

QUETIAPIN ALKALMAZÁSA BIPOLÁRIS ZAVARBAN

SÜMEGI ANDRÁS

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Pszichiátriai Centrum

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atípusos antipszichikumokat széles körben használják a bipoláris zavar farmakoterápiájában. Jelenleg is kiterjedt kutatások zajlanak ezen készítmények hatékonyságáról a betegség akut fázisaiban illetve a hosszú távú hangulatstabilizáló hatás kérdéskörében. A kutatási és a klinikai adatok arra engednek következtetni, hogy a quetiapin a bipoláris zavar mániás, depressziós és kevert fázisaiban, valamint a hosszú távú terápia során is hatékonysággal bír. A quetiapin fokozza a szerotonerg transzmissziót az 5-HT_{2A} receptorokra kifejtett antagonista hatása révén, 5-HT_{1A} parciális agonizmusa pedig a prefrontális kéreg dopamin forgalmának fokozódását eredményezi. Az α 2-adrenoreceptor irányába mutatott aktivitása az extracelluláris noradrenalin kibocsátást fokozza a kortex területén. A legújabb kutatási adatok szerint fő aktív metabolitja, a norquetiapin a noradrenalin transzporter erős gátlója, mely antidepresszív hatásának részjelensége lehet. A D₂ receptoron kifejtett hatása következtében a quetiapin több intracelluláris jeltovábbító rendszer működését képes stabilizálni, amely hosszú távú hatásának egyik fő komponense lehet. A quetiapin aktivitása a H₁ hisztamin receptoron, valamint a neurotrofin expresszióra gyakorolt hatása a bipoláris depresszió farmakoterápiájában játszhat szerepet. A molekula D₂ receptorról történő gyors disszociációja fontos farmakokinetikai paraméter a klinikai gyakorlat számára az optimális terápiás dózis meghatározásához. Jelen összefoglaló a quetiapin bipoláris zavarban kifejtett terápiás hatásának neurobiológiai mechanizmusait mutatja be.

KULCSSZAVAK: quetiapin, bipoláris zavar, szerotonin, dopamin, noradrenalin, Akt, GSK-3, BDNF, gyors disszociáció

QUETIAPIN IN BIPOLAR DISORDERS

Atypical antipsychotics are now widely used in the acute and long-term treatment in bipolar disorder. The role of atypical antipsychotics as

acute agents, add-on medications; or as primary mood stabilizers in different phases of bipolar disorder is an important current research tendency. However, in bipolar disorder the mostly used indication of quetiapine is the management of acute manic phases, clinical data and the actual research results suggest that it may have both antidepressant and long-term antimanic effects. Quetiapine enhances the transmission of the central serotonergic networks, by its high antagonistic affinity for 5-HT_{2A} and partial agonistic activity for the 5-HT_{1A} receptors. The 5HT_{1A} partial agonism causes an increase in the dopaminergic neurotransmission of the prefrontal cortex, and also, the affinity for the α 2-adrenoceptor brings a relative increase in extracellular noradrenergic release and tone in the prefrontal cortex. Latest research shows that quetiapine's main, active, human plasma metabolite, N-desalkyl quetiapine (norquetiapine), has a high inhibition affinity for the noradrenergic transporter. These data suggest that comparing to other atypical antipsychotics, norquetiapine may have a relatively strong antidepressant potential. Modifying the dopaminergic transmission by quetiapine's D₂ receptor blocking activity results in direct mediating the cAMP-PKA and the arrestin-Akt-GSK-3 intracellular signal transduction pathways, which process may explain its long-term antimanic and mood stabilizing capability. Quetiapine's activity on nerve growth factors, histamine H₁ receptor, proinflammatory networks may take an important additional part in its efficacy in bipolar depression. Its very fast dissociation from the D₂ receptor is an important pharmacokinetic parameter for managing the optimal quetiapine dose in the daily clinical practice. This review tries to organize the actual information on quetiapine's multiplex activity in bipolar disorder.

KEYWORDS: quetiapine, bipolar disorder, serotonin, dopamine, noradrenaline, Akt, GSK-3, BDNF, fast dissociation

A közlemény az EGIS Gyógyszergyár NyRT anyagi és szerkesztői támogatásával készült. A szerkesztés a szerzői jogokat és felelősséget nem érinti.

Bevezetés

A második generációs antipszichotikumok mind nagyobb szerepet játszanak a bipoláris hangulat-zavar hosszú távú terápiájában. Több klinikai vizsgálat igazolta ezen szerek hatékonyságát és hatásosságát a betegség több altípusában, mind depresszív és mániás, kevert, valamint a rapid ciklusú változatoknál (Keck és mtsai 2006; Savas és mtsai 2006; Altamura és mtsai 2003; Ketter és mtsai 2007; Kim és mtsai 2007; Vieta és mtsai 2007), pszichotikus tünetek megléte, és azok hiánya esetén is. Egy hazai vizsgálat (Kovács 2004) eredménye szerint Magyarországon a bipoláris zavar kezelése során a betegek több mint 40%-a részesült ezen szerek tartós adásában (kombinációban ill. monoterápiában).

Quetiapin esetén is több vizsgálat mutatta a készítmény hatékonyságát a betegségben. Klinikai vizsgálatok mind mániás fázisnál (Ketter és mtsai 2007; Vieta és mtsai 2007; Adler és mtsai 2007), mind pedig kevert tünetek (Khazaal és mtsai 2007) valamint depresszív fázis esetén is (Calabrese és mtsai 2005) igazolták a molekula hatékonyságát, mely nemcsak a heveny tünetek esetében, hanem a hosszú távú terápia során, a relapszus megelőzésben is kimutatható volt. A multiplex „hangulatstabilizáló” hatás önmagában nem magyarázható a quetiapin pszichotikus/dezintegratív zavarokban ismert „antipszichotikus” aktivitásával, a hatásmechanizmus ugyanis többszörös és többrétű, melyben mind az alaplakula, mind pedig aktív metabolitja, a norquetiapine (N-dezalkil quetiapin) is szerepet játszik (l. 1. táblázat).

Szerotonin

SSRI készítmények terápiás alkalmazása során az első napokban a szerotonin transzporter (SERT) gátlása révén a raphe magvakban jelentősen csökken a szerotonerg neuronok tüzelési aktivitása. Ebben az időszakban a sejttesteken található, a tüzelést szabályozó preszinaptikus 5-HT_{1A} autoreceptorok aktivitása megemelkedik, mely negatív visszacsatolásként működik a tüzelési aktivitás irányában (Yatham és mtsai 2005). Ezen folyamat

és következményes negatív feedback aktivitása döntően az agyi szerotonin kibocsátás határfokának függvénye. A posztzinaptikus neuronok célterületén a reuptake gátlás miatt szintén emelkedett a szerotonin mennyisége, ám ez az emelkedés éppen a tüzelési frekvencia 5-HT_{1A} receptorok általi visszafogása miatt nem fokozódhat korlátlanul. Tartós (2-3 hét) SSRI adás során a tüzelési aktivitás normalizálódást mutat – melynek hátterében az 5-HT_{1A} autoreceptorok fokozatos deszenzitizálódása áll. Nagyjából a 3. hét végére mindezek mellett a terminális 5-HT_{1B} autoreceptorok is deszenzitizálódnak, fokozva a preszinaptikus sejt-nél az akciós potenciálra jutó szerotonin kibocsátását (Blier és Szabo, 2005). A SERT gátlás tehát többszörös, egymásra épülő és szabályozó hálózati mechanizmusokat indít meg, melynek eredménye a szerotonerg neurotransmisszió fokozódása.

A noradrenalin rendszer (locus coeruleus) irányába a szerotonerg aktivitás viszont döntően gátló hatással bír, s így esetünkben az eredmény a noradrenerg neuronok tüzelési aktivitásának csökkenése. A szerotonerg gátló effektus indirekt módon zajlik, mégpedig a gátló GABA interneuronokon található 5-HT_{2A} receptorok aktivitásfokozódása révén. A fokozottabb gátlás következtében a locus coeruleus kevésbé lesz érzékeny a felé érkező glutamáterg input serkentő voltára.

Képalkotó vizsgálatok bipoláris zavarban komoly eltéréseket mutattak ki a 5-HT_{1A/2A} receptorok esetén (Mintun és mtsai 2004; Drevets és mtsai 1999; Sargent és mtsai 2000). Az agy több területén észlelhető volt a csökkent 5-HT_{1A} receptor-binding, mind a frontális, a temporális és a limbikus területeken. A 5-HT_{2A} receptorok esetében hasonló eltéréseket figyeltek meg. A 2A-típusú szerotonin receptoroknál az a folyamat viszont nagy valószínűséggel adaptívnek imponál, mert a receptor-binding határfokának csökkenése a depresszív tünetek enyhülését eredményezheti (Eison és mtsai 1991). Ezen folyamatot figyelték meg képalkotó vizsgálatokkal paroxetin vagy ECT alkalmazása esetén is (Meyer és mtsai 2001; Yatham 2002).

1. táblázat. A quetiapin kapcsolata a szerotonin-, dopamin- és noradrenalin-rendszerrel

	Szerotonin	Noradrenalin	Dopamin
Quetiapin ¹ /norquetiapin ²	5-HT _{2A} antagonizmus ¹ / 5-HT _{1A} parciális agonizmus ^{1,2}	α _{2b} antagonizmus ¹ / NET gátlás ²	D ₂ receptor inverz agonizmus ¹

A fentiekből látható, hogy a depresszív fázis kezelése esetén a 5-HT_{1A} receptorok serkentése illetve a 5-HT_{2A} receptorok gátlása kulcsfontosságú komponensként szerepelhet, mely klinikai szempontból mind monoterápiában, mind pedig augmentációként szerepet játszhat. A quetiapin viszonylag erősen gátolja a 5-HT_{2A} receptorok aktivitását, azaz klinikai szempontból antidepresszív potenciállal rendelkezik. A gátlás által down-regulálódott 5-HT_{2A} receptorok csökkent hatásfoka révén így a noradrenerg rendszer tüzelése is fokozódhat. A szerotonerg-noradrenerg rendszer kapcsolatában illetve kölcsönös szabályozásában alapvetően nem a direkt „gátlás/serkentés” mechanizmusa a perdöntő, hanem a két hálózat egymás közötti kommunikációja, s ezek következtében a noradrenerg oldalról az optimális neurotranszmitter kibocsátás kialakulása.

A quetiapin a posztzinaptikus 5-HT_{1A} receptorok irányában parciális agonistaként funkcionál, mely mechanizmus alapvetően a prefrontális kéreg területén jelenik meg, a nucleus accumbensnél ez az affinitás minimális (Yatham és mtsai 2005). Az ezen receptorok felé történő szelektív parciális agonizmus a prefrontális kéreg extracelluláris dopamin szintjének emelkedését eredményezi (Ichokawa és mtsai 2002), mely következtében a cortex területén a dopamin volume transmission optimálisabb hatásfokkal képes működni.

Dopamin

Bipoláris zavarban klinikai szempontból talán a motoros funkciók változása a legszembetűnőbb, mely a mániás állapot súlyos hiperaktivitásától a depresszív fázis kataton állapotáig terjedhet. A motoros aktivitás változása mellett a depressziós állapot masszív örömtelensége ill. a mániás fázis túlaradó „boldogsága”, hiperhedoniája is szembetűnő tünet. Mindezen mögött döntően a dopamin rendszer, azon belül is a mezo-cortico-limbikus hálózatok egyensúlyzavara állnak. A csökkent dopamin forgalom kardinális velejárója a depresszív fázisnak, mely örömtelenségben, szociális izolációban, motivációcsökkenésben, pszichomotoros retardációban nyilvánul meg (Willner 1983). A dopamin metabolitja, a homovanilinsav (HVA) agy-gerincvelői folyadékban mért szintje is az aktuális fázisnak megfelelő eltéréseket mutat, depresszióban csökken, míg mániában emelkedik (Reddy és mtsai 1992). Önmagában a dopamin forgalom csökkenése/emelkedése azonban direkt és oki formában nem hozható összefüggésbe sem

mániával, sem depresszióval – mert pl. pszichotikus szintű depressziós fázis esetén is megfigyelhető a mezolimbikus dopamin forgalom növekedése és a prefrontális area dopamin metabolizációjának csökkenése – ami nagy valószínűséggel a fokozott glükokortikoid aktivitás következménye (Lindley és mtsai 1999; Schatzberg és mtsai 1985). A D₂ kötődési potenciál emelkedettnek mutatkozik depresszív fázis során, míg a striatalis dopamin transzporter (DAT) esetén ez jelentősen gyengül (Meyer és mtsai 2006; Neumaster és mtsai 2001). Quetiapin alkalmazása esetén az akut mániás állapot pszichotikus/motoros tüneteinek redukciója a molekula D₂ blokkoló hatása révén viszonylag könnyen értelmezhető, azonban a tartós antimániás/hangulatstabilizáló hatás ennél jóval összetettebb képet mutat.

A dopamin receptorok a G-protein kapcsolt receptorok (GPCR) csoportjába tartoznak, melyek egyik fő szerepe a lassú szinaptikus neurotranszmisszó szabályozása. A dopaminnek igen fontos szerepe van a jóval gyorsabb glutamát- és GABA-mediált neurotranszmisszió szabályozásában. A molekuláris biológiai kutatások első eredményei azt mutatták, hogy a dopamin receptorok a cAMP-PKA (protein kináz A) intracelluláris jeltovábbító rendszer modulálásában játszanak szerepet, a G-protein mediált szignálfolyamat révén (Greengard 2001). A D₁ osztályú (D₁, D₅) receptorok a G_{αs} fehérjéhez kötődnek, s ezáltal a másodlagos jeltovábbító cAMP termelődését fokozzák, és a PKA aktivitását növelik. A dopamin receptorok másik osztálya, a D₂ család (D₂, D₃ és D₄) a G_{αi/o} proteinnel kapcsolódik, és pontosan az ellenkező irányban működnek, aminek az eredménye a PKA aktivitás redukciója (Missale 1998). A D₂ típusú receptorok az intracelluláris Ca aktivitást is befolyásolják, az ionszatórnák modulálása illetve az intracelluláris Ca raktárak kiürítési folyamatának triggerelése révén.

Az újabb kutatások azt mutatták, hogy a dopamin receptorok a G-protein/cAMP-PKA szignálfolyamat út mellett igen fontos szerepet játszanak egy más típusú, cAMP-független jeltovábbító mechanizmusban is – s ezen folyamat markánsan más kinetikával bír, mint a fentebb említett cAMP/PKA jeltovábbító rendszer (Beaulieu 2005).

A receptor-aktiválódást követően a G-protein kapcsolt receptor szignál egy többlépcsős folyamat során viszonylag gyors inaktíválódást mutat, amely során a receptor deszenzitizálódik, majd

jeladási képessége megszűnik. A receptor-aktiváció a receptorfehérje foszforilációjához vezet, melyet a GPCR kinázok (GRK) végeznek el (Shenoy és Lefkowitz 2003). A foszforiláció során a receptort bizonyos fehérjemolekulák (arrestinek) az intracelluláris oldalról „aládúcolják”, s mely közbeékelődés által a receptor így elkülönül a G-proteintől. Az arrestin fehérjemolekula és a receptor összekapcsolt komplexumának további sorsa két irányban folytatódhat. Az egyik változat az arrestin-függő endocitózis, melynek során további fehérjék (adaptor protein 2) segítségével a plazmamembrán clathrin polipeptid komponensei borítják be a receptort, megszüntetve annak bármilyen típusú aktivitását. A másik út a G-protein független jeltovábbítás, ezen folyamat teljesen független a cAMP mechanizmusoktól (Luttrell 2001). A fentiek alapján láthatjuk, hogy a GRK-arrestin rendszernek kétféle funkciója van: egyrészt képes inaktíválni a G-protein mediált szignálfolyamatot, másrészt viszont aktiválni képes a G-protein független jeltovábbítást. A rendszer „bipoláris” sajátosságai, esetleges hibái, ill. a gátolt/aktivált jeltovábbítás problémái kiszámíthatatlan neurobiológiai (és klinikai) következményekkel járhatnak: egyrészt szabályozatlan, hiperszenzitív dopamin receptor-aktivitással (arrestin deszenzitizációs képesség elmaradása), vagy pedig csökkent válaszkészséggel illetve képességgel: az arrestin-függő, nem G-protein típusú jeltovábbítási utak következményes alulműködése miatt.

A nem G-protein típusú jeltovábbításban az arrestin fehérjék egyik altípusa (α -Arrestin 2) a dopaminfüggő Akt (protein kináz B, PKB) és GSK-3 (glikogén szintáz kináz) működésének szabályozásában játszik szerepet. Az Akt egy szerin illetve treonin (a-amino-b-oxivajsav) kináz, primer intracelluláris aktivitásának első fázisa a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PIP3) mediált jeltovábbító hálózat szabályozó mechanizmusainak függvénye. Az Akt további szabályozásában az inzulin illetve inzulin-típusú peptidek (insulin-like growth factor, IGF), valamint többféle neurotrofin (brain derived neurotrophic factor, BDNF; nerve growth factor, NGF; neurotrofin 3) részt vesz, a tirozin kináz receptorek (RTK) stimulációján keresztül. Ezeket a RTK típusú receptorokat a dopamin receptorok aktivitása saját ligandjuk (BDNF stb.) nélkül is képes aktiválni (transzaktiváció), míg az RTK ligandok pedig a GPCR visszaaktiválására képesek. Magasabb extracelluláris dopamin mennyiség így az Akt-foszforiláció csökkenésé-

vel jár (Beaulieu 2006). Az Akt működésének redukciója következtében annak szubsztrátja, a GSK-3 felszaporodik (Beaulieu 2004).

A GSK-3 a sejtben rendkívül fontos feladatokat lát el a gén expresszió, a sejt architektúrája, a neuronális plaszticitás és a programozott sejthalál területén (Frame és Cohen 2001). A legújabb kutatások gyanítják, hogy a bipoláris zavar patomechanizmusában, a betegségfolyásban és az affektív relapszusokban a GSK-3 kulcsszereplő.

Bipoláris zavarban szenvedő betegeknel kiegészítő vizsgálatok kifejezett szürkeállomány csökkenést mutattak, ez a csökkenés a szubgenuális prefrontális kéreg területén a 40%-ot is elérte (Drevets és mtsai 1997). A csökkenés java része a glia területén jelentkezett, kisebb mértékben a neuron-szám és térfogat esetében. (Rajkowska és mtsai 1999). A későbbi vizsgálatok hasonló eredményt mutattak az amygdala régiójában is (Bowley és mtsai 2002). A molekuláris genetikai vizsgálatok ezen areákban a sejtek apoptózisáért felelős gének fokozottabb expresszióját, mitokondriális diszfunkciót észleltek (Benes és mtsai 2006). Viszonylag régóta ismert, hogy a GSK-3 alapvetően proapoptotikus molekula, aktivitása vagy megindítja a sejt apoptózist vagy pedig szenzitizálja többféle apoptotikus stimulusra; gátlása pedig megállítja az általa indukált sejthalált (Pap és Cooper 1998, Beurel és Jope 2006, Kaytor és Orr 2002). A GSK-3 gátlás tehát bipoláris zavarban a farmakoterápia egyik kardinális komponense lehet.

A fentiekből következik, hogy az Akt többszörös, egymásra épülő direkt és indirekt szabályozás alatt áll. Amennyiben a D_2 receptor agonista által stimulálódik, majd a GPCR-arrestin komplex nem lesz az endocitózis „áldozata”, akkor az Akt főszereplésével a G-protein független jeltovábbító rendszer szignál-komplexumaként folytathatja működését (Akt- α -arrestin 2-PP2A, protein foszfatáz 2A). A komplex létrejötte során a foszfatáz deaktiválja az Akt-ot, s így a GSK aktivitás fokozódik. D_2 inverz agonista (pl. haloperidol) alkalmazása a receptor blokkolása következtében fokozott Akt foszforiláció történik, aminek eredményeképpen a GSK aktivitás csökken. A dopamin receptor tehát indirekten képes szabályozni az Akt működését, az arrestinen fehérjén keresztül. Úgy tűnik tehát, hogy az arrestin-Akt-GSK-3 jeltovábbító rendszer tulajdonképpen a dopamin egyik meghosszabbított karja, mely által a dopaminfüggő viselkedési formák molekuláris szabályozása történik. Fontos, hogy a két (cAMP-PKA il-

letve arrestin–Akt–GSK) jelátviteli út időbeni manifesztációja komoly különbséget mutat (Beaulieu 2005). Állatkísérletek azt igazolták, hogy míg a „klasszikus” cAMP–PKA út teljes aktiválódása és leállása nagyjából 30 perc alatt végbe megy, addig a másik jeltovábbítás esetén az aktiválódáshoz kb. 1 óra szükséges, és ez az állapot nem áll meg, hanem a kísérleti dopaminerg szer (amfetamin, kokain) alkalmazásakor tartósan és folyamatosan fennáll. Klinikai szempontból így mondhatjuk, hogy míg egy optimális D₂-blokkoló hatású molekula rövid távon pl. a mániás fázis manifeszt pszichotikus tüneteit és dopaminerg aktivitás miatti motoros tüneteket gyorsan csökkenteni képes, addig ugyanezen készítmény hosszú távon, az arrestin–Akt–GSK-3 rendszer befolyásolásával tartós antimániás és hangulatstabilizáló hatást bír kialakítani. A klinikai szempontból két-funkciós működésre jó példa a lítium esete, mely GSK-3 aktivitást gátolja (DeSargo 2002); azaz a lítium antimániás és hangulatstabilizáló hatása – a klinikai tapasztalattal egybehangzóan – nem azonnal alakul ki.

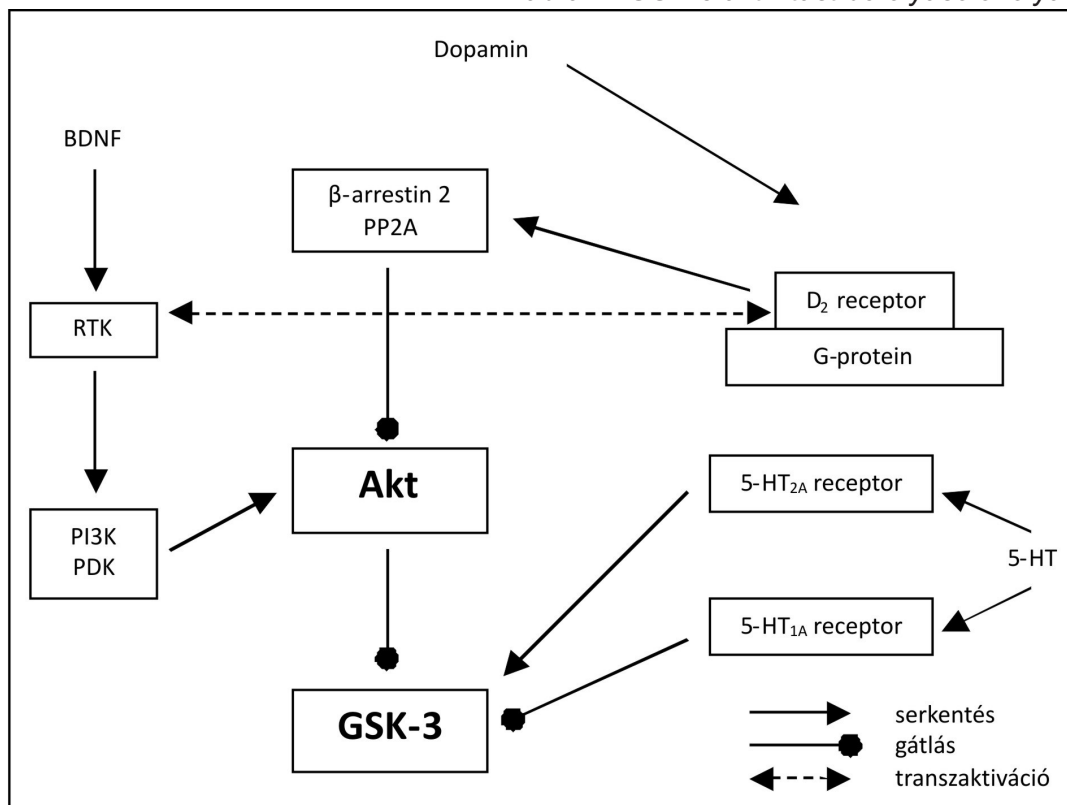
A D₂ blokkoló hatással a quetiapin egyrészt az Akt működésének indirekt stabilizálása révén a GSK aktivitást gátolni tudja, kiiktatva annak fokozott apoptózist okozó működését (Kang 2004;

Li 2007). Quetiapin in vivo tartós alkalmazása során az agy több régiójában a GSK-3 aktivitás csökkenése mutatkozott (Alimohamad 2005; Li 2007). Ez a folyamat azonban nemcsak a fentebb említett D₂ blokkád hatás következtében létrejött Akt működésváltozás miatt jön létre. A kutatások ugyanis igazolták, hogy a dopamin receptorok mellett bizonyos szerotonin receptorok (döntően az 5-HT_{2A} és 5-HT_{1A}) aktivitása is nagyban befolyásolja a GSK működését. A 5-HT_{2A} receptorok blokkolása valamint a 5-HT_{1A} receptorok serkentése csökkenti a GSK-3 aktivitást (Li 2004; Li 2007). Quetiapin alkalmazása esetén a tartós antimániás és hangulatstabilizáló mechanizmus hátterében tehát nemcsak a direkt D₂-blokkoló funkció áll, hanem a 5-HT_{2A} antagonizmus és 5-HT_{1A} agonizmus is, s e három funkció együttesének eredőjeként történhet meg az intracelluláris jeltovábbító funkciók stabilizációja.

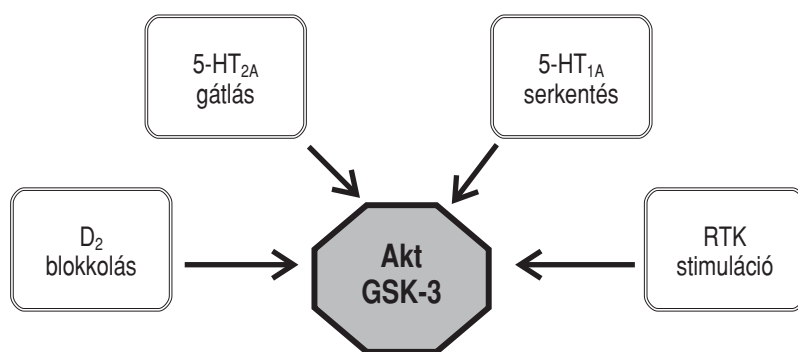
A norquetiapin és a noradrenalin rendszer

A noradrenalin transzporter (NET) blokkolása esetén a locus coeruleus NA neuronjainak tüzelési rátája lecsökken, arányosan a szinapszisban megemelkedett noradrenalin mennyiségével. A tüzelési ráta/frekvencia csökkenése alapvetően a NET

1. ábra. A GSK-3 aktivitást befolyásoló folyamatok



2. ábra. A GSK-3 aktivitást csökkentő tényezők



blokkád következtében kialakuló fokozott autoinhibíciós profilú $\alpha 2$ adrenoreceptorok általi negatív feedback eredménye. A szerotoninrendszerrel ellentétben, tartós NET blokkád esetén a tüzelési ráta nem normalizálódik, mivel az $\alpha 2$ receptorok nem mutatnak deszenzitizálódási tendenciát (Szabo és Blier 2001). Így míg a posztzinaptikus α -adrenerg areában a noradrenerg transzmisszió emelkedett marad a deszenzitizálódás hiánya miatt, addig az excitatorikus α -adrenerg receptorok irányában ez csökkenő tendenciát mutat, mivel esetükben a deszenzitizáció fennáll (Blier és Montigny 1994). Tartós NET blokkád esetén viszont a 5-HT terminálokban levő α -adrenerg receptoroknál a deszenzitizációs folyamat. Ezen preszinaptikus autoreceptorok aktivitása gátolja a szerotonin kibocsátást, a deszenzitizáció viszont a szerotonin forgalom növekedésével jár, aminek aktivitása kb. a 5-HT_{1B} autoreceptorokéval egyenértékű (Szabo és Blier 2001). Quetiapin tartós alkalmazása során cerebrális kéreg területén az extracelluláris noradrenalin mennyiségének fokozódása volt megfigyelhető (Yatham 2005). A folyamat mögött nagy valószínűséggel két komponens áll. Az egyik a quetiapin aktív metabolitja, a norquetiapin, mely igen nagy affinitást mutat a noradrenalin transzporter irányába, annak igen erős gátlója, s emellett, a quetiapinhoz hasonlóan parciális 5-HT_{1A} agonizmussal is rendelkezik (Goldstein és mtsai, 2007). A jelenlegi ismeretek szerint az antipszichotikumok és aktív metabolitjaik között egyedül a norquetiapinnak van ilyen, klinikailag gyaníthatóan az NRI (noradrenalin reuptake inhibitor) típusú antidepresszívumokkal analóg hatása, mely a molekulát az antipszichotikumok csoportjában egyedülállóvá teszi. A másik komponens háttérben az $\alpha 2$ -adrenerg receptorok állnak. A quetiapin viszonylag erős gátló affinitást mutat ezen receptorokhoz. A molekula $\alpha 2$ aktivitása a hisztamin H₁

receptorok után a második leg-erősebb (Schotte és mtsai, 1996). A receptorgátlás következtében a locus coeruleus noradrenerg aktivitásának $\alpha 2$ autoreceptorok általi gátlása felfüggeszthető, amely így a cortex területén az extracelluláris noradrenalin szintet növeli. Ezen aktivitás a nehezebben kezelhető, esetlegesen terápiá rezisztensnek imponáló depresszív fázisoknál jöhet jól, mind monoterápia, mind pedig

quetiapinnal történő augmentáció során.

Glutamát rendszer

Tartós quetiapin alkalmazás során az NMDA receptorok NR-1 és NR-2C alegysége mRNS expressziójának csökkenését figyelték meg egy vizsgálatban a nucleus accumbens területén (Tascadda és mtsai 1999). Ugyanígy, quetiapin kezelésnél a hippocampusban az AMPA receptorok GluR-B és GluR-C alegységei mRNS expressziójának növekedése mutatkozott (Taylor és mtsai 2005). Noha a quetiapin glutamáterg modulációs képességeiről még igen kevés adat áll rendelkezésre, feltételezhető, hogy alkalmazása segítséget nyújthat a glutamáterg transzmisszió szabályozásában bipoláris zavarban, s így megnő az esély a fokozott glutamáterg aktivitás által potenciálisan kiváltott excitotoxicitás kikerülésére.

A hisztamin-receptorokon kifejtett aktivitás

Mind unipoláris, mind pedig bipoláris depresszióban a depresszív fázis megjelenése az inflammatorikus immunmediátorok változásával jár (C-reaktív protein, proinflammatorikus citokinek: interleukinek, interferon- α , valamint vaszkuláris aktivációs mediátorok) (Licino és Wong 1999; Schiepers és mtsai 2005). A testi szempontból főlegesen és agresszívan működő hiperaktív citokin kaszkád többlépcsős folyamat eredményeként a neuroprotekciónak csökkenését, a neurodegeneráció fokozódását okozza, s jelentős szerepe van a hangulatzavarokkal komorbid módon jelentkező megbetegedések kialakulásában. A quetiapinnek igen erős aktivitása van a hisztamin H₁ receptorok felé, a H₁ receptor az egyik fő proinflammatorikus citokin, az interleukin-6 (IL-6) pozitív modulátora

(Altschuler és Kast 2005). A H_1 receptor quetiapin általi „kiiktatása”, s a következményes gyengébb IL-6 általi funkcionális citokin network vezérlés aktivitásának csökkentése révén a depresszív fázisban megjelenő proinflammatorikus kaszkád határfoka így csökkenhet – melynek eredménye az indolamin-kinurinsav molekuláris tengelyen keresztül a fokozott NMDA aktivitás csökkenése, s így az excitotoxicitás, az IL-6 által serkentett CRF (corticotropin releasing factor) aktivitásának csökkentése. A mechanizmus révén a HPA tengely túlzott aktivitása redukción mutathat, aminek következtében a neurotrofin-szint stressz-indukálta csökkenése megállhat. Az IL-6 aktivitás visszafogása a ciklooxygenáz-2-prostaglandin E2 folyamat redukciónja által megakadályozza a noradrenalin release következményes csökkenését is. Quetiapin kezelésnél a plazma adenokortikotropin szintjének csökkenését és a HPA tengely dinamikájának stabilizációját figyelték meg – ami mind az IL-6 aktivitás hisztamin receptorokn keresztüli visszafogásából, mind pedig az aktív metabolit norquetiapin NET gátló hatásából származhat – mivel a fokozott noradrenalin release a BDNF szintjének emelkedésével, és a stressztengely normalizációjával jár.

BDNF

Az elmúlt években több olyan neurobiológiai faktorra is fényt derítettek vizsgálatok, melyek aktivitásának mind pozitív, mind pedig negatív irányú megváltozása optimális indikátora lehet az unipoláris és a bipoláris affektív megbetegedések több típusának, valamint aktivitás-fokozódásuk az optimális terápia objektív neurobiológiai markere lehet. Azaz – ezen faktorok változásai mind profilaktikus, mind pedig terápiás szempontból igen fontos szereppel bírnak. Ezen molekulák egyike a neurotrofinok csoportjába tartozó agyi neurotrofikus faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (Taipa-Arancibia és mtsai 2004).

A neurotrofinok családjába tartozó BDNF a nagy affinitású protein kináz (Trk/RTK) és a nem szelektív p75NGFR receptorhoz kapcsolódik. A BDNF génje igen összetett struktúrájú, melyen több szabályozó régió és négy promoter található, s melyek expressziója a különböző szövetekben eltérő. A BDNF expresszió a neuronális és/vagy endokrin aktivitás függvénye. Fejlődő szervezetben a neurotrofinok a neuronális túlélés és differenciáció igen fontos szabályozói, azonban felnőttkorban is több kiemelt szereppel bírnak, döntően a

neuronális plaszticitás területén. Különböző direkt agyi inzultusok (stressz, hipoglikémia, iszkémia stb.) valamint genetikai hátterű neuronális eltérések (membránaktivitás, ioncsatorna-működés eltérései stb.) negatívan befolyásolják a BDNF expresszióját, s ez hosszú távon többféle neuropszichiátriai zavar kialakulásában ill. kronicizálásában (szkizofrénia, unipoláris és bipoláris megbetegedések, stresszbetegségek, epilepszia, Parkinson- és Alzheimer-kór) játszhat társszerepet. A legújabb vizsgálatok azt mutatták, hogy a felnőttkori BDNF aktivitás fő területe a szinaptikus transzmisszió és a szinaptogenezis szabályozása a központi idegrendszerben, s emellett direkt intercelluláris messengerként kiemelt szereppel bír a hippokampusz sejtjeinek LTP (long-term potentiation) folyamataiban és a GSK-3 aktivitás szabályozásában (Lessmann és mtsai, 2003).

A RTK receptorhoz történő kapcsolódás után a BDNF (valamint egyéb ligandok, citokinek, IGF) a foszfoinozidid-3-kináz (PI3K) jeltovábbító mechanizmuson keresztül fejti ki hatását. A PI3K aktiválódása a PDK (foszfoinozidid-függő kináz) révén az Akt aktiválódásához, és ennek következtében a GSK-3 működésének változásához vezet.

Quetiapin alkalmazása során állatkísérletekben a BDNF szint szignifikáns emelkedését figyelték meg, mind a hipocampus, mind pedig a kortex területén, csökkent NMDA receptor aktivitás mellett (Park és mtsai 2006; Xu és mtsai 2002). Tartós alkalmazás során a quetiapin redukálta az immobilizáció által okozott stressz miatti BDNF expresszió csökkenést. A stresszor megszüntetése után kb. 3 héttel, további quetiapin alkalmazás mellett a hippokampális neurogenesis stabilizációja volt megfigyelhető (Luo és mtsai 2005). A quetiapin kiváltotta BDNF szint emelkedés hátterében a molekula összetett hatásmechanizmusának több komponense is állhat. Jó ideje ismert, hogy indirekt dopamin agonista (pl. levodopa) adása a BDNF mRNS expressziójának növekedésével jár, míg ez az aktivitás inverz agonista típusos antipszichotikummal (pl. haloperidol) felfüggeszthető (Okazawa és mtsai 1992). Noha a quetiapinnek is van D_2 blokkoló hatása, a molekula disszociációja a receptorról viszont igen gyors (<30 másodperc) (Kapur 2001), s így a gyors disszociáció miatti „köztes” időszakokban a normális dopaminerg transzmisszió folytatódhat. A D_2 receptor önmagában transzmitter nélkül is képes aktivitást mutatni a G-protein felé, így az igen gyors disszociációjú quetiapin a „köztes” időszakokban a re-

ceptor aktivitást érdemben nem befolyásolja (Kapur 2001; Strange 2008). A másik lehetséges magyarázat a 5-HT_{2A} antagonizmus. Szelektív 5-HT_{2A} antagonisták (ketanserin) szignifikánsan blokkolják a stressz-indukálta BDNF expresszió down-regulációját (Vaidya és mtsai 1997). A szintén hasonló aktivitással rendelkező quetiapinnél a hatásmechanizmus hasonló lehet. Harmadrészt, az aktív metabolit norquetiapin masszív noradrenalin reuptake gátló hatása következtében fellépő CREB (cAMP-responsive element binding protein) transzkripció aktivitásának következményeként (Tardito és mtsai, 2006) a BDNF szint emelkedése figyelhető meg.

Farmakokinetikai sajátosságok – a disszociáció jelentősége

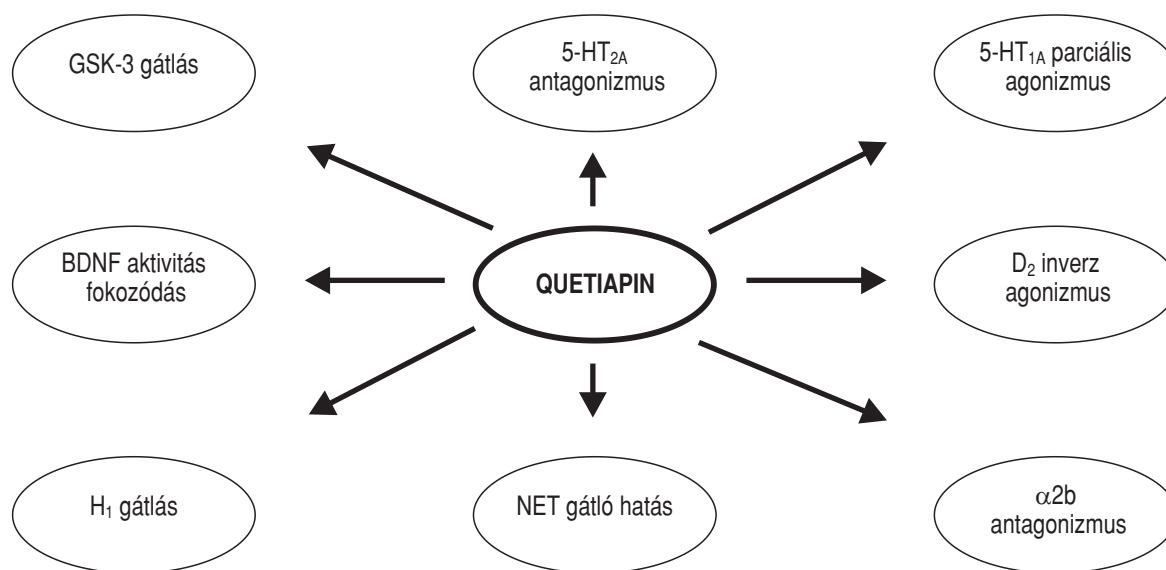
A D₂ receptorral kapcsolatos kötődési kinetika jelentős eltéréseket mutat a különböző készítmények között. A quetiapin D₂ receptorról történő disszociációja az antipszichotikumok között a leggyorsabb: kevesebb mint 30 másodperc. Olanzapin esetében ez az időtartam 17 perc körül van, míg a haloperidol kb. háromnegyed órát „időzik el” a receptoron (Kapur 2001). A gyorsabb disszociáció alapján gyanítható, hogy quetiapin alkalmazása mellett az endogén dopamin aktivitás változások erőteljesebben tudnak működni, mint az erősebben kötődő, lassabban disszociálódó készítmények esetén (Kapur 2000). Az igen gyors disszociációjú quetiapin esetén így a fiziológus (pár

másodperctől pár percig tartó), burst-jellegű dopaminerg aktivitás fennmaradhat, azaz a molekula ezt a folyamatot nem gátolja, inkább kompetitorként jelenik meg az endogén dopamin számára. Klinikai szempontból ennek kiemelt fontossága van: mivel a gyors disszociációjú molekula a kompetíció miatt igen érzékeny a dopamin aktivitás változására, fokozott disszociáció vagy adott farmakogenetikai paraméterek esetén a dopaminerg transzmisszió fokozódhat, azaz a gyógyszer „kiszorul” a célreceptor környezetéből. A készítmény klinikai hatása így redukálódhat; ennek kiküszöbölése céljából alapvető tehát, hogy a molekula a „elérhető legyen”, azaz megfelelő mennyiségben rendelkezésre álljon a célterületen. Pontosan a fentiek miatt quetiapin esetén a gyógyszer céldózisa rendkívül fontos. A klinikai vizsgálatok (Vieta és mtsai 2007; Khazaal és mtsai 2007) a fentieket megerősítették: az optimális dózis mániában illetve depresszió esetén legalább napi 600 mg-ot jelent, kevert epizódnál pedig 800 mg-ot. Az ez alatti adagolás szubdózisnak számít, ami a nagyobb relapszus-veszéllyel és a compliance ill. adherence csökkenésének veszélyével jár.

Következtetések

A quetiapin, multiplex hatásmechanizmusa és receptor profilja, valamint aktív metabolitja révén a bipoláris zavar több neurobiológiai komponensében és klinikai manifesztációjában bír széleskörű terápiás hatékonysággal – mely hatékonyságot a

3. ábra. A quetiapin kombinált hatásmechanizmusa



klínikai vizsgálatok monoterápiában történő alkalmazásnál is megerősítették. A kombinált antimániás, hangulatstabilizáló és az antidepresszív hatás hosszú távon relapszus megelőzéssel jár – és amiről nem szabad elfeledkezni –, az igen veszélyes kevert epizódok megjelenésének az esélye lecsökken. A szerotonerg aktivitás és a gyors diszszociáció miatt az esetleges extrapiramidális tünetek – melyekre a bipoláris betegek nagyobb érzékenységet mutatnak, mint a szkizofrén betegcsoport – valószínűsége jóval kisebb. A sejt szintű folyamatok stabilizációja által a neuronális hálózati aktivitás működése is „zajmentesebbé” válhat, míg a neurotrofin expresszió fokozódása a há-

lózatok intra- és intercelluláris elemeinek stabilabb működését hozhatja – azaz a neuroplaszticitás optimálisabbá válik. Mivel kezelés nélkül a bipoláris zavar progresszív lefolyást mutat, mely az életminőség súlyos romlásával jár, e folyamat progressziójának megállítása alapvető fontosságú. A quetiapin, kombinált hatásmechanizmusa révén így a bipoláris zavar farmakoterápiás repertoárjában optimális választásként szerepelhet.

Levelezési cím:

Sümegei András

Vas Megyei Markusovszky Kórház

Pszichiátriai Centrum

E-mail: sumegia@gmail.com

IRODALOM

- Adler CM, Fleck DE, Brecher M, Strakowski SM. Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 100 (2007) S15–S22.
- Alimohamad, H. et al. (2005) Antipsychotics alter the protein expression levels of b-catenin and GSK-3 in the rat medial prefrontal cortex and striatum. *Biol. Psychiatry* 57, 533–542.
- Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003;76: 267–71.
- Altschuler EL, Kast RE. Using histamine (H1) antagonists, in particular atypical antipsychotics to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression. *Med. Hypoth.* (2005) 65(1):65-67.
- Beaulieu, J.M. et al. (2004) Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 5099–5104.
- Beaulieu, J.M. et al. (2005) An Akt/b-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 122, 261–273
- Beaulieu, J.M. et al. (2006) Paradoxical striatal cellular signaling responses to psychostimulants in hyperactive mice. *J. Biol. Chem.* 281, 32072–32080.
- Benes, F.M., Matzilevich, D., Burke, R.E., Walsh, J., 2006. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 11, 241–251.
- Beurel, E., Joje, R.S., 2006. The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. *Progress in Neurobiology* 79, 173–189.
- Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:220–226.
- Blier P, Szabo ST. Potential mechanism of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005;66 [suppl 8]:30-40.
- Bowley, M.P., Drevets, W.C., Ongur, D., Price, J.L., 2002. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 52, 404–412.
- Calabrese JR, Keck Jr PE, MacfaddenW, MinkwitzM, Ketter TA, Weissler RH, et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–60.
- De Sarno, P. et al. (2002) Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3b phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology* 43, 1158–1164.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1375–1387.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson Jr., J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., Raichle, M.E., 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386, 824–827.
- Eison AS, Yocca FD, Gianutsos G. Effect of chronic administration of antidepressant drugs on 5-HT2-mediated behavior in the rat following noradrenergic or serotonergic denervation. *J Neural Transm Gen Sect* 1991;84:19–32.
- Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochemical Journal*, 2001(359): 1-16.
- Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, Liu JW, Widzowski D, Brecher M: Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. Presented as a poster at the 160th American Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego (California), 2007.
- Greengard, P. (2001) The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294, 1024–1030
- H. Okazawa, M. Murata, M. Watanabe, M. Kamei, I. Kanazawa, Dopaminergic stimulation up-regulates the in vivo expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. *FEBS Lett.* 1992 138–142/138–142.
- Ichikawa J, Li Z, Dai J, et al. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res* 2002;956:349–357.
- Kang, U.G. et al. (2004) The effects of clozapine on the GSK-3-mediated signaling pathway. *FEBS Lett.* 560, 115–119.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high do-

- pamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):553.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360–369.
- Kaytor, M.D., Orr, H.T., 2002. The GSK3 beta signaling cascade and neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurobiology* 12, 275–278.
- Keck Jr PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626–37.
- Ketter TA, Jones M, Paulsson B. Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *Journal of Affective Disorders* 100 (2007) S45–S53.
- Khazaal Y, Tapparel S, Chatton A, Rothen S, Preisig M, Zullino D. Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31 (2007) 727–730.
- Kim DJ, Lyoo IK, Yoon SJ, Choi T, Lee B, Kim JE, Lee JS Renshaw PF. Clinical response of quetiapine in rapid cycling manic bipolar patients and lactate level changes in proton magnetic resonance spectroscopy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31 (2007) 1182–1188.
- Kovács G. Gyógyszerelési szokások Magyarországon az évezred elején. *Bipoláris betegek farmakoterápiája I. Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2004, VI/1; 13-18.
- Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology* 69 (2003) 341–374.
- Li X, Rosborough KM, Friedman AB, Zhu W, Roth KA. Regulation of mouse brain glycogen synthase kinase-3 by atypical antipsychotics. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2007), 10, 7-17.
- Li, X. et al. (2004) In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3b (GSK3b) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology* 29, 1426–1431.
- Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Molecular Psychiatry* (1999) 4, 317–327.
- Lindley SE, Bengoechea TG, Schatzberg AF, Wong DL. Glucocorticoid effects on mesotelencephalic dopamine neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:399–407.
- Luo C, Xu H, Li XM. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* (2005) 1063(1):32-39.
- Luttrell, L.M. et al. (2001) Activation and targeting of extracellular signal-regulated kinases by b-arrestin scaffolds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 2449–2454.
- Meyer JH, Kapur S, Eisefeld B, et al. The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression: an [(18)F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001;158:78–85.
- Mintun MA, Sheline YI, Moerlein SM, Vlassenko AG, Huang Y, Snyder AZ. Decreased Hippocampal 5-HT2A Receptor Binding in Major Depressive Disorder: In Vivo Measurement with [18F]Altanserin Positron Emission Tomography. *Biol Psychiatry* 2004;55:217–224.
- Missale, C. et al. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 78, 189–225
- Myer JH, McNeely HE, Sagrati S. Elevated putamen D2 receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [1C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* (2006) 163(9):1594-1602.
- Neumaster A, Willeit M, Praschak-Rieder N. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* (2001) 31(8):1467-1473.
- Pap, M., Cooper, G.M., 1998. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway. *Journal of Biological Chemistry* 273, 19929–19932.
- Park SW, Lee SK, Kimb JM, Yoon JS, Kima YH. Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. *Neuroscience Letters* 402 (2006) 25–29.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* 45, 1085–1098.
- Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992;31:112–8.
- S. Kapur, G. Remington, Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu. Rev. Med.* 2001 503–517/503–517.
- Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:174–180.
- Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:530–1.
- Schatzberg AF, Rothschild AJ, Langlais PJ, Bird ED, Cole JO. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res* 1985;19:57–64.
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 (2005) 201–217.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:57–73.
- Shenoy, S.K. and Lefkowitz, R.J. (2003) Multifaceted roles of barrestins in the regulation of seven-membrane-spanning receptor trafficking and signalling. *Biochem. J.* 375, 503–515.
- Strange PG. Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends in Pharmacology*

- logical Sciences Volume 29, Issue 6, June 2008, Pages 314-321.
- Szabo ST, Blier P. Effect of the selective noradrenergic reuptake inhibitor reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *Eur J Neurosci* 2001;13:2077-2087.
- Szabo ST, Blier P. Effects of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine on norepinephrine and serotonin transmission in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:845-857.
- Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25 (2004) 77-107.
- Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Signaling Pathways Regulating Gene Expression, Neuroplasticity, and Neurotrophic Mechanisms in the Action of Antidepressants: A Critical Overview. *Pharmacol Rev* 58:115-134, 2006.
- Tascedda F, Lovati E, Blom JMC, Muzzioli P, Brunello N, Racagni G, Riva MA. Regulation of Ionotropic Glutamate Receptors in the Rat Brain in Response to the Atypical Antipsychotic Seroquel (Quetiapine Fumarate). *Neuropsychopharmacology* 1999;21:211-217.
- Taylor C, Fricker AD, Devi LA et al. Mechanism of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal* (2005) 17(5):549-557.
- V.A. Vaidya, G.J. Marek, G.K. Aghajanian, R.S. Duman, 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci.* 1997 2785-2795
- Vieta E, Goldberg JF, Mullen J, Víglerö M, Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute mania: Target dose for efficacious treatment. *Journal of Affective Disorders* 100 (2007) S23-S31.
- Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence, part. *Brain Res* 1983;287:225-36.
- Xu H, Qing H, Lu W. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 321(1-2) (2002);65-68.
- Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CE, Grunze H, Post RM, Suppes T, Calabrese JR. Atypical Antipsychotics in Bipolar Depression: Potential Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry* 2005;66 [suppl 5]:40-48.
- Yatham LN. Effects of ECT on 5HT₂ receptors: a PET study. Presented at the 52nd annual meeting of the Canadian Psychiatric Association. October 31-November 3, 2002; Banff, Canada.

**Magyar Pszichofarmakológusok Társasága
Hungarian Association of Psychopharmacology**

**XII. MAGYAR NEUROPSZICHOFARMAKOLÓGIAI KONGRESSZUS
(nemzetközi részvétellel)
Tihany, Hotel Club Tihany
2009. október 1-3.**

Érdeklődni lehet: www.mppt.hu, mppt@mppt.hu
valamint

Dr. Gaszner Péter, tel/fax: 275-7085, mobil: 06-30-649-1381
e-mail: h12890gas@ella.hu

Dr. Faludi Gábor, SE KUT Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály,
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. Tel/fax: 355-8498
e-mail: faludi@kut.sote.hu