

A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé

Central nervous system serotonin: from neurobiology and genetics towards pharmacology, psychiatry and neurology

ÖSSZEFOGLALÁS A szervezetben számos helyen és a központi idegrendszerben neurotranszmitterként szinte mindenütt megtalálható a szerotonin, amely minden kétséget kizáróan részt vesz az emberi szervezet alapvető fiziológiai és magatartás szabályozásában, továbbra is igen nagy érdeklődésre tarthat számot. A szerotoninnal kapcsolatos kutatás a farmakológia, neurológia, pszichiátria és több más orvosi terület sikertörténetévé vált. A depresszió, a szorongásos zavarok, a szkizofrénia, a migrén, az irritábilis bél szindróma vagy a hányás terápiáját forradalmasító gyógyszerek jelentős része a szerotonerg ingerületátvitelen keresztül fejti ki terápiás hatását. A közlemény első felében a szerzők egy rövid áttekintést adnak a szerotoninnal kapcsolatos legújabb ismereteinkről, annak lokalizációjáról, az idegpályák anatómiájáról, a receptorairól, a legfontosabb funkciókról és a terápiában alkalmazott gyógyszerekről. A közlemény második részében az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben működött, majd a Semmelweis Egyetemre áttelepült Neurokémiai és Neuropszichofarmakológiai Laboratórium utolsó 10 évének néhány szerotoninnal kapcsolatos kutatási eredménye kerül ismertetésre. Ennek során az idegtudományok és a farmakológia területén végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok kerülnek bemutatásra, nevezetesen a migrénnel, az epilepsziával, a szorongással, a depresszióval, az alvásszabályozással és az ecstasy hatóanyagának, a 3,4-metiléndioximetamfetaminnak (MDMA) morfológiai és funkcionális hatásaival kapcsolatban.

KULCSSZAVAK szerotonin

SUMMARY The widely distributed neurotransmitter serotonin is unquestionably involved in many essential facets of human physiology and behaviour and continues to attract great scientific and public interest. Research related to serotonin became a success story of pharmacology, neurology and psychiatry and other biomedical fields. Several drugs that led to the revolution of the pharmacotherapy of depression, anxiety disorders, schizophrenia, migraine, irritable bowel disease or vomiting act on the serotonergic neurotransmission. The first part of this article gives a short summary of our current knowledge about serotonin, namely anatomy, receptors, functions and drugs used in therapy. In the second part the authors focussed on the results of the last ten year research in selected serotonin-related fields achieved by the Laboratory of Neurochemistry and Experimental Medicine of the previous National Institute of Psychiatry and Neurology and its successor at Semmelweis University. These include preclinical and clinical works in the fields of neurosciences and pharmacology, namely migraine, epilepsy, anxiety, depression, sleep regulation and the morphological and functional effects of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA).

KEY WORDS serotonin

Bevezetés

A szerotonerg rendszerrel kapcsolatos tudományos és klinikai kutatás intenzitásában jó két évtizeddel ezelőtt meredek emelkedés kezdődött. Ezt a jelenleg is tartó felfu-

tást három tényezőre vezethetjük vissza. Ezek sorrendben: 1. a szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) hatását közvetítő receptorok megismerése, vagyis az ismert receptorok számának ugrásszerű növekedése, 2. az 5-HT-nak neuro-

Bagdy György,
Filakovszky János,
Kántor Sándor,
Juhász Gabriella,
Graf Márton,
Jakus Rita,
Gonda Xénia,
Zsombók Terézia,
Ádori Csaba,
Balogh Brigitta,
Kirilly Eszter,
Andó Rómeó Dénes,
Lazáry Judit,
Gyöngyösi Márton,
Benkő Anita,
Molnár Eszter

Semmelweis Egyetem,
Gyógyszerhatástani Intézet
és Semmelweis Egyetem
Farmakológiai és
Farmakoterápiás Intézet

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Bagdy György
1089 Budapest,
Nagyvárad tér 4.
e-mail: bag13638@iif.hu

Köszönetnyilvánítás: A közleményben felsorolt eredmények az alábbi támogatással készültek: Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) 020500, 022256, M27976, T032398, Egészségügyi Minisztérium Tárcaszintű Támogatások (ETT) 023/2000, 058/2003, 460/2006, Európai Unió támogatások: Cellular mechanisms of serotonergic system dysfunction and recovery following ecstasy induced lesion of CNS (QLG3-CT-2002-00809), New molecules in mood disorders: a genomic, neurobiological and systems approach in animal models and human disorder (LSHM-CT-2004-503474).

transzmitter, valamint egyéb idegéletani hatásaival összefüggő, különösen pszichiátriai és neurológiai betegségekben játszott szerepével kapcsolatos új ismereteink, 3. a hatásukat szerotonerg mechanizmus alapján kifejtő gyógyszerek számának növekedése és térhódítása. Új lendületet adott a kutatásnak a receptorok kódoló génjének és jelátviteli mechanizmusának megismerése, amire az alábbiakban részletesebben is kitérünk. Annak ellenére, hogy a szerotonin mind a receptorok változatosságában, mind a lényegi központi idegrendszeri szabályozó folyamatok, mind az ezekre ható gyógyszerek számában megelőzi a katekolaminokat, az orvostudományban a noradrenalinhoz vagy dopaminhoz képest mindmáig alárendelt szerepe van, ami elsősorban történeti okokra vezethető vissza.

A közlemény első fele összefoglalja a szerotoninnal kapcsolatos ismereteinket. A második részben a laboratóriumban az utolsó 10 évben zömmel doktoranduszok által végzett – a szerotoninhoz kapcsolódó – vizsgálatok egy része kerül rövid ismertetésre, melyeknek részleteit a már megvédett doktori értekezések [Semmelweis Egyetem: Filakovszky János 2001 (1), Kántor Sándor 2002 (2), Juhász Gabriella 2003 (3), Graf Márton 2005 (4), Jakus Rita 2005 (5), Gonda Xénia 2007 (6), Zsombók Terézia 2007 (7), Balogh Brigitta 2008 (8), ELTE: Ádori Csaba 2007 (9)], valamint a referencialistában felsorolt közlemények tartalmazzák.

1.1. Az 5-HT lokalizációja, az idegpályák anatómiája

A szerotonin szinte mindenütt megtalálható az emlős-szervezetben. Szintézise l-triptofánból, főleg a gyomor-bél traktus enterokromaffin sejtjeiben és a szerotonerg neuronokban történik. A periférián többek között a vérlemezékben, a hízósejtben, a gyomor-bél traktusban vagy a mellékvese velőállományában is igen nagy mennyiségben van jelen (10). A felnőtt szervezet központi idegrendszeri szerotonerg neuronjai döntően az agytörzsben, zömmel a raphe magokban találhatóak. Az axonok a caudalis raphe magokban található neuronokból kiindulva a gerincvelőhöz, a rostralisan elhelyezkedőkből kiindulók pedig felszálló pályák és diffúz hálózatok formájában többek között egyéb agytörzsi struktúrákhoz, a hypothalamushoz, a limbikus rendszerhez, a hippocampushoz és az agykéreghez futnak, de kisebb-nagyobb sűrűségben az agyban mindenütt kimutathatók. Myelin-hüvelyes és csupasz, valamint varikozitásokkal és szinaptikus terminálisokkal rendelkező szerotonerg axonok egyaránt megtalálhatóak az emlősgagyban, ami az 5-HT volumen transzmisszió jellegű, és gyors, direkt hatásait egyaránt lehetővé teszi. Egyes agyterületeken komplex, azaz különböző raphe magokból származó többszörös szerotonerg beidézésre is fény derült (10-12). Az egyedfejlődés bizonyos szakaszában szerotonerg neuroncsoportokat a hypothalamusban is leírtak, és a szerotonin transzporter számos nem szerotonerg neuronban is expresszálódik, ahol például működését a normál agykérgi struktúra és az ahhoz kötött funkciók kialakulásával hozzák összefüggésbe (13, 14). A neuronokban a szerotonin gyakran neuropeptidekkel (pl. tachikininek, CGRP, enkefalinek, galanin), olykor más

neurotranszmitterekkel (glutamát, aszpartát, GABA) vagy akár NO-szintetázal együtt fordul elő (10). A szerotonerg neuronok negatív visszacsatolással önmaguk aktivitását is szabályozzák, de a legtöbb hatásukat az alább ismertetett receptorokon és mechanizmusokon keresztül az egyéb, nem-szerotonerg neuronokon és nem-neuronális sejteken jelen lévő receptoraikon keresztül fejtik ki.

1.2. Az 5-HT receptorai és azok jelátviteli mechanizmusai

A szerotoninreceptorok családja minimum 14 altípusával a jelenleg ismert legnagyobbak közé tartozik, melyek között metabotrop és ionotrop receptorokat egyaránt találunk (1. táblázat) (15-18). Ezek struktúrája, anatómiai eloszlása és funkciója különböző. Ráadásul az alternatív splicing (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇) és editing (5-HT_{2C}) következtében ennél is sokkal több izoformával találkozhatunk az élő szervezetben. A funkciók, közvetített mechanizmusok szempontjából különösen fontos, hogy mind aktiváló, mind gátló receptorait az emlősszervezet számos különböző típusú és eredetű sejtje expresszálja, így azokat pl. a simaizomtól az endothelsejteken keresztül a KIR-ben általános aktiváló szerepet betöltő glutamaterg, vagy az általános gátló GABAerg neuronokon egyaránt megtaláljuk.

Ezeket a receptorokat 7 nagyobb csoportba vagy osztályba soroljuk, melyek közül az 1., 2., 3. és 5. külön receptor altípusokra osztható, melyet az osztály száma után elhelyezett nagybetűvel jelölünk. Az utóbbi években a törzsfajlás során megjelenő receptorok, valamint a farmakológia és molekuláris szerkezet, valamint a molekuláris biológiai ismereteink között lévő különbségek, ellentmondások néhány esetben az elnevezés változásához vezettek. Így az először rágcsálókban talált és 5-HT_{1B}-nek nevezett receptor humán változatát egy ideig 5-HT_{1Dβ}-nak, az emberben talált 5-HT_{1D} receptort egy ideig 5-HT_{1Dα}-nak nevezték. A humán 5-HT_{1B} receptor Thr335-ja helyett a rágcsálókban Asn-t találunk, ez okozza a markáns farmakológiai különbséget. Ugyanakkor a korábban 5-HT_{1C}-nek nevezett receptort ma a 2. osztályba soroljuk, így neve 5-HT_{2C}-re változott. Különleges szerepük van a raphe magokban található, úgynevezett szomatodendritikus 5-HT_{1A} autoreceptoroknak, melyek az összes központi idegrendszeri szerotonerg pálya aktivitását szabályozni képesek. Ezeket a raphe magok szerotonerg neuronjaiból kiáramló, valamint ugyanezek rövid recurrens axonterminálisaiából felszabaduló szerotonin aktiválja. Emellett szerotoninreceptorokat (pl. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) expresszáló glutamaterg és GABAerg neuronok közvetítésével úgynevezett hosszú feedback loop(ok) működésére is fény derült. Preszinaptikusan helyezkedhetnek el még az 5-HT_{1B} és 5-HT_{1D} receptorok, amelyek, ha a szerotonerg neuronok terminálisain találhatóak, a szerotoninfelszabadulást gátolják. Az összes egyéb 5-HT receptor altípus alapvetően posztzinaptikusan és – gyakran a szinaptikus struktúráktól távol – heteroreceptorként található, sőt a fent említettek (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}) sem a kizárólagos preszinaptikus, autoreceptor elhelyezkedés jellemző. Az

1. táblázat

Szerotonin (5-HT) receptorok és jelátviteli mechanizmusok
A táblázat az endogén mechanizmusokra vonatkozik, nem tartalmazza a kizárólag rekombináns módszerekkel nyert adatokat

OSZTÁLY ÉS ALTÍPUS						
5HT _{1A}	5HT _{2A(2)}	5HT _{3A}	5HT ₄	5HT _{5A}	5HT ₆	5HT ₇
5HT _{1B(1Dβ)}	5HT _{2B(2F)}	5HT _{3B}		5HT _{5B}		
5HT _{1D(1Dα)}	5HT _{2C(1C)}					
5HT _{1E}						
5HT _{1F}						
NAGYCSALÁD, ELSŐDLEGES G-FEHÉRJE ÉS TRANSZDUKCIÓ						
G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	Ligandfüggő ion-csatorna	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt	G-protein-kapcsolt
G _{i/o} ¹	G _{q/11}		G _s	G _{i/o} ? G _s ?	G _s	G _s
AC/PKA ↓, gK ⁺ ↑ ² , gCa ²⁺ ↓ ²	PLC/ Ca ²⁺ / PKC ↑ ⁵ , PLA ₂ /AA ↑ ⁴	Na ⁺ , K ⁺ csatorna	AC/PKA ↑	AC/PKA ↓?	AC/PKA ↑	AC/PKA ↑
EGYÉB G-PROTEIN, JELÁTVITEL ÉS MEDIÁTOR						
G _z ²	G _i ²		G ₁₃			G ₁₂
PLC ↓ ² , PLA ₂ ↑ ²	NOS ↑, gCa ²⁺ ↑ ³ , gK ⁺ ↓ ⁶		RhoA ↑, TTX-insensitive gNa ⁺ ↑, gCation		gK ⁺ ↓	RhoA/ Cdc42 ↑, gK ⁺ ↓, gCation ↑
pERK ↓ ² , pERK ↑ ⁷ , pAkt ↑ ² , gK ⁺ (TWIK-1) ²	pERK (Src és β-arrestin ↑ ⁶ , gNa ⁺ ↓ ⁶ , Na ⁺ -K ⁺ -ATPase (PKC) ↓ ⁸		pERK ↑, gK ⁺ (feszültség- és Ca ²⁺ -függő) ↓, I _h current ↑			pERK ↑, I _h current ↑

Rövidítések: ↑: aktiválás, ↓: gátlás, AA:arachidonsav, AC: adenilát-cikláz, Akt: protein-kinázB, g: csatorna, I_h: hiperpolarizáció aktiválta áram, p: foszforilált, PK: protein-kináz, PL: foszfolipáz, RhoA és Cdc42: kis GTP-ázok, Src: tirozin-kináz típus, TTX: tetrodotoxin
A G-proteintól független mechanizmusok vastag betűvel vannak jelölve.

A receptor-altípusok esetén a zárójelben a korábbi elnevezés található.

¹ 5HT_{1A} esetén autoreceptor: G_i, legtöbb heteroreceptor: G_o

² csak 5HT_{1A} esetén

³ csak 5HT_{2A} esetén

⁴ csak 5HT_{2A} és 5HT_{2B} esetén

⁵ csak 5HT_{2B} és 5HT_{2C} esetén

⁶ csak 5HT_{2A} és 5HT_{2C} esetén

⁷ csak 5HT_{1A} és 5HT_{1B} esetén

⁸ csak 5HT_{2B} esetén

5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorok gyakran más neuronok (pl. dopamin, acetilkolin, GABA, glutamát) terminálisain találhatóak, és gátolják az ott készenlétben álló neurotranszmitter felszabadulását (15, 18, 19).

A hagyományos, jól ismert jelátviteli mechanizmusok mellett nagyon sok érdekes újdonságra derült fény az utóbbi években. Például az 5-HT₆-receptor a Fyn (a nem receptor tirozin-kinázok Src családjának tagja) és a klaszikus Ras-Raf1-MEK (mitogen-activated protein kinase) kaskádon keresztül az ERK (extracellular signal-regulated kinase) aktiválásához vezet. Az 5-HT₄-receptor aktiválása primer kérgi kultúrán az Epac (exchange protein directly activated by cAMP) közvetítésével az α-szeker-

tázok közreműködésével szolubilis APP (amyloid precursor protein) képződését segíti elő, ami neuroprotektív és memóriajavító funkciót eredményezhet Alzheimer-kórban. Számos új ismerettel gazdagodtunk a szerotonin-transzporter (5-HTT, SERT) működését illetően is. A G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCR) a SERT foszforilációját szabályozzák, ezzel fokozzák vagy csökkentik a SERT expresszióját. A SERT pedig nemcsak az 5-HT extracelluláris koncentrációját befolyásolja, hanem a neuronális NO-szintetáz aktivitást is szabályozza (15, 16, 18).

A jelátviteli mechanizmusokban az 1. táblázatban összefoglalt, endogén receptor expressziót mutató sejteken nyert adatok mellett nagyon sok érdekességet leírtak

rekombináns technikák alkalmazásával. Ilyen például, hogy az 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorok heterodimereket képezhetnek, hogy az 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- és 5-HT_{2C}-receptorok G_{i/o}- és G_{12/13}-fehérjékhez is kapcsolódhatnak, sőt a G-fehérjétől független jelátvitelt is indukálhatnak, a foszfolipáz-D aktivitást fokozhatják, aktiválhatják a NOS-t, az ERK foszforilációját, a protein kináz-B aktivitást, és emelhetik a cAMP-koncentrációt. Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy a rekombináns technikával nyert adatokat mindaddig igen óvatosan kell kezelnünk, amíg a természetes rendszerekben nem sikerül megerősíteni őket. Számos bizonyíték van arra, hogy az adott receptor altípus jelátviteli útjai még a különböző agyterületek között is eltérést mutatnak. Erre példa, hogy az 5-HT_{1A}-receptorok a raphe és a hippocampus területén a többi agyterülethez viszonyítva nagyobb arányban kapcsolódnak a G_o- és G₂-fehérjékhez, mint a G₁₃-hoz. Még érdekesebb, hogy a raphe magokban található (preszinaptikus) 5-HT_{1A}-receptorok inkább a GIRK (inwardly rectifying K⁺ channel) mechanizmussal, míg a hippocampusban találhatóak a szokásos módon, adenilát-cikláz gátláson keresztül fejtik ki gátló hatásukat (16-18).

Az 5-HT₁-receptor osztály génjei nem tartalmaznak intronokat. Az intronokban gazdag 5-HT₄-receptor génnek 10C-terminális splice variánsát írták le, de ezek adenilát-cikláz aktivitásra gyakorolt hatásában kevés különbség mutatkozik. Ugyanez vonatkozik az 5-HT₇-receptor gén 4 C-terminális splice variánsára, de ezek az internalizációban már elkülönülnek. Az 5-HT_{2C}-receptorok adenozin-inozin mRNS editálása során 15-20 izoforma alakul ki, amelyek eltérő aminosav-szekvenciával rendelkeznek. Az egyáltalán nem, részlegesen és teljes mértékben editált receptorok egymástól eltérő arányban vannak jelen az agy különböző területein (16-19).

1.3. Az 5-HT funkciói

A periférián a szerotonin például a vérlemezkéből felszabadulva a hemosztázisban játszik szerepet, valamint az erős radioaktivitás, illetve kemoterápiás szerek (pl. ciszplatin) hatására az enterokromaffin sejtekből felszabadulva a bélfalban lévő vagus afferenseket, illetve az area postremát izgatva hányingert, hányást vált ki, de a gyomor-bél traktusban jelen lévő 8 receptor altípusa szinte minden motoros funkciót befolyásol (17, 20). A KIR-ben az 5-HT és összes létező receptorának jelenléte – és utóbbiak jellemző területi eloszlása például a frontális kéregben, hippocampusban, thalamusban, hypothalamusban, amygdalában, striatumban, hátsó szarvban – magyarázatot nyújt arra, hogy szinte minden elképzelhető KIR funkciót befolyásol, szerepet játszik a szervezet belső és külső ingerekre adott válaszában, mint a hangulat, kognitív folyamatok, alvás, fájdalom, motoros funkciók, hormonháztartás (11, 21-23).

A centrális cardiovascularis szabályozást például véve a szív paraszimpatikus szabályozásában az 5-HT_{1A}-, 5-HT₃- és 5-HT₇-receptorok, a szimpatikus aktivitásában az 5-HT_{1A}- és 5-HT₂-receptor altípusok szerepe bizonyított (24-26). Közismert, hogy az LSD hatásában a drog

5-HT_{2A}-receptor-agonista hatása játszik szerepet, ugyanakkor ezen receptor agonistáinak hallucinogén hatása örösi eltérést mutat. Kiderült, hogy a Parkinson-kór kezelésére alkalmazott és mellesleg nem hallucinogén 5-HT_{2A}-receptor-agonista lizurid és a hallucinogén drogok jelátvitel között jelentős különbség mutatkozik. Míg a lizurid csak a G_q-proteint aktiválja, a hallucinogén LSD, psilocybin és mescaline G_{q/11} mellett a G_{i/o}-proteint is (16). A legtöbb klinikai vizsgálat megerősíti az 5-HT és különböző neurológiai, pszichiátriai betegség vagy tünet kapcsolatát. Ilyen például a depresszió, inszomnia, szuicid késztetés, szorongásos kórképek, pánik betegség, Alzheimer-kór, étkezési zavarok, alkoholizmus, gyermekkori ADD (childhood attention deficit disorder), krónikus fájdalom szindróma, migrén, egyes centrális eredetű mozgászavarok (10, 11, 23, 25).

1.4. Szerotonerg hatású gyógyszerek

A hatásukat döntően szerotonerg mechanizmus alapján kifejtő gyógyszerek klinikai használata is gyakorlatilag az utóbbi két évtized eredménye. Legkorábban a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI) terjedtek el, melyek elképesztő térhódítása a depresszióban és az azzal rokon kórképekben mutatott hatékonyságukkal, valamint a hagyományos triciklikus antidepresszánsok mellékhatásaitól való mentességgel magyarázható. A szorongásoldó szerek között a benzodiazepinokkal szemben már régóta fontos alternatívát jelentett a parciális 5-HT_{1A}-receptor agonista buspiron. Mára viszont a szorongásos zavarok többségében elsősorban az SSRI szerek alkalmazását javasolják a pszichiáterek. A már kialakult migrénes roham kezelésében forradalmi változást hoztak az 5-HT_{1B/D}-receptor-agonista triptánok. A roham megelőzésére alkalmaztak az 5-HT₂-receptor-antagonistákat. A citosztatikumok, valamint az ionizáló sugárterhelés által okozott hányás megelőzésében, csillapításában egyedülálló hatásúak az 5-HT₃-receptor-antagonisták, de a szerotonerg hatásmechanizmus az atípusos antipszichotikumok és az antidepresszáns hatású monoaminoxidáz-gátlók esetén is bizonyítottan tekinthető. Az atípusos antipszichotikumok esetén például az 5-HT_{2A}-receptor-antagonista hatás az extrapiramidális mellékhatások kialakulásának gátlásában, valamint az 5-HT_{2C}-receptor-antagonista hatással együtt a negatív tünetekre gyakorolt kedvező hatásban játszik szerepet, a mellékhatásként jelentkező étvágy- és testsúlynövekedés döntően ez utóbbi receptorális hatásnak tudható be. Centrális szerotonerg mechanizmus (fokozott leadás és csökkent reuptake) révén fejtette ki hatását a korábban visszavont fogyasztószer, dexfenfluramin, ugyanezzel a mechanizmussal, de már kisebb szelektivitást mutatva hat a forgalomban lévő sibutramin. Az irritábilis bél szindróma (IBS) kezelésében, akár a hasmenéssel, akár a székrekedéssel járó tünetek esetén az 5-HT₃- és 5-HT₄-receptorokhoz kötődő szerek igen hatékonyak. Ezen felül számos egyéb kórképben vannak szerotonerg hatásmechanizmusú gyógyszerek a fejlesztés különböző fázisában, így pl. demenciákban, alvászavarokban, fájdalomcsillapítóként (16, 18, 20, 26-28).

2. A szerotonerg rendszerrel kapcsolatos saját vizsgálataink

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (OPNI) egyik kutatólaboratóriumában, amit külföldön *Laboratory of Neurochemistry and Experimental Medicine*-ként ismernek, a szerotonerg szabályozás és az ezen a mechanizmuson keresztül ható gyógyszerek vizsgálata volt a fő kutatási téma az utóbbi több mint másfél évtizedben. Az OPNI bezárása után a vizsgálatok a Semeleweis Egyetemen, a Nagyvárad téri Elméleti Tömbbe áttelepült laboratóriumában, részben az egyetemi klinikák bevonásával folynak tovább. A számos különböző témájú preklinikai és klinikai vizsgálatban a legfontosabb közös vonás az, hogy mindegyik szorosan kapcsolódott az Intézet profiljához, a klinikai szempontból is releváns kérdésekhez, akár központi idegrendszeri szabályozásról, akár valamely betegség patomechanizmusáról, akár egy meglévő vagy potenciális új gyógyszer hatásairól legyen szó. Ezek közül a vizsgálatok közül válogatva szeretnénk néhány érdekes eredményt bemutatni. A válogatás fő szempontja az volt, hogy az ismertetésre kerülő vizsgálatok a szerotoninhoz kapcsolódtak, döntően doktoranduszok munkáira épültek, hogy az Európai Unió, a hazai OTKA vagy tárcaszintű vagy egyéb támogatás biztosította a forrást, és végül valamennyi az utóbbi 10 évben, az első szerző MTA Doktori munkájának védését követően készült, és mára folyóiratban vagy könyvfejezet formájában is megjelent. Az alábbiakban a migrén, az epilepszia, a szorongás, a depresszió, az alvás, az ezekre ható gyógyszerek, valamint az ecstasy hatóanyagának, a 3,4-metiléndioxi-metamfetamin (MDMA) hatásaival kapcsolatos vizsgálatokról, eredményeinkről lesz szó. Ebben a közleményben egyáltalán nem törekszünk teljességre.

A vizsgálatok részletes leírását a referenciák között található közleményeink – a terjedelmi korlátok miatt közel sem teljes – listája, valamint a témában megvédett (1-9) és előkészületben levő (Kirilly Eszter, Andó Rómeó, Gyöngyösi Márton, Lazáry Judit) doktori értekezések tartalmazzák.

2.1. Migrén

▶ A NO-donor nitroglicerinnel létrehozott akut és migrénes fejfájás jellemzői

Bár a preklinikai vizsgálatok nagyon sok klinikai relevanciával bíró adatot szolgáltatnak a fájdalom szabályozásával kapcsolatban, a migrén annyira speciális fejfájás, hogy patomechanizmus vagy gyógyszerkipróbálás szempontjából valós, biztos prediktív értékkel bíró állatkísérletes modellel mindmáig nem rendelkezünk. Így például az állatkísérletek során rendkívül hatékonyan bizonyult plazmafahéjé-kiáramlást gátló anyagok a klinikai vizsgálatokban nem bizonyultak hatékonyak. Az állatkísérletes módszerek nem alkalmasak a migrén rizikófaktorainak megállapításaira sem. Ennek hátterében részben az áll, hogy a migrén kialakulásában részt vevő neuropeptidek és neurotranszmitterek termelődésének, felszabadulásának, valamint receptorainak lokalizációja és szabályozása spe-

ciesenként eltérhet. Konkrét különbség van például az ember és a rágcsálók 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptorainak megoszlásában, vagy a cerebrális erek CGRP tartalmú idegrostjainak sűrűségében. A humán vizsgálatokat az nehezíti meg, hogy a betegség lényegét képező fájdalom és a kísérő tünetek rohamszerűen, többnyire kiszámíthatatlan időpontban és ritkán jelentkeznek. Ezért humán migrénmodellek kidolgozására volt szükség. Ma a nitroglicerinnel indukált migrénes roham a legelfogadottabb humán migrénmodell. Ugyanakkor az orvostársadalomban sem köztudott, hogy a nitroglicerinnel és a szívelégtelenség kezelésében máig gyakran alkalmazott egyéb NO-donor nitrátok milyen veszélyt rejtnek a migrénre hajlamos személyekben. A vizsgálat során migrénes és kontrollszemélyek 0,5 mg nitroglicerint kaptak sublingualisan.

Legfontosabb eredmények. A nitroglicerinnel, amennyiben volt hatása, kétféle fejfájást hozott létre, amely a fejfájás kialakulása és tartama szerint időben, jellegében, illetve az érintett személyeket és korábbi diagnózist tekintve eltért. Az azonnali fejfájás enyhe-közepes súlyosságú, nem migrénes jellegű volt, átlagosan 30 percig tartott, majd spontán megszűnt. A migrénes betegek többségében az IHS kritériumoknak megfelelő migrénes roham alakult ki mintegy 4,5 órás latenciával. Ezen személyek közel felében akut fejfájás nem is jelentkezett, tehát a két különböző fejfájás egymástól függetlenül alakult ki (3, 29-32).

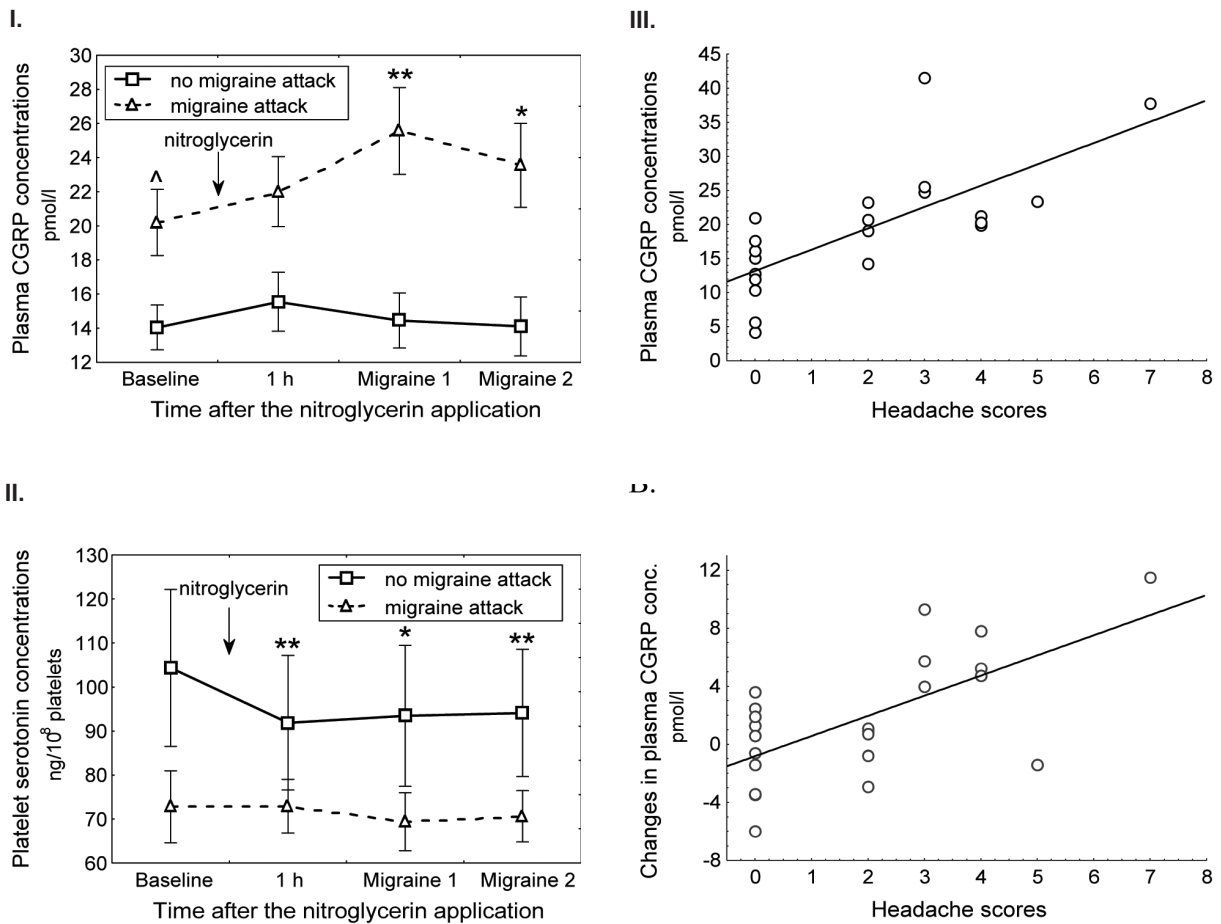
▶ A CGRP felszabadulásának időbeli és mennyiségi összefüggése a migrénes jellegű fejfájással

Bár korábbi preklinikai és klinikai vizsgálatok is arra utaltak, hogy a trigeminális rendszer aktiválása CGRP felszabadulás és a migrénes roham összefügg, nagyon keveset tudunk arról, hogy a migrénes roham és a CGRP felszabadulás időben hogyan viszonyul egymáshoz, azaz a migrénes roham melyik fázisában aktiválódik a trigeminovascularis rendszer. Emellett semmit sem tudunk arról, hogy az azonnali fejfájás együtt jár-e a CGRP-felszabadulással, azaz a modellben a CGRP-felszabadulás mennyire tekinthető jellemzőnek a migrénre.

Eredményeink szerint a CGRP-felszabadulás – időben azt kissé megelőzve – együtt jár a migrénes roham kialakulásával. Az azonnali fejfájás viszont nem jár szignifikáns CGRP-felszabadulással. Azokban a személyekben, akikben a nitroglicerinnel hatására roham nem alakul ki, a CGRP-koncentráció sem emelkedik. A migrénes személyekben már a nitroglicerinnel beadása előtt is emelkedett CGRP-koncentrációt találtunk a nem migrénes személyekhez képest. A migrénes fejfájás mértéke mind a CGRP-koncentráció emelkedésével, mind a csúcskoncentrációval összefügg (*1. ábra*) (3, 30, 32).

▶ A CGRP szerepe a migrénes roham oldására alkalmazott triptánok hatásmechanizmusában

Bár a migrénes roham oldásában forradalmat jelentő, mára széles körben elterjedt triptánok klinikai hatásosságához nem fér kétség, ezen gyógyszerek hatékonysága és a CGRP-felszabadulás alakulása közötti összefüggést korábban nem sikerült kimutatni. Abban a csoportban, ahol sumatriptan orrspray alkalmazása után 60 perccel a fejfájás pontszáma jelentősen csökkent, szignifikáns



1. ábra

A plazma-CGRP-koncentráció (I), és a thrombocyta szerotonin koncentráció (II) alakulása azokban a személyekben, akikben a migrénes jellegű fejfájás kialakult (n=12, szaggatott vonal), illetve akikben nem (folyamatos vonal), valamint a plazma-CGRP-koncentráció csúcskoncentrációjának, illetve változásának összefüggése a fejfájás erősségével a 4. vizsgált időpontban (III) humán migrénmodellben, 0,5 mg sublingualis nitroglycerin után. Az első, alapvérmintát reggel 7 órakor gyűjtöttük, a második mintát egy órával a sublingualis nitroglycerin bevétele után, reggel 9 órakor, a következő két vérminta vétele 60 (migrén 1) és 120 (migrén 2) perccel a migrénes roham kezdete után történt (átlagosan 344 és 404 perccel a nitroglycerin bevétele után). Migrénes rohamot nem produkáló személyektől hasonló időpontban, a nitroglycerin bevitelét követően 5 (migrén 1), ill. 6 órával (migrén 2) vettünk vérmintát. A migrénes rohamot produkáló személyekben a plazma-CGRP-koncentráció eleve magasabb értékről indult, és a roham idején további szignifikáns emelkedés következett be, valamint mind a csúcskoncentrációt, mind az emelkedést tekintve szignifikáns ($p < 0,01$) összefüggést mutatott a migrénes fejfájás erősségével a migrén 2 időpontban. A fejfájás erőssége és a CGRP koncentráció alakulása közötti szoros összefüggést a hatékony rohamellenes szer sumatriptán után is kimutattuk. \wedge : Szignifikáns eltérés a viszonyítási értékek között, $P < 0,05$. Szignifikáns változások nitroglycerin bevétele után a viszonyítási értékhez képest, * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$. [Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. Pain. 2003 Dec; 106(3):461-70. Ref: 30.]

plazma-CGRP-koncentráció csökkenést találtunk, míg a nem reagáló csoportjában ilyen csökkenés nem volt. A CGRP-koncentráció ebben az időpontban, azaz a gyógyszerhatást követően is szignifikáns összefüggést mutatott a fejfájás mértékével, ami azt jelenti, hogy a CGRP minden valószínűség szerint az 5-HT_{1B}- és 5-HT_{1D}-receptor-agonista triptánok hatásmechanizmusának is fontos eleme (3, 32).

▶ **A thrombocyta szerotonin koncentráció és a szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR funkcionális polimorfizmusának összefüggései a migrénnel**
A szerotonerg rendszer közismerten részt vesz a fájdalom szabályozásában, sőt, számos adat utal arra is, hogy a migrén kialakulásában is szerepe van. Bizonyos direkt vagy indirekt agonisták vagy antagonisták a fejfájás létrejöttében (m-CPP, fenfluramin), mások a roham megelőzé-

sében (5-HT₂ antagonisták, mint például a methysergid, pizotifen, cyproheptadin) vagy oldásában (triptánok) játszanak szerepet. Jellemző változásokat írtak le a trombocytá szerotonin koncentrációjában is a migrénes roham elején. Érdekesnek tűnt azt is megvizsgálnunk, hogy a szerotonintranszporter gén 5-HTTLPR funkcionális promóter polimorfizmusa, amely az agyi szerotonin visszavételében és extracelluláris koncentrációjában jelentős interindividuális különbséget okoz, összefüggést mutat-e a migrénnel.

Eredményeink szerint a trombocytá szerotonin koncentráció a migrénes csoportban szignifikánsan alacsonyabb a kontrollcsoportnál, és a szerotonintranszporter gén 5-HTTLPR funkcionális polimorfizmusa is szignifikáns asszociációt mutat a betegséggel. A nitroglicerín hatására rohamot nem mutató csoportban a trombocytá szerotonin koncentrációjában szignifikáns csökkenést találtunk, ami egyáltalán nem következett be a rohamot produkáló csoportjában (1. ábra) (3, 30, 32-34).

► **Az autogén tréning szerepe migrén terápiájában**

A Schultz-féle autogén tréning alkalmazása az egyik nem gyógyszeres lehetősége a migrén kezelésének. Nyolc

hónapos követéses vizsgálatunkban a szervformulával és mozgásterápiával kiegészített autogén tréning hatását vizsgáltuk elsődleges fejfájásban szenvedő betegekben. Eredményeink szerint tenziós, kevert és migrénes fejfájásban egyaránt szignifikáns csökkenés mutatkozott a fejfájás gyakoriságban és a fejfájással összefüggésben szedett gyógyszerek mennyiségében. A válasz mértéke és sebessége azonban a betegek diagnózisa és az alkalmazott gyógyszerek tekintetében jelentősen eltért, a leggyorsabb és legmarkánsabb változás például a tenziós csoport szorongásoldó szedésében mutatkozott, a migrénellenes gyógyszerek szedése, és különösen a migrén gyakorisága jóval lassabban csökkent, ez utóbbi csak több hónap után érte el a szignifikáns értéket (29, 35).

2.2. Epilepszia

Annak ellenére, hogy a szerotonin különböző receptorai az epilepszia kialakulásában és terjedésében részt vevő neurotranszmitterek (pl. glutamát, GABA) neuronjain gyakran megtalálhatóak és számos adat bizonyítja azok működésére gyakorolt hatásukat, a szerotonin-anyagcsere,

2. táblázat

Az endogén szerotonin koncentráció változásának hatása különböző epilepszia állatmodellekben (Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. J Neurochem. 2007 Feb;100(4):857-73. Ref: 41.).

5-HT-KONCENTRÁCIÓ	HATÁS	MODELL	HIVATKOZÁS
SERKENTÉS			
Fluoxetin (norfluoxetin)	rohamok ↓	<i>Bicucullin által indukált (area temptasba és a substantia nigra juttatva) rohamok patkányban</i>	Pendville and Gale, 1993; Pasini et al., 1992, 1996
	PHT, CBZ antikonvulzív hatás ↑	MES egérben	Leander, 1992
	CBZ, PHT, VPA, PB antikonvulzív hatás ↑	MES egérben	Borovicz et al., 2006
	refrakter állapot tartama ↓, rohamküszöb ↑	<i>Teljesen éber macska és patkány</i>	Wada et al., 1993
	hippocampalis roham ↓	<i>Focalis elektromos ingerlés patkányban</i>	Wada et al., 1995
	rohamok ↓	GEPRs	Daily et al., 1992; Statnick et al., 1996; Browning et al., 1997
	túlélési arány és időtartam ↑	Pentylenetetrazole-indukált rohamok egérben	Magyar et al., 2003
	rohamlatencia ↑	Pentylenetetrazole-indukált rohamok egérben	Kecskemeti et al., 2005
Citalopram	↑ THM ^{a,b}	WAG/Rij patkány	Jakus et al., 2003
	rohamok kialakulása és terjedése ↓	<i>Pilocarpine indukált focalis motoros rohamok</i>	Clinckers et al., 2004
GÁTLÁS			
PCPA	atipikus absence rohamok ↓	AY-9944 kezelt patkány	Bercovici et al., 2006

Rövidítések: PHT, phenytoin; CBZ, carbamazepine, MES, maximális electroshock; GEPR, genetikusan epilepsiás rágcslómodell; WAG/Rij, Wistar albino Glaxo patkányok, bred in Rijswijk; THM, tüske-hullám minta, PCPA, *para*-chlorophenylalanine; AY-9944, *trans*-1,4 bis-(2-dichlorobenzylaminomethyl)cyclohexane dihydrochloride. A két eltérő modell jelölése: *fokális* és **generalizált**.

^a 5-HT_{2C} receptor antagonista jelenlétében.

^b gátló neurotranszmisszió fokozása (a GABA-tónus növelése a talamikus relé neuronokon) és a serkentő neurotranszmisszió gátlása (a corticalis aktiváció gátlásán keresztül) alapvető a tüske-hullám minta kialakulásában (lásd a szöveget).

illetve különböző receptorainak változásával, az arra ható gyógyszerek esetleges epilepsziára gyakorolt szerepével kapcsolatban nem alakult ki egységes kép egészen a közelmúltig. Jellemzően a szerotonerg gyógyszereket alkalmazó neurológusok, pszichiáterek és egyéb szakterületek képviselői sem foglalkoztak ezzel a kérdéssel.

Vizsgálataink során több különböző rágszáló epilepsziamodellekben vizsgáltuk a szelektív szerotoninfelvételt gátlók (SSRI antidepresszánsok), valamint különböző

szerotoninreceptor-altípusokra ható gyógyszerek, anyagok hatásait. A hatásmechanizmus tisztázása érdekében a vizsgálatokat több esetben is kiegészítettük más neurotranszmitterek receptoraira ható vegyületek vizsgálatával, illetve ezek kombinációival. Eredményeink szerint az idiopathiás generalizált epilepsziák körébe tartozó abszence epilepszia modellben, a spontán tüske-hullám jelenséget mutató WAG/Rij patkányban, az 5-HT_{1A}-receptorok aktiválása, illetve az 5-HT_{2C}-receptorok gátlása fo-

3. táblázat

Az 5-HT_{2C}-receptor aktiválódásával összefüggő celluláris, elektrofiziológiai és neurokémiai válaszok, valamint az 5-HT_{2C}-receptor serkentésének és gátlásának hatása különböző epilepszia állatmodellekben (Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007 Feb;100(4):857-73. Ref: 41.).

SZINT	VÁLASZ	MECHANIZMUS	ELOSZLÁS/AGYI TERÜLETEK
Celluláris	Foszfolipáz C, Foszfolipáz A ₂ (+)	Posztiszinaptikus	Plexus choroideus, bulbus olfactorius, agykéreg (pl. piriform, cinguláris, praefrontalis kéreg), limbikus rendszer (nucleus accumbens, hippocampus, amygdala), basalis ganglionok (globus pallidus, substantia nigra), valamint alacsony-közepes koncentrációban számos egyéb agyterületen
Elektrofiziológiai	Neuronális depolarizáció	Posztiszinaptikus	
Neurokémiai	NA/dopamin felszabadulás(-)	Posztiszinaptikus	HIVATKOZÁSOK
	GABA felszabadulás (+)	Posztiszinaptikus	
	Glutamát felszabadulás (+)	Posztiszinaptikus	
AGONISTA/ ANTAGONISTA	HATÁS	MODELL	
Receptorhiány	audiogén rohamok ↑	5-HT_{2C} receptor knock out egér	Tecott <i>et al.</i> , 1995
	rohamok miatti spontán halál ↑	5-HT_{2C} receptor knock out egér	Brennan <i>et al.</i> , 1997; Applegate and Tecott, 1998
Serkentés (agonista)			
mCPP (5-HT _{2C,2B})	rohamküszöb ↑	Egér elektrosokk teszt, pentylenetetrazole indukált rohamok patkányban és egérben	Upton <i>et al.</i> , 1998
	THM ↓	WAG/Rij	Jakus <i>et al.</i> , 2003
	túlélési ráta és az időtartam ↑ rohamlátencia ↑	Pentylenetetrazole-indukált rohamok egérben	Kecskemeti <i>et al.</i> , 2005
DOI (5-HT _{2A,B,C})	rohamkialakulás ↑	<i>AM ingerlés</i>	Wada <i>et al.</i> , 1996
TFMPP (5-HT _{1A,B,C} , 5-HT _{2C})	rohamküszöb ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989
	motoros rohamok ↓	<i>Pilocarpine modell TLE-ben</i>	Hernandez <i>et al.</i> , 2002
Gátlás (antagonista)			
Mesulergin (DA)/(5-HT _{2A,C})	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
Ritanserin	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
Ketanserin (5-HT _{2A,B,C})	TFMPP hatása ↓	MES egérben	Hoyer and Middlemiss, 1989; Van Wijngaarden <i>et al.</i> , 1990
SB 206553 (5-HT _{2B,C})	mCPP hatása ↓	Egér elektrosokk teszt, pentylenetetrasol indukált rohamok egérben és patkányban	Upton <i>et al.</i> , 1998
SB 242084 (5-HT _{2C})	mCPP hatása THM-ra ↓	WAG/Rij patkány	Jakus <i>et al.</i> , 2003
SB 242084 (5-HT _{2C})	mCPP hatása ↓	Pentylenetetrazole-indukált rohamok egérben	Riba <i>et al.</i> , see text

Rövidítések: MES, maximális elektrosokk kiváltotta rohamok; WAG/Rij, Wistar albino Glaxo patkány, bred in Rijswijk; THM, tüske-hullám minta; AM, amygdala; TLE, temporális lebeny epilepszia; DOI, 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane; mCPP, meta-chlorophenylpiperazine HCl; SB 242084, 6-chloro-5-methyl-1-[(2-[2-methylpyrid-3-yloxy]pyrid-5-yl)carbamoil]indoline dihydrochloride; TFMPP, 3-trifluoromethylphenylpiperazine monohydrochloride; SB206553, 5-methyl-1-(3-pyridylcarbamoil)-1,2,3,5-tetrahydropyrrlo [2,3-f]indole. A két eltérő modell jelölése: **fokális** és **generalizált**.

kozza, míg az 5-HT_{1A}, valamint az 5-HT₇-receptorok gátlása, illetve az 5-HT_{2C} aktiválása jelentősen csökkenti a spontán tüske hullám aktivitást. Az SSRI antidepresszánsok hatása részben a fenti receptorális hatások eredőjeként jön létre. Az NMDA-receptor-antagonista vegyület szintén radikálisan csökkentette ezt a típusú epilepsziás jelenséget, míg az AMPA-modulátorok és glicin-transzporter-1-gátlók marginális hatást mutattak. Az 5-HT_{1A}- és NMDA-receptorok okozta hatás egymással szorosan összefüggő mechanizmuson keresztül jön létre. Mivel ebben az epilepsziatípusban mind emberben, mind rágcsálókban a tüskehullám-aktivitás nagymértékben függ a vigilanciától, megvizsgáltuk, hogy a fenti hatások ennek következményeként vagy ettől függetlenül alakulnak ki. Eredményeink szerint az 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2C}- és 5-HT₇-, valamint az NMDA-receptorokra gyakorolt hatások függetlenek a vigilanciára gyakorolt hatástól. A pentiléntetrazol által egérben létrehozott görcsöt az 5-HT_{2C}-receptor aktiválása csökkentette. Az endogén agyi szerotoninkoncentráció, valamint az 5-HT_{2C}-receptor-aktivitásnak (KO, agonisták, antagonisták) az epilepsziával való összefüggését foglalja össze a 2. és 3. táblázat. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az extracelluláris szerotoninkoncentráció növelése gátolja, annak csökkenése általában fokozza az epilepsziás jelenséget mind fokális, mind generalizált modellt alkalmazva (2. táblázat), és erre utalnak a szórványos klinikai eredmények is. Az 5-HT eme gátló hatását elsősorban az 5-HT_{2C}-receptorok közvetítik (3. táblázat). Érdemes tehát figyelmet fordítani az epilepsziás betegek szerotonerg rendszert érintő gyógyszeres kezelésére (1, 4, 5, 36-42).

2.3. Szorongás, depresszió

Korábban a különböző szerotoninreceptor altípusok szerepét vizsgáltuk meg a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely, a szimpatikus idegrendszer és egyéb stressz-szenzitív hormonok elválasztásában (CRH, ACTH, β -endorfin, ACTH, kortizol/kortikoszteron, oxitocin, vazopresszin, prolaktin, renin, adrenalin, noradrenalin). Részletesen kitértünk a szabályozás mechanizmusára és szintjére – például a CRH szerepére – ezekben a hatásokban (21, 22, 24, 25, 43-47). Az állatkísérleteket klinikai vizsgálatokkal is kiegészítettük, ahol többek között a nemi különbségekre kerestünk választ (48-49). Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei, valamint az időközben a szorongásos zavarok kezelésében is széles körben alkalmazásra került SSRI szerekkel kapcsolatban felmerült kérdések vezettek az alább ismertetett farmakológiai jellegű, valamint a szerotonintranszporter biológiai pszichológiai-pszichiátriai szerepével kapcsolatos genetikai vizsgálatainkhoz.

▶ Az 5-HT_{2C}-receptorok szerepe a szorongásban és az SSRI szerek akut hatásában

Annak ellenére, hogy az SSRI szereket széles körben alkalmazzák a depresszió és szorongásos zavarok kezelésében, és bizonyos, hogy terápiás hatásuk kialakulásához hetekre van szükség, ezirányú akut hatásokról keveset tu-

dunk. Vizsgálatainkban az SSRI antidepresszáns fluoxetin, sertralín és citalopram, valamint az 5-HT-agonista m-CPP, CRH és kolekisztokinin (CCK-8-szulfát) szorongásra gyakorolt hatásait vizsgáltuk a rácsaló szorongásmodell szociális interakció teszten. A mechanizmusban részt vevő 5-HT-receptorok farmakológiai azonosítására altípus szelektív antagonistákat alkalmaztunk. Eredményeink szerint mindhárom SSRI szorongás jellegű hatást vált ki az akut kezelést követően. Ez a hatás dóziszfüggő, és jellegében a szorongáskeltő anyagokéhoz hasonló. Az altípus szelektív 5-HT_{2C}-receptor-antagonista előkezelés ezt a hatást már igen kis dózisban kivédi. Az altípus szelektív 5-HT_{1A}-receptor-antagonistával történt előkezelés ezt a hatást alig befolyásolja. Az alkalmazott parciális 5-HT_{1A}-receptor-agonista vegyület akut hatása nem utalt a szorongás fokozódására. Az SSRI szerek akut szorongás-fokozó, illetve ahhoz hasonló hatására klinikai vizsgálatok is utalnak (50-53).

▶ A krónikus SSRI kezelés hatása különböző akut szorongáskeltő anyagok hatásaira

Három hetes SSRI (fluoxetin) kezelést követően a fluoxetin akut szorongáskeltő hatása gyakorlatilag megszűnt. A 3 hetes fluoxetin-kezelés után a szorongáskeltő anyagok (CRH, CCK-8) szintén elveszítették szorongást fokozó hatásukat. Ugyanekkor az 5-HT_{1A}-receptor közvetítésével kialakuló válaszok csökkenést mutattak. Következésképpen megállapíthatjuk, hogy az SSRI antidepresszánsokra jellemző akut szorongásra emlékeztető hatás az 5-HT_{2C}-receptor-aktiválás következménye, és ez a hatás a krónikus kezelés során megszűnik. Az SSRI antidepresszánsok krónikus kezelése során az 5-HT_{1A}-receptorok válaszkészsége is csökken. Az akut szorongáskeltő anyagokra adott válasz viszont ezen krónikus kezelés során szintén csökken (2, 4, 50-53).

▶ A szerotonintranszporter gén polimorfizmusainak összefüggései a szorongásossággal, depresszióra való hajlammal, valamint a fenyegető életesemények hangulatra gyakorolt negatív hatásával gén-környezet interakciós vizsgálatokban

A szerotonin különböző sejtkebe történő bejutását, felvételét a szerotonintranszporter molekula végzi. A terápiában széles körben alkalmazott gátlószerei az SSRI antidepresszánsok. Számos adat utal arra is, hogy a szerotonin transzporter szerepet játszik szorongásos és hangulatzavarok hátterében is. Első vizsgálat sorozatunkban a szerotonintranszporter gén promóter leggyakrabban vizsgált funkcionális polimorfizmusának (5-HTTLPR) összefüggését vizsgáltuk szubklinikus depresszióval, affektív temperamentumokkal és szorongással. Mivel régóta ismert jelenség, hogy különböző negatív életeseményekre a populáció egy része depresszióval, míg mások súlyosabb hangulati zavar nélkül reagálnak, és feltételezésünk szerint a környezeti hatásokra adott magatartási válasz az egyén örökletes hajlamától, azaz genetikai vulnerabilitástól is függ, legújabb munkánkban a szerotonintranszporter gén 5 különböző polimorfizmusát, és a súlyos életesemények ezen polimorfizmusokkal együtt mutatott, hangulatra gyakorolt interakciós hatását vizsgáltuk meg nagyszámú,

pszichiátriai szempontból nem válogatott, vegyes, nem klinikai populációban. A vizsgálatokat gén-környezet és gén-gén-környezet analízissel is kiegészítettük.

Eredményeink szerint a pszichiátriai szempontból egészséges populációt vizsgálva az 5-HTTLPR *s* allélt hordozók magasabb pontszámot értek el a csak *l* allélt hordozókhoz képest a Spielberger-féle állapotszorongásban, a Zung Depresszió skálán (ZDS) és a TEMPS-A skála alapján mért depresszív, ciklotim, irritábilis és szorongó temperamentumokban. Gén-környezet interakciós vizsgálatunk során a jóval nagyobb, vegyes populációban kapott eredményeink szerint a súlyos életesemények szignifikáns összefüggést mutatnak a ZDS pontszámmal, valamint a ZDS pontszám varianciájának 2,4%-át magyarázzák meg. A szerotonintranszporter gén promoter polimorfizmusa önmagában a ZDS 1%-át magyarázza szintén szignifikáns mértékben. A génnek ez a szakasza befolyásolja azt is, hogy a súlyos életesemények kinek a hangulatára hatnak, ezt fejezi ki a szignifikáns 5-HTTLPRxTLE interakció, ebben az esetben a megmagyarázott hányad 4%. Ha a gén középső részének rs140700 polimorfizmusát is figyelembe vesszük az előzőekkel együtt, az 5-HTTLPRxrs140700xTLE gén-gén-környezet interakció már a ZDS pontszám 6%-át magyarázza (2. ábra). Eredményeink egyrészt megerősítik a korábbi, szignifikáns gén-környezet interakcióra vonatkozó eredményeket, másrészt felhívják a figyelmet arra, hogy a szerotonintranszporter génben a középső régió eltérése szintén jelentős hatást gyakorol az életeseményeknek a depressziós hangulat kialakulásában játszott szerepére (6, 54-57).

2.4. Alvás

► A különböző szerotoninreceptorok szerepe az alvás, a napszaki ritmus és kognitív funkciók szabályozásában

A szerotonin az alvás-ébredés és a circadian ritmusok szabályozásában kulcsszerepet játszik. Alvó állapotban a szerotonerg neuronok aktivitásának kismértékű változása is jelentős eltérést okoz a vigilanciában. A szerotonerg tónus fokozása a REM alvás, illetve a lassú hullámú alvás felől az ébredés felé tolja el a vigilanciát. Vizsgálataink a szerotoninnal az alvás és a kognitív funkciókkal össze-

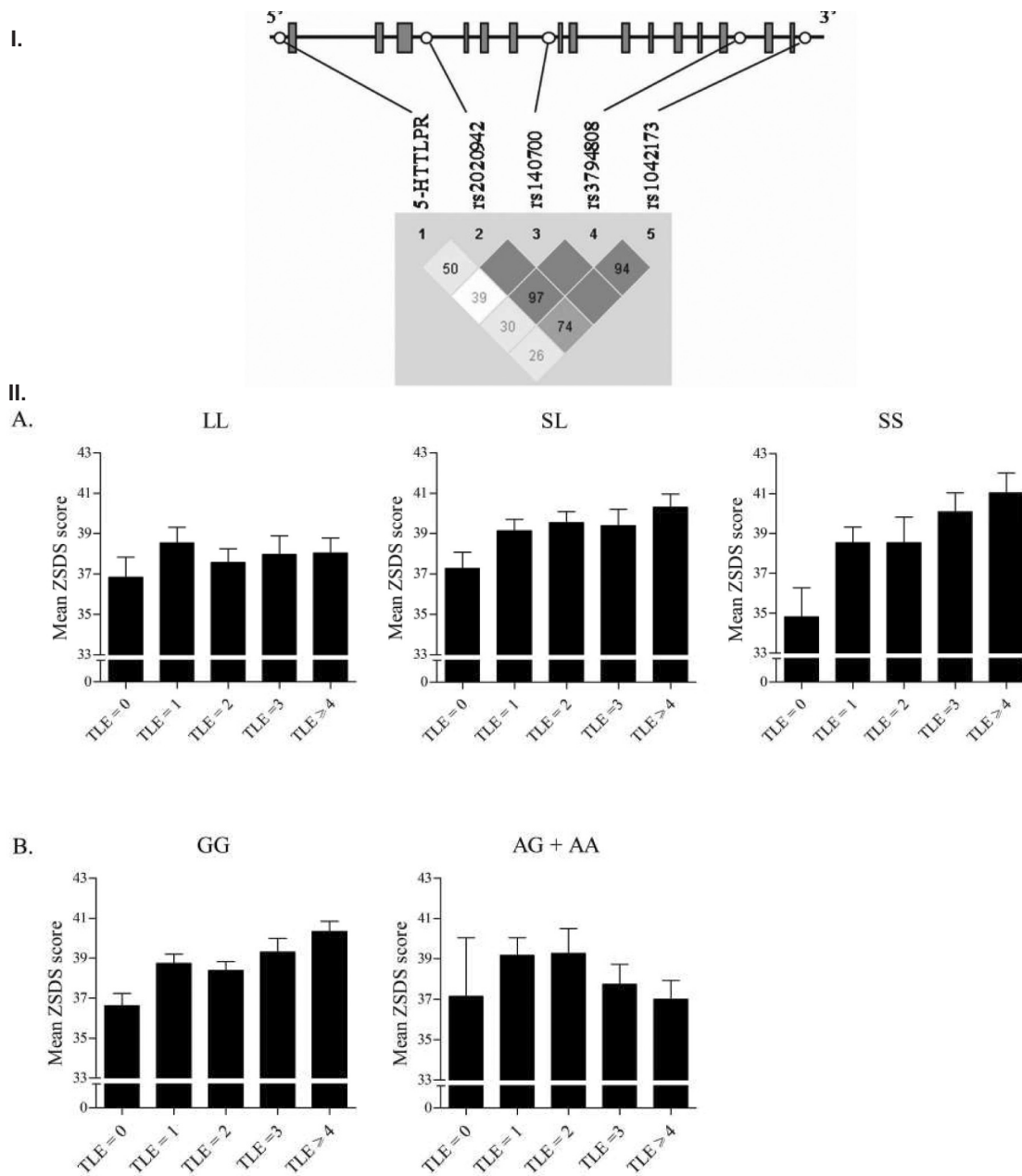
függést mutató ébredési theta-frekvencia tartomány teljesítménysűrűség szabályozására kifejtett hatására, illetve a különböző receptor altípusok azonosítására irányultak. Eredményeink szerint az 5-HT_{1A}- és 5-HT_{1B}-receptor altípusok aktiválása elsősorban a REM aktivitás gátlását, az 5-HT_{2A}-receptor altípus aktiválása inkább a lassú hullámú alvás gátlását váltja ki. Az 5-HT_{2A}-receptor-antagonistáival sikerült kimutatnunk, hogy a szerotonerg rendszer ezen altípuson keresztül a lassú hullámú alvást tónusos gátlás alatt tartja. A gátlás mértéke a különböző napszakokban jelentősen eltér, az alvás kezdetén az antagonisták hatására szignifikáns növekedés következik be a lassú hullámú, csökkenés a REM alvásban. Az 5-HT_{2A}-receptor szerepe, jelentősége ezen a receptorosztályon belül mindenképpen a kiemelkedő (3. ábra). Az 5-HT_{2B} receptorok viszont aktivitásukkal a lassú hullámú alvást tónusosan fokozzák, gátlásuk az éber állapot növekedéséhez vezet. Az 5-HT_{2C}-receptorok szerepe az alvás-ébredés szabályozásában nem jelentős. Az ébredési theta-frekvenciát az 5-HT_{2B}-receptorok közvetítésével a szerotonerg rendszer folyamatosan aktiválja, 5-HT_{2C}-receptorokon keresztül pedig gátolja (4. ábra), azaz a kognitív funkciókat az előbbi antagonistái csökkentik, az utóbbi pedig fokozzák (1, 2, 28, 58-61).

2.5. MDMA (ecstasy)

Az ecstasy a cannabis után a leggyakrabban használt drog a legtöbb európai országban, így hazánkban is. Ismert, hogy használata a szerotonerg neuronok axonjainak tartós károsodásához vezethet, különösen a genetikai vulnerabilitás és bizonyos környezeti faktorok együttállása esetén (62). A károsodás mértékére, mechanizmusára és különösen a morfológiai és funkcionális regeneráció jellemzésére azonban mindmáig csak szórványos adatokat találunk a szakirodalomban. Állatkísérletes vizsgálataink során a lassan metabolizáló, és általa a káros hatásoknak jobban kitett európai (kaukázusi) populációt modellező Dark-Agouti patkányokon végeztünk morfológiai, alvás és magatartás vizsgálatokat az ecstasy hatóanyagával, a 3,4-metiléndioximetamfetammal, az MDMA-val.

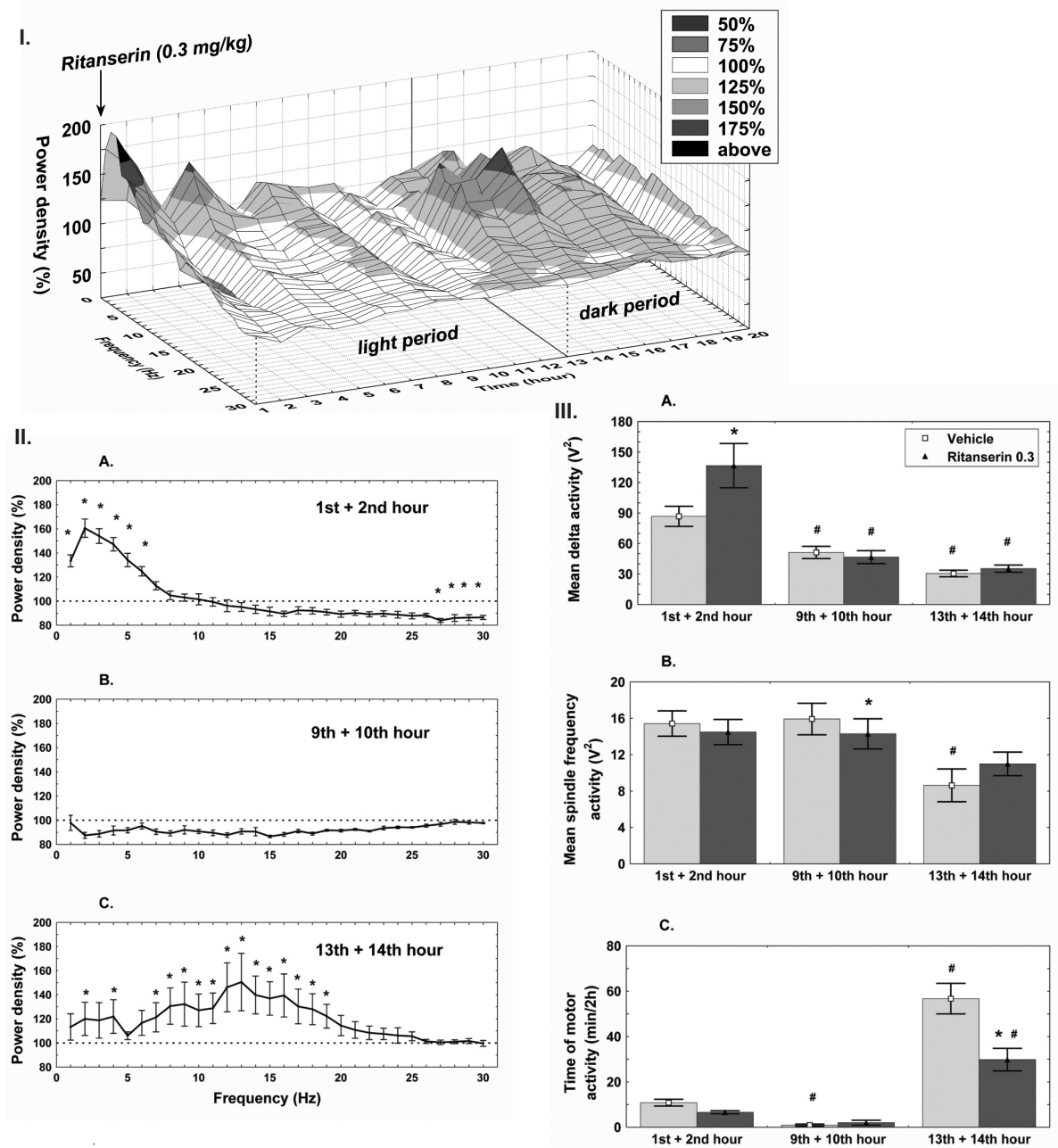
2. ábra

A szerotonintranszporter gén (SLC6A4) polimorfizmusainak és a súlyos életeseményeknek (TLE) az összefüggése a depresszióra való hajlammal. I: A szerotonintranszporter gén genotipizált polimorfizmusainak elhelyezkedése és linkage disequilibrium térképe. II: Az 5-HTTLPR LL, SL és SS hordozók (A), illetve az rs140700 polimorfizmus GG és AG+GG hordozók (B) esetén a súlyos életesemények számának összefüggése a Zung Depresszió Skála pontszámmal. A táblázatok az 5-HTTLPR és a súlyos életesemények, illetve ezek, valamint a gén középső szakaszában található rs140700 interakciói által a Zung Depresszió Skála pontszámának varianciájában megmagyarázott hányadot (Adj. R²) adják meg a különböző gén x környezet, illetve gén x gén x környezet interakciókban. A II. ábrából és az I. táblázatból jól látható, hogy a súlyos életesemények és az 5-HTTLPR polimorfizmus hatása önmagában is szignifikáns, de amint azt a II. táblázatból láthatjuk, az interakciós hatások erősebbek, különösen az 5-HTTLPR x rs140700 x TLE által meghatározott gén x gén x környezet interakció jelentős, itt a Zung Depresszió Skála pontszámának varianciájában megmagyarázott hányad 5,9%. A depresszióra való hajlam kialakulásában tehát a súlyos életesemények hatása genetikai különbségeket mutat, és ebben a szerotonin transzporter gén legalább 2 régiója szerepet játszik. [Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, et al. Biol Psychiatry. 2008 Sep 15; 64(6):498-504. Ref: 57.]



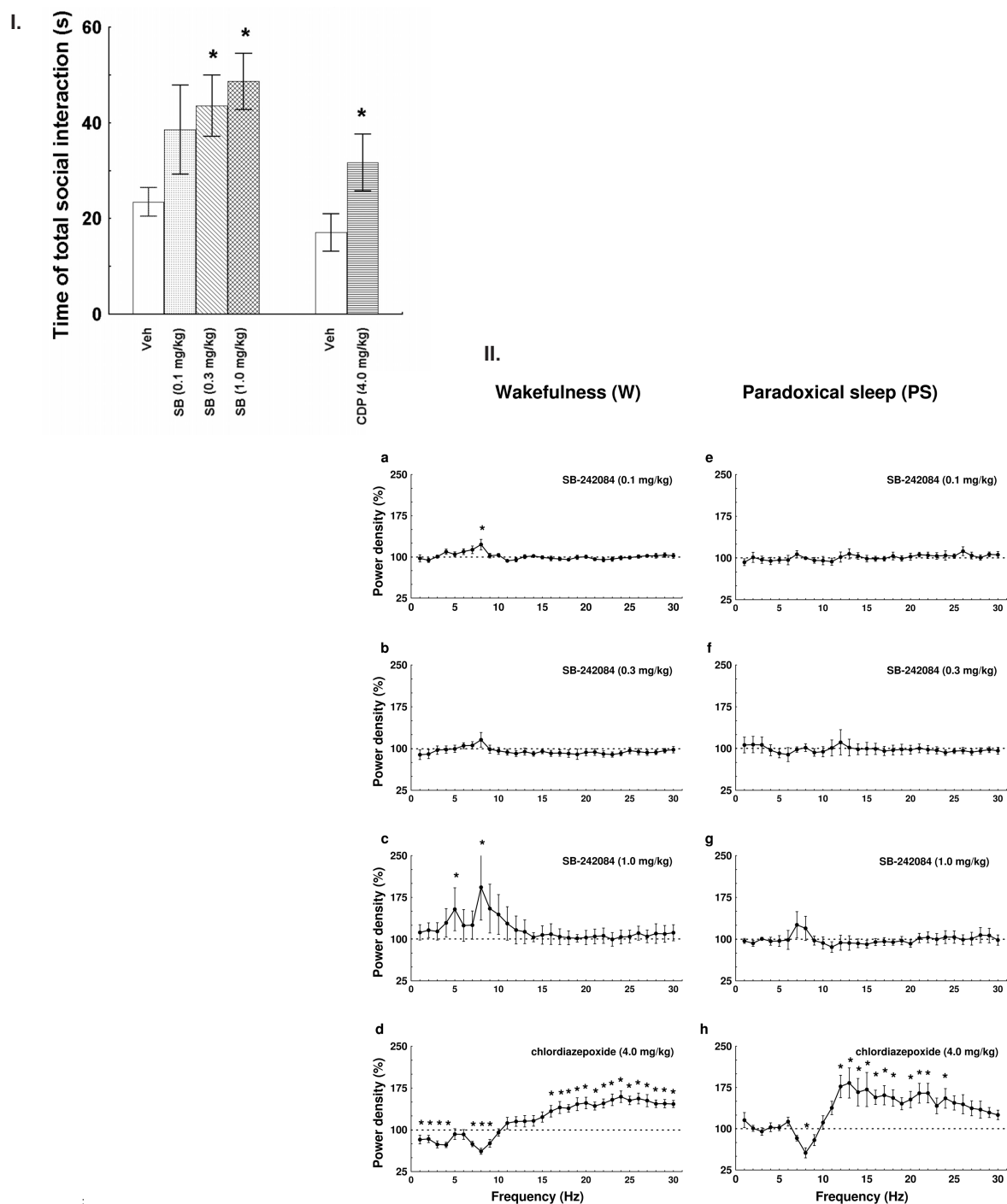
I. TÁBLÁZAT	Genotípus	n	ZSDS (Átlag ± S.E)	p-érték	Adj. R ²
5-HTTLPR	LL	188	37,89 ± 0,35	0,0056*	0,012
	SL	277	39,25 ± 0,31		
	SS	102	38,76 ± 0,51		
TLE	0	79	36,67 ± 0,58	0,0001	0,024
	1	130	38,80 ± 0,40		
	2	121	38,57 ± 0,41		
	3	85	39,05 ± 0,57		
	≥4	152	39,63 ± 0,43		

II. TÁBLÁZAT	B	SE	t	p-érték	Adj. R ²
5-HTTLPR x TLE	0,602	0,213	2,824	0,0049	0,042
rs140700 x TLE	-1,227	0,419	-2,927	0,0036	0,040
5-HTTLPR x rs140700	2,635	1,172	2,249	0,0249	0,019
5-HTTLPR x rs140700 x TLE	0,556	0,158	3,512	0,0005	0,059



3. ábra

Az 5-HT_{2A/2B/2C}-receptor-antagonista ritanserin (0,3 mg/kg ip.) hatása az EEG-spektrumra, alvás-ébredési paraméterekre és a motoros aktivitásra szabadon mozgó patkányokban (n=6). Az I. ábrán a kvantitatív EEG (relatív teljesítmény sűrűség) adatok a frekvencia (0-30 Hz) és az idő (0-20 óra) függvényében láthatóak. A diagram pontjai a ritanserin-kezelés és a kontroll különbségének a kontroll csoporthoz viszonyított százalékos eltérést mutatják. Az alatta bal oldalon látható II. ábra a teljesítménysűrűséget a nap három jellemző időszakában, a teljes frekvenciatartományban mutatja. Az 1-2. óra közvetlen az elalvás utáni, a 9-10.óra passzív fázis még stabil, de végéhez közeledő időszakát, a 13-14. óra pedig már az aktív fázis, a kezdeti ébredés idejét jellemzi. Jól látszik, hogy az 1-2. órában a ritanserin kezelés hatására a lassú hullámú alvásra jellemző alacsony frekvenciájú delta tartomány teljesítménysűrűsége növekszik, a 9-10. órában a teljesítménysűrűsége gyakorolt hatás nem szignifikáns, a 13-14. órában pedig a középső frekvencia tartományokban látunk emelkedést. A III. ábrán a ritanserin delta- és orsó tartományú EEG-aktivitásra, valamint a motoros aktivitásra gyakorolt hatását láthatjuk a fenti 3 kétórás időszakban. Egyúttal leolvashatjuk ezen aktivitások napszaki változásait is mind a kontroll (vehicle), mind a ritanserinrel kezelt csoport esetén. Az ábrák értelmezéséhez fontos megjegyezni, hogy a ritanserin rendkívül lassan kiürülő, hatását sokáig fenntartó antagonisták (t_{1/2}>36 óra).*: a ritanserin kezelés szignifikáns eltérése a kontrollhoz képest, p < 0,01; #: szignifikáns változás az 1. és 2. óra értékeihez képest az adott kezeléshez viszonyítva, p < 0,01. [Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Brain Res. 2002 Jul 5; 943(1):105-11. Ref: 61.]



4. ábra

Az altípusselektív 5-HT_{2C} receptor antagonistá SB-242084 (0,1, 0,3 vagy 1,0 mg/kg ip.) és a benzodiazepin klórdiazepoxid (4,0 mg/kg ip.) szorongásoldó (I) és ébrenléti (II a-d), valamint REM alvás (paradoxical sleep) alatti (II e-h) teljesítménysűrűsége a teljes frekvenciatartományban szabadon mozgó patkányban mérve. Annak ellenére, hogy a szorongásoldó (a szociális interakció teszten a szociális magatartást fokozó) hatásuk szinte azonos, az ébrenléti (hippocampalis) theta-aktivitásra gyakorolt hatásuk pont ellenkező. A benzodiazepin klórdiazepoxid esetén ez a csökkenés az anyag szedatív hatásával hozható összefüggésbe. Az SB-242084 viszont a klórdiazepoxiddal ellentétben fokozza az aktivitást és a kognitív funkciót. Az eredmények arra utalnak, hogy az 5-HT_{2C}-receptor antagonistá vegyületek a benzodiazepinekétől eltérő, annál jóval kedvezőbb, a jelenleg használtakhoz képest új típusú szorongásoldó hatással rendelkeznek. *: a hatóanyaggal kezelt csoportra vonatkozó érték szignifikáns eltérése a kontroll (vehicle) csoporthoz képest, $p < 0,05$. [Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2005 Nov; 315(2):921-30. Ref: 60.]

► **Morfológiai módszerekkel kimutatott elváltozások Dark-Agouti patkányokon az ecstasy hatóanyag MDMA-val történt kezelés hatására**

MDMA-okozta szerotonerg neuronkárosodás vizsgálata kvalitatív és kvantitatív anatómiai/morfológiai módszerekkel lehetséges. Ez irányú tanulmányaink során különböző fehérjék lokalizációját, illetve expresszióját vizsgáltuk döntően immunhisztokémiai, kisebb részben Western blotting és in situ hibridizációs módszerekkel. Vizsgálatainkat az MDMA több dózisa esetén, a kezelés után számos időpontban, igen sok agyterületen végeztük.

A triptofán-hidroxiláz (TryOH) a szerotonin szintézisében főszerepet játszó enzim. Elsősorban a szerotonerg sejtestekben koncentrálódik, de jelen van a szerotonerg sejtek axonjaiban és dendritjeiben is; eloszlása ultrastrukturális vizsgálatok alapján citoplazmatikus. A szerotonin-transzporter a sejtekből kiürült szerotonin szelektív visszavételét végző sejtmembránfehérje, a szerotonerg idegsejtek szintén minden régiójában előfordul. E két fehérje immunhisztokémiai festésével láthatóvá tehető a teljes szerotonerg axonarborizáció. Denzitásuk csökkenése a fehérjék expressziójának csökkenésére és a szerotonerg rendszer funkcionális zavarára, sérülésére utal.

Eredményeink szerint már három nappal a kezelés után a TryOH és a szerotonintranszporter-denzitás dózisfüggő csökkenést mutat többek között a neocortexben, a hippocampusban, striatumban, septumban. A csökkenés mértéke a 15 mg/kg-os dózis után a legtöbb agyterületen 20–50% között található (5. ábra). A denzitás három hét után még semmi növekedést nem mutat, ám fél év elmúltával a rendkívül vulnerábilisnak mutató hippocampus kivételével a denzitás a legtöbb agyterületen a kontrollszintre áll vissza (7. ábra). A csökkenése a gerincvelőben is kimutatható a cervicalis, thoracalis és lumbalis szegmensekben, elsősorban a hátsó szarvban, de kisebb mértékben a mellő szarvban, marginális zónában, központi szürkeállományban és a thoracalis szegmensben az intermediolateralis oszlopban is.

A SERT-denzitás csökkenésével ellentétben a transzporter mRNS expresszió átmeneti emelkedést mutat mind a dorsalis-medialis raphe magvakban, mind a döntően a gerinvelő felé projiciáló raphe magcsoportban. Három hét múlva azonban a transzporter mRNS is szignifikánsan csökken a kontrollértékhez képest (7. ábra).

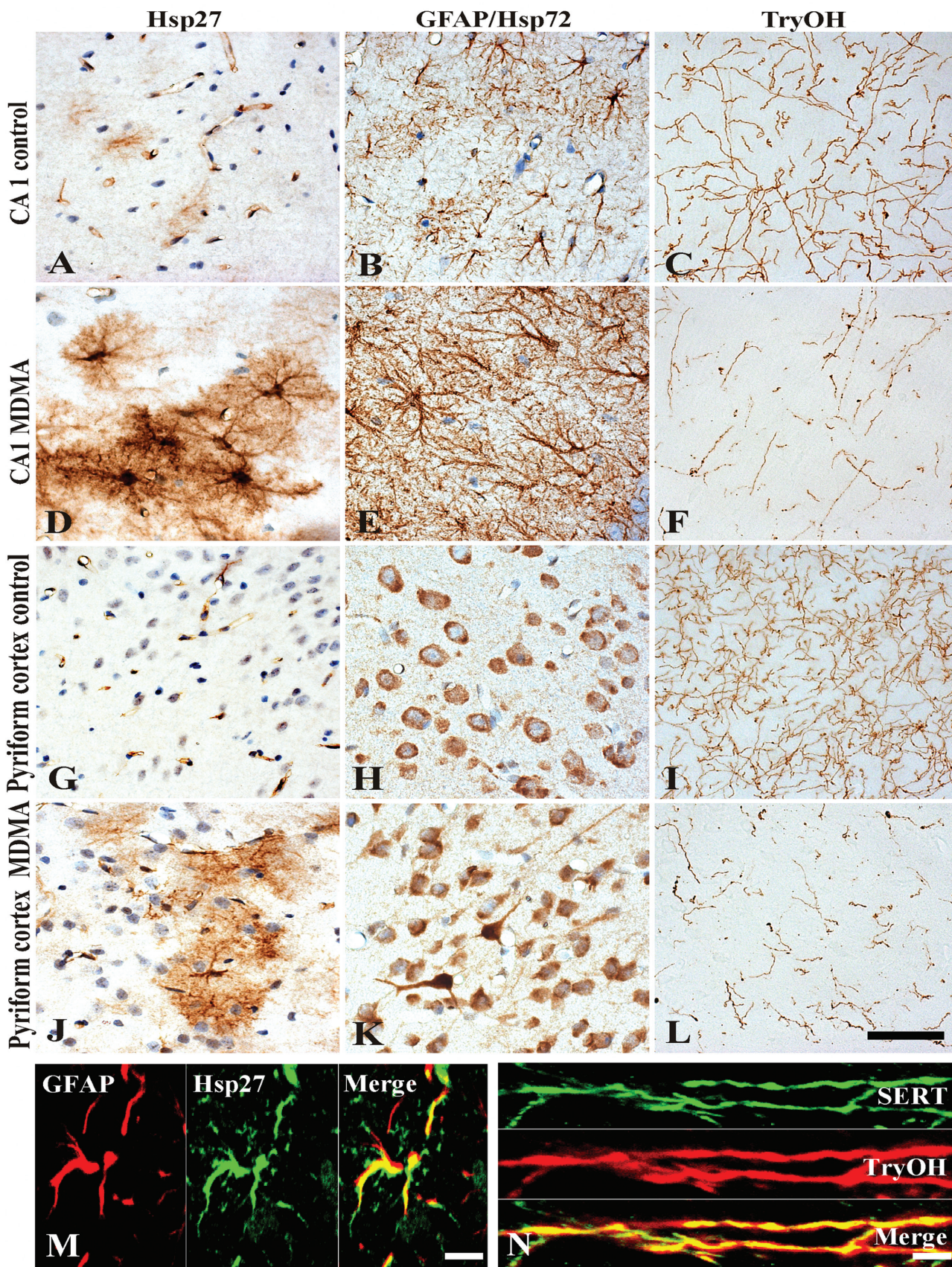
Az immunmarkerekkel megjelenített szerotonerg axonokon három nappal a kezelés után duzzadt, aberráns varikozitások figyelhetők meg. Ugyanakkor a gyors axonális transzportrendszer teljes összeomlása, axotómia nem valószínűsíthető, ugyanis erre utaló axonális amyloid precursor protein (APP) akkumulációt nem tudtunk kimutatni. Három nappal az MDMA-kezelés után számos kérgi agyterületen, dózisfüggő módon, szignifikánsan nő a Hsp27 molekuláris chaperon expressziója, döntően a protoplazmás asztrocitákban. A vulnerábilis hippocampusban ez a hatás még hét nap után is szignifikáns (5., 6. ábra). Az agyban erőteljesen indukálható Hsp27 gliális expresszió fokozódása feltételezhetőleg válasz a MDMA kezelés során kialakuló hyperthermiára, lokális agyi hypoxiára, illetve hyperglycaemiára. A hippocampusban három nappal a kezelés után az asztrocita citoskeletális protein GFAP (gliális fibrilláris savas fehérje) denzitása is nő, vagyis asztrocitális hypertrophia (és ezzel párhuzamosan hyperplasia) figyelhető meg. Az indukálható Hsp72 molekuláris chaperon expressziófokozódását is leírtuk nem szerotonerg kérgi neuronokban (5., 6. ábra) (9, 63-65).

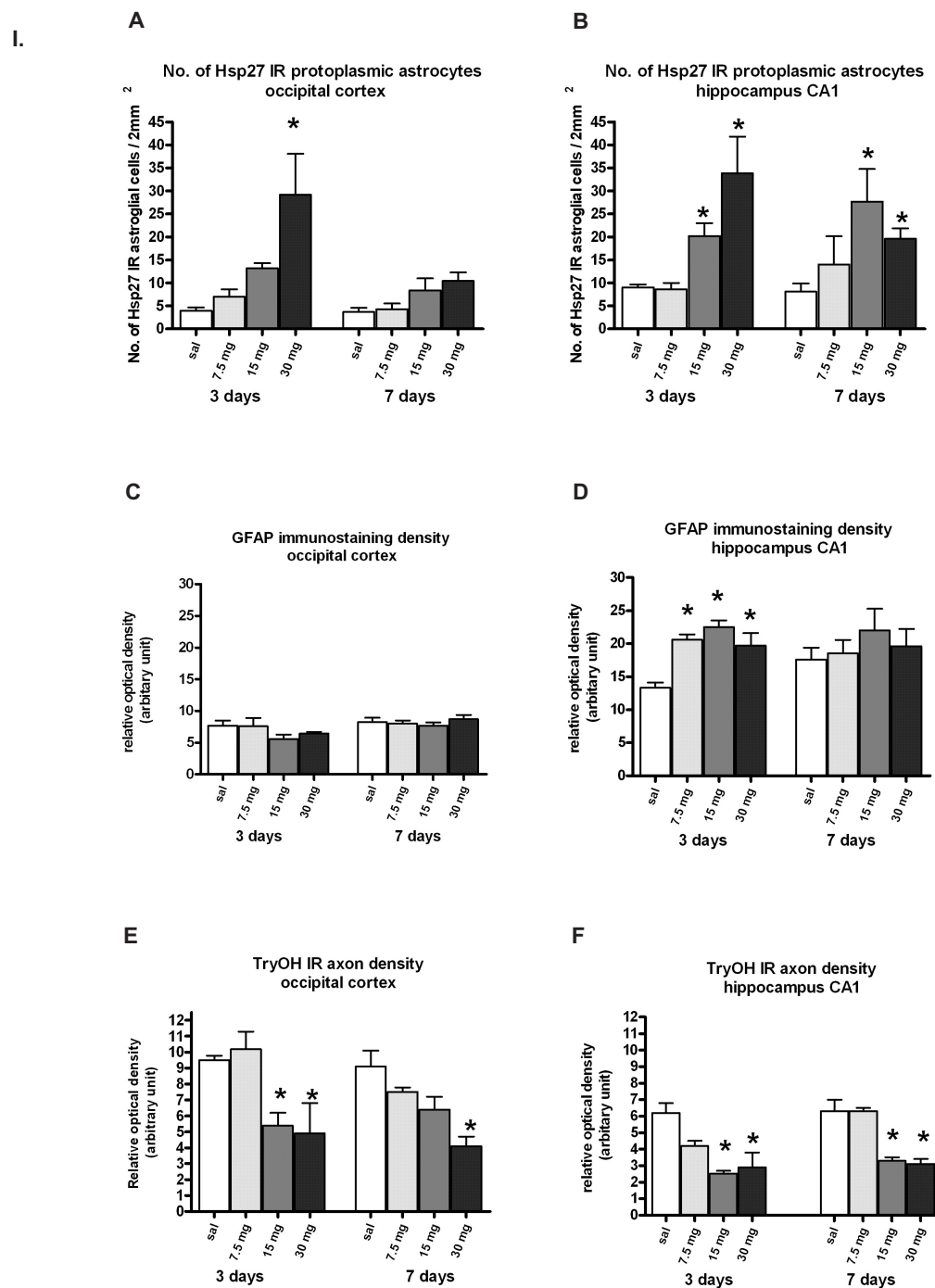
► **Az MDMA alvásra és magatartásra gyakorolt hatásai**

Annak ellenére, hogy az MDMA hatásai között az akut szerotoninfelszabadulás és a tartós szerotonerg neuronkárosodás jól ismert jelenségek, és a szerotoninnak az alvásszabályozásban kiemelkedően fontos szerepe van, az MDMA alvásra gyakorolt hatásaival korábbi vizsgálatok egyáltalán nem foglalkoztak. Laboratóriumunkban részletesen elemeztük az alvás-ébredését és a lokomotoros napszaki ritmus alakulását az azonnalitól egészen a 6 hónappal a kezelés utánig bekövetkezett változásokig. Eredményeink szerint az egyszeri 15 mg/kg-os dózis után még 5

5. ábra

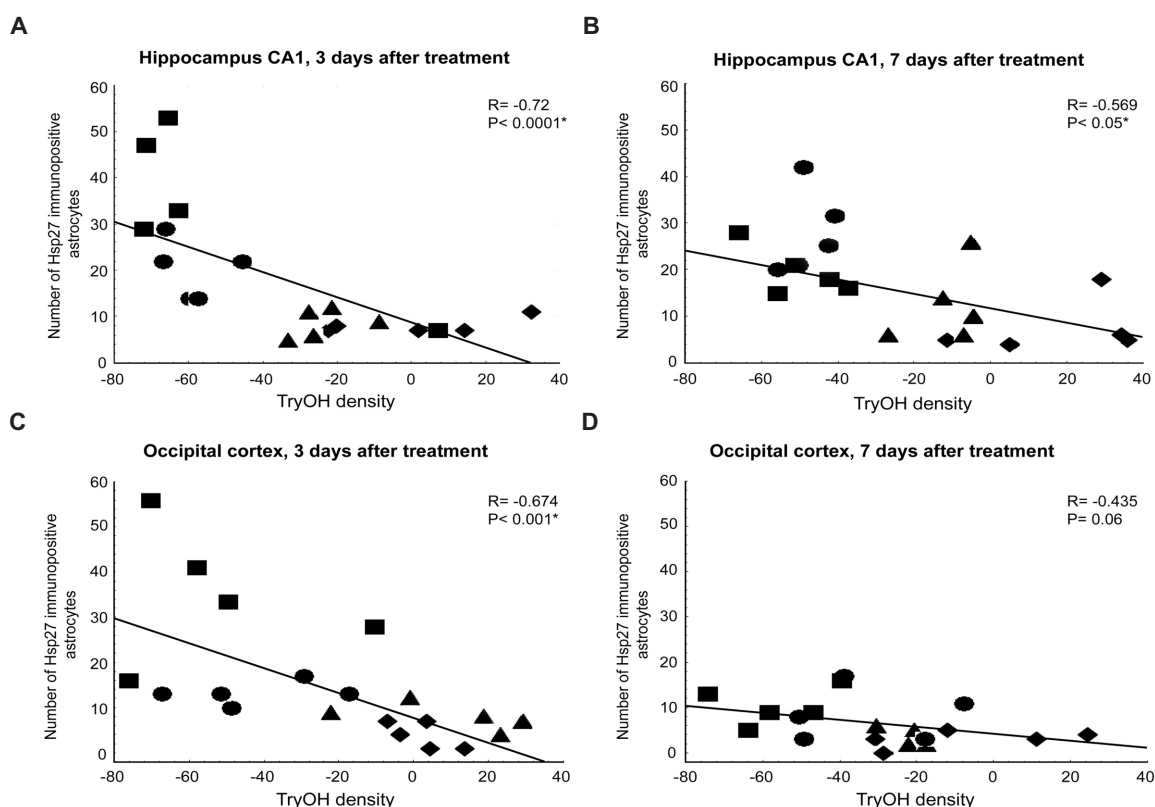
Morfológiai eltérések Dark Agouti patkány agyában három nappal az ecstasy- (MDMA-) kezelés után (A-L), és fluoreszcens kettős festés Hsp27/gliális fibrilláris savas proteinre (GFAP) és triptofán-hidroxiláz (TryOH)/szerotonin-transzporterre (SERT) (M-N). Fényképes összefoglaló. Elváltozások 15 mg/kg MDMA-dózis (D-F) és 30 mg/kg MDMA-dózis után (J-L). A Dark Agouti patkány a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. A kontrollállatokban a Hsp27 molekuláris chaperon expressziója elsősorban a kapilláris endothelsejtekre korlátozódik (A), míg MDMA-kezelés után erős asztrogliális Hsp27 immunreaktivitás figyelhető meg a hippocampus CA1 régióban (D), illetve a piriform kéregben (J). A GFAP-immunfestés a hippocampus CA1 régióban intenzívebb az MDMA-kezelés után, az asztrociták nyúlványosabbak, erőteljesebben ramifikáltak (E vs. B). A kontroll metszeteken a Hsp72 molekuláris chaperon a neuronok sejtestjére korlátozódó mérsékelt immunfestést mutat (H). Ugyanakkor, 30 mg/kg MDMA-dózis után, a piriform kéregben számos, mind a sejtestben, mind a neuritekben erősen Hsp72-immunreaktív idegsejtet találunk (K). Mindezekkel párhuzamosan, a szerotonerg-marker triptofán-hidroxiláz immunfestés erősen csökkent a kezelt állatokban, mind a hippocampusban (F vs. C), mind a piriform kéregben (L vs. I). Az ábra alsó részén található kettős jelölések 30 mg/kg MDMA-val kezelt (M), illetve kontroll (N) állatokon készültek, azok cinguláris kérgi agyterületén. Figyeljük meg, hogy a két szerotonerg marker, a triptofán-hidroxiláz és a szerotonin-transzporter is (N), illetve az asztrocita-marker GFAP és a molekuláris chaperon Hsp27 is (M) erős kolokalizációt, azaz átfedő jelölést mutatnak. (lépték: 60 µm az L képen (A-L panelekre vonatkoztatva), 20 µm az M képen, és 2 µm a N képen). [Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. J Comp Neurol. 2006 Jul 10;497(2):251-69. Ref: 63.]





6. ábra

(I) Immunohistochemiai markerek kvantitatív analízise különböző MDMA- (ecstasy-) dózisok után Dark Agouti patkány agyban. Ez a patkánytörzs a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. A GFAP egy asztrocita citoskeletális protein, a Hsp27 molekuláris chaperon döntően asztrocitákban expresszálódik. A triptofán-hidroxiláz (TryOH) a szerotonin-szintézisében főszerepet játszó enzim. A három marker expresszióját három MDMA-dózis hatására (7,5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg) két időpontban (3 nappal és hét nappal a kezeléseket után) vizsgáltuk. A Hsp27 immunreaktív (IR) asztrociták száma dózisfüggő emelkedést mutat három nappal a kezelés után az occipitális kéregben (A), és mindkét vizsgált időpontban a hippocampusban (B). A GFAP-denzitás csak a hippocampusban, és csak három nappal a kezeléseket után emelkedik szignifikánsan (C, D). A szerotonerg axon-arborizációt jelző triptofán-hidroxiláz (TryOH)-denzitás szignifikánsan csökken mindkét bemutatott agyterületen és mindkét vizsgált időpontban a 15 mg/kg és a 30 mg/kg dózisok után (E, F, occipitális kéreg és hippocampus). [Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. *J Comp Neurol.* 2006 Jul 10;497(2):251-69. Ref: 63.]



6. ábra (folytatás)

(II) Hsp27 immunoreaktív asztrociták száma és a triptofán-hidroxiláz (TryOH)-immunreaktív axon-denzitás közötti korreláció grafikus ábrázolása MDMA kezelés után

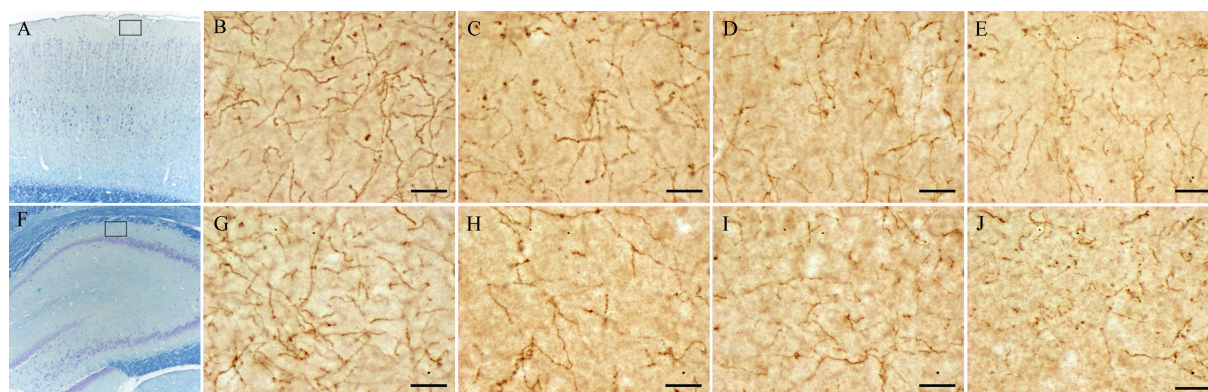
A két marker közötti korreláció hippocampusban (A, B) és occipitális kéregben (C, D), három nappal (A, C) és hét nappal (B, D) a kezelések után. ◆: kontroll (sal); ▲: 7.5 mg/kg MDMA; ●: 15 mg/kg MDMA; ■: 30 mg/kg MDMA. Figyeljük meg, hogy a Hsp27 immunoreaktív asztrociták száma és a triptofán-hidroxiláz (TryOH)-immunreaktív axon-denzitás negatív korrelációt mutat három és hét nappal a kezelések után is (A, B). Azaz, minél kisebb a szerotonerg marker triptofán-hidroxiláz denzitása, annál több Hsp27 immunreaktív asztrocitát számoltunk a vizsgált agyterületeken. Ezzel ellentétben, az occipitális kéregben csak három nappal a kezelések után mutattunk ki szignifikáns negatív korrelációt (C, D).

nappal sem áll helyre a normális napszaki ritmus. Egy és 3 héttel a kezelés után csökken a REM latencia, az az alvásparaméter, ami a depressziós betegekre jellemző. Az alvástöredettségben szintén jelentős növekedést tapasztaltunk, de ez a változás 3 héttel a kezelés után már nem szignifikáns. A delta-frekvencia tartomány teljesítménysűrűsége 1 és 3 hét után egyaránt megnő. Hat hónappal a kezelés után már semmilyen alvásparaméterben sem találunk változást. Ennek ellenére, még ebben az időpontban is ki-

mutatható az eltérés az 5-HT_{1B}-receptorok motoros aktivitást szabályozó működésében (8, 58, 64, 66). Az egyéb magatartáshatások között az agresszió és a szorongás mutatóit mértük legrészletesebben. Mindkét vizsgálatosorozat esetén az akut hatásokat 3 héttel a kezelés után is lemértük. Az MDMA akut agressziócsökkentő és szorongásoldó hatással rendelkezik, ezek a hatások 3 hetes kezelés és részleges axonkárosodás után is többé-kevésbé megmaradtak (67, 68).

Referenciák

1. Filakovszky J. A tüske-hullám minta előfordulására ható tényezők vizsgálata klinikai és kísérleti körülmények között. Az 5-HT és glutamát neurotranszmisszió, és a vigilancia szerepe a tüske-hullám minta előfordulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2001.
2. Kantor S. A szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok szerepe a szorongás és az alvás szabályozásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2002.
3. Juhasz G. A szerotonin és a CGRP szerepe a migrénben: genetikai és neurokémiai vizsgálatok. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2003.
4. Graf M. A szelektív szerotonin felvétel gátló antidepresszánsok hatása egyes szerotonin receptor altípusok működésére patkányban. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.



K	7 NAP		21 NAP		180 NAP	
	SAL	MDMA	SAL	MDMA	SAL	MDMA
<i>Cerebral cortex</i>						
Somatosensory cortex	6,92±0,26	4,76±0,35*	6,02±0,33	4,05±0,18*	6,31±0,27	5,36±0,40
Somatomotor cortex	7,17±0,38	4,61±0,16*	6,27±0,31	4,29±0,28*	6,28±0,18	5,41±0,32
<i>Hippocampus</i>						
CA1	6,33±0,47	4,67±0,19*	4,91±0,52	3,09±0,23*	4,48±0,55	2,87±0,28*
CA2	7,08±0,16	4,64±0,36*	5,79±0,20	3,43±0,27*	5,37±0,67	3,65±0,28*
CA3	6,07±0,25	4,09±0,25*	6,09±0,28	3,30±0,60*	4,79±0,43	3,31±0,33*
Dentate gyrus	2,78±0,18	2,10±0,20	2,81±0,20	1,81±0,11	2,80±0,36	2,28±0,24
<i>Hypothalamus</i>						
Posteroventral preoptic areas	5,88±0,49	5,23±0,48	5,52±0,44	4,57±0,19	4,91±0,58	4,80±0,25
Lateral hypothalamic area	6,38±0,48	5,60±0,43	4,96±0,18	4,03±0,36	5,47±0,29	5,04±0,32
Posterior hypothalamic nucleus	6,71±0,30	5,24±0,31*	6,25±0,51	3,89±0,40*	4,52±0,39	3,18±0,30*
Paraventricular nucleus	5,43±0,27	5,29±0,46	6,08±0,38	5,72±0,52	5,84±0,29	5,68±0,27
Suprachiasmatic nucleus	6,78±0,33	4,76±0,34*	5,53±0,46	3,60±0,19*	4,84±0,43	4,01±0,28
Tuberomamillary nucleus	5,90±0,19	4,78±0,31*	5,95±0,36	3,86±0,33*	5,21±0,37	4,02±0,22*
<i>Brainstem</i>						
Peripeduncular tegmental nucleus	4,70±0,12	4,38±0,28	4,12±0,25	3,63±0,33	3,93±0,17	3,65±0,46
Medial pontine reticular formation	4,23±0,32	4,09±0,35	2,93±0,29	2,52±0,32	3,22±0,30	3,07±0,38
<i>Periaqueductal central grey</i>						
Ventrolateral part	10,34±0,29	8,82±0,39	8,28±0,43	5,83±0,42*	6,66±0,54	5,64±0,71
Dorsomedial part	9,53±0,71	7,92±0,58	8,74±0,60	5,61±0,33*	7,73±0,70	6,47±0,77

7. ábra

(I) A szerotonintranszporter (5-HTT) mRNA expresszió változása 3, 7, 21 és 180 nappal az egyszeri dózis (15 mg/kg) MDMA (ecstasy) kezelés után a dorsalis (A) és a medianus (B) raphe nucleus területén Dark Agouti patkányban, mely a lassan metabolizáló humán fenotípus genetikai modelljének tekinthető. Autoradiográfias felvétel a dorsalis és a median raphe nucleus területén [³⁵S]-UTP jelölt in situ hibridizációt követően (A). A szerotonin transzporter mRNA expressziója átmeneti emelkedés után szignifikáns csökkenést mutat. * Szignifikáns különbség a kontrollcsoporthoz viszonyítva (p < 0,05).

(II) Immunohisztokémiával mért szerotonin transzporter (5-HTT) denzitás a szomatoszenzoros kéreg (A-E) és a hippocampus CA1 (F-J) területén a kontroll (B, G) és a 7 (C, H), 21 (D, I) és 180 (E, J) nappal korábban egyszeri dózis (15 mg/kg) MDMA-val kezelt Dark Agouti patkányban. Az A és F ábrán található négyzet azt a területet jelöli, ahol a mérés történt. Mérték: 20 µm. Figyeljük meg, hogy 7 és 21 nappal a kezelés után a legtöbb vizsgált agyterületen a szerotonerg rostok denzitás a kontroll (SAL) állatokhoz képest szignifikáns, 20-40 %-os csökkenést mutat, ami az axonok és terminálisok sérülését jelenti. Bár 180 napra a legtöbb agyterületen részleges vagy teljes regeneráció látható, a hippocampusban ez a típusú károsodás még egyáltalán nem áll helyre. [Kirilly E, Molnar E, Balogh B, Kantor S, Hansson SR, Palkovits M, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Sep; 11(6):795-809. Ref: 64.]

5. Jakus R. A tüskehullám-mintát befolyásoló neurotranszmitterek vizsgálata absence epilepsiában: A szerotonin, a glutamát és a glicin szerepe a tüskehullám-minta kialakulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.
6. Gonda X. A szerotonin transzporter gén és a személyiség: az 5HTTLPR s allél, a szorongás, a depresszió és az affektív temperamentumok összefüggése Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
7. Zsombok T. Szervformulával és mozgásterápiás elemekkel kombinált autogén tréning hatása a spontán és provokált migrénes fejfájásra. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
8. Balogh B. Az MDMA hatásai a vigilanciára és neuronkárosító hatásának farmakológiai következményei. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2008.
9. Adori C. Ubiquitin-proteaszóma rendszer komponensek és a HSP72 lokalizációja kontroll és neurodegeneratív agyszövetben. Budapest: ELTE TTK Biológia Doktori Iskola; 2007.
10. Baumgarten H, Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT receptors in the CNS. Berlin: Springer; 2000.
11. Murphy D, Mueller E, Aulakh C, Bagdy G, Garrick W. Serotonin function in neuropsychiatric disorders. In: Mylecharane EJ dLLI, Augus JA, Humphrey PPA, editor. Serotonin. London: Macmillan Press; 1989. p. 257-64.
12. Palkovits M. Anatomy of neural pathways affecting CRH secretion. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 512:139-48.
13. Lerer B. Pharmacogenetics of Psychotropic drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
14. Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 1998 Jul; 19(3):187-231.
15. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*, 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar; 153 Suppl 2:S1-209.
16. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, la Cour CM. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Sep; 29(9):454-64.
1. Filakovszky J. A tüske-hullám minta előfordulására ható tényezők vizsgálata klinikai és kísérleti körülmények között. Az 5-HT és glutamát neurotranszmisszió, és a vigilancia szerepe a tüske-hullám minta előfordulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2001.
2. Kantor S. A szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok szerepe a szorongás és az alvás szabályozásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2002.
3. Juhasz G. A szerotonin és a CGRP szerepe a migrénben: genetikai és neurokémiai vizsgálatok. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2003.
4. Graf M. A szelektív szerotonin felvétel gátló antidepresszánsok hatása egyes szerotonin receptor altípusok működésére patkányban. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.
5. Jakus R. A tüskehullám-mintát befolyásoló neurotranszmitterek vizsgálata absence epilepsiában: A szerotonin, a glutamát és a glicin szerepe a tüskehullám-minta kialakulásában. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2005.
6. Gonda X. A szerotonin transzporter gén és a személyiség: az 5HTTLPR s allél, a szorongás, a depresszió és az affektív temperamentumok összefüggése Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
7. Zsombok T. Szervformulával és mozgásterápiás elemekkel kombinált autogén tréning hatása a spontán és provokált migrénes fejfájásra. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
8. Balogh B. Az MDMA hatásai a vigilanciára és neuronkárosító hatásának farmakológiai következményei. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2008.
9. Adori C. Ubiquitin-proteaszóma rendszer komponensek és a HSP72 lokalizációja kontroll és neurodegeneratív agyszövetben. Budapest: ELTE TTK Biológia Doktori Iskola; 2007.
10. Baumgarten H, Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT receptors in the CNS. Berlin: Springer; 2000.
11. Murphy D, Mueller E, Aulakh C, Bagdy G, Garrick W. Serotonin function in neuropsychiatric disorders. In: Mylecharane EJ dLLI, Augus JA, Humphrey PPA, editor. Serotonin. London: Macmillan Press; 1989. p. 257-64.
12. Palkovits M. Anatomy of neural pathways affecting CRH secretion. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 512:139-48.
13. Lerer B. Pharmacogenetics of Psychotropic drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
14. Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 1998 Jul; 19(3):187-231.
15. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*, 3rd edition. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar; 153 Suppl 2:S1-209.
16. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, la Cour CM. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Sep; 29(9):454-64.
17. Watling KJ. *The Sigma-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction. Fourth Edition ed.* Natick, MA: Sigma-RBI; 2001.
18. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug; 38(8):1083-152.
19. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev.* 1994 Jun; 46(2):157-203.
20. Sanger GJ. 5-Hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract: where next? *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Aug 11; 29:472-92.
21. Bagdy G, Calogero AE, Murphy DL, Szemeredi K. Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. *Endocrinology.* 1989 Nov; 125(5):2664-9.
22. Bagdy G, Makara GB. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions differentially affect serotonin-1A (5-HT_{1A}) and 5-HT₂ receptor agonist-induced oxytocin, prolactin, and corticosterone responses. *Endocrinology.* 1994 Mar; 134(3):1127-31.
23. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry.* 1991 Dec 1; 30(11):1139-66.
24. Bagdy G, Szemeredi K, Kanyicska B, Murphy DL. Different serotonin receptors mediate blood pressure, heart rate, plasma catecholamine and prolactin responses to m-chlorophenylpiperazine in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Jul; 250(1):72-8.
25. Bagdy G. Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Jun 30; 851:357-63.
26. Ramage AG, Villalon CM. 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Aug 22; 29:465-72.
27. Gaszner P, Faludi G, Kovács G, Molnár G, Kerpel-Frónius S, Bagdy G, et al. Pszichofarmakonok protokollja MOTESZ Magazin. 2003 Suppl.(2):1-18.
28. Kitka T, Bagdy G. Effect of 5-HT_{2A/2B/2C} receptor agonists and antagonists on sleep and waking in laboratory animals and humans. In: Monti JM P-PS, Jacobs BL, Nutt DJ, editor. Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects Basel: Birkhauser Verlag; 2008.
29. Juhasz G, Zsombok T, Gonda X, Nagyne N, Modosne E, Bagdy G. Effects of autogenic training on nitroglycerin-induced headaches. *Headache.* 2007 Mar; 47(3):371-83.
30. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain.* 2003 Dec; 106(3):461-70.
31. Juhasz G, Zsombok T, Gonda X, Bagdy G. A nitroglycerin által okozott fejfájások. *Orvosi Hetilap.* 2004; 145:2323-8.
32. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia.* 2005 Mar; 25(3):179-83.
33. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Gonda X, Sotonyi P, Faludi G, et al. Association analysis of 5-HTTLPR variants, 5-HT_{2a} receptor gene 102T/C polymorphism and migraine. *J Neurogenet.* 2003 Apr-Sep; 17(2-3):231-40.

34. Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P, et al. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neurosci Lett.* 2003 Oct 16; 350(1):56-60.
35. Zsombok T, Juhasz G, Budavari A, Vitrai J, Bagdy G. Effect of autogenic training on drug consumption in patients with primary headache: an 8-month follow-up study. *Headache.* 2003 Mar; 43(3):251-7.
36. Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G. A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neurosci Lett.* 1999 Feb 12; 261(1-2):89-92.
37. Filakovszky J, Kantor S, Halasz P, Bagdy G. 8-OH-DPAT and MK-801 affect epileptic activity independently of vigilance. *Neurochem Int.* 2001 Jun; 38(7):551-6.
38. Gerber K, Filakovszky J, Halasz P, Bagdy G. The 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT increases the number of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.* 1998 Oct 5; 807(1-2):243-5.
39. Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G. Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett.* 2004 Apr 8; 359(1-2):45-8.
40. Jakus R, Graf M, Juhasz G, Gerber K, Levay G, Halasz P, et al. 5-HT2C receptors inhibit and 5-HT1A receptors activate the generation of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Exp Neurol.* 2003 Dec; 184(2):964-72.
41. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007 Feb; 100(4):857-73.
42. Jakus R, Graf M, Ando RD, Balogh B, Gacsalyi I, Levay G, et al. Effect of two noncompetitive AMPA receptor antagonists GYKI 52466 and GYKI 53405 on vigilance, behavior and spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy. *Brain Res.* 2004 May 22; 1008(2):236-44.
43. Bagdy G. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav Brain Res.* 1996; 73(1-2):277-80.
44. Bagdy G, Calogero AE, Szemeredi K, Gomez MT, Murphy DL, Chrousos GP, et al. Beta-endorphin responses to different serotonin agonists: involvement of corticotropin-releasing hormone, vasopressin and direct pituitary action. *Brain Res.* 1990 Dec 24; 537(1-2):227-32.
45. Bagdy G, Kalogeras KT, Szemeredi K. Effect of 5-HT1C and 5-HT2 receptor stimulation on excessive grooming, penile erection and plasma oxytocin concentrations. *Eur J Pharmacol.* 1992 Dec 8; 229(1):9-14.
46. Bagdy G, Makara GB. Paraventricular nucleus controls 5-HT2C receptor-mediated corticosterone and prolactin but not oxytocin and penile erection responses. *Eur J Pharmacol.* 1995 Mar 14; 275(3):301-5.
47. Bagdy G, Sved AF, Murphy DL, Szemeredi K. Pharmacological characterization of serotonin receptor subtypes involved in vasopressin and plasma renin activity responses to serotonin agonists. *Eur J Pharmacol.* 1992 Jan 21; 210(3):285-9.
48. Arato M, Bagdy G. Gender difference in m-CPP challenge test in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1998 Dec; 1(2):121-4.
49. Bagdy G, Arato M. Gender-dependent dissociation between oxytocin but not ACTH, cortisol or TSH responses to m-chlorophenylpiperazine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Apr; 136(4):342-8.
50. Graf M, Kantor S, Anheuer ZE, Modos EA, Bagdy G. m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT2C receptors. *Behav Brain Res.* 2003 Jun 16; 142(1-2):175-9.
51. Kantor S, Graf M, Anheuer ZE, Bagdy G. Rapid desensitization of 5-HT(1A) receptors in Fawn-Hooded rats after chronic fluoxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Feb; 11(1):15-24.
52. To CT, Anheuer ZE, Bagdy G. Effects of acute and chronic fluoxetine treatment of CRH-induced anxiety. *Neuroreport.* 1999 Feb 25; 10(3):553-5.
53. To CT, Bagdy G. Anxiogenic effect of central CCK administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacology.* 1999 Feb; 38(2):279-82.
54. Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord.* 2005 Aug; 87(2-3):291-7.
55. Gonda X, Rihmer Z, Juhasz G, Zsombok T, Bagdy G. High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res.* 2007 Jan 15; 149(1-3):261-6.
56. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2006 Apr; 91(2-3):125-31.
57. Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, et al. New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry.* 2008 Sep 15; 64(6):498-504.
58. Gyongyosi N, Balogh B, Kirilly E, Kitka T, Kantor S, Bagdy G. MDMA treatment 6 months earlier attenuates the effects of CP-94,253, a 5-HT1B receptor agonist, on motor control but not sleep inhibition. *Brain Res.* 2008 Sep 22; 1231:34-46.
59. Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G. Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT2B receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505. *Br J Pharmacol.* 2004 Aug; 142(8):1332-42.
60. Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, et al. Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Nov; 315(2):921-30.
61. Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Acute and long-term effects of the 5-HT2 receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Res.* 2002 Jul 5; 943(1):105-11.
62. Bagdy G. Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest: Akadémia Kiadó; 2006.
63. Adori C, Ando RD, Kovacs GG, Bagdy G. Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol.* 2006 Jul 10; 497(2):251-69.
64. Kirilly E, Molnar E, Balogh B, Kantor S, Hansson SR, Palkovits M, et al. Decrease in REM latency and changes in sleep quality parallel serotonergic damage and recovery after MDMA: a longitudinal study over 180 days. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Sep; 11(6):795-809.
65. Kovacs GG, Ando RD, Adori C, Kirilly E, Benedek A, Palkovits M, et al. Single dose of MDMA causes extensive decrement of serotonergic fibre density without blockage of the fast axonal transport in Dark Agouti rat brain and spinal cord. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Apr; 33(2):193-203.
66. Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PA, et al. Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxyamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 May; 173(3-4):296-309.
67. Ando RD, Benko A, Ferrington L, Kirilly E, Kelly PA, Bagdy G. Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test. *Neuropharmacology.* 2006 Jun; 50(7):884-96.
68. Kirilly E, Benko A, Ferrington L, Ando RD, Kelly PA, Bagdy G. Acute and long-term effects of a single dose of MDMA on aggression in Dark Agouti rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Feb; 9(1):63-76.