

# A DEPRESSZIÓ NEUROKÉMIAI HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA

OTKA T 46827

## Zárójelentés

Témavezető: Dr. Kiss János (MTA KOKI, Budapest)

A depresszió korunk egyik legsúlyosabb közegészségügyi problémája. Epidemiológia vizsgálatok adatai szerint élete folyamán a felnőtt népességnek mintegy 20-25 %-a válik érintetté a betegség valamely formájában. Sajnálatos módon a magyarországi helyzet rosszabb a világtáznál. Egy országos reprezentatív felmérés szerint 1995-ben a lakosságnak több mint 30 %-a számolt be depressziós tünetek előfordulásáról, ezen belül igen jelentősen nőtt a súlyos depressziós betegek arányszáma az 1988-as 2.9 %-ról 7.1 %-ra (Kopp és mtsai., 1997). A depresszió okozta munkaképtelenség illetve a kezeléssel összefüggő költségek óriási terhet jelentenek a társadalom számára. A depresszióval összefüggő direkt és indirekt költségek az Európai Unió éves GDP-jének mintegy 1 %-ára rúgtak a 2004-es évben (Sobocki és mtsai., 2006)

Mindezek ellenére a depresszió patofiziológiai háttere nem tekinthető tisztázottnak. A jelenleg leginkább elfogadott elképzelés, a monoamin teória szerint a depresszió kiváltó oka a monoaminerg (ezen belül is elsősorban a noradrenerg és szerotonerg) neurotranszmisszió elégtelenségében keresendő (Schildkraut, 1965). A jelenleg is használt antidepresszánsok döntő többsége ennek megfelelően a monoaminerg transzmisszió serkentése révén fejti ki hatását. Habár a jelenleg klinikai gyakorlatban alkalmazott antidepresszánsok száma meghaladja a 30-at, a sikeres kezelések aránya egyik gyógyszer esetén sem jobb 60 %-nál, és több gyógyszer alkalmazása után is csak kb. 70 % körül mozog (Wong és Licinio, 2001). Ez a szám különösen kedvezőtlennek tűnik a placebo alkalmazó vizsgálatok fényében, mivel a placebo hatásossága akár az 50 %-ot is elérheti (Walsh és mtsai., 2002)

Az elmúlt évtizedekben nagyon sok olyan preklinikai és klinikai megfigyelés halmozódott fel, ami nem magyarázható a monoamin teória alapján. Kutatási projektünk elsődleges célja ezért az volt, hogy próbáljuk felderíteni a depresszió hatterében álló neurokémiai történéseket, hogy ezáltal jobban megérthessük a betegség kialakulásához vezető folyamatokat, és esetleges újabb terápiás célpontok

azonosításával elősegíthessük az eredményesebb kezelési módok kialakítását. Eredeti munkatervünkben, előzetes eredményeinkre alapozva elsősorban az ionotróp receptorok lehetséges szerepét kívántuk vizsgálni, azonban a 4 éves munka során további izgalmas eredményekre is fény derült a feszültségfüggő Na<sup>+</sup>-csatornákkal összefüggésben, illetve kidolgoztuk az antidepresszánsok egy lehetséges új osztályának, az ún. aktív antidepresszánsoknak az elméleti alapjait, és további eredményeink születtek a monoamin transzporterek működésével kapcsolatban, mely adatok fontosak lehetnek a jelenleg használt antidepresszánsok hatásmechanizmusának jobb megértése szempontjából.

## **1. Ionotróp receptorok lehetséges szerepe a depresszió patomechanizmusában és az antidepresszánsok hatásmechanizmusában.**

A nikotikus acetilkolin receptorok lehetséges szerepe

**Központi idegrendszer.** Saját korábbi eredményeink arra utaltak, hogy az antidepresszánsok a monoaminerg rendszerekkel nem összefüggő támadáspontokkal is rendelkezhetnek a központi idegrendszerben. Előző munkánk során a nikotin agonisták hippocampalis noradrenalin (NA) felszabadulásra gyakorolt hatását tanulmányoztuk (Vizi és mtsai., 1995; Sershen és mtsai., 1997). Kísérleteink során észleltük, hogy bizonyos, antidepresszáns terápiában használt monoamin uptake inhibitorok (desipramine (Pertofrane), nomifensine (Merital)) gátolni képesek a nikotikus acetilkolin receptor (nAChR) közvetítette válaszokat a központi idegrendszerben (Kiss és mtsai., 1997). A megfigyelésünk nyomán indított kutatómunka eredményeként megállapítottuk, hogy a korábban említett antidepresszánsokon kívül a fluoxetin (Prozac) (Hennings és mtsai., 1997) valamint a citalopram (Seropram) (Hennings és mtsai., 1999) is rendelkezik antinikotikus tulajdonságokkal, tehát a monoamin uptake inhibitorok kémiai szerkezetüktől és szelektivitásuktól függetlenül gátolni képesek az agy nAChR-okoat méghozzá hasonló hatékonysággal (IC<sub>50</sub> 0.36 és 1.84 μM között) mint az egyik legerősebb nikotin antagonistá vegyület, a mekamilamin (IC<sub>50</sub> 0.19 μM). Eredményeinknek az szolgáltat klinikai jelentőséget, hogy az antidepresszáns terápia során e szerek plazma koncentrációja 1-2 μM körül mozog (Pato és mtsai., 1991; Besret és mtsai., 1996), így az agyban is elérhetik azt a koncentrációt melynél már jelentősen képesek gátolni a neuronális nikotin receptorok funkcióját. Közleményeink megjelenése óta több független, különböző metodikákkal dolgozó csoport jutott

hasonló eredményre, azaz hogy különböző, uptake gátló típusú antidepresszánsok nikotin antagonistaként viselkednek (Fryer és Lukas, 1999; Garcia-Colunga és mtsai., 1997; Lopez-Valdes és mtsai., 2002; Miller és mtsai., 2002). Mindezek alapján megfogalmazódott egy hipotézis, mely szerint az antidepresszáns hatás kialakulásában döntő szerepe van az idegrendszeri nikotin receptorok gátlásának (Shytle és mtsai., 2002), tehát a depresszió egyik fontos neurokémiai történése lehet a központi idegrendszer nAChR-ai által közvetített kolinerg túlsúly.

Kutatási projektünk egyik fontos kérdése volt, hogy megvizsgáljuk, mennyire általános tulajdonsága az antidepresszánsoknak a nAChR gátlása. Ezért először a NA uptake inhibitor maprotilin hatását tanulmányoztuk a nikotin-kiváltotta NA felszabadulásra patkány hippocampus szeletekből. Megállapítottuk, hogy a maprotilin 5.70  $\mu\text{M}$ -os  $\text{IC}_{50}$  értékkel gátolja a felszabadulást ami igazolni látszott a nAChR-okra gyakorolt gátló hatást. Ezután egy olyan antidepresszánst vizsgáltunk, melynek hatásmechanizmusa nem magyarázható a monoamin teória alapján. A tianeptin (Coaxil, Stablon) egy triciklikus struktúrájú vegyület, de meglepő módon nem gátolja, hanem serkenti a szerotonin visszavételét (Menini és mtsai., 1987), tehát a monoamin teória szerint elvileg rontania kellene a depressziós betegek állapotát. Ennek ellenére klinikai hatékonysága nem különbözik a monoamin uptake gátlásával ható antidepresszánsokétól. Feltételezésünk az volt, hogy ha a nAChR gátlása szerepet játszhat az antidepresszáns hatás kialakulásában, a tianeptin feltételezhetően hat a nAChR-okra. Elképzelésünket sikerült igazolni, ugyanis a tianeptine valóban gátolta a nikotin-kiváltotta NA felszabadulást patkány hippocampus szeletekből 11.32  $\mu\text{M}$ -os  $\text{IC}_{50}$  értékkel. **Eredményeink megerősítik azt az elképzelést, hogy az antidepresszánsok nAChR-okra gyakorolt hatásának szerepe lehet az antidepresszáns hatás kialakulásában.** Az eredmények publikálása folyamatban van (Mayer és mtsai., előkészületben).

Egy másik tanulmányban tovább vizsgáltuk a monoamin uptake gátló vegyületek nikotin antagonista tulajdonságait. Korábban megállapítottuk, hogy mind a szelektív NA, mind a szelektív 5-HT uptake gátlók rendelkeznek nikotin antagonista tulajdonsággal, azonban, a szelektív dopamin (DA) uptake gátlókat nem vizsgáltuk. Ebben a munkánkban ezért a GBR-12909, az egyik legszelektívebb DA uptake gátló vegyület nikotin receptorokra kifejtett hatását tanulmányoztuk és megállapítottuk, hogy ez a vegyület is gátolja e receptorokat az 2.32  $\mu\text{M}$ -os  $\text{IC}_{50}$  értékkel (Szász és mtsai., 2007a). **Adataink azt mutatják, hogy a monoamin uptake gátlók kémiai**

**szerkezetüktől és szelektivitásuktól függetlenül gátolják a központi idegrendszer nikotin receptorait, ami arra utal, hogy a nikotin antagonizmus e vegyületcsoport általános jellemzője.**

**Perifériás idegrendszer.** Felmerült az a kérdés, hogy vajon az antidepresszánsok nAChR-okra gyakorolt hatása jelentkezik-e a perifériás idegrendszerben is. Vizsgálatunk elsődleges tárgya az enterikus idegrendszer volt, ahol nAChR-ok előfordulnak mind az idegsejtek szomatikus régiójában, mind az idegvégződéseken. A kísérletek folyamán megállapítottuk, hogy a hemicholin-3 (HC-3) szelektíven gátolni képes az idegvégződéseken található preszinaptikus nAChR-okat (Mandl és Kiss, 2006). Eredményünk jelentősége, hogy alátámasztja az uptake inhibitorok nAChR-okra gyakorolt hatásával kapcsolatos megállapításunkat, mivel a HC-3 a cholin uptake gátlószere, és a cholin transzporter működésében a monoamin transzporterekhez igen hasonló, Na<sup>+</sup> és Cl<sup>-</sup>-dependens uptake rendszer. A továbbiakban vizsgáltuk **a fluoxetin, desipramin és citalopram** preszinaptikus nAChR-okra gyakorolt hatását, és megállapítottuk, hogy ezen vegyületek a központi idegrendszerhez hasonlóan **az alacsony mikromólos koncentráció-tartományban gátolják az enterális neuronok terminálisain elhelyezkedő nAChR-okat, mely hatásuk magyarázhatja az antidepresszánsok gyakori mellékhatását, az obstipációt** (Mandl és Kiss, 2007).

**Összefoglalva** elmondhatjuk tehát, hogy **a jelenleg használt antidepresszánsok nAChR-okra gyakorolt hatása a központi idegrendszerben elősegítheti a terápiás hatás kialakulását, míg a periférián hozzájárulhat bizonyos mellékhatások kialakulásához.**

Az NMDA receptorok lehetséges szerepe

Habár struktúrájuk különbözik, az NMDA receptorok bizonyos farmakológiai tulajdonságaikban hasonlóságot mutatnak a nAChR-okkal. Megfigyelések szerint specifikus csatornablokkoló antagonistáik kölcsönösen gátolják mindkét receptort. Mivel a monoamin uptake gátlók ugyanezzel a mechanizmussal gátolják a nAChR-t, felmerült annak lehetősége, hogy az NMDA receptorok működését is befolyásolhatják. A triciklikusok szerekkel kapcsolatban már le is írtak ilyen hatást, azonban egyéb, nagyobb szelektivitással és kevesebb mellékhatással rendelkező antidepresszánsok esetén még nem. Ezért határoztuk el, hogy a triciklikus desipraminnal összehasonlítva megvizsgáljuk, vajon az SSRI fluoxetin is képes-e az NMDA receptorok befolyásolására. Egész sejtés patch clamp technika segítségével kortikális

sejttenyészetben nyert elektrofiziológiai adataink szerint mind a fluoxetin, mind a desipramin képes az NMDA receptorok gátlására az alacsony mikromólos koncentráció-tartományban, azonban kötőhelyeik nagy valószínűséggel nem azonosak, ugyanis a desipramin feszültségfüggő módon gátolta az NMDA-áramokat, míg a fluoxetin hatása nem függött a membránpotenciál értékétől. Ezen kívül a  $Mg^{2+}$  teljes mértékben megakadályozta a desipramin kötődését az NMDA receptorhoz, míg a fluoxetin még  $Mg^{2+}$  jelenlétében is képes volt az asszociációra (Szasz és mtsai, 2007b). A Woodhull-modell alkalmazásával arra a következtetésre jutottunk, hogy a desipramin mélyen az NMDA receptor csatornájába kötődik, a fluoxetin viszont felületesen, az extracelluláris oldalon kapcsolódik a receptorhoz. Mivel az NMDA receptorok gátlásához szükséges koncentráció kialakul az agyban antidepresszáns terápia során, e szerek NMDA antagonistá tulajdonsága hozzájárulhat a klinikai hatás kifejlődéséhez. Az eredmény jelentőségét mutatja, hogy adatainkat a 4. legrangosabb pszichiátriai lapban, a Biological Psychiatry-ban sikerült közölnünk (IF: 8.456).

**A nAChR-ral és az NMDA receptorral kapcsolatos kutatásaink elősegíthetik a depresszió neurokémiai hátterének jobb megértését, hozzájárulhatnak új központi idegrendszeri célpontok azonosításához és alapját képezhetik új terápiás eljárások kifejlesztésének.**

## **2. A feszültségfüggő $Na^+$ -csatornák lehetséges szerepe az antidepresszánsok hatásmechanizmusában**

Ez a kutatási vonal mintegy mellékterméke volt a fő csapásirányunknak, ugyanis a monoamin uptake gátlók nAChR-okra gyakorolt hatásnak vizsgálata során, még az *in vitro* szeletkísérletek végzésekor merült fel az a kérdés, hogy a nikotin-kiváltotta NA felszabadulás gátlásában szerepe lehet-e a  $Na^+$ -csatornák gátlásának, azaz elképzelhető-e, hogy a megfigyelt gátlás nem közvetlenül a nAChR-on alakul ki, hanem indirekt módon. Ezért kezdtünk elektrofiziológiai vizsgálatokat (egész sejt patch clamp technika alkalmazásával) patkány hippocampalis sejttenyészeteken. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a desipramin és a fluoxetin gátolni képesek a feszültségfüggő  $Na^+$ -csatornák működését az alacsony mikromólos koncentráció tartományban. A részletesebb elemzés kimutatta, hogy a hatás egy eddig ismeretlen mechanizmussal zajlik, mivel e szerek nagyobb affinitással kötődnek a  $Na^+$ -csatorna lassú inaktivációs állapotához és ennek stabilizálása révén csökkentik a sejtszinten

létrejövő teljes  $\text{Na}^+$ -beáramlás mennyiségét (Mike és mtsai., 2004; Lenkey és mtsai, 2006). Mindezen eredményeink a korábbiakkal együtt arra hívják fel a figyelmet, hogy **a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott antidepresszánsoknak sokkal több célpontja lehet a központi idegrendszerben, mint azt eddig gondoltuk, és valószínűleg ezen hatások együttese felelős az antidepresszáns hatás kifejlődéséért.**

### **3. A nikotin agonisták által kiváltott carrier-mediálta felszabadulás és annak lehetséges jelentősége a depresszió kezelésében: az aktív antidepresszánsok elmélete**

Korábban munkacsoportunk vizsgálta a nikotin agonisták nordarenerg rendszerre gyakorolt hatásait és e munka során figyeltünk fel arra a jelenségre, hogy a nikotin agonisták egyike, a DMPP a többitől eltérő módon viselkedik. A DMPP NA felszabadulásra gyakorolt hatásának elemzése során megállapítottuk, hogy a DMPP a többi nikotin agonistától eltérően nem csak a nAChR-ok ingerlése révén okoz vezikuláris exocitózissal NA felszabadulást, hanem képes a NA transzporter (NET) működési irányának megfordításával egy carrier-mediálta NA felszabadulás kiváltására is (Kiss és mtsai, 1997, Kiss és mtsai., 2001).

Mivel a NET nagyfokú homológiát mutat a DA transzporterrel (DAT) és a 5-HT transzporterrel (SERT), a következőkben arra voltunk kíváncsiak, hogy a DMPP kettős hatása megfigyelhető-e a dopaminerg és szerotonerg rendszer esetében is. In vitro szeletkísérletek (DA felszabadulás patkány striatum szeletekből, illetve 5-HT felszabadulás patkány hippocampus szeletekből) segítségével megállapítottuk, hogy a DMPP az összes monoamin transzporter működési irányát képes megfordítani, ugyanakkor érdekes módon a nAChR-ok által közvetítette hatása csak bizonyos koncentráció határig figyelhető meg a DA felszabadulással kapcsolatban, és egyáltalán nem észlelhető a szerotonerg rendszer esetén (Szász és mtsai, 2005). Kísérleteink egyik tanulsága az, hogy igen körültekintően kell értelmezni a kísérleti eredményeket olyan esetben, mikor az egyébként gyakran használt DMPP-t alkalmazzák nikotin agonista vegyületként.

**A DMPP-vel kapcsolatban megfigyelt carrier-mediálta transzmitter felszabadulás továbbgondolása vezetett az aktív antidepresszánsok elméletének kidolgozásához** (Kiss, 2007). Az elmélet egyik fontos feltevése, hogy a depresszióban érintett monoaminerg rendszerek elsősorban nem-szinaptikus kölcsönhatásokban

vesznek részt, ezért a depressziót is valószínűleg a nem-szinaptikus kölcsönhatások zavarára lehet visszavezetni. Éppen ezért olyan kezelési stratégiát kell választanunk, amely hatékonyan javítja ezt a fajta sejtek közötti kommunikációt. A jelenleg használt antidepresszánsok hatásmechanizmusát elemezve arra a következtetésre jutottunk, hogy a tapasztalt viszonylagos hatástalanság (a betegek 30-40 %-a terápia-rezisztens) arra vezethető vissza, hogy e szerek csak akkor tudják kifejteni monoamin szint-emelő hatásukat, ha a monoaminerg idegsejtek elektromos aktivitása megfelelő. Mivel a depresszió éppen ezen aktivitás csökkenésével jár, a jelenleg használt antidepresszánsok hatása csak sokára (3-4 hét) alakul ki, és a betegek jelentős része nem reagál a kezelésre. A carrier-mediálta transzmitter felszabadulás azért kecsegtet jobb eredményekkel, mert ebben az esetben a sejtek aktivitásától függetlenül folyamatosan töltődik az extracelluláris tér monoaminokkal a transzporter megfordult működésének következtében. Mivel a terápiás hatás kialakulása független az idegsejtek működésétől, az antidepresszánsoknak ezen új csoportját aktív antidepresszánsoknak neveztük. E vegyületek, bizonyos fontos kritériumok (szelektivitás, hatáserősség) teljesítése esetén hatékonyabban tudnák növelni az extracelluláris monoamin koncentrációt és hatásukat, a transzporterek elhelyezkedése miatt erőteljesebben javítaná a nem-szinaptikus kölcsönhatásokat, ami végeredményben a terápiás hatás megjelenésének gyorsulását és a terápia-rezisztens betegek számának csökkenését eredményezhetné.

#### **4. A szerotonin transzporterek heterológ NA felvételi képessége: az SSRI vegyületek hatásmechanizmusával kapcsolatos klinikai vonatkozások**

Ebben a kísérletsorozatban a noradrenerg rendszer funkcionális tulajdonságait kívántuk vizsgálni genetikailag módosított, noradrenalin transzportert nem expresszáló (NET KO) egerekben. In vitro szeletkísérletekben mértük a [<sup>3</sup>H]NA felvételt és felszabadulást NET KO és vad típusú (WT) egerekből kipreparált hippocampus és frontális kéreg szeletekben. Ezen kívül vizsgáltuk a preszinaptikus  $\alpha$ 2-adenoreceptorok által közvetített negatív visszacsatolást in vitro és in vivo.

Megfigyeléseink szerint a NET KO állatokban a [<sup>3</sup>H]NA felvétel jelentősen csökkent mindkét agyterületen (a hippocampusban mintegy tizedére, a kéregben kb. egyharmadára), azonban még így is jelentős maradt. Ez a reziduális felvétel

neuronálisnak bizonyult, mivel NET, SERT és DAT gátlókból álló koktél jelenlétében egy minimális aspecifikus felvételtől eltekintve teljesen eltűnt. Kiderült, hogy az SSRI citalopram önmagában ugyanígy teljes mértékben megakadályozta a reziduális felvételt. A neuronális [<sup>3</sup>H]NA felszabadulás szintén csökkent a NET KO állatokban, habár kisebb mértékben (kb. harmadára a hippocampusban és háromnegyedére a kéregben), mint az uptake. Ugyanakkor az elektromos ingerlés-kiváltotta [<sup>3</sup>H]NA felszabadulás teljes mértékben eltűnt mind az uptake gátló koktél, mind a citalopram jelenlétében. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy a [<sup>3</sup>H]NA-t a szerotonerg varikozitások vették fel és később onnan is szabadult fel az ingerlés hatására. Ezt az eredményünket támasztotta alá a preszinaptikus  $\alpha_2$ -adrenoceptorok funkciójának tanulmányozása is. A NET KO állatokban az  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonistá CH-38083 ugyanis in vitro nem befolyásolta az elektromos ingerlés-kiváltotta [<sup>3</sup>H]NA felszabadulást, ugyanakkor jelentős mértékben, a WT egerekben tapasztaltnál erősebben fokozta az endogén NA felszabadulást in vivo mikrodialízis kísérletekben. Az eredmény értelmezéséhez fontos tudnunk, hogy a NET KO állatokban tapasztalható megemelkedett extracelluláris NA szint deszenzitizálja a szerotonerg varikozitásokon található  $\alpha_2$ -adrenoceptorokat, így ott nem működik a negatív visszacsatolás, ugyanakkor nem módosítja a noradrenerg varikozitásokon elhelyezkedő autoreceptorokat (Vizi és mtsai, 2004). Ezek az adataink egyértelműen bizonyítják, hogy bizonyos körülmények között a szerotonerg varikozitásokon található SERT fel tudja venni a NA-t, ami azután elektromos impulzusra fel is tud szabadulni a szerotonerg idegsejtéből. Eredményeinket az egyik vezető idegtudományi lapban, a Journal of Neuroscience-ben publikáltuk (IF: 7.907).

A NA SERT általi heterológ visszavételének fontos klinikai vonatkozásai lehetnek, ugyanis a noradrenerg és szerotonerg rendszerek fontos szerepet játszanak a depresszió kórélettanában és modulációjuk képezi a jelenleg használatos antidepresszáns terápia fő csapásirányát. Mivel a szerotonerg terminálisok képesek a NA heterológ felvételére és felszabadítására, az SSRI vegyületek, nagyfokú szelektivitásuk dacára, javíthatják nemcsak a szerotonerg, hanem a noradrenerg ingerület-átvitelt is, legalábbis olyan agyterületeken, ahol a SERT sűrűsége lényeges meghaladja a NET-ét. Ez a **felismerésünk rávilágít az átfedő monoaminerg rendszerek közötti szoros együttműködésre és elősegítheti az SSRI vegyületek hatásmechanizmusának jobb megértését.**



- Besret L, Debruyne D, Rioux P, et al (1996) A comprehensive investigation of plasma and brain regional pharmacokinetics of imipramine and its metabolites during and after chronic administration in the rat. *J Pharm Sci* 85:291-5.
- Fryer JD, Lukas RJ (1999) Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurochem* 72:1117-24.
- Garcia-Colunga J, Awad JN, Miledi R (1997) Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:2041-4.
- Hennings EC, Kiss JP, Vizi ES (1997) Nicotinic acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res* 759:292-4.**
- Hennings EC, Kiss JP, De Oliveira K, Toth PT, Vizi ES (1999) Nicotinic acetylcholine receptor antagonistic activity of monoamine uptake blockers in rat hippocampal slices. *J Neurochem* 73:1043-50.**
- Kiss JP (2008) Theory of active antidepressants: a nonsynaptic approach to the treatment of depression. *Neurochem Int* 52:34-39**
- Kiss JP, Windisch K, Balla A, Seršen H, Lajtha A (1997) Dual effect of DMPP on the resting release of noradrenaline from rat hippocampal slices. *Brain Res Bull* 43:257-62.**
- Kiss JP, Windisch K, De Oliveira K, Hennings ECP, Mike A, Szász BK (2001) Differential effect of nicotinic agonists on the [<sup>3</sup>H]norepinephrine release from rat hippocampal slices. *Neurochem Res* 26:943-950.**
- Kopp M, Szedmák S, Lőke J, Skrabinski Á (1997) A depressziós tünetegyüttes gyakorisága és egészségügyi jelentősége a magyar lakossággörében. *Lege Artis Med* 7:136-144.
- Lenkey N, Karoly R, Kiss JP, Szasz BK, Vizi ES, Mike A (2006) The mechanism of activity-dependent sodium channel inhibition by the antidepressants fluoxetine and desipramine. *Mol Pharmacol* 70:2052-2063.**
- Lopez-Valdes H, Garcia-Colunga J, Miledi R (2002) Effects of clomipramine on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 444:13-9.
- Mandl P, Kiss JP (2006) Inhibitory effect of hemicholinium-3 on presynaptic nicotinic acetylcholine receptors located on the terminal region of myenteric motoneurons. *Neurochem Int* 49:327-333.**
- Mandl P, Kiss JP (2007) Role of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of gastrointestinal motility. *Brain Res Bull* 72:194-200**
- Mike A, Karoly R, Vizi ES, Kiss JP (2004) A novel modulatory mechanism of sodium currents: Frequency-dependence without state-dependent binding. *Neuroscience* 125:1019-1028.**
- Mennini T, Mocaer E, Garattini S (1987): Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 336:478-82.
- Miller DK, Sumithran SP, Dwoskin LP (2002) Bupropion inhibits nicotine-evoked [(3)H]overflow from rat striatal slices preloaded with [(3)H]dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [(3)H]norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1113-22.
- Pato MT, Murphy DL, DeVane CL (1991) Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or norfluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 11:224-5.

- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-22.
- Sershen H, Balla A, Lajtha A, Vizi ES (1997) Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 77:121-30.
- Shytle RD, Silver AA, Lukas RJ, Newman MB, Sheehan DV, Sanberg PR (2002) Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol Psychiatry* 7:525-35.
- Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C (2006) Cost of depression in Europe. *J Mental Health Pol Econ* 9:87-98.
- Szasz BK, Mayer A, Zsilla G, Lendvai B, Vizi ES, Kiss JP (2005) Carrier-mediated release of monoamines induced by the nicotinic acetylcholine receptor agonist DMPP. *Neuropharmacology* 49:400-409**
- Szasz BK, Vizi ES, Kiss JP (2007a) Nicotinic acetylcholine receptor antagonistic property of the selective dopamine uptake inhibitor GBR-12909 in rat hippocampal slices. *Neuroscience* 145:344-349**
- Szasz BK, Mike A, Karoly R, Gerevich Z, Illes P, Vizi ES, Kiss JP (2007b) Direct inhibitory effect of fluoxetine on NMDA receptors in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 62:1303-1309.**
- Vizi ES, Sershen H, Balla A, et al (1995) Neurochemical evidence of heterogeneity of presynaptic and somatodendritic nicotinic acetylcholine receptors. *Ann N Y Acad Sci* 757:84-99. Walsh és mtsai., 2002
- Vizi ES, Zsilla G, Caron MG, Kiss JP (2004) Uptake and release of norepinephrine by serotonergic terminals in norepinephrine transporter knock-out mice: implications for the action of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Neurosci* 24:7888-7894**
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *J Am Med Assoc* 287:1840-1847.
- Wong ML, Licinio J (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2:343-51.

**Bold:** A témavezető által irányított kutatócsoport témában megjelent publikációi