

A metiléndioxi-metamfetamin (MDMA) hosszútávú hatásai az 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok funkcióra a vigilanciában és a motoros aktivitásban 6 hónappal neurotoxikus dózisu MDMA kezelés után

Doktori értekezés

Gyöngösi Norbert

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Bagdy György, egyetemi tanár, MTA doktora
Dr. Káldi Krisztina, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Köles László egyetemi docens
Dr. Világi Ildikó egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Gyires Klára, egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nusser Zoltán, tudományos tanácsadó, MTA doktora
Dr. Buday László, egyetemi tanár, MTA doktora

Budapest
2011

1	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2	BEVEZETÉS	8
2.1	Történeti áttekintés	8
2.2	A szerotonerg rendszer áttekintése	9
2.2.1	A szerotonin szintézise és felszabadulása az idegsejtekből	10
2.2.2	A központi idegrendszer szerotonerg rendszerének anatómiája	11
2.2.3	A szerotonin fiziológiás szerepe	13
2.2.4	A szerotonerg rendszer szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	13
2.2.5	A szerotonin szerepe a mozgás szabályozásában	17
2.2.6	A szerotonin receptorai	19
2.3	A szerotonin-1B (5-HT_{1B}) receptor	19
2.3.1	Szöveti megoszlás	20
2.3.2	Fiziológiás funkció	20
2.3.3	Az 5-HT _{1B} receptorok szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	21
2.3.4	5-HT _{1B} receptorok szerepe a mozgás szabályozásában	22
2.4	A szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok	23
2.5	A szerotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor	23
2.5.1	Szöveti megoszlás	23
2.5.2	Fiziológiás funkció	24
2.5.3	Az 5-HT _{2A} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	24
2.5.4	Az 5-HT _{2A} receptor szerepe a mozgás szabályozásában	24
2.6	A szerotonin-2B (5-HT_{2B}) receptor	25
2.6.1	Szöveti megoszlás	25
2.6.2	Fiziológiás funkció	26
2.6.3	Az 5-HT _{2B} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	26
2.6.4	Az 5-HT _{2B} receptor szerepe a mozgás szabályozásában	26
2.7	A szerotonin-2C (5-HT_{2C}) receptor	27

2.7.1	Szöveti megoszlás	28
2.7.2	Fiziológiás funkció	28
2.7.3	Az 5-HT _{2C} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	28
2.7.4	Az 5-HT _{2C} receptorok szerepe a mozgás szabályozásában	29
2.8	A szerotonin-3 (5-HT₃) receptor	29
2.8.1	Szöveti megoszlás	29
2.8.2	Fiziológiás funkció	29
2.8.3	Az 5-HT ₃ receptorok szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában	29
2.8.4	Az 5-HT ₃ receptorok szerepe a mozgás szabályozásában	31
2.9	Metilén-dioxi-metamfetamin, MDMA	34
2.9.1	Az MDMA akut hatásai a főbb neurotranszmitterekre	34
2.9.2	Az MDMA akut és szubakut hatásai emberben	36
2.9.2.1	Akut pszichológia és élettani hatások	36
2.9.2.2	Szubakut hatások	37
2.9.3	Az MDMA akut és szubakut hatásai állatokban	38
2.9.3.1	Akut viselkedési és élettani hatások	38
2.9.3.2	Szubakut hatások	39
2.9.4	Hosszútávú neurotoxikus hatás	40
2.9.4.1	Állatkísérletes adatok	40
2.9.4.2	Humán adatok	41
2.9.4.3	A toxikus hatás mechanizmusa	42
2.9.5	Az MDMA hosszútávú funkcionális hatásai	45
2.9.5.1	Az MDMA hosszútávú hatásai a vigilanciára és a cirkadián ritmusra	45
2.9.5.2	Az MDMA hosszútávú hatásai a mozgásra: szenzitizáció és tolerancia	48
2.9.6	Állatkísérletekben használt törzsek és dózisok, és ezek összehasonlítása humán adatokkal	49
3	CÉLKITŰZÉSEK	51
4	MÓDSZEREK	52

4.1	Az állatok és tartásuk	52
4.2	Motoros aktivitás és alvás vizsgálatok	52
4.2.1	A vizsgálat összefoglalása	52
4.2.2	A vizsgálat részletes leírása	53
4.2.3	A mérési rendszer felépítése	54
4.2.4	Az adatok értékelése	56
4.2.5	Az általunk elkülönített magatartásstádiumok	57
4.2.6	A diurnális ritmus meghatározása: cosinor analízis	57
4.2.7	Statisztikai analízis	58
5	EREDMÉNYEK	59
5.1	Vizsgálatok a szelektív 5-HT _{1B} receptor agonista, CP-94,253-mal fél évvel MDMA kezelés után	59
5.2	Szerotonin-2 receptorok funkcióinak vizsgálata az alvás-ébrenlét és a mozgás szabályozásában	67
5.2.1	Vizsgálatok a szelektív 5-HT ₂ receptor agonista, DOI-val fél évvel MDMA kezelés után	67
5.2.2	A szelektív 5-HT _{2C} receptor antagonistá SB-242084 hatásai az alvás-ébrenlét és a mozgás szabályozásában	74
5.3	Vizsgálatok a szelektív 5-HT ₃ receptor agonista, mCPBG-vel fél évvel MDMA kezelés után	77
6	MEGBESZÉLÉS	81
6.1	A szelektív 5-HT _{1B} receptor agonista CP-94,253, a szelektív 5-HT ₂ receptor agonista DOI, a szelektív 5-HT _{2C} receptor antagonistá SB-2420-84, és a szelektív 5-HT ₃ receptor agonista mCPBG hatásai az alvás-ébrenlét ciklusára	81

6.2	A szelektív 5-HT _{1B} receptor agonista CP-94,253, az 5-HT ₂ receptor agonista DOI, és a szelektív 5-HT ₃ receptor agonista mCPBG hatásai az aktív ébrenlétre kontroll állatokban	85
6.3	A szelektív 5-HT _{1B} receptor agonista, CP-94,253, a szelektív 5-HT ₃ receptor agonista, mCPBG és a szelektív 5-HT ₂ receptor agonista DOI hatásai az alvás-ébrenlét ciklusára fél évvel MDMA kezelés után	88
6.4	A szelektív 5-HT _{1B} receptor agonista, CP-94,253, a szelektív 5-HT ₂ receptor agonista, DOI és a szelektív receptor 5-HT ₃ agonista, mCPBG hatásai az aktív ébrenlétre MDMA kezelés után	92
7	KÖVETKEZTETÉSEK	98
8	ÖSSZEFOGLALÁS	99
9	SUMMARY	101
10	IRODALOMJEGYZÉK	103
11	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	131
12	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	135

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-HIAA 5-hidroxi-indolecetsav

5-HT 5-hidroxi-triptamin, szerotonin

5-HTP 5-hidroxi-triptofán

7-TM 7 transzmembrán domén

Ach acetilkolin

AW active wakefulness, aktív ébrenlét

BF basal forebrain, bazális előagy

cAMP ciklus adenzin monofoszfát

CI konfidencia intervallum

CSF cerebrospinális folyadék

CP caudato-putamen

CYP2D6 debrisoquin-4-hidroxiláz

CYP450 citokrom-P-450

DA dopamin

DAG diacil-glicerol

DAT dopamin transzporter

DRN dorzális raphé nukleusz

GABA γ -amino-vajsav

GPe/GPi Globus pallidus externa/interna

i.p. intraperitoneális

IP₃ inozitol-trifoszfát

LC locus coeruleus

LDT laterodorzális tegmentális area

LH laterális hypothalamus

LSD lizergsav-dietilamid

MAO monoamin-oxidáz

MAO-A monoamin-oxidáz-A

MAO-B monoamin-oxidáz-B

MAP kináz mitogén aktiválta protein kináz

m-CPP meta-klorofenilpiperazin

MDA 3,4-metiléndioxi-amfetamin

MDAE 3,4-metiléndioxi-etamfetamin

MDMA 3,4-metiléndioxi-metamfetamin, ecstasy

mPRF medial pontin reticular formation, hídi középső formatio reticularis

NA noradrenalin

NAT noradrenalin transzporter

NMDA N-metil-D-aszpartát

NREM-alvás non-rapid eye movement, lassú hullámú alvás

NREM-2 mélyalvás

PET pozitron emission tomography, pozitron emissziós tomográfia

PKC protein-kináz C

PLC foszfolipáz C

PPN pedunkulopontin nukleusz

PW passive wakefulness, passzív ébrenlét

REM-alvás rapid eye movement, paradox alvás

SCN szuprakiazmatikus nukleusz

SERT szerotonin transzporter

SH-csoport szulfhidril-csoport

SNc Substantia nigra pars compacta

SNP single nucleotid polimorphism

SNr Substantia nigra pars reticulata

SPECT single photon emission computed tomography,
egyfoton-emissziós komputer tomográfia

SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, szelektíven szerotonin-visszavételt gátló

SWS-1 slow wave sleep-1, felszines alvás

SWS-2 slow wave sleep-2, felszines alvás

TMN tuberomamilláris nukleusz

TPH triptofán-hidroxiláz

VLPO ventrolaterális preoptikus area

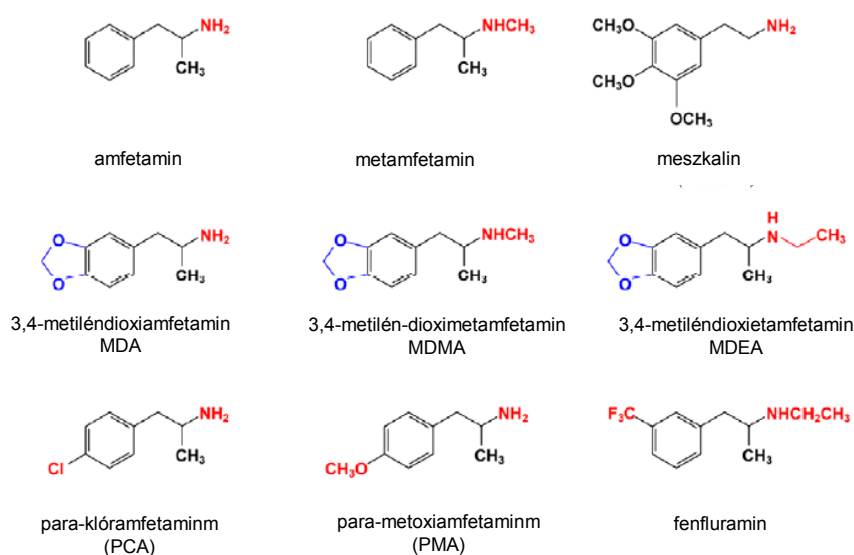
2. BEVEZETÉS

2.1 Történeti áttekintés

Napjainkban az ecstasy nevű kábítószer az amfetaminnal és a metamfetaminnal együtt a kannabisz után a kábítószeresek második legnépszerűbb csoportját alkotja [1]. Hatóanyaga főként egy amfetaminszármazék, a (\pm) 3,4-metiléndioximetamfetamin (3,4-metiléndioxi-metilamfetamin, N-metil-3,4-metiléndioxiamfetamin) vagy MDMA. Az MDMA kémiaiilag a fenil-etilaminok csoportjába tartozik. Speciális hatásai miatt a kábítószeresek egy külön típusának, az entaktogén szereknek a prototípusa. Az entaktogén kifejezés – magyarul talán „bensőleg megérintőnek” lehetne fordítani – a hangulatfokozó és az interperszonális kapcsolatokat javító, empátiát fokozó hatás jellemzésére használatos kifejezés [2, 3]. Hatásaiban ugyanakkor más szerotonerg stimulánsokkal és hallucinogénekkal rokon jellemzőket is felfedezhetünk [4-6]. Úgy tűnik, hogy a rá jellemző egyedi hatásokért főként az MDMA szerotonint felszabadító képessége a felelős [7].

Az MDMA-t először 1912-ben szintetizálta a német MERCK gyógyszergyár, mint kémiai eljárások prekursorát. Eleinte próbálták étvágycsökkentőként hasznosítani, ám ilyen minőségében végül soha sem alkalmazták. Hosszú szünet után az 1950-es és 60-as években történt néhány vizsgálat a vegyülettel, például az Egyesült Államok hadseregében, majd a formula újra fiókba került. Történetének fordulópontja a korai 80-es évekre tehető, amikor egy Alexander Shulgin nevű kémikus újraszintetizálta, miközben új meszkalin -, és amfetaminszármazékokat próbált előállítani [8]. A 80-as években mint egy a pszichoterápiában esetlegesen alkalmazható vegyület került fel, mivel a már említett egyedülálló hatással rendelkezik: használóiiban megnöveli az empátikus képességet, a másokkal szembeni bizalmat és nyitottságot [9-11]. Erre a speciális hatásra utal korai utcai neve is, az „Emphaty”. Az MDMA-val lefolytatott állatkísérletek azonban hosszútávú neurotoxikus hatására derítették fényt [12-14]. Az Egyesült Államokban 1985 júliusától vált illegálissá, mint gyógyászati felhasználással nem rendelkező kábítószer. Az ecstasy az 1980-as évektől lett népszerű a fiatalok körében, mint rekreációs célra használatos kábítószer vagy „party-drog”, elsősorban az elektronikus zenéről ismeretes techno és rave szubkultúrákban. Az ecstasy különböző

színű, alakú és méretű tabletták alakjában kerül forgalomba a fekete piacon, különböző tisztasággal és dózissal. Általában elmondható hogy az illegális forgalomban kapható ecstasy tabletták egyenként kb. 80-120 mg MDMA-t tartalmaznak, emellett esetenként megtalálható bennük MDA (3,4-metiléndioxi-amfetamin), MDAE (3,4-metiléndioxi-amfetamin), ketamin, amfetamin, kodein, koffein, efedrin, vagy szalicilát [15]. Fogyasztói főként fiatalok; a legutóbbi, 2007-ben lefolytatott felmérés szerint használatának életprevalenciája Magyarországon 2,4%, a 18-34 év közötti fiatal magyar felnőttek közül pedig 5,1% fogyasztott legalább egyszer ecstasy-t [16]. A 15-16 éves korosztályban egy 2007-es felmérés szerinti életprevalenciája Magyarországon 5% [16].



1. ábra Az MDMA és néhány rokonvegyületének szerkezeti képlete

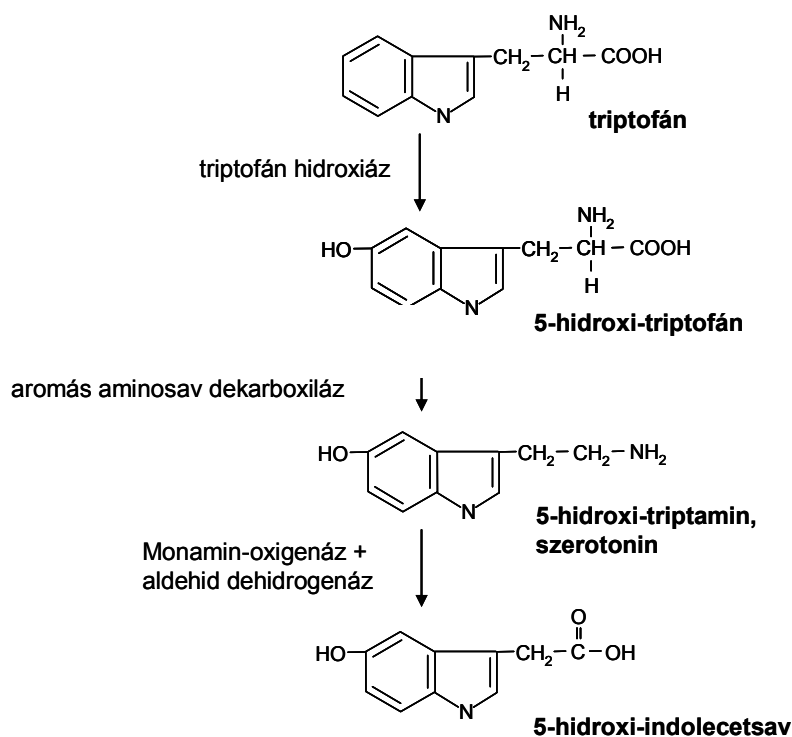
2.2 A szerotonerg rendszer áttekintése

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy az MDMA-nak a többi pszichostimuláns vegyülettől eltérő, speciális hatásaiért a nagymértékű szerotonin felszabadulás a felelős [17]. Ugyanakkor számos alkalommal kimutatták, hogy az MDMA a szerotonerg neuronok szelektív károsodását okozhatja rágcsálókban, főemlősökben és emberben [7, 17-19]. Rövid és hosszútávú hatásainak bemutatása előtt ezért a szerotonerg rendszer működését tekintem át.

2.2.1 A szerotonin szintézise és felszabadulása az idegsejtekből

A szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) a monoaminok családjába tartozó mediátor és neurotranszmitter, mely az egész szervezetben előfordul. Az 1940-es évek végén izolálták először vérből, mint „a szérum tónusos” mediátorát, nevét is innen kapta [20]. A központi idegrendszer területén található 5-HT a szerotonerg idegsejtek citoplazmájában szintetizálódik triptofánból két lépésben. A keletkezés sebesség-meghatározó lépése a triptofán-hidroxiláz enzim által katalizált reakció, melyet dekarboxiláció követ (2. ábra) [21].

A keletkezett 5-hidroxitriptamin szinaptikus vezikulákba transzportálódik a központi idegrendszerben szinte kizárólagosan megtalálható kettes vezikuláris monoamin transzporter segítségével, H⁺-ATPáz által kialakított H⁺ gradiens terhére, majd depolarizáció hatására a szinaptikus részbe ürül. Emellett mint más monoaminokra, a szerotoninra is jellemző, hogy nem csak szinapszisokba ürül, hanem varicositásokból is képes felszabadulni. A felszabadult szerotonint a szerotonin transzporter (SERT) juttatja vissza a neuron citoplazmájába. A citoplazmába visszakerült szerotonin vagy újra vezikulákba kerül, vagy lebontódik a monoamin-oxigenáz B (MAO-B) enzim segítségével. A monoamin-oxigenáz B enzim 5-HT affinitása viszonylag alacsony, így a szerotonin neuronon belüli lebomlása lassú. Ezért a citoplazmában mindig jelentősebb mennyiségű 5-HT található, melyet különböző vegyületek (pl. MDMA) a SERT-en keresztül depolarizáció nélkül is fel tudnak szabadítani. A extracelluláris térben maradt szerotonint nem szerotonerg neuronok és asztrociták is képesek fölvenni és lebontani a bennük található 5-HT iránt nagy affinitást mutató MAO-A segítségével. Ily módon a szerotonerg idegsejtekben található MAO-B az ide kerülő dopamint és noradrenalint bontja le inkább, míg a más neuronokba került 5-HT-t az ott található MAO-A. Ez a mechanizmus segíti a különböző monoamin-transzporterek által a sejtekbe szállított „idegen” neurotranszmitterek eliminációját [22].

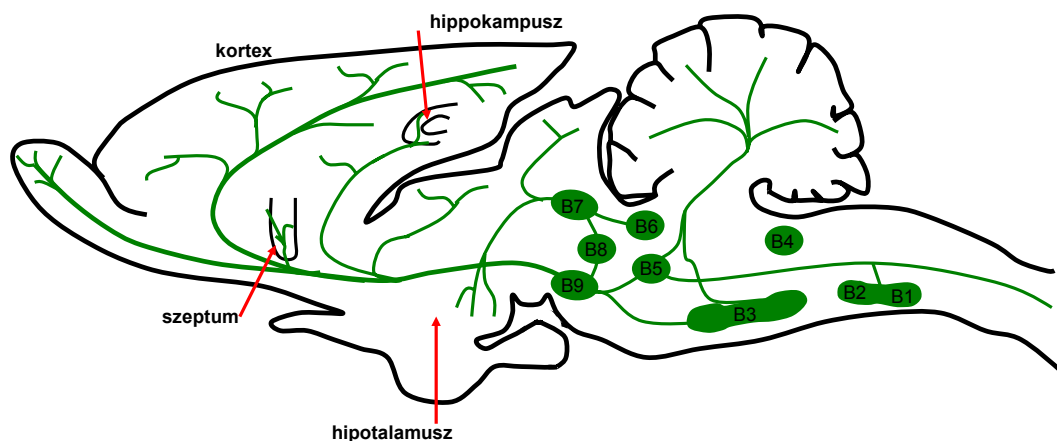


2. ábra A szerotonin szintézise és lebontása

2.2.2 A központi idegrendszer szerotonerg rendszerének anatómiája

A szerotonerg idegsejtek az agytörzs területén, néhány kivételtől eltekintve, a nyúltvelőtől a középagyig megtalálható raphé magvakban vannak. A raphé magvak 9 tagra oszthatóak: n. raphé pallidus (B1), n. raphé obscurus (B2), n. raphé magnus (B3), a nyúltvelő központi szürkeállománya (B4), a hídi n. raphé medialis (B5), a hídi n. raphé dorsalis (B6), a középagy n. raphé dorsalis (B7), caudalis lineáris mag (B8) és a lemniscus mediális (B9). A raphé magvak nem csak szerotonerg idegsejteket tartalmaznak, ezen magok nagyobb része más neurotranszmittert tartalmazó neuronokból áll. A legtöbb szerotonerg idegsejtet tartalmazó n. raphé dorsalis mintegy 40-50%-a szerotonerg idegsejt. A B6 és B7 területet együttesen dorzális raphénak nevezik, míg a B8 terület a mediális raphé. A B9-es csoport a híd és a középagy ventrolaterális tegmentumában található, és a mediális raphé laterális kiterjedéseként fogható fel. Míg a caudalis raphé magvak (B1-B3) a gerinevelőbe projiciálnak és a leszálló 5-HT rendszert alkotják, addig a rostrális raphé magvakból származó pályák a

felszálló szerotonerg rendszert alkotják. A felszálló szerotonerg rendszer két jól megkülönböztethető pályarendszert alkot, és a dorzális raphéból, a mediális raphéból és a lemniscus medialis sejtcsoportjából indul ki. Az egyik pálya a dorzális periventriculáris pálya, a másik a ventrális tegmentális radiáció. A két pálya konvergál a caudális hypothalamus területén, ahol a csatlakoznak a középső előagyi köteghez. A raphé magvaiból kiinduló pályarendszerek topografikusan vetülnek az előagyi struktúrákhoz. A mediális raphé főként a hippocampusz, szeptum és a hipotalamusz innervációjáért felelős, míg a dorzális raphé főleg a striatum területére küld projekciókat. A két említett raphé mag átfedően innerválja a neokortex területét. A szerotonerg rendszer projekciós hálózata igen szerteágazó, a különböző agyterületeken különböző mértékű beidegzéssel. Egyes agyterületeken, mint például a már említett neokortex területén, a különböző raphé magvakból származó innerváció átfedő lehet. A mediális és dorzális raphé magjai különböző zónákra oszthatóak aszerint, hogy milyen területre projiciálnak, ezenkívül axonkollaterálisokat küldenek a hasonló funkciójú agyterületekre. A specifikus és magasan szervezett neuroncsoportok elkülönülő elhelyezkedése és projekciós területei a különböző szerotonerg sejtcsoportok specifikus szabályozási szerepére utalhatnak [23].



3. ábra Patkány szerotonerg rendszere a raphé magokkal és a fő pályarendszerekkel

2.2.3 A szerotonin fiziológias szerepe

A szerotonin mind a periférián, mind a központi idegrendszer területén nagy mennyiségben fordul elő, és számos élettani funkcióban vesz részt. Jelentős mennyiségben van jelen a gasztrointesztinális rendszer területén, vérlemezkékben, hízósejtekben és a mellékvese velőállományában [22].

Idegrendszeri funkcióját tekintve részt vesz a testhőmérséklet, a hormonrendszer, a hányás, a szexuális funkciók, a hangulat, az agresszió, a cirkadián ritmus, a tanulás, a memória, a táplálékfelvétel, az alvás, a jutalmazó (reward) rendszer és a mozgás szabályozásában. Szerepe bizonyított számos pszichiátriai megbetegedés pathogenezisében, mint például a depresszió, szorongás, és szkizofrénia [21, 22, 24]. Dolgozatomban az alvás-ébrenlét ciklusával és a mozgás szabályozásával foglalkozom, ezért a szerotonin szerepét főként ezen funkciókban fogom tárgyalni.

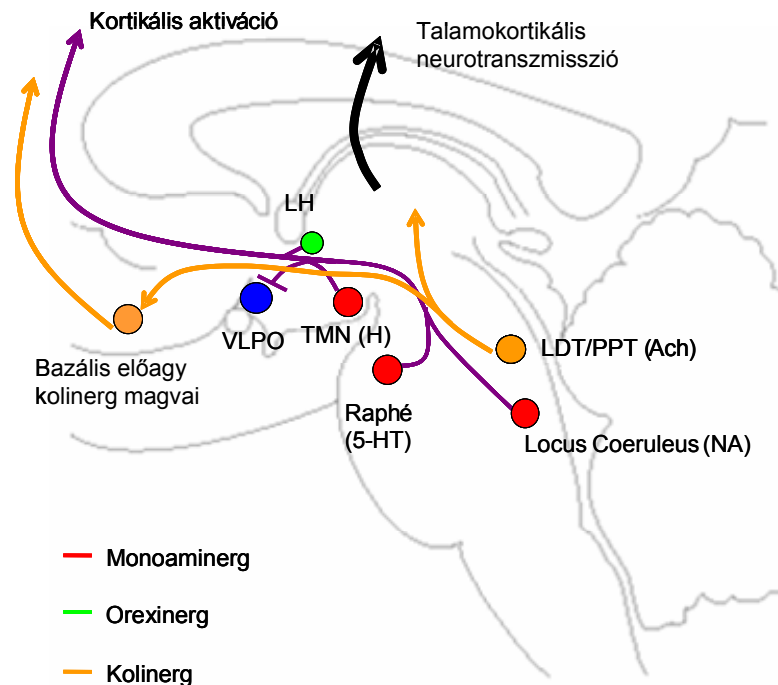
2.2.4 A szerotonerg rendszer szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában

A szerotonerg rendszer igen fontos szereplője az alvás-ébrenlét ciklusának és az éberségi szint szabályozásának. Ahhoz, hogy e szerepét megértsük, először tekintsük át az alvás-ébrenlét szabályozásának mai modelljét!

Az alvás szabályozásának Borbély-féle modellje szerint az alvást szabályozása két komponensre bontható. Az első a homeosztatikus szabályozás: itt a szabályozás azon alapul, hogy mikor aludtunk utoljára, mennyit és milyen minőségben. A második szabályozási szint a cirkadián szabályozás, amikor is az alvás és ébrenlét időzítése a napi ritmus szerint történik. E két folyamata egymásra hatása határozza meg végül az alvás bekövetkeztének idejét [25].

Az alvás-ébrenlét szabályozásának alapja több, egymással reciprok kapcsolatban álló, és egymás működését kölcsönösen gátló rendszer kapcsolatán alapul. Az ébresztőrendszer tagjai, úgymint a poszterior hipotalamuszban található hisztaminerg tuberomammiláris mag (TMN), a szerotonerg raphé, a noradrenerg locus coeruleus (LC), valamint a kolinerg n. tegmentalis pedunculopontinus (PPT) és laterodorzális tegmentális area (LDT) bizonyos neuroncsoportjai ébrenlét alatt ritmikus működést mutatnak. Aktivitásuk gátolja az alvásért felelős centrumot, amit az anterior

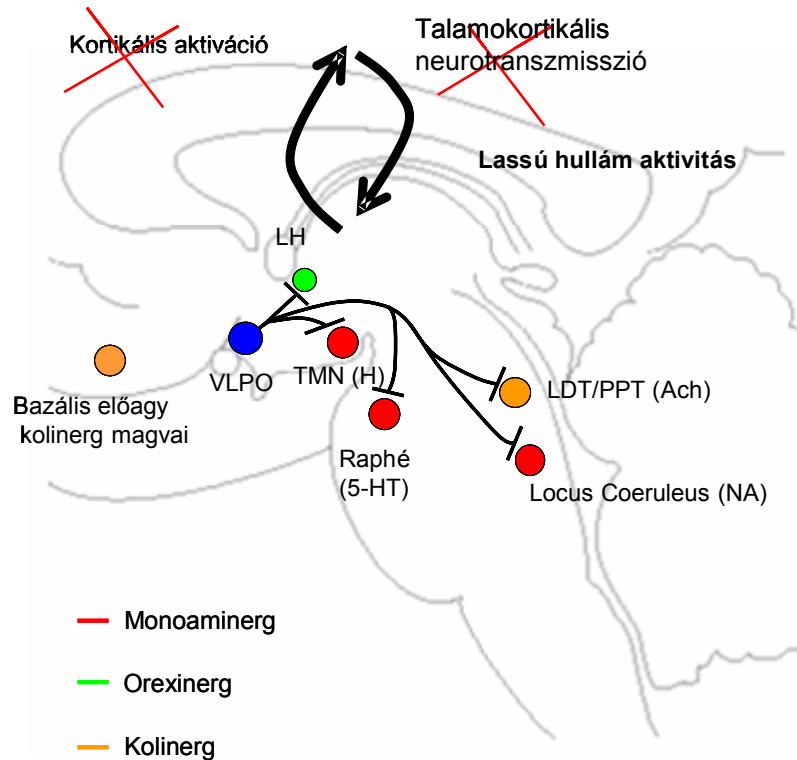
hipotalamusz ventrolaterális preoptikus areájának (VLPO) területén található GABAerg idegsejtek csoportja alkot [25-28]. A kiterjesztett ventrolaterális preoptikus area és a bazális előagy (BF) kolinerg projekciói a monoaminerg felszálló rendszerekkel együtt behálózzák az egész cortex területét és működésükkel elősegítik a kéreg aktivációját. Ébrenlét alatt az agytörzsi formatio reticularis kolinerg magjai gátolják a talamusz retikuláris magjait, és így szüneteltetik a retikuláris magokból a talamikus relémagvak felé irányuló gátlást. Ez a mechanizmus biztosítja ébrenlét alatt a talamokortikális neurotranszmissziót, más szóval a cortex felé irányuló információáramlást [27, 28] (4. ábra).



4. ábra Az ébrenlét szabályozásában résztvevő főbb pályarendszerek [26] alapján

Non-REM alvás alatt a monoaminerg rendszer működése csökken (a hisztaminerg tónus bizonyos adatok szerint megszűnik), ezáltal az alvás centrum VLPO felszabadul a gátlás alól. Ilyenkor az alvásért felelős ventrolaterális preoptikus area GABAerg és galaninerg gátlása érvényesül az ébrenlétért felelős központok fölött. Alváskor a talamokortikális neurotranszmisszió és a kortikális arousal a kolinerg

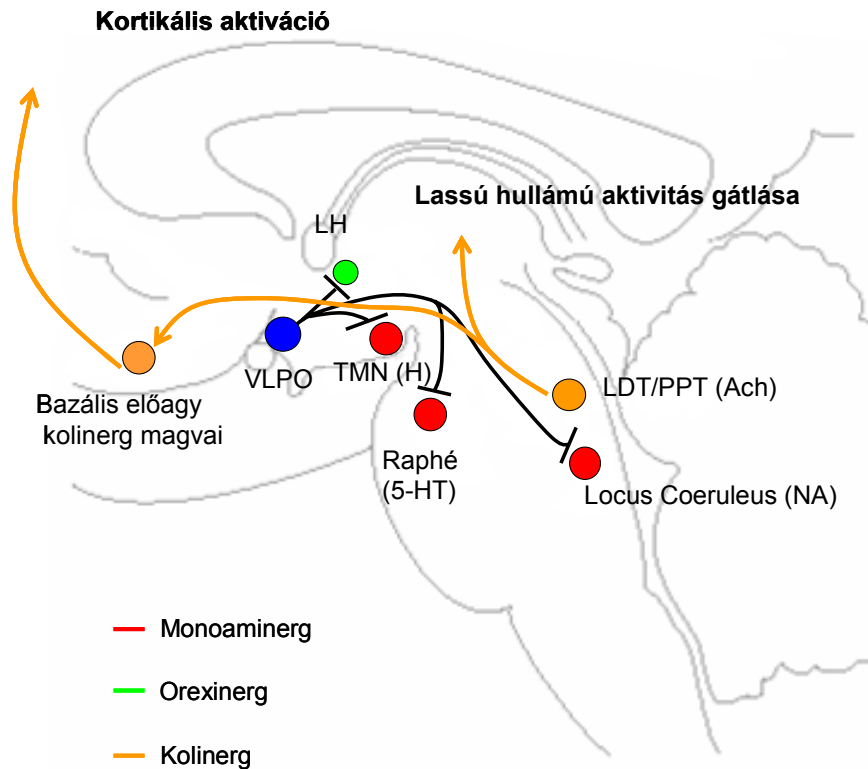
aktiváció hiányában és a monoaminerg tónus csökkenésével párhuzamosan szünetel, és átadja helyét a talamokortikális körök és a cortex saját lassú hullámzásának [25, 28] (5. ábra).



5. ábra Non-REM alvás szabályozásának sematikus ábrája [26] alapján

Az agytörzsi formatio reticularis már említett (LDT/PPT) kolinerg magjai között megkülönböztetünk ébrenlét alatt aktív WAKE-ON, ébrenlét és REM alvás alatt is aktív REM-and-WAKE-ON és csak REM alatt aktív – REM-ON – neuronokat. A REM alvást szabályozó agytörzsi kolinerg magok és a REM alvás effektor területeként aposztrofált formatio pontoreticularis medialis (mPRF) az agytörzsi szerotonerg és noradrenerg magcsoportok gátlása alatt állnak. REM alvás alatt a monoaminerg tónus tovább csökken (egyes adatok szerint teljesen megszűnik), és a kolinerg nucleus tegmentalis pedunculopontinus és a laterodorzális tegmentális area REM-ON és REM-and-WAKE-ON sejtjei felszabadulva a gátlás alól létrehozzák a REM alvásra jellemző fiziológiás jegyeket a formatio pontoreticularis medialis (mPRF) REM effektor sejtjeivel együtt. A kolinerg LDT/PPT létrehozza az erre az alvástádiumra jellemző kortikális aktivációt, mely a monoaminerg rendszer inaktivitása következtében a Non-

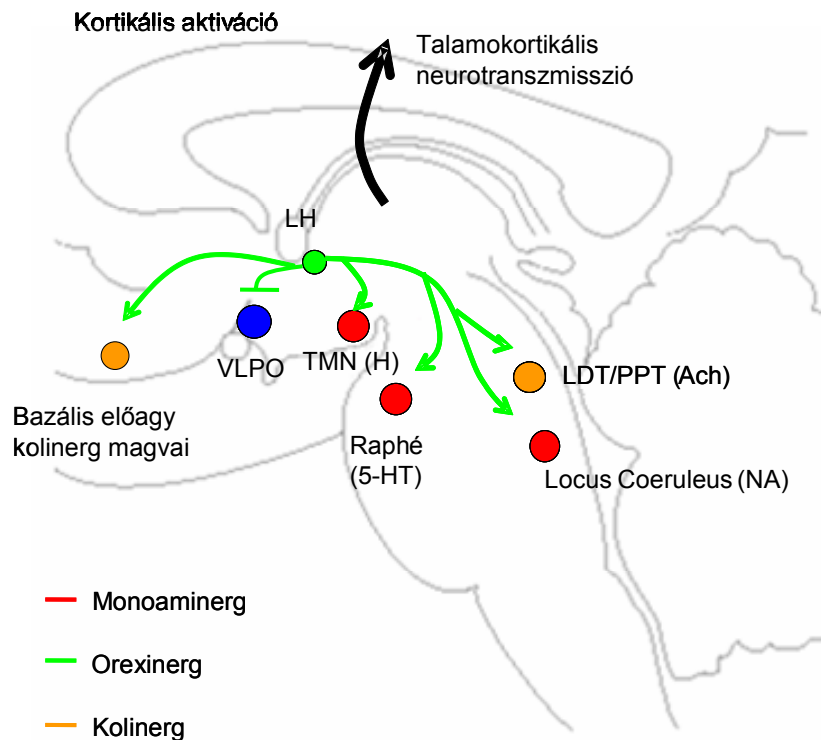
REM-hez hasonlóan a tudat hiányával jár [23-27] (6.ábra). Az alvás-ébrenlét ciklusa folyamán a dopaminerg rendszer aktív ébrenlét alatt hasonlóan a noradrenerg és szerotonerg rendszerhez, ugyanakkor a két utóbbitól eltér abban, hogy a dopaminerg tónus REM alvás alatt is magas bizonyos agyterületeken [29]. Ennek fiziológiai jelentősége ma még nem ismert.



6. ábra A REM alvás szabályozásának sematikus ábrája [26] alapján

Az alvás és ébrenlét közti váltás irányításáért a laterális hipotalamusz orexinerg/hipokretinerg magcsoportja a felelős, mely aktiválja az ébrenlétért felelős központokat, és gátolja az alvás centrumot [25] (8. ábra). Az alvás homeosztatisz időzítéséért úgy tűnik, hogy az egyik felelős az adenzin. Számos adat utal arra, hogy a bazális előagyban felszaporodó adenzin növeli az alvásnyomást [30]. Az alvás időzítéséért a ma még nem tisztázott mibenlétű homeosztatisz faktorok mellett a cirkadián szabályozás főszereplője, a hipotalamuszban található nucleus suprachiasmaticus (SCN) is felelős. Az SCN a Föld forgásából származó környezeti változásokhoz igazítja az alvás és ébrenlét ciklusának változását, és időzíti a Non-

REM-REM átmenetet [31]. Az SCN igen intenzív szerotonerg beidegzéssel rendelkezik, emellett a raphé magvából indirekt pályákon is kap információkat [31, 32]. A szerotonerg rendszer, mint a monoaminerg felszálló rendszer tagja, számos receptoron keresztül befolyásolja az alvás-ébrenlét ciklusát, és alapvető szerepet játszik mind az alvás-ébrenlét szabályozásában, mind a cirkadián működésben [24, 33].

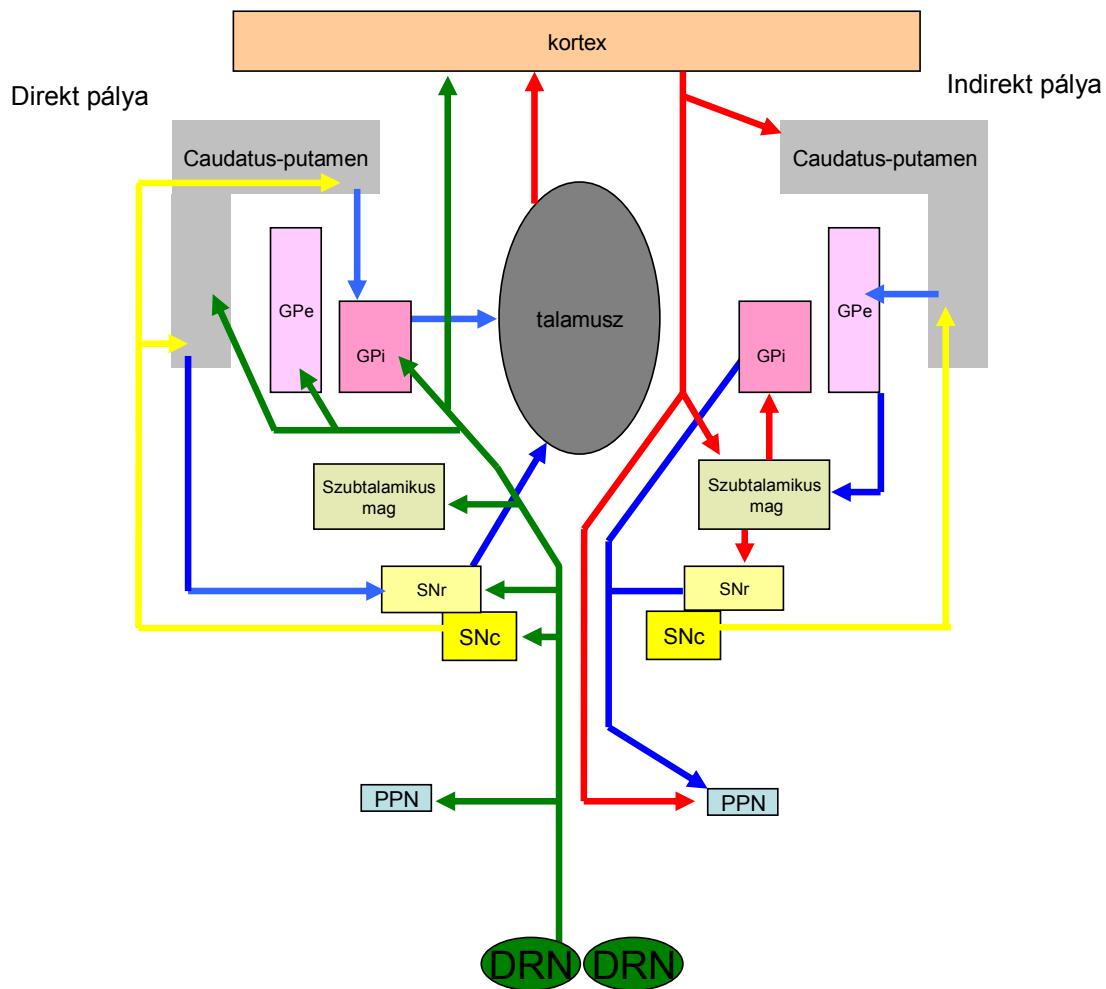


7. ábra Az orexin neuroncsoport aktivitása ébrenlét alatt [26] alapján

2.2.5 A szerotonin szerepe a mozgás szabályozásában

A szerotonerg rendszer szerepének fontosságát a mozgás szabályozásában jól mutatja a mozgást szervező agyterületek intenzív szerotonerg beidegzése. A bazális ganglionok összes tagja mellett a motoros és prefrontális kéreg, a kisagy, a ventrális tegmentális area, a n. pedunculopontinus tegmentális és a laterodorzális tegmentális area is rendelkezik szerotonerg beidegzéssel (8. ábra) [34, 35]. A bazális ganglionok szerotonerg beidegzésének legnagyobb része a dorzális raphé területéről származik. A DRN számos, funkcionálisan elkülöníthető sejtcsoportja között kimutatható például egy

olyan neuron populáció, mely az egyed mozgása alatt magas frekvenciával tüzel [36]. Emellett a leszálló szerotonerg pályák serkentik az izomtónust [37]. A szerotonerg rendszer a mozgás szabályozásában résztvevő területeken számos, specifikus hatás kifejtésére képes: a neurotranszmitter több különböző receptoron hat ezeken a területeken [34, 35]. A szerotonerg rendszer fontosságára a mozgás szabályozásában különböző kísérletes adatok mellett az a tény is utalhat, hogy Parkinson kórban a szerotonerg rendszer károsodását találták számos esetben [34, 35].



8. ábra A szerotonerg rendszer és a szomatomotorium kapcsolata. Minden, az ábrán ábrázolt kapcsolat a valóságban szimmetrikus a mediansagittalis síkra. DRN: n. raphe dorsalis, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata, GPe: globus pallidus externa, GPi: globus pallidus interna, PPN: n. tegmentalis pedunculopontinus [34, 35, 37]. Színkód: zöld: 5-HT, sárga: DA, piros: glutamát, kék: GABA

2.2.6 A szerotonin receptorai

A szerotonerg receptorok 7 osztályba sorolhatóak (5-HT₁₋₇), mely osztályok további alosztályokra bonthatóak, így legalább 14 altípust különböztethetünk meg. A ligandfüggő ioncsatorna 5-HT₃ receptor kivételével valamennyi 5-HT receptor G fehérjéhez kapcsolt, metabotróp 7 transzmembrán doménnel rendelkező (7-TM) receptor. Legnagyobb mennyiségben az 5-HT₁ és 5-HT₂ receptor-osztály tagjai képviseltetik magukat. Mára több altípus több splice-variánsát azonosították, így legalább 30 különböző szerkezetű 5-HT receptort különböztethetünk meg [24, 38]. A különböző 5-HT receptor altípusok jelátviteli mechanizmusait az 1. táblázat mutatja be.

receptor	jelátviteli mechanizmus
5-HT _{1A}	G _{i/o}
5-HT _{1B} (Dβ)	
5-HT _{1D} (Dα)	
5-HT _{1E}	
5-HT _{1F}	
5-HT _{5A}	
5-HT _{5B}	G _q
5-HT _{2A} (2)	
5-HT _{2B} (2F)	
5-HT _{2C} (1C)	ligand-függő ioncsatorna
5-HT ₃	
5-HT ₄	G _s
5-HT ₆	
5-HT ₇	

1. táblázat Az 5-HT receptorok jelátviteli mechanizmusai (zárójelben a receptorok korábbi elnevezései vannak feltüntetve) [24]

2.3 A szerotonin-1B (5-HT_{1B}) receptor

Az 5-HT₁ receptor osztály 5 tagból áll, úgymint 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} és 5-HT_{1F}. Emberben 40-60% homológiát mutatnak, jelátvitelük G_{i/o} fehérjéhez kapcsolódik, és így a cAMP képződését gátolják. Az 5-HT_{1B} receptor jelátvitelében az adenilát cikláz gátlása mellett szerepelhet a MAP kinázon keresztüli szignál-transzdukciós útvonal is [24].

Az 5-HT_{1E}-n kívül mindőjüket sikerült funkcionális vizsgálatokkal kimutatni különböző szövetfajtákban. Érdekesség, hogy az 5-HT_{1C} elnevezés nincs hozzárendelve receptorhoz, mivel jelátvitelének tanulmányozása során kiderült, hogy az 5-HT₂ alcsaládba tartozik, és ma 5-HT_{2C}-nek hívják. 5-HT_{1E} receptort patkányban és egerben eddig nem sikerült kimutatni, ám tengerimalac agyában igen [24, 39-41].

Az 5-HT_{1B} receptorról sokáig azt tartották, hogy csak a rágcsálókban létezik. Ma már az emberi, régebben 5-HT_{1Dβ} néven számon tartott receptorról világossá vált, hogy a rágcsáló 5-HT_{1B} receptor homológja (97%-os szekvenciaegyezéssel), így neve is ennek megfelelően változott 5-HT_{1B}-re. A régebben 5-HT_{1Dα} nevet viselő receptort ma 5-HT_{1D}-nek hívják [40].

2.3.1 Szöveti megoszlás

Az 5-HT_{1B} receptor igen nagy számban található meg a központi idegrendszerben. Elhelyezkedése lehet pre- és posztszinaptikus, bár úgy tűnik, jellemzően preszinaptikus elhelyezkedésű [40]. A patkány és az emberi 5-HT_{1B} receptorok megoszlása hasonló: legnagyobb sűrűségben a bazális ganglionok területén, azon belül is a globus pallidusban és a substantia nigrában található meg. Hasonló mennyiségben kimutatható a dorzális szubikulum területéről is. Kicsit kisebb mennyiségben van jelen az entopedunkuláris areában, a colliculus superior-ok és a periakveduktális szürkeállomány rétegében, a hippocampusz molekuláris rétegében, valamint a kisgyi mély magvak területén. A legkevesebb 5-HT_{1B} receptort tartalmazó agyterületek csoportjába az agykéreg, amygdala, hipotalamusz, talamusz és a gerincvelő hátsó szarva tartozik [24, 40].

2.3.2 Fiziológiás funkció

Az 5-HT_{1B} receptor lehet az 5-HT felszabadulást csökkentő autoreceptor, vagy heteroceptorként más neurotranszmittert tartalmazó idegsejtek ingerületátvivő anyagának a felszabadulását gátolhatja, illetve csökkentheti [40, 42]. Eleddig kolinerg, glutamaterg, GABAerg és dopaminerg neuronon is kimutatták mint preszinaptikus heteroceptort [42]. A központi idegrendszer különböző területein és különböző típusú

idegsejteken való jelenlétéből adódóan, az 5-HT_{1B} receptor számos élettani funkcióban és számos betegség patogenezisében játszik szerepet. Minthogy autoreceptorként szabályozza az 5-HT felszabadulást, így kijelenthető, hogy az 5-HT által szabályozott valamennyi, vagy csaknem valamennyi működésben részt vesz. Ugyanakkor a központi idegrendszerben a legtöbb 5-HT_{1B} receptor nem szerotonerg neuronon található, így fiziológiás szerepe nem csak a szerotonerg ingerületátvitel szabályozásán keresztül érvényesül [40]. Néhány, az 5-HT_{1B} receptorok szerepét illető, kiemelten vizsgált terület a mozgás, alvás-ébrenlét, táplálkozás, agresszió és tanulás szabályozása, valamint a migrén, szorongás (anxietás), és depresszió patomechanizmusa. Gyógyászatban ma a migrén kezelésében játszik szerepet, a szumatriptánok mind 5-HT_{1B} receptoron keresztül is hatnak, azonkívül a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) hatásmechanizmusában is kitüntetett szerepet játszik az 5-HT_{1A} receptorral egyetemben [21, 24, 40, 43].

2.3.3 Az 5-HT_{1B} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában

Az 5-HT_{1B} receptornak a vigilanciára gyakorolt hatásával kapcsolatban számos vizsgálat található a szakirodalomban (2. táblázat). Különböző 5-HT_{1B} agonisták szisztémás kezelés után dózisfüggően növelik az ébrenlét mennyiségét, és csökkentik a Non-REM és REM alvásban töltött időt. Az 5-HT_{1B} receptorok szisztémás aktivációjának ébrenlétet növelő, és alvást (Non-REM és REM) csökkentő hatását alátámasztani látszik a Boutrel és mtsai. által az 5-HT_{1B} knock out egértörzsön végzett vizsgálat [44] (2. táblázat).

Az 5-HT_{1B} receptoroknak az alvás-ébrenlét ciklusát befolyásoló hatásáért felelős agyterületek közül azonosítottak már néhány kandidánst. Kimutatták, hogy az 5-HT_{1B} receptorok szisztémás aktivációja serkenti a locus coeruleus területén a noradrenalin felszabadulását [24]. Mivel a noradrenerg locus coeruleus a monoaminerg ébresztő rendszer egyik tagja, így lehetséges hogy az 5-HT_{1B} agonisták hatásáért ez az agyterület az egyik felelős [24]. Felmerülhet ugyanakkor, hogy az 5-HT_{1B} receptorok ébrenlét fokozó hatásában a mezolimbikus dopamin felszabadulás is szerepet játszhat, mivel az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja serkenti ebben a rendszerben a dopamin-felszabadulását [45].

Egy közelmúltban megjelent közlemény alapján úgy tűnik, hogy az 5-HT_{1B} receptorok REM-csökkentő hatásában a dorzális raphé területének bizonyosan szerepe van [46]. Felmerült, hogy az itt jelenlévő GABAerg idegsejteken lévő 5-HT_{1B} receptorok csökkentik a raphé területén a GABA felszabadulását, és ezáltal serkentik a szerotonin felszabadulást [24].

Ligand	ébrenlét	NREM	REM	faj	beadás	hivatkozás
5-HT_{1B} agonisták						
CGS 12066B	↑	↓	↓	patkány	i.p.	[47]
CP-94,253	↑	↓	↓	patkány	s.c.	[48]
CP-94,253	↑	↓	↓	egér	s.c.	[44]
CP-94,253	0	0	↓	patkány	DRN	[46]
5-HT_{1B} antagonisták						
SB-224289	0	SWS-1 ↑	↓	patkány	DRN	[46]
KO	0	↓	↑	egér		[44]

2. táblázat Szelektív 5-HT_{1B} antagonisták és az 5-HTR1B génhiány hatásai az alvás-ébrenlét ciklusára. SWS-1: slow-wave sleep-1 (felszínes alvás), DRN: dorzális raphé nukleusz. ↑:nőtt, ↓: csökkent, 0: nem változott

2.3.4 5-HT_{1B} receptor szerepe a mozgás szabályozásában

Az 5-HT_{1B} receptor jelentős szerepet játszik a mozgás szerotonerg szabályozásában, ezt támasztja alá az tény is, hogy számos, a somatomotorium irányításában részt vevő területen megtalálható: például a striatum, globus pallidus, substantia nigra és a mély kisagyi magvak területén [35, 40]. Az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja a motoros aktivitás növekedését eredményezi, és kitüntetett szerepet játszik az MDMA okozta akut mozgásnövekedésben is úgy, hogy a met-enkefalin tartalmú, indirekt striopallidális útat gátolja [40, 49-52] (8-9. ábra). Az 5-HT_{1B} receptorok számos helyen megtalálhatóak a szomatomotoros rendszer területén (9. ábra, 33-34. oldal).

2.4 A szerotonin-2 (5-HT₂) receptorok

A szerotonin-2 receptor családnak három tagját különböztetjük meg: a szerotonin-2A, -2B és -2C altípusokat (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}). Az 5-HT₂ receptorok aktiválása serkentő posztzinaptikus potenciált (EPSP) hoz létre az őket kifejező neuronon. Mindegyikük G_q fehérjéhez kapcsolódik, így foszfolipáz C-t aktiválnak (PLC) [53]. A PLC aktiválása a tankönyvekből ismert módon inozitol-triszfoszfát és diacil-glicerol keletkezéséhez vezet, mely végül az intracelluláris Ca²⁺ szint emelkedését és a protein kináz C (PKC) aktiválását eredményezi. Az 5-HT₂ receptorok aktiválása emellett a foszfolipáz A₂-t is serkenti, mely arachidonsav felszabadulásához vezet [53]. Úgy tűnik, hogy ez a két jelátviteli kaszkád egymástól függetlenül is képes működni, és a receptorokhoz kötődő különböző agonisták eltérő arányban képesek a két említett jelátviteli út aktiválására [42, 53]. A receptor alosztály klinikai fontosságát többek között az a tény is kiemeli, hogy az úgynevezett atípusos antipsychoticumok az 5-HT₂ receptoroknak is antagonistái a D₂ receptor antagonizmus mellett.

2.5 A szerotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor

Az emberi, patkány és egér 5-HT_{2A} fehérjék nagyfokú, mintegy 90 %-os szekvenciahomológiát mutatnak [54]. A humán receptornak eddig 2 splice-variánsát azonosították [55, 56], míg patkány esetében eddig nem találtak alternatív formát. Egyre több kísérletes bizonyíték utal arra, hogy az 5-HT_{2A} receptorok konstitutív aktivitással rendelkeznek mind *in vitro*, mind *in vivo* [57 {Romano, 2006 #166, 58}].

2.5.1 Szöveti megoszlás

Az 5-HT_{2A} receptor számos helyen kifejeződik az emlősök központi idegrendszerének területén. Megtalálható a nagyagykéreg, bazális előagy, neostriatum, hippocampus, amygdala, dorzális talamusz, hipotalamusz, colliculus superior, ventrális tegmentális area (VTA), substantia nigra pars reticulata (SNr), n. tegmentalis pedunculopontinus (PPT), laterodorzális tegmentális area (LDT), a n. trigeminalis, n.

tractus solitarius és a gerincvelő szenzoros, motoros és szimpatikus neuronjain. Ezenkívül az SCN területén is megtalálható a receptor, de ezen a területen valószínűleg asztrocitákon és nem neuronokon [53].

2.5.2 Fiziológias funkció

A központi idegrendszer területén található 5-HT_{2A} receptorok aktivációjának egyik leginkább ismert következménye a hallucinogén hatás [59]. A receptor a legnagyobb mennyiségben a kéreg V. rétegében, a piramissejtek dendritjén található [60], mely sejtek jelentős szerepet játszanak a percepcióban. Gátlásuk csökkenti az amfetamin okozta dopamin felszabadulást a n. accumbens-ben, és a 5-HT_{2A/2B/2C} agonista, DOI okozta dopamin felszabadulást a medialis prefrontális kéregben [61, 62]. Az 5-HT_{2A} receptorok emellett szerepet játszanak többek között az étvágy szabályozásában is [21]. Aktivációjuk emellett emeli a testhőmérsékletet, és hatással van az ACTH elválasztásra is [21]. A periférián szerepük van a szerotonin vazopresszor hatásainak közvetítésében, és a vérlemezke aktivációban [63].

2.5.3 Az 5-HT_{2A} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában

A szerotonin-2 receptor altípusoknak az alvás-ébrenlét szabályozásában betöltött szerepének vizsgálatát megnehezíti az altípus-szelektív ligandok alacsony száma (3. táblázat). Összefoglalva kijelenthetjük, hogy az 5-HT_{2A} receptorok aktivációja növeli az ébrenlétet és csökkenti a REM és NREM alvást. Az 5-HT_{2A} receptorok ébrenlét-növelő hatásáért többek között felelős lehet az 5-HT_{2A} receptorok aktivációjára történő dopamin felszabadulás a n. accumbens, a VTA és a prefrontális kéreg (PFC) területén [45].

2.5.4 Az 5-HT_{2A} receptor szerepe a mozgás szabályozásában

Számos kísérletes bizonyíték utal arra, hogy az 5-HT_{2A} receptorok szisztémás aktivációja serkenti a motoros aktivitást, gátlásuk pedig csökkenti azt. Az 5-HT_{2A}

receptorok szerepe a mozgás szabályozásában főleg antagonistákkal bizonyított, ahol gátlásuk csökkentette a nem szelektív 5-HT₂ agonista DOI, az NMDA antagonistá fenciklidin, vagy a kokain-, amfetamin-, és MDMA-indukálta motoros aktivitást [64-66]. Ugyanakkor két esetben egy szisztémásan adott antagonistá, az MDL100907, hipolokomotor hatását is sikerült kimutatni [67, 68] (9. ábra, 33-34. oldal).

ligand	ébredés	NREM	REM	faj	beadás	egyéb	hivatkozás
MDL 100907	↓	↑	↓	egér	i.p.		[69]
EMD 281014	0	↑ (SWS- 1)	0	patkány	DRN	kivédte az 5-HT ₂ agonista DOI REM csökkentő hatását	[70]
ICI 169369	0	↑	↓	patkány	i.p.	RAL ↑	[71]
KO egér	↑	↓	0	egér	i.p.	RAL ↓	[69]

3. táblázat Szelektív 5-HT_{2A} antagonisták és az 5-HTR2A génihiány hatásai az alvásra-ébredés ciklusára. SWS: slow-wave sleep-1 (felszínes alvás), DRN: dorzális raphe nukleusz, RAL: REM alvás latencia. ↑:nőtt, ↓: csökkent, 0: nem változott [53]

2.6 A szerotonin-2B (5-HT_{2B}) receptor

A humán 5-HT_{2B} receptor 481 aminosavból, a patkányban található homológja pedig 479 aminosavból áll. [72, 73]. Régebben az 5-HT_{2F} nevet viselte a klasszifikációban [21]. Két lehetséges splice variánsát azonosították [74].

2.6.1 Szöveti megoszlás

5-HT_{2B} receptorok megtalálhatóak a központi idegrendszer területén a mediális amygdala, a laterális szeptum, a dorzális hipotalamusz és a kisagy magvaiban mind emberben, mind patkányban [24]. Expressziójának mértéke jóval kisebb, mint az

alcsaládba tartozó másik két receptortípusé [24]. A központi idegrendszer területén kívül nagyobb számban találhatóak meg a gyomor fundusában, az uterusban [75], az ér endotéliumában [76], és a gyomor-bélrendszer simaizmaiban [77].

2.6.2 Fiziológias funkció

Az 5-HT_{2B} élettani szerepéről ma még kevés adat áll rendelkezésre. Úgy tűnik, hogy e receptorok szerepet játszanak az embrionális és felnőtt szív sejtjeinek differenciációjában és proliferációjában [78], emellett a gastrointestinalis kontrakciójában [79] és vazodilatator funkcióval is rendelkeznek [63]. Felvetődött, hogy ez a receptortípus szerepet játszik a csontanyagcsere szabályozásában is [80]. Szerepe emellett a fájdalomérzet kialakulásában is bizonyított [81]. Rágcsálókban végzett vizsgálatok alapján az 5-HT_{2B} receptorok stimulációja anxiolitikus hatású [82], és hiperfátiát okoz [83]. Megemlítendő, hogy szignifikáns asszociációt mutattak ki az 5-HTR2B gén 3 db single nukleotid polimorfizmusa (SNP) és a drogabúzus között [84].

2.6.3 Az 5-HT_{2B} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában

Az 5-HT_{2B} receptorok szerepe a vigilancia szabályozásában ma még nem tisztázott. Eddig két szelektív liganddal végzett kísérlet áll rendelkezésre az irodalomban (4. táblázat). Ezen vizsgálatok alapján konszenzus látszik abban, hogy az 5-HT_{2B} receptorok szisztémás aktivációja csökkenti az ébrenlétet, és serkenti a lassú hullámú alvást (Non-REM). A REM alvásra való hatásuk ugyanakkor ellentmondásos [59, 81]. Az ma még kérdéses, hogy feladatukat a vigilancia szabályozásában mely agyterületen fejtik ki.

2.6.3 Az 5-HT_{2B} receptor szerepe a mozgás szabályozásában

Kevés adat áll rendelkezésre a szerotonin-2B receptorok szerepéről a mozgás szabályozásában. Míg a szisztémásan adott antagonistá, SB-215505 növelte a motoros aktivitást patkányban [85], egy másik vizsgálatban a szelektív antagonistá LY 266097 csökkentette az amfetamin hatására létrejövő hipermotilitást [86]. Az 5-HT_{2B}

receptoroknak a mozgás szabályozásában való érintettségére utalhat az is, hogy az 5-HT_{2B} receptor hiányos egérben az MDMA-nak a vad típusú egérben megszokott hiperlokomotoros hatása elmarad [87]. Arra vonatkozóan ma még kevés adat áll rendelkezésre, hogy amennyiben az 5-HT_{2B} receptorok szerepet játszanak a mozgás szabályozásában, ezt a hatásukat melyik agyterületen fejtik ki (9. ábra, 33-34. oldal).

ligand	ébrenlét	NREM	REM	faj	beadás	hivatkozás
5-HT_{2B} agonisták						
BW 723C86	↓	↑	↓	egér	i.p	[69]
5-HT_{2B} antagonisták						
SB 215505	↑	↓	↓	egér	i.p	[69]
SB 215505	↑	↓ (SWS-2)	↓	patkány	i.p.	[85]

4. táblázat Szelektív 5-HT_{2B} ligandok hatásai az alvásra-ébrenlét ciklusára. SWS-2: slow-wave sleep-2 (mélyalvás). ↑:nőtt, ↓: csökkent, 0: nem változott

2.7 A szerotonin-2C receptor

A szerotonin-2C receptort régebben az 5-HT₁ receptorcsaládba sorolták 5-HT_{1C} néven, majd a szekvencia-homológia és jelátvitel vizsgálatok alapján sorolták át az 5-HT₂-es családba [21]. A receptornak két alternatív splicing-gal képződő variánsa van emberben és patkányban [38]. A receptor pre-mRNS-e érés után különböző receptor-izoformáknak szolgáltathat templátot, mely izoformák eltérő aktivitással rendelkezhetnek és eltérő agyterületeken találhatóak [57, 88]. Az 5-HT_{2C} receptorok konstitutív aktivitással rendelkeznek *in vitro* rendszerekben, és egyre több adat áll rendelkezésre arról, hogy ugyanez előfordul *in vivo* is [89].

2.7.1 Szöveti megoszlás

Patkányban a receptor legnagyobb mennyiségben a plexus choroideus-ban található, de nagy számban fellelhető a központi idegrendszer számos területén is: az olfaktoros rendszerben, a kéregben, a hippokampuszban, a bazális ganglionokban, a amygdalában, a laterális hipotalamuszban, a talamikus magokban (pl. n. geniculatus), a hipotalamusz mammilláris testjeiben, a substantia nigra-ban, a kisagyban, és a gerincvelőben. Az 5-HT_{2C} receptor mRNS-ét legnagyobb mennyiségben expresszáló területek a plexus choroideus epitél sejtjei, a neokortex V. rétege, a hippokampusz C3 rétege, a caudatus-putamen, a substantia nigra pars compacta, és a periventriculáris és ventromediális hipotalamusz [53].

2.7.2 Fiziológiai funkció

Az 5-HT_{2C} receptorok fontos szerepet játszanak a thermoregulációban, az erekcióban, és az étvágy szabályozásában [54]. Leginkább vizsgált és egyik legfontosabb jellemzőjük az aktiváláskor bekövetkező szorongásnövelő, anxiogén hatás [90, 91]. Aktivációjuk növeli a szimpatoadrenális aktivitást és az ACTH elválasztást [92]. Felvetődik emellett, hogy részt vesznek a különböző hallucinogének hatásmechanizmusában is [21]. Szerepük többé-kevésbé szelektív hatóanyagokkal bizonyított a striatális dopamin felszabadulás és a hippokampális acetilkolin felszabadulás szabályozásában, emellett aktiválásuk gátlóan hat a n. accumbens dopamin felszabadulására, és a VTA aktivitására [42, 47]. Gátlásuk növeli az 5-HT₂ agonista DOI okozta noradrenalin és dopamin felszabadulást a prefrontális kéreg területén [42, 45, 93-95].

2.7.3 Az 5-HT_{2C} receptor szerepe az alvás-ébrenlét szabályozásában

Az 5-HT_{2C} receptoroknak az alvás szabályozásában játszott szerepe nem egyértelmű, mivel viszonylag kevés szelektív ligand áll rendelkezésre. Laboratóriumunk kísérletsorozata előtt (2004) mindösszesen két szelektív (5. táblázat), és néhány nem

szelektív liganddal végzett vizsgálat történt, melyből ellentmondásos adatok születtek [24]. A receptor génhiánya csökkenti a NREM alvást egérben [24].

ligand	ébredlét	NREM	REM	faj	beadás	hivatkozás
5-HT_{2C} agonisták						
RO 60-0175 RO 600332	↑	0	↓	patkány	i.p.	[96]
5-HT_{2C} antagonisták						
SB-242084	0	0	↓	egér	i.p.	[69]
SB-243213	0	↓ (SWS-2)	↓	patkány	i.p.	[97]

5. táblázat Szelektív 5-HT_{2C} ligandok hatása az alvás-ébredlét ciklusára. SWS-2: slow-wave sleep-2 (mélyalvás). ↑:nőtt, ↓: csökkent, 0: nem változott [53]

2.7.4 Az 5-HT_{2C} receptor szerepe a mozgás szabályozásában

Számos kísérletes adat utal arra, hogy az 5-HT_{2C} receptorok aktivációja hipolokomotor hatású [98-102]. E hatás a striatális dopamin felszabadulás GABAerg gátlásának serkentésén keresztül érvényesül, mind a ventrális tegmentális area, mind a substantia nigra pars compacta dopaminerg sejtjein, mozgást gátló hatásuk emellett a szubtalamikus mag területére lokalizálódik [98]. Az 5-HT_{2C} receptorok gátlása csökkenti az 5-HT₂ agonista DOI indukálta noradrenalin és dopamin felszabadulást a prefrontális kéregben [65]. Ugyanakkor más területeken, mint például a hippocampusban az 5-HT_{2C} receptorok gátlása hipolokomotor hatású [103]. A mozgás szabályozásában feltételezhetően szerepet játszó 5-HT_{2C} receptorokat a 9. ábra szemlélteti (33-43. oldal).

2.8 A szerotonin-3 (5-HT₃) receptor

Az 5-HT₃ receptor az egyetlen ligandfüggő kationcsatorna a szerotonin receptorok között. Felépítésében hasonló a nikotinos acetilkolin receptorhoz és a GABA-A receptorhoz, azokhoz hasonlóan a Cys-Cys loop ligandfüggő ioncsatornák közé tartozik. Eddig kettő, különböző alegységeket kódoló gént azonosítottak: emberben az 5-HTR3A gén terméke egy 487, az 5-HT3B géné pedig egy 441 aminosavból álló polipeptid. Az 5-HTR3A génnek eddig két splice variánsát azonosították. További alegységeket kódoló potenciális géneket is azonosítottak, ám ezekről funkcionális adat nem áll rendelkezésre [24].

2.8.1 Szöveti megoszlás

Az 5-HT₃ receptorok mind a központi idegrendszer területén, mind a periférián megtalálhatóak. Megoszlása hasonló emberben és patkányban. A periférián az autonóm idegrendszer pre- és posztganglionáris neuronján egyaránt jelen van. A központi idegrendszer területén legnagyobb mennyiségben az area postrema, n. tractus solitarius és az agytörzsi magok, mint például a dorzális vagus komplex tartalmaz nagy számú 5-HT₃ receptort. Kevesebb receptor található a bulbus olfactorius, a n. trigeminalis, és az amygdala területén. Ezenkívül, bár kisebb mennyiségben, megtalálható a frontális és entorhinális kéregben, a hippocampusban, a n. accumbens-ben, emellett a striatum, substantia nigra, mediális habenulák, vizuális kortex és a n. raphé dorsalis területén. Posztzinaptikusan kimutatták az előagyban, hippocampusban, és a bulbus olfactoriusban. Preszinaptikus elhelyezkedést demonstráltak a hippocampusban, striatumban, amygdala-ban és kisagyban [104].

2.8.2 Fiziológias funkció

Az 5-HT₃ receptorok szerepet játszanak a kardiovaszkuláris rendszer, a légzés és a bélműködés szabályozásában [104]. Az 5-HT₃ antagonisták hatékony antiemetikus szerek [104]. Emellett az 5-HT₃ receptorok érintettsége felmerül a tanulás és alvás-ébrenlét szabályozásában, ugyanakkor számos pszichiátria és pszichológiai elváltozás

patológiájában is szerepet játszhat, mint a pszichózis, anxietás, szkizofrénia, drog és alkohol abúzus [21, 24, 104-106]. Szerepe a mozgás szabályozásában szintén megalapozottnak tűnik (lásd 2.8.4. fejezet).

2.8.3 Az 5-HT₃ receptorok szerepe az alvás szabályozásában

Az 5-HT₃ receptoroknak az alvás-ébrenlét ciklusának szabályozásában betöltött szerepét leíró adatok nem mindig következetesek (6. táblázat). Összegezve az irodalmi eredményeket, úgy tűnik, hogy az 5-HT₃ receptorok aktivációja patkányokban fokozza az ébrenlétet, és csökkenti a lassú hullámú és a REM alvást, míg emberben a receptornak REM alvás szabályozásában való részvétele bizonyított.

Az 5-HT₃ receptoroknak az alvás szabályozásában játszott szerepéért felelős agyi struktúrák felderítése még várat magára. Az egyik lehetséges agyterület a nucleus accumbens, ahol az 5-HT₃ receptorok az alvás szabályozásában játszott szerepüket kifejezhetik a dopamin felszabadulás serkentésén keresztül [107] [108].

Az 5-HT₃ receptorok a hatásukat a REM alvásra – legalábbis részben, – a n. raphé dorsalis területén fejtik ki [109]. Ugyanakkor a dorzális raphé magba injektált 5-HT₃ receptor agonista a többi alvásfázis mennyiségét nem befolyásolja [109].

2.8.4 Az 5-HT₃ receptorok szerepe a mozgás szabályozásában

Az 5-HT₃ receptorok szerepére a mozgás szabályozásában számos adat található a szakirodalomban, noha az eredmények nem mindig bizonyulnak annyira egyöntetűnek, mint például az 5-HT_{1B} receptor esetében. Az 5-HT receptorok ezen típusának a szerepe a mozgás szabályozásában főleg antagonistákkal bizonyított. Úgy tűnik, hogy az 5-HT₃ receptorok aktivációjának szerepe lehet a kokain, etanol, amfetamin és metamfetamin okozta hiperlokomotor válasz kialakulásában, a VTA és/vagy a n. accumbens (core) területén, a mezolimbikus dopaminerg rendszer DA felszabadulásának facilitálása által [110]. A 5-HT₃ receptorok gátlásának hipolokomotor hatását eddig kétszer sikerült kimutatni [111, 112]. Irodalmi adat továbbá, hogy az intracraniálisan adagolt 5-HT₃ agonista, PBG és m-CPBG növeli a mozgást [113]. Az 5-HT₃ receptoroknak a mozgás serkentésében való érintettségére utaló bizonyítékokat találtak többek között a nucleus

subthalamicus [116], a ventrális tegmentális area [117], és a nucleus accumbens [118] esetében. Az 5-HT₃ receptorok elhelyezkedését szomatomotoriumban a 9. ábra ismerteti.

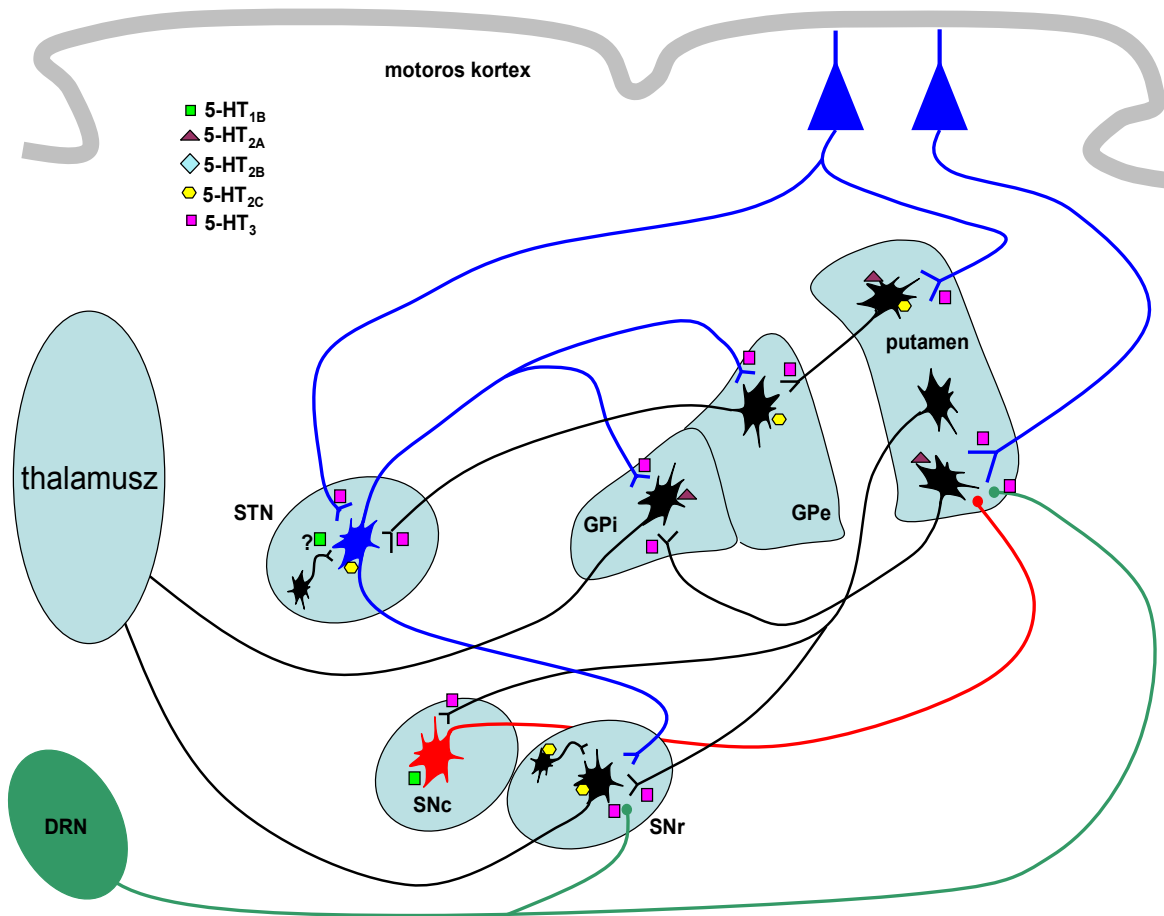
ligand	szelektivitás	ébredlét	NREM	REM	faj	beadás	egyéb	hivatkozás
5-HT₃ agonisták								
mCPBG	szelektív 5-HT ₃ agonista	↑	↓ (SWS)	↓	patkány	i.c.v	RAL↑, RPSZ↓	[114]
		↑	↓ (SWS)	0	patkány	intra n. accumbens	s.c MDL 72222 kezelés ezt a hatást kivédte	[107]
		0	0	↓	patkány	intra dorzális <i>raphé</i>	RPSZ↓	[109]
SR 5727A	szelektív 5-HT ₃ agonista	0	0	0	ember	orális	RAL, ↑, és a REM alvás maximumát hátrébb tolta	[106]
5-HT₃ antagonisták								
MDL 72222	szelektív 5-HT ₃ antagonistista	↑	↓	↓	patkány	i.p		[115]
		0	↑ (SWS)	0	patkány	s.c	kivédte az i.c.v agonista mCPBG hatásait	[114]
ICS 205-930 (Tropisetron)	5-HT ₃ antagonistista és nikotinergerg α7 agonista	0	0	0	patkány	i.p		[115]
ondansetron	szelektív 5-HT ₃ antagonistista	0	0	↑	patkány	i.p		[115]
		0	0	0	patkány	intra <i>raphé</i> dorsalis	kivédte az ugyanide adott mCPBG hatásait	[109]

SWS: mélyalvás (Non-REM = felszínes alvás + mélyalvás)

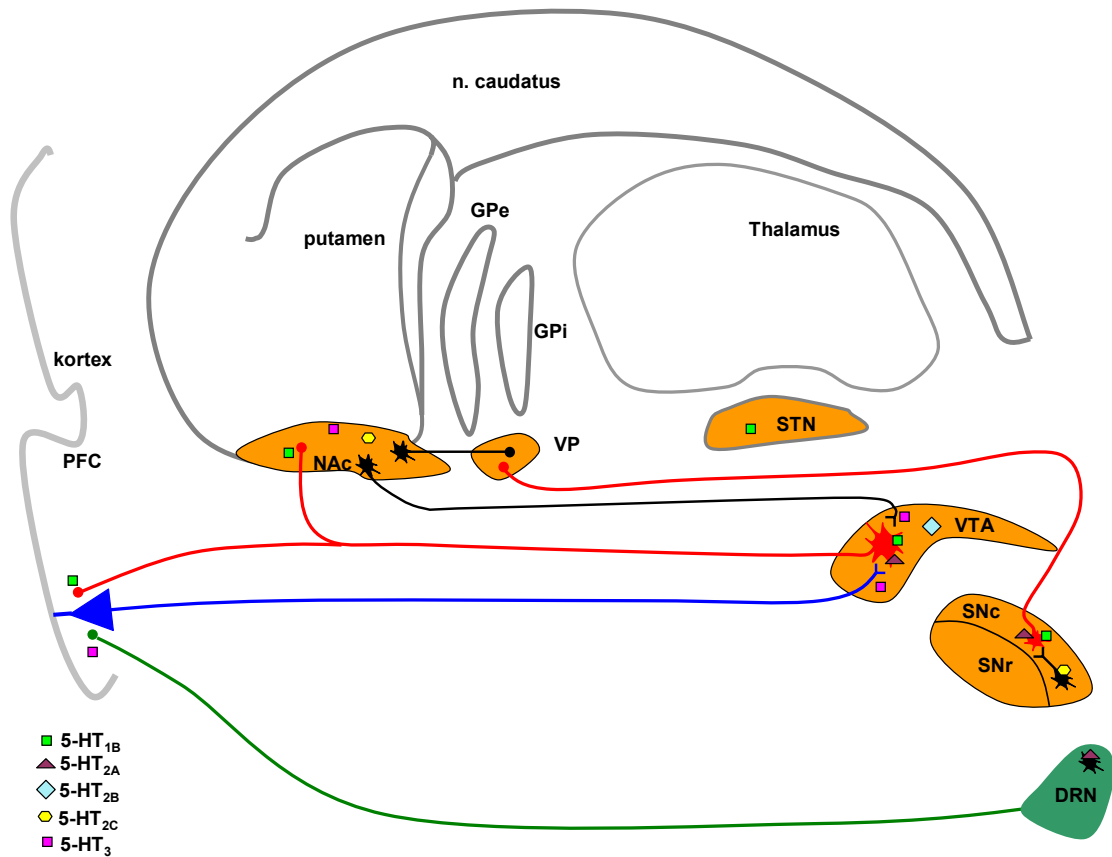
RAL: REM alvás latencia (az alvás kezdetétől az első REM epizódusig eltelt idő)

RPSZ: REM periódusok száma

6. táblázat Az 5-HT₃ receptoron ható szelektív ligandok hatása az alvás-ébredlét ciklusára. ↑:nőtt, ↓: csökkent, 0: nem változott



9. ábra a, A mozgás szabályozásában részt vevő 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} és 5-HT₃ receptorok Benarroch (2009) ábrája alapján, kiegészítve [34, 35, 37]. DRN: n. raphé dorsalis, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata, GPe/i: globus pallidus externa/interna, PPN: n. tegmentalis pedunculopontinus, STN: n. subthalamicus. Színkód: zöld: szerotonerg, piros: dopaminerg, kék: glutamaterg, fekete: GABAerg



9. ábra b, A mozgás szabályozásában részt vevő 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} és 5-HT₃ receptorok Benarroch (2009) ábrája alapján, kiegészítve [34, 35, 37]. PFC: prefrontális kéreg, DRN: n. raphé dorsalis, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata, GPe/i: globus pallidus externa/interna, PPN: n. tegmentalis pedunculopontinus, STN: n. subthalamicus. VTA: ventrális tegmentális area, VP: ventrális pallidum. Színkód: zöld: szerotonerg, piros: dopaminerg, kék: glutamaterg, fekete: GABAerg

2.9. Metilén-dioxi-metamfetamin, MDMA

2.9.1 Az MDMA akut hatásai a főbb neurotranszmitterekre

Az MDMA élettani és pszichológiai hatásainak hátterében az erőteljes szerotonin, dopamin, noradrenalin és acetilkolin felszabadító hatása áll, melyek közül a szerotonin felszabadító hatása a legjelentősebb [17, 119]. Bár alacsony affinitással, de agonistaként számos receptorhoz is kötődik, mint az 5-HT₁, 5-HT₂, α -, és β -adrenerg, M₁ és M₂

muszkarinos acetilkolin, hisztamin H₁, dopamin D₁ és D₂, valamint opioid receptorokhoz [120].

Az MDMA 5-HT felszabadító hatását több úton keresztül fejt ki [17, 120, 121]. A SERT-hez kötődve megfordítja az 5-HT transzport irányát, és így elősegíti a neurotranszmitter extracelluláris térbe való kijutását. Ugyanakkor a szerotoninnak a vezikuláris monoamin transzporterén keresztül, a vezikulákba irányuló transzportját szintén megfordítja, és így megemeli a citoplazmatikus 5-HT szintet, hozzájárulva ahhoz, hogy az extracelluláris térbe még több 5-HT juthasson ki. Emellett úgy tűnik, hogy a Ca²⁺-függő, excitózis útján létrejövő 5-HT felszabadulást is serkenti az idegsejtekbe jutott MDMA. Az MDMA ezenkívül a szerotonin lebontásáért felelős monoamin-oxigenáz enzimeket is gátolja (MAO-A és MAO-B), főként az 5-HT-t nagy affinitással kötő MAO-A-t. Ugyanakkor a neuronok a kiáramlott szerotonint nem tudják pótolni, mivel az MDMA nem csak a visszavételt, hanem gátolja a szerotonin szintézisben kulcsszerepet játszó triptofán-hidroxiláz enzimet [17, 120, 121].

Emellett az MDMA gátolja másik két monoamin, a dopamin (DA) és a noradrenalin (NA) visszavételét is a szerotoninhoz hasonló módon [17, 122]. A monoamin-transzporterekhez a (+) izomer nagyobb affinitással kötődik *in vitro*. Az MDMA a noradrenalin-transzporterhez kisebb affinitással kötődik mint a szerotonin-transzporterhez, és így a felszabadított noradrenalin mennyisége is kevesebb. Ugyanakkor a dopamin transzporter még kisebb aktivitással köti az MDMA-t, ennek ellenére az MDMA nagymértékű dopamin-felszabadulást provokál számos agyterületen [17, 122]. Minthogy a dopamin-felszabadulás arányos az 5-HT felszabadulással, ezért valószínűsíthető, hogy a felszabadult szerotonin poszt-szinaptikusan serkenti a dopamin felszabadulást a striatum, a substantia nigra és a ventrális tegmentális area területén valószínűleg főként az 5-HT_{2A} receptoron keresztül [17, 121]. Ugyanakkor az MDMA hatására bekövetkező hippocampális dopamin felszabadulásban szerepet játszhat a noradrenalin felszabadulás is, mivel a noradrenalin transzporter gátló desipramin csökkenti az MDMA hatására az ezen az agyterületen felszabaduló dopamin mennyiségét [123]. Kimutatták továbbá, hogy az MDMA hatására acetilkolin felszabadulás következik be a prefrontális cortex, striatum és a dorzális hippocampusz területén [17, 121].

2.9.2 Az MDMA akut és szubakut hatásai emberben

2.9.2.1 Akut pszichológiai és élettani hatások

Az ecstasy hatásai sokrétűek és rövid idő alatt kialakulnak [10, 17]. A tableta bevétele után mintegy 20 perccel jelentkeznek az első pozitív hatások: eufória, béke és nyugalom, önbizalom, a másokhoz való közelség, nyitottság és megértés érzése [10, 124]. A fogyasztó közlékennyé, beszédesebbé válik, megszabadul a szorongásoktól és aggodalmaktól. Csökken az agresszió és a kényszeres viselkedés. Az ecstasy a pszichostimulánsokra jellemzően fokozza az aktivitást, az ébrenlétet és az éberséget, csökkenti a fáradtságot és gátolja az alvást [125]. Energizáló és stimuláló hatásával lehetővé teszi az egész éjjel át tartó folyamatos táncolást, és akár a napokig tartó ébrenlétet és szórakozást. Ébresztő és stimuláló hatása miatt egyesek vizsgákra való felkészülés alkalmával fogyasztják. Az ecstasy rendelkezik enyhe hallucinatórikus hatásokkal is: jellemző az észlelés kismértékű megváltozása, és enyhe vizuális illúziók jelentkezhetnek, mindemellett megváltozik a hangok érzékelése is. Jellemző a gondolatok „száguldozása”. Az ecstasy hatására csökken a félelemérzet, ugyanakkor növeli a reakcióidőt, ami miatt különösen veszélyes, ha hatása alatt járművet vezetnek [5, 6, 15, 126, 127].

Míg az éberség növekedését okozó, az amfetaminokra jellemző pszichostimuláns hatás, és a már említett empátiát fokozó ún. entaktogén hatás inkább a S(-) enantiomer MDMA-ra jellemző, addig az észlelés megváltozása és az enyhe hallucinatórikus hatás az R(+) izomér számlájára írható inkább [16]. Szelektív szerotonin-visszavételt gátlóval, 5-HT_{2A} antagonistával, D₂ antagonistával, és MDMA-val önkénteseken végzett vizsgálatok alapján kijelenthető hogy a pozitív hangulati hatásokért és az entaktogén jellegért főként az 5-HT-felszabadulás, míg a stimuláns hatásokért nagyrészt a dopamin-felszabadulás felel [123, 124]. Az ecstasy hatására megnövekszik a szívfrekvencia, a systolés és a diasztolés vérnyomás, és a plazma kortizol és prolaktin szintje [17, 124, 128, 129].

Az ecstasy beszédése után ritkán bár, de előfordulhatnak szorongásos tünetek, vagy erősebb hallucinatórikus hatás. A két leggyakoribb nemkívánatos pszichológiai mellékhatásként pánikrohamot és átmeneti, toxikus pszichózist is okozhat [130]. Az ecstasy hatására a legtöbb fogyasztóban enyhe szerotonin-szindróma jön létre, annak jellegzetes tüneteivel, mint a viselkedéses hiperaktivitás, zavartság, izgatottság, láz, hiperreflexia, tachycardia, reszketés, izomgörcsök, tremor, szemtekeregzés, szájjár, fogcsikorgatás [131-

133]. A szájjár és a fogcsikorgatás szintén a túlzott 5-HT felszabadulás jelei, és az ecstasy fogyasztóknál fogászati problémákhoz vezethetnek [131-133].

Az ecstasy szimpatomimetikumként növeli a szívfrekvenciát és a vérnyomást [17]. Noha a halállal végződő esetek ritkák, előfordulhatnak túladagolásból vagy egyéni érzékenységből fakadó súlyos, kórházi kezelésre szoruló esetek [134]. Az ecstasy pozitív pszichés hatásai ugyanakkor hozzájárulnak ahhoz, hogy a fogyasztóban ne tudatosuljanak a szervezetében lejátszódó folyamatok. Az egyik leggyakoribban kialakuló probléma a túlzott hőmérséklet-emelkedés, melynek kialakulásában a környezet jelentős szerepet játszik: a hőszabályozás zavara és az izmok megváltozott hőtermelése mellett a folyamatos tánc és testmozgás, a meleg, túlszűfolt környezet is hozzájárulhat az egészséget veszélyeztető — akár 41°C feletti! — hipertermia kialakulásához [135]. Az ecstasy intenzív verejtékezést vált ki, és így kiszáradást és a vér besűrűsödését okozhatja. Sokan ezért és a kiszáradástól való félelem miatt akár több liter vizet is megihatnak, ami súlyos hiponatraemiához és akár halálhoz is vezethet. Életveszélyes szövődményként felléphet rhabdomyolysis (az izmokat alkotó rostok szétesnek és a fehérjék a vérbe kerülnek), disszeminált intravaszkuláris koaguláció (a vérlemezkék kicsapódnak az érpályában és vérrögöket képezve elzárják az ereket, majd vérzések lépnek fel), akut veseelégtelenség, májelégtelenség, szívmegállás, agyburok alatti vérzés, agyinfarktusz, agyi vénás trombózis [130, 133-137].

2.9.2.2 Szubakut hatások

Az akut hatások az ecstasy bevitelétől számított körülbelül 6 óra múlva megszűnnek. A következő szakaszban mintegy 24-48 órán belül megjelennek a szubakut hatások, amelyek akár egy hétig is eltarthatnak. Ilyenkor kimerültség, rossz hangulat, depresszió, fokozott ingerlékenység, a koncentrációképeség csökkenése, fejfájás, álmatlanság, étvágytalanság, illetve izomfájdalom jelentkezik [17, 131, 138]. Ezen tünetek háttérben valószínűleg a monoamin raktárak kiürülése áll [17].

2.9.3 Az MDMA akut és szubakut hatásai állatokban

2.9.3.1 Akut viselkedési és élettani hatások

A szerotonin szindróma jelenségét először Grahame-Smith írta le 1971-ben, miután a patkányoknak MAO inhibitor és L-triptofánt adott [139]. Később kimutatták, hogy ugyanezt a tünetegyüttest lehet kiváltani bizonyos 5-HT agonistákkal, 5-HT_{1A} agonista 8-OH-DPAT-tal, és egy szerotonint felszabadító vegyület, a PCA segítségével. Az MDMA hatására a patkányokban szintén szerotonin szindróma tapasztalható, melynek a tünetei a következők: sztereotíp viselkedés, hiperaktivitás, fejrázás, alacsony testtartás, piloerekción, ejakuláció, nyáladás, defekáció [140]. A megnövekedett 5-HT felszabadulásnak köszönhetően hiperlokomotor válasz jelentkezik [17]. Ugyanakkor az MDMA akut hatásaként leírtak mind anxiogenitást, mind anxiolitikus hatást különböző teszteken, dózisokban, és állattörzsekben [7, 17, 75].

Az MDMA-nak, mint szimpatomimetikumnak és indirekt 5-HT agonistának jellegzetessége, hogy vazokonstriktor hatású, megnöveli a szívfrekvenciát és az artériás középnyomást, és aritmiát okoz patkányokban [17]. Ezen hatásait valószínűleg a perifériás noradrenalin raktárak ürítésével hozza létre, az amfetaminhoz hasonlóan. Emellett gyenge agonistája az α 2-adrenoreceptoroknak és az 5-HT₂ receptoroknak, mely tulajdonságai szintén hozzájárulhatnak kardiovaszkuláris hatásaihoz. Az MDMA adása számos hormonális hatással is jár: akutan megnöveli a szérumban az aldosteron, renin, kortizol, oxytocin, vazopresszin és prolactin szintjeit [17].

Számos állatkísérletes adat utal arra, hogy az MDMA akutan megzavarja a hőháztartást [136, 141]. Szobahőmérsékleten, és annál magasabb hőmérsékleteken az MDMA megnöveli a patkányok testhőmérsékletét, mely emelkedés a nucleus accumbens és a hippokampusz esetében bizonyítottan meghaladja az izomzatban tapasztaltat. Úgy tűnik, az agyban vazokonstriktor hatású, miközben fokozza az agyi metabolizmust [142]. Az MDMA ezen hatása dózis-, és hőmérsékletfüggő: magasabb hőmérsékleten a drog hatására a testhőmérséklet akár fatális szintre is emelkedhet, ugyanakkor alacsony hőmérsékleten inkább a testhőmérséklet csökkenése jellemző [136, 141]. A hőháztartást megzavaró hatás mögött valószínűleg a szerotonin, és még nagyobb mértékben a dopamin felszabadulás állhat [136, 141].

Ismert tény, hogy az MDMA akutan, dóziszfüggő módon fokozza a rágcsálók lokomotoros aktivitását [17]. Magasabb dózisu MDMA sztereotip mozgásokat válthat ki, mely a szerotonin-szindrómában tapasztalható mintázathoz hasonló [17]. Ugyanakkor az MDMA okozta motoros aktivitás növekedésben a szerotonin rendszer mellett bizonyítottan a noradrenalin [143] és a dopamin [144-146] felszabadulás is szerepet játszik. A szerotonin transzporter hiányos egerekben az MDMA nem képes a motoros aktivitás növelésére, ezért valószínűsíthető, hogy hiperlokomotor hatását elsősorban a szerotonin felszabaduláson keresztül fejt ki [147]. A mozgásfokozó hatásban szerepet játszó noradrenalin és a dopamin tehát valószínűleg a szerotonin hatására, másodlagosan szabadul fel. Az MDMA okozta motoros aktivitás növekedésben kitüntetett szerepet tulajdonítanak az 5-HT_{1B} receptoroknak [49-51, 148]. Ezenkívül valószínűleg más 5-HT receptorok is szerepet játszanak az MDMA indukálta mozgásfokozódásban, mint például az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorok, ám ezek szerepe a vizsgálatok alapján kisebbnek tűnik [49, 149, 150]. Dark Agouti patkánytörzsben mutatták ki, hogy az MDMA (15 mg/kg) a motoros aktivitás növelése mellett akutan fokozza az ébrenléteket és csökkenti az alvás mennyiségét a kezelést követő minimum hat órában [151]. Az MDMA-nak az ébrenléteket fokozó, és alvást gátló hatása mögött a monoaminokat és az acetilkolin felszabadító hatása állhat, mivel mind a szerotonerg, mind a noradrenerg, dopaminerg és kolinerger rendszer aktivitása serkenti az ébrenléteket [25, 152].

2.9.3.2 Szubakut hatások

Állatkísérletes adatok alapján az MDMA jól dokumentált bifázisos hatással rendelkezik a szerotonerg idegsejtekre. Az adagolást követő kezdeti csökkenés után a szerotonin mennyisége mintegy 24 órán belül visszatér a fiziológiás értékre, amit újabb csökkenés követ a kezelés után 3-7 nappal [17, 153, 154]. Példaként említhetjük Schmidt és mtsai. (1987) vizsgálatát, ahol a szerotonin mennyiségének időbeli változásait követték patkány kortexben 10 mg/kg MDMA adagolása után [155]. A kezelést követő akut 5-HT depléció során a 5-HT tartalom a kontrol érték 16%-ára csökkent az adagolást követő 3-6 órában. Ezután a 5-HT szint 24 óra alatt visszatért a kontrol értékre, ezt azonban újabb csökkenése követte a következő egy hét folyamán. A kezelés utáni 7. napra a szerotonin szintje folyamatos csökkenés mellett a kontrol érték 74%-ára redukálódott. Az MDMA bifázisos hatását a szerotonerg rendszerre számos közleményben leírták különböző állatkísérletekben [7, 17].

Az MDMA kezelés patkányokban felborítja az alvás és ébrenlét diurnális ritmusát mintegy 5 napra. Az említett paraméterek fokozatos rendeződése ellenére, a kezelésnek még 3 hét után is szignifikáns hatása mérhető [151].

2.9.4 Hosszútávú neurotoxikus hatás

2.9.4.1 Állatkísérletes adatok

Az MDMA hatásaival foglalkozó irodalomban az „MDMA okozta neurotoxicitás” kifejezés kétféle értelmezésben használatos. Szélesebb értelmezésben a kifejezés azt, a mára már a tudományos közvélemény által elfogadott tényt írja le, hogy az MDMA hosszútávú elváltozásokat okoz a szerotonerg rendszer paramétereiben mind rágcsálókban, mind főemlősökben. A szerotonerg rendszer károsodását nagyszámú vizsgálat támasztja alá patkányokban, különböző dózisokban és különböző körülmények között tapasztaltak hosszútávú elváltozásokat a szerotonerg rendszerben akár egy évvel az MDMA kezelés után is (7. táblázat a-b; 43-44. oldal). A hosszútávú hatások között számos alkalommal leírták a szerotoninnak és metabolitjának, az 5-hidroxiindolecetsavnak (5-HIAA), a szerotonin transzporternek, és a triptofán-hidroxiláz mennyiségének csökkenését különböző agyterületeken. Kivételnek számítanak ebből a szempontból az egerek: az ő esetükben az MDMA kezelés a dopaminerg idegsejteket károsítja, ennek oka valószínűleg a többi fajtól eltérő MDMA metabolizmusuk [17, 18, 141].

Az „MDMA okozta szerotonerg neurotoxicitás” másik, szűkebb jelentése az, hogy az MDMA a szerotonerg neuronok károsodását okozza az úgynevezett axotómia jelensége által. Az axotómia jelensége nem más, mint hogy a drog képes előidézni a szerotonerg axonok degenerációját oly módon, hogy a sejtestek épek maradnak. Intenzív vita folyik az ezzel a témával foglalkozó kutatók között arról, hogy az MDMA okozta elváltozások hátterében valóban neurodegeneráció, illetve axotómia áll, vagy pedig „csupán” a szerotonerg neuronok funkcionális változásait látjuk [122]. Noha egy, a közelmúltban munkacsoportunk által végzett vizsgálat szerint az MDMA hatására a szerotonerg axonok mikrotubulusai és mitokondriumai károsodnak [153], e dolgozatnak nem feladata ebben a kérdésben állást foglalni, ezért az „MDMA okozta neurotoxicitás” kifejezést a dolgozat egészében az előbbi, tágabb értelemben alkalmazom.

Megállapítható, hogy a különböző patkánytörzsek különböző mértékben érzékenyek az MDMA okozta neuronkárosodásra [17]. A leginkább érzékenynek a Dark Agouti nevű patkánytörzs tűnik (lásd később 2.9.6 fejezet, 49. oldal), mely egyszeri, 10-15 mg/kg-os dózis után is az agyi 5-HT mennyiség 30-50%-os csökkenését mutatja [156, 157]. A leginkább érzékeny agyterületek patkányban a neokortex, a striatum és a hippocampusz területe [17, 18]. Az MDMA kezelés elhagyása után a szerotonerg rendszer paramétereinek regenerációja figyelhető meg: egyszeri, 15 mg/kg dózisú MDMA után fél évvel a legtöbb agyterületen a SERT immunhisztokémiával kimutatható rostdenzitás visszatért a kontroll értékre hím Dark Agouti patkányokban, noha a hippocampusz, striatum, talamusz és hipotalamusz területén még mindig szignifikáns eltérések voltak tapasztalhatóak [7, 158, 159].

A patkányokban tapasztaltakhoz hasonló hosszútávú változásokat írtak le majmokban is számos esetben [16, 17]. Úgy tűnik azonban, hogy a majmok nagyobb érzékenységet mutatnak az MDMA neurotoxikus hatásával szemben. Példaként említve, 2,5-5 mg/kg MDMA a szerotonin dózisfüggő csökkenését okozza a cortex, nucleus caudatus, putamen, hipotalamusz és talamusz területén makákóban [17, 18]. Ezenkívül leírták még az 5-HT metabolit 5-hidroxiindolecetsav, és a SERT csökkenését is ugyanebben a fajban [17, 18]. Pávián esetében szintén leírásra került az 5-HT és a SERT csökkenése MDMA kezelés hatására *in vivo* és postmortem, a striatalis vezikuláris monoamin transzporter csökkenése mellett. A majmokban a változások még 7 év után is detektálhatóak voltak, ugyanakkor számos területen regeneráció volt tapasztalható. A regeneráció során ugyanakkor abnormális innervációs mintázatról is beszámoltak, 18 hónappal az MDMA kezelés után [17, 18].

2.9.4.2 Humán adatok

Az MDMA neurotoxikus hatásait bizonyító állatkísérletes adatok mellett, egyre több humán vizsgálat utal arra, hogy a drog emberben is képes hosszútávú elváltozásokat okozni. Ecstasy-fogyasztóknál alacsonyabb 5-HIAA szintet talált több vizsgálat a cerebrospinális folyadékban [160-162]. Más vizsgálatok csökkent SERT denzitást találtak [163-170]. A mesencephalon és a thalamus csökkent SERT mennyiségéről számoltak be ecstasy-fogyasztóknál [171], és a n. caudatus és a thalamus területén is kevesebb szerotonin transzportert mutattak ki ecstasy-fogyasztóknál [168]. Az agyi keringés lokális elváltozásait mutatták ki ecstasy-t fogyasztóknál más vizsgálatokban [172]. Emellett a 5-HT_{2A} receptorok számának változását is leírták [173]. Egyes vizsgálatok pedig a lokális agyi

glükózfelhasználás megváltozásáról számoltak be [174]. MR vizsgálatok a szürkeállomány csökkenéséről számolnak be az occipitális, frontális, temporális lebeny és a cerebellum területén [175]. Funkcionális MRI vizsgálatok szintén különbségeket találtak ecstasy-fogyasztók és nem fogyasztók között a parietális lebeny, a temporális lebeny, és a hippokampusz területén [176-179].

2.9.4.3 A toxikus hatás mechanizmusa

Noha az MDMA neurotoxikus hatása több mint 25 éve vizsgálják a világ számos laboratóriumában, a toxicitás mögött rejlő biokémia folyamatok felderítése sok kérdést nyitva hagyott. A kutatások mai állása szerint azonban igen valószínűnek tűnik az a megállapítás, miszerint a neurotoxicitás hátterében reaktív oxigén szabadgyökök (Reaktív Oxigén Spéciesek, ROS) termelődése állhat [17], ahogy ezt Colado és mtsai. 1997-ben kimutatták [180]. Az elméletet alátámasztani látszik az a tény, hogy antioxidáns kezelés és a monoamin-oxidáz gátlása az MDMA neurotoxikus hatását csökkenti [17]. A neurotoxikus hatásért felelős kandidánsokat valószínűleg a katekolok, hidrokinonok és kinonok között kell keresni, mivel kémiai átalakulásaik során ROS – pl. szuperoxid anion és hidrogén-peroxid – képződhet, mely vegyületek károsíthatják a különböző sejtalkotókat [17, 18, 181, 182].

Kérdéses ma még azonban a reaktív oxigéngyökök pontos származása. Irodalmi adatok alapján legvalószínűbbnek az MDMA-nak és a dopaminnak a fenti vegyületcsoportokba tartozó metabolitjai tűnnek [17, 18, 181, 182]. Furcsa módon eddig az MDMA hatására felszabaduló noradrenalinak, mint a ROS termelés egyik lehetséges kiindulóvegyületének nem sok figyelmet szenteltek, noha metabolizmusa során az MDMA és a dopamin metabolitjaival megegyező, vagy hozzájuk igen hasonló vegyületek keletkeznek [182]. Ugyanezen okokból a szerotonin metabolitjai is szintén felmerülhetnek mint a neurotoxicitásért felelős vegyületek, ám az eddigi kísérletek ezt a lehetőséget megkérdőjelezzik [18]. A tudományos közösség számára napjainkban elérhető adatok a glutamát és a nitrogén-monoxid szerepét szintén nem támasztják alá [18, 183]. A téma szempontjából érdekes lehet megemlíteni, hogy az MDMA intracerebroventrikuláris injektálása esetén nem alakul ki

agyterület	paraméter	változás	MDMA után eltelt idő	MDMA kezelés és patkánytörzs	referencia
frontál kortex		↓	6 hónap	kétszer 20 mg/kg 4 napig	[184]
frontál kortex	5-HT	↓	32 hét		
parietális/temporális kortex	5-HT	↓	16 hét	hím Sprague- Dawley	
occipitális kortex	5-HT	↓	16 hét		
hypothalamusz	5-HIAA	↓	16 hét		
prefronál kortex	5-HIAA	↓	52 hét		[185]
frontál kortex	5-HIAA	↓	52 hét	négyszer 10mg/kg 2 óránként i.p.	
parietális/temporális kortex	5-HIAA	↓	16 hét		
occipitális kortex	5-HIAA	↓	16 hét		
hippokampusz	paroxetin kötés	↓	52 hét		
n.accumbens	5-HT, 5-HIAA	↓	4 hét	20 mg/kg naponta 10 napig	
caudato-putamen	5-HT, 5-HIAA	↓	4 hét		
<i>anterior</i>	5-HT, 5-HIAA	↓	4 hét		
<i>posterolateral</i>	5-HT, 5-HIAA	↓	4 hét		[186]
<i>posteromedial</i>	5-HT, 5-HIAA	↓	4 hét	hím Sprague- Dawley	
n.accumbens	noradrenalin	↓	4 hét		
	dopamin	↑	4 hét		
caudato-putamen <i>anterior</i>	dopamin	↓	4 hét		
hippokampusz	5-HT uptake	↓	52 hét		
frontal-parietal kortex	5-HT uptake	↓	52 hét	hím Sprague- Dawley	
occipital-parietal kortex	5-HT uptake	↓	52 hét		
cingulate kortex	5-HT uptake	↓	16 hét		[187]
septum	5-HT uptake	↓	2 hét	nyolcszor 20 mg/kg 12 óránként s.c.	
laterodorsal thalamus	5-HT uptake	↓	52 hét		
ventromedial hypothalamus	5-HT uptake	↓	8 hét		
striatum	5-HT,5-HIAA	↓	121-135 nap	hím Wistar (i.p.) négyyszer 5 mg/kg óránként két napig (össz. 40 mg/kg)	[188]
amygdala	5-HT,5-HIAA	↓	121-135 nap		

7.a táblázat MDMA okozta hosszútávú károsodás patkányban

agyterület	paraméter	változás	MDMA után eltelt idő	MDMA kezelés és patkánytörzs	referencia
prefrontál kortex	5-HT, 5-HIAA	↓	12 hét	hím Wistar (i.p.)	
striatum	5-HT, 5-HIAA	↓	12 hét		
hippokampusz	5-HT, 5-HIAA	↓	12 hét	5 mg/kg naponta 2 napig (10 mg/kg)	
amygdala	5-HT, 5-HIAA	↓	12 hét		
piriform cortex	5-HTT	↓	12 hét	5 mg/kg naponta	[189]
perirhinal/enorhinal kortikális area	5-HTT	↓	12 hét	2 napig (10 mg/kg)	
mediális hypothalamikus area	5-HTT	↓	12 hét		
mediális és laterális thalamikus mag	5-HTT	↓	12 hét	négyszer 5 mg/kg	
enorhinal kortex	5-HTT	↓	12 hét	óránként 2 napig (40 mg/kg 2 nap alatt)	
prefrontál kortex	5-HT,5-HIAA	↓	14-17 hét	hím Wistar (i.p.)	
hippokampusz	5-HT,5-HIAA	↓	14-17 hét	négyszer 5 mg/kg	[190]
striatum	5-HIAA	↓	14-17 hét	óránként 2 napig	
amygdala	5-HT	↓	14-17 hét	(40 mg/kg 2 nap alatt)	
neostriatum	TPH aktivitás	↓	110 nap	hím Sprague-Dawley (s.c) 5 mg/kg 6 óránként	
hippokampusz	TPH aktivitás	↓	110 nap	(ötször)	
frontál kortex	TPH aktivitás	↓	110 nap	10 mg/kg 6 óránként	
hipothalamusz	TPH aktivitás	↓	110 nap	(ötször)	
neostriatum	5-HIAA	↓	110 nap	5 mg/kg 6 óránként (ötször)	[191]
neostriatum	5-HIAA, 5-HT	↓	110 nap	10 mg/kg 6 óránként (ötször)	
neostriatum	5-HT	↓	110 nap	5 mg/kg 6 óránként	
hippokampusz	5-HT	↓	110 nap	(ötször)	
hipothalamusz	5-HT	↓	110 nap		

7.b táblázat MDMA okozta hosszútávú károsodás patkányban

a más módokon – akár intraperitoneálisan, akár orálisan – történő kezeléskor létrejövő elváltozás a patkányok szerotonerg rendszerében [18]. Ez a tény szintén azt a lehetőséget sugallja, hogy a neurodegeneratív elváltozásért az MDMA egyik metabolitja a felelős [18]. A feltételezett mechanizmus szerint az MDMA metabolitjai reaktív oxigénszármazékok képzésében vehetnek részt, így károsítva a szerotonerg neuronokat. Ugyanakkor számos adat utal a dopamin szerepére is a neurotoxicitás kialakulásában [183].

Az MDMA neurotoxikus hatásának kapcsán meg kell említenünk az „aggregációs toxicitás” fogalmát. A kifejezés akkor született, amikor leírták, hogy azokban az egerekben amelyeket közös ketrecben tartottak – „aggregáltak”, nem pedig egyesével – az amfetaminnak

mind a magatartásra való, mind a neuronkárosító hatása jóval kifejezettebb volt [192]. Ezt a megfigyelést később számos alkalommal reprodukálták, bizonyítva, hogy az amfetamin és metamfetamin toxicitása párhuzamosan nő a hőmérséklet emelkedésével, dehidratációval és hangos zajok hatására [17]. A hipertermia és dehidratáció neurotoxicitást potenciózó hatása az MDMA esetében is bizonyított [17]. Humán vizsgálatok is utalnak arra, hogy az MDMA hangulatot befolyásoló hatása erősen függ a környezet hőmérsékletétől és ingergazdagságától [193]. Úgy tűnik tehát, hogy a környezet stimuláló hatásai – lett légyen az a pszichoszociális, vagy fizikai környezet – az MDMA-nak mind az akut, mind a krónikus hatásait felerősítik, valószínűleg az ébresztőrendszer stimulálásán keresztül, ami hozzájárulhat az MDMA által felszabadított neurotranszmitterek mennyiségének növeléséhez [193, 194].

2.9.5 Az MDMA hosszútávú funkcionális hatásai

Noha az MDMA neurotoxikus hatásai mind rágcsálókban, mind primátákban bizonyított, és egyre több adat sugallja az ecstasy ugyanezen hatását emberekben is, a szerotonerg rendszer károsodását követő funkcionális következmények nem egyértelműek. Mivel dolgozatomban az alvás-ébredés, a diurnális ritmus és a motoros aktivitás szabályozására kifejtett funkcionális következményeket vizsgálom, ezért a hosszútávú hatások közül is ezeket emelem ki a továbbiakban.

2.9.5.1 Az MDMA hosszútávú hatásai a vigilanciára és a cirkadián ritmusra

A pszichostimuláns vegyületek növelik az ébredés mennyiségét és gátolják az elalvást, ebből következően ezen szerek használata felborítja az alvás és ébredés ciklusát. A drog használatának elhagyása mind alvászavarral, mind hiperszomnolenciával párosulhat, függően a drog természetétől és egyéb körülményektől [195]. Ezen akut és szubakut hatásokon kívül azonban az MDMA neurotoxicitásából kifolyólag hosszútávú hatásokkal is rendelkezik az alvás és ébredés ciklusára és a cirkadián ritmusra, ahogy a következőkben látni fogjuk.

Az MDMA vigilanciára gyakorolt hatásait patkányban eleddig kettő, munkacsoportunk által végzett kísérlet tanulmányozta. Balogh és mtsai. vizsgálatában 15 mg/kg MDMA – ahogy egy amfetaminszármazéktól várható – a kezelés utáni 6 órában növelte az ébredést, és csökkentette az alvás mennyiségét [151]. A motoros aktivitás és az ébredés diurnális ritmusa – 12 órás fény-sötétségben mutatott ritmus – a kezelés utáni 5.

napig elváltozást mutatott a kontrollhoz képest. Az ébrenlétre és a mélyalvásra kifejtett hatások pedig 28 nappal a kezelés után is észlelhetőek voltak [151]. Kirilly és mtsai. (2008) 180 napot átívelő, egyszeri, 15 mg/kg dózisban alkalmazott MDMA kezelés hatásait leíró követéses vizsgálata az alvás töredezettségének emelkedését írta le a kezelés utáni 7. napon hím Dark Agouti patkányokban. A kísérlet emellett három hétig tartó REM latencia csökkenést mutatott ki, továbbá az MDMA kezelt csoport állatai több REM alvást és kevesebb felszínes alvást produkáltak a világos (passzív) fázis első órájában szintén 3 héttel a kezelés után. Ugyanebben az időpontban a mélyalvás elektroencefalogrammjának delta teljesítménye megemelkedett a kontrollhoz képest. Fél évvel (180 nap) a kezelés után az említett paraméterek helyreálltak [158].

Eddig 5 olyan klinikai vizsgálat látott napvilágot az ecstasy hosszútávú hatásairól, mely az alvás-ébrenlét ciklusának paramétereit objektív módon méri. Allen 1993-as vizsgálata 23 absztinens ecstasy-használó alvási EEG-jét hasonlította össze 22 ecstasy-t nem használóval, és azt tapasztalta, hogy a korábban ecstasy-t fogyasztók kevesebbet aludtak és kevesebb Non-REM alvást produkáltak, mint a drogot nem fogyasztó csoportba tartozók. A Non-REM alvás lerövidülése főleg a Non-REM alvás 2. stádiumának csökkenésének volt tulajdonítható. A REM latencia mintegy 20%-os, nem szignifikáns csökkenését szintén leírták az említett vizsgálatban [196].

A következő vizsgálat hasonló, noha nem szignifikáns csökkenését találta a 2. stádiumú Non-REM alvás mennyiségének, ugyanakkor méréseik szerint az ecstasyt fogyasztók csoportjába tartozóknál a 3. és 4. stádium (mélyalvás) mennyisége emelkedett volt [197]. Emellett az MDMA-t fogyasztók 4. stádiuma emelkedett a több receptoron ható 5-HT agonista m-CPP hatására, míg a kontroll csoportban ugyanez az anyag, ugyanez a stádiumra gátló hatással volt. Ebben a vizsgálatban a régebben ecstasyt használók alvásának hatékonysága (alvással töltött idő/ágyban töltött idő) is nagyobbak bizonyult [197]. Egy még újabb vizsgálatban [198] az alfa-metil-paratirozin (AMPT) nevű katekolamin szintézis inhibitor beadása előtti és utáni alvásparamétereket hasonlították össze 25 absztinens MDMA fogyasztó és MDMA-t sosem fogyasztó között. A vizsgálat eredményei szerint az ecstasyt használók kevesebb 2. stádiumú és több 1. stádiumú alvást mutatnak alapkörülmények között, míg az alvással töltött idő mennyiségének trend szintű csökkenése volt tapasztalható. Az AMPT hatásai is különböztek a két csoportban: az ecstasy-használó múlttal rendelkezőknél kisebb alváslatencia növekedést (a lefekvés és az elalvás között eltelt idő) találtak a kontroll csoporthoz képest. Az ecstasy fogyasztók csoportjában az AMPT kezelés növelte a REM latenciát (az elalvástól az első REM periódusig eltelt idő) a kezelés utáni napon, ellentétben a

kontroll csoporttal ahol a REM latencia csökkent. Emellett pozitív korrelációt találtak az ecstasy-fogyasztás ideje, valamint az elfogyasztott ecstasy mennyisége és a 2. stádiumú alvás csökkenése között. Az ecstasy-fogyasztás imént említett paramétereit és az 1. stádiumú alvás növekedése között szintén pozitív korreláció volt kimutatható [198].

Randall és mtsai. 2009-es vizsgálatában szintén az összes alvás mennyiségének csökkenését tapasztalták MDMA használókban, a 3. és 4. stádiumú alvás együttes mennyiségének csökkenése mellett [125]. Vizsgálatuk ezzel párhuzamosan megerősíti a Balogh és mtsai.-nak (2004) patkányokkal végzett kísérletei során tapasztaltakat az MDMA akut hatásait illetően [151]: 2 mg/kg-os dózisban a drog növelte az alvás latenciát és az ébrenlétet, ugyanakkor csökkentette az alvás mennyiségét [125]. Emellett az akut kezelés csökkentette a REM alvás százalékos arányát. A napközbeni álmoság mérésére nappal négy pihenőidőt tartottak a vizsgálati alanyoknak, melyet 20 perc alvás vagy 20 perc ébrenlét után megszakítottak. Ezután megnézték, hogy ez alatt az idő alatt az alanyok ha aludtak, akkor mennyit és milyen stádiumban. A napközbeni alvástersten a korábban ecstasyt fogyasztók csoportja (n=7) magasabb alváslatenciát mutatott a kontroll csoporthoz (n=13) képest. Emellett az MDMA-fogyasztó csoport napközbeni alvása során jóval nagyobb frekvenciával mutatott legalább 30 másodperc hosszú REM alvást az első 10 percben, ami a REM alvás szabályozásának zavarát valószínűsíti ebben a csoportban [125].

Legvégül meg kell említeni Robin és mtsai. 2009-es vizsgálatát, mely sem alapkörülmények között, sem triptofándepláció után nem talált különbséget ecstasy fogyasztók és nem fogyasztók alvásparamétereit között, 12-12 fős mintában, ambuláns alvásvizsgálat során [199].

Az ecstasy használatával járó alvászavarokat az objektív alvásparamétereket vizsgáló tanulmányok mellett szubjektív alvásparaméterekkel is mérték különböző tesztekben. Az ebben a tárgyban elvégzett vizsgálatok közül azok, melyek az ecstasy használathoz kapcsolható alvászavart mutattak ki, inszomniáról, rosszabb alvásminőségről, töredezettség alvásról, nagyobb napközbeni álmoságról számoltak be [200-203]. Egyes publikációk nem megnevezett kategóriájú alvászavarról számolnak be [204, 205], míg más vizsgálatok nem találtak szignifikáns változást ecstasy-használók szubjektív alvásparamétereiben (pl. [206]).

Számos preklinikai adat bizonyítja hogy az MDMA hosszútávú hatással rendelkezik a cirkadián órára. A nucleus suprachiasmaticus-ban (SCN) elhelyezkedő emlős központi óra igen kiterjedt 5-HT innervációval rendelkezik, és a szerotonerg raphé magvakból jövő információk mind közvetlen, mind közvetett úton elérhetik a központi órát [207]. Az MDMA

a szerotonerg rendszerben okozott változásokon keresztül befolyásolhatja hosszútávon a cirkadián órát, és ezen keresztül különböző élettani folyamatok időzítését.

MDMA kezelés 20 hét után is csökkenti a kevert 5-HT_{1A/7} agonista 8-OH-DPAT cirkadián óra átállító hatását patkányban: az SCN-ből vett metszeteken elektrofiziológiai módszerekkel mérték az említett farmakon fáziselőrehozó hatását, mely kisebb mértékű volt az MDMA előkezelés után [208, 209]. Ezen adatokkal egybecsengően mind ugyanennek az agonistának, mind egy 15 perces fényimpulzusnak a csökkent fáziseltoló hatását találták 3-5 héttel MDMA kezelés után aranyhőrcsög aktivitásában [210]. Az MDMA előkezelés egy benzodiazepin, a triazolam fáziseltoló hatását is csökkenti [211]. Az aranyhőrcsög aktivitásának új fény-sötétség fázishoz való adaptációjához is több idő szükséges 2 héttel az MDMA kezelés után. Ezzel párhuzamosan az SCN területére projiciáló szerotonin pozitív axonok csökkenése volt tapasztalható ugyanezekben az állatokban [211].

Összefoglalásként elmondható, hogy az MDMA okozta elváltozások hosszútávon nagy valószínűséggel befolyásolják az alvás-ébrenlét rendszerét, noha az okozott változás mibenléte és mechanizmusa a napjainkban elérhető adatok alapján még kérdéses. Állatkísérletes adatok alapján úgy tűnik, hogy az MDMA hosszútávú zavarokat okoz a cirkadián ritmusok szabályozásában.

2.9.5.2 Az MDMA hosszútávú hatásai a mozgásra: szenzitizáció és tolerancia

Kísérletes adatok alátámasztani látszanak azt az állítást, hogy az MDMA okozta neuronkárosodás befolyásolja a motórium működését. Brennan és munkatársai 2006-ban megjelent dolgozata a lokomotoros aktivitás csökkenéséről számol be 2 héttel MDMA kezelés után Sprague-Dawley patkányokban, mely különbség azonban már nem volt mérhető 12 héttel később [212]. Az MDMA hosszútávú hatásait a mozgás szabályozására sokszor úgy vizsgálták állatkísérletes modellekben, hogy az MDMA kezelés után hosszabb-rövidebb idővel megnézték, hogy változik-e a motoros válasz akut MDMA kezelésre. Állatkísérletek alapján kijelenthető, hogy MDMA kezelés hatására mind szenzitizáció, mind tolerancia kialakulhat az MDMA-val szemben a motoros aktivitásban, az alkalmazott dózistól függően. Úgy tűnik, hogy alacsonyabb dózisu krónikus MDMA előkezelés hatására inkább szenzitizáció figyelhető meg [50, 140, 213], míg magasabb, neurotoxikus dózis esetén az MDMA hatása csökken. Callaway és Geyer (1992) vizsgálata az S-MDMA okozta motoros aktivitás csökkenését találta MDMA kezelés után [51]. Három héttel egyszeri, 15 mg/kg MDMA kezelést követően az MDMA hatásai szintén csökkentek him Dark Agouti

patkányokban, mind a különböző vigilanciastádiumokra, mind a motoros aktivitásra [151]. Az amfetaminszármazékokra jellemzően kialakuló szenzitizációban esszenciális szerepet játszik a *n. accumbens* dopaminfelszabadulása [214]. Mivel a kísérleti állatokban a kialakuló szenzitizációhoz elengedhetetlenül szükséges, hogy a drogadagolás mindig ugyanahhoz a helyhez kötődjön, ezért valószínűsíthető, hogy kialakulásában inkább tanulási mechanizmusok játszanak szerepet, nem pedig a motórium változása [215].

Az ecstasy-használók általában nagymértékű toleranciáról számolnak be, felmérések szerint a drogot fogyasztók nagyobb része – több mint 50%-a – a pozitív hatások gyengülését tapasztalja [7, 216]. Sajnos a pozitív hatások gyengülésével párhuzamosan a negatív mellékhatások felerősödése tapasztalható. Az ecstasy kiváltotta tolerancia igen nagy fontossággal bír a fogyasztók egészsége szempontjából, mivel ilyenkor nagyon gyakori válasz az elfogyasztott adag emelése [216]. Egy felmérés szerint míg a kezdő ecstasy használók 1-2 tablettát fogyasztanak alkalmanként, addig a rendszeres fogyasztók 24 %-a 3-4 tablettát, 14 %-a több mint 4 tablettát szed alkalmanként [217]. Ugyanezen rendszeres fogyasztók 35 %-a több mint heti 10 tablettát szedéséről számolt be [217]. A toleranciával együttjáró gyakori dózisemeléssel tanúskodó adatok alapján felmerül a fokozottabb neurotoxikus hatás veszélye, ugyanis állatkísérletes adatok alapján bizonyítottnak tekinthető, hogy a neurotoxicitás nő a dózis emelésével [7, 17]. Megemlítendő, hogy önadagolós állatkísérletekben az állatok maguktól abbahagyják az MDMA öninjektálását – feltehetően a pozitív hatások csökkenése és a negatív hatások növekedése miatt [17]. Saját bevallása szerint számos drogfogyasztó ugyanezen okból hagyja abba az ecstasy szedését [218].

2.9.6 Állatkísérletekben használt törzsek és dózisok, és ezek összehasonlítása a humán adatokkal

Az állatkísérletes adatok emberre való alkalmazása mindig bonyolult, és annál nehezebb, minél nagyobb a filogenetikai különbség a modellorganizmus és az ember között. Számos tényezőt kell ilyenkor számításba venni, mint például az élettani folyamatok különbözőségét, az anyagcsere sebességét, és a drog dozírozását. Az MDMA hosszútávú hatásaival foglalkozó irodalomban intenzív vita övezi azt a kérdést, hogy mekorra az állatkísérletben használandó releváns dózis, ami a legjobban modellezi az emberi felhasználást és élettani folyamatokat [122, 219].

A kisméretű rágcsálóknak gyorsabb a keringésük és az anyagcseréjük, ezért a különböző drogok lebomlása és ürülése is gyorsabb, mint a nagyobb állatokban [17, 122]. A

megfelelő dózis meghatározásának egyik módja, az úgynevezett allometrikus egyenlet ezeket a különbségeket veszi figyelembe. Az egyenlet, $Y=aW^b$, az Y paraméter mennyiségét írja le, a W a testtömeg, az a és b pedig két állandó. Az alap metabolikus ráta esetében a b elfogadott értéke 0,75 [122, 219].

A humán fogyasztók által használt dózis (1-2 tableta) 80-250 mg, vagy 1-3 mg/kg [17, 122, 219]. A fenti számítás szerint a Dark Agouti patkánytörzsben neurotoxikusnak talált 10-15 mg/kg-os dózis egy 70 kg súlyú ember esetében 140-190 mg-os dózissal felel meg [17, 122, 219]. Manapság egy tisztának minősülő tableta akár 150 mg MDMA-t is tartalmazhat, de az átlagos tabletták hatóanyagtartalma is 80-100 mg között lehet. Noha a fogyasztási szokások igen különbözőek lehetnek, vannak felhasználók, akik akár 5-10 tablettát is bevesznek egy éjszaka alatt. A patkány és ember közötti dózisátszámolás helyességét egyébként bizonyíthatja az is, hogy majmokban 2,5-5 mg/kg MDMA a patkányoknál alkalmazott magasabb dózissal megegyező hosszútávú változásokat indukál a szerotonerg rendszerben [122]. Emellett klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az MDMA lebomlási kinetikája emberben nem lineáris, és nagyobb dózis ezért a vártnál magasabb vérszintet eredményezhet [220, 221].

Az MDMA emberben a citokróm P450 2D6 (CYP2D6) enzim (debrizoquin-4-hidroxiláz) segítségével bomlik le. A kaukázusi populáció mintegy 5-9%-a ennek az enzimnek egy olyan változatát hordozza, mely számos drogot és az MDMA-t is lassabban képes lebontani, ezért az ezt az enzimet hordozók nagyobb veszélynek lehetnek kitéve [222, 223]. A patkányban ennek az enzimnek az analógja a CYP2D1, ami a Dark Agouti patkánytörzsben csökkent működést mutat a többi patkánytörzshöz (Sprague-Dawley, Wistar) képest [17]. Számos kísérletes adat bizonyítja, hogy a Dark Agouti törzs érzékenyebb MDMA-ra, már egyszeri 10-15 mg/kg dózis hosszútávú változásokat okoz az 5-HT rendszerben, melyek még hónapokkal a kezelés után is kimutathatóak [157, 158, 224], ezért lehet ez a patkánytörzs az MDMA-t lassan metabolizáló emberi populáció jó modellje. Ugyanakkor kijelenthető, hogy a tudományos kérdés úgy is feltehető, hogy amennyiben kialakul elváltozás a szerotonerg rendszerben, ennek milyen hosszútávú következményei várhatóak, függetlenül az elváltozáshoz vezető dózis nagyságától, és a fogyasztás frekvenciájától. Manapság egyre megalapozottabbnak látszik az a kijelentés, hogy az ecstasy fogyasztása emberben a kísérleti állatokban tapasztaltakhoz hasonló elváltozásokat okoz a szerotonerg rendszerben (lásd 2.9.4 fejezetet, 40 oldal), ezért függetlenül a fajok közötti élettani-biokémiai különbségektől, relevánsnak tűnik az adott fajban neurotoxikus dózis hatásait vizsgálni.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Számos adat bizonyítja az MDMA neurotoxikus hatását a szerotonerg rendszerre, ugyanakkor ennek a neurotoxikus hatásnak a hosszútávú funkcionális és élettani következményeit ma még nem látjuk tisztán. A kontrollált humán vizsgálatok etikai problémák miatt hiányoznak, a szakirodalomban rendelkezésre álló állatkísérletes adatok pedig ellentmondásosak. Nem tudjuk még, hogy a szerotonerg rendszerben tapasztalható hosszútávú anatómiai és szövettani elváltozások megjelennek-e a működésben és ha igen, akkor milyen mértékben. Ugyanakkor hiányoznak az adatok arról is, hogy amennyiben az MDMA hosszútávú funkcionális elváltozásokat okoz, akkor ez mely receptorok működését érinti. Munkám során Dark Agouti patkány állatmodellen tanulmányoztam a három különböző jelátvitellel rendelkező 5-HT_{1B}, 5-HT₂, és 5-HT₃ receptor szerepét az alvás-ébrenlét ciklusának és a mozgásnak a szabályozásában, és arra kerestem a választ, hogy az MDMA milyen hosszútávú hatással rendelkezik ezen funkciókra.

Kísérleteimmel a következő kérdéseket vizsgáltam:

- 1, Milyen hatással van a vigilanciára és mozgásra az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja, és milyen hosszútávú változásokat idéz elő az MDMA egyszeri, 15 mg/kg-os dózisa fél évvel a kezelés után az 5-HT_{1B} receptorok működésére ezen funkciókban?
- 2, Milyen hatással van a vigilanciára és mozgásra az 5-HT₂ receptorok aktivációja, és milyen szerepet játszanak az 5-HT_{2C} receptorok ezen funkciók szabályozásában? Milyen hosszútávú változásokat idéz elő az MDMA egyszeri, 15 mg/kg-os dózisa fél évvel a kezelés után az 5-HT₂ receptorok működésére az alvás-ébrenlét ciklusának és a mozgásnak a szabályozásában?
- 3, Milyen hatással van a vigilanciára és mozgásra az 5-HT₃ receptorok aktivációja, és milyen hosszútávú változásokat idéz elő az MDMA egyszeri, 15 mg/kg-os dózisa fél évvel a kezelés után az 5-HT₃ receptorok működésére ezen funkciókban?

4. MÓDSZEREK

Az állatkísérleteket a helyi etikai bizottságok engedélyével, az 1998. december 31-i 243/1998, az állatkísérletek végzéséről szóló magyar kormányrendeletnek és az Európai Közösség Tanácsának 1986. november 24-én kiadott 86/609/EEC „A laboratóriumi állatok tartásának alapelvei” nevű direktívájának megfelelően végeztük.

4.1 Az állatok és tartásuk

Vizsgálatainkat hím Dark Agouti (Harlan, Olac Ltd, Egyesült Királyság) és Spague-Dawley (Charles Rivers, Budapest, Magyarország) patkányokon végeztük. Az állattartó helyiségeket állandó hőmérsékleten, $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk, a világítás pedig 12 óras világos/sötét periódus szerint váltakozott: világos 9:00 és 21:00 óra között volt. Az állatok az egész vizsgálat ideje alatt a szabványos tápot és a vizet szabadon, *ad libitum* fogyaszthatták, almukat a kísérlet menetétől függően 2-3 naponta cseréltük. Az alomcsere és a kezelések között legalább 24 óra telt el.

4.2 Motoros aktivitás és alvás vizsgálatok

4.2.1 A vizsgálat összefoglalása

Az MDMA kezelés hosszútávú hatásait vizsgálandó hím Dark Agouti állatokat 6-7 hetes korukban vehikulummal (fiziológiás sóoldat) vagy MDMA-val előkezeltünk, majd az előkezelés után közel fél évvel az állatokat krónikus elektroencefalográfiás (EEG) és elektromiográfiás (EMG) elektródákkal szereltük fel. A szerotonerg rendszer esetleges hosszútávú károsodásának felderítésére az állatokat ezután 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ agonista kezelésnek vetettük alá, és a kezelés időpontjától kezdődően 24 órán át regisztráltuk az elektroencefalogramjukat, elektromiogramjukat és motoros aktivitásukat, miközben az állatok szabadon mozoghattak ketrecükben. Emellett az 5-HT_{2C} receptorok szerepét is vizsgáltuk a vigilancia és a mozgás szabályozásában MDMA előkezelést nem kapott, hím Sprague-Dawley patkányokban. Az adatokat számítógépen tároltuk és utólag elemeztünk.

4.2.2 A vizsgálat részletes leírása

Az MDMA hosszútávú hatásait felderíteni hivatott kísérletek során az állatokat először random módon 2 csoportra osztottuk. Az egyik csoport fiziológias sóoldatban oldott (\pm)MDMA-t (>99,5%-os tisztaságú, Sanofi-Synthelabo-Chinoin, Magyarország), míg a másik csoport kontrollként fiziológias sóoldatot (0,9%-os NaCl-oldat) kapott előkezelésként. Az előkezelés után az állatokat ketrecenként négyesével tartottuk $21\pm 1^\circ\text{C}$ -on, 12 órás fény-sötétség periódusok mellett. Az MDMA-, illetve fiziológias sóoldat előkezelések után mintegy 5 és fél hónappal történt az EEG és EMG regisztrálásához használt krónikus elektródák műtéti beültetése. A műtéteket gázzal történő altatás közben (2% halotán oxigénben, Fluotec 3) Kopf sztereotaxikus készülék segítségével végeztük. Az EEG regisztrálásához rozsdamentes acélból készült csavarelektrodákat használtunk, melyeket epidurálisán helyeztünk el az állat koponyájában, a bal frontális cortex (a bregmához viszonyítva L: 2,0 mm és A: 2,0 mm) valamint a bal parietális cortex (a lambdához viszonyítva L: 2,0 mm és A: 2,0 mm) fölött. A föld elektródát szintén epidurálisán, a kisagy felett helyeztük el. Az EMG-hez rozsdamentes acélból készült és szilikon-gumi bevonattal ellátott, 550 mm hosszú, és 1,2 mm átmérőjű spirál-elektrodákat használtunk (Subcutaneous Electrode Wire, Plastics One Inc., Roanoke, Egyesült Államok), melyek szigeteléstől megtisztított végeit két öltéssel a nyakizmokba varrtunk. A rugalmas EMG elektródák lehetővé tették az állatok szabad mozgását. Az EEG és EMG elektródák szabad végeit egy kisméretű, műanyag csatlakozóba vezettük, amelyet speciális cement (Cranioplastic Cement, Plastics One Inc., Roanoke, Egyesült Államok) segítségével az állat koponyaacsontjához és a csavarelektrodákhoz rögzítettünk. E módon alakítottuk az állatok fején azt a „koronának” nevezett csatlakozót, melyet az elektromos jeleket az állatról elvezető kábelhez csatlakoztathattunk.

A műtétet követően az állatokat 7 napig gyógyulni hagytuk egyszemélyes dobozokban $21\pm 1^\circ\text{C}$ -on, 12 órás fény-sötétség periódusok mellett. Az esetleges fertőzés elkerülése végett az állatok a műtét után naponta szubkután antibiotikum kezelés kaptak 3 napig. A gyógyulást követően az állatokat egyesével, 3500 mm x 3500 mm x 4050 mm-es üvegetrecekbe helyeztük el a mérőszobában a mérőhelyeken, és koronájuknál fogva a regisztráló kábelhez csatlakoztattuk. Ezután a felvevő kábelhez csatlakoztatott állatoknak egy héten keresztül minden reggel 9 órakor, a fényváltások alkalmával fiziológias sóoldatot adtunk intraperitoneálisán, hogy megszokják a kezelés körülményeit: a kézbevételt, manipulációt és injekciót. A szoktatási idő leteltével, az állatok fiziológias sóoldatot vagy a vizsgálandó

anyagot tartalmazó injekciót kaptak intraperitoneálisan, fényváltáskor. Vizsgálataink során a patkányok **szelektív 5-HT_{1B} agonista**, 5-Propoxi-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin hidroklorid (CP-94,253) (5 mg/kg), vagy **szelektív 5-HT₂ agonista**, 2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamin (DOI) (0,2 mg/kg), vagy **szelektív 5-HT₃ agonista**, m-klorofenilbiguanid (m-CPBG) (1 mg/kg) vagy vehikulum (fiziológias sóoldat, VEH) injekciót kaptak intraperitoneálisan, fényváltáskor, random módon. A kezeléseket minimum 4 nap választotta el egymástól minden vizsgálatban

Az 5-HT_{2C} receptorok hatásainak vizsgálatokor ugyanúgy a fent leírt műtéti protokollt alkalmaztuk, ám az akut kezelést ez esetben nem előzte meg előkezelés. Ebben a vizsgálatban 250-300 grammos hím Sprague-Dawley patkányokat alkalmaztunk, önkontrollos kísérletekben, tehát minden vizsgálatban szereplő állat mind vehiculum (fiziológias sóoldat), mind **szelektív 5-HT_{2C} antagonist** 6-kloro-2,3-dihidro-5-metil-*N*-[6-[(2-metil-3-piridinil)oxi]-3-piridinil]-1*H*-indol-1-carboxiamid dihidroklorid (SB 242084) kezelést is kapott minimum 4 napos pihenővel, random módon.

A kezelési csoportokat és elnevezéseiket a 8. táblázat mutatja be.

4.2.3 A mérési rendszer felépítése

A vizsgálat során minden állatról 3 csatornán rögzítettünk elektromos jeleket: az állatok EEG és EMG jeleit és motoros aktivitását regisztráltuk. Az EEG regisztrálásához a bal frontoparietális elvezetést használtuk. Mind az EEG, mind az EMG elvezetésekhez a kisagy fölötti elektróda jeleit használtuk földként. A krónikusan beültetett EEG és EMG elektródák jeleit elvezető kábel egy, a ketrec fölött elhelyezett forgócsatlakozóban végződött, ami lehetővé tette az állatok szabad mozgását. A motoros aktivitás méréséhez az elvezető kábelre mágneset erősítettünk, és a kábelt a mágnes szintjén átvezettük egy elektromos tekercsen. Az állat mozgására a fejéhez erősített kábel is mozgásba lendült, és a rajta lévő mágnes áramot indukált a tekercsben, mely indukált áram arányos volt a mozgással [225]. Az így kapott motilitás jelet az EEG és EMG jelekkel együtt, megfelelő alsó és felső szűrést követően (0,53-30 Hz, 6 dB/oktáv), differenciál erősítő segítségével felerősítettük (EEG: 5000, EMG: 20000 és motilitás: 5000). Az analóg jeleket csatornánkénti 64 Hz-es mintavételezéssel digitalizáltuk, a számítógép képernyőjén megjelenítettük és merevlemezén tároltuk a későbbi feldolgozásokhoz. Az állatokat a regisztráció egész időtartama alatt zavarás nélkül, saját, egyszemélyes, megszokott mérőketrecükben tartottuk, melyben a felvétel előtt legalább 7 napot töltöttek szoktatás céljából a regisztráló kábelhez csatlakoztatva.

Vizsgálat	Előkezelés 6 hónappal az akut kezelés előtt	Akut kezelés	Csoport neve	Állatok száma
5-HT_{1B} agonista CP-94,253 5 mg/kg	vehiculum	vehiculum	VEH-VEH	10
		CP-94,253	VEH-CP-94,253	7
	MDMA 15 mg/kg	vehiculum	MDMA-VEH	6
		CP-94,253	MDMA-CP-94,253	6
5-HT₃ agonista m-CPBG 1 mg/kg	vehiculum	vehiculum	VEH-VEH	10
		mCPBG	VEH-mCPBG	7
	MDMA 15 mg/kg	vehiculum	MDMA-VEH	8
		mCPBG	MDMA-mCPBG	8
5-HT₂ agonista DOI 0,2 mg/kg	vehiculum	vehiculum	VEH-VEH	6 (önkontrollos)
		DOI	VEH-DOI	
	MDMA 15 mg/kg	vehiculum	MDMA-VEH	6 (önkontrollos)
		DOI	MDMA-DOI	
5-HT_{2C} antagonista SB-242084 (0,1 ; 0,3; 1 mg/kg)	-	vehiculum	VEH	6 (önkontrollos)
	-	SB-242084	SB-242084	

8. táblázat Kezelési csoportok a vizsgálatok során



10. ábra: Az állatok elhelyezése a ketrecekben. Az EEG-, EMG- és motoros aktivitás tanulmányozásához a megműtött állatokat egyesével üvegetrecekbe helyeztük és a koponyacsontjukhoz erősített csatlakozó segítségével kábelre csatlakoztattuk. Az állatok a mérés alatt zavartalanul, szabadon mozoghattak.

4.2.4 Az adatok értékelése

A számítógépen tárolt adatokat a SleepSign For Animal (Kissei Comtec America, Inc., Egyesült Államok) nevű alváselemző programmal értékeltük. Az elemzés során kétféle eljárást alkalmaztunk. A 24 órás regisztrátumokat először automata alváselemzésnek vetettük alá, mely a laboratóriumunkban fejlesztett algoritmus alapján különböztette meg a különböző magatartás-stádiumokat. Ezután egyes vizsgálatokban (az 5-HT_{2C} és 5-HT₃ receptorok ligandjaival végzett vizsgálatok) vizuális elemzésnek vetettük alá a kezelés utáni első néhány óra regisztrátumát. A vigilanciastádiumok elemzését 4 másodperces szakaszonként végeztük mind az automata, mind a vizuális elemzés során. Az automata elemzés előnye a vizuális elemzéshez képest a nagyszámú adatömeg feldolgozásának lehetőségében rejlik. Ugyanakkor a vizuális elemzés pontosabb eredményre vezet az emberi agy egyedülálló mintázatfelismerő képességének köszönhetően. Az automata feldolgozás tehát gyorsabb és nagyobb tömegű adatfeldolgozást tesz lehetővé, ugyanakkor jóval érzékenyebb a műtermékek és zajok iránt. Az 5-HT_{1B} agonista CP-94,253 és az 5-HT₂ agonista DOI kezelés esetében a 23 órás

regisztrátumok elemzését automatizált szoftver segítségével végeztük el 24 órára (SleepSign for Animal, Kissei Comtech), míg az 5-HT₃ agonista mCPBG és 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 esetében vizuális elemzést végeztünk ugyanennek a szoftvernek a segítségével az első 2 és 4 órában, rendre.

4.2.5 Az általunk elkülönített magatartásstádiumok

A rágcslókra úgynevezett polifázisos alvás jellemző, amikor az állat a 24 óra folyamán többször alszik, nem pedig egybefüggő alvással bír, mint az emberek. Ellentétben az embernél tapasztaltakkal, az aktív vagy passzív fázis úgy különíthető el, hogy a nap különböző szakáiban a viselkedés inkább az alvás (nappal) vagy az ébrenlét (éjszaka) felé tolódik el, vagyis a patkány nappal többet alszik, éjjel pedig kevesebbet. Vizsgálataink során a következő magatartás-stádiumokat különítettük el:

Aktív ébrenlét (AW): alacsony amplitúdójú (max. 60-80 μ V), gyors frekvenciájú (alfa: 8-13 és béta: 14-30 Hz) EEG, fokozott EMG és motoros aktivitás.

Passzív ébrenlét (PW): alacsony amplitúdójú (max. 60-80 μ V), gyors frekvenciájú (alfa: 8-13 és béta: 14-30 Hz) EEG, fokozott EMG és a motoros aktivitás hiánya.

Felszínes alvás (SWS-1): átmeneti szakasz az ébrenlét és a mélyalvás között, amelynek EEG-jét lassú hullámok (delta: 0,5-4 Hz) és alvási orsó, illetve alfa hullámok (13 Hz) jellemzik csökkent izomtónus és motoros aktivitás mellett.

Mélyalvás (SWS-2): nagy amplitúdójú, kis frekvenciájú (max 350-400 μ V; delta: 0,5-6 Hz) EEG, amely csökkent izomtónussal és a motoros aktivitás hiányával párosul.

Paradox alvás (PS, REM): alacsony, közel egyforma amplitúdójú, gyors theta hullámok az EEG-n, az izomtónus és a motoros aktivitás teljes hiánya mellett, amelyet időnként 1-2 másodperces izomrángások szakíthatnak meg.

4.2.6 A diurnális ritmus meghatározása: cosinor analízis

A cosinor analízis ciklikus, szinuszioid jellegű működéseket – így a biológiai ritmusokat is – vizsgáló matematikai módszer. A különböző időpontokban mért értékekre az eljárással egy szinuszioid görbét lehet illeszteni, és vizsgálni lehet az illesztett görbe különböző paramétereit, illetve hogy az illesztés sikeres-e (statisztikai próbával). A módszer lehetőséget ad arra, hogy a mért paramétereikről eldöntsük, hogy valóban ciklikusan

változnak-e, illetve egy matematikai számításokon alapuló, egzakt illesztés után lehetővé teszi hogy a ritmust elemezzük. A szinuszoid hullámokat átlagszintjükkel (meger), amplitúdójukkal és akrofázisukkal (a görbe maximumhelye az x tengelyen) jellemezhetjük. A cosinor analízishez a Time Series Analysis Serial Cosinor 6.0 Lab View programot használtuk (Expert Soft Technologie, 1996–2004).

4.2.7 Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai elemzéséhez többszemponos, ismételt varianciaanalízist végeztük (többszemponos ANOVA). Az MDMA előkezelés után végzett vizsgálatoknál a vigianciastádiumok elemzésénél a következő szempontokat használtuk: **idő** (CP-94,253 és DOI esetében 1-23 óra; mCPBG esetében 1-2 óra; ismételt mintavételezések), **előkezelés** (VEH vagy MDMA: nem ismételt mintavételezés), **kezelés** (VEH vagy CP-94,253 és VEH vagy mCPBG: nem ismételt mintavételezés; DOI esetében ismételt mintavételezés, mivel a kísérlet önkontrollos, VEH vagy DOI). A post-hoc összehasonlításhoz a Tukey honest significant difference (Tukey HSD) tesztet használtuk.

Az SB-242084 kezelés esetében előkezelés nem történt, ezért két faktoros varianciaanalízist alkalmaztunk (**idő**: ismételt; **kezelés**: ismételt, mivel a vizsgálat önkontrollos). A post-hoc összehasonlításhoz a Tukey honest significant difference (Tukey HSD) tesztet használtuk.

A statisztikai analíziseket a STATISTICA 7.0 programmal végeztük (Statsoft, Tulsa, Egyesült Államok).

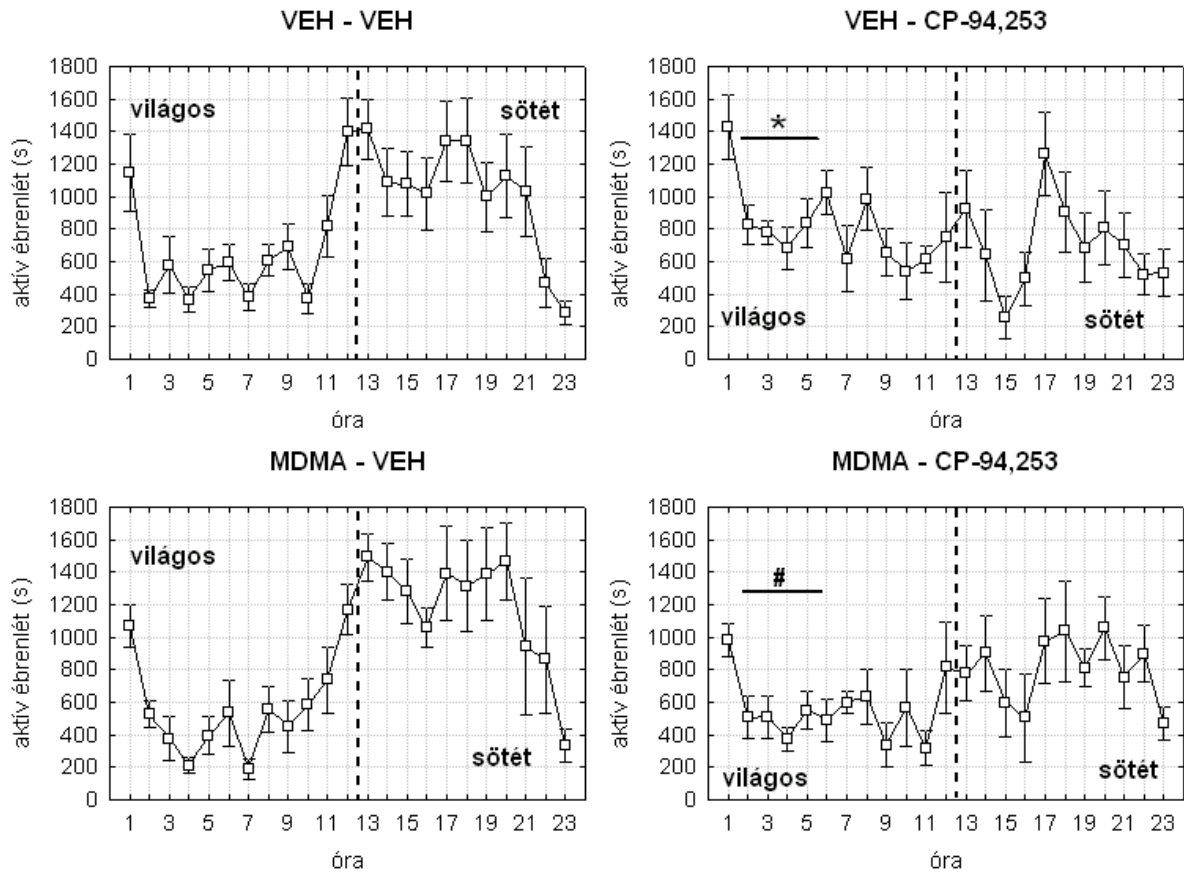
5. EREDMÉNYEK

5.1 Vizsgálatok a szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista, CP-94,253-mal fél évvel MDMA kezelés után

A regisztrátumok elemzése a teljes 24 órára történt, automata analízissel. A cosinor analízis szignifikáns diurnális ritmust mutatott a kontroll csoportban (VEH-VEH) mind az 5 analizált vigilancia fázisra: mind az aktív és passzív ébrenlét, mind a felszínes és mély alvás, mind paradox alvás esetében szignifikáns diurnális ritmust találtunk (9. táblázat).

A szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg i.p) a vehiculum előkezelt csoportban (VEH-CP-94,253) fokozta az aktív ébrenlétben töltött időt a kezelés utáni 2-6 órában (szignifikáns kezelés hatás a 2. órában; $F_{1,25}=4,88$, $p=0,037$ és szignifikáns kezelés hatás az első 2-6 órára, $F_{1,25}=8,96$, $p=0,006$; VEH-VEH csoporthoz képest; 11. ábra). A CP-94,253 ezzel párhuzamosan megszüntette az aktív ébrenlét diurnális ritmusát ($p>0,05$), és szignifikánsan megváltoztatta az illetett szinuszoid görbe paramétereit: előbbre tolta az akrofázist (maximumhely) és csökkentette az amplitúdót (9. táblázat). Az MDMA előkezelt csoportban az 5-HT_{1B} agonistának az aktív ébrenlétre gyakorolt hatása elmaradt (9. táblázat; 11. ábra): míg a kontroll csoportban megnövelte az aktív ébrenléttel töltött időt (VEH-CP-94,253 csoport a VEH-VEH csoporthoz képest), addig ez a hatás az MDMA előkezelt csoportban nem volt tapasztalható (szignifikáns előkezelés hatás az első 2-6 órára $F_{1,25}=8,96$, $p=0,006$; szignifikáns előkezelés x kezelés interakció a 2. órára $F_{1,25}=5,84$, $p=0,023$; és trend az előkezelés x kezelés interakcióra az első 2-6 órában, $F_{1,25}=3,24$; $p=0,07$; MDMA-CP-94,253 az MDMA-VEH csoporthoz képest; 11. ábra). Ezzel párhuzamosan a CP-94,253 kezelés után az aktív ébrenlét diurnális ritmusa megmaradt az MDMA előkezelt csoportban. Csupán két, a cosinor analízissel kimutatható hatása volt a szelektív 5-HT_{1B} agonistának az aktív ébrenlétre az MDMA előkezelt csoportban: csökkentette az amplitúdót és a mezort (9. táblázat).

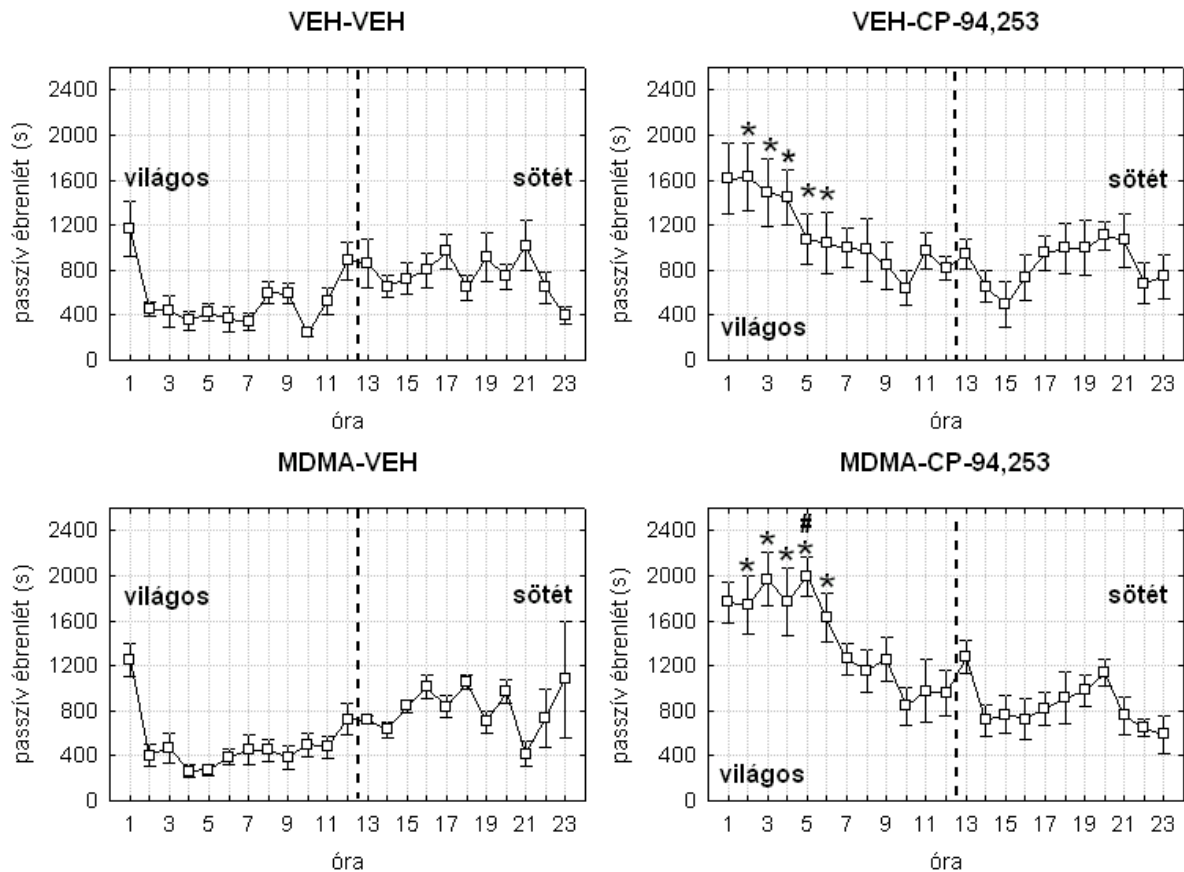
A CP-94,253 kezelés szignifikánsan megnövelte a passzív ébrenlétben töltött időt a kezelés utáni 2-6 órában (szignifikáns kezelés hatás a 2. órában $F_{1,25}=42,31$, $p<0,0001$ és szignifikáns kezelés hatás az első 2-6 órára $F_{1,25}=52,53$, $p<0,0001$; VEH-CP-94,253 csoport a VEH-VEH csoporthoz képest; 12. ábra). A cosinor analízis szignifikáns diurnális ritmust mutatott a kezelés után is, ám megváltozott paraméterekkel: a megnövekedett átlag (mesor),



11. ábra Szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg, i.p.) kezelés hatása az aktív ébrenlétre vehiculum (VEH) vagy MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy CP-94,253 kezelés előtt fiziológiás sóoldatot (VEH) vagy MDMA-t (15 mg/kg, i.p.) kaptak. Az akut kezelés a világos fázis első órájában történt. A vízszintes tengelyen a nap órái, a függőleges tengelyen az aktív ébrenlétben eltöltött idő van ábrázolva. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, #: szignifikáns eltérés a VEH-CP-94,253 csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

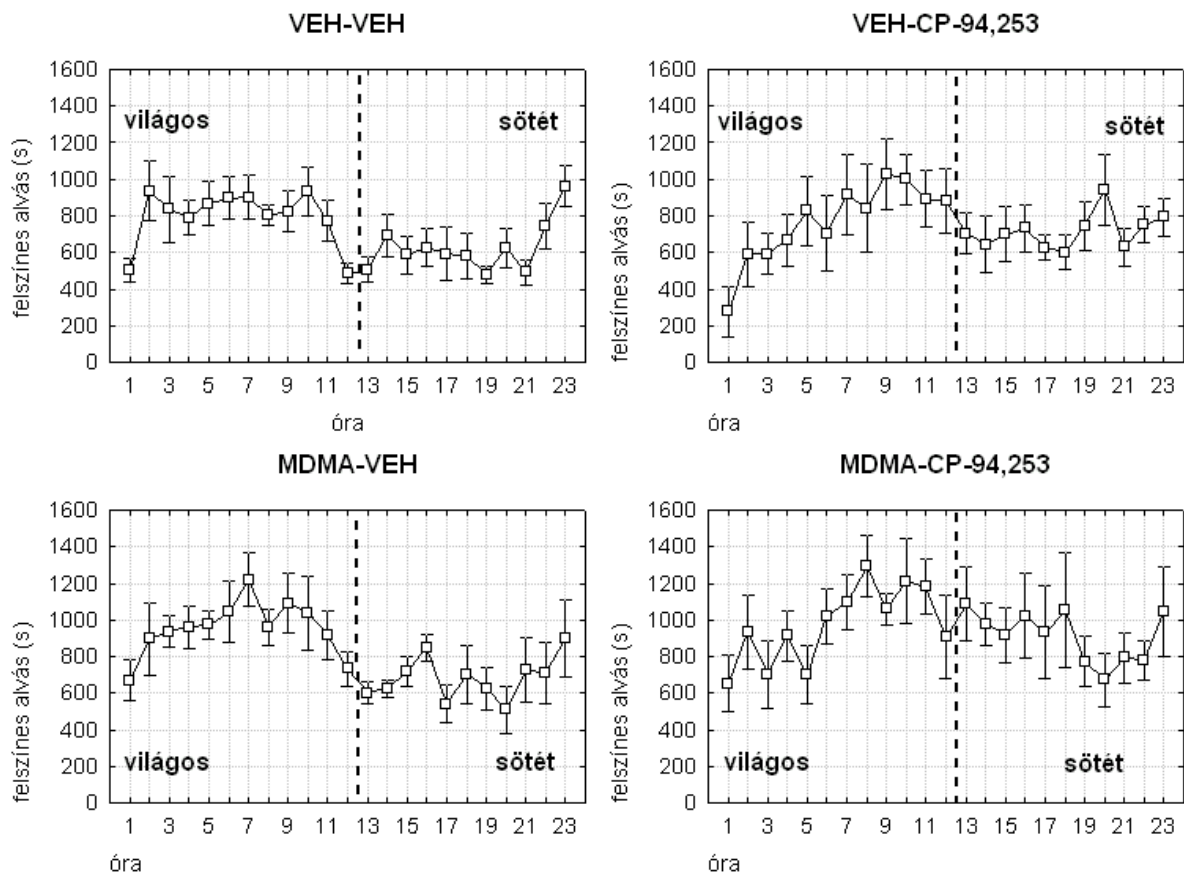
és a előretolódott akrofázis (9. táblázat) a szelektív 5-HT_{1B} agonista ébrenlét fokozó hatását támasztja alá. A CP-94,253 hatásai a passzív ébrenlétre az MDMA előkezelés után is megmaradtak, noha a CP-94,253 kezelés hatása kifejezettebb volt az MDMA előkezelt csoportban: az 5. órában szignifikánsan magasabb értéket találtunk az MDMA-CP-94,253 csoportban mint a VEH-CP-94,253 csoportban (szignifikáns előkezelés x kezelés x idő interakció 23 órára $F_{22,550}=1,77$; $p=0,017$; és szignifikáns előkezelés x kezelés interakció az 5.

órára $F_{13,61}=1,25$; $p=0,001$; 12. ábra). Az MDMA előkezelés a CP-94,253 hatását a passzív ébrenlét diurnális ritmusára nem befolyásolta (9. táblázat).



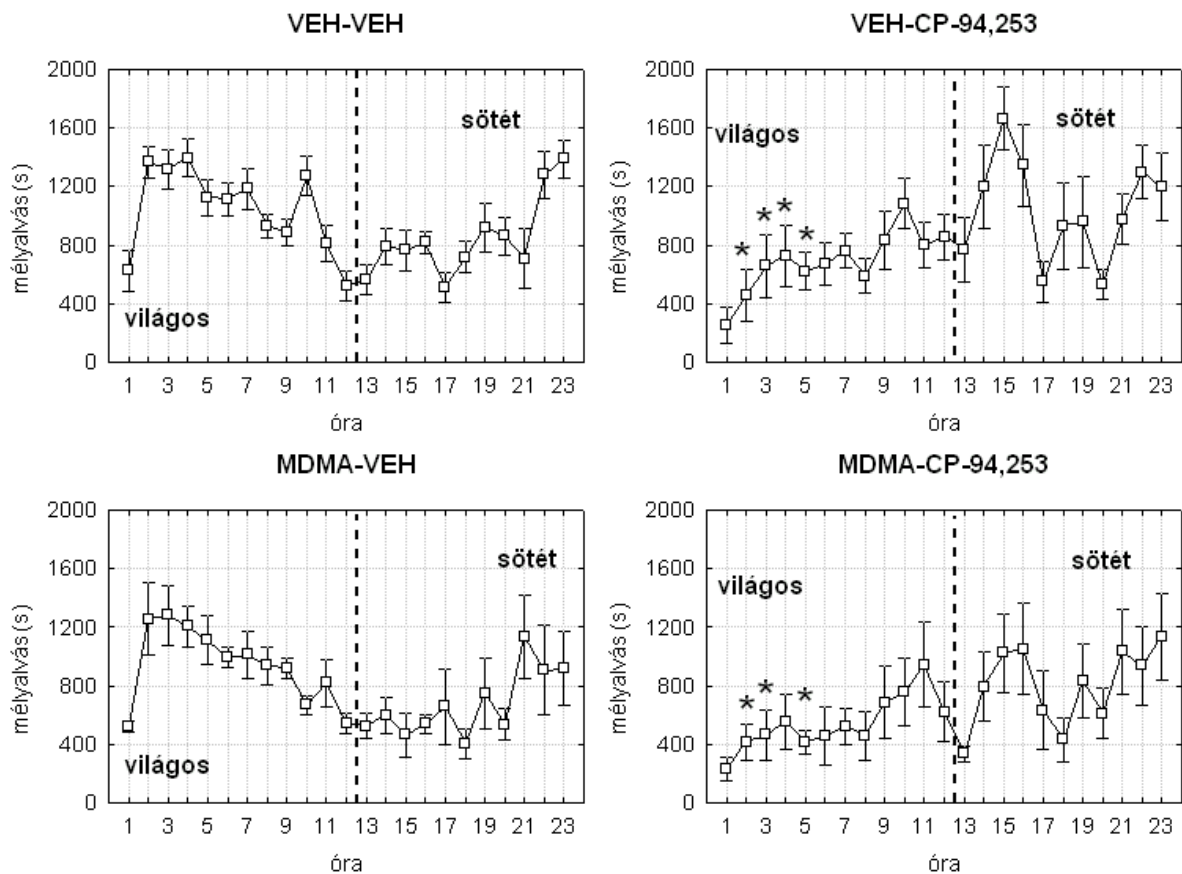
12. ábra Szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg i.p.) kezelés hatása a passzív ébrenlétre vehiculum (VEH) vagy MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy CP-94,253 kezelés előtt fiziológias sóoldatot (VEH) vagy MDMA-t (15 mg/kg, i.p.) kaptak. Az akut kezelés a világos fázis első órájában történt. A vízszintes tengelyen a nap órái, a függőleges tengelyen a passzív ébrenlétben eltöltött idő van ábrázolva. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, #: szignifikáns eltérés a VEH-CP-94,253 csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p<0,05$.

A szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 nem befolyásolta a felszínes alvás mennyiségét, ám az akrofázist későbbre tolta mintegy 5 órával (VEH-CP-94,253 csoport a VEH-VEH csoporthoz képest; 13. ábra, 9. táblázat). Az MDMA előkezelés a CP-94,253 hatásait nem változtatta meg a felszínes alvási (előkezelés x kezelés interakció $p > 0,05$; 13. ábra, 9. táblázat).



13. ábra Szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg i.p.) kezelés hatása felszínes alvásra vehiculum (VEH) vagy MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy CP-94,253 kezelés előtt fiziológias sóoldatot (VEH) vagy MDMA-t (15 mg/kg, i.p.) kaptak. Az akut kezelés a világos fázis első órájában történt. A vízszintes tengelyen a nap órái, a függőleges tengelyen a felszínes alvásban eltöltött idő van ábrázolva, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

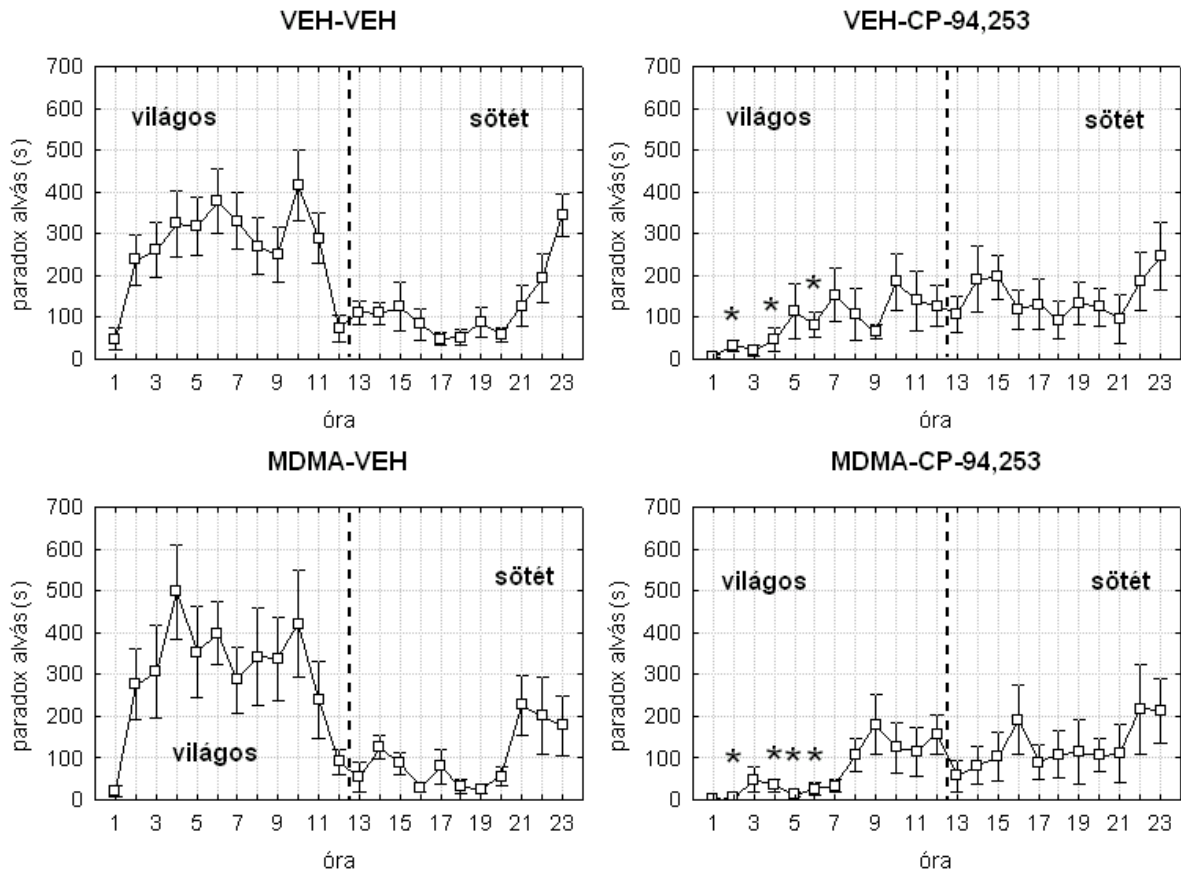
A CP-94,253 jelentősen csökkentette a mélyalvásban töltött időt a kezelés utáni 2-6 órában (szignifikáns kezelés hatás az első 2-6 órára, $F_{1,25}=26.29$, $p<0,0001$; VEH-CP-94,253 csoport a VEH-VEH csoporthoz képest; 14. ábra) és későbbre tolta a mélyalvás értékeire illesztett függvény akrofázisát (9. táblázat). Az MDMA előkezelés a CP-94,253 hatásait nem változtatta meg a mélyalvásra (előkezelés x kezelés interakció $p>0,05$, 14. ábra, 9. táblázat).



14. ábra Szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg i.p.) kezelés hatása a mélyalvásra vehiculum (VEH) vagy MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy CP-94,253 kezelés előtt fiziológias sóoldatot (VEH) vagy MDMA-t (15 mg/kg, i.p.) kaptak. Az akut kezelés a világos fázis első órájában történt. A vízszintes tengelyen a nap órái, a függőleges tengelyen a mélyalvásban eltöltött idő van ábrázolva. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p<0,05$.

Az akut CP-94,253 kezelés nagy mértékben csökkentette a paradox alvás mennyiségét a kontrol állatokban (VEH-CP-94,253 csoport a VEH-VEH csoportéhoz képest; szignifikáns kezelés hatás az egész passzív fázisra, $F_{1,25}=6,72$, $p=0,016$; 15. ábra), és megszüntette a diurnális ritmust ($p=0,08$; 9. táblázat). Az CP-94,253 a kontroll állatokban (CP-94,253-VEH a VEH-VEH csoportéhoz képest) az ennek az alvástádiumnak az értékeire illesztett cosinus függvény akrofázisát – hasonlóan a többi alvástádiumhoz – későbbre toltta (9. táblázat). Az MDMA előkezelés a CP-94,253 hatásait a paradox alvásra nem változtatta meg (előkezelés x kezelés interakció $p>0,05$, 14. ábra, 9. táblázat). Azonban a paradox alvás értékeire a cosinor analízissel szignifikáns cosinus görbét tudunk illeszteni az MDMA-CP-94,253 csoportban ($p<0,05$) szemben a VEH-CP-94,253 csoporttal, ami a diurnális ritmus meglétét jelentheti (9. táblázat).

Csupán két esetben találtunk változást az analizált vigilanciastádiumokban a VEH-VEH és az MDMA-VEH csoport között: a felszínes alvás átlagát (mesor) növelte és a mélyalvás átlagát (mesor) csökkentette a fél évvel azelőtti MDMA előkezelés a cosinor analízis szerint (9. táblázat; 11-15. ábra).



15. ábra szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg i.p.) kezelés hatása az paradox alvásra vehiculum (VEH) vagy MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy CP-94,253 kezelés előtt fiziológiás sóoldatot (VEH) vagy MDMA-t (15 mg/kg, i.p.) kaptak. Az akut kezelés a világos fázis első órájában történt. A vízszintes tengelyen a nap órái, a függőleges tengelyen a paradox alvásban eltöltött idő van ábrázolva. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

9. táblázat 5-HT_{1B} agonista CP-94,253 (5 mg/kg i.p.) hatása a különböző magatartás stádiumok diurnális ritmusára (cosinor analízis). A különböző stádiumokra illesztett görbe amplitúdója, akrofázisa, mezorja a konfidencia intervallumokkal együtt és az illesztés statisztikai analízise (p érték) került feltüntetésre. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, #: szignifikáns eltérés a VEH-CP-94,253 csoporttól

előkezelés	AW			PW		
	VEH	CP-94,253	VEH	VEH	CP-94,253	CP-94,253
VEH	p=0,0000 amplitúdó: 389 s CI: 280 - 498 s akrofázis: 16 h CI: 14,93 - 17,13 h mezor: 821 s CI: 743 - 899 s	p=0,3297 amplitúdó: 92 s * CI: -29,6 - 214 s akrofázis: 2,033 h * CI: -1,713 - 5,78 h mezor: 763 s CI: 678 - 848 s	p=0,0000 amplitúdó: 214 s CI: 131 - 297 s akrofázis: 18,07 h CI: 16,53 - 19,667 h mezor: 642 s CI: 582 - 702 s	p=0,0000 amplitúdó: 214 s CI: 131 - 297 s akrofázis: 18,07 h CI: 16,53 - 19,667 h mezor: 642 s CI: 582 - 702 s	p=0,0000 amplitúdó: 301 s CI: 173 - 429 s akrofázis: 2,127 h * CI: 0,474 - 3,78 h mezor: 1010 s * CI: 917 - 1100 s	p=0,0000 amplitúdó: 470 s CI: 349 - 591 s akrofázis: 4,273 h * CI: 3,253 - 5,293 h mezor: 1170 s * CI: 1080 - 1250 s
MDMA	p=0,0000 amplitúdó: 526 s CI: 407 - 645 s akrofázis: 16,733 h CI: 15,867 - 17,667 h mezor: 851 s CI: 766 - 937 s	p=0,0018 amplitúdó: 201 s * CI: 91,6 - 310 s akrofázis: 18,8 h # CI: 16,533 - 21,067 h mezor: 675 s * CI: 597 - 754 s	p=0,0000 amplitúdó: 262 s CI: 169 - 356 s akrofázis: 18,8 h CI: 17,333 - 20,267 h mezor: 657 s CI: 589 - 724 s	p=0,0000 amplitúdó: 262 s CI: 169 - 356 s akrofázis: 18,8 h CI: 17,333 - 20,267 h mezor: 657 s CI: 589 - 724 s	p=0,0000 amplitúdó: 470 s CI: 349 - 591 s akrofázis: 4,273 h * CI: 3,253 - 5,293 h mezor: 1170 s * CI: 1080 - 1250 s	p=0,0000 amplitúdó: 470 s CI: 349 - 591 s akrofázis: 4,273 h * CI: 3,253 - 5,293 h mezor: 1170 s * CI: 1080 - 1250 s
	SWS-1			SWS-2		
	kezelés			kezelés		
előkezelés	VEH	CP-94,253	VEH	CP-94,253	VEH	CP-94,253
VEH	p=0,0000 amplitúdó: 159 s CI: 94,2 - 223 s akrofázis: 5,2 h CI: 3,57 - 6,87 h mezor: 716 s CI: 670 - 763 s	p=0,0341 amplitúdó: 122 s CI: 30,1 - 213 s akrofázis: 10,6 h * CI: 7,4 - 13,733 h mezor: 738 s CI: 674 - 802 s	p=0,0000 amplitúdó: 285 s CI: 205 - 366 s akrofázis: 3,08 h CI: 1,99 - 4,18 h mezor: 960 s CI: 903 - 1020 s	p=0,0008 amplitúdó: 239 s CI: 117 - 362 s akrofázis: 15,733 h * CI: 13,667 - 17,867 h mezor: 852 s CI: 764 - 940 s	p=0,0000 amplitúdó: 1128 s CI: 95,6 - 161 s akrofázis: 5,82 h CI: 4,79 - 6,87 h mezor: 198 s CI: 174 - 221 s	p=0,0819 amplitúdó: 37,3 s CI: 4,61 - 70 s akrofázis: 16,467 h * CI: 12,33 - 20,6 h mezor: 120 s CI: 96,4 - 143 s
MDMA	p=0,0000 amplitúdó: 214 s CI: 139 - 289 s akrofázis: 6,353 h CI: 4,927 - 7,8 h mezor: 823 s # CI: 769 - 878 s	p=0,0074 amplitúdó: 170 s CI: 64,7 - 276 s akrofázis: 10,733 h * CI: 8,267 - 13,267 h mezor: 938 s # CI: 865 - 1010 s	p=0,0000 amplitúdó: 300 s CI: 201 - 400 s akrofázis: 3,433 h CI: 2,127 - 4,733 h mezor: 822 s # CI: 751 - 832 s	p=0,0271 amplitúdó: 173 s CI: 47,4 - 299 s akrofázis: 17,333 h * CI: 14,133 - 20,533 h mezor: 667 s # CI: 576 - 758 s	p=0,0000 amplitúdó: 164 s CI: 120 - 208 s akrofázis: 5,72 h CI: 6,64 - 6,8 h mezor: 204 s CI: 172 - 235 s	p=0,0254 amplitúdó: 43,5 s CI: 12,2 - 74,8 s akrofázis: 16,6 h * CI: 13,47 - 19,73 h mezor: 96,7 s * CI: 74,1 - 119 s

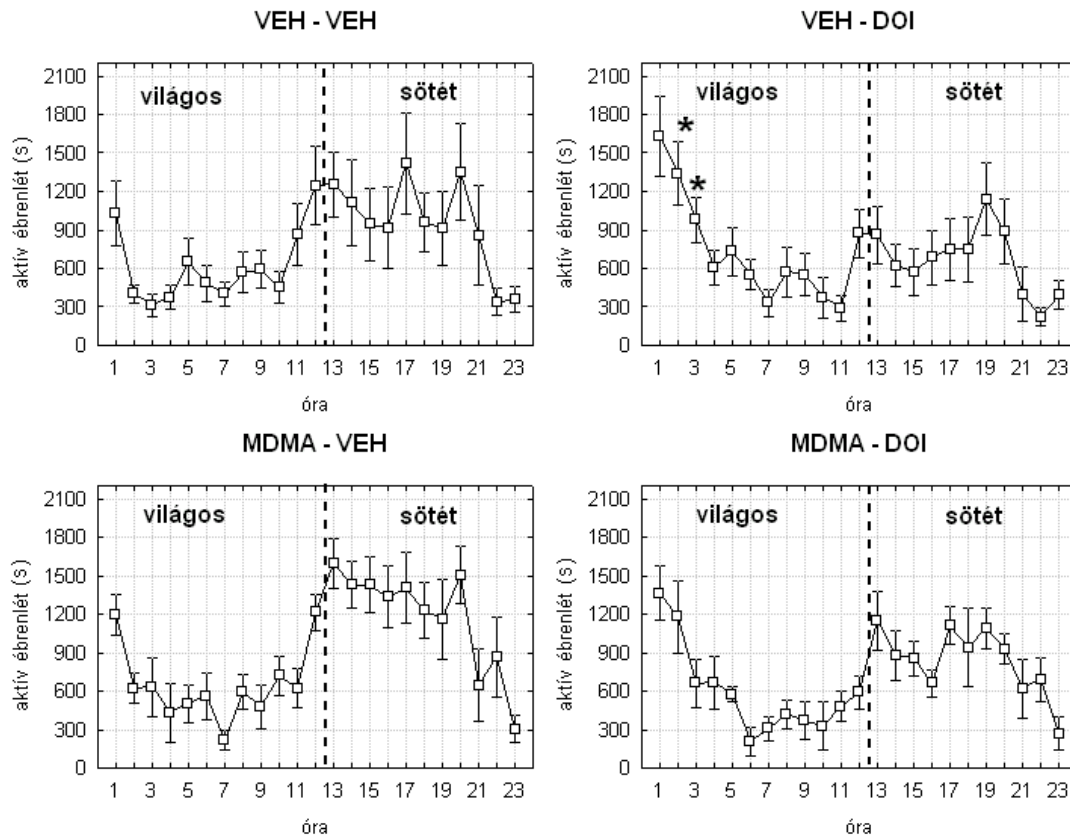
5.2 Szerotonin-2 receptorok funkcióinak vizsgálata az alvás-ébrenlét és a mozgás szabályozásában

5.2.1 Vizsgálatok a szelektív 5-HT₂ receptor agonista, DOI-val fél évvel MDMA kezelés után

A cosinor analízis szignifikáns diurnális ritmust mutatott a VEH-VEH csoportban mind az 5 alvófázisra (10. táblázat). A szelektív 5-HT₂ agonista DOI (0,2 mg/kg, i.p) kezelés regisztrátumainak 24 órás automata analízise szerint az anyag szignifikánsan növelte az aktív ébrenlét mennyiségét az MDMA előkezelést nem kapott, kontroll csoportban a kezelés utáni 2. és 3. órában (szignifikáns kezelés hatás a 2. órában; $F_{1,10}=12,52$; $p=0,005$ és szignifikáns kezelés hatás a 3. órára, $F_{1,10}=5,98$ $p=0,034$; VEH-VEH csoporthoz képest; 16. ábra). A DOI kezelés későbbre tolta az aktív ébrenlét akrofázisát (10. táblázat). A 3. órára végzett variancia analízis szignifikáns előkezelés x kezelés interakciót mutatott, ami arra utal, hogy az MDMA kezelés után fél évvel az 5HT₂ agonista DOI hatása az aktív ébrenlétre megváltozott (szignifikáns előkezelés x kezelés interakció a 3. órára $F_{1,10}=5,00$; $p=0,049$; 16. ábra). Kijelenthető tehát, hogy az MDMA előkezelt csoportban csökkent a DOI hatása: míg a kontroll csoportban az anyag megnövelte az aktív ébrenlétet a 2. és 3. órában, addig ez a hatás az MDMA előkezelt csoportban elmaradt. Az MDMA előkezelést és vehiculum akut kezelést kapott csoportban (MDMA-VEH) a cosinor analízis szignifikáns diurnális ritmust mutatott az aktív ébrenlétben, és az MDMA előkezelt csoportban a DOI hatása a diurnális ritmusra nem változott (10. táblázat).

A DOI kezelés hatására az állatok több időt töltöttek passzív ébrenlétben a kezelés utáni 2-5 órában (szignifikáns kezelés hatás $F_{1,10}=11,60$ $p=0,007$ és kezelés x idő interakció a 23 órára $F_{22,220}=11,21$ $p<0,0001$, 17. ábra). Ezzel egybecsengően, a DOI kezelés korábbra hozta a szóban forgó vigilancia stádium akrofázisát, és megnövelte az illesztett görbe átlagát (mezor) (10. táblázat). A 23 órára elvégzett statisztikai analízis szignifikáns előkezelés x kezelés x idő interakciót mutatott ($F_{22,220}=1,67$; $p<0,035$), ami arra utal, hogy a DOI hatása más időbeli lefutást mutat az MDMA előkezelt csoportban, mint a kontroll csoportban (17. ábra). Ezzel együtt, az egyes időpontok összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns eltérést a DOI hatásában az MDMA és vehiculum előkezelt csoportokban. A cosinor analízis alapján kijelenthető, hogy az

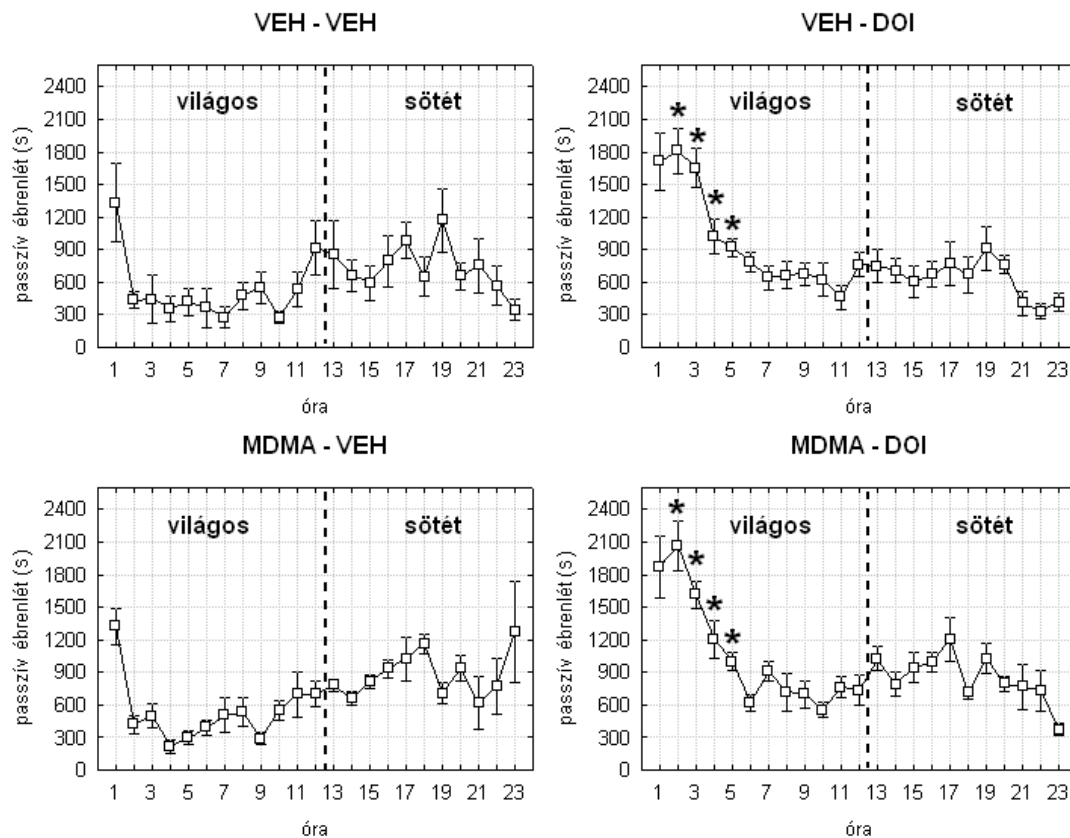
MDMA előkezelés nem változtatta meg a DOI hatását a passzív ébrenlét diurnális ritmusára (10. táblázat).



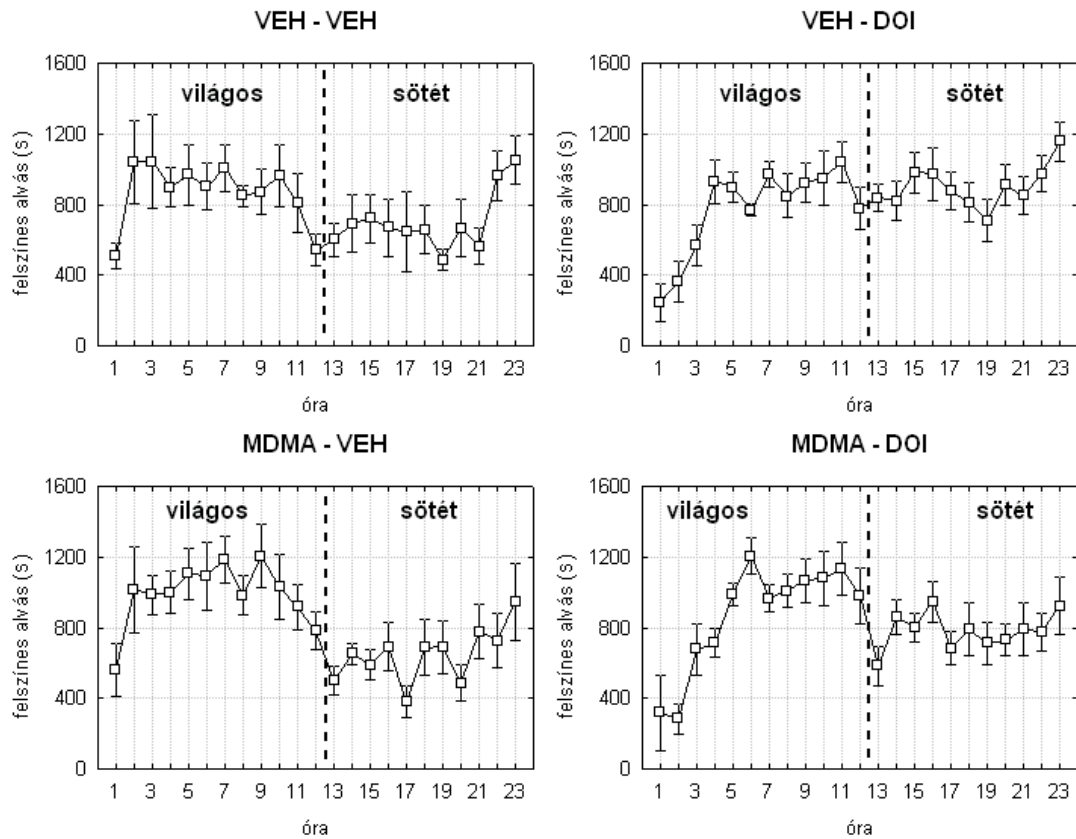
16. ábra A szelektív 5-HT₂ agonista, DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása az aktív ébrenlétre MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy DOI kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológias sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

Felszínes alvásban a varianciaanalízis szignifikáns DOI hatást mutatott $\alpha = 0,95$ mellett az első két órában (szignifikáns kezelés hatás $F_{1,10} = 13,9$; $p = 0,04$; 18. ábra), a post-hoc összehasonlítás azonban nem talált szignifikáns különbséget a VEH-VEH és

a VEH-DOI csoportok között amennyiben az analízist mind a négy csoportra elvégeztük (VEH-VEH, VEH-DOI, MDMA-VEH, MDMA-DOI). Ugyanakkor, ha a statisztikai analízist külön végeztük a vehiculum előkezelt csoportra (VEH-VEH és VEH-DOI), akkor szignifikáns csökkenést találtunk az 1. órában ($F_{1,5}=8,75$; $p=0,031$), ami a post-hoc teszten is szignifikáns volt ($p<0,05$, az ábrán nincs jelölve).



17. ábra A szelektív 5-HT₂ agonista, DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása a passzív ébrenlétre MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy DOI kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológiás sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p<0,05$.

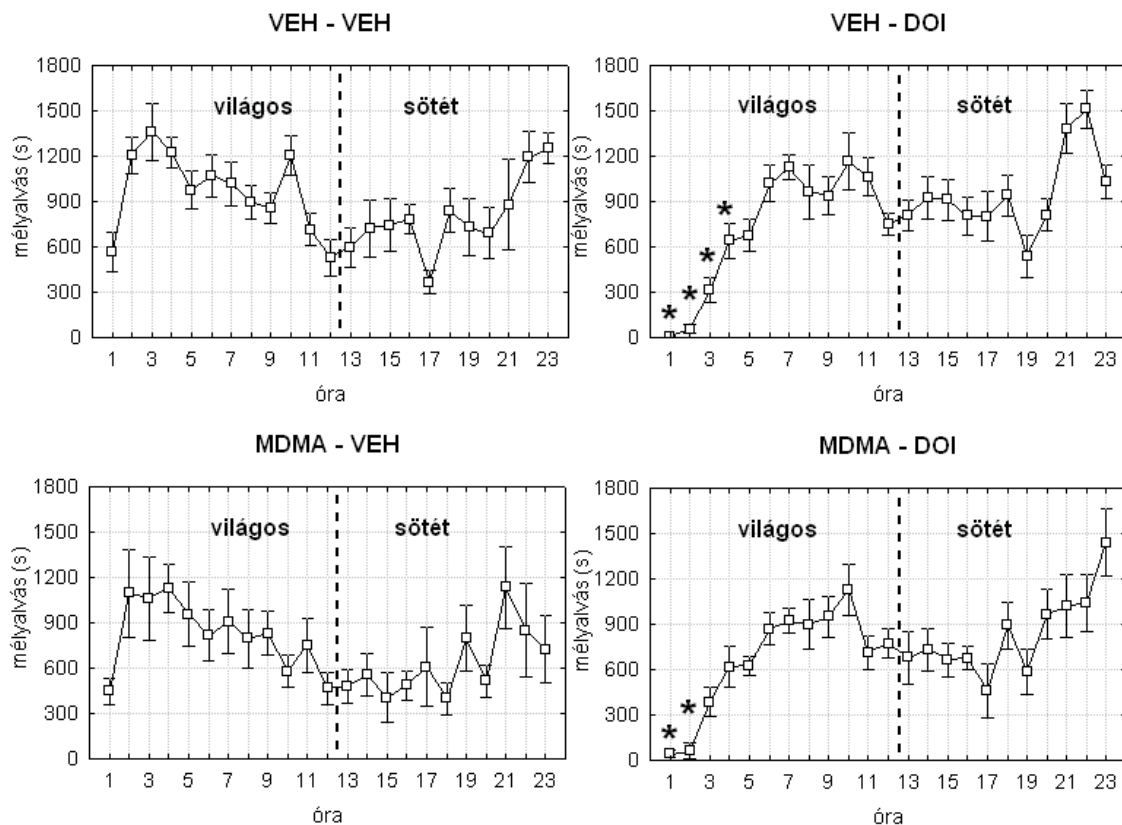


18. ábra A szelektív 5-HT₂ agonista, DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása a felszínes alvásra MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy DOI kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológiás sóoldatot (VEH) kaptak, Tukey honest post-hoc teszt.

Ez az eredmény arra utal, hogy a DOI kezelés kismértékben bár, de csökkentette a felszínes alvás mennyiségét a kontroll csoportban. Ugyanez a csökkenés nem volt szignifikáns az MDMA előkezelte állatokban (MDMA-VEH és MDMA-DOI, $p > 0,05$). A cosinor analízis szignifikáns diurnális ritmust mutatott a felszínes alvásban mind a négy csoportban, ugyanakkor a DOI kezelés szignifikánsan későbbre toltja az akrofázist mind a vehiculum, mind az MDMA előkezelte csoportban (10. táblázat).

A szelektív 5-HT₂ receptor agonista, DOI csökkentette a mélyalvás mennyiségét az első 4 órában az MDMA kezelést nem kapott, kontroll állatokban (szignifikáns

kezelés hatás az első 1-4 órában $F_{1,10}=43,2$; $p<0,0001$; 19. ábra). Emellett a kezelés későbbre tolta a diurnális ritmus akrofázisát (10. táblázat). Az MDMA előkezelt csoportban a DOI hatásának enyhe, de szignifikáns megváltozását tanúsítja az egész periódusra (23 óra) végzett statisztikai analízis (szignifikáns előkezelés x kezelés x idő interakció $F_{22,220}=1,81$ $p<0,017$). Noha az MDMA előkezelt csoportban a 3. és 4. órában a DOI hatása nem bizonyult szignifikánsnak a post-hoc teszten, szignifikáns előkezelés x kezelés interakciót csupán a 23. órában találtunk az egyes időpontok vizsgálatakor ($F_{1,10}=6,41$ $p<0,03$). A cosinor analízis szintén a DOI hatásának megváltozását mutatta a

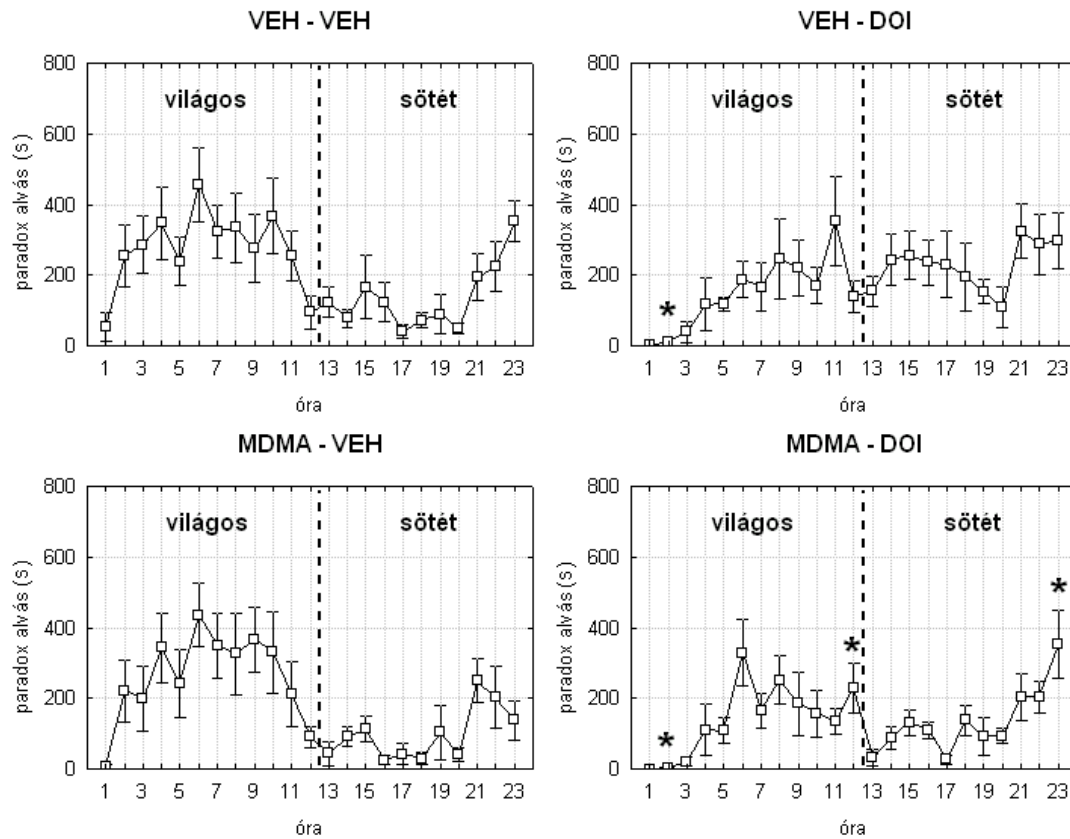


19. ábra A szelektív 5-HT₂ agonista, DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása a mélyalvásra MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy DOI kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológiás sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p<0,05$.

mélyalvás esetében: az MDMA előkezelt csoportban a DOI megszüntette a ritmust ($p>0,05$). Ugyanakkor az MDMA előkezelt csoportokban alacsonyabb mezor volt

tapasztalható az akut vehiculum (MDMA-VEH) kezelést kapott csoportban a vehiculum előkezelést kapott csoporthoz képest (VEH-VEH) (10. táblázat).

Az akut DOI kezelés nagy mértékben csökkentette a paradox alvás mennyiségét a kontroll állatokban a 2. órában (VEH-DOI csoport a VEH-VEH csoporthoz képest; szignifikáns kezelés hatás az első 12 órára $F_{1,10}=10,79$; $p=0,008$ és a 2. órára $F_{1,10}=12,88$ $p=0,004$; 19. ábra), és az akrofázist későbbre tolt (102. táblázat). Az MDMA előkezelés nem változtatta meg szignifikánsan a DOI hatását, mivel egyetlen időpontban sem találtunk szignifikáns előkezelés x kezelés interakciót ($p>0,05$). Ugyanakkor az MDMA előkezelt csoportban a DOI kezelés után a cosinor analízis nem mutatott szignifikáns diurnális ritmust (MDMA-DOI csoport) paradox alvásban. Ennek oka az, hogy a DOI az amplitúdót nagyon lecsökkentette az MDMA előkezelt csoportban. Emellett a DOI kezelés az akrofázist sem tolta el szignifikánsan az MDMA előkezelt csoportban, ellentétben a kontroll csoporttal (10. táblázat). Úgy tűnik tehát, hogy a DOI hatása a paradox alvás diurnális ritmusára megváltozott az MDMA előkezelés után fél évvel.



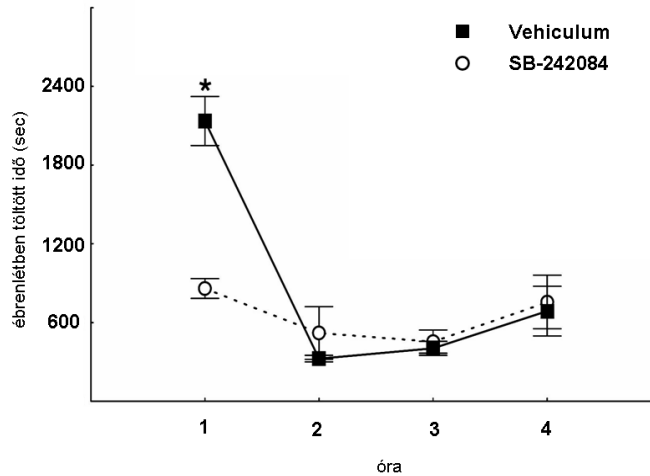
20. ábra A szelektív 5-HT₂ agonista, DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása a paradox alvásra MDMA előkezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut DOI vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológiás sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

10. táblázat 5-HT₂ agonista DOI (0,2 mg/kg i.p.) hatása a különböző magartási stádiumok diurnális ritmusára (cosinor analízis). A különböző stádiumokra illesztett görbe amplitúdója, akrofázisa, mezója a konfidencia intervallumokkal együtt és az illesztés statisztikai analízise (p érték) került feltüntetésre. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, #: szignifikáns eltérés a VEH-DOI csoporttól.

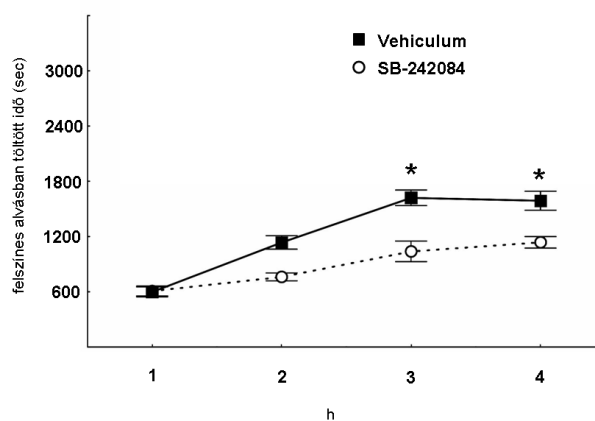
előkezelés	AW kezelés			PW kezelés			
	VEH	DOI	VEH	VEH	DOI	DOI	
VEH	p=0,0000 amplitúdó: 364 s CI: 219 - 509 s acrophase: 15,9 h CI: 14,3 - 17,5 h mesor: 766 s CI: 662 - 869 s	p=0,08 amplitúdó: 155 s CI: 17,4 - 293 s acrophase: 23,3 h * CI: 19,2 - 27,4 h mesor: 707 s CI: 612 - 802 s	p=0,0000 amplitúdó: 214 s CI: 94,6 - 333 s acrophase: 18,1 h CI: 15,7 - 20,4 h mesor: 627 s CI: 541 - 714 s	p=0,0000 amplitúdó: 290 s CI: 145 - 405 s acrophase: 2,5 h * CI: 0,97 - 4,1 h mesor: 825 s * CI: 744 - 906 s			
MDMA	p=0,0000 amplitúdó: 471 s CI: 341 - 600 s akrofázis: 16,5 h CI: 15,4 - 17,6 h mesor: 892 s CI: 799 - 985 s	p=0,0003 amplitúdó: 243 s CI: 126 - 360 s akrofázis: 19,5 h * CI: 17,6 - 21,5 h mesor: 715 s CI: 635 - 799 s	p=0,0000 amplitúdó: 287 s CI: 183 - 390 s akrofázis: 1,9 h CI: 17,5 - 20,4 h mesor: 704 s CI: 629 - 778 s	p=0,0004 amplitúdó: 249 s CI: 128 - 370 s acrophase: 1,3 h * CI: 0,57 - 3,19 h mesor: 973 s * CI: 889 - 1060 s			
	SWS-1 kezelés			SWS-2 kezelés			PS kezelés
	VEH	DOI	VEH	DOI	VEH	DOI	
VEH	p=0,0009 amplitúdó: 174 s CI: 84,3 - 264 s akrofázis: 4,62 h CI: 2,5 - 6,73 h mesor: 790 s CI: 725 - 855 s	p=0,016 amplitúdó: 116 s CI: 37,3 - 194 s akrofázis: 13,5 h * CI: 10,7 - 16,3 h mesor: 829 s CI: 775 - 884 s	p=0,000 amplitúdó: 252 s CI: 156 - 349 s akrofázis: 3,1 h CI: 1,6 - 4,6 h mesor: 896 s CI: 827 - 964 s	p=0,0083 amplitúdó: 171 s CI: 63,7 - 279 s akrofázis: 14 h * CI: 11,5 - 16,5 h mesor: 828 s CI: 753 - 903 s	p=0,0000 amplitúdó: 126 s CI: 82,5 - 70 s akrofázis: 5,6 h CI: 4,2 - 7 h mesor: 210 s CI: 178 - 241 s	p=0,023 amplitúdó: 62,2 s CI: 18 - 107 s akrofázis: 14,9 h * CI: 11,9 - 17,9 h mesor: 183 s CI: 152 - 214 s	
MDMA	p=0,0000 amplitúdó: 261 s CI: 181 - 354 s akrofázis: 5,8 h CI: 4,5 - 7,1 h mesor: 826 s CI: 763 - 889 s	p=0,001 amplitúdó: 191 s CI: 106 - 275 s akrofázis: 10,3 h * CI: 12,1 - 8,7 h mesor: 820 s CI: 761 - 879 s	p=0,0004 amplitúdó: 233 s CI: 122 - 355 s akrofázis: 3,03 h CI: 1,1 - 4,98 h mesor: 738 s # CI: 656 - 820 s	p=0,32 amplitúdó: 84 s CI: 25,8 - 194 s akrofázis: 14,1 h * CI: 10,33 - 17,9 h mesor: 743 s CI: 666 - 820 s	p=0,0000 amplitúdó: 137 s CI: 92 - 182 s akrofázis: 6,1 h CI: 4,8 - 7,4 h mesor: 183 s CI: 150 - 215 s	p=0,486 amplitúdó: 22,6 s CI: 14,5 - 59,6 s akrofázis: 7,33 h CI: 3,8 - 10,8 h mesor: 137 s CI: 111 - 164 s	

5.2.2 A szelektív szerotonin-2C receptor antagonistá SB-242084 (0,1; 0,3; 1 mg/kg, i.p.) hatásai az alvás-ébrenlét és a mozgás szabályozásában

A szelektív 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 hatásait az alvás-ébrenlétre vizuális elemzéssel értékeltük, a beadást követő 4 óráig, mivel az automata analízis szerint hatása csupán ebben az időtartományban volt. A szelektív 5-HT_{2C} antagonistá, SB-242084 1 mg/kg (i.p.) dózisban emelte az ébrenlétben töltött időt, és csökkentette a mélyalvásban töltött időt az első órában (szignifikáns kezelés x idő interakció $F_{3,15}=12,06$ $p<0,001$ és szignifikáns kezelés x idő interakció $F_{3,15}=6,99$ $p<0,01$ rendre, 21; 24 ábra). Ugyanakkor a 3. és 4. órában a felszínes alvás mennyiségének szignifikáns emelkedése volt tapasztalható (szignifikáns kezelés x idő interakció $F_{3,15}=12,06$ $p<0,001$ 22. ábra). Az SB-242084 a további időpontokban nem volt hatással egyik vizsgált magatartás-stádiumra sem. Alacsonyabb dózisokban (0,1 és 0,3 mg/kg) a szelektív 5-HT_{2C} antagonistá, SB-242084 nem befolyásolta szignifikánsan az alvásfázisokat. A kezelés egyetlen koncentrációban sem befolyásolta a motoros aktivitást ($p>0,05$). Kijelenthető tehát, hogy az 5-HT_{2C} receptorok gátlása növeli az ébrenlétet és a felszínes alvás mennyiségét, és csökkenti a mélyalvás mennyiségét. Ezek a megfigyelések segítenek a nem szelektív 5-HT_{2A/2B/2C} agonista DOI hatásainak értelmezésében, és annak eldöntésében, hogy a DOI különböző hatásai milyen receptorokat érinthetnek.

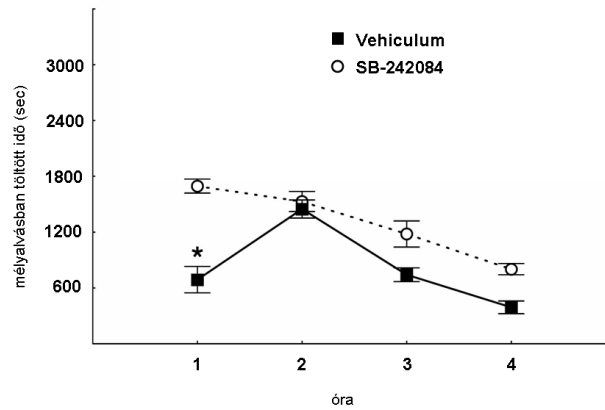


21. ábra A szelektív 5-HT_{2C} agonista, SB-242084 (1 mg/kg i.p.) hatása az ébrenlétre. A kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy SB-242084 kezelés kaptak. *: szignifikáns eltérés a VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.

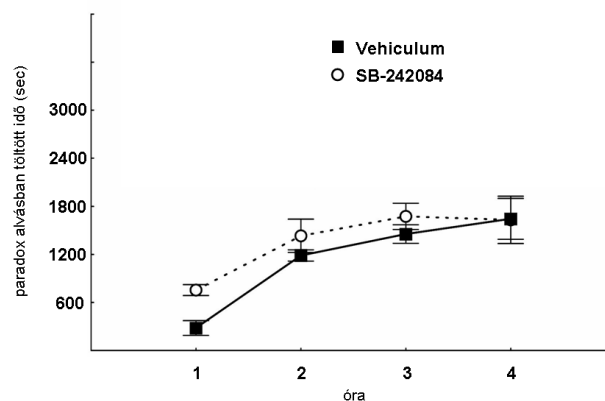


22. ábra A szelektív 5-HT_{2C} agonista, SB-242084 (1 mg/kg i.p.) hatása az felszínes alvásra. A kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok akut vehiculum (0,9 %

NaCl, VEH) vagy SB-242084 kezelés kaptak. *: szignifikáns eltérés a VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.



23. ábra A szelektív 5-HT_{2C} agonista, SB242084 (1 mg/kg i.p.) hatása a mélyalvásra. A kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy SB-242084 kezelés kaptak. *: szignifikáns eltérés a VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.



24. ábra A szelektív 5-HT_{2C} agonista, SB-242084 (1 mg/kg i.p.) hatása a paradox alvásra. A kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok akut vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) vagy SB-242084 kezelés kaptak, Tukey honest post-hoc teszt.

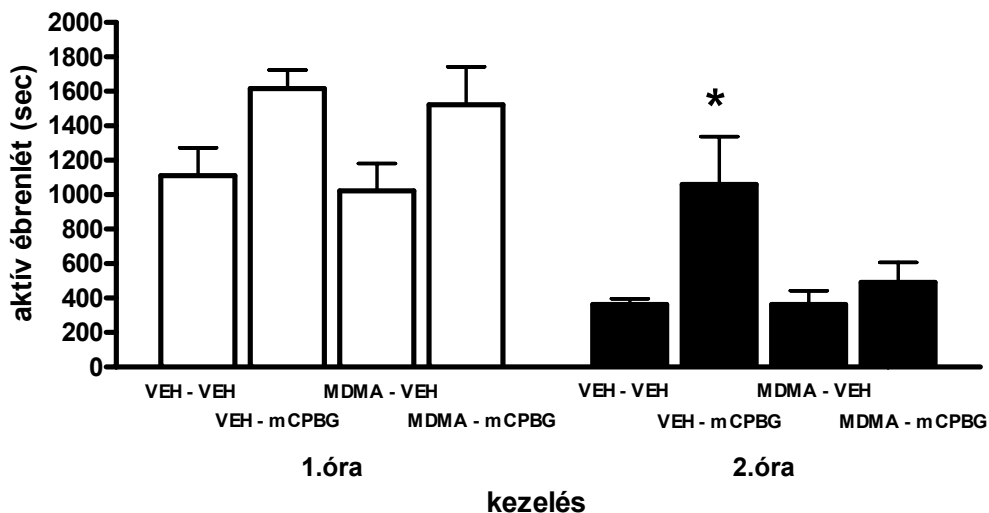
5.3 Vizsgálatok a szelektív 5-HT₃ receptor agonista, mCPBG-vel fél évvel MDMA kezelés után

A szelektív 5-HT₃ agonista mCPBG (1 mg/kg i.p) kezelés regisztrátumainak 24 órás automata analízise szerint az mCPBG-nek csupán az első két órában volt hatása. Ezen okból a felvételeket az automata elemzésnél sokkal pontosabb vizuális elemzésnek vetettük alá, és a továbbiakban csak ezt az időintervallumot (első 2 óra) vizsgáltuk. A szelektív 5-HT₃ receptor agonista, mCPBG megnövelte az aktív ébrenlét mennyiségét az első 2 órában az MDMA kezelést nem kapott, kontroll állatokban (az első két órában aktív ébrenléttel töltött idő összege (szumma 1+2 h) szignifikánsan nagyobb volt a VEH-mCPBG, mint a VEH-VEH csoportban, szignifikáns kezelés hatás $F_{1,29}=12,25$; $p=0,002$]. Az első órában az aktív ébrenlét nem szignifikáns növekedése volt tapasztalható, míg a második órában az mCPBG szignifikánsan növelte az aktív ébrenléttel eltöltött időt (szignifikáns kezelés hatás $F_{1,29}=9,27$; $p=0,005$; 25. ábra). Az MDMA előkezelt csoportban a szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG-nek elmaradt az aktív ébrenlétet növelő hatása a második órában (szignifikáns előkezelés x kezelés interakció a második órában $F_{1,29}=4,46$; $p=0,043$; 25. ábra).

A passzív ébrenlét mennyiségét az 5-HT₃ agonista kezelés nem változtatta meg sem az MDMA előkezelést nem kapott, kontroll csoportban (VEH-VEH és mCPBG-VEH, kezelés hatás $p>0,05$), sem pedig az MDMA előkezelést kapott csoportban (MDMA-VEH és MDMA-mCPBG, előkezelés x kezelés interakció $p>0,05$) (26. ábra).

Az mCPBG kezelés utáni második órában a lassú hullámú alvás (felszínes alvás+mélyalvás) mennyiségének csökkenését tapasztaltuk a vehiculum előkezelt csoportban (szignifikáns kezelés hatás $F_{1,29}=5,76$; $p=0,02$; VEH-mCPBG csoport a VEH-VEH csoporthoz képest), míg ez a hatás nem volt szignifikáns a post-hoc tesztben az MDMA előkezelt csoportban. Ugyanakkor szignifikáns előkezelés x kezelés interakciót nem találtunk lassú hullámú alvásban ($p>0,05$; nem bemutatott eredmények).

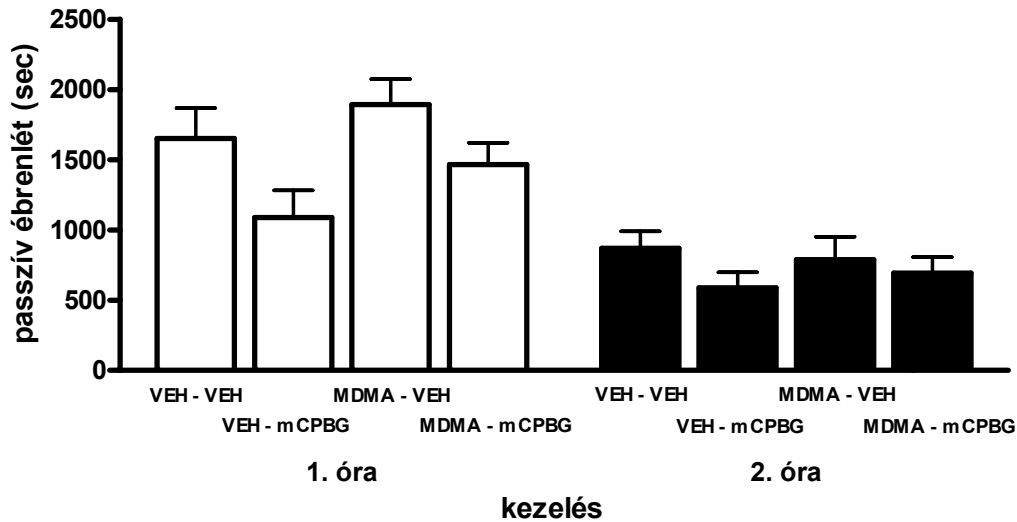
Úgy tűnik, hogy a kontroll, vehikulum előkezelt csoportban talált csökkenés a lassú hullámú alvásban a felszínes alvás rovására történt, mivel az mCPBG hatására a felszínes alvásban töltött idő szignifikánsan csökkent a második órában ($F_{1,29}=19,34$, $p=0,0001$; VEH-mCPBG csoport a VEH-VEH csoporthoz képest; 27. ábra). Amikor az MDMA előkezelés hatásait elemeztük az mCPBG hatására a felszínes alvásrban, akkor a statisztikai próba nem mutatott szignifikáns előkezelés x kezelés interakciót ($p>0,05$), ám ezzel egyidejűleg az mCPBG nem tudta szignifikánsan megnövelni a felszínes alvás mennyiségét a 2. órában az MDMA előkezelt csoportban ($p>0,05$ Tukey Honest post-hoc test). Ez a tény arra utalhat, hogy az MDMA előkezelés kis mértékben bár, de megváltoztatta az mCPBG hatását a felszínes alváásra.



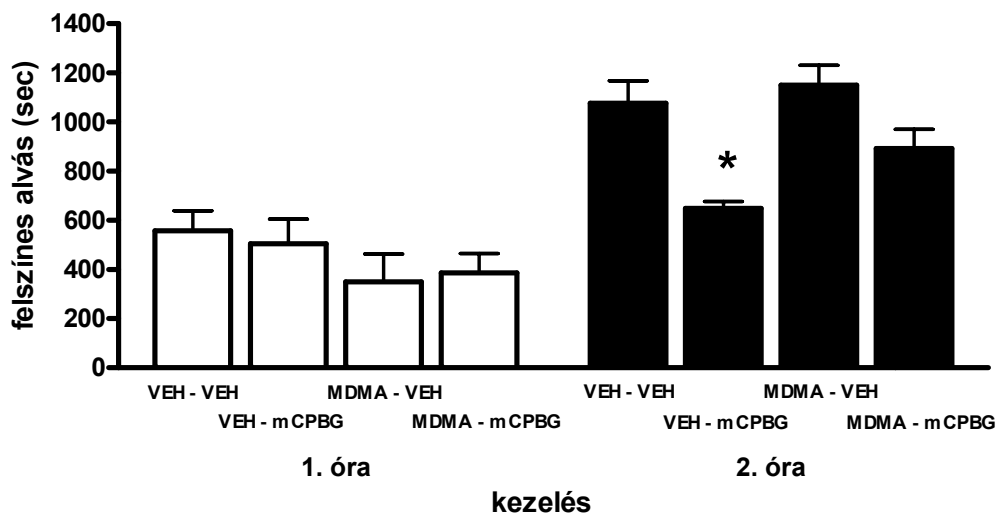
25. ábra Aktív ébrenlét szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés utáni első 2 órában MDMA kezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut mCPBG vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológias sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoportól, Tukey honest post-hoc teszt, $p<0,05$.

Az mCPBG kezelés nem változtatta meg szignifikánsan a mélyalvásban töltött időt a vehiculum előkezelt állatokban (VEH-mCPBG csoport a VEH-VEH csoporthoz képest, $p>0,05$), és az mCPBG-nek az MDMA előkezelt csoportban sem volt hatása (előkezelés x kezelés interakció $p>0,05$, 28. ábra).

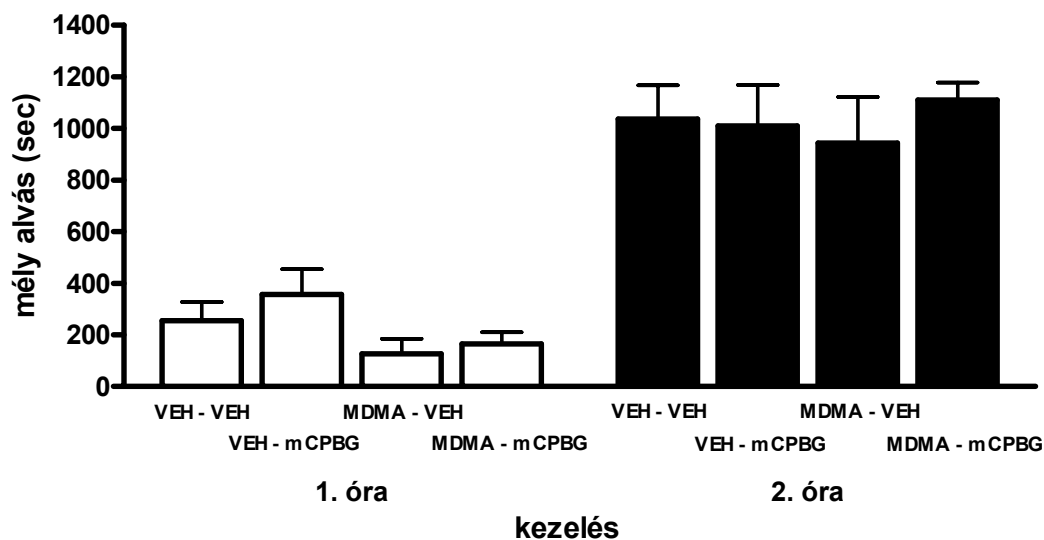
Az mCPBG kezelésnek nem volt hatása a paradox alvásban töltött időre (VEH-mCPBG csoport a VEH-VEH csoporthoz képest, 29. ábra), és ez MDMA előkezelés hatására sem változott meg ($p > 0,05$, MDMA-mCPBG csoport az MDMA-VEH csoporthoz képest, 29. ábra)



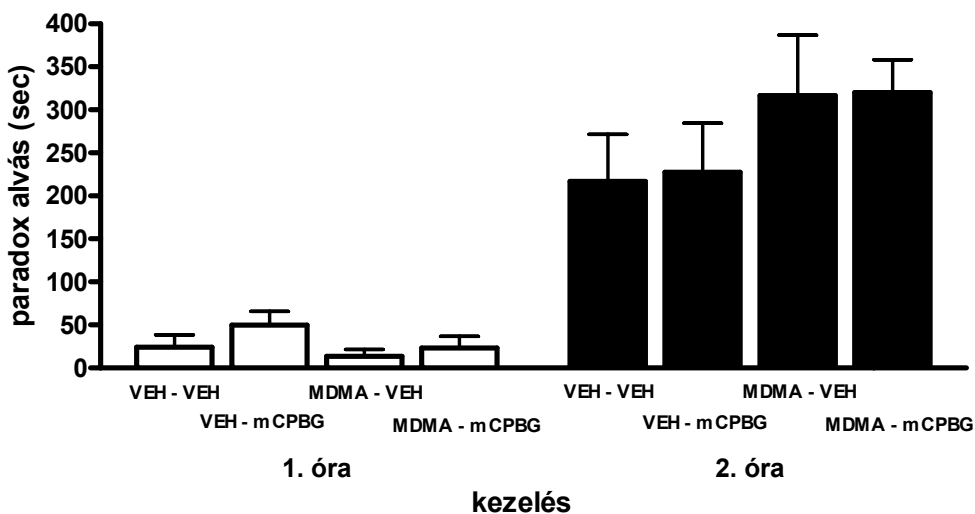
26. ábra Passzív ébrenlét szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés utáni első 2 órában MDMA kezelés után 6 hónappal. Az akut kezelés a világos fázis kezdetén történt. Az állatok 6 hónappal az akut mCPBG vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológiás sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoportól, Tukey honest post-hoc teszt, $p < 0,05$.



27. ábra Felszínes alvás szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés utáni első 2 órában MDMA kezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut mCPBG vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológias sóoldatot (VEH) kaptak a világos fázis kezdetekor. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt.



28. ábra Mélyalvás szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés utáni első 2 órában MDMA kezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut mCPBG vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológias sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt.



29. ábra Paradox alvás szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés utáni első 2 órában MDMA kezelés után 6 hónappal. Az állatok 6 hónappal az akut mCPBG vagy vehiculum (0,9 % NaCl, VEH) kezelés előtt MDMA-t (15 mg/kg i.p.) vagy fiziológias sóoldatot (VEH) kaptak. *: szignifikáns eltérés az akut VEH kezelt csoporttól, Tukey honest post-hoc teszt.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1 A szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253, a szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG, a szelektív 5-HT₂ receptor agonista DOI és a szelektív 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 hatásai az alvás-ébrenlét ciklusára

A szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 (5 mg/kg; i.p.) kezelés fokozta az aktív és passzív ébrenlétet és csökkentette a mélyalvás és a paradox alvás mennyiségét az MDMA-val nem kezelt állatokban (11-15. ábra). A vigilancia stádiumokra gyakorolt hatást a cosinor analízis is megerősítette: az illesztett cosinus görbe maximumhelyeit korábbra hozta az ébrenlét stádiumaiban (aktív és passzív ébrenlét) és későbbre tolt az alvásfázisokban [felszínes alvás, mélyalvás, és paradox alvás, 9. táblázat]. Az agonista akut hatását 24 órán keresztül vizsgáltuk; a CP-94,253 kezelés hatása az irodalmi adatoknak megfelelően [48], a mi vizsgálatunkban is az első 2-6 órában volt kifejezett. Monti és mtsai (1995) vizsgálata szerint a szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 5 mg/kg-os dózisban növeli az ébrenlétben töltött időt, és csökkenti a mélyalvás és a paradox alvás mennyiségét a kezelés utáni 2-6 órában hím Wistar patkányokban [48]. Hasonlóan a mi eredményeinkhez, ez a dózis az ő vizsgálatukban sem változtatta meg szignifikánsan a felszínes alvás mennyiségét [48]. Emellett a cosinor analízis segítségével kimutattuk, hogy a felszínes alvás maximumának időpontját az agonista későbbre tolja már ebben a koncentrációban is. Kijelenthető tehát, hogy az 5-HT_{1B} agonista szignifikánsan megváltoztatta az állatok viselkedésének diurnális ritmusát, és befolyásolta viselkedésüket az egész 24 órás periódus alatt, az első 2-6 órában talált arousal-növelő hatás mellett. Az 5-HT_{1B} receptorok ébrenlétet növelő hatásában szerepet játszó agyterületek valószínűleg a locus coeruleus [24], és a mezolimbikus dopaminerg pályák [45], míg a REM alvás szabályozásában a raphé dorsalis területe érintett valószínűleg [46] (lásd 2.3.3 fejezet).

A hallucinogén, szelektív 5-HT₂ agonista DOI emelte az aktív ébrenlét mennyiségét az első két órában és a passzív ébrenlétben töltött idő mennyiségét az első négy órában (16-17. ábra). Ezzel egybecsengően egy másik, időközben publikált vizsgálatban a szubkután adott DOI 0,35 és 0,7 mg/kg között dózisfüggően emelte az ébrenlétben töltött időt hím Wistar állatokban [70]. Ugyanakkor az említett kísérlet csupán a kezelést követő hat óráig vizsgálta az 5-HT₂ agonista hatásait, ezzel szemben a mi vizsgálatunkban a regisztrálás a beadást követően 24 órán át tartott, ami lehetővé tette számunkra a diurnális ritmus elemzését. A DOI az általunk használt 0,2 mg/kg-os dózisban későbbre tolta az aktív és előrébb hozta a passzív ébrenlét akrofázisát (a maximumhoz tartozó időpontját) és emelte a passzív ébrenlét átlagát (mezőr) (10. táblázat). Kijelenthető tehát, hogy a DOI kezelés megváltoztatta az állatok viselkedését az egész periódusra.

A szelektív 5-HT₂ agonista DOI nem befolyásolta szignifikánsan a felszínes alvás mennyiségét amennyiben a statisztikai elemzést a vehiculum és MDMA előkezelt csoportokban együtt végeztük. Amennyiben a DOI hatásának statisztikai elemzését külön végeztük a vehiculum és MDMA előkezelt csoportokban, szignifikáns csökkenést találtunk az első órában a vehiculum előkezelt csoportban, ami nem volt megfigyelhető az MDMA előkezelt csoportban (18. ábra). Ez az adat arra utalhat hogy a DOI csökkenti a felszínes alvás mennyiségét az első órában. Ezzel ellentmondó eredményre jutott a már említett dolgozatában Monti munkacsoportja (2006), mivel ők a felszínes alvás mennyiségének növekedését írták le [70]. A különbséget a két vizsgálat között okozhatja az alvófázisok elemzésének metodikai eltérése, vagy az a tény, hogy míg mi a kezelést a fényváltáskor végeztük, addig Monti és mtsa. (2006) vizsgálatában az anyag beadása a fényváltás után két és fél órával történt, ami jóval közelebb van ahhoz az időponthoz, amikor az állatok a legtöbbet alszanak (alvási akrofázis, megközelítőleg 3-4 órával a fényváltás után) [70]. Ezzel együtt a nem szelektív antagonistával, a ritanserinnel végzett kezelések esetében szintén ellentmondóak az adatok: egyes kísérletekben csökkentette, másokban növelte a felszínes alvás mennyiségét [24]. Adataink szerint a DOI kezelés későbbre tolta a felszínes alvás maximumidejét (akrofázisát) is mintegy 9 órával, ami arra utal, hogy a szelektív 5-HT₂ agonista megváltoztatta a felszínes alvás ritmusát az egész 24 órás periódusra (10. táblázat).

A mélyalvás és a paradox alvás tekintetében eredményeink megfelelnek Monti és mtsai. 2006-os eredményeinek: a szisztémás DOI kezelés mind a mi vizsgálatunkban, mind Monti 2006-os vizsgálatában csökkentette mindkét alvásstádium mennyiségét. A cosinor analízis alapján itt is kijelenthető, hogy a farmakon későbbre tolta mindkét vigilanciastádium akrofázisát (10. táblázat). Összegzésképpen kimondható, hogy a fényváltáskor beadott hallucinogén DOI növeli az ébrenlétet és csökkenti az alvást, és későbbre tolja az állatok passzív fázisát.

Vizsgálataink szerint a szelektív 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 emelte az ébrenlét és a felszínes alvás mennyiségét és csökkentette a mélyalvás mennyiségét (21-23. ábra). Emellett az általunk alkalmazott dózisokban nem befolyásolta a paradox alvást (24. ábra), noha másik két vizsgálatban az 5-HT_{2C} receptorok gátlása csökkentette az ebben a vigilanciastádiumban eltöltött idő mennyiségét [24].

A DOI ébrenlét-növelő és mélyalvást csökkentő hatásának hátterében valószínűleg az 5-HT_{2A} receptorok aktivációja állhat, mivel az 5-HT_{2A} receptorok aktivációja úgy tűnik, növeli az ébrenlét mennyiségét és csökkenti a NREM alvást [52]. Ezzel egybecsengően az 5-HT_{2A} antagonistá EMD 281014 Monti 2006-os vizsgálatában kivédte a DOI ezen hatását [70]. A mi vizsgálatunkban a szelektív 5-HT_{2C} antagonistá, SB-242084 növelte az ébrenlétet és csökkentette a mélyalvást, ezek a hatások pedig azt jelzik, hogy az 5-HT_{2C} receptorok aktivációja ellentétes hatású a DOI hatásaival e két stádium szempontjából. Hasonló a helyzet az 5-HT_{2B} receptorokkal is [70]. Ugyanakkor a mi vizsgálatunkban az 5-HT_{2C} receptorok gátlása növelte a felszínes alvás mennyiségét, feltételezhető tehát, hogy a DOI általunk tapasztalt felszínes alvást csökkentő hatása – legalábbis részben – az 5-HT_{2C} receptorok aktivációjának tudható be. A DOI ébrenlétet növelő és alvást csökkentő hatása mögött valószínűleg, legalábbis részben, a mezolimbikus dopamin-felszabadulást serkentő hatása állhat [61, 152, 226]. Az 5-HT₂ agonista DOI paradox alvást csökkentő hatását ma még nehéz értelmezni, mivel úgy tűnik, hogy mind az 5-HT_{2A}, mind az 5-HT_{2B}, mind az 5-HT_{2C} receptorok szelektív gátlása inkább csökkenti a REM alvás mennyiségét [24], ugyanakkor a dorzális raphé-ba adott DOI REM alvást csökkentő hatásait kivédi az 5-HT_{2A} és az 5-HT_{2C} receptorok gátlása szelektív antagonistákkal [70].

Mindazonáltal a DOI a paradox alvást szuppresszáló hatását úgy tűnik, hogy legalábbis részben, a dorzális raphé területén fejt ki, mivel az ide injektált DOI

csökkentette a REM alvást [70]. Feltételezések szerint ezt a hatását a REM-et serkentő agytörzsi PPT/LDT kolinerg neuronjait gátló GABAerg idegsejtek serkentésén keresztül fejt ki [70]. Ezen hatásban valószínűleg az itt jelenlévő 5-HT_{2C} és 5-HT_{2A} receptorok játszanak szerepet [70].

Patkányban a diurnális ritmust meghatározó szuprakiazmatikus nukleusz neuronjainak aktivitását növeli a DOI kezelés és úgy tűnik, hogy az 5-HT_{2C} receptorok szerepet játszanak az óra fényinputjában [227]. Feltételezhető, hogy a DOI diurnális hatásában ezen receptorok szerepet játszanak, ám a kevés rendelkezésre álló adat miatt ez a szerep ma még nem tisztázott.

A szelektív 5-HT₃ agonista mCPBG esetében sokáig vita uralkodott arról, hogy az anyag képes-e bejutni a központi idegrendszer területére [105]. Lauffer és mtsai. 2009-ben kimutatták (nem publikált eredmények), hogy az anyag intraperitoneális beadás után még egy órával is kimutatható mennyiségben van jelen a cerebrospinális folyadékban, tehát az mCPBG — legalábbis patkányban — képes átjutni a vér-agy gáton. Ezt a megállapításukat publikáció céljára rendelkezésünkre is bocsájtották.

Az mCPBG hatása kísérletünkben csupán az első két órában volt mérhető, a diurnális ritmust nem változtatta meg. Szelektíven növelte az ébrenlétet (ezen belül az aktív ébrenlétet), és csökkentette a lassú hullámú alvást (felszínes és mélyalvás összegét) (18-21. ábra). Ez utóbbi hatását, úgy tűnik, a felszínes alvás rovására fejtette ki, mivel a mélyalvás az 5-HT₃ agonista kezelés hatására nem változott (20-21. ábra). Ezzel szemben Ponzoni és mtsai (1993) vizsgálata szerint az 5-HT₃ receptorok aktivációja az SWS-2 csökkenését idézi elő [114]. A két vizsgálat eredményei közötti különbséget okozhatja az, hogy míg az említett kísérletben az mCPBG-t intraventriculárisan adták az állatoknak, mi a vizsgálatunkban intraperitoneális beadást alkalmaztunk. Emellett a vigilancia stádiumok elkülönítésében is lehetnek különbségek: Ponzoni és munkatársai 25 másodperc hosszúságú szakaszokra bontották az elektroencefalogramot, míg a mi elemzésünk nagyobb pontosságot tesz lehetővé 4 másodperces szakaszokkal. Harmadrészt a különbség lehetséges okaként felmerülhet a használt állattörzsek genetikai különbözősége is: míg mi hím Dark Agouti állatokat használtunk, addig az említett vizsgálatban hím Wistar patkányok szerepeltek. A kezelésnek a paradox alvás mennyiségére nem volt hatása, noha az említett munkacsoport azt is leírta, hogy az intraventriculárisan adott mCPBG csökkenti a REM

alvás időtartamát [114], mely hatás helye valószínűleg a dorzális raphé-ban van [109]. A mi kísérleti felállásunkban ilyen hatást nem sikerült kimutatni.

A különbségek ellenére azonban úgy tűnik, hogy eredményeink összhangban vannak az 5-HT₃ receptorok szerepét leíró szakirodalmi adatokkal (6. táblázat): a receptorok aktivációja növeli az ébrenlétet, és csökkenti a NREM alvást, valószínűleg a n. accumbens dopaminfelszabadulásának serkentése által (lásd 2.7.3 fejezet).

6.2 A szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253, a 5-HT₂ receptor agonista DOI és a szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG hatásai az aktív ébrenlétre kontroll állatokban

Vizsgálatunkban a szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 szignifikánsan növelte az aktív ébrenlétben töltött időt a kezelés utáni 2-6 órában, és eltörölte az adott stádium diurnális ritmusát, vagyis 24 órára megváltoztatta az állatok viselkedését (11. ábra; 9. táblázat). Mivel kísérletünkben az aktív ébrenlét, definíció szerint a mozgással járó ébrenléti periódusokat jelenti, a kapott eredményt értékelhetjük úgy, hogy az 5-HT_{1B} agonista serkentette az állatok motoros aktivitását illetve mozgását. Számos adat található az irodalomban arra vonatkozóan, hogy az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja növeli a motoros aktivitást [21, 24]. A szelektív 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 azonban más vizsgálatban nem növelte a motoros aktivitást az általunk is használt 5 mg/kg-os dózisban [228], ezt csupán 25 mg/kg dózis fölött tapasztalta a szóban forgó munkacsoport. Az ellentmondó eredmények hátterében feltételezéseink szerint több ok is állhat: míg mi intraperitoneális adagolást alkalmaztunk és a kísérleti alanyok hím Dark Agouti patkányok voltak, addig Koe és mtsai. (1992) vizsgálatukban hím Wistar patkányokat használtak, és a farmakont szubcután juttatták az állatokba [228]. Különböztek a mozgás mérésének módszerei is: míg az általunk használt rendszer az állatok fejéhez csatlakozó kábel elmozdulását mérte, és az állatok megszokott helyükön tartózkodtak a vizsgálat egész időtartama alatt addig Koe és mtsai. (1992) vizsgálatában a motoros aktivitás mérése nem az állatok saját ketrecében történt, hanem egy arénában [228]. Általánosságként megfogalmazható, hogy az irodalomban leírt legtöbb motoros aktivitás mérés és számos alvászvizsgálat a saját ketrecből ideiglenesen áthelyezett állatokon történik, amikor is az áthelyezéssel együttjáró stressz és szorongás

interakcióba léphet az adott kezeléssel. Ezzel szemben a mi vizsgálataink mindig saját ketrecben történtek. Ugyanakkor az általunk használt mozgásmérő berendezésről kijelenthető, hogy többfajta mozgást képes mérni, mint számos más eljárás – az állat fejére csatlakoztatott kábel elmozdulása nem csak a helyváltoztató, hanem a helyzetváltoztató mozgást is méri; esetünkben tehát nem lehet pusztán a lokomotoros aktivitásról beszélni, hanem inkább az állatok általános aktivitásáról, mozgásáról. Emellett felmerülhet okként az is, hogy mivel az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja szorongásfokozó hatású [40], ezért a receptorok szisztémás aktivációja ellentétes hatásokkal bírhat a viselkedésre (mozgást aktivál, de ugyanakkor indirekt módon az anxiogén hatás csökkenti a mozgás mennyiségét), függően a kísérleti protokolltól és az abból származó bazális anxiogenitástól. Az 5-HT_{1B} receptorok motoros aktivitásra gyakorolt hatásukat valószínűleg a bazális ganglionok és a striatum rendszerén keresztül fejtik ki [40], noha a szisztémás beadás utáni motoros aktivitás növekedést okozó receptorok pontos lokalizációját nehéz felderíteni. A mozgás szabályozásában nagy valószínűség szerint résztvevő 5-HT_{1B} receptorokat az 9. ábra mutatja be. Az ábráról jól látható, hogy az 5-HT_{1B} receptorok aktivációja számos agyterületen hatva okozhat mozgásnövekedést.

Az 5-HT₂ agonista DOI (0,2 mg/kg i.p.) szignifikánsan növelte az aktív ébrenlétet vizsgálatunkban az első két órában, és későbbre tolt a szóban forgó magatartásstádium akrofázisát (16. ábra, 10. táblázat). Eredményeinkkel egybehangzóan, számos kísérletes adat utal arra, hogy az 5-HT₂ receptorok aktivációja a nem szelektív hallucinogén DOI-val serkenti a motoros aktivitást, és sztereotíp mozgásmintázatok megjelenését [229-231]. A hiperlokomotor hatásnak a hátterében valószínűleg az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2B} receptorok szisztémás aktivációja állhat, mivel számos vizsgálat utal arra, hogy az 5-HT_{2C} receptorok szisztémás aktivációja hipolokomotor hatású [98-100]. Ugyanakkor kijelenthető az irodalmi adatok alapján, hogy az 5-HT_{2A} receptorok szisztémás aktivációja serkenti a mozgást (lásd 2.4.5 fejezet). Az 5-HT_{2B} receptorok szisztémás aktivációjának hatása nem egyértelmű, munkacsoportunk egy korábbi vizsgálata szerint gátlásuk növeli a motoros aktivitást [85], és a receptor-hiányos egérben csökkent az MDMA hiperlokomotor hatása [87]. Ezzel szemben egy másik vizsgálatban gátlásuk csökkentette az amfetamin hiperlokomotor hatását [232]. A DOI hiperlokomotor hatásában valószínűleg a mezolimbikus dopaminerg rendszer

aktivációja játszik szerepet, azonban hatását a bazális ganglionok és a prefrontális és/vagy a motoros kéreg neurotranszmissziójának befolyásolásán keresztül is kifejtheti (9. ábra). A DOI hiperlokomotor hatásában ugyanakkor egyes 5-HT_{2C} receptorok aktivációja is szerepet játszhat [103] (9. ábra). Vizsgálatunkban az 5-HT_{2C} receptorok gátlása nem befolyásolta a motoros aktivitást, ennek oka lehet az, hogy az alkalmazott dózis nem volt elég magas az irodalmi adatok alapján elvárható hiperlokomotor hatáshoz [98-100].

Vizsgálatunkban az 5-HT₃ agonista mCPBG kezelés növelte az aktív ébrenlétben töltött időt az MDMA-val nem kezelt, kontroll csoportban (18. ábra). Számos irodalmi adat utal arra, hogy az 5-HT₃ receptorok szerepet játszanak a mozgás szabályozásában (lásd 2.7.3 fejezet). Az 5-HT₃ receptorok szerepe a mozgás szabályozásában főleg antagonistákkal bizonyított – legtöbbször különböző drogok indukálta mozgásnövekedést sikerült alkalmazásukkal csökkenteni vagy kivédeni. Agonista, mozgásnövelő hatást ugyanakkor igen kevésszer sikerült kimutatni [105]. Noha ma általánosan elfogadott véleménynek tekinthető a szakmán belül az, hogy az 5-HT₃ receptorok valamiféle szerepet játszanak a mozgás szabályozásában, számos tudományos cikket találhatunk, mely az 5-HT₃ receptorokon ható farmakonok hatásának hiányát írják le az említett funkcióban [105, 110]. Ennek a háttérében állhat az is, hogy hasonlóan az 5-HT_{1B} antagonistákhoz, az 5-HT₃ antagonisták is anxiolitikus (szorongáscsökkentő) hatással rendelkeznek [233, 234], és ez a hatás interferálhat az általuk kiváltott mozgáscsökkentő hatással. Ezenkívül az ellentmondásos adatok oka lehet az is, hogy az mCPBG dózis-hatás görbéje, legalábbis bizonyos élettani paraméterekre, nem lineáris [105], így az egyes vizsgálatokban alkalmazott különböző koncentrációk is okozhatnak különbségeket a mért adatokban.

Az 5-HT₃ receptorok a mozgás szabályozására kifejtett hatásukat valószínűleg a striatralis és/vagy mezolimbikus dopamin-felszabadulás serkentésén keresztül hozzák létre [45]. Kísérletes adatok alapján létezik a szakirodalomban egy elterjedt nézet, miszerint sem a nigrostriatralis, sem pedig a mezolimbikus dopamin felszabadulásban az 5-HT₃ receptorok nem játszanak szerepet alapkörülmények között, más szóval nem befolyásolják a bazális/tónusos dopamin-felszabadulást, csupán a fázisos neurotranszmissziót [45, 110]. Az 5-HT₃ receptorok feltehetőleg a dopaminerg neuronok axonvégein facilitálják a neurotranszmitter felszabadulást [45]. Ugyanakkor

konszenzus uralkodik abban a tekintetben, hogy a krónikus 5-HT₃ antagonistá kezeléscsökkenti a dopamin mennyiségét a nucleus accumbensben [235] és a dopaminerg sejtek aktivitását a ventrális tegmentális area területén [236-238]. Összefoglalásként megállapítható, hogy noha számos ellentmondó kísérletes adat áll rendelkezésre, úgy tűnik, hogy az 5-HT₃ receptorok aktivációja serkenti a dopamin felszabadulást mind a nigrostriatális, mind a mezolimbikus pályarendszer esetében és ezt a hatását, legalábbis részben, axonterminálisokon fejt ki. Az 9. ábrán és a 2.7.4 fejezetben összefoglalt adatok alapján az mCPBG mozgásfokozó hatását valószínűleg a ventrális tegmentális area, a n. accumbens és a szubthalamikus mag egyikében, vagy mindőjük területén fejt ki.

6.3 A szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253, a szelektív 5-HT₂ receptor agonista DOI, és a szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG hatásai az alvászébredés ciklusára fél évvel MDMA kezelés után

Vizsgálatunkban az MDMA előkezelés nagy általánosságban nem változtatta meg a különböző vigilanciastádiumokban eltöltött idő mennyiségét a kontroll állatokban (VEH-VEH és MDMA-VEH csoportok között). Kivételnek számít a felszínes alvás (SWS-1) diurnális ritmusának mezo (átlag) értékének növekedése és a mélyalvás (SWS-2) mezo értékének csökkenése. Ez utóbbi mind az 5-HT_{1B} agonistával (9. táblázat), mind az 5-HT₂ agonistával végzett vizsgálatok során szignifikánsnak bizonyult (10. táblázat). Ezen eredményeket az alvás egyensúlyának a felületes alvás felé való eltolódásaként is értékelhetjük. Az általunk talált változást nehéz korreláltatni a ecstasy-fogyasztók körében végzett vizsgálatokkal (lásd 2.8.5.1 fejezet). A rágcsálókban tapasztalt alvászébredési változások nem mindig feleltethetők meg a humán vizsgálatok eredményeinek, mivel míg a rágcsálókra az ún. polifázisos (alternáló éber és alvó fázisokkal jellemezhető) alvás jellemző, ahol a nap különböző szakáiban a viselkedés inkább az alvás (nappal) vagy az ébredés (éjszaka) felé tolódik el, addig az ember, hasonlóan a többi főemlőshöz diurnális alvásmintázattal rendelkezik (összefüggő éber és alvó szakaszokkal). Patkányban a SWS-1 alvászébredési stádium az emberi 1.-es és 2.-es stádiumnak, az SWS-2 stádium az emberi 3.-as és 4.-es stádiumnak feleltethető meg. Az általunk tapasztalt SWS-2 csökkenés tehát analógnak tekinthető a

Randall és mtsai. (2009)-ben ecstasy használókkal végzett vizsgálatában tapasztalt 3.-as és 4-es stádium csökkenéssel [125]; a Ricaurte és mtsai. 2001-es közleményében publikált 1-es stádium növekedése és 2.-es stádium csökkenése ellenben nehezen értelmezhető a patkány SWS-1 stádiumának növekedésének fényében [197]. A mi rendszerünkben a patkánynál tapasztalt mélyalvás-csökkenés ugyanakkor egybecseng az ecstasy-használók által beszámolt rosszabb alvásminőséggel (lásd 2.8.5.1. fejezet) [199, 200, 202].

Az 5-HT_{1B} agonista, CP-94,253 hatásai az alvásfázisokra nem változtak meg az MDMA előkezelés után fél évvel, az egyetlen MDMA előkezelésnek tulajdonítható változás az, hogy míg a kontroll csoportban a CP-94,253 kezelés után nem találtunk szignifikáns diurnális ritmust a paradox alvásban ($p=0,082$), addig az MDMA előkezelt csoportban a PS szignifikáns diurnális ritmus mutatott ($p=0,025$). Ugyanakkor az a tény, hogy a kontroll csoportban is majdnem szignifikáns illesztésre volt lehetőség, megkérdőjelezi ennek a megfigyelésnek a valóságos biológiai relevanciáját (9. táblázat).

Általánosságban kijelenthető, hogy az MDMA előkezelés nem változtatta meg jelentősen az 5-HT₂ agonista DOI hatásait az alvás-ébrenlét ciklusára. Noha szignifikáns előkezelés x kezelés x idő interakciót ($p<0,05$) találtunk a 23 órás periódusra passzív ébrenlét és a mélyalvás esetében (5.3.1 fejezet), az egyes időpontok összehasonlításakor nem találtunk hasonló hatást. Úgy tűnik tehát, hogy az MDMA előkezelés csupán kismértékben változtatta meg a DOI hatását e két stádiumra. Mélyalvásban és paradox alvásban az MDMA-DOI csoportban nem tapasztaltunk szignifikáns diurnális ritmust, ami az amplitúdó jelentős csökkenésének tudható be (10. táblázat). Emellett paradox alvásban a DOI nem tolta későbbre az akrofázist az MDMA előkezelt csoportban, szemben a kontroll csoporttal. Úgy tűnik tehát, hogy a DOI hatása a mélyalvásra és a paradox alvásra megváltozott az MDMA előkezelt csoportban, és ez felveti annak lehetőségét, hogy az ecstasy használóknál fennálló alvásproblémák egy része szintén az 5-HT₂ receptorok működésében bekövetkező változásoknak tudható be. Laboratóriumunkban számos, a szerotonerg rendszer paramétereit mérő követéses vizsgálat történt hím Dark Agouti patkánnyal 15 mg/kg MDMA kezelés után a dologzatban leírtakkal megegyező módon [43, 75, 153, 154, 151, 158, 159] (11. táblázat 93. oldal). Az egyik kísérlet az MDMA hatásait tanulmányozta 16 alvásparaméterre Dark Agouti patkányokban [158]. Hét nappal az MDMA kezelés után a REM

latenciában, és az alvás folyamatosságában csökkenés volt kimutatható. Három héttel az MDMA kezelés után az MDMA kezelt csoportban kevesebb volt a felszínes alvás mennyisége a passzív fázisban, emellett a REM alvás mennyisége csökkent és latenciája nőtt [158]. Fél évvel a 15 mg/kg MDMA kezelés után azonban már egyik paraméterben sem találtak munkatársaim változást [158]. Az 5-HT ligandokkal végzett vizsgálataim azonban azt mutatják, hogy ebben az időpontban az 5-HT receptorok funkciói még sérültek. Az itt leírt vizsgálatokkal párhuzamosan 15 mg/kg MDMA kezelés után fél évvel munkacsoportunkból Kirilly Eszter szignifikáns csökkenést talált az alvás-ébrenlét szabályozásában részt vevő agyterületek szerotonerg rostjainak immunhisztokémiai jelölésekor a tuberomamilláris magban, hím Dark Agouti patkányokban, mely eredményeket közösen publikáltuk (2008). Mivel az említett agyterület bizonyítottan szerepet játszik az alvás-ébrenlét ciklusának szabályozásában, ezért feltételezhető, hogy az itt található 5-HT innerváció változásai jelennek meg az általunk tapasztalt fiziológiai változásokban. Az alvásnak és az ébrenlétnek a szabályozásában a mai tudásunk szerint részt vevő többi agyterületen fél évvel 15 mg/kg dózisú MDMA kezelés után nem találtunk változást a szerotonerg rendszer általunk vizsgált paramétereiben (11. táblázat 93. oldal).

A szelektív 5-HT₃ agonista, mCPBG hatásai az alvás-ébrenlét ciklusára általánoságban nem változott meg az MDMA előkezelés után fél évvel, a felszínes alvásra gyakorolt hatása azonban gyengült. Ez a jelenség összefüggésben lehet azzal a megállapításunkkal, hogy az MDMA a felszínes alvás átlagát (mező) csökkentette a kontroll állatokban (9. táblázat). Ebben szerepet játszhat a 5-HT₃ receptorok funkcióvesztése is, mert csökkent működésük okozhatja a felszínes alvás mennyiségének csökkenését, mivel aktivációjuk úgy tűnik, hogy növeli a felszínes alvás mennyiségét (27. ábra).

AGYTERÜLET	SERT immunhisztokémia	SERT mRNS	TRP-OH	[3H]-paroxetine kötés	BDNF
KÉREG	-	-	-	-	-
frontális	n.s.	-	n.s.	-	-
piriform	n.s.	-	n.s.	-	-
parietális	-	-	n.s. (↓trend)	n.s.	n.s.
cinguláris	n.s.	-	n.s.	-	-
temporális	-	-	n.s.	-	-
szomatoszenzoros	n.s.	-	-	-	-
szomatomotoros	n.s.	-	-	-	-
HIPPOKAMPUSZ	n.s.	-	↓	-	-
CA1	↓ (n.s.)	-	↓	↓	n.s.
CA2	↓	-	-	-	-
CA3	↓	-	-	-	-
gyrus dentatus	n.s.	-	-	-	-
TALAMUSZ	n.s.	-	↓	-	-
HIPOTALAMUSZ					-
laterális hipotalamusz	n.s.	-	-	-	-
n. preopticus posteroventralis	n.s.	-	-	-	-
n. hypothalamicus posterior	↓	-	-	-	-
n. paraventricularis	n.s.	-	-	-	-
n. suprachiasmaticus	n.s.	-	-	-	-
tuberomamilláris mag	↓	-	-	-	-
ventrolaterális preoptikus area	n.s.	-	-	-	-
n. suprachiasmaticus	n.s (↓trend)	-	-	-	-
STRIATUM					-
caudato-putamen	↓	-	n.s. (↓trend)	-	-
dorzomediális striatum	n.s.	-	-	-	-
ventrolaterális striatum	↓	-	-	-	-
globus pallidus	n.s.	-	-	-	-
substantia nigra	n.s (↓trend)	-	-	-	-
AGYTÖRZS					-
n. peripeduncularis tegmentalis	n.s.	-	-	-	-
ventrolaterális rész	n.s.	-	-	-	-
dorzomediális rész	n.s.	-	-	-	-
mediális rész	n.s.	-	-	-	-
n. tegmentalis pedunculopontinus	n.s.	-	-	-	-
n. raphé dorsalis	n.s.	n.s.	-	-	-
n. raphé medialis	n.s.	n.s.	-	-	-
<i>hivatkozás</i>	[158]	[158]	[153, 154]	[159, 239]	[239]

11. táblázat Szerotonerg rendszer paramétereit hat hónappal 15 mg/kg (i.p.) MDMA kezelés után hím Dark Agouti patkányban laboratóriumunkban végzett vizsgálatok alapján. -: nincs adat; ns: nincs szignifikáns változás, ↓: csökkenés, SERT: serotonin transzporter, TRP-OH: triptofán-hidroxiláz immunhisztokémia, BDNF: brain-derived neurotrophic factor (agyi növekedési faktor)

6.4 A szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253, a szelektív 5-HT₂ receptor agonista DOI és a szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG hatásai a motoros aktivitásra MDMA kezelés után

15 mg/kg MDMA kezelés után fél évvel a szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista, CP-94,253 kiváltotta aktív ébrenlét-növekedés elmaradt a droggal előkezelt patkányokban (11. ábra). A ligand hatásának hiányát a Cosinor analízis is megerősítette: az MDMA előkezelt állatokban az aktív ébrenlét diurnális ritmusa megtartott volt ($p < 0,05$) (9. táblázat). A fél évvel korábbi MDMA előkezelés hasonló hatást okozott az 5-HT₂ és 5-HT₃ receptor agonisták esetében is: az MDMA kezelt csoportokban a receptorok aktivációjának hatása az aktív ébrenlétre csökkent illetve elmaradt (16. és 18. ábra). Kijelenthető tehát, hogy az MDMA előkezelés megváltoztatta a szóban forgó receptorok működését a motoros aktivitás szabályozásában.

Laboratóriumunkban több kísérlet történt, ami a dolgozatban megegyező körülmények és MDMA dózis (15 mg/kg i.p.) mellett próbálta felderíteni az MDMA okozta szerotonerg neuronkárosodás funkcionális következményeit Dark Agouti patkánytörzsben. Az általam talált adatokkal egybecsengő módon, az MDMA kezelés ébrenlétet és motoros aktivitást fokozó hatásának csökkenéséről számolt be 3 héttel 15 mg/kg MDMA kezelés után Balogh Briggitta 2004-ben [151]. Andó Rómeó 2006-ban publikált vizsgálatai megnövekedett agresszivitásról számoltak be 3 héttel az MDMA kezelés után, ugyanakkor az MDMA-ra adott válasz nem változott a szorongást modellező szociális interakció teszt legtöbb paraméterében [75]. Ugyanebben a patkánytörzsben és ugyanilyen MDMA dózis után hat hónappal az SSRI fluoxetin szorongásfokozó hatása elmaradt [159]. Ezzel párhuzamosan a két SSRI, a fluoxetin és citalopram hatására bekövetkező lokális glükóz-felhasználás csökkenéséről is beszámoltak munkatársaim MDMA után [159].

Az 5-HT_{1B} receptorok funkcionális változásáról MDMA kezelés után kevés adat. Kirilly Eszter a szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CGS-12066 és CP-94,253 kezelés megváltozott hatásait írta le szociális interakció teszten 3 héttel 15 mg/kg MDMA kezelés után szintén Dark Agouti patkányban [43].

Az 5-HT₂ receptorok aktivációja az MDMA előkezelést nem kapott, kontroll állatokban az aktív ébrenlét növekedését okozta, míg ez a növekedés szintén elmaradt az MDMA kezelt állatokban (16. ábra). Az általam leírtakkal megegyező körülmények között kezelt hím Dark Agouti patkányokban 15 mg/kg MDMA kezelés után fél évvel az 5-HT_{2C} receptor iránt preferenciát mutató, nem altípus-szelektív 5-HT₂ agonista mCPP szorongásfokozó hatása nem változott szociális interakció teszten, ami azt jelentheti, hogy nem minden 5-HT₂ funkció károsodott egyformán [75]. Míg Biezonski és mtsai. (2008) 7 nappal az MDMA kezelés után a DOI hatására kialakuló sztereotíp mozgás növekedését találták, addig Bull és mtsai. (2004) 57 nappal neurotoxikus dózisu MDMA kezelés után a DOI csökkent hatását találták a sztereotíp mozgásmintázatra [240, 241]. Úgy tűnik tehát, hogy a kezdeti érzékenyedés után az 5-HT neurotoxicitás kialakulásával a DOI hatása csökken, és ez a hatás adataink szerint akár fél évig is fennmaradhat. Egy másik vizsgálatban megnövekedett lokális glükózfelhasználást találtak DOI kezelés hatására a n. accumbens területén 55 nappal MDMA kezelés után [242], ami szintén az 5-HT₂ receptorok megváltozott funkciójára utalhat.

Nehéz megmondani, hogy az MDMA előkezelés mely agyterületeken és hogyan befolyásolja a szóban forgó receptorok működését a mozgás szabályozásában. Míg az MDMA kezelés után 3-7 nappal a legtöbb agyterületen csökkenést mutatott ki laboratóriumunk a SERT és a triptofán-hidroxiláz denzitásában, hat hónappal a kezelés után már csak néhány agyterületen volt különbség a kontrollhoz képest, mint a talamusz, hipotalamusz, hippocampusz és dorzális striatum (caudatus-putamen) bizonyos részei (11. táblázat 93 oldal).

Az egyik lehetséges feltételezés szerint az általunk tapasztalt változások háttérében a caudatus-putamenben még ebben az időpontban jelenlévő változások állhatnak (12. táblázat). Kirilly Eszter által végzett, és saját eredményeimmel közösen publikált vizsgálatok szerint (2008), az ugyanezzel a MDMA dózissal kezelt, és megegyező körülmények között tartott hím Dark Agouti patkányokban szignifikáns csökkenés található a szerotonin transzporter immunoreaktív rostok számában a

caudatus-putamen területén. Emellett nem szignifikáns, de jelentős csökkenést talált munkacsoportunk a triptofán-hidroxiláz mennyiségében is [159]. Mivel a striatopallidális pályán bizonyítottnak tekinthető az 5-HT_{1B} receptorok szerepe (2.3.4. fejezet), eredményeink az itt található 5-HT neurotranszmisszió zavarát valószínűsítik, és ennek következménye lehet, hogy az 5-HT_{1B} receptorok szelektív aktivációjának motoros aktivitást serkentő hatása elmaradt fél évvel a neurotoxikus MDMA dózis alkalmazása után. Noha az 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok szerepe a dorzális striatum működésében ma még kevésbé világos, ezen receptorok esetében szintén felmerül, hogy az általunk tapasztalt megváltozott viselkedésük az MDMA kezelés után szintén a dorzális striatum megváltozott szerotonerg neurotranszmissziójának következménye (9. ábra).

Az 5-HT₂ agonista DOI hiperlokomotor hatását a ma elérhető adatok alapján úgy tűnik, hogy főként az 5-HT_{2A} receptorok aktivációja közvetíti a mezolimbikus és mezokortikális dopaminfelszabadulás serkentésén keresztül [64, 86]. Ehhez hasonlóan, az 5-HT₃ receptorok mozgásra való hatásának hátterében valószínűleg a mezolimbikus pályarendszer dopamin felszabadulása játszik szerepet a szubthalamikus mag mellett [105], ezért feltételezhető, hogy ezen agyterületek 5-HT neurotranszmissziója szenvedett hosszútávú változásokat. Munkacsoportunk adatai szerint a n. subthalamikus területén 6 hónappal 15 mg/kg MDMA után már nincs szignifikáns elváltozás az 5-HT rendszer paramétereiben (11. táblázat 93. oldal). Noha a laboratóriumunkban a szerotonerg rendszer paramétereit a dolgozatban leírtaknak megegyező körülmények között végzett vizsgálatokban nincs adat a ventrális striátum területéről 6 hónappal az MDMA kezelés után (a táblázatban szereplő ventrolaterális striatum nem n. accumbens-t jelöli, hanem a caudatus-putamen „farkát”), 3 héttel azonos dózisú MDMA kezelés után csökkent lokális glükózfelhasználást talált kollégánk a n. accumbens és az amygdala területén [75].

Az irodalomban számos adat található arról, hogy az MDMA a n. accumbens területén hosszútávú változásokat okoz az 5-HT neurotranszmisszióban. Neurotoxikus dózisú MDMA kezelés után csökkent 5-HT és 5-HIAA szintet írtak le a n. accumbens területén hím Sprague-Dawley patkányban 4 héttel az MDMA kezelés után [186]. Ugyanebben a cikkben, valószínűleg a szerotonerg rendszer megváltozásának következményeként fellépő növekedést találtak ugyanezen agyterületen a noradrenalin

mennyiségében, csökkent dopaminszint mellett [186]. Fletcher és mtsai (2001) szintén csökkent 5-HT és 5-HIAA szintet találtak a n. accumben területén MDMA kezelés után 7-10 nappal patkányban [243]. Az MDMA okozta szerotonerg neurotoxicitásnak a mezolimbikus dopaminrendszerre kifejtett hosszútávú hatását támasztja alá egy másik vizsgálat, mely a DA és az 5-HT szint csökkenéséről számol be n. accumbens shell régiójában 17 nappal MDMA kezelés után [244]. Ball és munkatársainak 2009-es cikkében pedig a n. accumbensnek mind a shell, mind pedig a core régiójában a neuronális dendrithálózatnak átépülését írták le MDMA kezelés után 4 héttel [245]. Természetesen más agyterületek is felmerülhetnek, ahol az MDMA hatására megváltozhatott az 5-HT₃ és 5-HT₂ receptorok szerepe a mozgás szabályozásában, ahogy az a 9. ábrán látható, ennek eldöntésére azonban további vizsgálatok szükségeltetnek.

Kézenfekvőnek látszik, hogy az általunk tapasztalt változások háttérében a mozgást gátló 5-HT receptorok up-regulációját feltételezzük. Ennek a feltételezésnek ellentmond az a tény, hogy az 5-HT_{1B} receptorok számának csökkenését találták a globus pallidusz területén a szerotonin transzporter immunoreaktív rostok számának csökkenése mellett, MDMA neurotoxikus dózisát követően 3 hónappal, hím Wistar patkányban [189]. Így a hagyományos nézet a neurotranszmitter mennyiségének változása, és a receptor up- és down-reguláció összefüggése között ebben az esetben úgy tűnik, hogy nem alkalmazható, mivel az itt elhelyezkedő 5-HT_{1B} receptorokat főleg posztzinaptikusnak gondolják [40]. Emellett a hippokampusz szintén szerepet játszik a mozgás szervezésében [246], és az itt található 5-HT_{1B} receptorok aktivációja szintén a mozgás csökkenését eredményezi, bizonyos tesztek szerint szorongásfokozó hatással együtt [24]. Mivel a hippokampuszba irányuló 5-HT rostok száma, és/vagy az itt található 5-HT mennyisége csökkent marad még fél évvel az MDMA kezelés után is [158], így az is lehet, hogy az itt található 5-HT_{1B} receptorok up-regulációja okozza a CP-94,253 hatásának elmaradását. Megemlítendő, hogy SERT hiányos egerekben az 5-HT_{1A/1B} receptor agonista RU 24969 csökkent hiperlokomotor hatását találták egybecsengően a mi eredményeinkkel [247].

Akárcsak az 5-HT_{1B} receptorok esetében, az 5-HT_c és 5-HT₃ receptor agonista esetében is felmerülhet a kérdés, hogyan találhattunk csökkent funkciót MDMA után, ha a csökkent 5-HT mennyiség következményeként a klasszikus modell szerint up-

regulációnak, és ezáltal a fokozott motoros válasznak kellene bekövetkeznie. Erre a kérdésre több válasz lehetséges. Elsősorban úgy tűnik, hogy a csökkent szerotonin mennyiség nem feltétlenül vezet up-regulációhoz, hanem előfordulhat a receptorszám csökkenése is, mint ahogy ezt le is írták a kizárólagosan postszinaptikus 5-HT_{2A/2C} receptorok esetében 3 hónappal a neurotoxikus dózisú MDMA kezelés után a striatum és a hippokampusz területén [189]. Ez a receptorszám csökkenés az 5-HT mennyiségének csökkenésével járt együtt az adott agyterületen [189]. Ezzel egybecsengően alacsonyabb 5-HT_{2A} receptor denzitást írtak le a striatum és a kéreg területén SERT knock-out egéretörzsben, ami együttjár a DOI-ra adott sztereotíp mozgás csökkenésével [247]. Ráadásul az MDMA okozta szerotonerg károsodást követő regeneráció nem egyenletes akár egy-egy agyterületen belül sem, és úgy tűnik, hogy az újonnan kialakult innerváció minőségileg más (egyes területeken jóval dúsabb axonarborizációval), mint a kezelés előtt [17]. Nem tudhatjuk azt sem, hogy más neurotranszmitter rendszerek hogyan változnak az MDMA hatására kialakuló neurotoxicitáskor, és ez a változás milyen a regeneráció során. Ugyanakkor egyes adatok szerint az 5-HT₁, 5-HT₃ és 5-HT_{2C} receptorok aktivációja szorongásfokozó hatású [233, 234], ezért az anxiogén receptorok up-regulációja szintén okozhatja a három szóbanforgó agonista motoros aktivitást előmozdító hatásának hiányát. Számos MDMA dózis után találtak magasabb anxiogenitást különböző tesztekkel állatkísérletekben [17, 248-252], és a szorongás egy gyakran tapasztalt hosszútávú következménye az MDMA fogyasztásnak emberben is [253]. Az 5-HT_{2C} receptor ilyenén változásának lehetőségét ugyanakkor megkérdőjelezi Andó Rómeó 2010-es közleménye, mely szerint az 5-HT_{2C} receptorok funkciói nem változtak a szorongás szabályozásában fél évvel 15 mg/kg MDMA után [159].

A közelmúltban megjelent két, ecstasy-fogyasztókkal végzett vizsgálat alátámasztani látszik azt, hogy az MDMA hosszútávú hatással bír a motóriumra. Karageorgiou és mtsai. 2009-es ecstasy-fogyasztókkal végzett motoros vizsgálatában fMRI-vel nagyobb aktivációt mutatott ki a szuplementer motoros areában, míg a putamen, pallidum, talamusz és a post-, és precentrális kéreg aktivációja szignifikáns korrelációt mutatott az elfogyasztott ecstasy mennyiségével [254]. Bousman és munkatársainak 2010-ben megjelent publikációjukban pedig leírták, hogy az MDMA-

fogyasztók több hibát vétenek az alkalmazott neuropszichológiai teszt motoros működést vizsgáló részében [255].

Az 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok általunk tapasztalt MDMA kezelést követő hosszútávú funkcióvesztése összefüggésben állhat az MDMA-ra kialakuló toleranciával is. Az MDMA-ra adott hiperlokomotor válaszban kiemelt szerepet játszanak az 5-HT_{1B} receptorok (lásd 2.3.4 fejezet). Az 5-HT₂ (lásd 2.4 fejezet), és az 5-HT₃ (lásd 2.7.4 fejezet) receptorok szerepe a pszichostimulánsok okozta mozgásnövekedésben színén alátámasztottnak látszik, ezért okkal feltételezhető, hogy a számos esetben leírt, ecstasy-val szembeni tolerancia pathomechanizmusában is szerepet játszik e három receptor funkciójának hosszútávú károsodása.

Adataink alapján annak is felmerül az esélye, hogy az általunk vizsgált receptorokon ható gyógyszerek hatása megváltozhat, illetve gyengülhet ecstasy fogyasztókban. Ezek közé tartoznak például a széles körben alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel gátlók, amelyek hatásmechanizmusában bizonyított az 5-HT_{1B} receptorok szerepe [40]. Felmerülhet emellett az 5-HT₃ receptorokon ható antiemetikumok hatásának csökkenése is, illetve az 5-HT₂-es receptorokon ható atípusos antipszichotikumok hatásának megváltozása is. Adataink alapján kijelenthető, hogy az ecstasy fogyasztása képes hosszútávú keresztoleranciát kialakítani hallucinogénekkal, ami annak veszélyét veti föl, hogy az MDMA fogyasztása más, esetlegesen veszélyesebb drogok dózisének emeléséhez vezet.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

1, Megfigyeléseink alapján levonható az a következtetés, hogy az 5-HT₂ agonista DOI hatásai közül a felszínes alvást csökkentő hatásban szerepet játszhat az 5-HT_{2C} receptorok aktivációja. Az 5-HT_{2C} receptorok aktivációjának a többi alvásfázisra kifejtett hatása ellentétes a DOI hatásaival, így a DOI ezen hatásai valószínűleg nem az 5-HT_{2C} receptorokon keresztül valósulnak meg.

2, Adataink alapján úgy tűnik, hogy az MDMA képes hosszútávú kereszttolerancia létrehozására más hallucinogénekkal, és ez felveti annak lehetőségét, hogy az ecstasy fogyasztás együttjárhat más, veszélyesebb kábítószeres dózisének emelésével.

3, Állatkísérletes adataink alapján felvetődik annak lehetősége, hogy az 5-HT_{1B}, 5-HT₂, és 5-HT₃ receptorok hosszútávú funkcionális változásai szerepet játszanak az ecstasy iránti tolerancia kialakulásában. Emellett adataink felhívják a figyelmet az ecstasy-fogyasztás hosszútávú veszélyeire, és arra, hogy az ecstasy-fogyasztás károsodást okozhat a mozgás és az alvás szervezésében résztvevő agyterületek működésében.

4, Adataink alapján felvetődik annak lehetősége, hogy az általunk vizsgált receptorokat célzó gyógyszerek hatása megváltozhat ecstasy fogyasztókban, és más receptorokon ható szerek használatára buzdíthat.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az amfetaminszármazék ecstasy (3,4-metilén-dioxi-metamfetamin, MDMA) a fejlett országokban nagy népszerűségnek örvend. Az MDMA hosszútávú, hónapokig vagy akár évekig tartó, a szerotonerg rendszert károsító hatásait jól ismerjük, következményei a szerotonin receptorok működésére azonban még felderítésre várnak.

Kísérleteinkkel az volt a célunk, hogy felderítsük egyszeri, más vizsgálatokban neurotoxikusnak bizonyult MDMA dózis (15 mg/kg, i.p.) okoz-e hosszútávú, 180 nap után is mérhető elváltozásokat az alvás-ébrenlét és a mozgás szabályozásában bizonyítottan szerepet játszó 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok funkcióiban. Kísérleteinkben az MDMA-t örökletesen lassabban metabolizáló és emiatt a káros hatásoknak jobban kitett emberpopuláció állatmodelljét, Dark Agouti patkánytörzset használtunk. A kísérletek során szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista, CP-94,253 (5 mg/kg, i.p.); szelektív 5-HT_{2A/2B/2C} receptor agonista, DOI (0,2 mg/kg, i.p.) és szelektív 5-HT₃ receptor agonista, mCPBG (1 mg/kg i.p.) kezelés hatásait hasonlítottuk össze az alvás-ébrenlét ciklusára és a motoros aktivitásra MDMA-előkezelt (15 mg/kg, i.p.) vagy fiziológiás sóoldattal előkezelt hím Dark Agouti patkányokban az előkezelés után fél évvel. Ezenkívül az 5-HT₂ receptoroknak a vigilancia és mozgás szabályozásában betöltött szerepét értelmezendő, a szelektív 5-HT_{2C} antagonistá, SB-242084 (0,1; 0,3; 1 mg/kg, i.p.) hatásait is megvizsgáltuk az említett paraméterekre.

Az 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253 fokozta az passzív ébrenlétet és növelte az aktív ébrenlét mennyiségét, vagyis az ébrenlétben belül a mozgással töltött időt. A kezelés gátolta a paradox alvást és a mélyalvást az akut kezelés előtt fél évvel fiziológiás sóoldatot kapott, kontroll csoportban. Ezzel párhuzamosan a CP-94,253 megváltoztatta a vizsgált vigilancia-stádiumok diurnális ritmusának paramétereit: az ébrenlét stádiumait korábbra hozta, míg az alvás stádiumait későbbre tolta.

Az 5-HT_{1B} agonista CP-94,253 hatásai nagy általánosságban megmaradtak fél évvel az MDMA kezelés után, azonban az 5-HT_{1B} receptor agonista hatása a mozgásra elmaradt.

Az 5-HT₂ agonista DOI serkentette a passzív és aktív ébrenlét mennyiségét, és megváltoztatta ritmusukat. A kezelés gátolta a felszínes alvást, a mélyalvást és paradox alvást hím Dark Agouti patkányokban, és megváltoztatta ezen alvásfázisok diurnális

ritmusát: a passzív stádiumok maximumértékét későbbre tolt. Az 5-HT₂ agonista DOI hatása az aktív ébrenlétre csökkent fél évvel az MDMA kezelés után, és hatásai a mélyalvásra és a paradox alvásra kismértékben, de statisztikailag szignifikánsan megváltoztak.

Az 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 1 mg/kg-os dózisa serkentette az ébrenléletet és csökkentette a mélyalvásban töltött időt, ugyanakkor növelte a felszínes alvásban töltött időt. Eredményeink alapján levonható az a következtetés, hogy míg az 5-HT₂ agonista DOI hatásai közül a felszínes alvást csökkentő hatásban az 5-HT_{2C} receptorok aktivációjuk szerepet játszik, a többi vigilanciafázisra való hatás bizonyosan nem az 5-HT_{2C} receptorok számlájára írható.

Az 5-HT₃ agonista mCPBG dózisban fokozta az ébrenléletet és a motoros aktivitást, és csökkentette a felszínes alvás mennyiségét a kezelést követő második órában. Az 5-HT₃ agonista, mCPBG hatása a mozgásra fél évvel az MDMA kezelés után elmaradt, a felszínes alvásra kifejtett hatása pedig csökkent.

Eredményeink bizonyítják, hogy egyszeri, 15 mg/kg-os intraperitoneális MDMA kezelés fél év múltán is mérhető változásokat okoz az 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} és 5-HT₃ receptorok funkcióiban hím Dark Agouti patkányokban, amikor a szerotonin anyagcsere már a legtöbb agyterületen normalizálódott. Vizsgálataink felvetik annak a lehetőségét, hogy az ecstasy fogyasztása hosszútávú elváltozásokat okoz a mozgás és az alvás szabályozásában résztvevő receptorok működésében és az ecstasy fogyasztásának veszélyeire hívják fel a figyelmet.

9. SUMMARY

The recreational drug „ecstasy” (3,4-Methylenedioxymethamphetamine, MDMA) belongs to the popular group of the amphetamine derivatives, and has become second in popularity to cannabis in Hungary. Although the long-term effects of MDMA on serotonergic system is well known, the consequences on the functions of serotonin receptors are still remained to be elucidated.

Aim of our study was to reveal whether a single dose of MDMA (15 mg/kg, i.p.) is able to cause long-term effects on the serotonergic control of the vigilance and movement by 5-HT_{1B}, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors 6 months after MDMA pre-treatment. Male Dark Agouti rats, the model organisms of the human population of „MDMA poor metabolisers” were treated intraperitoneally with the selective 5-HT_{1B} agonist 3-(1,2,5,6-tetrahydro-4-pyridyl)-5-propoxy pyrrolo[3,2-b]pyridine (CP-94,253), or the 5-HT_{2A/2B/2C} agonist 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI), or the selective 5-HT₃ agonist m-chlorophenylbiguanide (mCPBG) 6 months after MDMA pretreatment. 24 hour-long polysomnographic recordings and motor activity measurements were performed after the acute treatment. In addition, the effects of the selective 5-HT_{2C} antagonist 6-chloro-5-methyl-*N*-{6-[(2-methylpyridin-3-yl)oxy]pyridin-3-yl}indoline-1-carboxamide (SB-242084) were studied in doses of 0,1-1 mg/kg (i.p.) on the vigilance and motor activity.

The selective 5-HT_{1B} agonist, CP-94,253 increased active and passive wake, and decreased the time spent in light slow-wave sleep, deep slow-wave sleep, and paradoxical sleep in control rats. Moreover, the 5-HT_{1B} agonist treatment altered the parameters of the diurnal rhythm: shifted the timing of the passive vigilance states to a later time point, and advanced the wakefulness to earlier time. Generally, the effects of CP-94,253 were unaltered in MDMA pretreated rats, the only exception was the active wake, where the MDMA pretreatment abolished the effect of the selective 5-HT_{1B} agonist.

The selective 5-HT₂ agonist DOI increased active and passive wake, and decreased the time spent in sleep stages. In addition, diurnal rhythms of the analysed vigilance states were also altered. The effect of DOI on active wake decreased in rats pretreated with MDMA compared to control animals. Moreover, the MDMA pre-

treatment 6 months earlier caused slight, but significant alterations on the effect of DOI in deep slow wave sleep an paradoxical sleep.

The selective 5-HT_{2C} antagonist SB-242084 increased wakefulness and light slow wave sleep, and decreased the time spent in deep slow wave sleep in the dose of 1 mg/kg. Based on our data, we can suggest that activation of 5-HT_{2C} receptors contributes to the effect of the non-subtype selective 5-HT_{2A/2B/2C} agonist DOI on light slow-wave sleep in contrasts to effects of DOI on other vigilance states.

The selective 5-HT₃ agonist mCPBG (1 mg/kg, i.p.) increased the time spent in active wake, and decreased light slow-wave sleep. The effect of mCPBG on active wake was absent in the rats pretreated with MDMA 6 months earlier.

Our results give evidence that a single dose of MDMA is able to cause long-term alterations in the 5-HT_{1B}, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor functions in the control of sleep-wake cycle and movement, and suggest a danger of long-term functional alterations in human ecstasy users.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kábítószer-függőség Európai Megfigyelőközpontja, Éves jelentés, 2008: Kábítószer-probléma Európában. 2008, Az Európai Közösségek Hivatalos Kiadványainak Hivatala, 2008: Luxembourg.
2. Nichols, D.E., *Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens.* J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 305-13.
3. Vollenweider, F.X., A. Gamma, M. Liechti, and T. Huber, *Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers.* Neuropsychopharmacology, 1998. **19**(4): p. 241-51.
4. Cami, J., M. Farre, M. Mas, P.N. Roset, S. Poudevida, A. Mas, L. San, and R. de la Torre, *Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects.* J Clin Psychopharmacol, 2000. **20**(4): p. 455-66.
5. Liechti, M.E., A. Gamma, and F.X. Vollenweider, *Gender differences in the subjective effects of MDMA.* Psychopharmacology (Berl), 2001. **154**(2): p. 161-8.
6. Tancer, M. and C.E. Johanson, *Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP.* Drug Alcohol Depend, 2003. **72**(1): p. 33-44.
7. Bagdy, G., *Amit az ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknak, tanároknak, partizóknak.* 2006, Budapest: Akadémiai Kiadó.
8. Shulgin, A.T., *The background and chemistry of MDMA.* J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 291-304.
9. Downing, J., *The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers.* J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 335-40.
10. Greer, G. and R. Tolbert, *Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting.* J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 319-27.
11. Grinspoon, L. and J.B. Bakalar, *Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process?* Am J Psychother, 1986. **40**(3): p. 393-404.

12. Ricaurte, G., G. Bryan, L. Strauss, L. Seiden, and C. Schuster, *Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals*. Science, 1985. **229**(4717): p. 986-8.
13. Schmidt, C.J., L. Wu, and W. Lovenberg, *Methylenedioxymethamphetamine: a potentially neurotoxic amphetamine analogue*. Eur J Pharmacol, 1986. **124**(1-2): p. 175-8.
14. Stone, D.M., D.C. Stahl, G.R. Hanson, and J.W. Gibb, *The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain*. Eur J Pharmacol, 1986. **128**(1-2): p. 41-8.
15. Parrott, A.C., *Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(8): p. 557-577.
16. Csesztregi Tamás, Csohán Ágnes, Daróczy Rita, Elekes Zsuzsanna, Horváth Gergely Csaba, Horváth Mónika Csilla, Koós Tamás, Kun Gábor, Nádas Eszter, Porkoláb János, Paksi Borbála, Ritter Ildikó, Rácz József, Sógorka Ildikó, Tarján Anna, Varga Orsolya, 2008-es ÉVES JELENTÉS az EMCDDA számára. 2008, Nemzeti Drog Fókuszpont.
17. Green, A.R., A.O. Mehan, J.M. Elliott, E. O'Shea, and M.I. Colado, *The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy")*. Pharmacol Rev, 2003. **55**(3): p. 463-508.
18. Lyles, J. and J.L. Cadet, *Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms*. Brain Res Brain Res Rev, 2003. **42**(2): p. 155-68.
19. Sarkar, S. and L. Schmued, *Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview*. Curr Pharm Biotechnol, 2010. **11**(5): p. 460-9.
20. Rapport, M.M., A.A. Green, and I.H. Page, *Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization*. J Biol Chem, 1948. **176**(3): p. 1243-51.
21. Barnes, N.M. and T. Sharp, *A review of central 5-HT receptors and their function*. Neuropharmacology, 1999. **38**(8): p. 1083-152.
22. H.G. Baumgarten, M.G., *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*. 1997, Berlin: Springer-Verlag.

23. Grodanovic, H.G.B.a.Z., *Anatomy of Central Serotonergic Projection system*, in *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS* H.G.B.a.M. Göthert, Editor. 1997, Springer-Verlag: Berlin.
24. Monti, J.M. and SpringerLink (Online service), *Serotonin and sleep molecular, functional and clinical aspects*. 2008, Birkhäuser: Basel ; Boston. p. xxviii, 621 p.
25. Saper, C.B., G. Cano, and T.E. Scammell, *Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep*. *J Comp Neurol*, 2005. **493**(1): p. 92-8.
26. Saper, C.B., J. Lu, T.C. Chou, and J. Gooley, *The hypothalamic integrator for circadian rhythms*. *Trends Neurosci*, 2005. **28**(3): p. 152-7.
27. Saper, C.B., T.E. Scammell, and J. Lu, *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. *Nature*, 2005. **437**(7063): p. 1257-63.
28. McCarley, R.W., *Neurobiology of REM and NREM sleep*. *Sleep Med*, 2007. **8**(4): p. 302-30.
29. Jones, B.E., *From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates*. *Trends Pharmacol Sci*, 2005. **26**(11): p. 578-86.
30. Basheer, R., R.E. Strecker, M.M. Thakkar, and R.W. McCarley, *Adenosine and sleep-wake regulation*. *Prog Neurobiol*, 2004. **73**(6): p. 379-96.
31. Mistlberger, R.E., *Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005. **49**(3): p. 429-54.
32. Yannielli, P. and M.E. Harrington, *Let there be "more" light: enhancement of light actions on the circadian system through non-photoc pathways*. *Prog Neurobiol*, 2004. **74**(1): p. 59-76.
33. Ursin, R., *Serotonin and sleep*. *Sleep Med Rev*, 2002. **6**(1): p. 55-69.
34. Benarroch, E.E., *Serotonergic modulation of basal ganglia circuits: complexity and therapeutic opportunities*. *Neurology*, 2009. **73**(11): p. 880-6.
35. Di Matteo, V., M. Pierucci, E. Esposito, G. Crescimanno, A. Benigno, and G. Di Giovanni, *Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders*. *Prog Brain Res*, 2008. **172**: p. 423-63.

36. Michelsen, K.A., J. Prickaerts, and H.W. Steinbusch, *The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease*. Prog Brain Res, 2008. **172**: p. 233-64.
37. Takakusaki, K., K. Saitoh, H. Harada, and M. Kashiwayanagi, *Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors*. Neurosci Res, 2004. **50**(2): p. 137-51.
38. Davis, K.L. and American College of Neuropsychopharmacology., *Neuropsychopharmacology : the fifth generation of progress : an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2002, Philadelphia ; London: Lippincott Williams & Wilkins. xxi, 2010 p., [24] p. of col. plates.
39. Bai, F., T. Yin, E.M. Johnstone, C. Su, G. Varga, S.P. Little, and D.L. Nelson, *Molecular cloning and pharmacological characterization of the guinea pig 5-HT1E receptor*. Eur J Pharmacol, 2004. **484**(2-3): p. 127-39.
40. Sari, Y., *Serotonin1B receptors: from protein to physiological function and behavior*. Neurosci Biobehav Rev, 2004. **28**(6): p. 565-82.
41. Grønli, C.M.P.a.J., *Involvement of the 5-HT1A and the 5-HT1B receptor in the regulation of sleep and waking*, in *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, S.R.P.-P. J.M. Monti, B. L. Jacobs and D. J. Nutt, Editor. 2008, Birkhäuser Verlag: Basel, Switzerland. p. 325-370.
42. Fink, K.B. and M. Gothert, *5-HT receptor regulation of neurotransmitter release*. Pharmacol Rev, 2007. **59**(4): p. 360-417.
43. Kirilly, E., A. Benko, L. Ferrington, R.D. Ando, P.A. Kelly, and G. Bagdy, *Acute and long-term effects of a single dose of MDMA on aggression in Dark Agouti rats*. Int J Neuropsychopharmacol, 2006. **9**(1): p. 63-76.
44. Boutrel, B., B. Franc, R. Hen, M. Hamon, and J. Adrien, *Key role of 5-HT1B receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT1B knockout mice*. J Neurosci, 1999. **19**(8): p. 3204-12.
45. Alex, K.D. and E.A. Pehek, *Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission*. Pharmacol Ther, 2007. **113**(2): p. 296-320.

46. Monti, J.M., H. Jantos, and P. Lagos, *Activation of serotonin 5-HT(1B) receptor in the dorsal raphe nucleus affects REM sleep in the rat*. Behav Brain Res, 2010. **206**(1): p. 8-16.
47. Bjorvatn, B. and R. Ursin, *Effects of the selective 5-HT1B agonist, CGS 12066B, on sleep/waking stages and EEG power spectrum in rats*. J Sleep Res, 1994. **3**(2): p. 97-105.
48. Monti, J.M., D. Monti, H. Jantos, and A. Ponzoni, *Effects of selective activation of the 5-HT1B receptor with CP-94,253 on sleep and wakefulness in the rat*. Neuropharmacology, 1995. **34**(12): p. 1647-51.
49. Bankson, M.G. and K.A. Cunningham, *Pharmacological studies of the acute effects of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine on locomotor activity: role of 5-HT(1B/1D) and 5-HT(2) receptors*. Neuropsychopharmacology, 2002. **26**(1): p. 40-52.
50. McCreary, A.C., M.G. Bankson, and K.A. Cunningham, *Pharmacological studies of the acute and chronic effects of (+)-3, 4-methylenedioxymethamphetamine on locomotor activity: role of 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B/1D) receptors*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(3): p. 965-73.
51. Callaway, C.W. and M.A. Geyer, *Tolerance and cross-tolerance to the activating effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and a 5-hydroxytryptamine1B agonist*. J Pharmacol Exp Ther, 1992. **263**(1): p. 318-26.
52. Compan, V., K. Scarce-Levie, C. Crosson, A. Daszuta, and R. Hen, *Enkephalin contributes to the locomotor stimulating effects of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine*. Eur J Neurosci, 2003. **18**(2): p. 383-90.
53. Bagdy, G., Kitka., T., *Effect of 5-HT2A/2B/2C receptor agonists and antagonists on sleep and waking in laboratory animals and humans, in Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, S.R.P.-P. J.M. Monti, B. L. Jacobs and D. J. Nutt, Editor. 2008, Birkhäuser Verlag: Switzerland. p. 386-414.
54. Leysen, J.E., *5-HT2 receptors*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004. **3**(1): p. 11-26.

55. NCBI GENE, *HTR2A 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A [Homo sapiens]* 2011, National Center for Biotechnology Information.
56. NCBI GENE, *Htr2a 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A [Rattus norvegicus]* 2011, National Center for Biotechnology Information.
57. Aloyo, V.J., K.A. Berg, U. Spampinato, W.P. Clarke, and J.A. Harvey, *Current status of inverse agonism at serotonin2A (5-HT2A) and 5-HT2C receptors*. *Pharmacol Ther*, 2009. **121**(2): p. 160-73.
58. Romano, A.G., J.L. Quinn, R. Liu, K.D. Dave, D. Schwab, G. Alexander, V.J. Aloyo, and J.A. Harvey, *Effect of serotonin depletion on 5-HT2A-mediated learning in the rabbit: evidence for constitutive activity of the 5-HT2A receptor in vivo*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006. **184**(2): p. 173-81.
59. Fantegrossi, W.E., K.S. Murnane, and C.J. Reissig, *The behavioral pharmacology of hallucinogens*. *Biochem Pharmacol*, 2008. **75**(1): p. 17-33.
60. Burnet, P.W., S.L. Eastwood, K. Lacey, and P.J. Harrison, *The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain*. *Brain Res*, 1995. **676**(1): p. 157-68.
61. Porras, G., V. Di Matteo, C. Fracasso, G. Lucas, P. De Deurwaerdere, S. Caccia, E. Esposito, and U. Spampinato, *5-HT2A and 5-HT2C/2B receptor subtypes modulate dopamine release induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum*. *Neuropsychopharmacology*, 2002. **26**(3): p. 311-24.
62. Gobert, A. and M.J. Millan, *Serotonin (5-HT)2A receptor activation enhances dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but not 5-HT, in the frontal cortex of freely-moving rats*. *Neuropharmacology*, 1999. **38**(2): p. 315-7.
63. Villalon, C.M. and D. Centurion, *Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2007. **376**(1-2): p. 45-63.
64. Auclair, A., C. Drouin, S. Cotecchia, J. Glowinski, and J.P. Tassin, *5-HT2A and alpha1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants*. *Eur J Neurosci*, 2004. **20**(11): p. 3073-84.

65. McMahon, L.R., M. Filip, and K.A. Cunningham, *Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors*. J Neurosci, 2001. **21**(19): p. 7781-7.
66. Fantegrossi, W.E., T. Godlewski, R.L. Karabenick, J.M. Stephens, T. Ullrich, K.C. Rice, and J.H. Woods, *Pharmacological characterization of the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and its enantiomers on lethality, core temperature, and locomotor activity in singly housed and crowded mice*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **166**(3): p. 202-11.
67. Martin, P., N. Waters, S. Waters, A. Carlsson, and M.L. Carlsson, *MK-801-induced hyperlocomotion: differential effects of M100907, SDZ PSD 958 and raclopride*. Eur J Pharmacol, 1997. **335**(2-3): p. 107-16.
68. Gleason, S.D. and H.E. Shannon, *Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice*. Psychopharmacology (Berl), 1997. **129**(1): p. 79-84.
69. Popa, D., C. Lena, V. Fabre, C. Prenat, J. Gingrich, P. Escourrou, M. Hamon, and J. Adrien, *Contribution of 5-HT₂ receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT_{2A} receptors*. J Neurosci, 2005. **25**(49): p. 11231-8.
70. Monti, J.M. and H. Jantos, *Effects of activation and blockade of 5-HT_{2A/2C} receptors in the dorsal raphe nucleus on sleep and waking in the rat*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006. **30**(7): p. 1189-95.
71. Tortella, F.C., E. Echevarria, R.H. Pastel, B. Cox, and T.P. Blackburn, *Suppressant effects of selective 5-HT₂ antagonists on rapid eye movement sleep in rats*. Brain Res, 1989. **485**(2): p. 294-300.
72. NCBI GENE, Htr2b 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B [Rattus norvegicus] 2011, National Center for Biotechnology Information.
73. NCBI GENE, HTR2B 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B [Homo sapiens] 2011, National Center for Biotechnology Information.
74. Bonhaus, D.W., C. Bach, A. DeSouza, F.H. Salazar, B.D. Matsuoka, P. Zuppan, H.W. Chan, and R.M. Eglen, *The pharmacology and distribution of human 5-*

- hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors.* Br J Pharmacol, 1995. **115**(4): p. 622-8.
75. Ando, R.D., A. Benko, L. Ferrington, E. Kirilly, P.A. Kelly, and G. Bagdy, *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. **50**(7): p. 884-96.
76. Kaumann, A.J. and F.O. Levy, *5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system.* Pharmacol Ther, 2006. **111**(3): p. 674-706.
77. Brea, J., J. Castro-Palomino, S. Yeste, E. Cubero, A. Parraga, E. Dominguez, and M.I. Loza, *Emerging opportunities and concerns for drug discovery at serotonin 5-HT_{2B} receptors.* Curr Top Med Chem, 2010. **10**(5): p. 493-503.
78. Monassier, L., M.A. Laplante, F. Jaffre, P. Bousquet, L. Maroteaux, and J. de Champlain, *Serotonin 5-HT_{2B} receptor blockade prevents reactive oxygen species-induced cardiac hypertrophy in mice.* Hypertension, 2008. **52**(2): p. 301-7.
79. Bassil, A.K., C.M. Taylor, V.J. Bolton, K.M. Gray, J.D. Brown, L. Cutler, S.G. Summerfield, G. Bruton, W.J. Winchester, K. Lee, and G.J. Sanger, *Inhibition of colonic motility and defecation by RS-127445 suggests an involvement of the 5-HT_{2B} receptor in rodent large bowel physiology.* Br J Pharmacol, 2009. **158**(1): p. 252-8.
80. Collet, C., C. Schiltz, V. Geoffroy, L. Maroteaux, J.M. Launay, and M.C. de Vernejoul, *The serotonin 5-HT_{2B} receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation.* FASEB J, 2008. **22**(2): p. 418-27.
81. Lin, S.Y., W.J. Chang, C.S. Lin, C.Y. Huang, H.F. Wang, and W.H. Sun, *Serotonin receptor 5-HT_{2B} mediates serotonin-induced mechanical hyperalgesia.* J Neurosci, 2011. **31**(4): p. 1410-8.
82. Kennett, G.A., F. Bright, B. Trail, G.S. Baxter, and T.P. Blackburn, *Effects of the 5-HT_{2B} receptor agonist, BW 723C86, on three rat models of anxiety.* Br J Pharmacol, 1996. **117**(7): p. 1443-8.
83. Kennett, G.A., K. Ainsworth, B. Trail, and T.P. Blackburn, *BW 723C86, a 5-HT_{2B} receptor agonist, causes hyperphagia and reduced grooming in rats.* Neuropharmacology, 1997. **36**(2): p. 233-9.

84. Lin, Z., D. Walther, X.Y. Yu, T. Drgon, and G.R. Uhl, *The human serotonin receptor 2B: coding region polymorphisms and association with vulnerability to illegal drug abuse*. Pharmacogenetics, 2004. **14**(12): p. 805-11.
85. Kantor, S., R. Jakus, B. Balogh, A. Benko, and G. Bagdy, *Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT_{2B} receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505*. Br J Pharmacol, 2004. **142**(8): p. 1332-42.
86. Auclair, F., J.P. Lund, and R. Dubuc, *Immunohistochemical distribution of tachykinins in the CNS of the lamprey *Petromyzon marinus**. J Comp Neurol, 2004. **479**(3): p. 328-46.
87. Doly, S., E. Valjent, V. Setola, J. Callebert, D. Herve, J.M. Launay, and L. Maroteaux, *Serotonin 5-HT_{2B} receptors are required for 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release in vivo and in vitro*. J Neurosci, 2008. **28**(11): p. 2933-40.
88. Dracheva, S., R. Lyddon, K. Barley, S.M. Marcus, Y.L. Hurd, and W.M. Byne, *Editing of serotonin 2C receptor mRNA in the prefrontal cortex characterizes high-novelty locomotor response behavioral trait*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(10): p. 2237-51.
89. Murray, K.C., A. Nakae, M.J. Stephens, M. Rank, J. D'Amico, P.J. Harvey, X. Li, R.L. Harris, E.W. Ballou, R. Anelli, C.J. Heckman, T. Mashimo, R. Vavrek, L. Sanelli, M.A. Gorassini, D.J. Bennett, and K. Fouad, *Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors*. Nat Med, 2010. **16**(6): p. 694-700.
90. Wood, M.D., *Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor antagonists in the treatment of anxiety disorders*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2003. **2**(6): p. 383-7.
91. Millan, M.J., *Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies*. Therapie, 2005. **60**(5): p. 441-60.
92. Bagdy, G., *Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses*. Behav Brain Res, 1996. **73**(1-2): p. 277-80.

93. Millan, M.J., A. Dekeyne, and A. Gobert, *Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo*. *Neuropharmacology*, 1998. **37**(7): p. 953-5.
94. Auclair, A.L., A. Cathala, F. Sarrazin, R. Depoortere, P.V. Piazza, A. Newman-Tancredi, and U. Spampinato, *The central serotonin 2B receptor: a new pharmacological target to modulate the mesoaccumbens dopaminergic pathway activity*. *J Neurochem*, 2010. **114**(5): p. 1323-32.
95. Marquis, K.L., A.L. Sabb, S.F. Logue, J.A. Brennan, M.J. Piesla, T.A. Comery, S.M. Grauer, C.R. Ashby, Jr., H.Q. Nguyen, L.A. Dawson, J.E. Barrett, G. Stack, H.Y. Meltzer, B.L. Harrison, and S. Rosenzweig-Lipson, *WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indole]: A novel 5-hydroxytryptamine 2C receptor-selective agonist with preclinical antipsychotic-like activity*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. **320**(1): p. 486-96.
96. Martin, J.R., M. Bos, F. Jenck, J. Moreau, V. Mutel, A.J. Sleight, J. Wichmann, J.S. Andrews, H.H. Berendsen, C.L. Broekkamp, G.S. Ruigt, C. Kohler, and A.M. Delft, *5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998. **286**(2): p. 913-24.
97. Smith, M.I., D.C. Piper, M.S. Duxon, and N. Upton, *Effect of SB-243213, a selective 5-HT(2C) receptor antagonist, on the rat sleep profile: a comparison to paroxetine*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002. **71**(4): p. 599-605.
98. Deurwaerdere Phillipe De , M.L.a.C.M.-F., *Physiological and Pathophysiological Apects of 5-HT_{2C} Receptors in Basal Ganglia*, in *5-HT_{2C} Receptors in the Pathophysiology of CNS Disease*, E.E. Giuseppe Di Giovanni, Vincenzo Di Matteo, Editor. 2010, Springer Verlag p. 351-382.
99. Fletcher, P.J., M. Tampakeras, J. Sinyard, A. Slassi, M. Isaac, and G.A. Higgins, *Characterizing the effects of 5-HT(2C) receptor ligands on motor activity and feeding behaviour in 5-HT(2C) receptor knockout mice*. *Neuropharmacology*, 2009. **57**(3): p. 259-67.
100. Hayes, D.J., T.M. Mosher, and A.J. Greenshaw, *Differential effects of 5-HT_{2C} receptor activation by WAY 161503 on nicotine-induced place conditioning and locomotor activity in rats*. *Behav Brain Res*, 2009. **197**(2): p. 323-30.

101. Bagdy, G., M. Graf, Z.E. Anheuer, E.A. Modos, and S. Kantor, *Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001. **4**(4): p. 399-408.
102. Kantor, S., Z.E. Anheuer, and G. Bagdy, *High social anxiety and low aggression in Fawn-Hooded rats*. *Physiol Behav*, 2000. **71**(5): p. 551-7.
103. Takahashi, H., Y. Takada, T. Urano, and A. Takada, *Dissociation of systemic and hippocampal modulation of rat locomotor activity by 5-HT(2C) receptors*. *Neurosci Res*, 2001. **40**(1): p. 97-103.
104. Luc Staner, C.G., Remy Luthringer and Nadine Noel, *Effect of the selective activation of serotonin 5-HT₃ receptors on sleep and waking*, in *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, S.R.P.-P. J.M. Monti, B.L. Jacobs and D.J. Nutt, Editor. 2008, Birkhäuser Verlag: Basel, Switzerland. p. 415-437.
105. Hagan, R.M., G.J. Kilpatrick, and M.B. Tyers, *Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1993. **112**(1 Suppl): p. S68-75.
106. Staner, L., T. Linker, M. Toussaint, P. Danjou, J.C. Roegel, R. Luthringer, G. Le Fur, and J.P. Macher, *Effects of the selective activation of 5-HT₃ receptors on sleep: a polysomnographic study in healthy volunteers*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001. **11**(4): p. 301-5.
107. Ponzoni, A., J.M. Monti, H. Jantos, H. Altier, and D. Monti, *Increased waking after intra-accumbens injection of m-chlorophenylbiguanide: prevention with serotonin or dopamine receptor antagonists*. *Eur J Pharmacol*, 1995. **278**(2): p. 111-5.
108. Monti, J.M., A. Ponzoni, H. Jantos, P. Lagos, R. Silveira, and P. Banchemo, *Effects of accumbens m-chlorophenylbiguanide microinjections on sleep and waking in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats*. *Eur J Pharmacol*, 1999. **364**(2-3): p. 89-98.

109. Monti, J.M. and H. Jantos, *Activation of the serotonin 5-HT₃ receptor in the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(4): p. 940-7.
110. Engleman, E.A., Z.A. Rodd, R.L. Bell, and J.M. Murphy, *The role of 5-HT₃ receptors in drug abuse and as a target for pharmacotherapy*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2008. **7**(5): p. 454-67.
111. Mazzola-Pomietto, P., C.S. Aulakh, and D.L. Murphy, *Temperature, food intake, and locomotor activity effects of a 5-HT₃ receptor agonist and two 5-HT₃ receptor antagonists in rats*. Psychopharmacology (Berl), 1995. **121**(4): p. 488-93.
112. Semenova, T.P. and M.K. Ticku, *Effects of 5-HT receptor antagonists on seizure susceptibility and locomotor activity in DBA/2 mice*. Brain Res, 1992. **588**(2): p. 229-36.
113. Higgins, G.A., N. Joharchi, and E.M. Sellers, *Behavioral effects of the 5-hydroxytryptamine₃ receptor agonists 1-phenylbiguanide and m-chlorophenylbiguanide in rats*. J Pharmacol Exp Ther, 1993. **264**(3): p. 1440-9.
114. Ponzoni, A., J.M. Monti, and H. Jantos, *The effects of selective activation of the 5-HT₃ receptor with m-chlorophenylbiguanide on sleep and wakefulness in the rat*. Eur J Pharmacol, 1993. **249**(3): p. 259-64.
115. Adrien, J., M.H. Tissier, L. Lanfumey, S. Haj-Dahmane, T. Jolas, B. Franc, and M. Hamon, *Central action of 5-HT₃ receptor ligands in the regulation of sleep-wakefulness and raphe neuronal activity in the rat*. Neuropharmacology, 1992. **31**(6): p. 519-29.
116. Belforte, J.E. and J.H. Pazo, *Turning behaviour induced by stimulation of the 5-HT receptors in the subthalamic nucleus*. Eur J Neurosci, 2004. **19**(2): p. 346-55.
117. Gillies, D.M., E.J. Mylecharane, and D.M. Jackson, *Effects of 5-HT₃ receptor-selective agents on locomotor activity in rats following injection into the nucleus accumbens and the ventral tegmental area*. Eur J Pharmacol, 1996. **303**(1-2): p. 1-12.
118. Costall, B., A.M. Domeney, R.J. Naylor, and M.B. Tyers, *Effects of the 5-HT₃ receptor antagonist, GR38032F, on raised dopaminergic activity in the*

- mesolimbic system of the rat and marmoset brain*. Br J Pharmacol, 1987. **92**(4): p. 881-94.
119. Gudelsky, G.A. and B.K. Yamamoto, *Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons*. Pharmacol Biochem Behav, 2008. **90**(2): p. 198-207.
120. Morton, J., *Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity*. Curr Opin Pharmacol, 2005. **5**(1): p. 79-86.
121. Cole, J.C. and H.R. Sumnall, *The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)*. Neurosci Biobehav Rev, 2003. **27**(3): p. 199-217.
122. Baumann, M.H., X. Wang, and R.B. Rothman, *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats: a reappraisal of past and present findings*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 407-24.
123. Shankaran, M. and G.A. Gudelsky, *Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin*. Pharmacol Biochem Behav, 1998. **61**(4): p. 361-6.
124. Harris, D.S., M. Baggott, J.H. Mendelson, J.E. Mendelson, and R.T. Jones, *Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **162**(4): p. 396-405.
125. Randall, S., C.E. Johanson, M. Tancer, and T. Roehrs, *Effects of acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine on sleep and daytime sleepiness in MDMA users: a preliminary study*. Sleep, 2009. **32**(11): p. 1513-9.
126. Dumont, G.J. and R.J. Verkes, *A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 176-87.
127. Kuypers, K.P., M. Wingen, N. Samyn, N. Limbert, and J.G. Ramaekers, *Acute effects of nocturnal doses of MDMA on measures of impulsivity and psychomotor performance throughout the night*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **192**(1): p. 111-9.

128. Liechti, M.E., M.A. Geyer, D. Hell, and F.X. Vollenweider, *Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin*. Neuropsychopharmacology, 2001. **24**(3): p. 240-52.
129. Liechti, M.E. and F.X. Vollenweider, *Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans*. Eur Neuropsychopharmacol, 2000. **10**(4): p. 289-95.
130. McCann, U.D., S.O. Slate, and G.A. Ricaurte, *Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'ecstasy')*. Drug Saf, 1996. **15**(2): p. 107-15.
131. Parrott, A.C. and J. Lasky, *Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance*. Psychopharmacology (Berl), 1998. **139**(3): p. 261-8.
132. Parrott, A.C., T. Buchanan, A.B. Scholey, T. Heffernan, J. Ling, and J. Rodgers, *Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users*. Hum Psychopharmacol, 2002. **17**(6): p. 309-12.
133. Parrott, A.C., *Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity*. Pharmacol Biochem Behav, 2002. **71**(4): p. 837-44.
134. Henry, J.A., K.J. Jeffreys, and S. Dawling, *Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. Lancet, 1992. **340**(8816): p. 384-7.
135. Schifano, F., *A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 242-8.
136. Parrott, A.C., *MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 147-63.
137. Kalant, H., *The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs*. CMAJ, 2001. **165**(7): p. 917-28.
138. Huxster, J.K., A. Pirona, and M.J. Morgan, *The sub-acute effects of recreational ecstasy (MDMA) use: a controlled study in humans*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 281-90.

139. Grahame-Smith, D.G., *Inhibitory effect of chlorpromazine on the syndrome of hyperactivity produced by L-tryptophan or 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor*. Br J Pharmacol, 1971. **43**(4): p. 856-64.
140. Spanos, L.J. and B.K. Yamamoto, *Acute and subchronic effects of methylenedioxymethamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat*. Pharmacol Biochem Behav, 1989. **32**(4): p. 835-40.
141. Colado, M.I., E. O'Shea, and A.R. Green, *Acute and long-term effects of MDMA on cerebral dopamine biochemistry and function*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 249-63.
142. Ferrington, L., E. Kirilly, D.E. McBean, H.J. Olverman, G. Bagdy, and P.A. Kelly, *Persistent cerebrovascular effects of MDMA and acute responses to the drug*. Eur J Neurosci, 2006. **24**(2): p. 509-19.
143. Selken, J. and D.E. Nichols, *Alpha1-adrenergic receptors mediate the locomotor response to systemic administration of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2007. **86**(4): p. 622-30.
144. Ball, K.T., D. Budreau, and G.V. Rebec, *Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on striatal single-unit activity and behavior in freely moving rats: differential involvement of dopamine D(1) and D(2) receptors*. Brain Res, 2003. **994**(2): p. 203-15.
145. Bubar, M.J., K.M. Pack, P.S. Frankel, and K.A. Cunningham, *Effects of dopamine D1- or D2-like receptor antagonists on the hypermotive and discriminative stimulus effects of (+)-MDMA*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 326-36.
146. Risbrough, V.B., V.L. Masten, S. Caldwell, M.P. Paulus, M.J. Low, and M.A. Geyer, *Differential contributions of dopamine D1, D2, and D3 receptors to MDMA-induced effects on locomotor behavior patterns in mice*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(11): p. 2349-58.

147. Fox, M.A., A.M. Andrews, J.R. Wendland, K.P. Lesch, A. Holmes, and D.L. Murphy, *A pharmacological analysis of mice with a targeted disruption of the serotonin transporter*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. **195**(2): p. 147-66.
148. Scearce-Levie, K., S.S. Viswanathan, and R. Hen, *Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999. **141**(2): p. 154-61.
149. Herin, D.V., S. Liu, T. Ullrich, K.C. Rice, and K.A. Cunningham, *Role of the serotonin 5-HT2A receptor in the hyperlocomotive and hyperthermic effects of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005. **178**(4): p. 505-13.
150. Fletcher, P.J., J. Sinyard, and G.A. Higgins, *The effects of the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on locomotor activity induced by selective, or mixed, indirect serotonergic and dopaminergic agonists*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006. **187**(4): p. 515-25.
151. Balogh, B., E. Molnar, R. Jakus, L. Quate, H.J. Olverman, P.A. Kelly, S. Kantor, and G. Bagdy, *Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **173**(3-4): p. 296-309.
152. Monti, J.M. and D. Monti, *The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking*. *Sleep Med Rev*, 2007. **11**(2): p. 113-33.
153. Adori, C., P. Low, R.D. Ando, L. Gutknecht, D. Pap, F. Truszka, J. Takacs, G.G. Kovacs, K.P. Lesch, and G. Bagdy, *Ultrastructural characterization of tryptophan hydroxylase 2-specific cortical serotonergic fibers and dorsal raphe neuronal cell bodies after MDMA treatment in rat*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. **213**(2-3): p. 377-91.
154. Adori, C., R.D. Ando, G.G. Kovacs, and G. Bagdy, *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. **497**(2): p. 251-69.

155. Schmidt, C.J., *Acute administration of methylenedioxymethamphetamine: comparison with the neurochemical effects of its N-desmethyl and N-ethyl analogs*. Eur J Pharmacol, 1987. **136**(1): p. 81-8.
156. Colado, M.I., J.L. Williams, and A.R. Green, *The hyperthermic and neurotoxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and 3,4 methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype*. Br J Pharmacol, 1995. **115**(7): p. 1281-9.
157. O'Shea, E., R. Granados, B. Esteban, M.I. Colado, and A.R. Green, *The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy')*. Neuropharmacology, 1998. **37**(7): p. 919-26.
158. Kirilly, E., E. Molnar, B. Balogh, S. Kantor, S.R. Hansson, M. Palkovits, and G. Bagdy, *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. **11**(6): p. 795-809.
159. Ando, R.D., C. Adori, E. Kirilly, E. Molnar, G.G. Kovacs, L. Ferrington, P.A. Kelly, and G. Bagdy, *Acute SSRI-induced anxiogenic and brain metabolic effects are attenuated 6 months after initial MDMA-induced depletion*. Behav Brain Res, 2010. **207**(2): p. 280-9.
160. McCann, U.D., M. Mertl, V. Eligulashvili, and G.A. Ricaurte, *Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **143**(4): p. 417-25.
161. McCann, U.D., A. Ridenour, Y. Shaham, and G.A. Ricaurte, *Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans*. Neuropsychopharmacology, 1994. **10**(2): p. 129-38.
162. Ricaurte, G.A., K.T. Finnegan, I. Irwin, and J.W. Langston, *Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations*. Ann N Y Acad Sci, 1990. **600**: p. 699-708; discussion 708-10.

163. McCann, U.D., Z. Szabo, U. Scheffel, R.F. Dannals, and G.A. Ricaurte, *Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1433-7.
164. McCann, U.D., Z. Szabo, M. Vranesic, M. Palermo, W.B. Mathews, H.T. Ravert, R.F. Dannals, and G.A. Ricaurte, *Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") users: relationship to cognitive performance*. Psychopharmacology (Berl), 2008. **200**(3): p. 439-50.
165. de Win, M.M., G. Jager, J. Booij, L. Reneman, T. Schilt, C. Lavini, S.D. Olabariaga, N.F. Ramsey, G.J. Heeten, and W. van den Brink, *Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus*. Br J Psychiatry, 2008. **193**(4): p. 289-96.
166. de Win, M.M., G. Jager, J. Booij, L. Reneman, T. Schilt, C. Lavini, S.D. Olabariaga, G.J. den Heeten, and W. van den Brink, *Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users*. Brain, 2008. **131**(Pt 11): p. 2936-45.
167. Semple, D.M., K.P. Ebmeier, M.F. Glabus, R.E. O'Carroll, and E.C. Johnstone, *Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users*. Br J Psychiatry, 1999. **175**: p. 63-9.
168. Buchert, R., R. Thomasius, B. Nebeling, K. Petersen, J. Obrocki, L. Jenicke, F. Wilke, L. Wartberg, P. Zapletalova, and M. Clausen, *Long-term effects of "ecstasy" use on serotonin transporters of the brain investigated by PET*. J Nucl Med, 2003. **44**(3): p. 375-84.
169. Reneman, L., J. Lavalaye, B. Schmand, F.A. de Wolff, W. van den Brink, G.J. den Heeten, and J. Booij, *Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(10): p. 901-6.
170. Obergriesser, T., G. Ende, D.F. Braus, and F.A. Henn, *Hippocampal 1H-MRSI in ecstasy users*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2001. **251**(3): p. 114-6.
171. Thomasius, R., K. Petersen, R. Buchert, B. Andresen, P. Zapletalova, L. Wartberg, B. Nebeling, and A. Schmoltd, *Mood, cognition and serotonin*

- transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. Psychopharmacology (Berl), 2003. 167(1): p. 85-96.*
172. Chang, L., C.S. Grob, T. Ernst, L. Itti, F.S. Mishkin, R. Jose-Melchor, and R.E. Poland, *Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. Psychiatry Res, 2000. 98(1): p. 15-28.*
173. Reneman, L., J. Booij, B. Schmand, W. van den Brink, and B. Gunning, *Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. Psychopharmacology (Berl), 2000. 148(3): p. 322-4.*
174. Obrocki, J., R. Buchert, O. Vaterlein, R. Thomasius, W. Beyer, and T. Schiemann, *Ecstasy--long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. Br J Psychiatry, 1999. 175: p. 186-8.*
175. Cowan, R.L., I.K. Lyoo, S.M. Sung, K.H. Ahn, M.J. Kim, J. Hwang, E. Haga, R.L. Vimal, S.E. Lukas, and P.F. Renshaw, *Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. Drug Alcohol Depend, 2003. 72(3): p. 225-35.*
176. Daumann, J., R. Schnitker, J. Weidemann, K. Schnell, A. Thron, and E. Gouzoulis-Mayfrank, *Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. Neuroreport, 2003. 14(15): p. 1983-7.*
177. Daumann, J., B. Fimm, K. Willmes, A. Thron, and E. Gouzoulis-Mayfrank, *Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. Brain Res Cogn Brain Res, 2003. 16(3): p. 479-87.*
178. Daumann, J., T. Fischermann, U. Pilatus, A. Thron, W. Moeller-Hartmann, and E. Gouzoulis-Mayfrank, *Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. Neurosci Lett, 2004. 362(2): p. 113-6.*
179. Jacobsen, L.K., W.E. Mencl, K.R. Pugh, P. Skudlarski, and J.H. Krystal, *Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. Psychopharmacology (Berl), 2004. 173(3-4): p. 383-90.*

180. Colado, M.I., E. O'Shea, R. Granados, T.K. Murray, and A.R. Green, *In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine*. Br J Pharmacol, 1997. **121**(5): p. 889-900.
181. Capela, J.P., A. Meisel, A.R. Abreu, P.S. Branco, L.M. Ferreira, A.M. Lobo, F. Remiao, M.L. Bastos, and F. Carvalho, *Neurotoxicity of Ecstasy metabolites in rat cortical neurons, and influence of hyperthermia*. J Pharmacol Exp Ther, 2006. **316**(1): p. 53-61.
182. Eisenhofer, G., I.J. Kopin, and D.S. Goldstein, *Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine*. Pharmacol Rev, 2004. **56**(3): p. 331-49.
183. Fiaschi, A.I. and D. Cerretani, *Causes and effects of cellular oxidative stress as a result of MDMA abuse*. Curr Pharm Biotechnol, 2010. **11**(5): p. 444-52.
184. Battaglia, G., S.Y. Yeh, and E.B. De Souza, *MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons*. Pharmacol Biochem Behav, 1988. **29**(2): p. 269-74.
185. Scanzello, C.R., G. Hatzidimitriou, A.L. Martello, J.L. Katz, and G.A. Ricaurte, *Serotonergic recovery after (+/-)3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury: observations in rats*. J Pharmacol Exp Ther, 1993. **264**(3): p. 1484-91.
186. Mayerhofer, A., K.A. Kovar, and W.J. Schmidt, *Changes in serotonin, dopamine and noradrenaline levels in striatum and nucleus accumbens after repeated administration of the abused drug MDMA in rats*. Neurosci Lett, 2001. **308**(2): p. 99-102.
187. Lew, R., K.E. Sabol, C. Chou, G.L. Vosmer, J. Richards, and L.S. Seiden, *Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. **276**(2): p. 855-65.
188. McGregor, I.S., C.G. Gurtman, K.C. Morley, K.J. Clemens, A. Blokland, K.M. Li, J.L. Cornish, and G.E. Hunt, *Increased anxiety and "depressive" symptoms months after MDMA ("ecstasy") in rats: drug-induced hyperthermia does not*

- predict long-term outcomes.* Psychopharmacology (Berl), 2003. **168**(4): p. 465-74.
189. McGregor, I.S., K.J. Clemens, G. Van der Plasse, K.M. Li, G.E. Hunt, F. Chen, and A.J. Lawrence, *Increased anxiety 3 months after brief exposure to MDMA ("Ecstasy") in rats: association with altered 5-HT transporter and receptor density.* Neuropsychopharmacology, 2003. **28**(8): p. 1472-84.
190. Thompson, M.R., K.M. Li, K.J. Clemens, C.G. Gurtman, G.E. Hunt, J.L. Cornish, and I.S. McGregor, *Chronic fluoxetine treatment partly attenuates the long-term anxiety and depressive symptoms induced by MDMA ('Ecstasy') in rats.* Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(4): p. 694-704.
191. Stone, D.M., K.M. Merchant, G.R. Hanson, and J.W. Gibb, *Immediate and long-term effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin pathways in brain of rat.* Neuropharmacology, 1987. **26**(12): p. 1677-83.
192. Hoehn, R. and L. Lasagna, *Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice.* Psychopharmacologia, 1960. **1**: p. 210-20.
193. Parrott, A.C., *MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves.* Neuropsychobiology, 2004. **50**(4): p. 329-35.
194. Morton, A.J., M.A. Hickey, and L.C. Dean, *Methamphetamine toxicity in mice is potentiated by exposure to loud music.* Neuroreport, 2001. **12**(15): p. 3277-81.
195. Schierenbeck, T., D. Riemann, M. Berger, and M. Hornyak, *Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana.* Sleep Med Rev, 2008. **12**(5): p. 381-9.
196. Allen, R.P., U.D. McCann, and G.A. Ricaurte, *Persistent effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on human sleep.* Sleep, 1993. **16**(6): p. 560-4.
197. Ricaurte, G.A. and U.D. McCann, *Experimental studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDA, "ecstasy") and its potential to damage brain serotonin neurons.* Neurotox Res, 2001. **3**(1): p. 85-99.
198. McCann, U.D., S.C. Peterson, and G.A. Ricaurte, *The effect of catecholamine depletion by alpha-methyl-para-tyrosine on measures of cognitive performance*

- and sleep in abstinent MDMA users.* Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(8): p. 1695-706.
199. Carhart-Harris, R.L., D.J. Nutt, M.R. Munafo, D.M. Christmas, and S.J. Wilson, *Equivalent effects of acute tryptophan depletion on REM sleep in ecstasy users and controls.* Psychopharmacology (Berl), 2009. **206**(2): p. 187-96.
200. Cohen, R.S., *Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1995. **19**(7): p. 1137-45.
201. McCann, U.D., M.J. Wilson, F.P. Sgambati, and G.A. Ricaurte, *Sleep deprivation differentially impairs cognitive performance in abstinent methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") users.* J Neurosci, 2009. **29**(44): p. 14050-6.
202. Morgan, M.J., L. McFie, H. Fleetwood, and J.A. Robinson, *Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence?* Psychopharmacology (Berl), 2002. **159**(3): p. 294-303.
203. Carhart-Harris, R.L., D.J. Nutt, M. Munafo, and S.J. Wilson, *Current and former ecstasy users report different sleep to matched controls: a web-based questionnaire study.* J Psychopharmacol, 2009. **23**(3): p. 249-57.
204. Verheyden, S.L., J.A. Henry, and H.V. Curran, *Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of 'ecstasy' (MDMA) consumption in 430 regular users.* Hum Psychopharmacol, 2003. **18**(7): p. 507-17.
205. Dughiero, G., F. Schifano, and G. Forza, *Personality dimensions and psychopathological profiles of Ecstasy users.* Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(8): p. 635-639.
206. Parrott, A.C., E. Sisk, and J.J. Turner, *Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users.* Drug Alcohol Depend, 2000. **60**(1): p. 105-10.
207. Morin, L.P., *Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity.* Ann Med, 1999. **31**(1): p. 12-33.
208. Biello, S.M. and R.I. Dafters, *MDMA and fenfluramine alter the response of the circadian clock to a serotonin agonist in vitro.* Brain Res, 2001. **920**(1-2): p. 202-9.

209. Dafters, R.I. and S.M. Biello, *The effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') on serotonergic regulation of the mammalian circadian clock mechanism in rats: the role of dopamine and hyperthermia*. *Neurosci Lett*, 2003. **350**(2): p. 117-21.
210. Colbron, S., M. Jones, and S.M. Biello, *MDMA alters the response of the circadian clock to a photic and non-photic stimulus*. *Brain Res*, 2002. **956**(1): p. 45-52.
211. Gardani, M., R.N. Blance, and S.M. Biello, *MDMA alters the response of the mammalian circadian clock in hamsters: effects on re-entrainment and triazolam-induced phase shifts*. *Brain Res*, 2005. **1046**(1-2): p. 105-15.
212. Brennan, K.A. and S. Schenk, *Initial deficit and recovery of function after MDMA preexposure in rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006. **184**(2): p. 239-46.
213. Kalivas, P.W., P. Duffy, and S.R. White, *MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats*. *Neuropsychopharmacology*, 1998. **18**(6): p. 469-79.
214. Ago, Y., S. Nakamura, A. Baba, and T. Matsuda, *Neuropsychotoxicity of abused drugs: effects of serotonin receptor ligands on methamphetamine- and cocaine-induced behavioral sensitization in mice*. *J Pharmacol Sci*, 2008. **106**(1): p. 15-21.
215. Ball, K.T., D. Budreau, and G.V. Rebec, *Context-dependent behavioural and neuronal sensitization in striatum to MDMA (ecstasy) administration in rats*. *Eur J Neurosci*, 2006. **24**(1): p. 217-28.
216. Parrott, A.C., *Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or Ecstasy*. *J Psychopharmacol*, 2005. **19**(1): p. 71-83.
217. Scholey, A.B., A.C. Parrott, T. Buchanan, T.M. Heffernan, J. Ling, and J. Rodgers, *Increased intensity of Ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational Ecstasy/MDMA users: a WWW study*. *Addict Behav*, 2004. **29**(4): p. 743-52.
218. Péter Juhász, A.B., *Interjúk az Ecstasy hatásairól*, in *Amit az Ecstasyról tudni kell*, G. Bagdy, Editor. 2006, Akadémiai Kiadó: Budapest.

219. Meyer, J.S., B.J. Piper, and V.E. Vancollie, *Development and characterization of a novel animal model of intermittent MDMA ("Ecstasy") exposure during adolescence*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1139**: p. 151-63.
220. de la Torre, R., M. Farre, J. Ortuno, M. Mas, R. Brenneisen, P.N. Roset, J. Segura, and J. Cami, *Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **49**(2): p. 104-9.
221. de la Torre, R., M. Farre, P.N. Roset, C.H. Lopez, M. Mas, J. Ortuno, E. Menoyo, N. Pizarro, J. Segura, and J. Cami, *Pharmacology of MDMA in humans*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **914**: p. 225-37.
222. de la Torre, R., M. Farre, P.N. Roset, N. Pizarro, S. Abanades, M. Segura, J. Segura, and J. Cami, *Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition*. Ther Drug Monit, 2004. **26**(2): p. 137-44.
223. de la Torre, R., M. Farre, B.O. Mathuna, P.N. Roset, N. Pizarro, M. Segura, M. Torrens, J. Ortuno, M. Pujadas, and J. Cami, *MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **61**(7): p. 551-4.
224. O'Shea, E., L. Orío, I. Escobedo, V. Sanchez, J. Camarero, A.R. Green, and M.I. Colado, *MDMA-induced neurotoxicity: long-term effects on 5-HT biosynthesis and the influence of ambient temperature*. Br J Pharmacol, 2006. **148**(6): p. 778-85.
225. Kantor, S., R. Jakus, R. Bodizs, P. Halasz, and G. Bagdy, *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. **943**(1): p. 105-11.
226. De Deurwaerdere, P. and U. Spampinato, *Role of serotonin(2A) and serotonin(2B/2C) receptor subtypes in the control of accumbal and striatal dopamine release elicited in vivo by dorsal raphe nucleus electrical stimulation*. J Neurochem, 1999. **73**(3): p. 1033-42.
227. Kennaway, D.J. and R.W. Moyer, *Serotonin 5-HT_{2c} agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms*. Brain Res, 1998. **806**(2): p. 257-70.

228. Koe KB, N.J., Macor JE, Heym J, *Biochemical and behavioral studies of the 5-HT_{1B} receptor agonist, CP-94,253*. Drug Development Research, 1992. **26**(3): p. 10.
229. Kaur, P. and S. Ahlenius, *Potentiation of DOI-induced forward locomotion in rats by (-)-pindolol pretreatment*. J Neural Transm, 1997. **104**(6-7): p. 605-14.
230. Hillegaart, V., A. Estival, and S. Ahlenius, *Evidence for specific involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/C} receptors in the expression of patterns of spontaneous motor activity of the rat*. Eur J Pharmacol, 1996. **295**(2-3): p. 155-61.
231. Darmani, N.A., J. Shaddy, and C.F. Gerdes, *Differential ontogenesis of three DOI-induced behaviors in mice*. Physiol Behav, 1996. **60**(6): p. 1495-500.
232. Auclair, A., G. Blanc, J. Glowinski, and J.P. Tassin, *Role of serotonin 2A receptors in the D-amphetamine-induced release of dopamine: comparison with previous data on alpha_{1b}-adrenergic receptors*. J Neurochem, 2004. **91**(2): p. 318-26.
233. Papp, M., *Similar effects of diazepam and the 5-HT₃ receptor antagonist ICS 205-930 on place aversion conditioning*. Eur J Pharmacol, 1988. **151**(2): p. 321-4.
234. Stefanski, R., W. Palejko, A. Bidzinski, W. Kostowski, and A. Plaznik, *Serotonergic innervation of the hippocampus and nucleus accumbens septi and the anxiolytic-like action of the 5-HT₃ receptor antagonists*. Neuropharmacology, 1993. **32**(10): p. 987-93.
235. Invernizzi, R., L. Pozzi, and R. Samanin, *Selective reduction of extracellular dopamine in the rat nucleus accumbens following chronic treatment with DAU 6215, a 5-HT₃ receptor antagonist*. Neuropharmacology, 1995. **34**(2): p. 211-5.
236. Sorensen, S.M., T.M. Humphreys, and M.G. Palfreyman, *Effect of acute and chronic MDL 73,147EF, a 5-HT₃ receptor antagonist, on A9 and A10 dopamine neurons*. Eur J Pharmacol, 1989. **163**(1): p. 115-8.
237. Rasmussen, K., M.E. Stockton, and J.F. Czachura, *The 5-HT₃ receptor antagonist zatosetron decreases the number of spontaneously active A10 dopamine neurons*. Eur J Pharmacol, 1991. **205**(1): p. 113-6.
238. Prisco, S., M. Pessia, A. Ceci, F. Borsini, and E. Esposito, *Chronic treatment with DAU 6215, a new 5-HT₃ receptor antagonist, causes a selective decrease*

- in the number of spontaneously active dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area.* Eur J Pharmacol, 1992. **214**(1): p. 13-9.
239. Adori, C., R.D. Ando, L. Ferrington, M. Szekeres, S. Vas, P.A. Kelly, L. Hunyady, and G. Bagdy, *Elevated BDNF protein level in cortex but not in hippocampus of MDMA-treated Dark Agouti rats: a potential link to the long-term recovery of serotonergic axons.* Neurosci Lett, 2010. **478**(2): p. 56-60.
240. Biezonski, D.K., A.B. Courtemanche, S.B. Hong, B.J. Piper, and J.S. Meyer, *Repeated adolescent MDMA ("Ecstasy") exposure in rats increases behavioral and neuroendocrine responses to a 5-HT_{2A/2C} agonist.* Brain Res, 2009. **1252**: p. 87-93.
241. Bull, E.J., P.H. Hutson, and K.C. Fone, *Decreased social behaviour following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is accompanied by changes in 5-HT_{2A} receptor responsivity.* Neuropharmacology, 2004. **46**(2): p. 202-10.
242. Bull, E.J., V. Porkess, M. Rigby, P.H. Hutson, and K.C. Fone, *Pre-treatment with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) causes long-lasting changes in 5-HT_{2A} receptor-mediated glucose utilization in the rat brain.* J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 272-80.
243. Fletcher, P.J., S.R. Robinson, and D.L. Slippoy, *Pre-exposure to (+/-)3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) facilitates acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats.* Neuropsychopharmacology, 2001. **25**(2): p. 195-203.
244. Amato, J.L., M.G. Bankson, and B.K. Yamamoto, *Prior exposure to chronic stress and MDMA potentiates mesoaccumbens dopamine release mediated by the 5-HT(1B) receptor.* Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(4): p. 946-54.
245. Ball, K.T., C.L. Wellman, E. Fortenberry, and G.V. Rebec, *Sensitizing regimens of (+/-)3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) elicit enduring and differential structural alterations in the brain motive circuit of the rat.* Neuroscience, 2009. **160**(2): p. 264-74.
246. Oddie, S.D. and B.H. Bland, *Hippocampal formation theta activity and movement selection.* Neurosci Biobehav Rev, 1998. **22**(2): p. 221-31.
247. Murphy, D.L., M.A. Fox, K.R. Timpano, P.R. Moya, R. Ren-Patterson, A.M. Andrews, A. Holmes, K.P. Lesch, and J.R. Wendland, *How the serotonin story*

- is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems.* *Neuropharmacology*, 2008. **55**(6): p. 932-60.
248. Morley, K.C., J.E. Gallate, G.E. Hunt, P.E. Mallet, and I.S. McGregor, *Increased anxiety and impaired memory in rats 3 months after administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. *Eur J Pharmacol*, 2001. **433**(1): p. 91-9.
249. Fone, K.C., S.R. Beckett, I.A. Topham, J. Swettenham, M. Ball, and L. Maddocks, *Long-term changes in social interaction and reward following repeated MDMA administration to adolescent rats without accompanying serotonergic neurotoxicity*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002. **159**(4): p. 437-44.
250. Gurtman, C.G., K.C. Morley, K.M. Li, G.E. Hunt, and I.S. McGregor, *Increased anxiety in rats after 3,4-methylenedioxymethamphetamine: association with serotonin depletion*. *Eur J Pharmacol*, 2002. **446**(1-3): p. 89-96.
251. Walker, Q.D., C.N. Williams, R.P. Jotwani, S.T. Waller, R. Francis, and C.M. Kuhn, *Sex differences in the neurochemical and functional effects of MDMA in Sprague-Dawley rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. **189**(4): p. 435-45.
252. Clemens, K.J., J.L. Cornish, G.E. Hunt, and I.S. McGregor, *Repeated weekly exposure to MDMA, methamphetamine or their combination: long-term behavioural and neurochemical effects in rats*. *Drug Alcohol Depend*, 2007. **86**(2-3): p. 183-90.
253. Montoya, A.G., R. Sorrentino, S.E. Lukas, and B.H. Price, *Long-term neuropsychiatric consequences of "ecstasy" (MDMA): a review*. *Harv Rev Psychiatry*, 2002. **10**(4): p. 212-20.
254. Karageorgiou, J., M.S. Dietrich, E.J. Charboneau, N.D. Woodward, J.U. Blackford, R.M. Salomon, and R.L. Cowan, *Prior MDMA (Ecstasy) use is associated with increased basal ganglia-thalamocortical circuit activation during motor task performance in humans: an fMRI study*. *Neuroimage*, 2009. **46**(3): p. 817-26.
255. Bousman, C.A., M. Cherner, K.T. Emory, D. Barron, P. Grebenstein, J.H. Atkinson, R.K. Heaton, and I. Grant, *Preliminary evidence of motor impairment*

among polysubstance 3,4-methylenedioxymethamphetamine users with intact neuropsychological functioning. J Int Neuropsychol Soc, 2010. **16**(6): p. 1047-55.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Folyóiratcikkek:

Norbert Gyongyosi, Brigitta Balogh, Eszter Kirilly, Tamas Kitka, Sandor Kantor, Gyorgy Bagdy (2008). MDMA treatment 6 months earlier attenuates the effects of CP-94,253, a 5-HT_{1B} receptor agonist, on motor control but not sleep inhibition. *Brain Res* 1231:34-46

Norbert Gyongyosi, Brigitta Balogh, Zita Katai, Eszter Molnar, Rudolf Laufer, Kornelia Tekes, Gyorgy Bagdy (2010). Activation of 5-HT₃ receptors leads to altered responses 6 months after MDMA treatment. *J Neural Transm* 117(3):285-92

Sandor Kantor, Rita Jakus, Eszter Molnar, **Norbert Gyongyosi**, Attila Toth, Laszlo Detari, Gyorgy Bagdy (2005). 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* 315(2): 921-30

Konferencia poszterek

N. Gyongyosi, B. Balogh, S. Kantor, G. Bagdy: Effects of the 5-HT_{1B} receptor agonist CP94253 in rats treated with MDMA (Ecstasy) 6 months earlier. 11th of Congress of the Hungarian Society of Neuroscience, Pécs, Hungary, January 26-29, 2005., *Clinical Neuroscience* 58, 1. különszám, 2005

N. Gyongyosi, B. Balogh, S. Kantor, G. Bagdy: Long term effects of MDMA on 5-HT_{1B} receptor functions. Spring Symposium of the Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology, June 6-7 2005, Budapest, Hungary

S. Kantor, R. Jakus, E. Molnar, **N. Gyongyosi**, G. Bagdy: Effect of potent anxiolytic doses of the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 and chlordiazepoxide on vigilance states in freely moving conscious rats. 19th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, June 18-23, 2005 Denver, Colorado, USA. Sleep 28, P. 120, 2005.

S. Kantor, R. Jakus, E. Molnar, **N. Gyongyosi**, G. Bagdy: Opposite changes in theta activity after potent anxiolytic doses of the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 and chlordiazepoxid. Spring Symposium of the Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology, June 6-7 2005, Budapest, Hungary

N. Gyongyosi, S. Kantor, T. Kitka, G. Bagdy. New horizons in anxiolytic drug research: Comparison of 5-HT_{2C} receptor antagonists and benzodiazepines. Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar önnállóvá válásának 50. évfordulója alkalmából Pharmacy: Smart Molecules for Therapy címmel rendezett konferenciája. MTA. Budapest 2005. 10. 12-14.

Könyvfejezetek:

Gyöngyösi Norbert, Lazáry Judit, Ádori Csaba: A másnap, harmadnap tapasztalt pszichés hatások biológiai alapjai. In: Bagdy György (szerk.), Amit az Ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak. Akadémiai kiadó, Budapest, 2006:124-130

Ádori Csaba, **Gyöngyösi Norbert**, Lazáry Judit: Az idegrendszer általános felépítése. In: Bagdy György (szerk.), Amit az Ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak. Akadémiai kiadó, Budapest, 2006:38-46

Ádori Csaba, **Gyöngyösi Norbert**, Lazáry Judit: Az idegrendszer nagy működési egységei. In: Bagdy György (szerk.), Amit az Ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak. Akadémiai kiadó, Budapest, 2006: 46-49

Andó Rómeó Dénes, **Gyöngyösi Norbert**, Lazáry Judit: Az első néhány órában kialakuló pszichés hatások biológiai alapjai. In: Bagdy György (szerk.), Amit az Ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak. Akadémiai kiadó, Budapest, 2006:98-105

Ádori Csaba, **Gyöngyösi Norbert**, Lazáry Judit: Szakkifejezések szótára. In: Bagdy György (szerk.), Amit az Ecstasyról tudni kell iskolásoknak, szülőknek, tanároknak, partizóknak. Akadémiai kiadó, Budapest, 2006:200-215

A disszertációhoz közvetlenül nem kapcsolódó közlemények:

Konferencia poszterek

T Kitka, **N Gyongyosi**, B Balogh, S Kantor, G Bagdy. Suppression of REM as a measure of antidepressant pharmacotherapy: studies with citalopram. Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar önnállóvá válásának 50. évfordulója alkalmából Pharmacy: Smart Molecules for Therapy címmel rendezett konferenciája. MTA. Budapest 2005. 10. 12-14.

Katai, Z., Kitka, T., **Gyongyosi, N.**, Bagdy, G.: Effects of risperidone on vigilance and EEG power spectra, A Magyar Experimentális Farmakológia III. Szimpóziuma, Budapest, 2007. június 1-2.

Katai, Z, Kitka, T, **Gyongyosi, N**, Bagdy, G. Effects of risperidone on vigilance and EEG power spectra. Joint Meeting of the Slovak Physiological Society and The Physiological Society and The Federation of European Physiological Societies, Bratislava, September 11-14 2007; Acta Physiologica, Volume 191, Suppl. 658, 2007, pp. 47.

Kitka T, Kátai Z, **Gyöngyösi N**, Bagdy Gy: The atypical antipsychotic agent risperidone modulates vigilance and EEG power spectra ECNP-AEP Interactive Seminar in

Neuropsychopharmacology. 10-12 April 2008, Panoráma Hotel, Siófok, Hungary.
Abstract, p. 62.

Gyöngyösi Norbert, Sándor Ágnes, Káldi Krisztina: A WC-1 C-terminális doménjének szerepe a *Neurospora* cirkadián órájának működésében. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Élettani Társaság LXXII. Vándorgyűlése. Debrecen, 2008. június 4-6.

Halász N, **Gyöngyösi N**, Sándor ÁP, Káldi K: A cirkadián óra vizsgálata a modellorganizmus *Neurospora crassa*-ban: a WC-1 fényreceptor és óravezérlő funkciójának szétkapcsolása. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Élettani Társaság LXXII. Vándorgyűlése. Debrecen, 2008. június 4-6.

N. Gyöngyösi, A .P. Sándor, K. Koi, K. Káldi: Contribution of ROS and RASGEF-mediated signaling to the control of circadian rhythm in *Neurospora crassa*. XI. Congress of the European Biological Rhythms Society. August 22-28, 2009, Strasbourg, France

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet tolmácsolni mindazoknak, akik segítségükkel, támogatásukkal, és ösztönzésükkel hozzájárultak e munka elkészültéhez. Elsősorban szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Bagdy Györgynek, hogy lehetőséget adott arra, hogy munkacsoportjában dolgozzam, és irányításával segítette munkámat. Külön köszönettel tartozom kiváló szakmai irányításáért Dr. Kántor Sándornak, aki segítségével elsajátítottam a szakterület fortélyait. Köszönöm Dr. Nagy Zoltánnak, hogy az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben (OPNI) a munkámat elkezdhettem. Emellett köszönettel tartozom az Élettani Intézetből Dr. Káldi Krisztinának, hogy laboratóriumában folytathattam az OPNI-ban elkezdett munkát. Köszönet illeti meg Dr. Ligeti Erzsébetet, a Doktori Iskola programvezetőjét, és Dr. Hunyadi Lászlót, az Élettani Intézet igazgatóját, hogy korábbi intézetem megszűnése után befogadtak, és ezzel egy másik kiváló emberi és szakmai közösség tagja lehettem. Ezenkívül köszönöm szakmai segítségét és támogatását Dr. Balogh Brigittának, Molnár Eszternek, Kirilly Eszternek, Kitka Tamásnak, Dr. Jakus Ritának, Dr. Ádori Csabának, Andó Rómeó Dénesnek és Benkő Anitának. Külön köszönetet érdemel Kátai Zita, aki mind az értekezés megírása, mind munkám során értékes segítséget nyújtott. Köszönettel tartozom Dr. Anheuer Egonné Zsuzsának, Nagy Rezsőné Nórának, és Dr. Módosné Ányok Editnek, akik nagyon sokat segítettek munkámban.

Köszönettel tartozom munkatársaimnak, Ella Krisztinának és Makara Krisztinának is. Külön köszönet illeti Csépanyi-Kömi Rolandot az értekezéssel és a publikációval kapcsolatos, rendkívül értékes szakmai és stilisztikai tanácsaiért, és dr. Szanda Gergőt, hogy kívülállóként nem sajnálta az időt attól, hogy az egyik cikkem publikációja során értékes segítséget nyújtson. Dr. Réthelyi Miklósnak, a Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola vezetőjének köszönöm szépen, hogy PhD tanulmányaimat elkezdhettem, és köszönöm Dr. Mandl Józsefnek, hogy Doktori Iskolájában a munkát folytathattam. Köszönöm Dr. Petheő Gábornak és Dr. Lévay Györgynek a dolgozatom házi bírálatát és javaslatait.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, édesapámnak, testvéreimnek, Laci bácsinak és Zsuzsa néninek szeretetükért és támogatásukért a kutatómunkám hosszú éveit alatt. Feleségemnek tartozom a legtöbb

köszönettel azért, mert szeretetével és támogatásával mindvégig mellettem állt a nehéz pillanatokban is, és aki nélkül nem tudtam volna ezt a munkát véghezvinni.