

Tianeptine: un antidepressivo con la memoria-protettiva

Lo sviluppo di farmacoterapia efficace per la depressione maggiore è importante perché è un disturbo diffuso e debilitante mentale. Qui, abbiamo esaminato gli studi preclinici e clinici su Tianeptine, un antidepressivo atipico che migliora gli effetti negativi dello stress sul cervello e la memoria. In studi su animali, Tianeptine ha dimostrato di prevenire lo stress-indotta sequele morfologica in ippocampo e l'amigdala, e per prevenire lo stress che possano nuocere al plasticità sinaptica nella corteccia prefrontale e l'ippocampo. Tianeptine ha anche caratteristiche protettive memoria, in quanto blocca gli effetti dello stress sul ippocampo-dipendente apprendimento e memoria. Abbiamo ulteriormente esteso i risultati sullo stress, memoria e Tianeptine qui con due nuove osservazioni: 1) lo stress danneggia la memoria spaziale a adrenalectomized (ADX), in tal modo corticosterone-impoverito, ratti, e 2) la sollecitazione indotta da deficit della memoria nei ratti ADX è bloccato da Tianeptine. Questi risultati sono coerenti con la ricerca precedente che indica che Tianeptine produce anti-stress e la memoria-protettiva senza alterare la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress. Concludiamo con una discussione dei risultati che indicano che Tianeptine svolga i suoi effetti anti-stress normalizzando indotte dallo stress aumenti di glutammato in ippocampo e l'amigdala. Questa scoperta è potenzialmente rilevante per la ricerca recente indica che anomalie nella neurotrasmissione glutamatergica sono coinvolte nella patogenesi della depressione. In definitiva, la prevenzione Tianeptine di depressione indotta sequele nel cervello è probabile che sia un fattore primario nella sua efficacia come trattamento farmacologico per la depressione.

La depressione è una diffusa, disturbo ricorrente mentale che ha effetti negativi sui singoli individui, così come la società, in generale [[44](#) , [189](#)]. Nonostante i notevoli progressi sono stati compiuti nel caratterizzare i postumi neurobiologico che derivano da questo disturbo, i fattori che sono responsabili dello sviluppo di depressione e la progressione non sono ben compresi. Ricerca indica che c'è una componente ereditaria alla depressione, e, più recentemente, i ricercatori hanno identificato geni che sembrano aumentare la suscettibilità per la malattia [[98](#) , [184](#)]. Questa area di ricerca ha fornito comprensione della eziologia della depressione con la constatazione che i polimorfismi del gene interagisce con i fattori ambientali, come ad esempio eventi stressanti, per aumentare la probabilità che una persona svilupperà depressione maggiore [[15](#) , [17](#) , [62](#) , [82](#) , [112](#) , [206](#)].

Negli ultimi decenni, l'opinione prevalente è stata che i risultati di depressione anormalmente bassi livelli di sostanze neurotrasmettitori monoamine (ad esempio, la serotonina, noradrenalina, dopamina), che è comunemente noto come l'ipotesi delle monoamine [[12](#) , [22](#) , [171](#)]. Il supporto per questa ipotesi si basava sulla constatazione incidentale che gli antidepressivi efficaci, come gli inibitori della monoamino-ossidasi e triciclici, un aumento dei livelli dei neurotrasmettitori monoamine [[127](#)]. Pertanto, l'obiettivo primario della terapia farmacologica per la depressione è stata quella di prescrivere agenti, che sono noti per aumentare i livelli del neurotrasmettitore serotonina, e oggi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, paroxetina e sertralina, sono i trattamenti farmacologici più prescritti per questo disturbo [[8](#) , [195](#)].

Recenti ricerche suggeriscono che l'aumento dei livelli di monoamine fornisce solo un contributo indiretto alle azioni antidepressivi [[186](#)]. Inoltre, alcuni risultati sono coerenti con l'ipotesi di monoamine depressione, suggerendo così che la base neurochimica del disturbo è più complicata precedentemente considerato. Per esempio, gli antidepressivi tradizionali migliorare i sintomi depressivi solo in un sottogruppo di pazienti, nonostante i loro bassi livelli di monoamine [[12](#)], e

sono in gran parte inefficaci per le persone con gravi forme di depressione [[113](#) , [137](#)]. In questi ultimi casi, i medici possono ricorrere a una terapia d'urto elettroconvulsiva (ECT), che ha dimostrato di essere uno dei trattamenti più efficaci per gravi, farmacologicamente resistenti forme di depressione [[136](#) , [147](#)]. Nonostante la sua efficacia, però, il meccanismo d'azione di ECT rimane in gran parte sconosciuto.

Un trattamento alternativo e ben consolidato per la depressione è Tianeptine, un antidepressivo che non condivide le proprietà farmacologiche con TCA, IMAO o SSRI [[12](#) , [18](#) , [95](#) , [145](#) , [191](#)]. I primi studi ha suggerito che Tianeptine migliorato l'assorbimento della serotonina [[28](#) , [78](#) , [124](#) , [200](#)], ma il lavoro più recente indica che Tianeptine le azioni come un antidepressivo sono indipendenti dei livelli di modulazione [serotonina [145](#) , [193](#)]. Al contrario, la modalità principale Tianeptine d'azione è quello di influenzare l'espressione di plasticità sinaptica [[18](#) , [36](#) , [55](#) , [77](#) , [120](#) , [121](#)] *attraverso* la modulazione della neurotrasmissione glutamatergica [[88](#) , [118](#) , [158](#) , [159](#)]. Tianeptine efficacia nel trattamento della depressione è clinica, nonché concettuale, significativo. Vale a dire, il contrasto nelle azioni meccanicistici tra SSRI e Tianeptine, combinate con l'osservazione che entrambi i tipi di agenti in grado di trattare la depressione, serve come una sfida per il valore euristico delle ipotesi delle monoamine di depressione [[66](#) , [135](#)].

Stress cronico e plasticità strutturale nell'ippocampo CORTEX, prefrontale e l'amigdala

Negli ultimi anni, i ricercatori hanno suggerito che la depressione si manifesta attraverso alterazioni della neuroplasticità, che comporta cambiamenti strutturali e funzionali nel modo in cui il cervello elabora le informazioni [[55](#) , [77](#) , [191](#)]. Gli investigatori hanno sostenuto che le componenti emotive e cognitive di manifestare depressione stessi i cambiamenti nei livelli di neurochimici che alla fine producono alterazioni significative nella morfologia del cervello e, di conseguenza, la funzione [[55](#)]. Nei pazienti depressi, gli studi hanno descritto le alterazioni strutturali e funzionali in tre regioni del cervello che sono altamente coinvolte nella elaborazione emotiva e cognitiva: l', ippocampo e corteccia prefrontale amigdala [[174](#)].

In generale, gli studi hanno riportato una riduzione significativa dei volumi ippocampali e della corteccia prefrontale nei pazienti depressi [[74](#) , [111](#) , [194](#)]. L'ippocampo è una struttura mediale del lobo temporale che è importante per la memoria dichiarativa nell'uomo [[49](#) , [182](#)] e memoria di lavoro spaziale in roditori [[20](#) , [21](#) , [79](#) , [128](#) , [129](#) , [207](#)]. La corteccia prefrontale è situato nella porzione anteriore del lobo frontale e svolge un ruolo importante in complessi processi cognitivi, come flessibilità progettuale, decisionale e comportamentali [[13](#)]. Individui depressi mostrano prestazioni compromesse in ippocampo e corteccia prefrontale compiti cognitivi-dipendenti, il che corrisponde ad attività ridotta o anormale in ciascuna di queste regioni del cervello quando i pazienti depressi impegnarsi in tali compiti [[47](#) , [126](#)]. In contrasto con l'ippocampo e corteccia prefrontale, volumi dell'amigdala di pazienti depressi sono più grandi di quelli di individui sani dopo il primo episodio di depressione [[54](#)]. Tuttavia, con episodi ricorrenti, volumi dell'amigdala in pazienti depressi tendono ad essere più piccole di quelle dei controlli [[175](#)]. Tuttavia, la maggior parte di lavoro ha riferito che l'attività dell'amigdala aumenta in individui depressi [[43](#)] e con il successo del trattamento, declina in modo significativo [[178](#)].

E 'ben dimostrato che lo stress aumenta in modo significativo il proprio rischio di sviluppare la depressione [[81](#) , [132](#)]. Ampia ricerca preclinica ha dimostrato che lo stress cronico produce alterazioni comportamentali che sono analoghi a quelli osservati nei pazienti depressi (per esempio, anedonia, impotenza appresa, deficit cognitivo) [[4](#) , [56](#) , [114](#)]. Così, i ricercatori hanno utilizzato modelli animali di effetti dello stress sul cervello e il comportamento di sviluppare potenzialmente una migliore comprensione dei postumi neurobiologico di questo disturbo. Modelli animali hanno dimostrato che lo stress cronico riduce notevolmente la lunghezza, densità delle spine e arborization di dendriti di neuroni situati nella corteccia prefrontale [[26](#) , [33](#) , [99](#) , [152](#) , [153](#)] e nell'ippocampo [

[31](#) , [87](#) , [97](#) , [106](#) , [108](#) , [122](#) , [198](#) , [203](#)], mentre aumentano ciascuno di questi parametri sui neuroni nell'amigdala [[197](#) , [198](#)]. Non sorprendentemente, poi, questi regimi stress cronico hanno dimostrato di produrre danni significativi di ippocampo-dipendente (ad esempio, l'apprendimento spaziale) [[14](#) , [92](#) , [104](#) , [139](#) , [181](#) , [185](#) , [211](#)] e corteccia prefrontale-dipendente (ad esempio, l'attenzione set-shifting, apprendimento inversione) di memoria [[26](#) , [99](#)], mentre il miglioramento delle prestazioni in compiti che dipendono l'amigdala (ad esempio, condizionamento alla paura) [[32](#) , [167](#)]. Inoltre, lo stesso stress cronico che porta a ipertrofia delle cellule nell'amigdala aumenta l'espressione di ansia comportamenti simili nei ratti testati nel labirinto elevated plus [[197](#) , [198](#)].

È importante notare che gli effetti dello stress cronico sul hippocampal [[31](#) , [181](#)] e corteccia prefrontale [[151](#)] morfologia sono stati trovati per essere reversibile - cioè, i dendriti re-cresciuto quando lo stress è stato interrotto. Questo non era il caso, tuttavia, per gli effetti dello stress cronico sulla morfologia amigdala o l'amigdala-mediata espressione di ansia comportamento simile [[199](#)]. Lavoro supplementare ha mostrato che gli effetti dello stress cronico in queste regioni del cervello sono stati mediati da una interazione tra glucocorticoidi e l'attività del recettore NMDA. Così, la somministrazione cronica di corticosterone imitavano gli effetti dello stress cronico sul ippocampale [[109](#) , [181](#) , [208](#) corteccia morfologia] e prefrontale [[204](#)], e lo stress indotto dalla retrazione dendritico osservata nell'ippocampo era bloccata da inibitori della sintesi di steroidi [[107](#)], così come antagonisti del recettore NMDA [[107](#)] e agenti che significativamente ridotti livelli extracellulari di glutammato (ad esempio, fenitoina) [[108](#) , [201](#)]. Questi risultati risuonano con la ricerca in pazienti depressi, il che indica che questi individui hanno un asse HPA iperattiva [[57](#) , [138](#)] e livelli anormali del cervello glutamatergici [[80](#) , [94](#) , [166](#)].

Tianeptine IMPEDISCE CRONICHE cambiamenti strutturali e funzionali indotte dallo stress nell'ippocampo, corteccia prefrontale e l'amigdala

Somministrazione giornaliera di blocchi Tianeptine cronico indotto da stress riduzione del volume dell'ippocampo [[34](#)], come pure la retrazione dei dendriti CA3 dell'ippocampo [[31](#) , [105](#) , [202](#)]. In contrasto, la fluoxetina SSRI e fluvoxamina erano inefficaci nel prevenire lo stress indotto cambiamenti nella morfologia CA3 [[105](#)], suggerendo che gli effetti di Tianeptine e SSRI possono essere mediata, almeno in parte, da diversi meccanismi cellulari e molecolari. Lavoro supplementare ha mostrato che Tianeptine impedisce anche gli effetti dello stress cronico sulla formazione ippocampo-dipendente e la memoria [[30](#) , [104](#) , [212](#)]. Gli investigatori devono ancora determinare se Tianeptine previene gli effetti dello stress cronico sulla morfologia corteccia prefrontale. Considera la capacità Tianeptine di bloccare gli effetti dello stress cronico sulla struttura e funzione ippocampale, è probabile che sarebbe Tianeptine esercitare effetti positivi sulla corteccia prefrontale, pure. Tianeptine blocca anche gli effetti dello stress cronico sul ipertrofia delle pergole dendritiche amigdala, così come il miglioramento simultaneo di ansia comportamento simile a quello che accompagna lo stress cronico [[144](#)]. Questi risultati possono essere rilevanti per un altro lavoro che ha riportato un Tianeptine cronico ha ridotto l'espressione del condizionamento uditivo paura, una amigdala-dipendente l'attività [[23](#)].

Meccanismi alla base Tianeptine DI EFFETTI SU stress cronico indotto da modifiche nella struttura cerebrale e funzione

L'ippocampo è una delle due sole regioni cerebrali nel cervello dei mammiferi adulti che produce nuovi neuroni, un processo noto come neurogenesi [[48](#)]. Anche se il ruolo funzionale della neurogenesi è rimasto un argomento molto dibattuto, gli studi hanno fornito prove che collegano

neurogenesi ippocampale con l'apprendimento ippocampo-dipendente [59 , 177]. Inoltre, diversi ricercatori hanno ipotizzato che la patogenesi della depressione comporta ridotta neurogenesi ippocampale [42 , 46 , 65 , 69 , 169]. Pertanto, in modelli animali, lo stress cronico riduce significativamente neurogenesi ippocampale [60 , 63 , 64 , 143 , 165 , 172] e aumenta la morte cellulare apoptotica nell'ippocampo e nella corteccia temporale [63 , 103 , 210]. Antidepressivi clinicamente efficaci, compresa Tianeptine, prevenire gli effetti dello stress cronico sulla neurogenesi ippocampale [34 , 42 , 172]. Tianeptine è stata riportata anche per bloccare l'cronico indotto da stress aumento nella morte cellulare per apoptosi nella corteccia temporale [102], che può essere correlata alla sua prevenzione della cronica indotta da stress riduzione dei metaboliti cerebrali associati vitalità neuronale (ad esempio, *N*-acetil-aspartato) [34].

Fattori neurotrofici sono regolatori significativi di sopravvivenza e la proliferazione cellulare, rendendoli così vitale importanza per il processo di neurogenesi [68]. Alcuni dei fattori neurotrofici più ampiamente caratterizzate includono fattore di crescita nervosa (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4 (NT-4). Numerosi studi hanno dimostrato che lo stress acuto e cronico ridurre significativamente i livelli di fattori neurotrofici [172 , 179 , 180 , 190], ma molti studi si sono concentrati sul indotta da stress riduzione dei livelli di BDNF nell'ippocampo [3 , 10 , 90 , 131 , 146 , 155 , 161 , 162 , 165 , 170]. Questo effetto è diventato il centro dell'attenzione, almeno in parte, in quanto diversi studi hanno riportato livelli significativamente ridotti di BDNF nel siero e ippocampale nei pazienti depressi [6 , 75 , 176]. BDNF topi knock-out sono stati segnalati ad esibire le modifiche morfologiche dell'ippocampo che sono paragonabili a quelli osservati seguente esposizione a stress cronico moderazione [157]. È interessante notare, i ricercatori hanno dimostrato che l'efficacia degli antidepressivi nel migliorare i sintomi comportamentali di depressione, nei pazienti depressi e modelli animali di stress, dipende dalla loro capacità di aumentare i livelli di BDNF [6 , 25 , 29].

Tianeptine capacità di prevenire gli effetti dello stress cronico sulla neurogenesi può comportare il blocco lo stress indotto dalla riduzione dei livelli dei fattori neurotrofici nell'ippocampo [3]. Un altro studio, anche se segnalato alcun effetto di stress o Tianeptine il BDNF ippocampale, ha trovato che il trattamento cronico Tianeptine aumentato significativamente i livelli di BDNF nel ratto amigdala, indipendentemente se i topi sono stati esposti a sottolineare [157]. Secondo Reagan e colleghi, l'amigdala può essere il sito di inizio della croniche variazioni morfologiche indotte dallo stress in altre regioni del cervello, come l'ippocampo e la corteccia prefrontale [157 , 159]. A sostegno di questa ipotesi, studi clinici su pazienti depressi hanno riportato che i cambiamenti morfologici nell'amigdala precedono quelli osservati nell'ippocampo [117]. Pertanto l'efficacia Tianeptine come trattamento antidepressivo può derivare da sua stabilizzazione dei livelli di neurotrofine nell'amigdala. Studi futuri dovrebbero essere condotti per esaminare questa ipotesi.

STRESS, Tianeptine e la plasticità sinaptica nell'ippocampo, corteccia prefrontale e l'amigdala

I ricercatori hanno anche ipotizzato che la depressione comporta una perturbazione di lungo termine plasticità sinaptica [36 , 121]. Per risolvere questo problema indirettamente, i ricercatori hanno esaminato gli effetti dello stress sul potenziamento a lungo termine (LTP), un modello fisiologico di apprendimento e di memoria che coinvolge un miglioramento di efficacia sinaptica in seguito ad alta frequenza di stimolazione delle fibre afferenti [156]. Ampio lavoro ha dimostrato che lo stress compromette l'induzione di LTP nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale, facilitando la sua induzione nell'amigdala [37 , 39 , 41 , 85]. Lo stress indotto modulazione della plasticità sinaptica ha dimostrato di essere mediata da interazioni tra glucocorticoidi [89 , 110 , 115], glutamatergica NMDA recettori [84 , 116 , 148] e l'amigdala indotta modulazione della plasticità ippocampale [1 , 2].

Tianeptine ha mostrato di bloccare lo stress indotto compromissione della LTP nell'ippocampo e

nella corteccia prefrontale, senza interferire con lo stress indotto valorizzazione LTP nella amigdala basolaterale (BLA) [[72](#) , [164](#) , [173](#) , [196](#)]. Tianeptine bloccato gli effetti inibitori dello stress sulla LTP ippocampale e potenziamento scoppio mano di fondo (PBP), una bassa soglia forma di LTP, quando è stato somministrato prima o dopo l'esperienza dello stress [[173](#) , [196](#)]. Altri antidepressivi, inclusi alcuni SSRI, sono stati segnalati anche per bloccare gli effetti dello stress sul LTP nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale, anche se questi effetti sono stati meno significativi e più natura transitoria [[164](#)].

MEMORY-PROTETTIVI EFFETTI Tianeptine

Tianeptine amministrazione, in condizioni non-condizioni di stress, ha dimostrato di aumentare l'entità della plasticità sinaptica (LTP e potenziamento PB) nella regione CA1 dell'ippocampo [[173](#) , [196](#)]. Questa scoperta suggerisce che Tianeptine dovrebbe migliorare l'apprendimento e la memoria. Infatti, studi hanno dimostrato che migliora Tianeptine comportamento spontaneo alternanza, nonché le prestazioni su compiti di discriminazione nel T-maze labirinto e braccio radiale [[70](#) , [123](#)]. Al contrario, le prestazioni SSRI fluoxetina *compromessa* sul radiale compito di discriminazione labirinto braccio [[70](#)], una constatazione che è rilevante per l'informativa altro lavoro che la fluoxetina altera l'induzione di LTP in fettine di ippocampo [[173](#)]. Un recente lavoro del nostro laboratorio ha dimostrato che la somministrazione acuta di Tianeptine immediatamente prima formazione nel radiale braccio water maze (RAWM) maggiore a lungo termine (24 ore) la memoria spaziale [[130](#)]. Le dosi di Tianeptine utilizzati in questo esperimento (1-10 mg / kg) sono le stesse dosi che hanno dimostrato di aumentare LTP ippocampale e potenziamento PB [[173](#) , [196](#)], e per bloccare gli effetti dello stress cronico sulla morfologia dell'ippocampo e ippocampo-dipendente apprendimento e memoria.

Numerose ricerche hanno dimostrato che lo stress acuto compromette ippocampo-dipendente apprendimento e memoria nell'uomo e nei roditori [[37](#) , [39](#) , [41](#) , [83](#) , [85](#)]. Abbiamo recentemente riportato che Tianeptine, ma non l'ansiolitico propranololo, bloccato il predatore indotta da stress deficit della memoria spaziale nel ratto RAWM [[24](#)]. Tianeptine impedito gli effetti dello stress sulla memoria senza alterare lo stress indotto aumento di glucocorticoidi, il che suggerisce che la memoria Tianeptine-effetti protettivi sono indipendenti dallo stress-indotta l'attivazione dell'asse HPA. Inoltre, i risultati sono coerenti con studi elettrofisiologici *in vivo* riportando che Tianeptine bloccato gli effetti dello stress sul LTP ippocampale senza influenzare lo stress indotto un aumento dei livelli di corticosterone nel ratto [[173](#)].

Per estendere questa osservazione, abbiamo testato se Tianeptine potrebbe prevenire lo stress indotto dalla compromissione della memoria spaziale in adrenalectomized (ADX) ratti. Se il meccanismo Tianeptine di azione è indipendente dal indotta da stress aumento di ormoni surrenali, quindi Tianeptine dovrebbero prevenire gli effetti dello stress sulla ippocampo-dipendente memoria spaziale nei ratti ADX. In questo esperimento, i ratti (250-275 g; Harlan Laboratories, Indianapolis, IN) sono stati sottoposti ADX o chirurgia sham, secondo i metodi precedentemente descritti [[52](#) , [133](#)]. L'acqua potabile di ratti ADX era composto da soluzione fisiologica 0,9% con 25 mg / l di corticosterone per evitare gli effetti negativi della deplezione corticosterone sulla loro fisiologia. Una settimana dopo l'intervento chirurgico, i ratti sono stati iniettati per via intraperitoneale con Tianeptine (10 mg / kg) o veicolo (soluzione fisiologica allo 0,9%, 1 ml / kg) e poi, dopo 30 minuti, sono stati dati 12 prove per imparare la posizione di una fuga nascosta piattaforma, che è stata posta al termine di una di sei bracci, nella RAWM [[24](#) , [38](#) , [140](#) , [142](#) , [211](#)]. Errori di immissione Arm (vale a dire, le voci in armi che non contengono la piattaforma nascosta) è servito come indicatore di memoria di un topo per la piattaforma nascosta. Dopo la formazione, i ratti trascorso un periodo di 30 minuti di ritardo nelle loro gabbie a casa (No Stress) o confinato in una piccola camera plexiglas nei pressi di un gatto (stress) [[24](#) , [142](#) , [168](#)]. Il periodo di 30 minuti di ritardo si è concluso con un singolo trial test della memoria nel RAWM, cui ha fatto seguito la raccolta di un campione da 0,5 ml di sangue coda per la successiva analisi dei livelli di corticosterone [[24](#) , [142](#) ,

[168](#)].

Come si può vedere dai dati della memoria prova, prova sul lato sinistro di Fig. ([1 1](#)), il controllo (cioè, non stressato) ratti dimostrato memoria eccellente per la posizione della piattaforma nascosta, indipendentemente o meno stata operata ADX. Questa scoperta indica che gli ormoni surrenali non sono necessari per l'apprendimento spaziale nel labirinto d'acqua e il recupero di successo di breve durata (30 min) ippocampo-dipendente della memoria. Come mostrato sul lato destro della Fig. ([1 1](#)), labirinto di formazione acqua aumentati livelli sierici di corticosterone in sham-operati ratti di controllo, rispetto ai controlli ratti che avevano subito la procedura ADX. Abbiamo trovato che i ratti trattati con veicolo, surrenale-intatti e ADX che sono stati esposti al gatto durante il periodo di 30 minuti di ritardo visualizzato prestazioni significativamente compromessa in prova, prova di memoria. Questa scoperta supporta la nozione che i livelli aumentati di glucocorticoidi non sono alla base dei rapidi effetti negativi sulla stress sulla memoria ippocampo-dipendente [[140](#)]. Ancora più importante, la somministrazione acuta di Tianeptine prima alla formazione di acqua labirinto impedito lo stress indotto dalla compromissione della memoria spaziale sia in ADX e sham-operati animali, senza avere alcun effetto significativo sui livelli sierici di corticosterone.

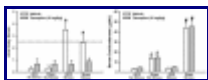


Fig. (1)

Pre-formazione somministrazione di Tianeptine bloccato gli effetti dello stress predatore sulla memoria spaziale in adrenalectomized (ADX) e surrenale-intatti (Sham) ratti senza intaccare i livelli di corticosterone. Gli errori di immissione braccio dal 12 studi di acquisizione nel ... In collaborazione con il nostro precedente lavoro [[24](#)], questi risultati forniscono prove convincenti che la memoria Tianeptine protettivi effetti non si realizzano *attraverso* la modulazione dello stress indotto un aumento dei livelli di glucocorticoidi. Questa serie di esperimenti elettrofisiologici e comportamentali supporta l'ipotesi che Tianeptine consente ippocampo-dipendente di memorizzare informazioni in modo più efficiente, proteggendo così il suo recupero sia perturbato da stress.

Meccanismi alla base Tianeptine'S proprietà antidepressive e MEMORY-PROTEZIONE

Anche se inizialmente sembrava che l'azione antidepressiva Tianeptine era attribuibile ai suoi effetti sulla ricaptazione della serotonina [[78](#) , [96](#)], il lavoro recente indica che i suoi effetti terapeutici possono essere più associato con la sua modulazione del sistema glutamatergica [[18](#) , [77](#)]. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale, e uno dei suoi ruoli è quello di regolare flusso di calcio agendo su recettori postsinaptici AMPA e NMDA [[160](#)]. Gli studi hanno dimostrato che i pazienti depressi mostrano elevati livelli di glutammato nel plasma, CSF e campioni post-mortem del cervello, che supporta le attuali opinioni che implicano la disregolazione della trasmissione del glutammato nella patogenesi della depressione [[80](#) , [94](#) , [166](#)].

I lavori approfonditi implicato iperattività del sistema glutamatergica negli effetti deleteri dello stress sulla struttura del cervello e la funzione. Esperimenti condotti principalmente sul ippocampo hanno dimostrato che lo stress aumenta in modo significativo i livelli di glutammato [[7](#) , [100](#) , [101](#) , [125](#) , [159](#)], inibisce l'assorbimento glutammato [[209](#)], aumenta l'espressione e vincolante dei recettori del glutammato [[11](#) , [93](#) , [119](#)] e aumenta correnti di calcio [[73](#)]. Di conseguenza, i ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione di antagonisti del recettore NMDA blocca gli effetti dello stress sulle misure comportamentali, morfologiche ed elettrofisiologiche di funzione ippocampale [[84](#) , [107](#) , [141](#)].

Tianeptine sembra proteggere l'ippocampo e corteccia prefrontale dagli effetti deleteri dello stress

normalizzando lo stress indotto dalla modulazione dell'attività glutammatergica. Per esempio, Tianeptine blocca lo stress indotto da NMDA in correnti di canale, nonché il rapporto di NMDA: non correnti recettori NMDA, nella regione CA3 dell'ippocampo [88]. Tianeptine anche inibito l'acuta indotta da stress aumento dei livelli extracellulari di glutammato nella amigdala basolaterale (BLA), pur non avendo alcun effetto sul stress-aumento indotto in questi livelli nel nucleo centrale dell'amigdala (CEA) [159]. È interessante notare, come detto sopra, Tianeptine avuto alcun effetto sul indotta da stress valorizzazione LTP nel BLA [196]. Questa scoperta suggerisce che lo stress indotto dalla valorizzazione del LTP nel BLA può comportare NMDA-indipendenti forme di plasticità sinaptica, come il voltaggio-dipendente dei canali del calcio-dipendente LTP [91].

In contrasto con Tianeptine, la somministrazione di fluoxetina SSRI aumentato basale e da stress livelli di glutammato nel BLA e CEA [159]. Questa scoperta potrebbe spiegare perché gli SSRI sono ansiogeno all'inizio della fase di trattamento e di esercitare effetti terapeutici antidepressivi e ansiolitici solo dopo un notevole ritardo [23 , 58]. Inoltre, i ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione acuta di citalopram SSRI migliorato l'acquisizione di condizionamento uditivo paura, mentre il trattamento cronico con citalopram compromessa l'acquisizione e l'espressione di paura condizionata [23]. Trattamento acuto con Tianeptine, al contrario, non ha avuto effetto sulla condizionamento uditivo paura, ma quando somministrato cronicamente, esercita effetti analoghi a quelli di citalopram. Così, Tianeptine dimostra effetti ansiolitici e antidepressivi lunga durata che sono simili a SSRI, senza gli effetti collaterali acuti tipicamente trovati con questi agenti. Effetto Tianeptine sulle attività glutammatergica in dell'amigdala può svolgere un ruolo importante nella sua capacità di contrastare gli effetti dello stress cronico sulla morfologia amigdala e l'espressione di ansia comportamenti simili. In aggiunta alla sua modulazione glutammatergica, Tianeptine riduce l'espressione di rilascio della corticotropina (CRH) mRNA nell'amigdala e il nucleo della stria terminale (BNST), una regione del cervello che è altamente innervata da fibre amigdala [86]. Neurotrasmissione CRH in entrambe queste regioni è stato implicato nell'espressione di ansia comportamenti simili, e gli studi hanno riportato significativamente elevati livelli di CRH CSF nei pazienti depressi [67 , 76 , 183]. Se l'amigdala è il sito di inizio del croniche cambiamenti funzionali da stress in altre regioni del cervello, come l'ippocampo e la corteccia prefrontale, quindi la capacità di stabilizzare Tianeptine dell'amigdala potrebbe base delle sue diffusi effetti anti-stress.

Stress cronico ha dimostrato di aumentare l'espressione del trasportatore glutammato, GLT-1, che è importante per rimuovere l'eccesso di glutammato sinaptico regioni [158]. Questo effetto è stato osservato in particolare nella regione CA3 dell'ippocampo, la principale area espositiva alterazioni morfologiche significative in seguito a stress cronico. I ricercatori hanno ipotizzato che l'up-regolazione di GLT-1 livelli in questa regione è una risposta compensativa alle elevazioni croniche dei livelli di glutammato extracellulare. Soprattutto, Tianeptine ha mostrato di bloccare lo stress indotto aumento ippocampali GLT-1 livelli. In teoria, Tianeptine compie questa impresa normalizzando indotte dallo stress livelli di glutammato nell'ippocampo, eliminando in tal modo lo stimolo (ad esempio, il glutammato eccessivo) che richiede aumentata espressione di GLT-1.

Nonostante la sua capacità di normalizzare lo stress indotto aumento nelle correnti del recettore NMDA, Tianeptine basale aumenta anche la trasmissione sinaptica eccitatoria nei circuiti ippocampali, soprattutto *mediante il* rafforzamento EPSCs AMPA [88]. Oltre ai recettori NMDA, AMPA svolgono un ruolo importante nella trasmissione sinaptica eccitatoria e l'induzione di lungo termine plasticità sinaptica [154]. Studi recenti hanno riportato che Tianeptine modula la fosforilazione di subunità dei recettori AMPA nell'ippocampo [186]. Altri antidepressivi quali SSRI e triciclici, hanno dimostrato di aumentare la fosforilazione della Ser845 sito sulla subunità del recettore glutammato 1 (GluR1) dei recettori AMPA ippocampali [45 , 187]. Ricercatori hanno trovato che cronica, ma non acuta, trattamento Tianeptine significativamente aumentata fosforilazione di Ser831 e Ser845 siti sul GluR1 dei recettori AMPA nella regione CA3 dell'ippocampo [186]. Tipicamente, fosforilazione dei siti Ser831 e Ser845 di recettori AMPA avviene *tramite* proteina chinasi A (PKA) e calcio / calmodulina-dipendente proteina chinasi II

(CaMKII) o proteina chinasi C (PKC), rispettivamente, e potenzia correnti AMPA nell'ippocampo [[9](#) , [163](#)]. Così, il Tianeptine-mediata aumento nella fosforilazione dei siti serina sulla GluR1 dei recettori AMPA potrebbe spiegare la scoperta di un Tianeptine indotta valorizzazione EPSCs AMPA nello studio di Kole *et al.* [[88](#)], che possono essere rilevanti anche verso la comprensione efficacia Tianeptine come un antidepressivo.

Studi recenti hanno anche riferito che Tianeptine ha proprietà anticonvulsivanti. Uzbay e colleghi hanno scoperto che Tianeptine ridotto l'intensità [[27](#)] e ha ritardato l'insorgenza [[192](#)] di pentilentetrazolo convulsioni indotte nei roditori. Quest'ultimo effetto è stato bloccato dalla somministrazione di caffeina, un antagonista del recettore dell'adenosina non specifico, e 8-ciclopentil-1 ,3-dipropylxanthine, un A_{-1} recettore antagonista specifico. Tuttavia, la somministrazione di A_{-2} recettore antagonista specifico, 8-(3-chlorostyryl) caffeina, non ha avuto effetto sulla Tianeptine indotta ritardo di insorgenza sequestro, suggerendo che le proprietà anticonvulsivanti Tianeptine dipendono attivazione dei recettori dell'adenosina A_1 . Dal precedente lavoro ha dimostrato che l'attivazione di un A_1 recettori dell'adenosina ha effetti ansiolitici [[53](#) , [71](#) , [149](#) , [150](#)], questa specifica categoria di recettori adenosinergico potrebbe essere responsabile, almeno in parte, per effetti ansiolitici Tianeptine I in roditori [[23](#) , [50](#) , [51](#) , [144](#)] e nella popolazione depressa [[35](#) , [205](#)].

SINTESI E CONCLUSIONI

La depressione è un disturbo mentale comune per il quale efficaci trattamenti farmacologici sono carenti. Ricercatori hanno utilizzato modelli animali di depressione per sviluppare una migliore comprensione della base neurobiologica di questo disturbo, che potrebbe infine produrre opzioni di trattamento migliori per il paziente. Abbiamo esaminato i risultati della ricerca pre-clinica che dimostra che Tianeptine previene gli effetti deleteri dello stress sulla fisiologia e del comportamento. Tianeptine impedisce croniche alterazioni morfologiche indotte dallo stress nell'ippocampo e l'amigdala e blocca gli effetti dello stress acuto sulla plasticità sinaptica nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale. Abbiamo anche esaminato i risultati dimostrando che Tianeptine ha proprietà di memoria-protettive, in cui Tianeptine ratti trattati con esposte intatta la memoria ippocampo-dipendente, nonostante la loro esposizione a potenti paura che provocano stress. Tianeptine prevenzione di effetti negativi dello stress sul cervello e il comportamento può contribuire alla sua efficacia come trattamento per le persone affette da disturbo depressivo maggiore. Anche se gli effetti antidepressivi di Tianeptine in persone sono state ottenute attraverso la somministrazione cronica, studi sugli effetti acuti della Tianeptine fornire ai ricercatori importanti informazioni, relative Tianeptine meccanismo di azione e modi in cui il suo uso può essere ampliato negli esseri umani.

Tianeptine le azioni non sembrano coinvolgere la modulazione dello stress indotte variazioni dell'attività HPA. Abbiamo precedentemente riportato che Tianeptine bloccato lo stress indotto dalla compromissione della memoria spaziale senza influenzare lo stress indotto aumento dei livelli di glucocorticoidi. Qui, abbiamo trovato che Tianeptine impedito la acuta indotta da stress compromissione della memoria spaziale nei ratti adrenalectomized, dimostrando definitivamente che i livelli elevati di glucocorticoidi non sono necessarie per lo stress acuto di influenzare la memoria, né sono coinvolti in azioni di protezione Tianeptine in materia di memoria. Un lavoro più recente ha suggerito che gli effetti antidepressivi Tianeptine può essere attribuibile alla sua normalizzazione delle sollecitazioni indotte alterazioni della neurotrasmissione glutamatergica [[18](#) , [77](#)]. Questa scoperta risuona con accumulando prove che ha implicato attività anomala glutammato nella patogenesi della depressione. Altre ricerche hanno dimostrato che ha proprietà anticonvulsivanti Tianeptine, che dipendono da attivazione del recettore adenosina. Dato il coinvolgimento dei recettori dell'adenosina in effetti ansiolitici sul comportamento, Tianeptine gli effetti antidepressivi potrebbe coinvolgere anche la modulazione della adenosinergico sistemi di

neurotrasmettitori.

In sintesi, Tianeptine è ben descritto antidepressivo con azioni efficaci contro lo stress indotto sequele del sistema nervoso. È efficace come SSRI nel trattamento della depressione, produce meno effetti collaterali avversi e riduce i sintomi ansiosi associati alla depressione senza la necessità di una terapia concomitante ansiolitico [5 , 16 , 19 , 61 , 188]. E 'quindi importante notare che Tianeptine migliora i sintomi nelle persone con disturbo post-traumatico da stress (PTSD) [134] e nel recente lavoro ha dimostrato di bloccare gli effetti dello stress intenso sul comportamento e sistema cardiovascolare in un modello animale di PTSD [212]. Così, i ben descritte proprietà antidepressive e memoria protettivi di Tianeptine indicano che, oltre alla sua efficacia come trattamento di disturbi dell'umore, ha potenzialmente applicazioni più ampie, come nel trattamento di ansia.

RINGRAZIAMENTI

Il lavoro riportato in questo manoscritto è stato sostenuto da un premio VA recensione merito e una borsa di studio IRI Servier. Ringraziamo Adam Campbell per la sua assistenza tecnica nei componenti chirurgici e comportamentali di questo lavoro.

RIFERIMENTI

1. Akirav I, Richter-Levin G. bifasica modulazione della plasticità ippocampale da stress comportamentale e la stimolazione dell'amigdala basolaterale nel ratto. J. Neurosci 1999. 19. : 10530-10535 [[PubMed](#)]
2. Akirav I, Richter-Levin Meccanismi G. dell'amigdala modulazione della plasticità ippocampale. J. Neurosci 2002.. 22 :9912-9921 [[PubMed](#)]
3. Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, ML Palumbo, Genaro AM, Frasch AC. Regolazione dell'espressione genica ippocampale è conservato in due specie sottoposti a stress e trattamenti antidepressivi. Biol. Psichiatria 2006; 59. :244-251 [[PubMed](#)]
- 4 Anisman H, K. Matheson stress, la depressione, e anedonia:.. Caveat relativo modelli animali Neurosci. Biobehav. Rev. 2005; 29. :525-546 [[PubMed](#)]
5. Atmaca M, M Kuloglu, Tezcan E, Buyukbayram A. Il passaggio a Tianeptine antidepressivi nei pazienti con disfunzione sessuale indotta. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp 2003, 18. :277-280.
6. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. cervello-derivato fattore neurotrofico (BDNF) cambiamenti nel siero di donne depresse. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psichiatria 2006. 30 :1256-1260 [[PubMed](#)]
- 7 Bagley J, B. Moghaddam dinamiche temporali di efflusso di glutammato nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo dopo ripetute sollecitazioni:.... Effetti del pretrattamento con soluzione salina o diazepam Neuroscience 1997; 77 :65-73 [[PubMed](#)]
8. Barrett B, Byford S, M. Knapp Prove di costo-efficaci trattamenti per la depressione:.. Una recensione sistematica J. Affect. Disord 2005.. 84 :1-13 [[PubMed](#)]
9. Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR. Fosforilazione di regolamentazione di tipo AMPA recettori del glutammato di CaM-KII durante il potenziamento a lungo termine della scienza 1997.. 276 :2042-2045 [[PubMed](#)]
10. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF. Brain-derivato fattore neurotrofico sottoregolazione mRNA prodotto da isolamento sociale è bloccata da intrahippocampal interleuchina-1 antagonista del recettore Neuroscienc 2003. 121. : 847-853.

11. Bartanusz V, Aubry JM, Pagliusi S, Jezova D, J Baffi, Kiss JZ. Lo stress-indotto cambiamenti nella livelli di RNA messaggero di N-metil-D-aspartato e subunità dei recettori AMPA nelle regioni selezionate dell'ippocampo di ratto e l'ipotalamo Neuroscience 1995... 66 :247-252 [[PubMed](#)]
12. Berton O, Nestler EJ. Nuovi approcci per la scoperta di farmaci antidepressivi: oltre monoamine. Nat. Rev. Neurosci 2006. 7. :137-151 [[PubMed](#)]
- .. 13 Blumenfeld RS, Ranganath corteccia prefrontale C. e lungo termine codifica di memoria: una revisione integrativa dei risultati della neuropsicologia e neuroimaging neuroscienziato 2007, 13 : 280-291 [.. [PubMed](#)]
14. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamante DM, Rose GM, MJ Meaney. Effetti duraturi di trattamento cronico con corticosterone sull'apprendimento spaziale, plasticità sinaptica, e neuropatologia ippocampale in ratti giovani e media età. J. Neurosci 1995.. 15 :61-69 [[PubMed](#)]
15. Bondy B. fattori genetici comuni per la depressione e le malattie cardiovascolari. Clin Dialoghi. Neurosci 2007;. 9. :19-28 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
16. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. Lo studio di ELIXIR: valutazione della disfunzione sessuale in 4.557 pazienti depressi in Francia Curr.. Med. Res. Opin 2003.. 19 :114-124 [[PubMed](#)]
17. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influenza di abuso sui minori sulla depressione degli adulti: la moderazione dal rilascio della corticotropina gene del recettore dell'ormone Arch.. Gen. Psychiatry 2008;.. 65 :190-200 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
- 18 Brink CB, Harvey BH, marca L. Tianeptine: un romanzo atipico antidepressivo che può fornire nuove informazioni sulla base biomolecolare della depressione recenti brevetti CNS Drug Discov 2006; 1 :29-41....
19. Brion S, Audrain S, De Bodinat C. [Episodi di depressione maggiore nei pazienti con oltre 70 anni di età. Valutazione della efficacia e l'accettabilità dei Tianeptine e mianserina] Presse Med. 1996.. 25 :461-468 [[PubMed](#)]
20. Broadbent NJ, LR Squire, Clark RE. Memoria spaziale, memoria di riconoscimento, e il. Proc ippocampo. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101. :14515-14520 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
21. Broadbent NJ, LR Squire, Clark RE. Reversibili lesioni ippocampali compromettere le prestazioni labirinto d'acqua durante i test di memoria sia recenti e remoti. Saperne. Mem 2006.. 13 :187-191 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
22. Bunney WE, Jr., Davis JM. Noradrenalina nelle reazioni depressive. Una rassegna. Arch. Gen. Psychiatry 1965;.. 13 :483-494 [[PubMed](#)]
23. Burghardt NS, Sullivan GM, McEwen BS, Gorman JM, LeDoux JE. Il inibitori selettivi della ricaptazione aumenti citalopram inibitore paura dopo il trattamento acuto, ma riduce la paura con il trattamento cronico: un confronto con Tianeptine Biol.. Psichiatria 2004; 55. :1171-1178 [[PubMed](#)]
24. Campbell AM, Parco CR, PR Zoladz, Munoz C, Fleshner M, Diamond DM. Pre-formazione somministrazione di Tianeptine, ma non propranololo, protegge ippocampo-dipendente di memoria sia compromessa da stress predatore. Eur. . Neuropsychopharmacol 2008; 18 :87-98 [[PubMed](#)]
25. Castrén effetti neurotrofici E. di farmaci antidepressivi. Curr. Opin. . Pharmacol 2004; 4 :58-64 [[PubMed](#)]
26. Cerqueira JJ, Mailliet F, DI Almeida, Jay TM, Sousa N. La corteccia prefrontale come un obiettivo chiave della risposta allo stress disadattivi. J. Neurosci 2007;. 27. :2781-2787 [[PubMed](#)]
27. Ceyhan M, H Kayir, IT Uzbay. Indagine degli effetti di Tianeptine e fluoxetina su

- pentilentetrazolo convulsioni indotte nei ratti. J. Psychiatr. Res. 2005; 39.. :191-196 [[PubMed](#)]
28. Chamba G, Lemoine P, Flachaire E, N Ferry, Quincy C, Sassard J, C Ferber, Mocaer E, Kamoun A, Renaud B. Aumento della captazione della serotonina piastrinica dopo somministrazione Tianeptine nei pazienti depressi. Biol. Psichiatria 1991;. 30 :609-617 [[PubMed](#)]
29. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, LT Young. Aumento immunoreattività BDNF ippocampale nei soggetti trattati con farmaci antidepressivi. Biol. Psichiatria 2001. 50 :260-265 [[PubMed](#)]
30. Conrad CD, LA Galea, Kuroda Y, McEwen BS. Stress cronico altera memoria spaziale ratto sul labirinto Y, e questo effetto è bloccata dal pretrattamento Tianeptine. Behav. Neurosci 1996. 110. : 1321-1334 [[PubMed](#)]
31. Conrad CD, LeDoux JE, Magarinos AM, McEwen BS. Lo stress di ritenuta ripetuta facilita condizionamento alla paura in modo indipendente di causare atrofia ippocampale CA3 dendritica. Reazione. Neurosci 1999. 113. :902-913 [[PubMed](#)]
32. Conrad CD, Magarinos AM, LeDoux JE, McEwen BS. Lo stress di ritenuta ripetuta facilita condizionamento alla paura in modo indipendente di causare atrofia ippocampale CA3 dendritica. Reazione. Neurosci 1999. 113. :902-913 [[PubMed](#)]
33. Cook SC, Wellman CL. Lo stress cronico altera la morfologia dendritica nel ratto corteccia mediale prefrontale. J. . Neurobiol 2004, 60 :236-248 [[PubMed](#)]
34. Czeh B, Michaelis T, T Watanabe, Frahm J, de Biurrun G, M Van Kampen, Bartolomucci A, Fuchs E. stress indotta da variazioni di metaboliti cerebrali, il volume dell'ippocampo e la proliferazione delle cellule viene impedito da un trattamento antidepressivo con Tianeptine. Proc.. Natl. Acad. Sci. USA 2001.. 98 :12796-12801 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
35. Defrance R, C Marey, Kamoun attività A. antidepressive e ansiolitiche di Tianeptine: una rassegna di studi clinici Clin.. . Neuropharmacol 1988; 11 (Suppl 2): S74-S82 [[PubMed](#)]
36. Diamante DM, Campbell A, Parco CR, RM Vouimba. Ricerca preclinica sullo stress, la memoria e il cervello nello sviluppo della terapia farmacologica per la depressione. Eur. . Neuropsychopharmacol 2004; 14 (Suppl 5): S491-S495 [[PubMed](#)]
37. Diamante DM, Campbell AM, Parco CR, Halonen J, Zoladz PR. Il modello temporale dinamica di trasformazione memoria emozionale: una sintesi sulla base neurobiologica di stress indotta da amnesia, flashback e ricordi traumatici, e la legge di Yerkes-Dodson Neural.. . Plast 2007, 2007:. 60803 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
38. Diamante DM, Campbell AM, Parco CR, Woodson JC, Conrad CD, Bachstetter dC, Mervis RF. Influenza dello stress predatore sul consolidamento rispetto al recupero di memoria a lungo termine spaziale e spinogenesis ippocampale Hippocampus 2006.. 16 :571-576 [[PubMed](#)]
39. Diamante DM, Parco CR, Campbell AM, Woodson JC. Interazioni competitive tra endogena LTD e LTP nell'ippocampo alla base della conservazione delle memorie emozionali e indotta da stress amnesia Hippocampus 2005. 15. :1006-1025 [[PubMed](#)]
40. Diamante DM, Parco CR, Eman KL, Rose GM. Esponendo ratti a un predatore altera memoria di lavoro spaziale nel labirinto radiale acqua braccio Hippocampus 1999... 9 :542-552 [[PubMed](#)]
41. Diamante DM, Parco CR, Woodson JC. Lo stress genera ricordi emotivi e amnesia retrograda inducendo una forma endogena di LTP ippocampale Hippocampus 2004.. 14 :281-291 [[PubMed](#)]
- 42 Dranovsky A, Gallina neurogenesi ippocampale R... Regolazione da stress e antidepressivi Biol. Psichiatria 2006; 59. :1136-1143 [[PubMed](#)]
43. Drevets WC. Studi di neuroimaging dei disturbi dell'umore. Biol. Psichiatria 2000; 48. :813-829 [[PubMed](#)]

44. Druss BG, Rask K, Katon WJ. La depressione maggiore, il trattamento della depressione e la qualità delle cure mediche primarie. Gen. Hosp. Psichiatria 2008;.. 30 :20-25 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
45. Du J, Suzuki K, Y Wei, Wang Y, R Blumenthal, Chen Z, Falke C, Zarate CA Jr, Manji HK. La lamotrigina anticonvulsivanti, riluzolo, e valproato differenzialmente regolano la localizzazione dei recettori AMPA membrana: rapporto con effetti clinici nei disturbi dell'umore Neuropsychopharmacology 2007, 32 :793-802 [... [PubMed](#)]
46. Duman RS. Depressione: un caso di vita o di morte neuronale Biol?. Psichiatria 2004; 56. :140-145 [[PubMed](#)]
47. Ebmeier K, Rose E, D. Steele deficit cognitivo e fMRI nella depressione maggiore. Neurotox. Res. 2006;.. 10 :87-92 [[PubMed](#)]
- .. Ehninger 48 D, G. Kempermann neurogenesi nell'ippocampo adulto Res 2008; tessuto cellulare. 331. :243-250 [[PubMed](#)]
49. Eichenbaum H. Hippocampus: processi cognitivi e le rappresentazioni neurali che sono alla base della memoria dichiarativa Neuron 2004; 44 :109-120 [... [PubMed](#)]
- . File 50 SE, Andrews N, Al Farhan M. risposte ansiogeno di ratti di sospensione della terapia cronica di etanolo:... Effetti di alcol alcool Tianeptine 1993; 28 :281-286 [[PubMed](#)]
51. File SE, Mabbutt PS. Effetti di Tianeptine in modelli animali di ansia e di apprendimento e la memoria. Dev droga. Res. 1991; 23. :47-56.
52. Fleshner M, Campisi J, L Amiri, Diamond DM. Esposizione Cat induce sia HSP72 intra ed extracellulare:... Il ruolo degli ormoni surrenali Psychoneuroendocrinology 2004; 29 :1142-1152 [[PubMed](#)]
53. Florio C, Prezioso A, Papaioannou A, Vertua R. recettori dell'adenosina A1 modulare l'ansia nei topi CD1 Psychopharmacology (Berl) 1998.. 136 :311-319 [[PubMed](#)]
54. Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, C Groll, Jager M, Leinsinger G, K Hahn, HJ Moller. L'allargamento dell'amigdala nei pazienti con un primo episodio di depressione maggiore. Biol. Psichiatria 2002; 51. :708-714 [[PubMed](#)]
55. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterazioni della neuroplasticità nella depressione: l'ippocampo e oltre. Eur. . Neuropsychopharmacol 2004; 14 (Suppl 5): S481-S490 [[PubMed](#)]
56. Gambarana C, S Scheggi, Tagliamonte A, Tolu P, De Montis MG. Modelli animali per lo studio di attività antidepressiva. Brain Res.. Cervello Ris. Protoc 2001. 7. :11-20 [[PubMed](#)]
57. Gillespie CF, Nemeroff CB. Ipercortisolemia e depressione. Psychosom. Med 2005; 67 (Suppl 1):.. S26-S28 [[PubMed](#)]
58. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina nel trattamento dei disturbi affettivi - III. Tollerabilità, la sicurezza e farmacoeconomia. J. . Psychopharmacol 1998; 12: S55-S87 [[PubMed](#)]
59. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Apprendimento migliora neurogenesi adulta nella formazione ippocampale. Nat. Neurosci 1999. 2. :260-265 [[PubMed](#)]
60. Gould E, Tanapat stress P. e neurogenesi ippocampale. Biol. Psichiatria 1999; 46. :1472-1479 [[PubMed](#)]
61. Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. Efficacia di Tianeptine in ansioso-depressi:... Risultati di uno studio multicentrico controllato verso amitriptilina Neuropsychobiology 1989; 22 :41-48 [[PubMed](#)]

62. Hayden EP, Dougherty LR, Maloney B, Olin TM, lo sceicco H, Durbin CE, Nurnberger JI, Jr., Lahiri DK, Klein DN. Early-emergente vulnerabilità cognitiva per la depressione e il trasportatore della serotonina polimorfismo promotore regione. *J. Affect Disord* 2008;. 107. :227-230 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
63. Heine VM, Maslam S, Zareno J, M Joels, Lucassen PJ. Sospeso proliferazione e cambiamenti apoptotici nel giro dentato di ratto dopo lo stress acuto e cronico sono reversibili. *Eur. J. Neurosci* 2004.. 19 :131-144 [[PubMed](#)]
64. Heine VM, Zareno J, Maslam S, M Joels, Lucassen PJ. Lo stress cronico nel giro dentato adulto riduce la proliferazione cellulare nei pressi del sistema vascolare e VEGF e Flk-1 l'espressione della proteina. *Eur. J. Neurosci* 2005. 21. :1304-1314 [[PubMed](#)]
65. Henn FA, Vollmayr Neurogenesi B. e depressione: eziologia o epifenomeno Biol?. *Psichiatria* 2004.. 56 :146-150 [[PubMed](#)]
66. Hindmarch I. Ampliare gli orizzonti della depressione: al di là della ipotesi delle monoamine Hum.. *Psychopharmacol. Clin. Exp* 2001, 16. :203-218.
67. Holsboer F. La logica di rilascio della corticotropina ormone recettore (CRH-R) antagonisti per trattare la depressione e l'ansia. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33.. :181-214 [[PubMed](#)]
68. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrofine: ruoli nello sviluppo neuronale e la funzione. *Annu. Rev. Neurosci* 2001.. 24 :677-736 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
69. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Cervello neurogenesi adulta e psichiatria: una nuova teoria della depressione Mol.. *Psichiatria* 2000. 5 :262-269 [[PubMed](#)]
70. Jaffard R, Mocaer E, Poignant JC, Micheau J, Marighetto A, M Meunier, Beracochea D. Effetti di Tianeptine in alternanza spontanea, semplice e simultaneo apprendimento discriminazione spaziale e alcol-indotti deficit alternanza nei topi. *Reazione. Pharmacol* 1991;. 2. :37-46 [[PubMed](#)]
71. Jain N, N Kemp, Adeyemo O, P Buchanan, Pietra TW. Attività ansiolitica di attivazione del recettore dell'adenosina nei topi. *Br. J. Pharmacol* 1995. 116. :2127-2133 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
72. Jay TM, Rocher C, Hotte M, L Naudon, Gurden H, Spedding Plasticità M. a ippocampale di sinapsi della corteccia prefrontale è compromessa dalla perdita di dopamina e stress:. *Importanza per le malattie psichiatriche Neurotox. Res.* 2004;. 6. :233-244 [[PubMed](#)]
73. Joels M, Velzing E, Nair S, Verkuyl JM, Carso lo stress acuto aumenta H. calcio d'ampiezza della corrente nell'ippocampo di ratto: i cambiamenti temporali nella fisiologia e l'espressione genica *Eur. J. Neurosci* 2003. 18. :1315-1324 [[PubMed](#)]
74. Kanner AM. Cambiamenti strutturali MRI del cervello in depressione. *Clin. EEG. Neurosci* 2004.. 35 :46-52 [[PubMed](#)]
75. Karege F, Perret G, G Bondolfi, Schwald M, G Bertschy, Aubry JM. Diminuzione dei livelli sierici di derivazione cerebrale livelli di fattore neurotrofici nelle principali pazienti depressi *Res* 2002; *Psichiatria*... 109 :143-148 [[PubMed](#)]
- .. 76 Kasckow JW, Baker D, TD Geraciotti Jr. di rilascio della corticotropina in depressione e post-traumatico da stress. *Peptidi* 2001; 22. :845-851 [[PubMed](#)]
77. Kasper S, McEwen BS. Effetti neurobiologici e clinici del Tianeptine antidepressivo Farmaci del sistema nervoso centrale. 2008; 22. :15-26 [[PubMed](#)]
78. Kato G, Weitsch AF. Profilo di Neurochimica Tianeptine, un nuovo farmaco antidepressivo. *Clin. . Neuropharmacol* 1988; 11 (Suppl 2): S43-S50 [[PubMed](#)]
79. Kaut KP, Bunsey MD. Gli effetti delle lesioni alla corteccia ippocampo ratto o rhinal sulla memoria olfattiva e spaziale:. *Risultati retrograda e anterograde Cogn Affect. Reazione. Neurosci*

2001. 1. :270-286 [[PubMed](#)]

80. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA e glutammato sistemi come bersagli terapeutici in depressione e disturbi dell'umore. *Expert. Opin. Ther. Obiettivi* 2005;. 9. :153-168 [[PubMed](#)]

81. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Relazione causale tra eventi di vita stressanti e l'insorgenza della depressione maggiore. *Am. J. Psychiatry* 1999. 156. :837-841 [[PubMed](#)]

82. Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, S Galea, Resnick HS, Roitzsch J, J Boyle, Gelernter J. Il trasportatore della serotonina genotipo e sostegno sociale e la moderazione del disturbo da stress post-traumatico e la depressione negli adulti uragano-esposti. *Am. J. Psychiatry* 2007;. 164. :1693-1699 [[PubMed](#)]

83. Kim JJ, Diamond DM. L'ippocampo ha sottolineato, la plasticità sinaptica e memorie perdute. *Nat. Rev. Neurosci* 2002. 3. :453-462 [[PubMed](#)]

84. Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Lo stress comportamentale modifica plasticità ippocampale attraverso N-metil-D-aspartato l'attivazione del recettore. *Proc.. Natl. Acad. Sci. USA* 1996.. 93 : 4750-4753 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]

85. Kim JJ, Song EY, Kosten TA. Effetti dello stress nell'ippocampo:... Plasticità sinaptica e nella memoria stress 2006; 9 :1-11 [[PubMed](#)]

86. Kim SJ, Parco SH, SH Choi, Luna BH, KJ Lee, Kang SW, Lee MS, Choi SH, Chun BG, Shin KH. Effetti del trattamento ripetuto Tianeptine sull'espressione dell'mRNA CRF nei ratti miti non stressati e stress cronico-esposti *Neurofarmacologia* 2006;... 50 :824-833 [[PubMed](#)]

.. MH 87 Kole, Costoli T, Koolhaas JM, E. Fuchs spostamento bidirezionale nel ammonis cornu 3 organizzazione piramidale dendritica seguito di stress breve *Neuroscience* 2004. 125. :337-347 [[PubMed](#)]

88. Kole MH, Swan L, Fuchs E. Il Tianeptine antidepressivo modula costantemente correnti recettori del glutammato del CA3 dell'ippocampo sinapsi commissurali associativa nei ratti cronicamente stressati. *Eur. J. Neurosci* 2002.. 16 :807-816 [[PubMed](#)]

89. Korz V, Frey JU. Legati allo stress modulazione della ippocampale potenziamento a lungo termine nei ratti: Coinvolgimento dei recettori steroidei surrenalici J.. *Neurosci* 2003. 23. :7281-7287 [[PubMed](#)]

90. Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M, J Zohar, H. Cohen a lungo termine down-regolazione del mRNA di BDNF in subregione CA1 dell'ippocampo di ratto si correla con PTSD- come risposta allo stress comportamentale. *Int.. J. Neuropsychopharmacol* 2007,.. 10 :741-758 [[PubMed](#)]

. Krugers 91 HJ, Alfarez DN, Carso H, K Parashkouhi, van Gemert N, Joels Corticosterone M. sposta diverse forme di potenziamento sinaptico in direzioni opposte *Hippocampus* 2005... 15 :697-703 [[PubMed](#)]

92. Krugers HJ, Douma BRK, Andringa G, B Bohus, Korf J, Luiten PGM. L'esposizione a stress psicosociale cronico e corticosterone nel ratto: effetti sull'apprendimento discriminazione spaziale e ippocampale chinasi immunoreattività della proteina C gamma *Hippocampus* 1997; 7 :427-436 [... [PubMed](#)]

93. Krugers HJ, Koolhaas JM, Bohus B, Korf J. Una singola sociali stress altera esperienza glutammato recettoriale nell'area CA3 dell'ippocampo di ratto. *Neurosci. Lett.* 1993.. 154 :73-77 [[PubMed](#)]

94. Krystal JH, Sanacora G, H Blumberg, Anand A, Charney DS, Marek G, Epperson CN, Goddard A, Mason GF. Glutammato e GABA sistemi come bersagli per nuovi trattamenti antidepressivi e stabilizzanti dell'umore. *Mol. Psichiatria* 2002; 7 (Suppl 1):.. S71-S80 [[PubMed](#)]

95. Kucia K, Malecki A, B Gabryel, Trzeciak HI. Effetto di antidepressivi sulla fosfolipasi A (2) l'attività in membrane plasmatiche del cervello di ratto corteccia. Pol. J. Pharmacol 2003.. 55 :5-15 [[PubMed](#)]
96. Labrid C, Mocaer E, Kamoun A. Neurochimica e le proprietà farmacologiche di Tianeptine, un romanzo antidepressivo. Fr. J. Psychiatry 1992;. 160 :56-60.
97. Lambert KG, Buckelew SK, Staffiso-Sandoz G, Gaffga S, Carpenter W, J Fisher, Kinsley CH. Attività-stress induce atrofia dei dendriti apicali di neuroni piramidali dell'ippocampo nei ratti maschi. Physiol. Reazione 1998.. 65 :43-49 [[PubMed](#)]
98. Levinson DF. La genetica della depressione: una recensione. Biol. Psichiatria 2006. 60 :84-92 [[PubMed](#)]
99. Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, Morrison JH, McEwen BS. Lo stress indotte alterazioni morfologia dendritica corticale prefrontale prevedere deficit selettivi in percettivo attenzionale set-shifting. J. Neurosci 2006. 26. :7870-7874 [[PubMed](#)]
100. Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK. Surrenectomia attenua lo stress indotto aumenti delle concentrazioni extracellulari di glutammato nell'ippocampo. J. Neurochem 1993.. 61 :1957-1960 [[PubMed](#)]
101. Lowy MT, Wittenberg L, Yamamoto BK. Effetto di stress acuto sui livelli di glutammato ippocampali e proteolisi spettina in ratti giovani e anziani. J. Neurochem 1995.. 65 :268-274 [[PubMed](#)]
102. Lucassen PJ, Fuchs E, B. Czeh trattamento antidepressivo con Tianeptine riduce l'apoptosi nel giro dentato dell'ippocampo e della corteccia temporale. Biol. Psichiatria 2004; 55. :789-796 [[PubMed](#)]
103. Lucassen PJ, Vollmann-Honsdorf GK, Gleisberg M, Czeh B, de Kloet ER, Fuchs E. Lo stress cronico psicosociale colpisce differenzialmente apoptosi nelle subregioni dell'ippocampo e della corteccia del toporagno adulto. Eur. J. Neurosci 2001.. 14 :161-166 [[PubMed](#)]
104. Luine V, M Villegas, Martinez C, McEwen BS. Lo stress ripetuto provoca disturbi reversibili di prestazioni della memoria spaziale Brain Res. 1994... 639 :167-170 [[PubMed](#)]
105. Magarinos AM, Deslandes A, BS McEwen. Effetti di trattamenti antidepressivi e benzodiazepine sulla struttura dendritica dei neuroni piramidali CA3 dopo lo stress cronico. Eur. J. Pharmacol 1999.. 371 :113-122 [[PubMed](#)]
106. Magarinos AM, McEwen BS. Lo stress indotto da atrofia dei dendriti apicali dei neuroni ippocampali CA3c: confronto dei fattori di stress Neuroscience 1995; 69 :83-88 [... [PubMed](#)]
107. Magarinos AM, McEwen BS. Lo stress indotto da atrofia dei dendriti apicali di neuroni dell'ippocampo CA3c:... Coinvolgimento della secrezione di glucocorticoidi e recettori di aminoacidi eccitatori Neuroscience 1995; 69 :89-98 [[PubMed](#)]
108. Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Lo stress cronico psicosociale provoca atrofia apicale dendritica dei neuroni piramidali ippocampali CA3 in toporagni subordinati. J. Neurosci 1996.. 16 :3534-3540 [[PubMed](#)]
109. Magarinos AM, Orchinik M, McEwen BS. Cambiamenti morfologici della regione CA3 dell'ippocampo indotte da non invasiva somministrazione di glucocorticoidi: un paradosso Brain Res. 1998; 809 :314-318 [... [PubMed](#)]
110. Mailliet F, H Qi, Rocher C, M Spedding, Svenningsson P, Jay TM. Protezione delle indotta da stress deterioramento di LTP ippocampale / prefrontale attraverso il blocco dei recettori glucocorticoidi: implicazioni di MEK segnalazione Esp.. Neurol 2008;.. 211 :593-596 [[PubMed](#)]
111. Maletic V, Robinson M, Oakes T, S Iyengar, Ball SG, Russell J. Neurobiologia della

- depressione:.. Una visione integrata dei principali risultati Int.. J. Clin. Pract 2007;.. 61 :2030-2040 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
112. Mandelli L, Serretti A, E Marino, Pirovano A, Calati R, Colombo C. L'interazione tra gene trasportatore della serotonina, catecolo-O-metiltransferasi gene e eventi di vita stressanti nei disturbi dell'umore. Int.. J. Neuropsychopharmacol 2007;.. 10 :437-447 [[PubMed](#)]
113. Maoz H. Failure of first SSRI for depression--what is the next step? Isr. J. Psychiatry Relat. Sci. 2007; 44 :327-329. [[PubMed](#)]
114. McArthur R, Borsini F. Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. Pharmacol. Biochem. Behav. 2006; 84 :436-452. [[PubMed](#)]
115. McEwen BS. Corticosteroids and hippocampal plasticity. Ann. NY Acad. Sci. 1994; 746 :134-142. [[PubMed](#)]
116. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. Ann. Rev. Neurosci. 1999; 22 :105-122. [[PubMed](#)]
117. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. Biol. Psychiatry. 2003; 54 :200-207. [[PubMed](#)]
118. McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. Eur. Neuropsychopharmacol. 2004; 14 :S497-S502. [[PubMed](#)]
119. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. Eur. Psychiatry. 2002; 17 :318S-330S.
120. McEwen BS, Olie JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. Mol. Psychiatry. 2005; 10 :525-537. [[PubMed](#)]
121. McEwen BS, Olie JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. Mol. Psychiatry. 2005; 10 :525-537. [[PubMed](#)]
122. McKittrick CR, Magarinos AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. Synapse. 2000; 36 :85-94. [[PubMed](#)]
123. Meneses A. Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT₁₋₇ receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. Neurosci. Biobehav. Rev. 2002; 26 :309-319. [[PubMed](#)]
124. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1987; 336 :478-482. [[PubMed](#)]
125. Moghaddam B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. J. Neurochem. 1993; 60 :1650-1657. [[PubMed](#)]
126. Mondal S, Sharma VK, Das S, Goswami U, Gandhi A. Neuro-cognitive functions in patients of major depression. Indian J. Physiol. Pharmacol. 2007; 51 :69-75. [[PubMed](#)]
127. Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004; 7 :193-218. [[PubMed](#)]
128. Moser MB, Moser EI. Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. J. Neurosci. 1998; 18 :7535-7542. [[PubMed](#)]
129. Moses SN, Cole C, Ryan JD. Relational memory for object identity and spatial location in rats with lesions of perirhinal cortex, amygdala and hippocampus. Brain Res. Bull. 2005; 65 :501-512. [

[PubMed](#)]

130. Munoz C, Park CR, Campbell AM, Diamond DM. The enhancement of long-term (24 hr) spatial memory by tianeptine, memantine and CPP supports the hypothesis that a reduction of NMDA receptor activity during learning will enhance memory. *Soc. Neurosci. Abst.* 2005; 35 : 887.10.
131. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci. Res.* 2005; 53 :129–139. [[PubMed](#)]
132. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66 (Suppl 7):5–13. [[PubMed](#)]
133. Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. *J. Neurosci.* 1998; 18 :2239–2246. [[PubMed](#)]
134. Onder E, Tural U, Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tianeptine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *Eur. Psychiatry.* 2006; 21 : 174–179. [[PubMed](#)]
135. Pacher P, Kecskemeti V. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr. Med. Chem.* 2004; 11 :925–943. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
136. Pagnin D, de Queinoz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J. ECT.* 2004; 20 :13–20. [[PubMed](#)]
137. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol. Psychiatry.* 2008; 63 :699–704. [[PubMed](#)]
138. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiatry.* 2001; 49 :391–404. [[PubMed](#)]
139. Park CR, Campbell AM, Diamond DM. Chronic psychosocial stress impairs learning and memory and increases sensitivity to yohimbine in adult rats. *Biol. Psychiatry.* 2001; 50 :994–1004. [[PubMed](#)]
140. Park CR, Campbell AM, Woodson JC, Smith TP, Fleshner M, Diamond DM. Permissive influence of stress in the expression of a U-shaped relationship between serum corticosterone levels and spatial memory in rats. *Dose Response.* 2006; 4 :55–74. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
141. Park CR, Fleshner M, Diamond DM. An NMDA antagonist can impair, protect or have no effect on memory depending on training parameters and stress at the time of retrieval. *Soc. Neurosci. Abst.* 2004; 34 :776.22.
142. Park CR, Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats. *Learn. Mem.* 2008; 15 :271–280. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
143. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17 :879–886. [[PubMed](#)]
144. Pillai AG, Munoz C, Chattarji S. The antidepressant tianeptine prevents the dendritic hypertrophy in the amygdala and increase in anxiety induced by chronic stress in the rat. *Soc. Neurosci. Abst.* 2004; 34 :762.1.
145. Pitra P, Tokarski K, Grzegorzewska M, Hess G. Effects of repetitive administration of tianeptine, zinc hydroaspartate and electroconvulsive shock on the reactivity of 5-HT(7) receptors in rat hippocampus. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59 :627–635. [[PubMed](#)]

146. Pizarro JM, Lumley LA, Medina W, Robison CL, Chang WE, Alagappan A, Bah MJ, Dawood MY, Shah JD, Mark B, Kendall N, Smith MA, Saviolakis GA, Meyerhoff JL. Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice. *Brain Res.* 2004; 1025 :10–20. [[PubMed](#)]
147. Pluijms EM, Birkenhager TK, Mulder PG, van den Broek WW. Influenza della durata degli episodi del disturbo depressivo maggiore in risposta alla terapia elettroconvulsiva *J Affect Disord* 2006... 90 :233-237 [[PubMed](#)]
148. Popoli M, Gennarelli M, Racagni G. modulazione della plasticità sinaptica da stress e antidepressivi. *Bipolare. Disord* 2002. 4. :166-182 [[PubMed](#)]
149. Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN. Recettori A1 dell'adenosina modulare l'effetto ansiolitico simile di etanolo nel elevated plus-maze nei topi. *Eur. J. Pharmacol* 2004.. 499 :147-154 [[PubMed](#)]
150. Prediger RD, da Silva GE, Batista LC, Bittencourt AL, Takahashi RN. L'attivazione di recettori dell'adenosina A1 riduce l'ansia, come comportamento durante il ritiro etanolo acuta (sbornia) nei topi *Neuropsychopharmacology* 2006... 31 :2210-2220 [[PubMed](#)]
151. Radley JJ, Rocher AB, Janssen WG, Hof PR, McEwen BS, JH Morrison. Reversibilità dei apicale svincolo dendritiche nella corteccia mediale prefrontale di ratto dopo ripetute sollecitazioni. *Esp. Neurol* 2005.. 196 :199-203 [[PubMed](#)]
152. Radley JJ, AB Rocher, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, McEwen BS, JH Morrison. Lo stress induce la perdita ripetuta colonna vertebrale dendritiche nella corteccia mediale prefrontale di ratto. *Cereb. Cortex* 2006.. 16 :313-320 [[PubMed](#)]
153. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, JH Morrison. Lo stress cronico induce comportamentale riorganizzazione apicale dendritiche nei neuroni piramidali della corteccia mediale prefrontale *Neuroscience* 2004. 125. :1-6 [[PubMed](#)]
- .. 154 Rao VR, Finkbeiner S. NMDA e recettori AMPA.: Canali vecchi, nuovi trucchi Tendenze *Neurosci* 2007; 30 :284-291 [[PubMed](#)]
- . 155 Rasmusson AM, Shi L, R. Duman L'abbassamento di BDNF nel giro dentato dell'ippocampo dopo la ri-esposizione a stimoli precedentemente associati a footshock *Neuropsychopharmacology* 2002... 27 :133-142 [[PubMed](#)]
156. Raymond CR. Forme LTP 1, 2 e 3:... Vari meccanismi per la "lunga" nel potenziamento a lungo termine Tendenze *Neurosci* 2007; 30 :167-175 [[PubMed](#)]
157. Reagan LP, RM Hendry, Reznikov LR, Piroli GG, Legno GE, BS McEwen, Grillo CA. Tianeptine aumenta cervello-derivato fattore neurotrofico espressione nell'amigdala ratto. *Eur. J. Pharmacol* 2007;.. 565 :68-75 [[PubMed](#)]
158. Reagan LP, Rosell DR, Legno GE, Spedding M, Munoz C, J Rothstein, McEwen BS. Lo stress cronico ritenuta up-regola GLT-1 mRNA e l'espressione della proteina nell'ippocampo di ratto: inversione di Tianeptine *Proc.. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101. :2179-2184 [[PMC gratuito articolo](#)] [[PubMed](#)]
- . 159 Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. acuta di stress-mediata aumento dei livelli di glutammato extracellulare nel ratto amigdala.: Effetti differenziali del trattamento antidepressivo *Euro. J. Neurosci* 2007;. 25. :3109-3114 [[PubMed](#)]
160. Riedel G, B Platt, J. Micheau glutammato recettore funzione nell'apprendimento e nella memoria. *Reazione. Brain Res.* 2003;. 140 :1-47 [[PubMed](#)]
161. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatale ripetuto deprivazione materna produce età-dipendenti cambiamenti di cervello-derivato fattore neurotrofico espressione in regioni selezionate del cervello di ratto. *Biol. Psichiatria* 2004; 55. :708-714 [

[PubMed](#)]

162. Roceri M, W Hendriks, Racagni G, Ellenbroek BA, MA Riva. Precoce deprivazione materna riduce l'espressione delle subunità del recettore NMDA e BDNF nell'ippocampo di ratto. *Mol. Psichiatria* 2002; 7. :609-616 [[PubMed](#)]

163. Roche KW, RJ O'Brien, Mammen AL, Bernhardt J, Huganir RL. Caratterizzazione di siti di fosforilazione multipli sulla subunità del recettore AMPA GluR1 *Neuron* 1996.. 16 :1179-1188 [[PubMed](#)]

164. Rocher C, M Spedding, Munoz C, Jay TM. Acuta da stress cambiamenti nei circuiti ippocampali / prefrontale nel ratto: effetti degli antidepressivi. *Cereb. Cortex* 2004; 14. :224-229 [[PubMed](#)]

. 165 Rosenbrock H, Koros E, Bloching A, Podhorná J, Borsini F. Effetto di stress cronico intermittente ritenuta espressione ippocampale di proteine marker di plasticità sinaptica e la proliferazione delle cellule progenitrici nei ratti *Brain Res.* 2005.. 1040 :55-63. [[PubMed](#)]

166. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004; 61 :705–713. [[PubMed](#)]

167. Sandi C, Merino JJ, Cordero MI, Touyarot K, Venero C. Effects of chronic stress on contextual fear conditioning and the hippocampal expression of the neural cell adhesion molecule, its polysialylation, and L1. *Neuroscience.* 2001; 102 :329–339. [[PubMed](#)]

168. Sandi C, Woodson JC, Haynes VF, Park CR, Touyarot K, Lopez-Fernandez MA, Venero C, Diamond DM. Acute stress-induced impairment of spatial memory is associated with decreased expression of neural cell adhesion molecule in the hippocampus and prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry.* 2005; 57 :856–864. [[PubMed](#)]

169. Sapolsky RM. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biol Psychiatry.* 2004; 56 :137–139. [[PubMed](#)]

170. Scaccianoce S, Del Bianco P, Caricasole A, Nicoletti F, Catalani A. Relationship between learning, stress and hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 2003; 121 :825–828. [[PubMed](#)]

171. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry.* 1965; 122 :509–522. [[PubMed](#)]

172. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav. Pharmacol.* 2007; 18 :391–418. [[PubMed](#)]

173. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J. Neurosci.* 2002; 22 :3638–3644. [[PubMed](#)]

174. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48 :791–800. [[PubMed](#)]

175. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *NeuroReport.* 1998; 9 :2023–2028. [[PubMed](#)]

176. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry.* 2003; 54 : 70–75. [[PubMed](#)]

177. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is

- involved in the formation of trace memories. *Nature*. 2001; 410 :372–376. [[PubMed](#)]
178. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163 :735–738. [[PubMed](#)]
179. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; 771 :234–239. [[PubMed](#)]
180. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J. Neurosci.* 1995; 15 :1768–1777. [[PubMed](#)]
181. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 2000; 97 :253–266. [[PubMed](#)]
182. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27 :279–306. [[PubMed](#)]
183. Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 (Suppl 3):S207–S214. [[PubMed](#)]
184. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 :1552–1562. [[PubMed](#)]
185. Sunanda Rao BSS, Raju TR. Chronic restraint stress impairs acquisition and retention of spatial memory task in rats. *Curr. Sci.* 2000; 79 :1581–1584.
186. Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, Huganir RL, Spedding M, Roth BL, McEwen BS, Greengard P. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 26 :3509–3517. [[PubMed](#)]
187. Svenningsson P, Tzavara ET, Witkin JM, Fienberg AA, Nomikos GG, Greengard P. Involvement of striatal and extrastriatal DARPP-32 in biochemical and behavioral effects of fluoxetine (Prozac) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 :3182–3187. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
188. Szadoczky E, Furedi J. Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in the acute treatment phase of depression. *Encephale*. 2002; 28 :343–348. [[PubMed](#)]
189. Thakur M, Blazer DG. Depression in long-term care. *J Am. Med. Dir. Assoc.* 2008; 9 :82–87. [[PubMed](#)]
190. Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, Sekimoto M, Tone S, Senba E. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neurosci. Res.* 1997; 28 :103–110. [[PubMed](#)]
191. Uzbay TI. Tianeptine: Potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32 :915–924. [[PubMed](#)]
192. Uzbay TI, Kayir H, Ceyhan M. Effects of tianeptine on onset time of pentylenetetrazole-induced seizures in mice: possible role of adenosine A1 receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32 :412–416. [[PubMed](#)]
193. Uzbekov MG, Misionzhnik EY, Maximova NM, Vertogradova OP. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Hum. Psychopharmacol.* 2006; 21 :109–115. [[PubMed](#)]
194. Vasic N, Walter H, Hose A, Wolf RC. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord.* 2008; 109 :107–116. [[PubMed](#)]

195. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003; 27 :85–102. [[PubMed](#)]
196. Vouimba RM, Munoz C, Diamond DM. Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. *Stress*. 2006; 9 :29–40. [[PubMed](#)]
197. Vyas A, Jadhav S, Chattarji S. Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience*. 2006; 143 :387–393. [[PubMed](#)]
198. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci*. 2002; 22 : 6810–6818. [[PubMed](#)]
199. Vyas A, Pillai AG, Chattarji S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*. 2004; 128 :667–673. [[PubMed](#)]
200. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*. 2001; 15 :231–259. [[PubMed](#)]
201. Watanabe Y, Gould E, Cameron HA, Daniels DC, McEwen BS. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus*. 1992; 2 :431–435. [[PubMed](#)]
202. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol*. 1992; 222 :157–162. [[PubMed](#)]
203. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*. 1992; 588 :341–345. [[PubMed](#)]
204. Wellman CL. Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J. Neurobiol* . 2001.; 49 :245–253. [[PubMed](#)]
205. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression [published erratum appears in *Drugs* 1995; Jul 50(1): 156]. [Review] *Drugs*. 1995; 49 :411–439. [[PubMed](#)]
206. Wilhelm K, Siegel JE, Finch AW, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Parker G, Schofield PR. The long and the short of it: associations between 5-HTT genotypes and coping with stress. *Psychosom. Med*. 2007; 69 :614–620. [[PubMed](#)]
207. Winocur G, Moscovitch M, Caruana DA, Binns MA. Retrograde amnesia in rats with lesions to the hippocampus on a test of spatial memory. *Neuropsychologia*. 2005; 43 :1580–1590. [[PubMed](#)]
208. Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*. 1990; 531 :225–231. [[PubMed](#)]
209. Yang CH, Huang CC, Hsu KS. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *J. Neurosci*. 2005; 25 :4288–4293. [[PubMed](#)]
210. Zhao H, Xu H, Xu X, Young D. Predatory stress induces hippocampal cell death by apoptosis in rats. *Neurosci. Lett*. 2007; 421 :115–120. [[PubMed](#)]
211. Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*. 2008; 11 :259–281. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

212. Zoladz PR, Halonen J, Munoz C, Diamond DM. Daily tianeptine treatment initiated after stress onset blocks the effects of chronic psychosocial stress on physiology and behavior in an animal model of PTSD. Soc. Neurosci. Abst. 2007; 37 :171–17.

Articoli in atti di Neurofarmacologia corrente vengono forniti per gentile concessione di Bentham Science Publishers

Tu sei qui: [NCBI](#) > [Letteratura](#) > [PubMed Central \(PMC\)](#)
[Scrivi all'Help Desk](#)