

MECANISMOS NORADRENERGICOS Y SEROTONERGICOS EN LA NEUROBIOLOGIA DEL DESORDEN DE ESTRES POSTRAUMATICO Y LA RESILIENCIA

John H. Krystal, MD. Alexander Neumeister. MD*

Resumen

El desorden de estrés post-traumático (PTSD) se caracteriza principalmente por síntomas de volver a experimentar la evasión y la hiper-excitación como consecuencia de eventos catastróficos y traumáticos que se distinguen de eventos estresantes de la vida ordinaria. Aunque se ha realizado un amplio trabajo de investigación sobre la etiología de (FTSD), este tema sigue aun sin ser aclarado. La investigación sobre el impacto del trauma sobre los sistemas neurobiológicos se puede esperar que informen sobre el desarrollo de tratamientos dirigidos específicamente a los síntomas del sistema de PTSD. Durante los últimos 25 años ha habido un dramático aumento en el conocimiento sobre los mecanismos nor-adrenergico y serotoninergico en la respuesta al estrés, PTSD y más recientemente sobre la resiliencia y este conocimiento ha justificado el uso de medicamentos antidepresivos con mecanismos monoaminergico de acción para pacientes con PTSD. Sin embargo, los tratamientos disponibles para PTSD son solamente efectivos hasta cierto punto y se requiere un mayor conocimiento de la neurobiología de PTSD lo cual puede llevar al desarrollo de mejores tratamientos para estos pacientes. En esta revisión, nuestra meta es cerrar las brechas existentes entre la investigación básica en la patología, neurobiología y el desarrollo de tratamientos con la meta final de traducir la investigación básica en hallazgos clínicamente relevantes los cuales pueden beneficiar directamente a los pacientes con PTSD.

Palabras Clave: Estrés, Resiliencia, Trastorno de Estrés Postraumático (PTSD), Serotonina, Norepinefrina, Neuropeptidos

Summary

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is characterized mainly by symptoms of reexperiencing, avoidance and hyperarousal as a consequence of catastrophic and traumatic events that are distinguished from ordinary stressful life events. Although extensive research has already been done, the etiology of PTSD remains unclear. Research on the impact of trauma

* Departamento de Psiquiatria, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale New Haven, CT, U.S.A.
Programa de Imagenología Molecular, División Clínica Neumeister, National Centre for PTSD, Va, Ct. Health Care System, West Haven, Ct. USA.
alexander.neumeister@yale.edu

on neurobiological systems can be expected to inform the development of treatments that are directed specifically to symptoms of PTSD. During the past 25 years there has been a dramatic increase in the knowledge about noradrenergic and serotonergic mechanisms in stress response, PTSD and more recently in resilience and this knowledge has justified the use of antidepressants with monoaminergic mechanisms of action for patients with PTSD. Nevertheless, available treatments of PTSD are only to some extent effective and enhanced understanding of the neurobiology of PTSD may lead to the development of improved treatments for these patients. In the present review, we aim to close existing gaps between basic research in psychopathology, neurobiology and treatment development with the ultimate goal to translate basic research into clinically relevant findings which may directly benefit patients with PTSD.

Key words: Stress, Resilience, Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), Serotonin, Norepinephrine, Neuropeptides.

1. INTRODUCCION.

1.1. EL CONCEPTO DE PTSD Y LA RESILIENCIA.

La definición del desorden de estrés post-traumático (PTSD) en DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría, 1.994). Relaciona un síndrome específico caracterizado principalmente por síntomas de volver a experimentar, evitar, la hiper-excitación sufrida a causa de un evento catastrófico o traumático que es diferente a los eventos estresantes de la vida cotidiana. Encuestas de epidemiología en los Estados Unidos han documentado que la probabilidad de desarrollar PTSD luego de haber sufrido una exposición traumática, es aproximadamente de un 10 %. (Dreslau et al., 1.999; Norris, 1.992; Stein et al, 1.997; Stein et al, 2.000). La mayor morbilidad (Hoge et al, 1997, Stein et al; 2.000). La mayor morbilidad (Hoge et al, 2.007; Kubzansky et al., 2.007) discapacidad (Schnurr et al, 2.006, Zatzick et al, 1.997) y mortali-

dad (Boscarino, 2.006), asociada con PTSD exige mayores esfuerzos para desarrollar más modelos informativos para evaluar las hipótesis pato fisiológicas y de tratamiento.

Hasta la fecha existe una brecha importante en la investigación de trauma debido a que aunque la investigación disponible ha hecho importantes contribuciones para entender los factores de riesgo para consecuencias negativas de salud mental negativas por exposición al estrés traumático, la identificación de las características asociadas con la resiliencia con el impacto de la exposición al estrés post traumático podría informar estudios de prevención y procedimientos para tratamientos para gente con o en riesgo de exposición al trauma (Rutter, 1.985). La resiliencia en contraste para la recuperación del PTSD sintomático, se ha definido como la ausencia de una psicopatología de acuerdo a los criterios de DSM-IV en adultos quienes han estado expuestos a

factores estresantes extremos en su vida (Bonanno et al, 2.007); DuMont et al, 2.007, Tiet et al, 1.998). Una gran cantidad de investigación ha sido enfocada a la identificación de factores psico-sociales asociados con la capacidad de aquellas personas expuestas al trauma para adaptarse exitosamente a condiciones extremas de trauma. Estos estudios han demostrado que una menor carga de trauma de por vida (Breslau et al, 2.008), el genero masculino (Brewin et al, 2.000), el uso de estrategias de acople adaptativas, ejemplo la expresión emocional o la habilidad de promover el apoyo social, optimismo, flexibilidad cognitiva, pericia, religión y un propósito en la vida, y el menor uso de estrategias de acople basadas en la evasión, ejemplo, la negación, están asociadas con la resiliencia (Alim et al, 2.008, Yehuda et al, 2.006b). Comparativamente pocos estudios han examinado los mecanismos neurobiológicos que pueden conferir resiliencia y por lo tanto permitir una adaptación exitosa a la exposición de estrés extremo sin desarrollar una psico-patología. Desde una perspectiva neurobiológica, los estudios preclínicos y clínicos han suministrado una gran evidencia de que el neuro-peptido Y, y las mono-aminas serotonina (5-HT) y nor-epinefrina (NE) juegan un rol importante en modelos de resiliencia.

Debido a que la prevención actual y las estrategias de tratamiento para PTSD no son óptimas, se requiere

de investigación adicional para investigar los mecanismos básicos relacionados sobre las respuestas adaptativas y mal-adaptativas al estrés severo con el fin de disminuir el impacto devastador de estos desordenes en la salud pública. PTSD esta siendo entendida cada vez mejor con su compromiso de los desbalances de los neurotransmisores centrales y la interrupción neuroanatómica (Figura 1.) conjuntamente con una potencial desregulación de la función autonómica, endocrina y la función cardiovascular. En este artículo enfatizamos los recientes adelantos en la investigación de PTSD y la discusión sobre la dirección futura que puede catalizar el descubrimiento de tratamientos innovadores.

1.2. RETOS ACTUALES DEL TRATAMIENTO.

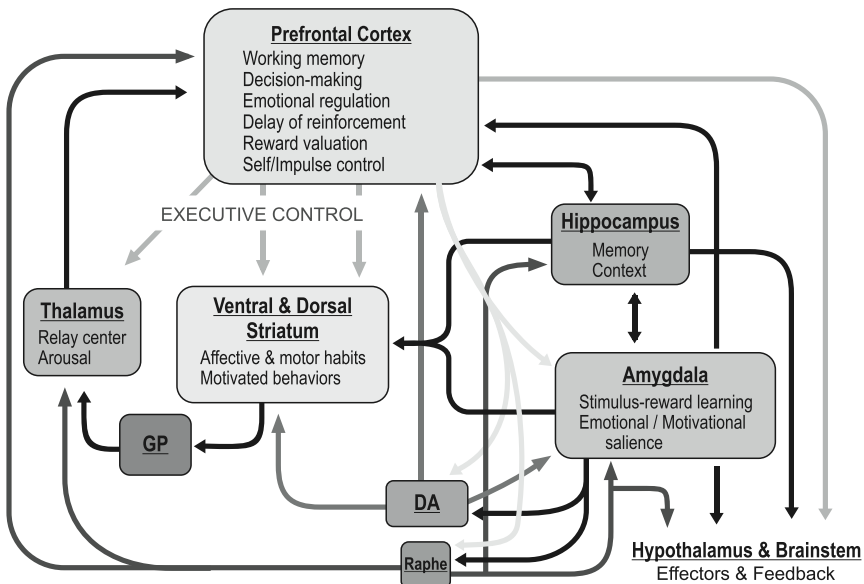
Ha habido importantes avances en la fármaco-terapia de pacientes con PTSD, y ciertos medicamentos, ejemplo, selectivos inhibidores de la reabsorción de serotonina los cuales son considerados como tratamiento de primera línea para PTSD en adultos. Sin embargo, los síntomas residuales después del tratamiento son más la norma que la excepción, y por lo tanto existe una preocupación de que los siguientes avances en investigación podrán llevar a concluir que existe una cronicidad que lleva a una progresiva resistencia al tratamiento. Esto ha llevado a un cambio con un nuevo énfasis en el tratamiento de los síntomas agudos y residuales de

PTSD en forma más agresiva con una muy cercana supervisión de cualquier alteración funcional. Aproximadamente un 40 % de pacientes con PTSD no satisfacen los criterios típicos de respuesta ante una terapia inicial de antidepresivos, y por lo tanto, la mayoría de los pacientes no se encuentran libres de síntomas con monoterapia. (Stein et al, 2.006) de hecho las tasas de remisión de sertraline, el único medicamento antidepresivo aprobado por la FDA para tratar PTSD esta aproximadamente en un 25 % (Davidson, 2.004) y por lo tanto, existe la necesidad de hacer investigaciones adicionales sobre como aumentar la efectividad de las estrategias de tratamiento existentes para PTSD (Dieperink et al, 2.005). Igualmente, existen po-

cos estudios a largo plazo con datos sobre efectividad del tratamiento en una práctica clínica amplia y datos de tratamiento a pacientes resistentes.

Esto destaca la importancia de definir novedosos objetivos para el tratamiento de personas con PTSD, un área de intenso esfuerzo de investigación en el mundo entero. Por consiguiente, este informe relaciona el fenotipo de PTSD con la neurobiología de este desorden al igual que los mecanismos de resiliencia con un particular énfasis en los mecanismos mono-aminergicos para ayudar a adelantar la investigación transla-cional con la meta de identificar novedosos objetivos para el desarrollo de medicamentos.

FIGURA 1



Los estresantes agudos y repetidos interrumpen el control frontal cortical sobre los circuitos límbicos estriados que constituyen el circuito del estrés cerebral, aumentan la transmisión mesolímbica dopaminérgica y aumentan la corteza pre-frontal (PFC) nor-epinefrina (NE) y la transmisión de serotonina (5-HT). El modelo prevalente de neuro-circuitaria de PTSD el cual ha sido desarrollado a partir de consideraciones teóricas, investigación en animales y ampliado a estudios de imagenología en humanos, enfatiza el rol de la amígdala, al igual que sus interacciones con la corteza ventral-medial-pre-frontal (vmPFC), el hipocampo y la corteza cingulada anterior. El modelo realiza una hipótesis de la hiper-respuesta de la amígdala ante el estímulo relacionado con una amenaza y la deficiente función ventro-medial PFC pero además evidencia la hiper-vigilancia generalizada en PTSD.

2. NEUROQUÍMICA DE PTSD, EL ROL DE LA NOREPINEFRINA.

La evidencia clínica sugiere un rol importante para NE en PTSD. Dada la prominencia de los síntomas hiper-adrenérgicos en PTSD (ejemplo: Hiper-excitación, repetición de la experiencia, ansiedad, taquicardia, aumento en la presión diastólica, diaforesis) las cuales caracterizan a los pacientes con PTSD, el sistema nor-adrenérgico-locus coeruleus (LC) y sus variadas rutas han sido en enfoque de muchas investigaciones neurobiológicas en PTSD durante los

últimos 25 años. Existe actualmente una evidencia considerable de que se ha observado en pacientes con PTSD una regulación anormal de los sistemas NE cerebrales. En particular la actividad NE en los cuerpos celulares de LC y proyecciones a la amígdala, hipocampo y corteza pre-frontal (PFC) se consideran importantes en las respuestas de temor y estrés (O'Donnell et al, 2.004, Shin et al, 2.006). Los estudios sobre retos farmacológicos como yohimbina en humanos (Brenner et al, 1.997, Southwick et al, 1.993, Southwick et al, 1.997), estudios en animales (Arnsten, 1.998) y estudios neuropsicológicos en pacientes con PTSD (Clark et al, 2.003), Galletly et al, 2.001, Stein et al, 2.002, Vasterling et al, 2.002) suministran evidencia adicional sobre la importancia de NE en PTSD.

2.1. TRANSPORTADOR DE NOREPINEFRINA

La des-polarización crónica de neuronas del simpático induce la expresión del transportador (NET) a través de un aumento de las catecolaminas (Habecker et al, 2.006). Los estudios preclínicos demuestran que los sustratos endógenos dopamina y NE estimulan la expresión NET en los sistemas nerviosos central y periférico. (Arnsten et al, 1.999, Arnsten y Li, 2.005, Avery et al, 2.000, Lee et al, 1.983, Lee et al, 1.999, Li et al, 1.994, Mao et al, 1.999, Swann, et al, 1.985, Weinschenker et al, 2.002) y pueden servir como modelo de la regulación

NET durante la pato-fisiología. Este es importante porque los déficit en la transmisión de NE están implicados en desordenes psiquiátricos, y los medicamentos antidepresivos que bloquean la NET han demostrado eficacia en estado de ánimo asociado con el estrés (Cipriani et al, 2.009) y desordenes de ansiedad (Stahl et al, 2.005). En estudios en animales, se ha demostrado que la mayoría de los axones PFC NE cuentan con una capacidad latente no reconocida para aumentar la síntesis y la recuperación del transmisor lo cual podría ser un importante mecanismo en la capacidad de adaptarse al estrés, lo podría haberse desvanecido en los individuos con PTSD. La exposición crónica al estrés lleva al aumento de la expresión de NET plasmalem-mal en el PFC sugiriendo que este mecanismo es un intento por mantener la disponibilidad y por consiguiente la función normal de la dopamina en NE en el PFC (Miner et al, 2.006). En el LC, sin embargo, el estrés crónico lleva a una reducción de la disponibilidad de NET (Rusnak et al, 2.001), lo cual puede resultar en una disponibilidad sináptica exagerada de NE en las áreas de proyección. A pesar de estos convincentes modelos en animales, es poco claro hasta la fecha si estos modelos pueden ser aplicados a humanos. La disponibilidad de novedosos radio-trazadores para NET (Ding et al, 2.005) utilizando una tomografía de emisión de positrones se obtiene una oportunidad de estudiar estos mecanismos in vivo. Las manifestaciones de

anormalidades de NET pueden ser importantes marcadores para identificar y sub-tipificar a los pacientes con PTSD lo cual podría ser relevante para el tratamiento de PTSD debido a que NETS son objetivos altamente afines de los agentes antidepresivos y los inhibidores de NET, ejemplo, desmetil-iminipramina, reboxetina o atomoxetina, que son altamente selectivos inhibidores de NET han sido utilizados como antidepresivos por muchos años (Cipriani et al, 2.009) pero su rol en el tratamiento de PTSD todavía no ha sido aclarado.

2.2. ALFA -2 ADRENORECEPTORES.

Recientes experimentos transgénicos sugieren que los alfa-2-adreno-receptores pueden surgir como un objetivo de interés específico para PTSD. El Knockout del gene para el receptor Alfa2a aumenta la inmovilidad en la prueba de natación forzada y elimina el aumento de la actividad en la prueba de natación forzada por la imipramina (Schramm Et al, 2.001), En contraste, otros experimentos recientes sugieren que los ratones a quienes les faltan los receptores Alfa 2c se desempeñan en la prueba de natación forzada en la misma forma que los ratones tratados con antidepresivos (Sallinen et al, 1.999). Por lo tanto, el Alfa 2^a y los receptores Alfa 2c pueden tener roles complementarios y opuestos en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad (Small et al, 2.000). Si se utiliza la reducción de la actividad Alfa2c

como una estrategia antidepresiva-anti-ansiolítica esta puede requerir de algún método para dirigirlo solamente a aquellos receptores en el CNS puesto que se ha demostrado recientemente que un polimorfismo Alfa2c (Del322-325) reduce la inhibición de retroalimentación en NE del simpático liberada Nesmeiser et al, 2.005). Reciente evidencia de una mutación del receptor Alfa2a afecta la memoria de trabajo y podría igualmente ayudarnos a entender los síntomas cognitivos observados en OTSD (Franowics et al, 2002), y medicamentos que específicamente aumentan la función del receptor Alfa2a por medio de una novedosa vía para tratar los síntomas de PTSD, aunque un receptor Alfa 2 no específico fallo en demostrar superioridad sobre placebo en el tratamiento de PTSD crónica (Davis et al, 2.008, Neylan et al, 2.006).

2.3. EFECTOS INTERACTIVOS DE LA NOR-EPINEFRINA CON OTROS SISTEMAS NEUROBIOLÓGICOS.

2.3.1. Comunicación cruzada con serotonina y dopamina.

Es claro que la transmisión de NE no explica completamente la neurobiología de PTSD y cambiando el punto de ajuste de la transmisión de NE no puede explicar completamente la acción antidepresiva y sus efectos, pero existe una evidencia cada vez mayor que demuestra que los cambios plásticos en las áreas límbicas objetivo de la mono-amina

las proyecciones de las neuronas son importantes en el mecanismo de acción de los antidepresivos y por lo tanto de importancia para la neurobiología de PTSD. Parece que los efectos del comportamiento de NE, 5-HT, y la dopamina tienen un traslape considerable tal que los niveles en aumento de cualquiera puede tener efectos antidepresivos y aumentando los niveles sinápticos de más que un sólo neurotransmisor puede ser sinérgico (Thase et al, 2.001). La comunicación cruzada entre las neuronas NE. Dopamina y las neuronas 5-HT y la liberación de dopamina, y la de 5-HT, en las neuronas NE reducen la liberación de NE. Como otro ejemplo el bloqueo de NET puede reducir la absorción de dopamina en la corteza central debido a que NET tiene una gran afinidad por la dopamina (en efecto NET tiene una mayor afinidad por la dopamina que el transportador de la dopamina misma), y los transportadores de la dopamina en cualquier evento se encuentran en niveles bajos en la corteza central sugiriendo que los medicamentos que inhiben NET pueden ser capaces o específicamente efectivos en PTSD afectado el comportamiento de señalización pre-frontal de la dopamina (para revisión, Armsten y Li, 2.005).

2.3.2. Efectos Interactivos con los neuro-esteroides.

La comunicación cruzada entre el sistema de catecolamina y los esteroides puede ser otro mecanismo

novedoso por medio del cual NE y la epinefrina aumentan la sensibilidad de los receptores de gluco-corticoides a la activación de ligand lo cual podría alterar los síntomas de PTSD (Zhu et al., 1.999). El aumento de los efectos de las catecolaminas en la señalización GR puede ser importante en el procesamiento cognitivo y emocional. La ruta de activación de la señalización PI3-K por medio de los receptores beta parece ser responsable de este aumento putativo de la actividad del receptor de gluco-corticoide y nos tienta la conjetura de que los antidepresivos conocidos por su down regulación de los receptores y su influencia en la señalización PI-3K pudiera actuar por medio de la sensibilización del receptor del gluco-corticoide.

2.3.3. Interacción de la norepinefrina con el neuropetido Y.

El neuro-peptido Y (NPY), un 36 amino acido peptido, es uno de los más abundantes y altamente conservados evolucionalmente de los polipéptidos encontrados en el cerebro. Sus más altas concentraciones se encuentran en el LC, hipotálamo, septo, y en el peri-acueducto gris, con moderados niveles en el hipocampo, amígdala y tallo cerebral (Silva et al, 2.005), áreas, que se encuentran implicadas en el surgimiento y en la asignación de valencias emocionales ante los estímulos y los recuerdos. De los subtipos de receptor 5 NPY encontrados en los mamíferos (Y1-Y5), el receptor NPY-Y1 es el que se ha

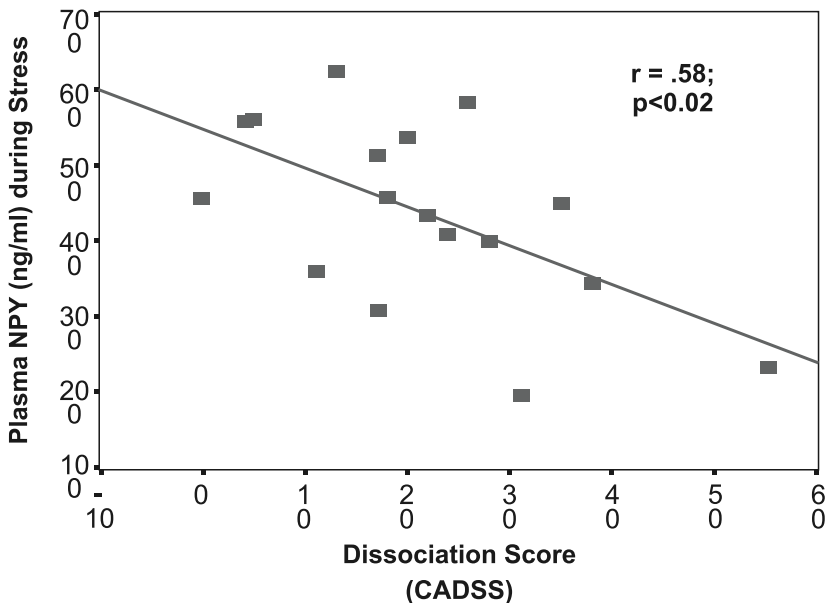
estudiado más de cerca en modelos de estrés y de ansiedad (para revisión Thorsell, 2.008). Se ha demostrado la participación del NPY en la consolidación del miedo, con estudios que demuestran que la administración de NPY afecta la retención de recuerdos traumáticos, reduce la ansiedad durante tareas estresantes, mayor extinción del sobresalto potenciado por el temor (Gutman et al, 2.008), y la expresión del haplotipo dirigido por la expresión de NPY que predice las respuestas cerebrales ante los retos causados por el estrés (Zhou, et al, 2.008). El NPY igualmente media la respuesta ante el estrés crónico, aumentando la expresión del mRNA del NPY de la amígdala. (de Lange et al, 2.008).

Los estudios en humanos del NPY en personas expuestas a un estrés extremo apoyan la idea de que el NPY no solamente confiere una actividad ansiolítica, sino que además puede estar involucrado en la resiliencia ante el estrés. Se ha demostrado, (Morgan et al, 2.000), y ha sido posteriormente replicado por Morgan et al, (Morgan et al, 2.002), que los soldados de las fuerzas especiales quienes se han sometido a programas de entrenamiento sumamente estresantes han tenido unos niveles de NP más elevados y sostenidos que los soldados no miembros de fuerzas especiales durante situaciones de estrés extremo, lo cual ha sido asociado con un mejor desempeño y con una menor disasociación inducida por el estrés (Figura No. 2). En PTSD, los pacientes en relación a los con-

troles saludables no estresados han demostrado unos menores valores de NPY en plasma en la línea base y un franco aumento de NPY inducido por yohimbina sugiriendo una afectada reacción del sistema ante un estresante farmacológico (Rasmusson et al, 2.000). Estos resultados han sido confirmados independientemente por otro grupo que ha reportado que los veteranos expuestos a combate sin PTSD han tenido niveles de NPY mayores, que aquellos veteranos no expuestos a combate, pero comparable a aquellos veteranos expuestos a combate pero con PTSD (Yehuda et al, 2.006^a). Igualmente reportaron que aquellos sin un PTSD pasado sugieren que los niveles de NPY en plasma pueden representar una correlación biológica de resiliencia o de

recuperación de los efectos adversos de la exposición al estrés. Estos datos sugieren que el NPU puede no solamente jugar un rol no específico en la psicobiología de la psico-biología de las respuestas al estrés, sino que además, esta involucrado en mecanismos de resiliencia y PTSD. (Eaton et al, 2.008). y los datos disponibles son consistentes con la función de NPU como un péptido ansiolítico. En conjunto podemos establecer la hipótesis (Fig.3) de que mientras que NE media la lucha y la respuesta al vuelo al estrés, NPY puede tener un rol en suavizar el impacto de NE y puede por lo tanto ser un sistema de interés para el desarrollo de novedosos abordajes de tratamiento en PTSD.

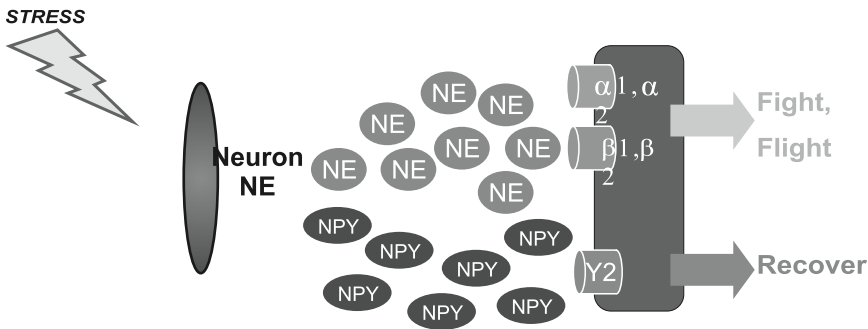
FIGURA 2



Correlación entre los síntomas psicológicos de la disociación en la base los cuales predicen una liberación de NPY significativamente menor

durante el estrés en un grupo de N-25 oficiales de la marina de USA participando en el entrenamiento de supervivencia.

FIGURA 3



Los efectos del sistema nervioso simpático están mediados por medio de la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos de las neuronas del simpático. NOPY y tirosin-hidrolasa probablemente modulan el NPY y o la liberación de norepinefrina (NE) por lo tanto NE parece moderar el vuelo y la respuesta de la lucha durante el estrés ya sea que NPY contribuya a amortizar los efectos de NE durante la respuesta al estrés.

3. EL ROL DE LA SEROTONINA

El sistema cerebral 5-HT, esta involucrado en la regulación del estrés y la ansiedad (Chaouloff, 1.993, 1.995 Harvey et al, 2.004). Varios estudios clínicos han reportado un aumento de la liberación en 5-HT, una mayor actividad neuronal en el núcleo RAF dorsal, y una mayor síntesis de 5-HT y

cambio (turn-over) en la respuesta al estrés (Chaouloff et al, 1.999, Duna, 1.988). Estas alteraciones inducidas por el estrés en la actividad de 5-HT ocurren en múltiples regiones cerebrales, las cuales han sido implicadas en la pato-fisiología de PTSD, incluyendo la amígdala (Mitsuhima et al, 2.006). el estriado ventral (Amato et al, 2.006), y el PFC (Bruening et al, 2.006, Gubert et al, 1.998, Smith et al, 2.006).

Los sistemas 5-HT del cerebro han sido relacionados con la neurobiología del PTSD debido a que la administración de m-clorofenil-piperazina (mCPP), un agonista 5-HT, podrían evocar transitoriamente síntomas de PTSD pero estos efectos no fueron observados cuando se administro mCPP a los pacientes que sufren otros desordenes psiquiátricos (Charney et al,

1.988, Cristal et al, 1.996, Price et al, 1.997). Los síntomas cerebrales 5HT también están implicados en el tratamiento de PTSD. Actualmente hay dos ejemplares de una sola clase de medicamentos, que bloquean la reabsorción de 5-HT, y son los únicos aprobados para tratamiento de PTSD por la FDA. Sin embargo, ante la ausencia de conocimientos sobre la regulación de receptores específicos 5HT en PTSD, es difícil relacionar directamente la eficacia de estos medicamentos con la neurobiología de este desorden. Las neuronas, la glía, y las células endoteliales poseen por lo menos 14 receptores distintos, y el 5-HT está involucrado en “más comportamientos, mecanismos fisiológicos y procesos de enfermedades que cualquier otro neurotransmisor cerebral” (revisado en (Pineyro y Blier, 1.999). Los agentes que mejoran la actividad serotoninérgica tales como los inhibidores de la reabsorción de 5-HT (SSRI's), los cuales bloquean el transportador 5-HT, y son parcialmente efectivos en PTSD (Stein et al, 2.006). La Serotonina, en el desarrollo y en la edad adulta tiene un rol importante en la neuroplasticidad del Sistema Nervioso Central. Los estudios clínicos y preclínicos han estado implicados hasta ahora principalmente en los receptores de la estimulación y en la interacción de 5-HT1A, 5-HT1B, y 5-HT2C en acción antidepressiva - ansiolítica, pero este énfasis puede ser en parte un artefacto relacionado con la disponibilidad de ligands selectivos para estos subtipos de receptores.

3.1. EL RECEPTOR DE 5-HT1A

El receptor de 5-HT1A es un G-Proteína 7 transmembranal acoplado al receptor y se encontró tanto en ubicaciones presynapticas en el núcleo del Rafe y en lugares postsynapticas, y está críticamente involucrado en la regulación de niveles del estado de ánimo y la ansiedad. La estimulación postsynaptic en el hipocampo aumenta la synaptogenesis en animales adultos a través de un factor trófico conocido como S-100B (Whitaker-Azmitia and Azmitia, 1989; Whitaker-Azmitia et al., 1990). Los receptores de 5-HT1A señalan a través de inhibición de Gai de adenylyl cyclasa y por hiperpolarización de la apertura de los canales de K⁺. La densidad y expresión de ARNm de receptores de 5-HT1A aparecen insensibles a reducciones de transmisión de 5-HT asociado con lesiones el rafe o administración de agentes agotadores de 5-HT, PCPA (Frazer and Hensler, 1990; Hensler, 2002; Verge et al., 1986). De igual modo, las elevaciones de transmisión de 5-HT resultantes de la administración crónica de ISRS o inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) no sistemáticamente alteran sistemáticamente la densidad de receptores de 5-HT1A o ARNm en la corteza, hipocampo, amígdala o hipotálamo. (Carli et al., 1996; Spurlock et al., 1994; Welner et al., 1989).

El receptor de 5-HT1A puede contrarrestar los efectos de la activación de los receptores de 5-HT2A.

La activación de los receptores de 5-HT_{1A} ejerce un efecto hiperpolarización en las neuronas corticales considerando que la activación de los receptores de 5-HT_{2A} es depolarizante. La activación de receptores 5-HT_{2A} da resultados en el lanzamiento de glutamato de los aferentes talamocorticales y el aumento en los niveles de glutamato reducen los factores tróficas neuronales, y gliales que, en combinación con efectos directos glucocorticoides, contribuyen a la interrupción de neurogénesis y la muerte incluso neuronal, en regiones del cerebro límbicas y corticales (Hoebel et al., 2007). Por lo tanto, la pérdida de conectividad neuronal puede impedir resiliencia conductual al estrés, dando lugar a características de PTSD (“ helplessness aprendida ”) y alteración del aprendizaje y memoria en modelos animales. Por lo tanto, es tentador especular que una droga diseñada para combinar un agonista 5-HT_{1A} con un antagonista 5-HT_{2A} postsynaptic tendría una acción ansiolítico robusta.

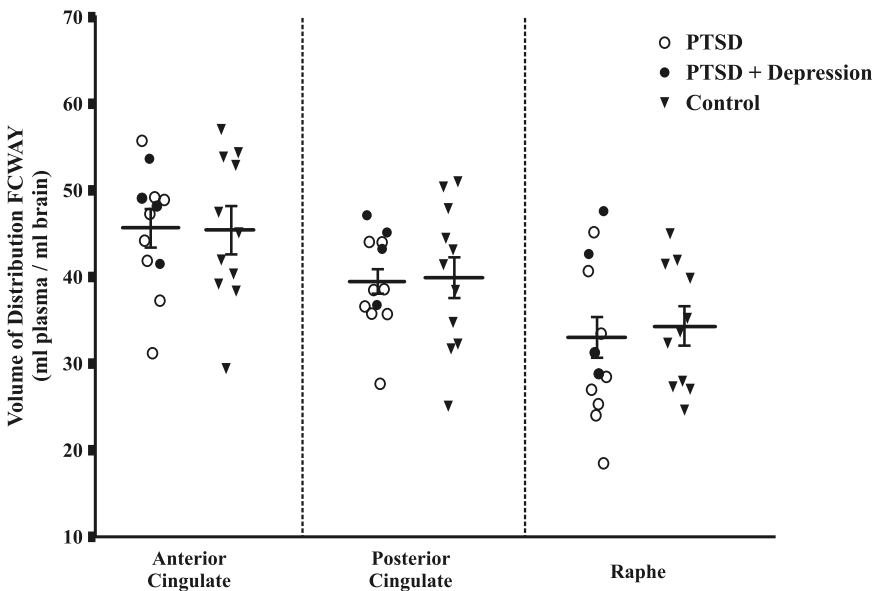
Recientes experimentos eliminatorias (knockout) de los receptores de 5-HT_{1A} indican que el receptor es importante en desarrollo temprano conductas regulados por el afecto. En ratones nulos de 5HT_{1A} tienen aumentado la ansiedad, pero se ‘rescatan ’ a una edad más tarde en knockouts condicionados que no reduce la ansiedad si el receptor estaba ausente en un período temprano del desarrollo crucial (Mayorga et al., 2001). Eliminatorias (Knockouts) de

los receptores de 5HT_{1A}, posiblemente mediante el inhibidor retroalimentador de eliminación, tiene el efecto de reducir la inmovilidad en la prueba de suspensión de cola, simulación de la acción de antidepresivos. Sin embargo, más que el resultado de simplemente aumentar serotonina sináptica, estudios de reto que emplean AMPT han implicado aumento de la función de las catecolaminas en los efectos conductuales antidepresivos análogas de los eliminadores de los receptores de 5-HT_{1A}.

No está claro, sin embargo, si estos modelos animales de ansiedad (Bruening et al., 2006; Groenink et al., 2003a; Groenink et al., 2003b) tienen relevancia en modelos de PTSD, y el papel de los receptores de 5-HT_{1A} en adulto con PTSD no fue estudiado directamente. Los datos son de un estudio de imagenología cerebral relativamente pequeño en que mediante un receptor agonista selectivo de 5-HT_{1A} radioligando y PET, no apoyaron un papel directo de este subtipo de receptores en PTSD (Bonne et al., 2005) (fig. 4.), aunque estos estudios no excluyen la posibilidad que los receptores de 5-HT_{1A} desempeñan un papel importante en el tratamiento de PTSD.

3.2. El receptor de 5-HT_{1B} en un modelo de las respuestas adaptativas y mal-adaptativas al estrés teniendo en cuenta que epistasis entre los componentes pre-sinápticos del sistema transmisor de 5-HT parece ser importante en la regulación del

FIGURA 4

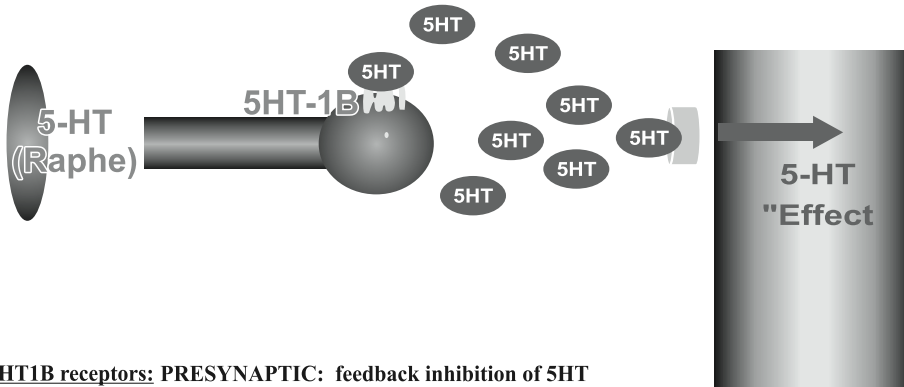


sistema de 5-HT de niveles de 5-HT sinápticas (Stoltenberg, 2005), el receptor de 5-HT_{1B} es un candidato particularmente atractivo para seguir estudiando (Clark y Neumaier, 2001). En estudios de receptores 5-HT_{1B} knockout (KO) (Groenink et al., 2003b) y el enfoque de la transferencia por el gen mediado por el virus (Clark et al., 2002) que provoca una sobre-expresión del receptor 5-HT_{1B}, apoya el concepto que el aumento del tono del autoreceptor 5-HT_{1B} del rafé dorsal, predisponen a los animales a mayor ansiedad (Clark et al., 2002) y alterado reactividad de estrés (Neumaier et al., 2002) por reducir la disponibilidad de 5-HT en campos terminal de la corteza prefrontal. Se cree que la disminución de la receptividad de los receptores 5-HT_{1B} se produce en

respuesta a la estimulación agonista (Janoshazi et al., 2007) y se da como resultado a la mayor disponibilidad de 5-HT sináptica (fig. 5).

Nosotros (Kilpatrick et al., 2007; Ursano et al., 2008) proponemos que el aumento de la disponibilidad sináptica de 5-HT en la amígdala (Mitsushima et al., 2006), y regiones corticales (Bruening et al., 2006; Smith et al., 2006) y las alteraciones de 5-HT mediadas en el lanzamiento de dopamina en el striatum ventral (Amato et al., 2006) en respuesta al trauma es fundamental para evitar el desarrollo de síntoma después de trauma causado en el fenotipo PTSD, y el receptor de 5-HT_{1B} puede desempeñar un papel decisivo en este proceso. Puede ser especulado que las reducciones en los receptores

FIGURA 5



5HT1B receptors: PRESYNAPTIC: feedback inhibition of 5HT
 POSTSYNAPTIC: 5HT efficacy

de 5-HT1B en circuitos corticales-striatal-límbicas o bien predicen respuestas adaptativas al estrés o son una característica persistente de las respuestas de estrés flexibles. Esta hipótesis es apoyada por vincular directamente disturbios en función de receptores de 5-HT1B a los trastornos inducidos por estrés en el desarrollo (Sari, 2004) y también a síntomas característicos de PTSD, es decir, ansiedad, irritabilidad y impulsividad (Clark y Neumaier, 2001).

Por lo tanto, creemos que una función adecuada de los receptores 5-HT1B es un mecanismo crítico que puede impedir el desarrollo del síntoma después de la exposición al trauma mientras que la función de receptores de 5-HT1B comprometidos pueden aumentar el riesgo para desarrollar PTSD después exposición de trauma. Debido a que autoreceptores de 5-HT1B regulan positivamente la captación de 5-HT por transportado-

res de 5-HT, estas proteínas pueden ofrecer la oportunidad de efectos sinérgicos modulando la función serotoninérgica. Por lo tanto, nuestras conclusiones están en línea con los informes recientes que sugieren que los antagonistas de receptores de 5-HT1B pueden aumentar la eficacia de los inhibidores selectivos de recaptación 5-HT (Muraki et al., 2008; Starr et al., 2007) que normalmente se utilizan como primera línea de tratamientos para pacientes con PTSD (Stein et al., 2006).

4. Conclusiones

A pesar del aumento en el conocimiento acerca de la neurobiología de estrés así como las respuestas mal-adaptativas y adaptativa a la exposición al estrés resultante en el fenotipo de PTSD, existe preocupación que existe un enlentecimiento en el desarrollo de tratamientos novedosos verdaderamente innovadores para los pacientes con PTSD.

En el área de PTSD, alguna de estas dificultades se reflejan en la alta tasa de ensayos negativos y que han fallado, relacionados con la parte a la heterogeneidad genética y fenotípica de PTSD, y la falta de marcadores biológicos para orientar el desarrollo de drogas. Los endofenotipos existentes que reducen el síndrome de PTSD a unidades y componentes discretos, en última instancia, fundamentalmente vinculados a la fisiopatología, pueden ayudar a avanzar la investigación. Se necesitan enfoques clínicos y genómicos en subgrupos clínicamente descritos de una forma más precisa. El refinamiento de las herramientas de medición incluyendo imágenes y técnicas diagnósticas pueden conducir la definición de biomarcadores que puede desarrollar mejores medidores para crear consenso el estado de la enfermedad con exactitud y objetividad.

Referencias

- Alim, T.N., Feder, A., Graves, R.E., Wang, Y., Weaver, J., Westphal, M., Alonso, A., Aigbogun, N.U., Smith, B.W., Doucette, J.T., Mellman, T.A., Lawson, W.B., Charney, D.S., 2008. Trauma, resilience, and recovery in a high-risk African-American population. *Am. J. Psychiatry* 165, 1566-1575.
- Amato, J.L., Bankson, M.G., Yamamoto, B.K., 2007. Prior exposure to chronic stress and MDMA potentiates mesoaccumbens dopamine release mediated by the 5-HT(1B) receptor. *Neuropsychopharmacology* 32 (4), 946-954.
- Arnsten, A.F., 1998. The biology of being frazzled. *Science* 280, 1711-1712.
- Arnsten, A.F., Li, B.M., 2005. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol. Psychiatry* 57, 1377-1384.
- Arnsten, A.F., Steere, J.C., Jentsch, D.J., Li, B.M., 1998. Noradrenergic influences on prefrontal cortical cognitive function: opposing actions at postjunctional alpha 1 versus alpha 2-adrenergic receptors. *Adv. Pharmacol.* 42, 764-767.
- Arnsten, A.F., Mathew, R., Ubriani, R., Taylor, J.R., Li, B.M., 1999. Alpha-1 noradrenergic receptor stimulation impairs prefrontal cortical cognitive function. *Biol. Psychiatry* 45, 26-31.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Vol..* American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Avery, R.A., Franowicz, J.S., Studholme, C., van Dyck, C.H., Arnsten, A.F., 2000. The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology* 23, 240-249.
- Bonanno, G.A., Galea, S., Bucciarelli, A., Vlahov, D., 2007. What predicts psychological resilience after disaster? The role of demographics, resources, and life stress. *J. Consult. Clin. Psychol.* 75, 671-682.
- Bonne, O., Bain, E., Neumeister, A., Nugent, A.C., Vythilingam, M.,

- Carson, R.E., Luckenbaugh, D.A., Eckelman, W., Herscovitch, P., Drevets, W.C., Charney, D.S., 2005. No change in serotonin type 1A receptor binding in patients with posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 383-385.
- Boscarino, J.A., 2006. Posttraumatic stress disorder and mortality among U.S. Army veterans 30 years after military service. *Ann. Epidemiol.* 16, 248-256.
- Bremner, J.D., Innis, R.B., Ng, C.K., Staib, L.H., Salomon, R.M., Bronnen, R.A., Duncan, J., Southwick, S.M., Krystal, J.H., Rich, D., Zubal, G., Dey, H., Soufer, R., Charney, D.S., 1997. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 246-254.
- Breslau, N., Kessler, R.C., Chilcoat, H.D., Schultz, L.R., Davis, G.C., Andreski, P., 1998. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 626-632.
- Breslau, N., Chilcoat, H.D., Kessler, R.C., Peterson, E.L., Lucia, V.C., 1999. Vulnerability to assaultive violence: further specification of the sex difference in post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 29, 813-821.
- Breslau, N., Peterson, E.L., Schultz, L.R., 2008. A second look at prior trauma and the posttraumatic stress disorder effects of subsequent trauma: a prospective epidemiological study. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 431-437.
- Brewin, C.R., Andrews, B., Valentine, J.D., 2000. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J. Consult. Clin. Psychol.* 68, 748-766.
- Bruening, S., Oh, E., Hetzenauer, A., Escobar-Alvarez, S., Westphalen, R.I., Hemmings Jr., H.C., Singewald, N., Shippenberg, T., Toth, M., 2006. The anxiety-like phenotype of 5-HT receptor null mice is associated with genetic background-specific perturbations in the prefrontal cortex GABA-glutamate system. *J. Neurochem.* 99, 892-899.
- Carli, M., Afkhami-Dastjerdian, S., Reader, T.A., 1996. [3H]8-OH-DPAT binding and serotonin content in rat cerebral cortex after acute fluoxetine, desipramine, or pargyline. *J. Psychiatry Neurosci.* 21, 114-122.
- Chaouloff, F., 1993. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 18, 1-32.
- Chaouloff, F., Berton, O., Mormede, P., 1999. Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology* 21, 285-325.
- Charney, D.S., Goodman, W.K., Price, L.H., Woods, S.W., Rasmussen, S.A., Heninger, G.R., 1988. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry.* 45, 177-185.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Geddes, J.R., Higgins, J.P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I.M., Mc-

- Guire, H., Tansella, M., Barbui, C., 2009. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373 (9665), 746-758.
- Clark, M.S., Neumaier, J.F., 2001. The 5-HT_{1B} receptor: behavioral implications. *Psychopharmacol. Bull.* 35, 170-185.
- Clark, C.R., McFarlane, A.C., Morris, P., Weber, D.L., Sonkilla, C., Shaw, M., Marcina, J., Tochon-Danguy, H.J., Egan, G.F., 2003. Cerebral function in posttraumatic stress disorder during verbal working memory updating: a positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 53, 474-481.
- Clark, M.S., Sexton, T.J., McClain, M., Root, D., Kohen, R., Neumaier, J.F., 2002. Overexpression of 5-HT_{1B} receptor in dorsal raphe nucleus using herpes simplex virus gene transfer increases anxiety behavior after inescapable stress. *J. Neurosci.* 22, 4550-4562.
- Davidson, J.R., 2004. Remission in post-traumatic stress disorder (PTSD): effects of sertraline as assessed by the Davidson trauma scale, clinical global impressions and the clinician-administered PTSD scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 85-87.
- Davis, L.L., Ward, C., Rasmusson, A., Newell, J.M., Frazier, E., Southwick, S.M., 2008. A placebo-controlled trial of guanfacine for the treatment of posttraumatic stress disorder in veterans. *Psychopharmacol. Bull.* 41, 8-18.
- de Lange, R.P., Wiegant, V.M., Stam, R., 2008. Altered neuropeptide Y and neurokinin messenger RNA expression and receptor binding in stress-sensitized rats. *Brain Res.* 1212, 35-47.
- Dieperink, M., Erbes, C., Leskela, J., Kaloupek, D., Farrer, M.K., Fisher, L., Wolf, E., 2005. Comparison of treatment for post-traumatic stress disorder among three Department of Veterans Affairs medical centers. *Mil. Med.* 170, 305-308.
- Ding, Y.S., Lin, K.S., Logan, J., Benveniste, H., Carter, P., 2005. Comparative evaluation of positron emission tomography radiotracers for imaging the norepinephrine transporter: (S,S) and (R,R) enantiomers of reboxetine analogs ([¹¹C]methylreboxetine, -Cl-[¹¹C]methylreboxetine and [¹⁸F] fluororeboxetine), (R)-[¹¹C]nisoxetine, [¹¹C]oxaprotiline and [¹¹C]lortalamine. *J. Neurochem.* 94, 337-351.
- DuMont, K.A., Widom, C.S., Czaja, S.J., 2007. Predictors of resilience in abused and neglected children grown-up: the role of individual and neighborhood characteristics. *Child Abuse Negl.* 31, 255-274.
- Dunn, A.J., 1988. Changes in plasma and brain tryptophan and brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid after footshock stress. *Life Sci.* 42, 1847-1853.
- Eaton, K., Sallee, F.R., Sah, R., 2007. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr. Top Med. Chem.* 7, 1645-1659.
- Franowicz, J.S., Kessler, L.E., Borja, C.M., Kobilka, B.K., Limbird, L.E., Arnsten, A.F., 2002. Mutation of the alpha_{2A}-adrenoceptor impairs working memory performance and annuls cognitive enhancement by guanfacine. *J. Neurosci.* 22, 8771-8777.

- Frazer, A., Hensler, J.G., 1990. 5-HT_{1A} receptors and 5-HT_{1A}-mediated responses: effect on treatments that modify serotonergic neurotransmission. In: Whitaker-Azmitia, P.M., Peroutka, S.J. (Eds.), *The Neuropharmacology of Serotonin*. Vol. The New York Academy of Sciences, New York, pp. 460-475.
- Galletly, C., Clark, C.R., McFarlane, A.C., Weber, D.L., 2001. Working memory in posttraumatic stress disorder—an event-related potential study. *J. Trauma. Stress* 14, 295-309.
- Gobert, A., Rivet, J.M., Audinot, V., Newman-Tancredi, A., Cistarelli, L., Millan, M.J., 1998. Simultaneous quantification of serotonin, dopamine and norepinephrine levels in single frontal cortex dialysates of freely-moving rats reveals a complex pattern of reciprocal auto- and heteroreceptor-mediated control of release. *Neuroscience* 84, 413-429.
- Griebel, G., 1995. 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol. Ther.* 65, 319-395.
- Groenink, L., Pattij, T., De Jongh, R., Van der Gugten, J., Oosting, R.S., Dirks, A., Olivier, B., 2003a. 5-HT_{1A} receptor knockout mice and mice overexpressing corticotropin-releasing hormone in models of anxiety. *Eur. J. Pharmacol.* 463, 185-197.
- Groenink, L., van Bogaert, M.J., van der Gugten, J., Oosting, R.S., Olivier, B., 2003b. 5-HT_{1A} receptor and 5-HT_{1B} receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms. *Behav. Pharmacol.* 14, 369-383.
- Gutman, A.R., Yang, Y., Ressler, K.J., Davis, M., 2008. The role of neuropeptide Y in the expression and extinction of fear-potentiated startle. *J. Neurosci.* 28, 12682-12690.
- Habecker, B.A., Willison, B.D., Shi, X., Woodward, W.R., 2006. Chronic depolarization stimulates norepinephrine transporter expression via catecholamines. *J. Neurochem.* 97, 1044-1051.
- Harvey, B.H., Naciti, C., Brand, L., Stein, D.J., 2004. Serotonin and stress: protective or malevolent actions in the biobehavioral response to repeated trauma? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1032, 267-272.
- Hensler, J.G., 2002. Differential regulation of 5-HT_{1A} receptor-G protein interactions in brain following chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology* 26, 565-573.
- Hoebel, B.G., Avena, N.M., Rada, P., 2007. Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 617-627.
- Hoge, C.W., Terhakopian, A., Castro, C.A., Messer, S.C., Engel, C.C., 2007. Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans. *Am. J. Psychiatry* 164, 150-153.
- Janoshazi, A., Deraet, M., Callebert, J., Setola, V., Guenther, S., Saubamea, B., Manivet, P., Launay, J.M., Maroteaux, L., 2007. Modified receptor internalization upon coexpression of 5-HT_{1B} receptor and 5-HT_{2B} receptors. *Mol. Pharmacol.* 71, 1463-1474.

- Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., Nelson, C.B., 1995. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 1048-1060.
- Kilpatrick, D.G., Koenen, K.C., Ruggiero, K.J., Acierno, R., Galea, S., Resnick, H.S., Roitzsch, J., Boyle, J., Gelernter, J., 2007. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am. J. Psychiatry* 164, 1693-1699.
- Krystal, J.H., Webb, E., Cooney, N.L., Kranzler, H.R., Southwick, S.W., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1996. Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and yohimbine effects in recently detoxified alcoholics and healthy comparison subjects. *Am. J. Psychiatry* 153, 83-92.
- Kubzansky, L.D., Koenen, K.C., Spiro 3rd, A., Vokonas, P.S., Sparrow, D., 2007. Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the normative aging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 109-116.
- Lee, C.M., Javitch, J.A., Snyder, S.H., 1983. Recognition sites for norepinephrine uptake: regulation by neurotransmitter. *Science* 220, 626-629.
- Li, Q., Brownfield, M.S., Levy, A.D., Battaglia, G., Cabrera, T.M., Van de Kar, L.D., 1994. Attenuation of hormone responses to the 5-HT_{1A} agonist ipsapirone by long-term treatment with fluoxetine, but not desipramine, in male rats. *Biol. Psychiatry* 36, 300-308.
- Li, B.M., Mao, Z.M., Wang, M., Mei, Z.T., 1999. Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Neuropsychopharmacology* 21, 601-610.
- Mao, Z.M., Arnsten, A.F., Li, B.M., 1999. Local infusion of an alpha-1 adrenergic agonist into the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in monkeys. *Biol. Psychiatry* 46, 1259-1265.
- Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., Zimov-Levinson, S., Hen, R., Lucki, I., 2001. Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298, 1101-1107.
- Miner, L.H., Jedema, H.P., Moore, F.W., Blakely, R.D., Grace, A.A., Sesack, S.R., 2006. Chronic stress increases the plasmalemmal distribution of the norepinephrine transporter and the coexpression of tyrosine hydroxylase in norepinephrine axons in the prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 26, 1571-1578.
- Mitsushima, D., Yamada, K., Takase, K., Funabashi, T., Kimura, F., 2006. Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats. *Eur. J. Neurosci.* 24, 3245-3254.
- Morgan 3rd, C.A., Wang, S., Southwick, S.M., Rasmusson, A., Hazlett, G., Hauger, R.L., Charney, D.S., 2000. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biol. Psychiatry* 47, 902-909.

- Morgan 3rd, C.A., Rasmusson, A.M., Wang, S., Hoyt, G., Hauger, R.L., Hazlett, G., 2002. Neuropeptide-Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of previous report. *Biol. Psychiatry* 52, 136-142.
- Muraki, I., Inoue, T., Koyama, T., 2008. Effect of co-administration of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100,635 and selective 5-HT_{1B/1D} receptor antagonist GR 127,935 on anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 586, 171-178.
- Neumaier, J.F., Edwards, E., Plotsky, P.M., 2002. 5-HT(1B) mRNA regulation in two animal models of altered stress reactivity. *Biol. Psychiatry* 51, 902-908.
- Neumeister, A., Charney, D.S., Belfer, I., Geraci, M., Holmes, C., Sharabi, Y., Alim, T., Bonne, O., Luckenbaugh, D.A., Manji, H., Goldman, D., Goldstein, D.S., 2005. Sympathoneural and adrenomedullary functional effects of alpha_{2C}-adrenoreceptor gene polymorphism in healthy humans. *Pharmacogenet. Genomics* 15, 143-149.
- Neylan, T.C., Lenoci, M., Samuelson, K.W., Metzler, T.J., Henn-Haase, C., Hierholzer, R.W., Lindley, S.E., Otte, C., Schoenfeld, F.B., Yessavage, J.A., Marmar, C.R., 2006. No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *Am. J. Psychiatry* 163, 2186-2188.
- Norris, F.H., 1992. Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups. *J. Consult. Clin. Psychol.* 60, 409-418.
- O'Donnell, T., Hegadoren, K.M., Coupland, N.C., 2004. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 50, 273-283.
- Pineyro, G., Blier, P., 1999. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol. Rev.* 51, 533-591.
- Price, L.H., Malison, R.T., McDougle, C.J., McCance-Katz, E.F., Owen, K.R., Heninger, G.R., 1997. Neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Neuropsychopharmacology* 17, 342-350.
- Rasmusson, A.M., Hauger, R.L., Morgan, C.A., Bremner, J.D., Charney, D.S., Southwick, S.M., 2000. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol. Psychiatry* 47, 526-539.
- Rusnak, M., Kvetnansky, R., Jelokova, J., Palkovits, M., 2001. Effect of novel stressors on gene expression of tyrosine hydroxylase and monoamine transporters in brainstem noradrenergic neurons of long-term repeatedly immobilized rats. *Brain. Res.* 899, 20-35.
- Rutter, M., 1985. Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *Br. J. Psychiatry* 147, 598-611.
- Sallinen, J., Haapalinna, A., MacDonald, E., Viitamaa, T., Lahdesmaki, J., Rybnikova, E., Pelto-Huikko, M., Kobilka, B.K., Scheinin, M., 1999. Genetic alteration of the alpha₂-adrenoreceptor subtype c in mice affects the development

- of behavioral despair and stress-induced increases in plasma corticosterone levels. *Mol. Psychiatry* 4, 443-452.
- Sari, Y., 2004. Serotonin 1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 565-582.
- Schnurr, P.P., Hayes, A.F., Lunney, C.A., McFall, M., Uddo, M., 2006. Longitudinal analysis of the relationship between symptoms and quality of life in veterans treated for post-traumatic stress disorder. *J. Consult. Clin. Psychol.* 74, 707-713.
- Schramm, N.L., McDonald, M.P., Limbird, L.E., 2001. The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J. Neurosci.* 21, 4875-4882.
- Shin, L.M., Rauch, S.L., Pitman, R.K., 2006. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1071, 67-79.
- Silva, A.P., Xapelli, S., Grouzmann, E., Cavadas, C., 2005. The putative neuroprotective role of neuropeptide Y in the central nervous system. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 4, 331-347.
- Small, K.M., Forbes, S.L., Rahman, F.F., Bridges, K.M., Liggett, S.B., 2000. A four amino acid deletion polymorphism in the third intracellular loop of the human alpha 2C-adrenergic receptor confers impaired coupling to multiple effectors. *J. Biol. Chem.* 275, 23059-23064.
- Smith, D.G., Davis, R.J., Gehlert, D.R., Nomikos, G.G., 2006. Exposure to predator odor stress increases efflux of frontal cortex acetylcholine and monoamines in mice: comparisons with immobilization stress and reversal by chlordiazepoxide. *Brain Res.* 1114, 24-30.
- Southwick, S.M., Krystal, J.H., Morgan, C.A., Johnson, D., Nagy, L. M., Nicolaou, A., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1993. Abnormal noradrenergic function in post-traumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 266-274.
- Southwick, S.M., Krystal, J.H., Bremner, J.D., Morgan 3rd, C.A., Nicolaou, A.L., Nagy, L.M., Johnson, D.R., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1997. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 749-758.
- Spurlock, G., Buckland, P., O'Donovan, M., McGuffin, P., 1994. Lack of effect of antidepressant drugs on the levels of mRNAs encoding serotonergic receptors, synthetic enzymes and 5HT transporter. *Neuropharmacology* 33, 433-440.
- Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., Briley, M., 2005. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 10, 732-747.
- Starr, K.R., Price, G.W., Watson, J.M., Atkinson, P.J., Arban, R., Melotto, S., Dawson, L.A., Hagan, J.J., Upton, N., Duxon, M.S., 2007. SB-649915-B, a novel 5-HT_{1A/B} auto-receptor antagonist and serotonin reuptake inhibitor, is anxiolytic and displays fast onset activity in the rat high light social interaction test. *Neuropsychopharmacology* 32, 2163-2172.
- Stein, D.J., Ipser, J.C., Seedat, S., 2006. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst. Rev.*

- CD002795.
- Stein, M.B., Walker, J.R., Hazen, A.L., Forde, D.R., 1997. Full and partial posttraumatic stress disorder: findings from a community survey. *Am. J. Psychiatry* 154, 1114-1119.
- Stein, M.B., Walker, J.R., Forde, D.R., 2000. Gender differences in susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Behav. Res. Ther.* 38, 619-628.
- Stein, M.B., Kennedy, C.M., Twamley, E.W., 2002. Neuropsychological function in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 52, 1079-1088.
- Stoltenberg, S.F., 2005. Epistasis among presynaptic serotonergic system components. *Behav. Genet.* 35, 199-209.
- Swann, A.C., Duman, R., Hewitt, L., 1985. Desipramine binding: relationship to central and sympathetic noradrenergic activity. *J. Neurochem.* 44, 611-615.
- Thase, M.E., Entsuah, A.R., Rudolph, R.L., 2001. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Psychiatry* 178, 234-241.
- Thorsell, A., 2008. Central neuropeptide Y in anxiety- and stress-related behavior and in ethanol intake. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1148, 136-140.
- Tiet, Q.Q., Bird, H.R., Davies, M., Hoven, C., Cohen, P., Jensen, P.S., Goodman, S., 1998. Adverse life events and resilience. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 37, 1191-1200.
- Ursano, R.J., Li, H., Zhang, L., Hough, C.J., Fullerton, C.S., Benedek, D.M., Grieger, T.A., Holloway, H.C., 2008. Models of PTSD and traumatic stress: the importance of research "from bedside to bench to bedside". *Prog. Brain Res.* 167, 203-215.
- Vasterling, J.J., Duke, L.M., Brailey, K., Constans, J.I., Allain Jr., A.N., Sutker, P.B., 2002. Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology* 16, 5-14.
- Verge, D., Daval, G., Marcinkiewicz, M., Patey, A., el Mestikawy, S., Gozlan, H., Hamon, M., 1986. Quantitative autoradiography of multiple 5-HT1 receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J. Neurosci.* 6, 3474-3482.
- Weinshenker, D., White, S.S., Javors, M.A., Palmiter, R.D., Szot, P., 2002. Regulation of norepinephrine transporter abundance by catecholamines and desipramine in vivo. *Brain Res.* 946, 239-246.
- Welner, S.A., De Montigny, C., Desroches, J., Desjardins, P., Suranyi-Cadotte, B.E., 1989. Autoradiographic quantification of serotonin1A receptors in rat brain following antidepressant drug treatment. *Synapse.* 4, 347-352.
- Whitaker-Azmitia, P.M., Azmitia, E.C., 1989. Stimulation of astroglial serotonin receptors produces culture media which regulates growth of serotonergic neurons. *Brain Res.* 497, 80-85.
- Whitaker-Azmitia, P.M., Murphy, R., Azmitia, E.C., 1990. Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters

- astroglial morphology. *Brain Res.* 528, 155-158.
- Yehuda, R., Brand, S., Yang, R.K., 2006a. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol. Psychiatry* 59, 660-663.
- Yehuda, R., Flory, J.D., Southwick, S., Charney, D.S., 2006b. Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1071, 379-396.
- Zatzick, D.F., Marmar, C.R., Weiss, D.S., Browner, W.S., Metzler, T.J., Golding, J.M., Stewart, A., Schlenger, W.E., Wells, K.B., 1997. Posttraumatic stress disorder and functioning and quality of life outcomes in a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am. J. Psychiatry.* 154, 1690-1695.
- Zhou, Z., Zhu, G., Hariri, A.R., Enoch, M.A., Scott, D., Sinha, R., Virkkunen, M., Mäh, D.C., Lipsky, R.H., Hu, X.Z., Hodgkinson, C.A., Xu, K., Buzas, B., Yuan, Q., Shen, P.H., Ferrell, R.E., Manuck, S.B., Brown, S.M., Hauger, R.L., Stohler, C.S., Zubieta, J.K., Goldman, D., 2008. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 452, 997-1001.
- Zhu, M.Y., Klimek, V., Dilley, G.E., Haycock, J.W., Stockmeier, C., Overholser, J.C., Meltzer, H.Y., Ordway, G.A., 1999. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol. Psychiatry* 46, 1275-1286.