

Praca pogładowa Review

AGNIESZKA PERMODA-OSIP, JANUSZ RYBAKOWSKI

Rola układu glutaminergicznego w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego i normotymicznego w chorobach afektywnych

The role of glutamatergic system in the mechanism of antidepressant and mood-stabilizing action in mood disorders

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

W ostatnich latach zgromadzono liczne dowody wskazujące na rolę układu glutaminergicznego w patogenezie chorób afektywnych i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Na początku niniejszego artykułu omówiono składowe układu glutaminergicznego oraz wyniki badań genetyczno-molekularnych, dotyczące asocjacji genów układu glutaminergicznego z predyspozycją do choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Następnie przedstawiono znaczenie receptorów glutaminergicznych, głównie NMDA i AMPA oraz procesów uwalniania i transportu glutaminy w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Jednym z istotnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego jest osłabienie ekspresji i funkcji receptora glutaminergicznego NMDA. W ostatniej dekadzie uzyskano dowody na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego w depresji poprzez wpływ na układ glutaminergiczny stosowania procedury jednorazowego wlewu antagonisty receptorów NMDA – ketaminy. Oprócz ketaminy przedstawiono dane wskazujące na możliwość działania przeciwdepresyjnego innych środków wpływających na układ glutaminergiczny takich jak: D-cykloseryna, amantadyna, memantyna, traxoprodil, riluzol oraz jony cynku i magnezu. Dalsze przybliżenie roli układu glutaminergicznego w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego i normotymicznego może stwarzać nowe perspektywy terapeutyczne w chorobach afektywnych.

SUMMARY

In recent years, an increasing evidence has been accumulated pointing on a role of glutamatergic system in the pathogenesis of mood disorders and in the mechanism of action of antidepressants and mood-stabilizing drugs. In the beginning of this paper, the elements of glutamatergic system were described and the results of molecular-genetic studies on the association of glutamatergic system genes with a predisposition to affective illness, unipolar and bipolar. Next, a role of glutamatergic receptors, mainly NMDA and AMPA, as well as the processes of glutamate release and transport in the mechanisms of antidepressants and mood-stabilizing drugs was presented. The one of the most important mechanism of antidepressant action is reduction of the expression and function of glutamatergic receptor NMDA. In recent decade an evidence has been obtained for a rapid antidepressant effect connected with the influencing glutamatergic system by single infusion of NMDA antagonist receptor, ketamine. Besides of ketamine, data are provided concerning a possibility of antidepressant action for other substances influencing glutamatergic system such as D-cycloserine, amantadine, memantine, traxoprodil, riluzole as well as zinc and magnesium ions. Further elucidation of a role of glutamatergic system in the mechanisms of antidepressants and mood-stabilizing drugs may provide new therapeutic perspectives in mood disorders.

Słowa kluczowe: układ glutaminergiczny, receptory glutaminergiczne, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne, ketamina

Key words: glutamatergic system, glutamatergic receptors, antidepressant drugs, mood stabilizing drugs, ketamine

WSTĘP

Kwas glutaminowy jest głównym neuroprzebieżnikiem pobudzającym ośrodkowego układu nerwowego wykorzystywanym przez około 50% neuronów mózgu. Kwas glutaminowy odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu neuronów, regulując ich procesy proliferacji i migracji w czasie rozwoju układu nerwowego, pełni ważne funkcje w procesach uczenia się i pamięci oraz wielu innych (m.in. reguluje przewodzenie czucia bólu w rdzeniu kręgowym i mózgu). Nadmiar glutaminianu wywiera wpływ cytotoksyczny na neurony, co wykazano głównie na przykładzie chorób neurodegeneracyjnych (padaczka, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona) oraz w udarach niedokrwiennych mózgu (Cotman i wsp., 1995). Ostatnie lata przyniosły wiele informacji pozwalających na lepsze zrozumienie patogenetyki niektórych chorób psychicznych, a szczególnie schizofrenii i chorób afektywnych, gdzie badania neuroobrazowe, genetyczno-molekularne oraz psychofarmakologiczne wskazują, że układ glutaminergiczny może odgrywać istotną rolę zarówno w neurobiologii, jak i leczeniu tych chorób.

Kwas glutaminowy wywiera wpływ na 2 typy receptorów: jonotropowe i metabotropowe. Do tych pierwszych zalicza się receptor NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy), receptor AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowy) oraz receptor kainianowy. Wszystkie te receptory składają się z szeregu podjednostek. Wśród receptorów metabotropowych wyróżnia się 8 podtypów, oznaczonych kolejnymi cyframi arabskimi od 1 do 8. Przedstawiono to w tabeli 1.

Wchłanianie zwrotne glutaminianu ze szczeliny synaptycznej zachodzi przy współdziałaniu specyficznych białek transportowych EAAT (*Excitatory Amino Acid Transporter*). 5 podtypów tego białka zlokalizowanych jest w astrogleju i mikrogleju. Zaburzenia aktywności tych białek mogą prowadzić do akumulacji

kwasu glutaminowego w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i możliwości działania neurotoksycznego. Na możliwy związek transportera glutaminianu z patogenezą chorób afektywnych wskazuje szereg badań postmortemnych, w których wykazano osłabienie ekspresji EAAT1, EAAT2 oraz EAAT4 w mózgach pacjentów chorujących na depresję (Choudary i wsp., 2005; McCullumsmith i Meador-Woodruff, 2002).

W wyniku badań genetyczno-molekularnych układu glutaminergicznego zidentyfikowano wiele genów podatności, które zwiększają ryzyko wystąpienia chorób afektywnych. Dotyczą one głównie genów kodujących podjednostki receptorów glutaminergicznych NMDA (GRIN), AMPA (GRIA) i receptora kainowego (GRIK). Mundo i wsp. (2003) i Martucci i wsp. (2006) wykazali asocjację genów zarówno GRIN1 i GRIN2B z chorobami afektywnymi, natomiast w ośrodku poznańskim nie potwierdzono asocjacji pomiędzy GRIN2B a chorobą afektywną dwubiegunową (Szczepankiewicz i wsp., 2009a). Natomiast Szczepankiewicz i wsp. (2009b) wykazali asocjację pomiędzy polimorfizmem genu FYN, którego produkt ma znaczenie w interakcji pomiędzy BDNF i receptorem NMDA a chorobą afektywną dwubiegunową. W zakresie receptora AMPA związek z predyspozycją do chorób afektywnych obserwowano z genem GRIA1 (Shi i wsp., 2008). Asocjację polimorfizmów genów GRIK3 i GRIK4 z chorobami afektywnymi opisali Schiffer i Heinemann (2007) oraz Pickard i wsp. (2006, 2008).

Badania polimorfizmów genów podjednostek receptorów metabotropowych wykazały pozytywną korelację genów GRM3 i GRM4 z chorobami afektywnymi (Fallin i wsp., 2005). Wykazano również związek między objawami psychotycznymi występującymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej a polimorfizmem genów GRIN2B, GRM3 oraz związanego z układem glutaminergicznym genu G72, kodującego aktywator oksydazy D-aminokwasowej (Dalvie i wsp., 2010).

Tabela 1. Klasyfikacja receptorów glutaminergicznych i ich podjednostek

JONOTROPOWE			METABOTROPOWE		
NMDA	AMPA	Kainianowe	Grupa I	Grupa II	Grupa III
GluN1 (GRIN1)	GluR1 (GRIA1)	GluR5 (GRIK1)	mGluR1 (GRM1)	mGluR2 (GRM2)	mGluR4 (GRM4)
GluN2A (GRIN2A)	GluR2 (GRIA2)	GluR6 (GRIK2)	mGluR5 (GRM5)	mGluR3 (GRM3)	mGluR6 (GRM6)
GluN2B (GRIN2B)	GluR3 (GRIA3)	GluR7 (GRIK3)			mGluR7 (GRM7)
GluN2C (GRIN2C)	GluR4 (GRIA4)	KA1 (GRIK4)			mGluR8 (GRM8)
GluN2D (GRIN2D)		KA2 (GRIK5)			
GluN3A (GRIN3A)					
GluN3B (GRIN3B)					

Rola układu glutaminergicznego w etiopatogenezie chorób afektywnych została szczegółowo omówiona w ostatniej publikacji autorów niniejszego artykułu (Permoda-Osip i Rybakowski, 2011).

WPLYW LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH NA UKŁAD GLUTAMINERGICZNY

Leki przeciwdepresyjne wywierają działanie na szereg elementów przekaźnictwa glutaminergicznego, co może mieć znaczenie w ich mechanizmie terapeutycznym. Modułacja układu glutaminergicznego może mieć też związek z wpływem leków przeciwdepresyjnych na procesy neurogenezy i neuroplastyczności mózgu (Pittenger i wsp., 2008).

Prawdopodobnie jednym z najważniejszych efektów leków przeciwdepresyjnych związanych z układem glutaminergicznym i mogącym odgrywać istotną rolę w mechanizmie terapeutycznego działania tych leków jest ich wpływ na receptory NMDA, polegający na osłabieniu ekspresji i funkcji tych receptorów i prowadzący do wystąpienia w ich obrębie zmian adaptacyjnych. Informacje w tym zakresie gromadzone są od ponad 20 lat. Badania wielu autorów wykazały blokowanie receptorów NMDA i powodowanie zmian adaptacyjnych przez trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (Sernagor i wsp., 1989; White i wsp., 1990; Nowak i wsp., 1993; Paul i wsp., 1993). Skolnick i wsp. (1996) wysunęli hipotezę, że mechanizm ten może leżeć u podstaw działania przeciwdepresyjnego. Nowak i wsp., (1998) stwierdzili takie działanie w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych, będących selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Boyer i wsp. (1998) wykazali, że przewlekłe leczenie zarówno lekiem z grupy SSRI, citalopramem, jak i trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, imipraminą, powoduje redukcję podjednostki GluN1 receptora NMDA w korze mózgu i strukturach podkorowych (jądrze migdałowate i prążkowie). Citalopram powodował również redukcję ekspresji mRNA dla podjednostki GluN2A, zaś imipramina skutkowała redukcją ekspresji mRNA dla podjednostki GluN2B w korze mózgu. Ostatnio Pitaluga i wsp. (2007) wykazali, że osłabienie funkcji receptora NMDA występuje zarówno po podaniu leku z grupy SSRI, fluoksetyny, jak i selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny, reboksetyny.

Receptor NMDA podlega w znacznym stopniu regulacji za pomocą głównego czynnika neurotrofowego, jakim jest BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Jak uprzednio stwierdzono, mechanizmy genetyczne związane z takim działaniem mogą mieć

znaczenie w predyspozycji do choroby afektywnej dwubiegunowej (Szczepankiewicz i wsp., 2009b). Poziom BDNF we krwi wzrasta w przebiegu stosowania leków przeciwdepresyjnych (Nibuya i wsp., 1995; Duman i wsp., 1997; Duman i Monteggia, 2006; Filuś i Rybakowski, 2010). Brandoli i wsp. (1998) wykazali, że BDNF wywiera redukujący wpływ na ekspresję mRNA obu podjednostek GluN2A i 2B receptora NMDA, powodując zahamowanie czynności tych receptorów.

Leki przeciwdepresyjne powodują zmianę czynności receptorów AMPA (Alt i wsp., 2006). Dezipramina i paroksetyna zwiększają poziom podjednostek A1 i A2/3 w hipokampie (Martinez-Turrillas i wsp., 2002). Imipramina wywołuje wzrost podjednostki A1 w synaptosomach hipokampa oraz jej fosforylację (Du i wsp., 2004, 2007). Fluoksetyna powoduje wzrost fosforylacji A1 w hipokampie, prążkowie oraz korze mózgu, podobnie jak tianeptyna w korze czołowej i regionie CA3 hipokampa (Svenningsson i wsp., 2002, 2007). Martinez-Turrillas i wsp. (2002, 2005) wykazali wzrost poziomu receptorów AMPA w hipokampie pod wpływem leków przeciwdepresyjnych i jednoczesny wzrost ekspresji BDNF mRNA. Barbon i wsp. (2006) wykazali wpływ regulacyjny leków przeciwdepresyjnych zarówno na receptory AMPA, jak i receptory kainianowe układu glutaminergicznego. Z kolei Stoll i wsp. (2007) stwierdzili różnice pomiędzy działaniem na receptory AMPA między trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi a lekami z grupy SSRI.

Przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych wywiera wpływ na wszystkie 3 grupy receptorów metabotropowych układu glutaminergicznego. Imipramina, hamuje aktywność I grupy receptorów metabotropowych (Pilc i wsp., 1998), natomiast powoduje wzrost ekspresji podjednostek mGluR5a (Śmiałowska i wsp., 2002). Wierońska i wsp. (2008) wykazali po 14 dniach od podania amitryptyliny blokowanie wzrostu podjednostek mGlu1a w hipokampie. Długotrwałe stosowanie zarówno imipraminy i fluoksetyny nie powodowało zmian w gęstości receptorów II grupy (Pałucha i wsp., 2007; Feyissa i wsp., 2010), obserwowano natomiast modyfikację podjednostek mGlu2/3 (Matrisciano i wsp., 2002). Taki mechanizm wiąże się z hamowaniem akumulacji cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Matrisciano i wsp. (2008) obserwowali wzrost neurogenezy po zastosowaniu zarówno fluoksetyny oraz agonisty receptora mGlu2/3 – LY379268. Można tu wspomnieć, że ostatnio Feyissa i wsp. (2010) opisali wzrost ilości receptorów mGlu2/3 w korze przedczołowej u osób z depresją. W odniesieniu do III grupy receptorów metabotropo-

wych, Wrońska i wsp. (2007) wykazali wpływ leków przeciwdepresyjnych na podjednostkę mGlu7 podczas ich przewlekłego podawania.

Leki przeciwdepresyjne mogą hamować aktywność układu glutaminergicznego poprzez powodowanie zmniejszenia uwalniania kwasu glutaminowego przez komórki nerwowe. W badaniu, które niemal 30 lat temu wykonali Kim i wsp. (1982) wykazano wzrost poziomu glutaminianu w surowicy krwi podczas przewlekłego zażywania amitryptyliny. Badania ostatniej dekady wskazują, że leki przeciwdepresyjne hamują uwalnianie glutaminianu zarówno w korze przedczołowej (Michael-Titus i wsp., 2000), jak i w hipokampie (Bonnano i wsp., 2005). Również Bobula i Hess (2008) wykazali osłabienie neurotransmisji glutaminergicznej po podaniu leków przeciwdepresyjnych za pomocą tego mechanizmu.

Regulacja układu glutaminergicznego przez leki przeciwdepresyjne może być również związana ze zwiększeniem ekspresji i aktywności transportera glutaminianu (Tordera i wsp., 2005). Moutsimilli i wsp. (2005) uważają, że zwiększenie ekspresji transportera glutaminianu typu 1 w pęcherzykach synaptycznych neuronów kory mózgowej może stanowić marker aktywności leków przeciwdepresyjnych. Ostatnio Zink i wsp. (2010) zaobserwowali na modelu zwierzęcym depresji wzrost ekspresji EAAT2 z towarzyszącą redukcją poziomu kwasu glutaminowego w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i synaptycznej w trakcie leczenia fluoksetyną.

WPLYW LEKÓW NORMOTYMICZNYCH NA UKŁAD GLUTAMINERGICZNY

Leki normotymiczne w zależności od chronologii ich wprowadzania można podzielić na leki I generacji (sole litu, walproinian i karbamazepina), wprowadzone w latach 60.-70. oraz leki II generacji (niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne i lamotrygina), wprowadzane od połowy lat 90. (Rybakowski, 2007). W ostatnich latach wykazano, że działanie na układ glutaminergiczny może mieć znaczenie w mechanizmie działania terapeutycznego leków normotymicznych zarówno I, jak i drugiej generacji. W szczególności może to mieć związek z wpływem tych leków na procesy neurogenezy i neuroplastyczności mózgu (Pittenger i wsp., 2008).

Pierwszym lekiem normotymicznym wprowadzonym do profilaktyki nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej był węglan litu, a pierwsze doniesienie na ten temat ukazało się w początku lat 60. (Hartigan, 1963). Natomiast badania nad wpływem litu

na układ glutaminergiczny rozpoczęto ponad 30 lat później. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podawanie litu może zwiększać transport glutaminianu do komórek nerwowych (Hokin i wsp., 1996) oraz że długotrwałe stosowanie litu osłabia aktywność receptorów NMDA wywierając efekt neuroprotekcyny, zapobiegający neurotoksyczności związanej z nadmiarem glutaminianu (Nonaka i wsp., 1998; Hashimoto i wsp., 2002). Podobny efekt obserwowano poprzez jego wpływ na receptory AMPA (Du i wsp., 2003). W badaniach wykonanych za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego u osób zdrowych zażywających lit wykazano obustronne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy (Shibuya-Tayoshi i wsp., 2008).

Leki przeciwpadaczkowe stosowane jako leki normotymiczne wykazują zróżnicowane działanie na aktywność układu glutaminergicznego. Lekiem dobrze poznanym w tej grupie jest topiramata, który obniża aktywność receptorów AMPA, a podobny efekt uzyskuje się również po zastosowaniu walproinianu (Du i wsp., 2008). Lamotrygina powoduje hamowanie uwalniania glutaminianu (Ahmad i wsp., 2005) oraz zwiększenie ekspresji receptora AMPA poprzez wzrost fosforylacji podjednostki A1 w hipokampie, prążkowie oraz korze mózgu (Du i wsp., 2007).

Atypowe leki przeciwpsychotyczne, stosowane obecnie w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej, oprócz działania na receptory dopaminergiczne i serotoninericzne wywierają również wpływ na neuroprzeżywalność glutaminergiczną. Matrisciano i wsp. (2011) uważają, że w działaniu przeciwpsychotycznym tej grupy leków istotną rolę odgrywa aktywacja II grupy receptorów metabotropowych (mGlu2 i 3). Kwetiapina reguluje poziom glutaminianu w ośrodkowym układzie nerwowym (głównie w hipokampie) poprzez modulację receptorów NMDA i AMPA (Yamamura i wsp., 2009). Inne atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, sertindol, asenapina) wpływają regulująco na receptory glutaminergiczne NMDA i uwalnianie glutaminianu, głównie w korze mózgowej (Carli i wsp., 2011). Natomiast aripiprazol powoduje redukcję uwalniania glutaminianu w korze przedczołowej szczurów poprzez wpływ na kanały napięciowo-zależne sodowe i wapniowe (Yang i Wang, 2008).

DZIAŁANIE PRZECIWDOPRESYJNE LEKÓW WPLYWAJĄCYCH NA UKŁAD GLUTAMINERGICZNY

Pierwsze badanie wskazujące na przeciwdepresyjne działanie leków wpływających bezpośrednio

na układ glutaminergiczny przeprowadzili Berman i wsp. (2000). Wykonali oni w grupie 9 osób w trakcie epizodu depresyjnego infuzję antagonisty receptora NMDA, ketaminy (4 osoby) bądź soli fizjologicznej (5 osób). Żadna z chorych osób nie przyjmowała w tym czasie innych leków przeciwdepresyjnych. Ketamina podana w 40 minutowym wlewie dożylnym w dawce 0,5 mg/kg masy ciała przyniosła bardzo szybki efekt przeciwdepresyjny, utrzymujący się do około dwóch tygodni. Pacjenci po infuzji ketaminy charakteryzowali się średnio 50% redukcją objawów depresyjnych mierzonych skalą Hamiltona. Kontrolowane badanie w tym zakresie na grupie 17 pacjentów wykonali Zarate i wsp. (2006), wykazując u 29% chorych remisję objawów, zaś u 71% zmniejszenie się ich w okresie do 24 godzin po infuzji. Po upływie około 1 tygodnia poprawa utrzymywała się u około 35% chorych. Ostatnio Price i wsp. (2009) opisali po wlewie ketaminy redukcję myśli i zamiarów samobójczych, podobnie jak Larkin i Beautrais (2011), którzy podawali ketaminę we wlewie dożylnym 14 pacjentom z myślami samobójczymi, uzyskując w 10. dobie znaczną redukcję objawów, a szczególnie myśli samobójczych.

Ostatnio Diazgranados i wsp. (2010) stosowali pojedynczy wlew ketaminy jako dodatek do leków normotymicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, również obserwując wyraźny efekt terapeutyczny. Podobny schemat stosowano w badaniu wykonanym w ośrodku poznańskim, stwierdzając, że wśród 6 z 10 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, którzy osiągnęli remisję po 7 dniach od wlewu ketaminy nastąpił istotny wzrost poziomu BDNF w surowicy (Permoda i wsp., 2011). W mechanizmie przeciwdepresyjnego działania ketaminy może odgrywać rolę aktywizacja połączeń neuronalnych pomiędzy przednim zakrętem obręczy oraz ciałem migdałowatym (Salvadore i wsp., 2010), a na poziomie komórkowym znaczna aktywacja kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), prowadząca do wzrostu sygnalizacji synaptycznej oraz zwiększenia się liczby i funkcji nowych synaps w korze przedczołowej (Li i wsp., 2010). Obok receptorów NMDA, ketamina wywiera również istotny wpływ na receptory AMPA (Maeng i wp., 2008).

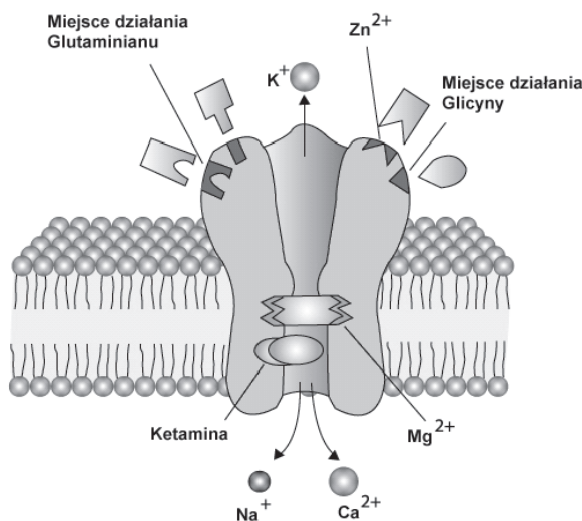
Wykazanie przeciwdepresyjnego działania ketaminy spowodowało zainteresowanie możliwością stosowania w depresji innych środków farmakologicznych, wywierających działanie w odniesieniu do receptora NMDA, takich jak D-cykloseryna, amantadyna czy memantyna. D-cykloseryna jest antybiotykiem, działającym w mechanizmie częściowego agonizmu do receptora NMDA, co do którego stwierdzono dzia-

łanie przeciwdepresyjne na modelach zwierzęcych (Papp i Moryl, 1996). Jednak jedyne jak dotychczas badanie, dotyczące dodania D-cykloseryny do leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej, nie przyniosło jednak pozytywnych wyników (Heresco-Levy i wsp., 2006). Amantadyna obok blokowania receptorów NMDA pobudza receptory dopaminergiczne oraz wywiera działanie przeciwwirusowe. W badaniu wykonanym przez ośrodek krakowski wykazano, że dodanie amantadyny powoduje potencjalizację działania imipraminy u pacjentów z depresją lekooporną (Rogóż i wsp., 2007). Memantyna, będąca pochodną amantadyny stosowana jest w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimerera. Wykazuje ona działanie antagonistyczne do receptorów NMDA. W jednym z badań memantyny wykonanym u pacjentów z lekooporną chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono obok efektu prokognitywnego, również działanie normotymiczne (Teng i wsp., 2006). Natomiast badanie kontrolowane memantyny u chorych na depresję nie przyniosło pozytywnych wyników (Zarate i wsp., 2006).

Antagonistą NMDA o działaniu selektywnym w odniesieniu do podjednostki GluN2B jest traksoprodil. Jest to lek wykazujący na modelach zwierzęcych efekt neuroprotektyny, przeciwbólowy oraz antyparkinsonowski. Jedyne badanie nad stosowaniem traksoprodilu w leczeniu depresji przyniosło zachęcające wyniki. Preskorn i wsp. (2008) opisali bardzo szybką poprawę stanu psychicznego u chorych nie odpowiadających na leczenie inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny po podaniu traksoprodilu. Po infuzji leku u około 1/3 pacjentów utrzymywały się cechy remisji w 5. dobie od podania.

Riluzol, lek stosowany w leczeniu stwardnienia bocznego zanikowego, oddziałuje na układ glutaminergiczny poprzez efekt amplifikacji funkcji receptora AMPA, powodując wzrost ekspresji podjednostek A1 i A2 oraz fosforylację podjednostki A1. Działanie przeciwdepresyjne riluzolu wykazano zarówno w depresji w chorobie jednobiegunowej (Zarate i wsp., 2004), a także w chorobie afektywnej dwubiegunowej w skojarzeniu z litem (Zarate i wp., 2005). W chorobie aktywnej dwubiegunowej efekt ten był związany ze wzrostem N-acetyloasparagianu w przedniej części zakrętu obręczy (Brennan i wsp., 2010).

Badania ostatnich 10 lat przyniosły informacje o znaczącej roli jonów cynku i magnezu, nie tylko w patogenezie zaburzeń depresyjnych, lecz również dotyczące możliwości ich stosowania w terapii depresji. Dotychczasowe badania wykazały obniżenie poziomu tych jonów w surowicy krwi podczas fazy depresyjnej, który normalizuje się stopniowo po lecze-

Rycina 1. Schemat, przedstawiający kompleks receptora NMDA i miejsca działania leków**Agoniści**

- glutaminian
- glicyna
- D-cykloseryna

Antagoniści

- ketamina
- amantadyna
- memantyna
- traksoprodil

niu przeciwdepresyjnym. Jony cynku i magnezu modyfikują układ glutaminergiczny poprzez ich miejsca wiążące na receptora NMDA (Mony i wsp., 2009; Szewczyk i wsp., 2008, 2010). Badania wykonane w ośrodku krakowskim nad dodawaniem cynku do leków przeciwdepresyjnych wykazały efekt potencjalizujący u pacjentów leczonych klomipraminą, amitriptyliną, citalopramem i fluoksetyną oraz w depresji lekoopornej z nieoptymalnym efektem imipraminy (Nowak i wsp., 2003; Siwek i wsp., 2009). Heiden i wsp. (1999) wykazali, że po dożylnym podaniu jonów magnezu pacjentom w trakcie epizodu maniakałnego możliwe jest zmniejszenie dawek litu, benzodiazepin i neuroleptyków. Działanie przeciwdepresyjne magnezu wykazano na modelu zwierzęcym depresji (Poleszak i wsp., 2005), natomiast ostatnio rozpoczęto również badania kliniczne tego zagadnienia.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach wskazuje się na istotną rolę układu glutaminergicznego w etiopatogenezie chorób afektywnych. Mechanizm działania klasycznych leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych oraz antagonistów receptorów glutaminergicznych potwierdza znaczenie układu glutaminergicznego, jednocześnie zwracając uwagę na nowe możliwości terapeutyczne zaburzeń afektywnych. Zwiększająca się liczba chorych na depresję może stanowić bodziec

dla opracowania nowych leków przeciwdepresyjnych szybkich w działaniu i bezpiecznych. Być może takimi lekami okażą się niektórzy antagoniści układu glutaminergicznego, zwłaszcza receptora NMDA.

Na rycinie 1. przedstawiono schemat receptora NMDA i miejsca działania leków omawianych w niniejszym artykule.

PIŚMIENNICTWO

1. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1273-1288.
2. Barbon A, Popoli M, La Via L, Moraschi S, Vallini I, Tardito D i wsp. Regulation of editing and expression of glutamate alpha-amino-propionic acid (AMPA)/kainite receptors by antidepressant drugs. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 713-720.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-354.
4. Bobula B, Hess G. Antidepressant treatments-induced modifications of glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 865-871.
5. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E, Zapellini S, Musazzi L i wsp. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favouring formation of SNARE complex in hippocampus. *J Neurosci* 2005; 25: 3270-3279.
6. Boyer PA, Skolnick P, Fossum LH. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study. *J Mol Neurosci* 1998; 10: 219-33.
7. Brandoli C, Sanna A, De Bernardi MA, Follesa P, Brooker G, Mocchetti I. Brain-derived neurotrophic factor and basic fibroblast growth factor downregulate NMDA receptor fun-

- ction in cerebellar granule cells. *J Neurosci*. 1998; 18: 7953-61.
8. Carli M, Calcagno E, Mainini E, Arnt J, Invernizzi RW. Sertindole restores attentional performance and suppresses glutamate release induced by the NMDA receptor antagonist CPP. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 625-37.
 9. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, Myers RM, Bunney WE Jr, Akil H, Watson SJ, Jones EG. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15653-8.
 10. Cotman CW, Anderson AJ. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 1995; 10: 19-45.
 11. Dalvie S, Horn N, Nossek C, van der Merwe L, Stein DJ, Ramesar R. Psychosis and relapse in bipolar disorder are related to GRM3, DAOA, and GRIN2B genotype. *Afr J Psychiatry* 2010; 13: 297-301.
 12. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793-802.
 13. Du J, Creson TK, Wu LJ, Ren M, Gray NA, Falke C, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Machado-Vieira R, Yuan P, Chen G, Zhuo M, Manji HK. The role of hippocampal GluR1 and GluR2 receptors in manic-like behavior. *J Neurosci* 2008; 28: 68-79.
 14. Du J, Gray NA, Falke CA, Chen W, Yuan P, Szabo ST i wsp. Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *J Neurosci* 2004; 24: 6578-6589.
 15. Du J, Gray NA, Falke C, Yuan P, Szabo S, Manji HK. Structurally dissimilar antimanic agents modulate synaptic plasticity by regulating AMPA glutamate receptor subunit GluR1 synaptic expression. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003: 378-380.
 16. Du J, Suzuki K, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Chen Z i wsp. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 793-802
 17. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-1127
 18. Duman RS, Nibuya M, Vaidya VA. A role for CREB in antidepressant action. W: Skolnick P (red) *Antidepressants new pharmacological strategies*. Humana Press, Totowa, New Jersey 1997: 173-194.
 19. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, Nicodemus KK, Wolyniec PS, McGrath JA i wsp. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 918-936.
 20. Feyissa AM, Woolverton WL, Miguel-Hidalgo JJ, Wang Z, Kyle PB, Hasler G i wsp. Elevated level of metabotropic glutamate receptor 2/3 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(2): 279-283.
 21. Filuś J, Rybakowski J. Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2009; 25: 23-29.
 22. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
 23. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate neurotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002; 80: 589-597.
 24. Heiden A, Frey R, Presslich O, Blasbichler T, Smetana R, Kasper S. Treatment of severe mania with intravenous magnesium sulphate as a supplementary therapy. *Psychiatry Res* 1999; 89: 239-246.
 25. Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y, Gorelik E, Bar M, Blanzaru M i wsp. Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 239-243.
 26. Hokin LE, Dixon JF, Los GF. A novel action of lithium: stimulation of glutamate release and inositol 1,4,5 triphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Adv Enzyme Regul* 1996; 36: 229-244.
 27. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Effects of amitriptyline on serum glutamate and free tryptophan in rats. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 232: 391-4.
 28. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 (w druku).
 29. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M i wsp. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010; 329: 959-64.
 30. Maeng S, Zarate CA, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effect of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 549-552.
 31. Martinez-Turrillas R, Frechilla D, Del Rio J. Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1230-1237.
 32. Martinez-Turrillas R, Del Rio J, Frechilla D. Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology* 2005; 49: 1178-1188.
 33. Martucci L, Wong AH, De Luca V, Likhodi O, Wong GW, King N i wsp. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr Res* 2006; 84: 214-221.
 34. Matrisciano F, Dong E, Gavin DP, Nicoletti F, Guidotti A. Activation of group-II metabotropic glutamate receptors promotes dna demethylation in the mouse brain. *Mol Pharmacol* 2011 (w druku).
 35. Matrisciano F, Storto M, Ngomba RT, Cappuccio I, Caricasole A, Scaccianoce S, Rizzo B, Melchiorri D, Nicoletti F. Imipramine treatment up-regulates the expression and function of mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2002; 42: 1008-1015.
 36. Matrisciano F, Zusso M, Panaccione I, Turriziani B, Caruso A, Iacovelli L, Noviello L, Togna G, Melchiorri D, Debetto P i wsp. Synergism between fluoxetine and the mGlu2/3 receptor agonist, LY379268, in an in vitro model for antidepressant drug-induced neurogenesis. *Neuropharmacology* 2008; 54: 428-437.
 37. McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 368-75.
 38. Michael-Titus AT, Bains S, Jeetle J, Whelpton R. Imipramine and phenelzine decrease glutamate overflow in the prefrontal cortex – a possible mechanism of neuroprotection in major depression? *Neuroscience* 2000; 100: 682-684.
 39. Moutsimilli L, Farley S, Dumas S, El Mestikawy S, Giros B, Tzavara ET. Selective cortical VGLUT1 increase as a marker for antidepressant activity. *Neuropharmacol* 2005; 49: 890-900.
 40. Mundo E, Tharmalingham S, Neves-Pereira M, Dalton EJ, Macciardi F, Parikh SV i wsp. Evidence that the N-methyl-D-

- aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 241-245.
41. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15:7539-7547.
 42. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against neurotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 229-244.
 43. Nowak G, Trullas R, Layer RT, Skolnick P, Paul IA. Adaptive changes in the N-methyl-d-aspartate receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 1380-1386.
 44. Nowak G, Legutko B, Skolnick P, Popik P. Adaptation of cortical NMDA receptors by chronic treatment with specific serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 367-370.
 45. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 1143-1147.
 46. Pałucha A, Brański P, Kłak K, Sowa M. Chronic imipramine treatment reduces inhibitory properties of group II mGlu receptors without affecting their density or affinity. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 525-530.
 47. Papp M, Moryl E. Antidepressant-like effects of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid and D-cycloserine in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 1996; 316: 145-151.
 48. Permoda-Osip A, Rybakowski J. Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatr Pol* 2011 (w druku).
 49. Permoda-Osip A, Adamski R, Gniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Skibińska M, Rybakowski J. Efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression: relationship with serum BDNF. Poster konferencji European College of Neuropsychopharmacology, Paryż, 3-7 września 2011.
 50. Pickard BS, Knight HM, Hamilton RS, Soares DC, Walker R, Boyd JK i wsp. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008; 105: 14940-14945.
 51. Pickard BS, Malloy MP, Christoforou A, Thomson PA, Evans KL, Morris SW i wsp. Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainate-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 847-857.
 52. Pilc A, Branski P, Palucha A, Tokarski K, Bijak M. Antidepressant treatment influences group I of glutamate metabotropic receptors in slices from hippocampal CA1 region. *Eur J Pharmacol* 1998; 349: 83-87.
 53. Pittaluga A, Raiteri L, Longordo F, Luccini E, Barbiero VS, Racagni G i wsp. Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. *Neuropharmacology* 2007; 53: 27-36.
 54. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 88-109.
 55. Poleszak E, Wlaż P, Kędzińska E, Radziwoń-Zaleska M, Pilc A, Fidecka S i wsp. Effect of acute and chronic treatment with magnesium in the forced swim test in rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 654-658.
 56. Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-01,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 631-637.
 57. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 522-526.
 58. Rogóż Z, Skuza G, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A. Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 778-784.
 59. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(5): 709-11.
 60. Salvadore G, Cornwell BR, Sambataro F, Latov D, Colon-Rosario V, Carver F i wsp. Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:1415-1422.
 61. Schiffer HH, Heinemann SF. Association of the human kainate receptor GluR7 gene (GRIK3) with recurrent major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B, 20-26.
 62. Sernagor E, Kuhn D, Vyklicky L, Mayer ML. Open channel block of NMDA receptor responses evoked by tricyclic antidepressants. *Neuron* 1989; 2: 1221-1227.
 63. Shi J, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, McMahon FJ i wsp., Neurotransmission and bipolar disorder: a systematic familybased association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1270-1277.
 64. Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Sumitani S, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 249-256.
 65. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P i wsp. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 118: 187-195.
 66. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 23-26.
 67. Stoll L, Seguin S, Gentile L. Tricyclic antidepressants, but not the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine bind to the S1S2 domain of AMPA receptors. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 213-219.
 68. Szczepankiewicz A, Skibińska M, Rybakowski J, Leszczyńska-Rodziewicz A, Tomaszewska M, Twarowska-Hauser J. Lack of association of three GRIN2B polymorphisms with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009a; 10: 469-73.
 69. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibińska M, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Wilkość M i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2009b; 59: 178-83.
 70. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrasiewicz B i wsp. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypothesis of antidepressant action. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 588-589.
 71. Śmiałowska M, Szewczyk B, Branski P, Wierońska JM, Pałucha A, Bajkowska M i wsp. Effect of chronic imipramine or electroconvulsive shock on the expression of mGluR1a and mGluR5a immunoreactivity in rat brain hippocampus. *Neuropharmacology* 2002; 42: 1016-1023.
 72. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood-stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 252-254.
 73. Tordera RM, Pei Q, Sharp T. Evidence for increased expression of the vesicular glutamate transporter, VGLUT1, by a course of antidepressant treatment. *J Neurochem* 2005; 94: 875-883.
 74. White G, Lovinger DM, Peoples RW, Weight FF. Inhibition of N-methyl-D-aspartate activated ion current by desmethylimipramine. *Brain Res* 1990; 537: 337-339.

75. Wierońska JM, Kłak K, Pałucha A, Brański P, Pilc A. Citalopram influences mGlu7, but not mGlu4 receptors' expression in the rat brain hippocampus and cortex. *Brain Res* 2007;1184: 88-95.
76. Wierońska JM, Legutko B, Dudys D, Pilc A. Olfactory bulbectomy and amitriptyline treatment influences mGlu receptors expression in the mouse brain hippocampus. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 844-855.
77. Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, Kashimoto K, Nakagawa M, Kanehara S i wsp. Effects of quetiapine on monoamine, GABA, and glutamate release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 206: 243-58.
78. Yang TT, Wang SJ. Aripiprazole and its human metabolite OPC14857 reduce, through a presynaptic mechanism, glutamate release in rat prefrontal cortex: possible relevance to neuroprotective interventions in schizophrenia. *Synapse*. 2008; 62: 804-18.
79. Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denikoff KK, Luckenbauch D i wsp. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 171-174.
80. Zarate CA, Quiroz JA, Singh JB, Denikoff KD, De Jesus G, Luckenbauch D i wsp. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 430-432.
81. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-864.
82. Zink M, Rapp S, Donev R, Gebicke-Haerter PJ, Thome J. Fluoxetine treatment induces EAAT2 expression in rat brain. *J Neural Transm*. 2010 Dec 16. Online.

Adres korespondencyjny:

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

tel. (061) 8475087, fax. (061) 8480392, e-mail: a.a.p@wp.pl.
