

Normalisierung gestörter Neuroplastizitätsmechanismen als gemeinsame Endstrecke im Wirkungsmechanismus von Antidepressiva

Die besondere Rolle von Tianeptin

Walter E. Müller, Frankfurt a. M.

Unsere heute zur Verfügung stehenden Antidepressiva unterscheiden sich zum Teil erheblich im primären Wirkungsmechanismus, der oft direkt mit den sehr unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen verbunden ist. Eher ähnlich sind sie im Hinblick auf die verzögert einsetzende antidepressive Wirkung und die globale klinische Wirksamkeit. Man hat daher schon lange angenommen, dass die klinische Wirkung mit adaptiven Prozessen, die dem primären Wirkungsmechanismus nachgeschaltet sind, verbunden ist. Hier hat man zunächst Veränderungen auf Rezeptorebene vermutet, konnte dann aber adaptive Veränderungen der Neuroplastizität als wahrscheinlich relevante Mechanismen identifizieren, die mit der antidepressiven Wirksamkeit im Zusammenhang stehen, zumal diese Mechanismen auch durch chronischen Stress als wichtigem Risikofaktor für eine Depression gestört sind. In den Untersuchungen über Neuroplastizitätsveränderungen als gemeinsame Endstrecke im Wirkungsmechanismus von Antidepressiva hat Tianeptin von Anfang an eine besondere Rolle gespielt, da es zum einen diese Effekte sehr deutlich zeigt und zum anderen der ungewöhnliche Primärmechanismus auf die serotonerge Neurotransmission (Reduktion der synaptischen Serotoninkonzentration) allein als nicht

ausreichend angesehen wurde. Die sehr deutlichen Effekte von Tianeptin auf alle Aspekte der Neuroplastizität (Langzeitpotenzierung, Spine-Dichte, Neurogenese, Neurogenese) scheinen darüber hinaus über einen indirekten Effekt der Substanz auf glutamaterge Mechanismen vermittelt zu werden, wobei eine Modulation von AMPA-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Neuroplastizität, Tianeptin, glutamaterge Neurotransmission

Psychopharmakotherapie 2016;23:230–8.

1. Unsere heutigen Antidepressiva: viele unterschiedliche akute Angriffspunkte, aber eher eine gemeinsame Endstrecke

In Deutschland sind zurzeit über 20 verschiedene Antidepressiva (AD) im Handel, die sich zum Teil erheblich im Hinblick auf ihre akuten Angriffspunkte unterscheiden (Tab. 1 und Abb. 1). Im Vordergrund stehen hier Effekte in der noradrenergen (NA), besonders aber der serotonergen (5-HT) Neurotransmission. Dazu zählen die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme, aber auch die MAO-Hemmung und verschiedene Rezeptoraktivierungen, sodass es entweder über eine erhöhte Transmitterverfügbarkeit oder

durch direkte Rezeptoreffekte zu einer verstärkten Aktivierung von 5-HT- bzw. NA-Rezeptoren kommt. Alle diese akuten Effekte sind aber nicht direkt mit der antidepressiven Wirksamkeit korreliert, da sie sehr schnell auftreten, die antidepressive Wirksamkeit sich aber langsam über ein bis drei Wochen entwickelt, was sich auch in den meisten Tiermodellen abbilden lässt. Man hat daher angenommen, dass adaptive Veränderungen in weiten Bereichen der Neurotransmission, die im ähnlichen Zeitfenster ablaufen, sehr viel näher mit der eigentlichen Wirksamkeit der Antidepressiva in Verbindung stehen (Abb. 1). Hier hat man früher primär Veränderungen der direkten neurochemischen Ebene als relevant erachtet, beispielsweise die Down-Regulation von Beta-Rezeptoren oder Serotonin-2-Rezeptoren bzw. die Zunahme der Dichte von Serotonin-1a-Rezeptoren. Die Hoffnung, besonders in der Beta-Down-Regulation eine gemeinsame Endstrecke im Wirkungsmechanismus aller Antidepressiva gefunden zu haben, hat sich dann nicht bestätigen können, obwohl Beta-Down-Regulation auch bei nicht noradrenergen Antidepressiva gesehen wurde [27]. In den heutigen Vorstellungen sind diese Veränderungen direkter Mechanismen der Neurotransmission zwar Ausdruck solcher adaptiver Prozesse, scheinen aber nicht primär für die anti-

Univ.-Prof. Dr. Walter E. Müller, Höhenstraße 49A, 67550 Worms,
E-Mail: w.e.mueller@em.uni-frankfurt.de

Tab. 1. Wichtige Kernaussagen über Gemeinsamkeiten und Unterschiede der heute genutzten Antidepressiva

Allgemeines zu Antidepressiva
Eher keine Unterschiede in der globalen antidepressiven Wirkung in kontrollierten Studien und im Zeitverlauf (gleiche Wirklatenz), ungeachtet des primären pharmakologischen Angriffspunkts → Ähnlicher finaler Wirkungsmechanismus
Individuelles Ansprechen auf einzelne primäre Wirkprinzipien kann unterschiedlich sein → Unzureichende Verbesserung auf ein erstes Antidepressivum schließt eine gute Verbesserung auf ein zweites Antidepressivum nicht aus
Primäre Wirkungsmechanismen (meist direkter Eingriff in die Neurotransmission von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) führen zum Teil zu erheblichen UAW → Wichtiger Aspekt der differenzialtherapeutischen Entscheidungen
Die antidepressive subchronische Wirkung ist mit adaptiven subchronischen Veränderungen der Neurotransmission und besonders der Neuroplastizität assoziiert → Diese Ebene scheint eher weniger UAW-relevant zu sein

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung

depressive Wirksamkeit verantwortlich zu sein. Man geht heute vielmehr davon aus, dass adaptive Veränderungen auch an den Strukturen der Nervenzelle (Abb. 2) auftreten und einen wichtigen Aspekt des Phänomens Neuroplastizität darstellen, der Eigenschaft unseres Nervensystems, sich Phasen veränderter Aktivität anpassen zu können. Dies betrifft funktionelle Einschränkungen, besonders aber Phasen erhöhter Aktivität, wie sie besonders auch nach chronischem Stress auftreten, der als Risikofaktor für depressive Störungen gilt [5, 48, 54, 66]. Die individuelle Ausprägung der Neuroplastizität wird heute als ein Aspekt des zurzeit stark diskutierten Phänomens „Resilience“ [36] gesehen oder ganz einfach als Erklärung, warum nicht jeder nach chronischem Stress, trotz auftretender biochemischer Veränderungen, auch depressiv krank wird. Neuroplastizität umfasst praktisch alle Bereiche der Informationsübertragung im Gehirn. Diese betreffen neben Veränderungen der Signaltransduktion (Rezeptor- bzw. Transporter-Dichte bzw. -Funktion) (Abb. 1), die postsynaptischen Feinstrukturen (Spine-Struktur und Spine-Dichte), aber auch Veränderungen von Neuritenlänge und Neuritenverzweigung und die in wenigen hippocampalen Strukturen mögliche Neusynthese von Nervenzellen (Neurogenese) (Abb. 2). Man geht heute daher davon aus, dass Veränderungen auf der Ebene der Neuroplastizität die eigentliche Ursache der sich

langsam ausbildenden antidepressiven Wirkung praktisch aller Antidepressiva sind, wobei die initialen Angriffspunkte sehr unterschiedlich sein können (Abb. 3). Ebenfalls unterschiedlich können die intrazellulären Signalwege sein, die dann letztlich, bevor es zu den eigentlichen histologisch fassbaren Veränderungen kommt, den Transkriptionsfaktor pCREP als gemeinsame Endstrecke aktivieren. Dieser führt dann seinerseits zur Synthese neurotropher Faktoren (besonders BDNF, [47]) und damit zum Anstoßen von Neuroplastizi-

tätsphänomenen. Die gemeinsame Endstrecke erklärt, dass sich die Substanzen in der finalen antidepressiven Wirksamkeit wahrscheinlich nicht wesentlich unterscheiden (Tab. 1).

Während damit der akute Wirkungsmechanismus eher nicht von großer Bedeutung für die finale antidepressive Wirksamkeit ist, scheint er für den individuellen Patienten doch eine große Rolle zu spielen, sodass es klinischer Standard ist, bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum alternativ eine Substanz mit anderem biochemischem Angriffspunkt zu wählen. Die akuten Angriffspunkte der Antidepressiva (Wiederaufnahmetransporter, Rezeptoren, Enzyme) spielen darüber hinaus eine sehr große Rolle für die zahlreichen, unterschiedlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der einzelnen Antidepressiva, die sehr häufig den Patienten sehr belasten und Therapie-limitierend sein können (Abb. 3). Die Wahl eines bestimmten Antidepressivums für einen bestimmten Patienten ist daher auch sehr deutlich von der zu erwartenden Verträglichkeit im Hinblick auf die UAW, bezogen auf den akuten Wirkungsmechanismus, bestimmt (Tab. 1).

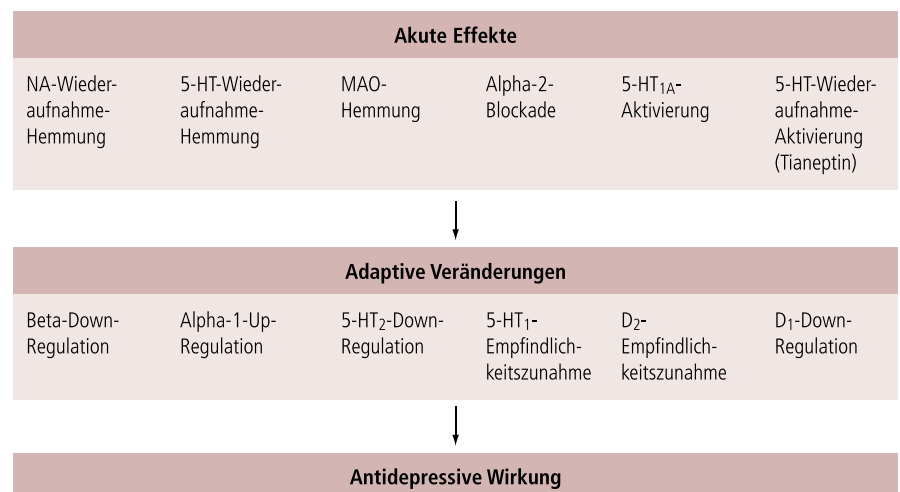


Abb. 1. Adaptive Veränderungen der synaptischen Übertragung als gemeinsame Endstrecke aller Antidepressiva

In ursprünglichen Hypothesen wurde in adaptiven Veränderungen der Neurotransmission von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin die gemeinsame verzögerte Endstrecke der Antidepressiva-Wirkung vermutet [mod. aus 45]. Weiterführende Untersuchungen und die Erkenntnis, dass die gleichen intrazellulären Signalkaskaden nicht nur Rezeptorveränderungen als Teil der synaptischen Plastizität vermitteln, sondern auch viele Bereiche der strukturellen Plastizität [4, 15, 46] haben dann zu den aktuellen Vorstellungen geführt, dass Veränderungen auf der Ebene der strukturellen Plastizität die wesentliche funktionell relevante gemeinsame Endstrecke aller Antidepressiva darstellen [9, 16, 50, 60, 66].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

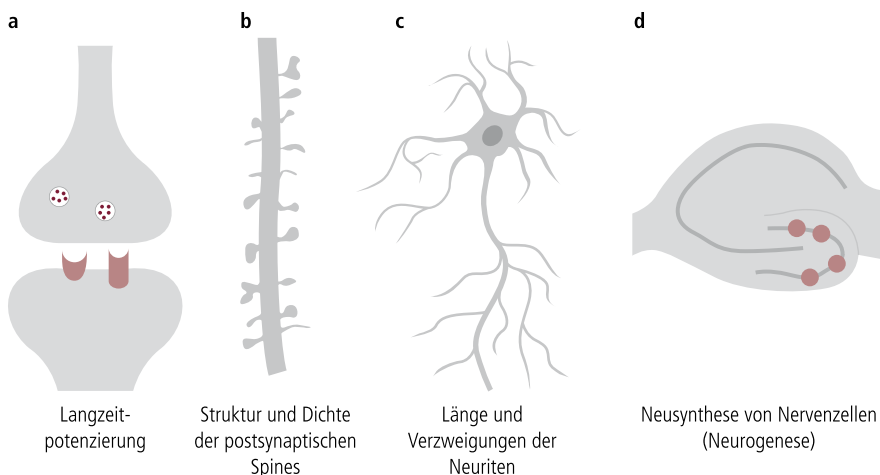


Abb. 2. Neuronale Plastizität

Neben der synaptischen Plastizität auf der Ebene der Signaltransduktion (Rezeptoren, Transporter, Enzyme, siehe Abb. 1) umfasst die neuronale Plastizität auch funktionelle Aspekte der Synapse wie a) die Langzeitpotenzierung (ein Mechanismus der Signalprägung) und b) histologisch fassbare Veränderungen (wie Dichte und Struktur der postsynaptischen Spines), c) Länge und Verzweigungen der Neuriten und d) die Neusynthese von Nervenzellen (Neurogenese), die allerdings hauptsächlich zwei kleinen Arealen des Hippocampus vorbehalten bleibt.

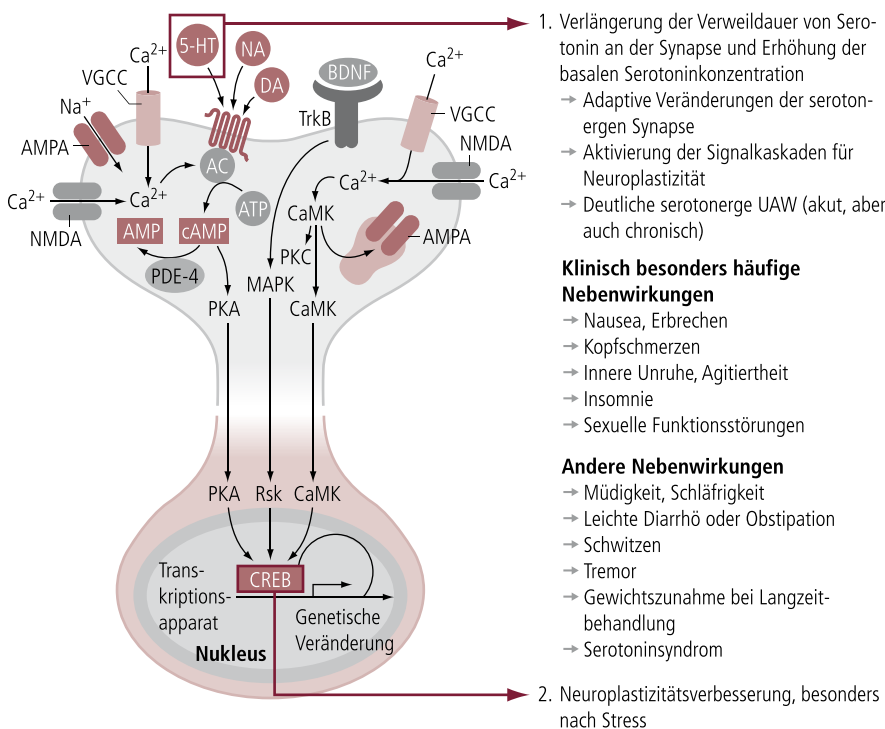


Abb. 3. Die Rolle molekularer Mechanismen der Neuroplastizität bei der Wirkung von SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

Bei den SSRI werden verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden durch die Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration angestoßen, die aber auch gleichzeitig Ursache der vielen serotonergen UAW der SSRI ist [adaptiert nach 54]

Diese Zusammenhänge sind in **Abbildung 3** schematisch am Beispiel der spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), der heute am meisten eingesetzten Klasse von Antidepressiva, dargestellt. Diese Substanzen führen durch eine Blockade des Serotonintransporters (SERT) zu einer Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration und über eine damit verbundene konstante Überaktivierung von Serotoninrezeptoren über eine Anstoßung bestimmter Signalkaskaden zu einer Erhöhung des Transkriptionsfaktors

tontransporters (SERT) zu einer Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration und über eine damit verbundene konstante Überaktivierung von Serotoninrezeptoren über eine Anstoßung bestimmter Signalkaskaden zu einer Erhöhung des Transkriptionsfaktors

tors pCREB und damit zu einer neurotrophen Wirkung. Das heißt, die Erhöhung der Serotoninkonzentration ist nur sehr indirekt mit der antidepressiven Wirksamkeit verbunden, zumal die SSRI auch eine Reihe von adaptiven Veränderungen auf der Ebene der Mechanismen der Signaltransduktion auslösen (**Abb. 1**). Dies deckt sich auch mit unseren Vorstellungen zur Neurochemie der Depression, die eher nicht mit einer veränderten synaptischen Serotoninkonzentration verbunden ist, sondern sich nach heutigen Evidenzen eher auf andere Mechanismen der serotonergen Neurotransmission bezieht, die im Rahmen des Depressionsprozesses verändert sind und sich zumindest zum Teil unter SSRI-Therapie normalisieren können (**Tab. 2**). Die Vorstellung, dass zu wenig Serotonin Depressionen auslöst, die durch Erhöhung der Serotoninkonzentration, beispielsweise durch SSRI, behoben werden können, ist in dieser Vereinfachung nicht haltbar. Es ist aber mit Sicherheit belegt, dass unter den meisten Antidepressiva eine Reihe von adaptiven Veränderungen im Rahmen der serotonergen Neurotransmission auftritt. Daher werden auch unter SSRI auftretende Veränderungen der Neuroplastizität (**Abb. 3**) primär über den Einfluss auf die synaptische Serotoninkonzentration erklärt. Die damit verbundene verstärkte Aktivierung von verschiedenen Serotoninrezeptoren führt dann zur vermehrten Phosphorylierung intrazellulärer Signalkinasen, die wiederum eine Neuroplastizitätszunahme in der gesamten Bandbreite auslösen [55]. Damit ist die „Neuroplastizitäts-Hypothese“ der Antidepressiva-Wirkung keine Ablösung der früheren Serotonin- bzw. Noradrenalin-Hypothesen, sondern deren Weiterentwicklung.

2. Tianeptin: Serotonin-Reduktion an der Synapse anstatt Serotonin-Erhöhung

Vor diesem Hintergrund muss zunächst die atypische Substanz Tianeptin verstanden werden, die, wie frühere Untersuchungen gezeigt haben, durch eine

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 2. Neurochemische Veränderungen innerhalb der serotonergen Neurotransmission bei depressiven Patienten [nach 10]. Trotz aller Variabilität weisen die Befunde auf eine biochemische Störung innerhalb der serotonergen Neurotransmission bei depressiven Patienten hin, in den meisten Fällen als „trait“-Veränderung im Sinne einer biologischen Narbe [10]

Veränderter serotonerger Parameter bei depressiven Patienten	Veränderung	Signifikanz
Serotonin-Aufnahme in Thrombozyten	Erniedrigt	Sehr gut
Imipramin-Bindung an Thrombozyten	Erniedrigt	Gut
5-HT _{2A} -Rezeptorbindung an Trombozyten	Erhöht	Mäßig
Tryptophan im Plasma	Erniedrigt	Sehr gut
5-HIAA im Liquor	Erniedrigt	Mäßig
Prolactin-Freisetzung durch SSRI	Erniedrigt	Sehr gut
5-HT _{1A} -Rezeptordichte im Gehirn (PET)	Erniedrigt	Sehr gut
5-HT _{2A} -Rezeptorbindung im Gehirn	Variabel	Schlecht

5-HIAA: 5-Hydroxyindolyllessigsäure, primärer Serotoninmetabolit; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Aktivierung des Wiederaufnahmeprozesses eher zu einer Serotonin-Reduktion als zu einer Serotonin-Erhöhung an der Synapse führt [12, 18, 43, 75]. Dass sie trotzdem gut antidepressiv wirksam sein kann, lässt sich anhand der oben formulierten Zusammenhänge sehr gut ableiten, da die Serotonin-Erhöhung durch die SSRI nicht per se der auslösende Mechanismus für die antidepressive Wirksamkeit ist, sondern wahrscheinlich nachgeschaltete adaptive Prozesse. Dies gilt auch für Tianeptin, das zunächst in der Klinik, dann aber auch im pharmakologischen Experiment eine sehr gute, mit anderen Substanzen vergleichbare antidepressive Wirksamkeit gezeigt hat [23, 24, 72]. Analog zu anderen Antidepressiva (z.B. SSRI) führt auch Tianeptin zu adaptiven Veränderungen im Bereich der serotonergen (Tab. 3) und zum Teil auch mit den serotonergen Neuronen verschalteten dopaminergen bzw. noradrenergen Synapsen (Abb. 1) [17, 42, 62]. Das heißt, obwohl die Substanz akut zunächst das Gegenteil von den SSRI bewirkt, hat sie im Hinblick auf die adaptiven Veränderungen im Bereich serotonerger Neurotransmission dann doch Parallelen zu den anderen Antidepressiva (Tab. 3). Bezogen auf das Schema in Abbildung 1 scheint also damit auch eine Verstärkung der Serotonin-Wiederaufnahme ein Mechanismus zu sein, der über ähnliche adaptive Veränderungen dann auch zu einer antidepressiven Wirk-

samkeit führen kann. Nicht analog zu den anderen Antidepressiva, besonders den SSRI, sind aber die durch die akute Serotonin-Erhöhung an der Synapse ausgelösten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese sind für Tianeptin weniger vorhanden, da die Substanz nicht zu einer Dauererhöhung von Serotonin führt, sondern eher zu einer Reduktion (Abb. 4). Typische über die Serotonin-Erhöhung erklärbar unerwünschten Arzneimittelwirkungen der SSRI (Abb. 3) werden daher bei Tianeptin weniger gesehen [23, 24, 72]. Während diese Konzepte zunächst den Wirkungsmechanismus der atypischen Substanz Tianeptin im Zusammenhang mit allen anderen Antidepressiva – wenn auch unzureichend – beschreiben konnten, haben spätere Untersuchungen zur Neuroplastizität (Abb. 4) ein sehr überzeugendes Konzept zum Wirkungsmechanismus geliefert. Dies wurde auch durch in den USA aufkommende Untersuchungen über Effekte von Antidepressiva auf alle Mechanis-

Tab. 3. Veränderungen an der serotonergen Synapse durch chronische Applikation von Tianeptin

Verkürzung der Verweildauer von Serotonin an der Synapse, ohne die basale Serotoninkonzentration zu beeinflussen [34, 51, 75]
Zunahme der Dichte des Serotonintransporters (SERT) [51]
Erhöhte B _{max} für synaptosomale Serotoninaufnahme [43]
Antagonisierung von Stress-induzierter Reduktion der synaptosomalen Serotoninaufnahme [44]
Erhöhte Dichte von SERT-immunreaktiven Neuronen [77]
Interaktion mit der inhibitorischen Wirkung präsynaptischer 5-HT _{1B} -Rezeptoren [6, 7]

B_{max}: maximale Bindungskapazität

neptin weniger gesehen [23, 24, 72]. Während diese Konzepte zunächst den Wirkungsmechanismus der atypischen Substanz Tianeptin im Zusammenhang mit allen anderen Antidepressiva – wenn auch unzureichend – beschreiben konnten, haben spätere Untersuchungen zur Neuroplastizität (Abb. 4) ein sehr überzeugendes Konzept zum Wirkungsmechanismus geliefert. Dies wurde auch durch in den USA aufkommende Untersuchungen über Effekte von Antidepressiva auf alle Mechanis-

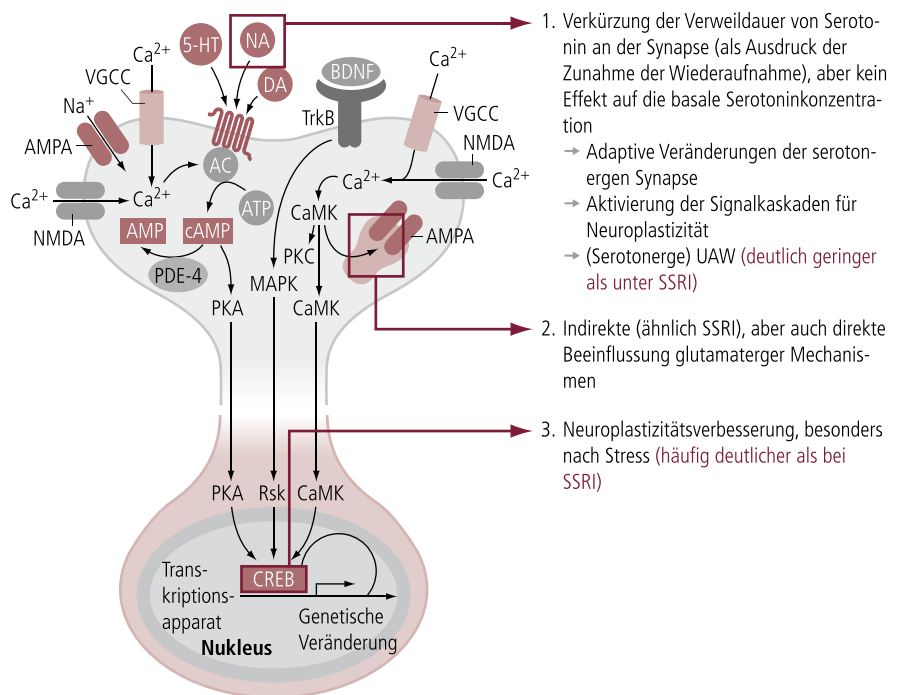


Abb. 4. Die Rolle molekularer Mechanismen der Neuroplastizität bei Tianeptin
 Tianeptin stößt die Kaskade über eine verstärkte Serotoninaufnahme an, führt aber nicht zu einer synaptischen Serotoninerhöhung. Tianeptin zeigt daher weniger die typischen UAW [nach 54].

men der Neuroplastizität bestätigt, in denen das in nur wenigen europäischen Ländern verfügbare Tianeptin eine sehr wichtige Rolle spielte [41].

3. Mechanismen der Neuroplastizität als Angriffspunkt von Antidepressiva

Wie bereits erwähnt, geht man heute davon aus, dass Veränderungen der Neuroplastizität bei der Entstehung der Depression eine wichtige Rolle spielen und dass diese als gemeinsame Endstrecke von praktisch allen Antidepressiva zumindest partiell wieder hergestellt wird (**Abb. 3**). Aus diesem Grund hat man erste Berichte, dass auch Tianeptin zu Verbesserungen besonders nach Stress eingeschränkter Neuroplastizität führt, eher als Beleg dafür gesehen, dass die Veränderungen der serotonergen Neurotransmission, die bei Tianeptin von einem anderen Mechanismus ausgehen, in die gleiche gemeinsame Endstrecke aller Antidepressiva münden. Allerdings hat man immer wieder gesehen, dass Neuroplastizitätsveränderungen unter Tianeptin oft ausgeprägter waren als bei antidepressiven Vergleichssubstanzen. Dies hat dazu geführt, dass Tianeptin heute ein Antidepressivum ist, für das Effekte auf die neuronale Plastizität in der ganzen Breite (**Abb. 1**) mit am besten belegt sind. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Substanz nur in wenigen Ländern verfügbar ist, darunter seit wenigen Jahren in Deutschland. Tianeptin war damit ein Vorreiter der Befunde über eine Verbesserung der Neuroplastizität [32, 73] durch praktisch alle Antidepressiva [35]. Effekte auf die Stress-gestörte Neuritogenese wurden in diesen ersten Arbeiten für zwei SSRI zunächst nicht gesehen [32] und werden als Ausdruck der atypischen Beeinflussung der serotonergen Neurotransmission interpretiert [32]. Befunde, dass Tianeptin neben Effekten auf die Neuritogenese auch andere Effekte auf die Neuroplastizität zeigt (z. B. Neurogenese) [11], haben dazu geführt, dass eine Verbesserung gestörter Mechanismen der Neuroplastizität als gemeinsame Endstrecke

aller Antidepressiva diskutiert werden konnte.

Es würde den Rahmen dieser kurzen Zusammenfassung sprengen, alle diese Befunde aufzuzählen. Hier sei nur auf eine ganze Reihe von Übersichten verwiesen, die diesen wesentlichen Aspekt von Tianeptin zusammengefasst haben [19, 20, 37, 38, 40, 41, 70]. Wichtig ist hier festzuhalten, dass die Plastizitäts-verbessernden Effekte von Tianeptin sich über die ganze Bandbreite von Neuroplastizitätsmechanismen erstrecken. Eine der Übersichten von McEwen und Olié [41] entnommene und erweiterte Zusammenfassung zeigt dies sehr schön (**Tab. 4**). Diese Verbesserungen, häufig nach stressinduzierter Verschlechterung, beziehen sich auf strukturelle Aspekte wie Neuritogenese, Neurogenese, hippocampale Volumenveränderung, aber auch auf Mechanismen der neuronalen Erregbarkeit besonders von verschiedenen Hirnstrukturen. Auch gewisse neuroprotektive bzw. Apoptose-hemmende Effekte hat man für die Substanz gesehen. Da Plastizitätsphänomene auch eine sehr wichtige Rolle in kognitiven Prozessen spielen, ist es nicht verwunderlich, dass Tianeptin in verschiedenen Tiermodel-

len auch eine Kognitions-verbessernde Wirkung gezeigt hat, die wie bereits erwähnt, auch in zwei Untersuchungen an depressiven Patienten gesehen wurde (siehe Absatz 4).

Bei dieser ungewöhnlichen Breite der Effekte von Tianeptin auf Mechanismen der Neuroplastizität stellte sich immer wieder die Frage, ob die relativ geringen Effekte in der serotonergen Neurotransmission ausreichen, alle Neuroplastizitätsveränderungen zu verbessern oder ob noch andere Bereiche involviert sind. Diese hat man dann in sehr deutlichen Effekten auf die glutamaterge Neurotransmission gesehen (siehe Absatz 4), die unabhängig von einer Beeinflussung der serotonergen Neurotransmission waren.

4. Eingriffe in die glutamaterge Neurotransmission, ein zusätzlicher antidepressiver Mechanismus von Tianeptin

Über die serotonerge Transmission hinaus hat sich für Tianeptin noch ein weiterer wichtiger neurochemischer Wirkungsmechanismus herauskristallisiert. Während auch andere Antidepressiva durch die komplexe Verschaltung der

Tab. 4. Wichtige Effekte von Tianeptin auf Mechanismen der synaptischen Plastizität [mod. nach 41]

Strukturelle Plastizität
Verhindert Stress- und Corticosteroid-induzierte dendritische Atrophie im Hippocampus [32, 73]
Verhindert die Stress-induzierte Reduktion der Proliferation von neuronalen Stammzellen im Gyrus dentatus [11]
Verhindert die Stress-induzierte Volumenabnahme des Hippocampus [11, 76]
Verhindert die Stress-induzierte Abnahme des Markers N-Acetylaspartat [11]
Verhindert Atrophie von Dendriten in der Amygdala [61]
Verbessert Stress-induzierte Volumenabnahme des Hippocampus [30]
Neuronale Erregbarkeit
Verhindert die Stress-induzierte Abnahme von LTP im Hippocampus [67]
Antagonisiert den hemmenden Effekt von Stress auf LTP an hippocampal-frontalen Synapsen [61]
Antagonisiert die Stress-induzierte Reduktion von synaptischer Plastizität im Hippocampus [71]
Antagonisierung Stress-induzierter Down-Regulation der Genexpression neutrotropher Faktoren [2]
Neuroprotektion
Reduktion von Apoptose im Hippocampus und im temporalen Cortex [31]
Kognition
Hemmt Stress-induzierte Einschränkung des räumlichen Gedächtnisses [8]
Antagonisiert den reduzierenden Effekt von Alkohol auf die Gedächtnisleistung [11]
Verbessert fokussierte Aufmerksamkeit [13]
Verbessert Gedächtnisleistung [21, 53]

LTP: Langzeitpotenzierung

Tab. 5. Effekte von Tianeptin auf Mechanismen der glutamatergen Neurotransmission

Tianeptin reguliert die Stress-veränderte Balance von NMDA- vs. AMPA-Rezeptor-Funktion in vivo und hat in vitro einen direkten Effekt auf beide Parameter. Eine Rolle von Kinasen und geänderte Rezeptor-phosphorylierung wird vermutet [26]
Tianeptin antagonisiert die durch chronischen Stress ausgelöste Up-Regulation des Glutamat-Transporters GLT-1 [58]
Tianeptin hemmt eine durch chronischen Stress ausgelöste Zunahme der extrazellulären L-Glutamat-Konzentration in der Amygdala [59]
Stress-induzierte glutamaterge Defizite (reduzierter Efflux und reduzierte Expression des vesikulären Glutamat-Transporters vGLUT ₂) werden durch Tianeptin aufgehoben [52]
Tianeptin führt zu einer vermehrten Phosphorylierung der AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluR1 deutlicher als Fluoxetin, die für die antidepressive Wirkung mit verantwortlich ist [68]
Die vermehrte GluA1-Phosphorylierung durch Tianeptin führt zu einer Zunahme der AMPA-Rezeptor-Funktion [3]
Tianeptin führt zu einer AMPA-Rezeptor(GluA1)-Phosphorylierung durch verschiedene Kinasen (CaMKII, PKA, MAPK, JNK) [69]
Tianeptin verändert die AMPA-Rezeptor-Sequestrierung [76]
Stress führt zu einer Abnahme der Langzeitpotenzierung im präfrontalen Cortex (PFC). Dieser Effekt wurde von Tianeptin, nicht aber von Imipramin gehemmt. Der Effekt von Tianeptin war begleitet von einer Zunahme der Phosphorylierung verschiedener neurotropher Faktoren [56]

Neurone im zentralen Nervensystem gewisse sekundäre Veränderungen an glutamatergen Mechanismen auslösen können, hat Tianeptin direkte Effekte auf die glutamaterge Neurotransmission (**Abb. 4**), die zusätzlich die häufig deutlicher zu sehenden Neuroplastizitätsveränderungen unter Tianeptin im Vergleich zu anderen Antidepressiva wie SSRI erklären können [5].

Der Neurotransmitter Glutamat ist für die Pharmakologie von Antidepressiva schon immer als ein mögliches beteiligtes Target diskutiert worden, da Glutamat zum einen eine deutliche regulatorische Funktion für Neuroplastizitätsphänomene hat und zum anderen glutamaterge Mechanismen für die Steuerung der Kognition eine große Bedeutung haben [63]. Die Evidenzen, die es bisher für Antidepressiva im Hinblick auf eine Beteiligung glutamaterger Mechanismen gab, waren aber eher begrenzt und wurden meist durch indirekte Mechanismen erklärt, das heißt eine Beeinflussung glutamaterger Neurone über die bekannten Targetneurone der Antidepressiva wie das serotonerge System [14, 49]. In neuerer Zeit hat dieses Konzept weitere Bestätigung durch die antidepressive Wirkung von niedrig dosiertem Ketamin gefunden, das über einen Angriff in der glutamatergen Neurotransmission zur Aktivierung der bereits bekannten intrazellulären

Signalkaskaden führt, die letztlich über Effekte auf Neuroplastizitätsmechanismen eine antidepressive Wirkung auslösen [1]. Im Fall von Tianeptin ist die Datenlage anders als bei den übrigen Antidepressiva, da heute eine ganze Reihe von Evidenzen belegen, dass die Substanz direkt glutamaterge Mechanismen moduliert und nicht indirekt durch eine Beeinflussung beispielsweise serotonerger Neurone. Tianeptin hat auch direkte neurotrophe Eigenschaften, wie Untersuchungen an Zellkulturen gezeigt haben, wo kein glutamaterger Input vorhanden ist. So konnten Lee et al. [29] an humanen SY5Y-Zellen (Neuroblastomzellen) zeigen, dass Tianeptin zu einer Zunahme der Expression des für die Bildung neurotropher Faktoren wichtigen Transkriptionsfaktors CREB führt. Dies bewirkt die vermehrte Expression eines Adhäsionsproteins, das durch Interaktion mit verschiedenen Oberflächenproteinen Signalkaskaden aktiviert, die für die Synaptogenese eine wichtige Rolle spielen. Auch an primären hippocampalen Neuronen konnte man zeigen, dass Tianeptin die Synaptogenese fördert, gemessen über verschiedene synaptische Marker und die Synthese von BDNF [65].

Wenn auch das molekulare Target dieses Effekts noch nicht identifiziert ist, spricht vieles dafür, dass Tianeptin

direkt verschiedene Proteinkinasen aktiviert, die wiederum die für die Depression und auch die für die antidepressive Wirkung relevanten Targetproteine phosphorylieren, beispielsweise Wachstumsfaktoren und ganz besonders auch Transporter sowie Rezeptorstrukturen. Wie in **Tabelle 5** zusammengefasst, haben sich hier in den letzten Jahren ganz besonders Effekte von Tianeptin auf die Phosphorylierung des AMPA-Rezeptors herausgestellt, die die sehr deutlichen Effekte von Tianeptin auf Mechanismen der Neuroplastizität erklären können (**Abb. 4**). Tianeptin ist damit eine Substanz, die nicht nur modulierend in die serotonerge Neurotransmission eingreift, sondern auch modulatorische Effekte auf Mechanismen der glutamatergen Neurotransmission hat. Die Betonung liegt hier auf *modulatorischen* Effekten und nicht etwa *direkten* Effekten, da die Substanz mit keinem der bekannten Targets der glutamatergen Neurotransmission (Rezeptoren, Transporter) interagiert. Dies ist wiederum für das Nebenwirkungsspektrum der Substanz günstig, da man sich von einem Rezeptorliganden innerhalb der glutamatergen Neurotransmission doch eine Reihe von störenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorstellen könnte. Wie bereits erwähnt, würde man von einer glutamatergen Substanz nicht nur Effekte im Hinblick auf die Neuroplastizität erwarten, was für Tianeptin gut belegt ist, sondern würde auch bestimmte Effekte auf kognitive Prozesse erwarten. Diese sind auch vorhanden, und so ist beispielsweise für Tianeptin im Tierversuch eine Kognitions-verbessernde Wirkung beschrieben worden [21]. Allerdings hat man diese Eigenschaft von Tianeptin nicht weiter intensiv untersucht, obwohl zwei klinische Studien eine gute Wirkung auf kognitive Dysfunktionen depressiver Patienten zeigen [22, 25]. In der letzten Studie konnte sogar gezeigt werden, dass die kognitiven Verbesserungen durch Tianeptin deutlich ausgeprägter waren als durch die Vergleichssubstanz Escitalopram.

5. Zusammenfassung

Die Substanz Tianeptin zeichnet sich [65] durch einige wesentliche Besonderheiten im Wirkungsmechanismus im Vergleich zu anderen Antidepressiva aus. Sie führt auch analog zu den meisten anderen Antidepressiva zu einer Modulation der serotonergen Neurotransmission, allerdings ist der primäre Angriffspunkt eine Beschleunigung der Serotonin-Wiederaufnahme, deutlich unterschieden von den anderen Antidepressiva, die in der Regel die synaptische Serotoninkonzentration erhöhen. Die sich dann anschließenden adaptiven serotonergen Veränderungen sind wahrscheinlich für die bei der Substanz deutlich zu sehenden Neuroplastizitätsverbesserungen mitverantwortlich, auch hier in Analogie zu anderen Antidepressiva. Da durch diesen Mechanismus die Substanz nicht zu einer Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration führt, sind typische serotonerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen geringer, da diese unseren heutigen Vorstellungen nach sehr stark von der Erhöhung der Serotoninkonzentration initiiert werden.

Die Substanz führt offensichtlich auch zu einer Aktivierung intrazellulärer Signalmoleküle (verschiedene Kinasen), unter deren Aktivierung Targetmoleküle verstärkt phosphoryliert und damit aktiviert werden. Dies bewirkt zum einen eine verbesserte AMPA-Rezeptor-Funktion und damit übergreifende Effekte in der glutamatergen Neurotransmission, zum anderen aber auch eine vermehrte direkte Aktivierung der für Neuroplastizitätsprozesse wichtigen Signalmoleküle.

Beide Prozesse erklären die breiten Effekte von Tianeptin auf die Neuroplastizität, die ausgeprägter zu sein scheinen als bei den meisten anderen Antidepressiva.

Interessenkonflikterklärung

WEM hat Vortrags- und Beraterhonorare erhalten von Lundbeck, Neuraxpharm Arzneimittel GmbH und Dr. Willmar Schwabe GmbH.

Improvement of disturbed mechanisms of neuroplasticity as common final pathway of the mechanisms of action of antidepressant drugs – The specific role of tianeptine

The clinically used antidepressant drugs show large differences of the primary mechanisms of action which explains the different side effect profiles, but are rather similar in respect to the delayed onset of antidepressant activity and the overall clinical efficacy. This led to the hypothesis that adaptive mechanisms downstream of the primary targets are relevant. While the initial assumption of adaptive changes of receptor densities and function as being relevant could not be proven, adaptive alterations of mechanisms of neuroplasticity seem to be relevant, especially since these mechanisms are altered by chronic stress as relevant risk factor of depression.

Tianeptine played an important role for the development of the neuroplasticity hypothesis as it has profound effects on all mechanisms of neuroplasticity (long-term potentiation, spine density, neurogenesis, neurogenesis). While tianeptine also affects serotonergic neurotransmission by a rather atypical mechanism (enhanced serotonin uptake) its profound effects on neuroplasticity are also mediated by adaptive changes of glutamatergic transmission mainly by changes of AMPA-receptor availability.

Key words: Antidepressants, neuroplasticity, tianeptine, glutamatergic neurotransmission

Literatur

1. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med* 2015;66:509–23.
2. Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, et al. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol Psychiatry* 2006;59:244–51.
3. Barkóczi B, Juhász G, Averkin RG, Vörös I, et al. GluA1 phosphorylation alters evoked firing pattern in vivo. *Neural Plast* 2012;2012:286215.
4. Benusková L. Antidepressants and synaptic plasticity: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1991;35:17–22.
5. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:137–51.
6. Bolaños-Jiménez F, de Castro RM, Fillion G, De Simoni MG, et al. Antagonism by citalopram and tianeptine of presynaptic 5-HT_{1B} heteroreceptors inhibiting acetylcholine release. *Eur J Pharmacol* 1993;242:1–6.
7. Bolaños-Jiménez F, Manhães de Castro R, Fillion G. Effect of chronic antidepressant treatment on 5-HT_{1B} presynaptic heteroreceptors inhibiting acetylcholine release. *Neuropharmacology* 1994;33:77–81.
8. Campbell AM, Park CR, Zoladz PR, Muñoz C, et al. Pre-training administration of tianeptine, but not propranolol, protects hippocampus-dependent memory from being impaired by predator stress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:87–98.
9. Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci* 2013;36:259–67.
10. Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:433–6.
11. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, 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.
12. De Simoni MG, De Luigi A, Clavenna A, Manfredi A. In vivo studies on the enhancement of serotonin reuptake by tianeptine. *Brain Res* 1992;574:93–7.
13. Delagrèze P, Bouyer JJ, Montaron MF, Durand C, et al. Action of tianeptine on focalization of attention in cat. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;102:227–33.
14. Deutschenbaur L, Beck J, Kiyhankhadiv A, Mühlhauser M, et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015 Mar 4; pii: S0278-5846(15)00049-4.
15. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. Molecular psychiatry. Adaptations of receptor-coupled signal transduction pathways underlying stress- and drug-induced neural plasticity. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:692–700.
16. Dupin N, Mailliet F, Rocher C, Kessal K, et al. Common efficacy of psychotropic drugs in restoring stress-induced impairment of prefrontal plasticity. *Neurotox Res* 2006;10:193–8.
17. Dziejdzicka-Wasylewska M, Rogoz Z, Skuza G, Dlaboga D, et al. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on central dopamine D(2)/D(3) receptors. *Behav Pharmacol* 2002;13:127–38.
18. Fattacini CM, Bolaños-Jimenez F, Gozlan H, Hamon M. Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 1990;29:1–8.
19. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl 5):S481–90.
20. Fuchs E, Czéh B, Michaelis T, de Biurrun G, et al. Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 3):311–7.
21. Jaffard R, Mocaer E, Poignant JC, Micheau J, et al. Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. *Behav Pharmacol* 1991;2:37–46.
22. Jeon HJ, Woo JM, Lee SH, Kim EJ, et al. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:218–25.
23. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008;22:15–26.

24. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 3):331–40.
25. Klasik A, Krysta K, Krupka-Matuszczyk I. Effect of tianeptine on cognitive functions in patients with depressive disorders during a 3-month observation. *Psychiatr Danub* 2011;23(Suppl 1):S18–22.
26. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci* 2002;16:807–16.
27. Kopanski C, Türck M, Schultz JE. Effects of long-term treatment of rats with antidepressants on adrenergic-receptor sensitivity in cerebral cortex: Structure activity study. *Neurochem Int* 1983;5:649–59.
28. Kuroda Y, Watanabe Y, McEwen BS. Tianeptine decreases both serotonin transporter mRNA and binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1994;268:R3–5.
29. Lee MG, Oh D, Choi MR, Chai YG, et al. NCAM140 and pCREB expression after tianeptine treatment of SH-SY5Y cells. *Psychiatry Investig* 2014;11:313–8.
30. Liu W, Shu XJ, Chen FY, Zhu C, et al. Tianeptine reverses stress-induced asymmetrical hippocampal volume and N-acetylaspartate loss in rats: an in vivo study. *Psychiatry Res* 2011;194:385–92.
31. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004;55:789–96.
32. Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999;371:113–22.
33. Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999;371:113–22.
34. Malagié I, Deslandes A, Gardier AM. Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol* 2000;403:55–65.
35. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104–10.
36. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000;5:578–93.
37. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010;15:237–49.
38. McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl 5):S497–502.
39. McEwen BS, Conrad CD, Kuroda Y, Frankfurt M, et al. Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(Suppl 3):S323–8.
40. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 3):318–30.
41. McEwen BS, Olié JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry* 2005;10:525–37.
42. 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;26:309–19.
43. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987;336:478–82.
44. Mennini T, Taddei C, Codegani A, Gobbi M, et al. Acute noise stress reduces [³H]5-hydroxytryptamine uptake in rat brain synaptosomes: protective effects of buspirone and tianeptine. *Eur J Pharmacol* 1993;241:255–60.
45. Müller WE, Eckert A. Psychopharmakotherapie, pharmakologische Grundlagen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg.). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
46. Nakamura S. Axonal sprouting of noradrenergic locus coeruleus neurons following repeated stress and antidepressant treatment. *Prog Brain Res* 1991;88:587–98.
47. Ninan I. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology* 2014;76(Pt C):684–95.
48. Ota KT, Duman RS. Environmental and pharmacological modulations of cellular plasticity: role in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurobiol Dis* 2013;57:28–37.
49. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 2014;19:121–33.
50. Pilar-Cuellar F, Vidal R, Díaz A, Castro E, et al. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast* 2013;2013:537265.
51. Piñeyro G, Deveault L, Blier P, Dennis T, et al. Effect of acute and prolonged tianeptine administration on the 5-HT transporter: electrophysiological, biochemical and radioligand binding studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995;351:111–8.
52. Piroli GG, Reznikov LR, Grillo CA, Hagar JM, et al. Tianeptine modulates amygdala glutamate neurochemistry and synaptic proteins in rats subjected to repeated stress. *Exp Neurol* 2013;241:184–93.
53. Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 1997;20:517–23.
54. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109.
55. Popoli M, Mori S, Brunello N, Perez J, et al. Serine/threonine kinases as molecular targets of antidepressants: implications for pharmacological treatment and pathophysiology of affective disorders. *Pharmacol Ther* 2001;89:149–70.
56. Qi H, Mailliet F, Spedding M, Rocher C, et al. Antidepressants reverse the attenuation of the neurotrophic MEK/MAPK cascade in frontal cortex by elevated platform stress; reversal of effects on LTP is associated with GluA1 phosphorylation. *Neuropharmacology* 2009;56:37–46.
57. Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, et al. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 2007;565:68–75.
58. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:2179–84.
59. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, et al. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 2007;25:3109–14.
60. Rief W, Barsky AJ, Bingel U, Doering BK, et al. Rethinking psychopharmacotherapy: The role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;60:51–64.
61. 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.
62. Rogóz Z, Skuza G, Dlaboga D, Maj J, et al. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central alpha(1)-adrenergic system. *Neuropharmacology* 2001;41:360–8.
63. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012;62:63–77.
64. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015;145:43–57.
65. Seo MK, Lee CH, Cho HY, Lee JG, et al. Effects of antidepressant drugs on synaptic protein levels and dendritic outgrowth in hippocampal neuronal cultures. *Neuropharmacology* 2014;79:222–33.
66. Serafini G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry* 2012;2:49–57.
67. 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;22:3638–44.

68. Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, et al. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur J Neurosci* 2007;26:3509–17.
69. Szegedi V, Juhász G, Zhang X, Barkóczi B, et al. Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways. *Neurochem Int* 2011;59:1109–22.
70. Uzbay TI. Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:915–24.
71. Vouimba RM, Muñoz 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.
72. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001;15:231–59.
73. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992;222:157–62.
74. Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res* 1993;615:87–94.
75. Whitton PS, Sarna GS, O'Connell MT, Curzon G. The effect of the novel antidepressant tianeptine on the concentration of 5-hydroxytryptamine in rat hippocampal dialysates in vivo. *Neuropharmacology* 1991;30:1–4.
76. Zhang H, Etherington LA, Hafner AS, Belelli D, et al. Regulation of AMPA receptor surface trafficking and synaptic plasticity by a cognitive enhancer and antidepressant molecule. *Mol Psychiatry* 2013;18:471–84.
77. Zhou L, Huang KX, Kecojovic A, Welsh AM, et al. Evidence that serotonin reuptake modulators increase the density of serotonin innervation in the forebrain. *J Neurochem* 2006;96:396–406.

PPT – Bücherforum

Besuchen Sie Ihren Arzt oder Apotheker

Eine Tour durch Deutschlands Museen für Medizin und Pharmazie

Von Eckart Roloff und Karin Henke-Wendt. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 2015. Band 1 266 Seiten, Band 2 256 Seiten. Beide Bände gemeinsam 49,- Euro. ISBN 978-3-7776-2509-6.

In zwei Paperback-Büchern mit reicher Farbbebilderung präsentieren zwei promovierte Wissenschaftsjournalisten unter dem pfiffigen Titel eine Tour durch Deutschlands Museen für Medizin und Pharmazie. Für dieses erste Buch auf dem deutschen Markt zu diesem Thema wurden öffentlich zugängliche Sammlungen und Museen ausgewählt.

Die Zahl, ja Fülle hat die Autoren beim Sammeln überrascht – 160 Museen, Sammlungen und Dauerausstellungen sind in diesem Kompendium zusammengetragen, im Anhang weitere 35 in Österreich, der Schweiz und Südtirol. In Band 1 wird Norddeutschland von Berlin (7 Museen) bis Plön dargestellt, in Band 2 Süddeutschland von Baden-Württemberg (26 Museen, Achern bis Zwiefalten) über

Bayern (30 Museen) bis Thüringen (6 Museen).

Die Spannweite der Sammlung ist groß: Unterschiedliche Größen, bekannte und verborgene Orte, traditionsreiche Sammlungen, Großstadtlage oder abseits auf dem Land, unterschiedliche Öffnungszeiten und Ausstattungen (Museumsshop, Audio-Guides, Kaffee) und Auftritte (z. T. didaktisch ausgeklügelte Internet-Auftritte). Bestmöglich werden die Informationen durch Piktogramme illustriert (Eintritt, Parken, Audio-Guides, Informationsmaterialien, Programme für Kinder, Fotografieren und Filmen). Die Museen werden nach Themen und nach Orten aufgelistet. Nach Basisinformationen (Adresse, Homepage, Öffnungszeiten) gibt es einen geschichtlicher Aufriss, die kurze Beschreibung der Sehenswürdigkeiten/Exponate sowie abschließend Tipps. Alle Beschreibungen sind jeweils mit mehreren Farabbildungen illustriert, formatbedingt sind diese aber zum Teil relativ klein. Bestehend sind die Aktualität, die zahlreichen Verweise in den Texten, leserfreundlich die eher journalistische Sprache und Darstellungsweise. Auffallend ist, dass das medizinische Fach, dessen Personal und Patienten am stärksten stigmatisiert werden – die Psychiatrie –, die weitaus meisten Museen zu bieten hat, nämlich über 25. Bemer-

kenswert auch, dass das Unternehmen, das in den letzten Jahren die heftigsten Debatten erfahren hat – die Plastinate des Anatomen Gunther von Hagens –, die meisten Besucher angezogen hat. Auch interessant die Feststellung, zu welchen Themen es noch keine Museen gibt: Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie, Sexualmedizin, Altersmedizin und Rechtsmedizin haben die Autoren vergeblich gesucht, auch die Psychosomatik ist nicht angemessen vertreten. Sie weisen auch darauf hin, dass es zum Motor des Lebens, dem Herzen außer gelegentlichen Sonderausstellungen kein Museum gibt, auch nicht zum Diabetes, zu Infektionsleiden, zur Ernährungsmedizin oder zur Komplementärmedizin. Für extrem ausstellungsreif hielten sie nicht nur die Heldentaten und die Durchbrüche der Pioniere, sondern auch die Abwege, Irrtümer, Fehler und Skandale innerhalb der Pharmazie und Medizin.

Die beiden Büchlein schließen fraglos eine Lücke – reich bebildert, perfekt aufgebaut und gegliedert bieten sie kulturell und fachgeschichtlich interessierten Ärzten und Apothekern eine unterhaltsame und zugleich bildende Lektüre, die sicherlich zum Besuch der Museen anregt. Ein perfektes Geschenk!

Prof. Dr. Gerd Laux,
Haag i. OB/München