreases cell proliferation in adult cerebral cortex of rat: reversal by antidepressant treatment. *Biol Psych* 62: 496–504.
- Baxter Jr LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazzotta JC, Guze BH, Selin CE et al (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psych* 46: 243–250.
- Cameron, H.A., McEwen, B.S., Gould, E. 1995. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 15, 4687–4692.
- Conrad CD, LeDoux JE, Magannos AM, McEwen BS (1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 113: 902–913.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 12: 386–394.
- Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12796–801.
- De Kloet ER (2004). Hormones and the stressed brain. *Ann NY Acad Sci* 1018: 1–15.
- De Quervain D, Roozendaal B, McGaugh J (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394: 787–790.
- De Quervain D, Roozendaal B, McGaugh J (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 394: 787–790.
- Dranovsky A, Hen R (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psych* 59: 1136–1143.
- Drevets WC (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 985: 420–444.
- Drevets, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorder.

- ders. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11: 240–249 (2001).
- Drevets, W.C. 2000a. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog. Brain Res.* 126: 413–431.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
- Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: S29–S34.
- Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J et al (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psych* 163: 1784–1790.
- Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic Effects of Depression on Brain Function: Impairment of Delayed Recall and the Cumulative Length of Depressive Disorder in a Large Sample of Depressed Outpatients. *Am J Psychiatry* 2008; 165:731–739.
- Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, LeBastard G, Lehericy S et al (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26:860–869.
- Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 1765–1781.
- Hasselmo ME, McLelland IL. Neural models of memory. *Curr Opin Neurobiol*1999; 9: 184–188.
- Karst H, Joe's M (2005). Corticosterone slowly enhances miniature excitatory postsynaptic current amplitude in mice CA1 hippocampal cells. *J Neurophys* 94: 3479–3485.
- Kato G, Weitsch AF. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: S43–S50.
- Kim JJ, Diamond DM (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Rev Neurosci* 3: 453–462.
- Kim JJ, Foy MR, Thompson RF (1996). Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4750–4753.
- Kole, M.H.P., Swan, L., Fuchs, E. 2002. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur. J. Neurosci.* 16, 807–816.
- Lisman JE, Grace AA (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46: 703–713.
- Lisman JE. Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. *Neuron* 1999; 22: 233–242.
- Liston C, Miller M, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR et al (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci* 26: 7870–7874.
- Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK (1993). Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem* 61: 1957–1960.
- Lowy, M.T., Wittenberg, L., Yamamoto, B.K. 1995. Effects of acute stress in hippocampal glutamate levels and spectrin proteolysis in young and aged rats. *J. Neurochem.* 65: 268–274.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czéh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004;55:789–96.
- Luine V, Martinez C, Villegas M, Magarinos A, McEwen B (1996). Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav* 59: 27–32.
- MacQuenn, G.M., Campbell, S., McEwen, B.S., McDonald, K., Amano, S., Joffe, R.T., Nahmais, C., Young, L.T. 2003. Course of illness, hippocampal function and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 1387–1392.
- Maghaddam, B., Boliano, M.L., Stein-Behrens, B., Sapolsky, R. 1994. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res.* 655 251–254
- Manji, H.K., Quiroz, J.A., Sporn, J., Payne, J.L., Denicoff, K., Gray, N.A., Zarate Jr., C.A., Charney, D.S. 2003. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 707–742.
- Mayberg, H. S. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 13, 805–815 (2003).
- McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2004;14(Suppl. 5):S497–502.
- McEwen, B.S. 1999. Stress and hippocampal plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 22 105–122.
- Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ (1996). Biochemical effects of repeated stress in the mesolimbic dopamine system. *Neuropsychopharmacology* 14: 393–402.
- Pickering C, Gustafsson L, Cebere A, Nylander I, Liljequist S (2006). Repeated maternal separation of male Wistar rats alters glutamate receptor expression in the hippocampus but not the prefrontal cortex. *Brain Res* 1099: 101–108.
- Piiieyro G, Deveault L, Blier P, Dennis T, de Montigny C. Effect of acute and prolonged tianeptine administration on the 5-HT transport: electrophysiological, biochemical and radioligand binding studies in the rat brain. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1995; 351: 111–118.
- Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH (2007). The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6: 101–115.
- Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR et al (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendrite reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 125: 1–6.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y. 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45 1085–1098.
- Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, et al. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdale. *Eur J Pharmacol* 2007;565:68–75.
- Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, Munoz C, Rothstein J, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and pro-



- tein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2179–84.
- Reynolds IJ, Miller RJ (1988). Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. *Br J Pharmacol* 95: 95–102.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex* 2004;14:224–9.
- Salm AK, Pavelko M, Krouse EM, Webster W, Kraszpulski M, Birkle DL (2004). Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Brain Res Dev Brain Res* 148: 159–167.
- Sapolsky RM, Krey L, McEwen B (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 5: 1221–1227.
- Sheline, Y., Gado, M., Kraemer, H.C. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry* 160 1–3.
- Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A., Gado, M.H. 1999. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.* 19, 5034–5043.
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY et al (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psych* 56: 640–650.
- Svenningsson P, Tzavara E, Nornikos G, McEwen BS, Greengard P. Biochemical modulation of AMPA receptor function by antidepressants. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2003; 13: S102.
- Venero C, Borrell J (1999). Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *Eur J Neurosci* 11: 2465–2473.
- Vyas A, Jadhav S, Chattarji S (2006). Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience* 143: 387–393.
- Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mandelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res* 1993a; 615: 87-94.
- Wellman CL (2001). Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J Neurobiol* 49: 245–253.
- Xu L, Anwyl R, Rowan MJ (1997). Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature* 387: 497–500.
- Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol* 11: 111–119.