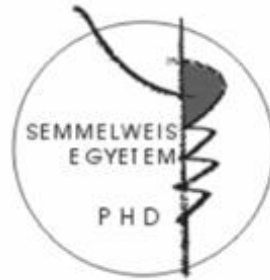


A metiléndioxi-metamfetamin (MDMA) hosszútávú hatásai az 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok funkcióra a viglanciában és a motoros aktivitásban 6 hónappal neurotoxikus dózisu MDMA kezelés után

Doktori tézisek

Gyöngyösi 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. BEVEZETÉS

Napjainkban az ecstasy nevű kábítószer a kannabisz után a második legnépszerűbb kábítószer Magyarországon. Hatóanyaga főként a (\pm) 3,4-metiléndioximetamfetamin (3,4-metiléndioxi-metilamfetamin, N-metil-3,4-metiléndioxiamfetamin) vagy MDMA. Az MDMA kémiaiilag a gyűrűn szubsztituált amfetaminszármazékok csoportjába tartozik. Speciális pszichofarmakológiai hatásai annak köszönhetőek, hogy akutan főként a szerotonin (5-HT) felszabadulását fokozza, de emellett felszabadít dopamint, noradrenalin és acetilkolint is számos agyterületen.

Az MDMA hosszútávú elváltozásokat okoz a szerotonerg rendszer paramétereiben mind rágcsálókban, mind majmokban, és egyre több adat támasztja alá az ecstasy ilyen hatását emberben is. Az MDMA lebontásáért emberben a citokróm P450 2D6 enzim (debrizoquin-4-hidroxiláz) a felelős. A kaukázusi populáció 5-9%-ában a CYP2D6 működése genetikailag csökkent, ezért az ezt a formát hordozók nagyobb veszélynek lehetnek kitéve a MDMA káros hatásait illetően. Patkányban ennek az enzimnek az analógja a CYP2D1, ami a Dark Agouti patkánytörzsben csökkent működést mutat a többi patkánytörzshöz képest, ezért lehet ez a patkánytörzs az MDMA-t lassan metabolizáló emberi populáció jó állatmodellje.

Laboratóriumunkban kimutatták, hogy egyszeri 15 mg/kg (i.p.) MDMA dózis a kezelés után 3-7 nappal a legtöbb agyterületen csökkenést okoz a szerotonin transzporter és a szerotonin szintézis kulcsszereplőjeként ismert triptofán-hidroxiláz denzitásában hím Dark Agouti patkányban. Noha a legtöbb agyterületen az említett paraméterek regenerációja volt megfigyelhető, egyes agyterületek mint a talamusz, hipotalamusz, hippocampus és a dorzális striatum még fél évvel a kezelés után is elváltozást mutattak a szerotonerg rendszer paramétereiben.

A szerotonerg rendszer igen fontos szereplője az alvás-ébrenlét ciklusának, az éberségi szint és a mozgás szabályozásának. Noha az MDMA neurotoxikus hatásai jól dokumentáltak, a szerotonerg rendszer paramétereiben bekövetkező változásokkal együttjáró hosszútávú következmények az említett funkciókban ma még nem tisztázottak. Ugyanakkor hiányoznak az adatok arról is, hogy amennyiben az MDMA hosszútávú funkcionális elváltozásokat okoz, akkor ez mely receptorok működését érinti.

A szerotonin-1B, -2, és -3 receptorok (5-HT_{1B}, 5-HT₂, 5-HT₃) fontos szerepet játszanak az alvás-ébrenlét ciklusának és a mozgásnak a szabályozásában. A három receptortípus eltérő jelátvitellel rendelkezik: míg az 5-HT_{1B} receptor jelátvitel G_{i/o} fehérjéhez kapcsolódik, addig az 5-HT₂ receptorok jelátvitel G_q fehérjén keresztül történik, az 5-HT₃ receptorok pedig a ligandfüggő ioncsatornák csoportjába tartoznak. A három receptortípus fontosságát aláhúzza az a tény is, hogy mindegyikük fontos terápiás célpont a gyógyászatban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Számos állatkísérletes és humán adat támasztja alá az MDMA neuronkárosító hatását, azonban hosszútávú részletes funkcionális vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. 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 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 receptorok szerepét az alvás-ébrenlét ciklusának és a mozgásnak a szabályozásában, és azt próbáltam felderíteni, hogy az MDMA milyen hosszútávú hatással rendelkezik ezen funkciókra.

Kísérleteimmel a következő kérdésekre kerestem a választ:

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 működésében 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 működésében 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 működésében ezen funkciókban?

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Kísérleti állatok és anyagok

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” című direktívájának megfelelően végeztük.

Vizsgálatainkat hím Dark Agouti (Harlan, Olac Ltd, Egyesült Királyság) patkányokon végeztük, csoportonként 6-10 állatot alkalmaztunk. Az állattartó helyiségeket állandó hőmérsékleten, 21±1°C-on tartottuk, a világítás pedig 12 órás világos/sötét periódus szerint váltakozott: világos reggel 9:00 és este 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. Az MDMA kezelés hosszútávú hatásait vizsgálandó hím Dark Agouti állatokat 6-7 hetes korukban fiziológiás sóoldattal vagy MDMA-val előkezeltünk, majd az előkezelés után közel fél évvel az állatokat krónikus epidurális elektroencefalográfiás (EEG, frontoparietális elvezetés) és elektromiográfiás (EMG, elektródák a nyakizomban) elektródákkal szereltük fel. A műtétet követően az állatokat 7 napig gyógyulni hagytuk egyszemélyes dobozokban. A gyógyulást követően az állatokat egyesével helyeztük el a mérőszobában a mérőhelyeken és a regisztráló kábelhez csatlakoztattuk. A motoros aktivitás méréséhez az EEG- és EMG-jeleket elvezető kábelre mágneset szereltünk fel, ami az állat mozgásának köszönhetően áramot indukált egy elektromágneses tekercsben. Ezután a felvevő kábelhez csatlakoztatott állatoknak egy héten keresztül minden reggel 9 órakor,

a fényváltások alkalmával fiziológias sóoldatot adtunk intraperitoneálisan, hogy megszokják a kezelés körülményeit. A szerotonerg rendszer esetleges hosszútávú károsodásának felderítésére az állatok ezután **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 **5-HT_{2A/2B/2C} agonista**, 2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamin (DOI) (0,2 mg/kg), vagy **szelektív 5-HT₃ agonista**, m-klorofenilbiguanid (m-CPBG) (1 mg/kg) injekciót kaptak intraperitoneálisan fényváltáskor a megfelelő kontroll mellett. A kezelés időpontjától kezdődően 24 órán át regisztráltuk az állatok elektroencefalogramját, elektromiogramját és motoros aktivitását, miközben az állatok szabadon mozoghattak ketrecükben. Emellett azért, hogy az 5-HT_{2C} receptorok aktivációjának szerepét felderítsük a vigilancia és a mozgás szabályozásában, MDMA előkezelést nem kapott hím Sprague-Dawley patkányokat kezeltünk **szelektív 5-HT_{2C} antagonistá** 6-kloro-2,3-dihidro-5-metil-N-[6-[(2-metil-3-piridinil)oxi]-3-piridinil]-1H-indol-1-karboxiamid dihidrokloriddal (SB-242084). Az adatokat számítógépen tároltuk és utólag elemeztünk.

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 orsók, 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 θ hullámok az EEG-n, az izomtónus és a motoros aktivitás teljes hiánya mellett, amelyet időnként 1-2 másodperces izomrángások szakíthatnak meg.

3.2 Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket a Statistica 7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK) programmal végeztük. Az adatokat többváltozós varianciaanalízissel (ANOVA) elemeztük. A post-hoc összehasonlításokhoz a Tukey honest significant difference (Tukey HSD) tesztet használtuk. A statisztikai szignifikancia határát minden esetben $p < 0,05$ -nél húztuk meg. A cosinor analízis ciklikus, szinuszioid jellegű működéseket – így a biológiai ritmusokat is – vizsgáló matematikai módszer. A különböző magatartás-stádiumok diurnális ritmusának cosinor elemzéséhez a Time Series Analysis Serial Cosinor 6.0 Lab View programot használtuk (Expert Soft Technologie, 1996–2004). A diurnális ritmus elemzésekor a szinuszioid hullámokat átlagszintjükkel (mező), amplitúdójukkal és akrofázisukkal (a görbe maximumhelye az x tengelyen) jellemeztük.

4. EREDMÉNYEK

A szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253 vizsgálatunkban fokozta a passzív ébrenlét és az aktív ébrenlét mennyiségét a kezelés utáni néhány órában, és 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 tolt. Ezzel párhuzamosan a szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253 megszüntette az aktív ébrenlét diurnális ritmusát. 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: a szelektív 5-HT_{1B} receptor agonista CP-94,253 az MDMA előkezelt csoportban nem növelte meg az aktív ébrenlétet, és nem törölte el a szóban forgó stádium diurnális ritmusát.

A szelektív 5-HT_{2A/2B/2C} agonista, hallucinogén DOI serkentette a passzív ébrenlét mennyiségét, és serkentette az aktív ébrenlétet a kontroll csoportban. Ezzel párhuzamosan a DOI kezelés későbbre tolt az aktív ébrenlét diurnális ritmusának akrofázisát, és előbbre hozta a passzív ébrenlét maximumidejét amellet, hogy megnövelte a mezort. Emellet a kezelés gátolta a felszínes alvást, mélyalvást és paradox alvást, és megváltoztatta ezen alvásfázisok diurnális ritmusát: a passzív

stádiumok maximumértékét későbbre tolta. 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 MDMA előkezelés a DOI hatásait nem változtatta meg a passzív ébrenlét paramétereire.

A szelektív 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 kezelés nem volt hatással 0,1 és 0,3 mg/kg dózisban a vizsgált alvásparaméterekre. Ezzel ellentétben az 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 1 mg/kg-os dózisa serkentette az ébrenlétet és csökkentette a mélyalvásban töltött időt az első órában, ugyanakkor növelte a felszínes alvásban töltött időt a kezelés utáni harmadik és negyedik órában. Eredményeink alapján levonható az a következtetés, hogy míg az 5-HT₂ receptor agonista DOI hatásai közül a felszínes alvást csökkentő hatásában úgy tűnik, hogy részt vesz 5-HT_{2C} receptorok aktivációja, a többi vigilanciafázisra való hatás bizonyosan nem az 5-HT_{2C} receptorok aktivációjának számlájára írható. A szelektív 5-HT_{2C} antagonistá SB-242084 nem volt hatással a motoros aktivitásra egyik vizsgált koncentrációban sem.

A szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG nem volt hatással egyik vizsgált vigilancia-stádium diurnális ritmusára sem. Az mCPBG kezelés fokozta az aktív ébrenlétet, és csökkentette a felszínes alvás mennyiségét a kezelést követő második órában a kontroll csoportban. A szelektív 5-HT₃ receptor agonista mCPBG nem volt hatással sem passzív ébrenlét, sem a mélyalvás, sem a paradox alvás mennyiségére az MDMA előkezelést nem kapott patkányokban. Ugyanakkor az mCPBG hatása a mozgásra (AW) fél évvel az MDMA kezelés után elmaradt, a felszínes alvásra kifejtett hatása pedig csökkent. A többi magatartás-stádiumra kifejtett hatása az mCPBG-nek a kontroll és az MDMA előkezelt csoportban megegyezett.

Eredményeink alapján kijelenthető, hogy 15 mg/kg MDMA (i.p) fél évvel a kezelés után csökkenti az 5-HT_{1B}, 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok aktivációjának hatását az a motoros aktivitásra (AW), és megváltoztatja a az 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorok aktivációjának hatását az alvás/ébrenlét ciklusára Dark Agouti patkányban.

5. Következtetések

Eredményeinkből az alábbi következtetések vonhatók le:

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.

3, Adataink alapján úgy tűnik, hogy az MDMA képes hosszútávú kereszttolerancia létrehozására más hallucinogénnel, és ez felveti annak lehetőségét, hogy az ecstasy fogyasztás együttjárhat más, veszélyesebb hallucinogén kábítószeres dózisának emelésével.

2, 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 medikáció használatára buzdíthat.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

6.1.1 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

6.1.2 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.

6.1.3 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

6.2 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