

# HANGULATSTABILIZÁTOROK – MÚLT, JELEN ÉS JÖVŐ

SÜMEGI ANDRÁS

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Pszichiátriai Osztály

## ÖSSZEFOGLALÁS

A lítium terápiás hatásának felfedezése után a bipoláris zavar kezelési lehetőségei jelentősen javultak. Noha a lítium rendkívül jó eredményeket mutatott az eufóriás mánia kezelésének területén, valamint a bipoláris betegek szuicidium prevenciójában, bipoláris depresszió és rapid ciklus típus esetén ez a hatékonyság már jóval kisebb. A későbbiekben megjelenő karbamazepin és valproát már valamivel eredményesebbnek mutatkozott bipoláris depresszió és a profilaxis esetében, a heveny depresszív relapszus és a rapid ciklus esetében még mindig nem beszélhetünk teljes sikerről. A harmadik generációs lamotrigin már szignifikánsan jobb hatásfokkal rendelkezik a fentebb említett hiatusok területén, melynek segítségével a bipoláris spektrumból epidemiológiailag is klinikailag nagyobb szeletet kihasználó variánsok optimális kezelésének és profilaxisának a lehetősége jelent meg. Jelen összefoglaló tanulmány a ma hazánkban leggyakrabban alkalmazott négy hangulatstabilizátor (lítium, karbamazepin, valproát és lamotrigin) szinaptikus, intracelluláris, és profilaktikus mechanizmusait és sajátosságait tekinti át.

**KULCSSZAVAK:** bipoláris zavar, bipoláris depresszió, rapid ciklus, lítium, karbamazepin, valproát, lamotrigin

## MOOD STABILIZERS – PAST, PRESENT AND FUTURE

Bipolar disorders are common, chronic, recurrent, and episodic mood disturbances, associated with variable dysfunctions in sleep, appetite, libido, activity, and cognition. These disorders are typically so severe that they impair occupational functioning. Until the discovery of lithium in the treatment of bipolar disorders, only electrocon-

vulsive therapy was the available treatment of mania. After discovering the therapeutic effect of lithium in bipolar illness, the clinical outcome of the disorder has changed dramatically. Lithium has become the mainstay of the the treatment for bipolar disorders, however, the management of the illness has historically focused on the treatment of mania. Although the lifetime prevalence of bipolar disorder was originally estimated to be about 1%, the recent decade has brought more evidence, that the several clinical manifestations of the bipolar spectrum affects almost 5-6% of the general population. Lithium was absolutely helpful in euphoric mania, but with other types of disorder, especially bipolar depression and rapid cycling form, this efficacy significantly decreases. The newer mood stabilizers, carbamazepine and valproate have brought more possibilities to cover a broader zone of the bipolar spectrum. Although the new agents have offered a bit more protection against bipolar depression when used for prophylaxis, anyway, lithium, carbamazepine and valproate all are relatively ineffective against acute bipolar depression and rapid cycling. The third generation mood stabilizer lamotrigine has a broader and more effective efficacy in bipolar disorder, extending the therapeutic ranager especially in bipolar depression and in the difficult to treat rapid cycling sybtype. This review provides a wide overview about the four most important mood stabilizers, lithium, carbamazepine, valproate and lamotrigine at the level of their synaptic and intracellular activites.

**KEYWORDS:** bipolar disorder, bipolar depression, rapid cycle, lithium, carbamazepine, valproate, lamotrigine

## BEVEZETÉS

Az elmúlt évek klinikai és epidemiológiai vizsgálatai azt mutatták, hogy a bipoláris zavar az egyik leggyakoribb pszichiátriai megbetegedés. Míg a klasszikus, I-es típusú forma élettartam prevalenciája kb. 0,8-1,5% között változik, a bipoláris II-es típust és a szubszindrómális variánsokat is figyelembe véve ez az érték már 5-6% – azaz jó négyszerese az egyes típusú kórképnek (Szádóczy és mtsai 1998; Rihmer és Angst 2005). A vizsgálatok során az is igazolódott, hogy az igen veszélyes diszfóriás mániá aránya a betegek között igen magas (38%) incidenciával bír (Cassidy és Carroll, 2001). Mindezek mellett fontos megjegyezni azt is, hogy a betegség az esetek nem kis részében aluldiagnosztizált és alulkezelt, és nem ritkán fordul elő, hogy a pontos diagnózis több évet, akár egy évtizedet is késhet. A gyakran fellépő komorbid állapotok – alkohol- és droghasználat, személyiségzavarok, szorongásos zavarok – tovább nehezíthetik és késleltethetik a korrekt diagnózis megállapítását (Dunner, 2003). Ráadásul a bipoláris zavar igen gyakran depressziós fázissal indul, az esetleges mániás vagy kevert epizód csak hónapokkal-évekkel később jelentkezhet, s így a beteg klinikai szempontból hosszú ideig „ott ragadhat” az unipoláris spektrum tengelyén, mely tartós távú kezelés szempontjából komoly veszélyeket rejthet magában (Dunner, 2003; Rihmer és Angst, 2005). A klinikai és epidemiológiai vizsgálatok szerint a II-es típusú bipoláris betegek jó 20-30%-a kapja először az unipoláris depresszió kórisméjét (Dunner, 2003). A II-es típusú bipoláris zavar megfelelő kezelése kiemelkedő fontosságú, mivel ennél a zavarnál igen magas a befejezett öngyilkosságok aránya, másrészt ennél a típusnál depressziós fázis esetén az antidepresszívumokkal történő kezelés az esetek egy részében a fázis diszfóriás mániába fordulását, öngyilkossági veszélyt rejt magában (Rihmer és Kiss, 2002; Dunner 2003; Rihmer és Akiskal 2006, Akiskal 2007).

A bipoláris zavarban szenvedő betegek központi idegrendszerében szignifikáns változások észlelhetők az egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva. Több strukturális képalkotó vizsgálat mutatta ki az amygdala térfogatának növekedését (Strakowski és mtsai, 1999), csökkent prefrontális kortikális volument és cerebelláris atrófiát (Sax és mtsai, 1999). Funkcionális képalkotó vizsgálatok prefrontális és anterior paralimbikus eltéréseket észleltek bipoláris depresszióban, relatív cerebelláris hiperaktivitás mellett. SPECT vizsgálatok a

szubgenuális prefrontális kéreg területén mutattak ki jelentősen eltérő vérátáramlást mind mániás, mind pedig depressziós és kevert fázis esetén. <sup>1</sup>H-MRS (MR spektroszkópiás) vizsgálatok a hippocampus és a prefrontális kéreg régiójában a neuronális integritás és metabolizmus egyik legfontosabb markerének, az N-acetil-aszpartátnak (NAA) csökkent szintjét mutatták (Moore és mtsai, 2000). Post mortem neuropatológiai vizsgálatok (Rajkowska és mtsai, 1999) több kortikális és limbikus áréában találtak eltéréseket, mind a neuronális mennyiség, mind pedig a neuronok térfogata, valamint a neuron- és gliasűrűség vonatkozásában. A multiplex neuronális károsodás a zavarnál mind etiológiai háttérként, mind pedig a zavar következményeként is értelmezhető, a tényleges válaszhoz még nem kevés jövőbeni vizsgálat szükséges.

Amikor 1949-ben Jon Cade – talán némi szerencsének köszönhetően is – felfedezte a lítium affektív zavarokban fellépő hatását, a bipoláris zavar klinikai kimenete jelentősen megváltozott. 1949-ig a betegség kezelésében érdemben csak az elektrokonvulzív terápia játszott szerepet. A későbbi klinikai vizsgálatok és kutatások igazolták, hogy a lítium nemcsak antimániás és hangulatstabilizáló molekulaként állja meg a helyét, hanem augmentáló szerként is, mind az első generációs, mind pedig a modern antidepresszívumok mellett. Az évtizedek során az is bizonyítást nyert, hogy a lítium jelentős arányban csökkenti az unipoláris és bipoláris hangulatzavarokban a befejezett öngyilkosságok arányát (Tondo és mtsai, 1998; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer, 2007). A neurobiológiai kutatások során igazolódott, hogy a lítium többféle neurotrofikus és neuroprotektív effektussal rendelkezik: javítja a hippocampális, cerebelláris és kortikális neuronok életképességét (Nonaka és mtsai, 1998; Chuang és mtsai, 2002), fokozza a sejt életképességéhez szükséges faktorok, a bcl-2 (neuroprotective B cell lymphoma protein-2), a BDNF (brain-derived neurotrophic factor) expresszióját, és csökkenti a sejthalált okozó molekulák (BAX, p53) aktivitását (Chen és mtsai, 1999; Fukumoto és mtsai, 2001). MR spektroszkópiás vizsgálatokkal az is világossá vált, hogy klinikai körülmények között a lítium tartós alkalmazása az N-acetil-aszpartát szintjét is megemeli (Moore és mtsai, 2000).

A pozitívumok mellett azonban több metaanalízis is azt mutatta, hogy a lítium csak a heveny mániás betegek egy részénél, kb. 60%-uknál mutat

érdemi antimániás hatást, s a profilaxis hatásfoka még ennél is gyengébb (Calabrese és mtsai, 1995; Vestergaard, 1992). Míg a lítium antimániás hatékonysága alapvetően az eufóriás mánia esetében észlelhető a leginkább, ez a hatékonyság a diszfóriás mánia valamint a rapid ciklusú zavar esetén jelentősen csökken – s ezen utóbbi kórképek egyáltalán nem tartoznak az affektív zavarok „fehér holló” kategóriájába (Buergeois és mtsai, 1997). Komorbid addiktológiai megbetegedés vagy szorongásos zavarok megléte esetén a lítium hatékonysága szintén markáns csökkenést mutat (Fyre és Alshuler, 1997). S emellett a lítium esetleges mellékhatásai miatti következményes compliance csökkenésről, valamint a terápiás és toxikus plazmaszint közötti igen szűk sávról sem szabad megfeledkezünk.

A későbbiekben megjelenő újabb hangulatstabilizáló szerek, a karbamazepin és a valproát a lítiumhoz viszonyítva már a betegség szélesebb sávjában mutattak klinikailag releváns aktivitást. Ezen két szer a teljes bipoláris spektrum területén kb. 50-60%-os hatékonyságot mutatott (Post és mtsai 1998), s viszonylag jobb eredmények voltak észlelhetők a diszfóriás mánia és a rapid ciklusú típusoknál. Noha a karbamazepin és a valproát a bipoláris depresszió profilaxisában valamivel hatékonyabb volt, mint a lítium, mindhárom szerről az mondható el, hogy a heveny depressziós relapszus illetve a rapid fázisváltás kivédésében az hatékonyságuk viszonylag csekély.

A harmadik generációs hangulatstabilizáló szerek – mint pl. a már hazánkban is elérhető lamotrigin – a bipoláris betegség kezelésében igen fontos mérföldkövet jelentenek. A korábbi három szer fő terápiás hatása mellett a lamotrigin egy eddig igencsak hiányolt komponenssel bővült: szignifikánsan hatékonyabbnak mutatkozik a bipoláris depresszió (Calabrese és mtsai, 1999; Fyre és mtsai, 2000) és a rapid ciklusú zavar területén (Bowden és mtsai, 1999). Az 1. táblázat a hazánkban bipoláris zavarban alkalmazható antikonvulzívum típusú hangulatsabilizátorok és a lítium közötti különbségeket mutatja a klinikai hatás szempontjából.

A táblázatból látható, hogy míg a karbamazepin és a valproát viszonylagos hasonlóságot mutat a terápiás effektus szempontjából, addig a lamotrigin hatékonysága a depresszív fázisok során jóval kiemelkedőbbnek minősül. Ennek okát a szer molekuláris hatásmechanizmusában kell keresnünk.

1. táblázat

	Mánia		Depresszió	
	Akut	Fenn-tartó	Akut	Fenn-tartó
Karbamazepin	+++	++	+	++
Valproát	+++	+++	+	++
Lamotrigin	+	++	+++	+++
Lítium	++	++	++	+

Összességében elmondható, hogy mind a lítiumnak, mind pedig az antikonvulzívumoknak a közös fő hatása a GABA ( $\gamma$ -amino-vajsav) és a glutamátrendszer kóros működésének valamilyen szintű stabilizációja, mind a szinaptikus mechanizmusok befolyásolása, mind pedig az intracelluláris jelátvitel és a génexpresszió módosítása által. Mindezek mellett a különböző szerek többféle egyedi aktivitással is bírnak, melyek magyarázzák-magyarázhatják a bipoláris zavar klinikai variánsainak kezelésében betöltött szerepüket. A GABA és glutamát neurotranszmisszió vázlatos folyamatát az 1. ábra mutatja.

## A HANGULATSTABILIZÁLÓK SZINAPTIKUS MECHANIZMUSAI

### Az excitatorikus aminosav neurotranszmisszió szabályozása

Noha a lítium hatásmechanizmusa leginkább az intracelluláris jelátvivő rendszereket és az azonnali korai génexpressziót (intermediate early genes, IEGs) érinti (Jope, 1999), az excitatorikus neurotranszmitterek befolyásolásában is van némi szerepe. Lítium adásakor viszonylag hamar megemelkedik a szinaptikus glutamát koncentráció, ez a hatás tartós alkalmazáskor pedig a glutamát transzporterek sűrűségének növekedéséhez és aktivitásuk fokozódásához vezet (Hokin és mtsai, 1996). A transzporter-aktivitás fokozódása így helyreállíthatja a kórosan működő glutamáterg neurotranszmissziót.

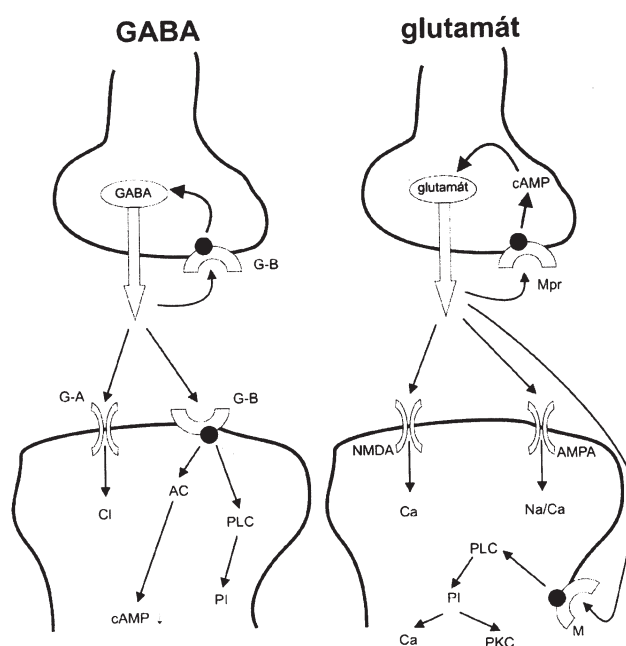
Állatkísérletekben és neuronális mintákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a valproát megemelte a glutamát szintjét a mintákban és az agyban, valószínűleg a glutamináz és a glutaminszintetáz enzimek befolyásolásával (Collins és mtsai, 1994). Állatkísérletekben a valproát szintén stimulálta a glutamát kibocsátást a kísérleti egerek frontális kortexében (Dixon és Hokin, 1997), és fokozta a glutamát kiváltotta intracelluláris kalcium aktivitást (Nilsson és mtsai, 1992). Úgy tűnik,

tartós alkalmazás során a valproát hatásmechanizmusa a következményes negatív visszacsatolás révén a szinapszis glutamát egyensúlyának javításához járul hozzá. Mindezek mellett a valproát a glutamát receptorok kiváltotta válaszfolyamatokat is befolyásolja, mind az NMDA (N-metil-D-aszpartát), mind pedig a nem NMDA (AMPA, kainát=KA) receptor altípusoknál (Zeise és mtsai, 1991; Künig és mtsai 1998; Bolanos és mtsai, 1998). A klinikai hatás tehát nem magyarázható önmagában a valproát preszinaptikus aktivitásával, hanem a molekula nagy valószínűséggel az intracelluláris mechanizmusokon keresztül is befolyásolja a glutamát-receptorok működését.

Karbamazepin esetén a szinaptikus mechanizmusok szintjén a glutamát neurotranszmisszióra gyakorolt aktivitását tekintik a hatásmechanizmus fő elemének. Glutamát kibocsátást serkentő molekulák (veratridin) alkalmazása esetén a karbamazepin ezt a folyamatot jó hatásfokkal blokkolja (Olpe és mtsai, 1985). Neuronális mintákon a karbamazepin gátolta az NMDA-aktivált transzmembrán aktivitást (Lampe és Bigalke, 1990), emellett jelentősen csökkentette az NMDA kiváltotta depolarizációs folyamatot (Lancaster and Davies, 1992). Az NMDA és KA kiváltotta intracelluláris kalcium szint emelkedést a karbamazepin szintén blokkolni képes (Cai és McCaslin, 1992).

A lamotrigin legfőbb jellemzője az excitatorikus aminosav neurotranszmisszió gátlása. A lamotrigin hatásmechanizmusának központi eleme a nátriumcsatorna blokád mellett a P és N típusú kalciumcsatornák blokkolása (Lesch és mtsai, 1991; Wang és mtsai, 1996; Stefani és mtsai, 1996), ez pedig az agyi glutamát koncentráció redukációjához vezet. Lamotrigin tartós alkalmazása során a glutamaterg excitatorikus poszt-szinaptikus potenciálok (glutamatergic excitatory postsynaptic potentials, EPSPs) amplitúdójának csökkenése mutatható ki (Calabresi és mtsai, 1992). Mindezek mellett a lamotrigin a valproáthoz hasonlóan szintén befolyásolja a glutamát-receptor mediált válaszfolyamatokat. Lamotrigin alkalmazása során szignifikánsan csökkent az intrastriális KA injekció által okozott neurotoxicitás mértéke, emellett a molekula csökkentette a KA által okozott irreverzibilis CA1 elektromos válaszok eltűnésének mennyiségét – ezen hatást más antikonvulzívum-

1. ábra. GABA és glutamát neurotranszmisszió



NMDA=NMDA receptor, AMPA=AMPA receptor, Mpr=preszinaptikus metabotropikus glutamát receptor, M=metabotropikus receptor, G-A=GABA-A receptor, G-B=GABA-B receptor, AC=adenilil cikláz, cAMP=ciklikus AMP, PI=foszfoinozítid, PKC=protein kináz C, PLC=foszfolipáz C, Ca=kalcium, Na=nátrium, Cl=klorid.

moknál nem lehet megfigyelni (McGeer és Zhu, 1990; Longo és mtsai, 1995).

### A GABAerg neurotranszmisszió szabályozása

Klinikai vizsgálatok szerint a lítium tartós adása bipoláris betegeknél megemeli a plazma és az agy-gerincvelői folyadék GABA-szintjét és fokozza a hippocampális GABA<sub>B</sub> receptorok sűrűségét (Motohashi és mtsai, 1989). A lítium tartós terápiás hatásának kialakulásában azonban ezen komponensek szerepe még viszonylag bizonytalan (Berrettini és mtsai, 1983).

A karbamazepinnek viszonylag gyenge GABAerg hatása van, s ez is csak bizonyos agyi áréákban nyilvánul meg (Motohashi, 1992). Azonban viszonylag erős modulátora a GABA<sub>A</sub> receptornak, melynél karbamazepin hatására a receptor mediált klorid áram aktivitásának fokozódása jelentkezik.

Valproát esetében kezdetben a hangsúly a molekula GABA-facilitáló hatására helyeződött, mivel alkalmazása során a GABA mediált neuronális válaszok fokozódása volt megfigyelhető (Macdonald és Bergey, 1979). Valproát alkalmazásakor az agy több területén megemelkedik a GABA-kibocsátás intenzitása (Patsalos és Lascelles, 1981), emellett a plazma és az agy-gerinc-

velői folyadék GABA-szintje is növekedést mutat (Loscher és Schmidt, 1980; Loscher és Siemes, 1984), melyet a valproát a glutamát dekarboxiláz (Nau és Loscher, 1982) enzim indukciójával, valamint a GABA aminotranszferáz enzim gátlásával ér el (Loscher, 1993). Fontos klinikai észrevétel, hogy kezeletlen, magasabb GABA plazmaszintű bipoláris betegeknel a valproát antimániás hatása jobban érvényesül (Petty és mtsai, 1996). Posztzinaptikusan a valproát megemeli a hippokampális GABA<sub>B</sub> receptorok sűrűségét (Motohashi, 1992) és fokozza a GABA<sub>A</sub> agonista mechanizmusokat (Olpe és mtsai, 1988).

Korábban többen feltételezték, hogy a bipoláris zavar hátterében alapvetően a GABA rendszer működészavara állhat (Emrich és mtsai 1980; Petty és mtsai, 1995, 1998). Úgy tűnik azonban, hogy a kifejezett GABA<sub>A</sub> hatással bíró antikonvulzívumok (tiagabin, vigabatrin) klinikailag nem érik el azt a hatékonyságot, mint a más hatásmechanizmussal is bíró lítium, valproát, karbamazepin vagy lamotrigin. Tiagabinnal, ill. vigabatrinnal végzett vizsgálatok nem tudták igazolni ezen szerek érdemi és tartós antimániás hatását (Post és mtsai, 1998; Stanton és mtsai, 1997).

Lamotrigin esetén állatkísérletes vizsgálatok azt támasztották alá, hogy a molekula alkalmazása kb. 1 hetes periódus után fokozza a GABA<sub>A</sub> receptor  $\beta 3$  alegységének génexpresszióját. A  $\beta 3$  alegység igen nagy mennyiségben mutatható ki az agyban a GABA<sub>A</sub> receptorokon. Az alegység igen fontos a GABA receptorhoz történő kapcsolódása szempontjából.  $\beta 3$  alegység mutáns egereknél a vizsgálatok során epilepsziát, neurológiai és aktivitásbeli zavarokat észleltek. A  $\beta 3$  alegység expressziójának fokozásával, a lamotrigin az agyban GABA<sub>A</sub> receptor augmentációs effektust tud kifejteni a GABA<sub>A</sub> receptor regulációja révén (Wang és mtsai, 2002).

## A HANGULATSTABILIZÁTOROK MONOAMIN RENDSZEREKRE GYAKOROLT HATÁSA

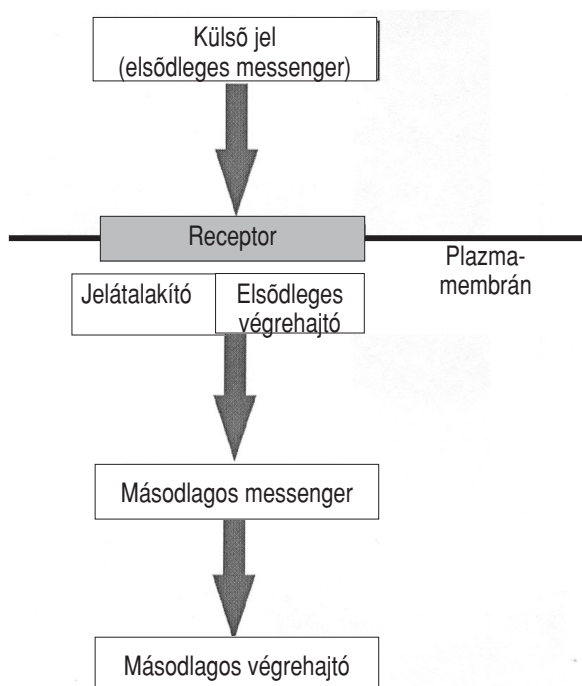
Állatkísérletekben valproát és karbamazepin alkalmazásakor enyhe extracelluláris szerotoninszint emelkedést figyeltek meg (Whitton és mtsai, 1985; Dailey és mtsai, 1997). További állatkísérletes és in vitro vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a lamotrigin gátolja a monoaminok (szerotonin, noradrenalin, dopamin) visszavételét (Southam és mtsai, 1997). Patkányoknál kloramfetaminnal kiváltott szerotonin szindróma esetén la-

motrigin adása a folyamatot visszafordította, mely alapján gyanítható a lamotrigin molekula in vivo szerotonin visszavétel gátló hatása (Southam és mtsai, 1998).

## INTRACELLULÁRIS MECHANIZMUSOK ÉS A KALCIUM SZEREPE

A receptoraktiváció a sejtben többlépcsős kaskád folyamatot (2. ábra és 2. táblázat) eredményez, amely végül az azonnali korai gének (IEGs) expressziójához vezet. Ezen gének transzkripciója a szignalizációs út aktiválódása és az ehhez kapcsolódó amplifikációs folyamat után percek alatt megindul, még akkor is, ha a sejt fehérjeszintetizáló rendszerét előzőleg kísérletesen blokkolták. A transzkriptumokról képződő fehérjék között számos további transzkripció faktor szerepel, amelyek újabb géncsoportot aktiválnak. Ehhez a „második hullámhoz” viszont már több idő és aktív (de novo) fehérjeszintézis szükséges. A hangulatstabilizálók több oldalról is befolyásolni képesek ezen folyamatot, egyrészt intracellulárisan, másrészt a transzmembrán ionfluxusok befolyásolása révén. A preszinaptikus terminálon, az intracelluláris kalciumraktárakból történő kalciummobilizáció, vagy pedig a feszültségfüggő kalciumcsatornákon beáramló kalcium indukálja a neurotranszmitter vezikulák sejtmembránba történő fúzióját és exocitózist preszinaptikus facilitáció esetén. A posztzinaptikus oldalon a kalcium nél-

2. ábra. A jelátvitel folyamatának algoritmikus vázlatja



2. táblázat

Second messenger	Ca	cAMP	cGMP	IP3	Diacilglicerol
Honnan?	Plazmamembrán: Feszültségfüggő Ca csatornák Többféle, ligandfüggő csatorna Endoplazmás retikulum: IP3 receptorok Rianodin receptorok	Adenil cikláz aktivitás ATP-n	Guanilil cikláz aktivitás GTP-n	Foszfopipáz C aktivitás foszfoinozitol foszfát 2-n	Foszfopipáz C aktivitás foszfoinozitol foszfát 2-n
Célpont?	Calmodulin és egyéb Ca-kötő fehérjék Protein kinázok és foszfatázok Szinaptotagmin	Protein kináz A Ciklikus nukleotid kapu- zott csatornák	Protein kináz G Ciklikus nukleotid kapu- zott csatornák	Endoplazmás retikulum IP3 receptorok	Protein kináz C
Elimináció?	Plazmamembrán: Na/Ca csere Ca-pumpa Endoplazmás reticulum: Ca-pumpa Mitochondriumok	cAMP foszfo- diészteráz	cGMP foszfo- diészteráz	Foszfatázok	Többféle enzim

különbözhetetlen több, a jelátvitelben fontos szerepet játszó enzim (adenil cikláz, [AC]; proteinkináz C, [PKC]) működéséhez, ill. ezek aktiválása által a korai géneexpresszióhoz. A posztszinaptikus géneaktiváció további enzimek, receptorok és fehérjék megjelenését eredményezi, amelyek szintén szerepet játszanak a neurotranszmisszióban – a preszinaptikus oldal működését is befolyásolva.

Bipoláris betegeknél – mind mániás, mind pedig depressziós fázisban – a trombocitákban és a limfocitákban emelkedett kalcium szinteket találtak (Dubovsky és mtsai, 1994). A kalciumszint viszonylag enyhébb mértékű kóros emelkedése is képes a sejtet „csúcsra járatni”, azaz a neuron metabolizmusát a maximumra emelni. Azonban – ha nem történik eközben sejtihalál – visszacsatolás révén a magas kalciumszint egy ideig a Na/K adenozin trifoszfát (Na/K ATPáz) (Yingst és mtsai, 1988) és az adenilcikláz enzimek (Meltzer 1986) kalciumkoncentráció-függő automatikus gátlásával, szerencsés esetben „visszakapcsolhatja” a sejtet az optimális metabolizmus állapotába. Több kutató is gyanítja, hogy bipoláris betegeknél a Na/K ATPáz enzim szenzitivitás eltérése is fennállhat kalciummal és calmodulinnal kapcsolatban, mely augmentálhatja a fenti folyamatot (Kassir és Meltzer, 1991). Mindezek mellett bipoláris betegnél, mind mánia, mind pedig depresszió ill. kevert fázis esetén megfigyelték a megváltozott Na/K ATPáz és adenilcikláz működést, míg ez egészséges kontrollszemélyek esetén nem volt észlelhető (Antia és mtsai, 1995). Ezek a molekuláris eltérések a fent részletezett, a sejt túlélésére nézve potenciálisan veszélyes folyamatot tovább ronthatják. A túlságosan magas kalciumszint végül a sejt

halálát okozza, a kalciumfüggő proteázok és a foszfopipáz A aktiválódása által. A kalcium tehát nélkülözhetetlen elem a jelátvivő folyamatoknál, de adott körülmények között pillanatok alatt toxikussá válhat (Schwartz és Kandel, 1991). Az antikonvulzívumok profilaktikus hatásának talán legfontosabb eleme tulajdonképpen ebből következik: a központi idegrendszer excitabilitásának csökkentése révén jóval kisebb az esélye a GABA- és glutamaterg neuronhálózatok dominó-szerű funkciózavarának, vagyis klinikai szempontból nézve az affektív relapszus megjelenésének.

## A JELÁTVITEL MODULÁCIÓJA

Tartós alkalmazás során a lítium a foszfoinozitol (PI) jelátviteli utat módosítja, mely adott időtartamot követően az inozitol depléciójához, végül pedig az inozitolfoszfát és a kalcium second messengerek termelődésének csökkenéséhez vezet (Berridge és mtsai, 1982). A lítium a PI utat a receptor-kapcsolt G-proteinek (Gould és mtsai, 2002) és a proteinkináz C (PKC) enzim blokkolásával is befolyásolja, azaz a lítium alkalmazása a szubsztrátok foszforilálásának aktivitását csökkenti (Avissar és Schreiber, 1992; Wang és Friedman, 1989). Mindennek a következménye a PKC egy igen fontos elsődleges szubsztrátjának (myristoylated alanine rich C-kinase substrate, MARCKS) down regulációja. A hibás foszfoinozitolid jelátviteli rendszer ilyenkor történő optimális befolyásolása mellett a lítium a transzkripció szintjét is szabályozza, a MARCKS promoteren található faktor (lithium responsive element) segítségével. A döntően a pre- és posztszinaptikus terminálok-

ban található MARCKS fehérje alapvető fontosságú a sejt működése szempontjából, mivel mind a foszfoinozítid hidrolízis, a citoskeleton plaszticitása, a vezikuláris aktivitás és több neurotransmitter kibocsátásának eredményessége ezen fehérjemolekula optimális működésének a függvénye. A MARCKS nélkülözhetetlen az agy fejlődése során, és felnőtt korban is nagy mennyiségben jelen van több kortikális, szubkortikális és limbikus területen is. Több, a neuroplaszticitás fenntartásában szerepet játszó központi idegrendszeri adaptív folyamat komoly szenzitivitást mutat a MARCKS expresszió változásaira. Tartós PKC aktivitás-változás, krónikus stressz, proinflammatorikus faktorok esetén a MARCKS expresszió aktivitása így kórosan megváltozhat. A lítium hosszú távú hangulatstabilizáló hatása (és a mellékhatásként nem ritkán megjelenő memóriazavar) hátterének egyik kulcseleme hátterében nagy valószínűséggel a lítium MARCKS expressziót/foszforilációt befolyásoló hatása állhat (Lenox és mtsai, 1996).

Mindezek mellett a lítium stabilizálja a ciklikus AMP (cAMP) jelátviteli utat is, mind a serkentő (Gs), mind pedig a gátló (Gi) proteinek aktivitásának csökkentésével (Jope, 1999), ill. az adenilcikláz enzim és annak expressziójának szabályozása útján (Mork és Geisler, 1989). Tartós alkalmazás során a lítium a glikogénszintetáz kináz-3 $\beta$  enzim (GSK-3 $\beta$ ) aktivitását kifejezetten gátolta (Klein és Melton, 1996). A GSK-3 $\beta$  gátlás a hatásmechanizmus másik kulcseleme, mivel ez az enzim több fehérjét is foszforilál, többek közt transzkripciós faktorokat, és alapvető szerepet játszik a sejt apoptózisának programozásában (Bijur és mtsai, 2000).

A valproát a jelátvitelt a lítiumhoz hasonlóan módosítja (Manji és mtsai, 1999), azzal az eltéréssel, hogy a PI jeltovábbító rendszer a valproát hatásában nem érintett, így nem is befolyásolja az inozitolfoszfát kiváltotta intracelluláris kalcium felszabadulást (Sczekan és Strumwasser, 1996; Wei és Wang, 1987). Neuronális mintákon és állatkísérletekben a valproát csökkentette a PKC enzim alfa és epsilon izoenzimjének a mennyiségét (Chen és mtsai, 1994), valamint a lítiumhoz hasonló módon befolyásolta a MARCKS fehérje működését (Lenox és mtsai, 1996). A GSK-3 $\beta$  aktivitást a valproát is gátolja, igaz, a lítiumnál valamelyest enyhébb mértékben (Li és mtsai, 2002).

A karbamazepin mechanizmusa eltérő. A molekula mind az alapszintű, mind pedig a stimulált

cAMP képződését gátolja (Mylylyla, 1976; Levin és Bleck, 1977), egyfelől mint adenzin A1 receptor antagonist (Marangos és mtsai, 1983), másfelől pedig az adenilcikláz enzim (AC) direkt gátlása révén (Chen és mtsai, 1996). Tartós (kb. 1 hónap) karbamazepin alkalmazás során a Gs és Gi protein mennyiség csökken, a ciklikus AMP szintje pedig megemelkedik, leginkább a frontális kortex területén (Lesch és mtsai, 1991; Wiborg és mtsai, 1999). A karbamazepin hatása az inozitolfoszfát és kalcium jelátviteli rendszerre viszonylag gyenge (Dubovsky és mtsai, 1994).

A lamotrigin, mind fentebb már említésre került, nemcsak Na-csatorna (Cheung és mtsai 1992), hanem igen erős N-típusú kalciumcsatorna blokkoló hatással bír (Wang és mtsai, 1996; Stefani és mtsai, 1996), emellett a tranziens kifelé irányuló káliumáramot is markánsan blokkolja. Mindemellett a lamotrigin GSK-3 $\beta$  aktivitást gátló hatása a lítiumnál és a valproátnál erősebbnek mutatkozik (Li és mtsai, 2002). Noha az új antikonvulzívumok intracelluláris hatása még további vizsgálatokat igényel, gyanítható, hogy a multiplex csatornablokkoló hatás mellett a lamotrigin több intracelluláris jeltovábbító folyamatot is befolyásol. Egy friss állatkísérletes vizsgálat azt mutatta, hogy lamotrigin alkalmazása során a szerotonin-1A receptorok sűrűsége kb. 50%-kal csökkent a frontális kéreg területén (Vinod és Subbash, 2002). Az 5HT1 receptorok viszonylag heterogén csoportot alkotnak, legalább ötféle altípussal (A/B/D/E/F) (Humphrey és mtsai, 1993), és G-proteineken valamint guanozin-trifoszfáton keresztül az adenilcikláz-cAMP intracelluláris jeltovábbítási úttal állnak kapcsolatban. Az 5HT1A receptorok zavarának lehetősége bipoláris zavarban már korábban is felmerült (Goodwin és Post, 1983). Több szerző gyanítja, hogy a csökkent cAMP szignálaktivitás a bipoláris zavar klinikai manifesztációjának egyik neurokémiai jele lehet (Dowlathshahi és mtsai, 1999; Reiaich és mtsai, 1999) – bipoláris zavarban több kutató is megváltozott adenilcikláz aktivitást talált (Cowburn és mtsai, 1994; Lowther és mtsai, 1996). Úgy tűnik, lamotrigin alkalmazása során a receptorsűrűség down regulációja és a következményes frontális kérgi cAMP szint emelkedés a lamotrigin bipoláris depressziókban nyújtott kiemelkedő hatásának egyik fontos eleme lehet.

## A GÉNEXPRESSZIÓ SZABÁLYOZÁSA

A lítium fentebb vázolt jelátvitel módosító hatásának következménye a transzkripciós faktorok aktivitásának csökkentésében nyilvánul meg. Bár a lítium megemeli az AP-1 (basal activator protein-1) transzkripciós fehérje aktivitását a GSK-3 $\beta$  gátlás révén (de Groot és mtsai, 1983), a PI jelátviteli rendszeren egyidejű, lítium által történő aktivitásváltozása miatt ez az AP-1 stimuláció csökkenést mutathat. Azaz – a lítium „bipoláris módon”, karmesterként (neurokémiai stabilizátorként) szabályozza, egyensúlyban tartja a jeltovábbító mechanizmusokat, az aktuális kémiai helyzettől függően emelve azok bazális ill. csökkentve maximális aktivitásuk fokát (Jope, 1999b). A lítium ezek mellett egyéb transzkripciós faktorokat is szabályoz, mint pl. a CREB (cAMP response element-binding protein) faktort (Ozaki és Chuang, 1997), amely több alapvető neuronális fehérje génjének expressziójáért (bcl-2, novel lithium regulated gene, [NLRG]), melyek hiányában a sejt gyakorlatilag halálra van ítélve (Chen és mtsai, 1999; Chen and Chuang, 1999; Wang és mtsai, 1999b).

A valproát megemeli több azonnali korai gén (c-fos, c-jun) expresszióját, valamint fokozza az AP-1 fehérje DNS-hez történő kötődésének erősségét (Chen és mtsai, 1997; Ashgari és mtsai, 1998). Tartós alkalmazás során egy másik, korai gén-kapcsolt transzkripciós faktor, az Egr-1 (early growth response-1) aktivitáscsökkenése mutatkozott, amelynek aktiválódása, az AP-1 fehérjéhez hasonlóan a PKC optimális működésétől függ (Grimes és Jope, 1999). A lítiumhoz hasonlóan a valproát is emeli a bcl-2 fehérje szintjét (Wlodarczyk és mtsai, 1996; Chen és mtsai, 1999). Egy friss vizsgálat azt mutatta, hogy a valproát hatására egy, a sejt szempontjából szintén kulcsfontosságú fehérje, a 78-kDa glükóz-regulált endoplazmatikus (ER) stresszprotein (GRP78) szintje növekedni kezd, mely mind a direkt fehérjeszint-emelkedésben, mind pedig a géntranszkripció fokozódásában és a GRP89 mRNS szintjének fokozódásában megmutatkozott. A GRP78 a molekuláris chaperone (nem kovalens kötéseket szabályozó) aktivitás egyik kulcseleme, mely megköti a kalciumot és „begyűjti” a sejt számára aktuálisan káros egyéb fehérjemolekulákat, emellett gátolni képes az oxidatív stresszt és az apoptózist (Wang és Young, 2004). Mindezen hatás lítium és karbamazepin esetében is megfigyelhető volt, de a

valproátnál enyhébb mértékben (Wang és mtsai, 1999).

A karbamazepin, eltérően a többi hangulatstabilizától, blokkolta a CREB DNS-hez kapcsolódását (Manji és mtsai, 1996), és megemelte a c-fos expresszió szintjét (Divish és mtsai, 1991). Ezek alapján valószínűsíthető, hogy fő aktivitási pontja a cAMP jeltovábbító rendszer. Kiegészítő hatásként a PI rendszer befolyásolásának a szerepe is felmerült, mivel astrocyta mintákban karbamazepin hatására az adenozin A1 receptorok up-regulációja következett be, mely receptoroknak a PI szignál módosításában van szerepe (Biber és mtsai, 1991).

A harmadik generációs készítmények génextpresszióra gyakorolt hatását jelenleg is intenzíven vizsgálják. A lítiummal és a második generációs hangulatstabilizálókkal való hatás-átfedések miatt viszonylag nyugodtan kijelenthetjük, hogy ezen készítmények szintén optimális hatással vannak a bipoláris zavarban kórosan működő transzkripciós-génextpressziós mechanizmusokra.

## A BIPOLÁRIS DEPRESSZIÓ SAJÁTOS KÉRDÉSEI – ÉS A FELTÉTELEZETT VÁLASZOK

A fentiek ismeretében feltehetjük a kérdést: vajon miért bizonyul a klinikai vizsgálatok szerint szignifikánsan hatásosabbnak a bipoláris depresszió és annak profilaxisa területén a lamotrigin, mint a korábbi szerek? A választ egyrészt az unipoláris-bipoláris depresszió kialakulásának eltéréseiben, másrészt pedig a lamotrigin hatásmechanizmusának egyedi komponenseiben kell keresnünk.

A bipoláris zavar molekuláris eltérései (genetikai variációk, kalciumműködés zavara, Na/K ATPáz sérülékenység, szignalizációs, transzkripciós és génextpressziós eltérések) elvileg már a zavar bármilyen klinikai megjelenése előtt fennállnak a központi idegrendszerben. Ezen eltérések eredőjeként a GABA- és glutamáterg neuronhálózatok vulnerábilissá válnak, s a gyenge lábakon álló, vulnerábilis, kényes egyensúly jóval könnyebben felborulhat, klinikai oldalról nézve előbb-utóbb affektív fázist eredményezve. Unipoláris depresszióknál az esetek döntő többségében a „maestro” transzmitter rendszerek (szerotonin, noradrenalin, dopamin) és a velük szoros kapcsolatban álló stresszkezelő rendszerek, valamint a velük kapcsolatban álló másodlagos kiegészítő-szabályozó faktorok és rendszerek (neuropeptid Y, galanin stb.) valamilyen szintű egyensúlyzava-



ra állhat leginkább a megbetegedés hátterében. Unipoláris depresszió esetén a GABA- és glutamáterg neuronhálózatok működészavara döntően a „maestro” rendszerek szabályozó és összehangoló funkciójának hibás működéséből ered, azaz gyaníthatóan következményes jellegű. Így megfelelő antidepresszív terápia esetén ezen két rendszer stabilizációja is bekövetkezhet. Bipoláris depresszió esetén viszont az affektív fázis fő fókusza valahol a már eleve hibásan működő GABA- és glutamáterg hálózatokba rejlik, melyek előbb-utóbb, a többszörös, rendkívül komplex neuronhálózati struktúra mind súlyosabb funkciózavara miatt az addig viszonylag kielégítően funkcionáló „maestro” rendszereket is dominószerűen magukkal rántathatják, ami ezen rendszerek szabályozási hatásfokát nagymértékben ronthatja. Mindezen rendszerszintű eltérések klinikai szempontból magyarázhatják a viszonylag váratlan fázisváltást (rapid ciklus) vagy pedig a depresszív fázis heveny megjelenését illetve diszfóriás mánia fellépését.

Mint fentebb már említettük, a lamotrigin szignifikánsan jobb hatással bír a bipoláris depresszió és a rapid ciklusú variánsok esetén, mint a többi hangulatstabilizátor, melyet több klinikai vizsgálat is igazolt. Feltételezhető, hogy egyik oldalról az erőteljes nátrium- és kalciumcsatorna blokkolás, a kifelé irányuló káliumáram serkentés, valamint a GABA<sub>A</sub> β3 receptor alegység expressziójának fokozása által a lamotrigin úgy „fogja meg” ezen rendszereket, hogy a molekula fentebb említett, monoaminokra gyakorolt hatása során a stabilizálódó szerotonin, noradrenalin és dopamin transzmitter-rendszerek már a kevésbé sérülékeny GABA- és glutamátergrendszerrel kerülnek kapcsolatba, s így elkerülhető a dominóeffektus; ennek alapján a lamotrigin szignifikánsan jobb hatása bipoláris depresszióban és a betegség rapid ciklusú variánsaiban nagy valószínűséggel értelmezhető.

*Levelezési cím:*

*Dr. Sümegi András*

*Vas Megyei Markusovszky Kórház*

*Pszichiátriai Osztály*

*sumegia@gmail.com*

#### IRODALOM

- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 2001; 34: 132-136.
- Akiskal HS Targeting suicide prevention to modifiable risk factors: Has bipolar II been overlooked? *Acta Psychiatrica Scand*, 2007; 116: 395-402.
- Antia IJ, Smith CE, Wood AJ, Aronson JK. The upregulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump numbers in lymphocytes from the first-degree unaffected relatives of patients with manic depressive psychosis in response to in vitro lithium and sodium ethacrylate. *J Affect Disord*. 1995;34:33-39.
- Asghari V, Wang J.F., Reiaich, J.S., Young, L.T., 1998. Differential effects of mood stabilizers on Fos/Jun proteins and AP-1 DNA binding activity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 58, 95-102.
- Avissar, S., Schreiber, G., 1992. Ziskind-Somerfeld research Award. The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Biol. Psychiatry* 31, 435-459.
- Berrettini, W.H., Nurnberger, Jr. J.I., Hare, T.A., Simmons-Alling, S., Gershon, E.S., Post, R.M., 1983. Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affective illness: effect of lithium carbonate. *Biol. Psychiatry* 18, 185-194.
- Berridge, M.J., Downes, C.P., Hanley, M.R., 1982. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J*. 206, 587-595.
- Biber, K., Fiebich, B.L., Gebicke-Harter, P., van Calker, D., 1999. Carbamazepine-induced upregulation of adenosine A1-receptors in astrocyte cultures affects coupling to the phosphoinositol signaling pathway. *Neuropsychopharmacology* 20, 271-278.
- Bijur, G.N., De Sarno, P., Jope, R.S., 2000. Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis. Protection by lithium. *J. Biol. Chem.* 275, 7583-7590.
- Bolanos, A.R., Sarkisian, M., Yang, Y., Hori, A., Helmers, S.L., Mikati, M., Tandon, P., Stafstrom, C.E., Holmes, G.L., 1998. Comparison of valproate and phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology* 51, 41-48.
- Bourgeois M, Hantouche E, Akiskal H. The EPIMAN and EPIDEP French studies of bipolarity. *J Bipolar Disorder*. 1997;1:13-19.
- Cai, Z., McCaslin, P.P., 1992. Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> levels in neuronal culture. *Eur. J. Pharmacol* 219, 53-57.
- Calabrese JR, Bowden C, Woynshville MJ. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. In: Bloom F, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1995:1099-1112.
- Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Ascher, J.A., Monaghan, E., Rudd, G.D., 1999. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry* 60, 79-88.
- Calabresi, P., Centonze, D., Marfia, G.A., Pisani, A., Bernardi, G., 1999. An in vitro electrophysiological study on the effects of phenytoin, lamotrigine and gabapentin on striatal neurons. *Br. J. Pharmacol* 126, 689-696.
- Cassidy F, Carroll BJ, The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipol Disord*, 2001; 3: 35-40.
- Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in

- neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999;274:6039–6042.
- Chen, G., Manji, H.K., Hawver, D.B., Wright, C.B., Potter, W.Z., 1994. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C alpha and epsilon in vitro. *J. Neurochem.* 63, 2361–2364.
- Chen, G., Pan, B., Hawver, D.B., Wright, C.B., Potter, W.Z., Manji, H.K., 1996. Attenuation of cyclic AMP production by carbamazepine. *J. Neurochem.* 67, 2079–2086.
- Chen, G., Zeng, W.Z., Yuan, P.X., Huang, L.D., Jiang, Y.M., Zhao, Z.H., Manji, H.K., 1999b. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem.* 72, 879–882.
- Chen, G., Yuan, P., Hawver, D.B., Potter, W.Z., Manji, H.K., 1997. Increase in AP-1 transcription factor DNA binding activity by valproic acid. *Neuropsychopharmacology* 16, 238–245.
- Cheung, H., Kamp, D., Harris, E., 1992. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res.* 13, 107–112.
- Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, és mtsai. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002;4:129–136.
- Collins, Jr. R.M., Zielke, H.R., Woody, R.C., 1994. Valproate increases glutaminase and decreases glutamine synthetase activities in primary cultures of rat brain astrocytes. *J. Neurochem.* 62, 1137–1143.
- de Groot, R.P., Auwerx, J., Bourouis, M., Sassone-Corsi, P., 1993. Negative regulation of Jun/AP-1: conserved function of glycogen synthase kinase 3 and the Drosophila kinase shaggy. *Oncogene* 8, 841–847.
- Divish, M.M., Sheftel, G., Boyle, A., Kalasapudi, V.D., Papolos, D.F., Lachman, H.M., 1991. Differential effect of lithium on fos protooncogene expression mediated by receptor and post-receptor activators of protein kinase C and cyclic adenosine monophosphate: model for its antimanic action. *J. Neurosci. Res.* 28, 40–48.
- Dixon, J.F., Hokin, L.E., 1997. The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and bisphosphates. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 4757–4760.
- Dubovsky SL, Franks RD. Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and a hypothesis. *Biol Psychiatry.* 1983;18:781-797.
- Dubovsky, S.L., Thomas, M., Hijazi, A., Murphy, J., 1994. Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 243, 229–234.
- Dunner DL, Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipol Disord*, 2003; 5: 456-463.
- Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1980;229:1-16.
- Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res.* 1998;32:261-264.
- Frye, M.A., Altshuler, L.L., 1997. Selection of initial treatment for bipolar disorder, manic phase. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* 25, 88–113.
- Frye, M.A., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., Dunn, R.T., Speer, A.M., Osuch, E.A., Luckenbaugh, D.L., Cora-Locatelli, G., Leverich, G., Post, R.M. A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20(6):607-614, December 2000.
- Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:100–106.
- Goodwin, F.K., Post, R.M., 1983. Serotonin depression: a model for the interaction of normal variance with pathology. *Br. J. Pharmacol.* 15, 393S–405S.
- Grimes, C.A., Jope, R.S., 1999. Cholinergic stimulation of early growth response-1 DNA binding activity requires protein kinase C and mitogen-activated protein kinase activation and is inhibited by sodium valproate in SH-SY5Y cells. *J. Neurochem.* 73, 1384–1392.
- Grunze, H., Greene, R.W., Moller, H.J., Meyer, T., Walden, J., 1998. Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. *Brain Res.* 791, 330–334.
- Hokin, L.E., Dixon, J.F., Los, G.V., 1996. A novel action of lithium: stimulation of glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Adv. Enzyme Regul.* 36, 229–244.
- Humphrey, P.P.A., Howlig, P., Hoyer, D., 1993. A prepared new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 14, 233–236.
- Jope, R.S., 1999. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry* 4, 117–128.
- Jope, R.S., 1999b. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry* 4, 21–25.
- Kassir S, Meltzer HL. Abnormal sensitivity of erythrocyte membrane Na/K ATPase of bipolar subjects to inhibition by calmodulin and calcium. *Biol Psychiatry.* 1991;30:631-634.
- Klein, P.S., Melton, D.A., 1996. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 8455–8459.
- Kunig, G., Niedermeyer, B., Deckert, J., Gsell, W., Ransmayr, G., Riederer, P., 1998. Inhibition of [3H]alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid [AMPA] binding by the anticonvulsant valproate in clinically relevant concentrations: an autoradiographic investigation in human hippocampus. *Epilepsy Res.* 31, 153–157.
- Lampe, H., Bigalke, H., 1990. Carbamazepine blocks NMDA-activated currents in cultured spinal cord neurons. *Neuroreport* 1, 26–28.
- Lenox, R.H., McNamara, R.K., Watterson, J.M., Watson, D.G., 1996. Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS): a molecular target for the therapeutic action of mood stabilizers in the brain? *J. Clin. Psychiatry* 57 (Suppl 13), 23–31.
- Lesch, K.P., Aulakh, C.S., Tolliver, T.J., Hill, J.L., Wolozin, B.L., Murphy, D.L., 1991. Differential effects of long-term lithium and carbamazepine administration on Gs alpha and Gi alpha protein in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 207, 355–359.
- Lewin, E., Bleck, V., 1977. Cyclic AMP accumulation in cerebral cortical slices: effect of carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin. *Epilepsia* 18, 237–242.

- Li, X., Bijur, G.N., Jope, R.S., 2002. Glycogen synthase kinase-3b, mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disorders*, Volume 4, Issue 2, 137-144.
- Loscher, W., 1993b. In vivo administration of valproate reduces the nerve terminal (synaptosomal) activity of GABA amino-transferase in discrete brain areas of rats. *Neurosci. Lett.* 160, 177-180.
- Loscher, W., Schmidt, D., 1980. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 21, 611-615.
- Loscher, W., Siemes, H., 1984. Valproic acid increases gamma-aminobutyric acid in CSF of epileptic children. *Lancet* 2, 225.
- Macdonald, R.L., Bergey, G.K., 1979. Valproic acid augments GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Brain Res.* 170, 558-562.
- Manji, H.K., Bebchuk, J.M., Moore, G.J., Glitz, D., Hasanat, K.A., Chen, G., 1999. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J. Clin. Psychiatry* 60 (Suppl 2), 27-39.
- Manji, H.K., Chen, G., Hsiao, J.K., Risby, E.D., Masana, M.I., Potter, W.Z., 1996. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy. *J. Clin. Psychiatry* 57 (Suppl 13), 34-46.
- Marangos, P.J., Post, R.M., Patel, J., Zander, K., Parma, A., Weiss, S., 1983. Specific and potent interactions of carbamazepine with brain adenosine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 93, 175-182.
- McGeer, E.G., Zhu, S.G., 1990. Lamotrigine protects against kainate but not ibotenate lesions in rat striatum. *Neurosci. Lett.* 112, 348-351.
- Meltzer HL. Lithium mechanisms in bipolar illness and altered intracellular calcium functions. *Biol Psychiatry.* 1986;21:492-510.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, és mtsai. Lithium increases Nacetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48:1-8.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000;356:1241-1242.
- Mork, A., Geisler, A., 1989. The effects of lithium in vitro and ex vivo on adenylate cyclase in brain are exerted by distinct mechanisms. *Neuropharmacology* 28, 307-311.
- Motohashi, N., 1992. GABA receptor alterations after chronic lithium administration. Comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 16, 571-579.
- Motohashi, N., Ikawa, K., Kariya, T., 1989. GABA<sub>B</sub> receptors are up-regulated by chronic treatment with lithium or carbamazepine. GABA hypothesis of affective disorders? *Eur. J. Pharmacol.* 166, 95-99.
- Myllyla, V.V., 1976. Effect of convulsions and anticonvulsive drugs on cerebrospinal fluid cyclic AMP in rabbits. *Eur. Neurol.* 14, 97-107.
- Nau, H., Loscher, W., 1982. Valproic acid: brain and plasma levels of the drug and its metabolites, anticonvulsant effects and gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 220, 654-659.
- Nilsson, M., Hansson, E., Ronnback, L., 1992. Agonist-evoked Ca<sup>2+</sup> transients in primary astroglial cultures — modulatory effects of valproic acid. *GLIA* 5, 201-209.
- Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2642-2647.
- Olpe, H.R., Baudry, M., Jones, R.S., 1985. Electrophysiological and neurochemical investigations on the action of carbamazepine on the rat hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 110, 71-80.
- Ozaki, N., Chuang, D.M., 1997. Lithium increases transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP-responsive element in cultured neurons and rat brain. *J. Neurochem.* 69, 2336-2344.
- Patsalos, P.N., Lascelles, P.T., 1981. Changes in regional brain levels of amino acid putative neurotransmitters after prolonged treatment with the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin, phenobarbitone, sodium valproate, ethosuximide, and sulthiamein the rat. *J. Neurochem.* 36, 688-695.
- Petty F, Kramer GL, Davis LL. Gamma-Aminobutyric Acid. In: Goodnick PJ, ed. *Mania: Clinical and Research Perspectives*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:157-169.
- Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affective Disord.* 1995;34:275-281.
- Post, R.M., Denicoff, K.D., Frye, M.A., Dunn, R.T., Leverich, G.S., Osuch, E., Speer, A., 1998. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology* 38, 152-166.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dille, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45, 1085-1098.
- Rihmer Z, Angst, J. Epidemiology of bipolar disorders. In: *Handbook of Bipolar Disorder*, (Eds.: Kasper, Hirschfeld RMA), Taylor and Francis, New York, 2005, pp.21-35.
- Rihmer Z, Akiskal HS. Do antidepressants (h)reat(en) depressives? *J Affect Disord* 2006; 94: 3-13.
- Rihmer Z, Kiss K. Bipolar Disorders and suicidal behaviour. *Bipol Disord*, 2002; 4(Suppl.1): 21-25.
- Rihmer Z. Pharmacological prevention of suicide in bipolar patients – A realizable target. *J affect Disord*, 2007; 103: 1-3.
- Sax, K.W., Strakowski, S.M., Zimmerman, M.E., DelBello, M.P., Keck, Jr. P.E., Hawkins, J.M., 1999. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am. J. Psychiatry* 156, 139-141.
- Schwartz JH, Kandel ER. Synaptic transmission mediated by second messengers. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1991:174.
- Sczekan, S.R., Strumwasser, F., 1996. Antipsychotic drugs block IP<sub>3</sub>-dependent Ca(2+)-release from rat brain microsomes. *Biol. Psychiatry* 40, 497-502.
- Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM, 1998. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol.* 358; 1:19-24.
- Stanton SP, Keck PEJ, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry.* 1997;154: 287.

- Stefani, A., Spadoni, F., Siniscalchi, A., Bernardi, G., 1996. Lamotrigine inhibits Ca<sub>2</sub> currents in cortical neurons: functional implications. *Eur. J. Pharmacol.* 307, 113–116.
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Sax, K.W., Zimmerman, M.E., Shear, P.K., Hawkins, J.M., Larson, E.R., 1999. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 254–260
- Szádóczy E., Papp Zs, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 1998; 50: 153-162.
- Todd D. Gould, Guang Chen, Husseini K. Manji, 2002. Mood stabilizer psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research* 2 (2002) 193–212
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:405–414.
- Vestergaard P. Treatment and prevention of mania: A Scandinavian perspective. *Neuropsychopharmacology*. 1992;7:249-259.
- Vinod KI, Subhash MN, 2002. Lamotrigine induced selective changes in 5-HT<sub>1A</sub> receptor mediated response in rat brain. *Neurochem Int* 40:315–319
- Wang JF, Sun X, Chen B, Young T., 2002. Lamotrigine Increases Gene Expression of GABA-A Receptor 3 Subunit in Primary Cultured Rat Hippocampus Cells. *Neuropsychopharmacology* 26, 415-421
- Wang, H.Y., Friedman, E., 1989. Lithium inhibition of protein kinase C activation-induced serotonin release. *Psychopharmacology* 99, 213–218.
- Wang, J.F., Bown, C., Young, L.T., 1999. Differential display PCR reveals novel targets for the mood-stabilizing drug valproate including the molecular chaperone GRP78. *Mol. Pharmacol.* 55, 521–527.
- Wang, J.F., Chen, B., Young, L.T., 1999b. Identification of a novel lithium regulated gene in rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 70, 66–73.
- Wang, J.F., Young LT, 2004. Regulation of molecular chaperone GRP78 by mood stabilizing drugs. *Clinical Neuroscience Research* 4 (2004) 281–288.
- Wang, S.J., Huang, C.C., Hsu, K.S., Tsai, J.J., Gean, P.W., 1996. Presynaptic inhibition of excitatory neurotransmission by lamotrigine in the rat amygdala neurons. *Synapse* 24, 248–255.
- Wei, J.W., Wang, E.K., 1987. Effects of anticonvulsant drugs on calcium transport and polyphosphoinositide metabolism in rat cortical synaptosomes. *Int. J. Biochem.* 19, 1113–1117.
- Whitton PS, Oreskovic D, Jernej B, Bulat M. Effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine turnover in mouse brain. *J Pharm Pharmacol.* 1985;37:199-200.
- Wiborg, O., Kruger, T., Jakobsen, S.N., 1999. Region-selective effects of long-term lithium and carbamazepine administration on cyclic AMP levels in rat brain. *Pharmacol. Toxicol.* 84, 88–93.
- Wlodarczyk, B.C., Craig, J.C., Bennett, G.D., Calvin, J.A., Finnell, R.H., 1996. Valproic acid-induced changes in gene expression during neurulation in a mouse model. *Teratology* 54, 284–297.
- Yingst DR. Modulation of the Na/K ATPase by Ca and intracellular proteins. *Annu Rev Physiol.* 1988;50: 291-303.
- Zeise, M.L., Kasparow, S., Zieglansberger, W., 1991. Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate-evoked, transient depolarizations in the rat neocortex in vitro. *Brain Res.* 544, 345–348.

## Felhívás

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy postai címváltozásait folyamatosan tudassák szerkesztőségünkkel. Kérjük továbbá, hogy pszichiáter vagy pszichiáter rezidens illetve neurológus kollégák – akik érdeklődnek a neuropszichofarmakológia iránt és rendszeresen szeretnék olvasni a *Neuropsychopharmacologia Hungarica* folyóiratunkat – címét küldjék vagy küldessék el Szerkesztőségünkbe, hogy küldési címlistánk állandóan aktuális legyen.

Segítségüket tisztelettel köszönjük.

### Szerkesztőségünk címe:

Neuropsychopharmacologia Hungarica  
Budapest, V. Vitézköves u. 3-5.  
1364 Budapest, Pf. 357