

Hormetyczne podejście do zrozumienia skuteczności leków przeciwdepresyjnych i rozwoju tolerancji na leki przeciwdepresyjne – spojrzenie koncepcyjne

A hormetic approach to understanding antidepressant effectiveness and the development of antidepressant tolerance – A conceptual view

Paul W. Andrews¹, Jay D. Amsterdam²

¹ Uniwersytet McMaster, Hamilton, Ontario, Kanada, Katedra Psychologii, Neuronauki i Zachowania

² Szkoła Medyczna Perelman Uniwersytetu Pensylwanii, Filadelfia, Pensylwania, USA, Jednostka ds. Badań nad Depresją, Wydział Psychiatrii

Summary

Antidepressants such as the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have complex temporal effects. They may worsen symptoms during early treatment, they may reduce depressive symptoms over several weeks of treatment, and they may lose effectiveness over more prolonged treatment or after repeated treatment trials. Conceptually, these effects fall within the domain of hormesis, which refers to a biphasic or multiphasic response to a drug or toxin. Hormetic effects are commonly triggered when a drug interacts with homeostatic mechanisms. We develop and evaluate a theoretical framework for understanding how adaptations to SSRIs that restore synaptic homeostasis may partially contribute to their hormetic effects. Specifically, the serotonin system adapts to SSRIs by suppressing the firing of serotonergic neurons, inhibiting the synthesis of serotonin, and reducing the overall content of serotonin in the brain. Moreover, rodent models such as inescapable shock show that serotonin neurotransmission to specific forebrain regions is a necessary, but insufficient cause of depressive symptoms. Our review suggests: (1) early worsening of symptoms may be related to the direct effects of SSRIs on synaptic serotonin; (2) the symptom-reducing effects could be related to the loss of serotonin content in the brain during SSRI exposure; (3) the loss of efficacy over prolonged exposure could be related to the central nervous system equilibrating to the SSRIs. The serotonin system's adaptations to SSRIs may play a clinically meaningful role in their hormetic effects on depressive symptoms. A complete understanding of SSRIs' hormetic effects will require exploring temporal dynamics in other neurotransmitter systems.

Słowa kluczowe: adaptacja, leki przeciwdepresyjne, hormeza, tolerancja opozycyjna, tachyfilaksja, stopniowy opór

Key words: adaptation, antidepressants, hormesis, oppositional tolerance, tachyphylaxis, stepwise resistance

Wprowadzenie

Hipoteza, że depresja jest spowodowana niskim poziomem monoamin, szczególnie noradrenaliny [1] i serotoniny [2, 3], została wysunięta ponad 50 lat temu. Chociaż była ona bardzo wpływowa, nie została jednoznacznie potwierdzona ani w badaniach na zwierzętach, ani w badaniach na ludziach [4–6].

Hipoteza dotycząca niskiej zawartości monoamin była w dużej mierze oparta na dowodach, że niektóre leki zmniejszają objawy depresji/wykazują działania przeciwdepresyjne i powodują wzrost poziomu monoamin w przestrzeni międzysynaptycznej [5, 6]. Od dawna jednak rozpoznany problem w tym kontekście jest fakt, że leki przeciwdepresyjne mają złożony wpływ na objawy depresyjne: obserwowane podczas leczenia efekty różnią się w zależności od czasu/długości przyjmowania (tab. 1).

Tabela 1. Przewidywany lub obserwowany wpływ SSRI na różne parametry w zależności od fazy leczenia

Parametr	Faza						
	Podstawowy poziom premedykacji	Leczenie SSRI			Zaprzestanie leczenia		
		Ostre	Przewlekłe	Przedłużone	Ostre	Przewlekłe	Przedłużone
Objawy depresyjne	—	↑* (wczesne pogorszenie)	↓*	—* (powrót objawów)	↓	↑* (odbicie, lub nawrót)	—
Zewnątrzkomórkowy 5-HT	—	↑*	—*	—	↓*	—	—
5-HT dla całego mózgu	—	—	↓*	↓	↓*	—	—
Wyzwolenie neuronów 5-HT	—	↓*	—*	—	↑	—	—
Synteza 5-HT	—	↓*	↓*	↓	↑*	—	—
5-HIAA/5-HT	—	↓*	↓*	↓	↑*	↑*	—

Wszystkie parametry w fazie premedykacji są ustawione na „—”, a efekty w pozostałych fazach są względne wobec linii podstawowej premedykacji. Ponieważ leki przeciwdepresyjne tracą skuteczność po wielu cyklach leczenia (patrz tekst), wzorce te zakładają, że organizm nie ma leków naiwnych. Gwiazdka oznacza efekt zweryfikowany empirycznie (szczegóły w tekście).

Na przykład selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) zwiększają stężenie synaptycznej serotoniny w ciągu kilku minut do kilku godzin od podania [7, 8], ale zwykle nie powodują klinicznie znaczącego zmniejszenia objawów depresyjnych przed upływem kilku tygodni regularnego leczenia – jest to zjawisko zwane *opóźnieniem efektu terapeutycznego* [9, 10]. W rzeczywistości niektóre osoby

mogą nawet doświadczyć nasilenia objawów podczas wczesnego (ostrego) leczenia SSRI [11–13]. W trakcie dłuższego ich przyjmowania (miesiące lub lata) leki przeciwdepresyjne mogą tracić skuteczność [14, 15], co czasami określa się mianem *tachyfilaksji* [16, 17]. Podobnie się dzieje po wielokrotnych próbach leczenia (*oporność stopniowa*), zatem leki przeciwdepresyjne, które były skuteczne podczas poprzednich epizodów depresyjnych, mogą być mniej skuteczne w leczeniu nowych epizodów [18–22]. Natomiast wielokrotne próby leczenia przeciwdepresyjnego nie mogą osłabić odpowiedzi na przyszłą psychoterapię [23]. Wreszcie prawdopodobieństwo nawrotu depresji jest wysokie po zaprzestaniu długotrwałego leczenia przeciwdepresyjnego [14, 24] i wyższe niż po zaprzestaniu psychoterapii [25].

Obecnie brakuje pełnego wyjaśnienia tego, w jaki sposób leki przeciwdepresyjne oddziałują z ośrodkowym układem nerwowym (OUN), aby wywołać te złożone i zróżnicowane w czasie efekty. Wielofazowe działanie SSRI, które jest zagadką dla farmakologów i badaczy zajmujących się neuronauką należy wszakże do dziedziny hormezy. *Hormeza* odnosi się do dwufazowego lub wielofazowego działania leku lub toksyny na parametr biologiczny jako funkcji dawki lub czasu trwania ekspozycji [26–29]. Na przykład substancje chemiczne hamujące wzrost organizmów w wysokich stężeniach, podane w niskich często stymulują wzrost [30]. Leki psychotropowe często wytwarzają odpowiedzi hormetyczne w układach receptorowych [31], a leki przeciwdepresyjne często mają dwufazowy wpływ na różne parametry biologiczne, gdy porównamy leczenie ostre z przewlekłym (tab. 2).

Tabela 2. Dwufazowe działanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) w odpowiedzi na ostre leczenie (pojedyncza dawka) i przewlekłe leczenie w stosunku do grupy kontrolnej (ustawione na „-”)

Badany parametr	LPD	Przedmiot badań	Grupa kontrolna	Ostry	Chroniczny	Piśmiennictwo
Agresja	Wiele klas	Szczury	—	↓	↑	[120]
Niepokój	Citalopram	Ludzie	—	↑	↓	[90,121]
Wyrażenie BDNF	Fluoksetyna, dezimipramina	Szczury	—	↓	↑	[122,123]
Struktura mikrotubuli	Fluoksetyna	Szczury	—	↑	↓	[124]
Potencjał synapsy czasomonoowej-CA1	Fluoksetyna, citalopram, imipramina	Szczury i myszy	—	↑	↓	[125]
Pobudliwość kory ruchowej	Paroksetyna	Ludzie	—	↑	↓	[126,127]

Z wyjątkiem wyrażenia BDNF dane dla każdej cechy pochodzą z tego samego laboratorium.

Odpowiedzi hormetyczne są szeroko rozpowszechnione i występują częściej niż liniowa zależność efektu od dawki (farmakokinetyka liniowa, liniowe odpowiedzi na daną dawkę) [28, 32]. Wielofazowe działanie SSRI nie jest zaskakujące, gdy patrzy się na nie z perspektywy ustaleń zamieszczonych w literaturze poświęconej hormezie, ponieważ reakcje hormetyczne są raczej regułą niż wyjątkiem.

Odpowiedzi hormetyczne nie ograniczają się do konkretnych czynników chemicznych, stresorów środowiskowych lub fizjologicznych albo układów biologicznych [29], co sugeruje, że powszechną przyczyną hormezy jest pewien proces wspólny dla wielu organizmów [30, 33]. Częstym wytłumaczeniem hormezy jest to, że lek wchodzi w interakcję z mechanizmem homeostatycznym [30, 34]. Homeostaza odnosi się do utrzymania wewnętrznych warunków fizjologicznych w granicach niezbędnych do przeżycia i rozmnażania [29, 30]. Wszystkie organizmy mają mechanizmy kontroli homeostatycznej.

Co najmniej dwie ważne hipotezy przypisują działanie leków przeciwdepresyjnych na objawy depresyjne procesom adaptacyjnym wytwarzanym przez mechanizmy homeostatyczne [14, 35, 36]. Hyman i Nestler argumentowali, że zmiany adaptacyjne w odpowiedzi na leczenie SSRI są odpowiedzialne za działanie przeciwdepresyjne, które często występuje podczas długotrwałego leczenia. Według nich „To adaptacyjna reakcja układu nerwowego na powtarzające się, adekwatne początkowe zakłócenia powoduje reakcję terapeutyczną na leki przeciwdepresyjne (...)” [35, s. 152]. Tak więc badacze ci koncentrują się na zmianach, które zachodzą od wczesnej (ostrej) fazy leczenia do fazy przewlekłej. W podobnym tonie wypowiadali się Vetulani i Sulser [36], dla których adaptacje w systemie noradrenergicznym były odpowiedzialne za efekty terapeutyczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), inhibitorów monoaminooksydazy i terapii elektrowstrząsowej [36]. Inaczej na ten problem zapatrjuje się z kolei Fava, argumentując, że utrata skuteczności podczas długotrwałego stosowania leków przeciwdepresyjnych jest spowodowana uruchomieniem „procesów, które przeciwstawiają się początkowym ostrym efektom leku (...)” [14, s. 127]. Co więcej, siły opozycyjne mogą rozproszyć się po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych, a adaptacja rezydualna może spowodować „pojawienie się objawów odstawienia i zwiększoną podatność na nawrót” [14, s. 127]. Tak więc badania Fawy także podkreślają wielofazowy charakter działania leków przeciwdepresyjnych na objawy depresyjne, koncentrując się na zmianach od leczenia wieloletniego, do leczenia nieco mniej długotrwałego, aż po zaprzestanie leczenia [37]. Zasadniczo obie hipotezy mogą być poprawne, ponieważ odnoszą się do różnych faz odpowiedzi hormetycznej.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) dostosowuje się do ekspozycji na leki przeciwdepresyjne [35, 38–41], a adaptacje te są czasem określane jako „*tolerancja nabyta*” [23] lub „*tolerancja opozycyjna*” [14, 15]. Argumenty Hymana i Nestlera, Vetulaniego i Sulsera oraz Fawy wymagają jednak interakcji leków przeciwdepresyjnych z mechanizmem homeostatycznym. Przy czym o ile pierwsza czwórka z wymienionych badaczy twierdzi, że odpowiednie adaptacje zachodzą postsynaptycznie – w ekspresji genów i szlakach sygnałowych receptorów [35, 36], o tyle wcale nie jest jasne, że ekspresja genów lub szlaki sygnałowe receptora są pod bezpośrednią kontrolą homeostatyczną. Jednakże poziomy monoamin synaptycznych podlegają bezpośredniej kontroli homeostatycznej [38, 40] i prawie wszystkie skuteczne leki przeciwdepresyjne zaburzają stężenie monoamin synaptycznych [24]. Ponieważ synaptyczna serotonina pozostaje pod kontrolą homeostatyczną, a SSRI bezpośrednio zaburzają poziom synaptycznej serotoniny poprzez wspólny mechanizm (blokada wychwytu zwrotnego), prawdopodobne jest, że SSRI wyzwalają adaptacje opozycyjne, które ostatecznie przywracają

stężenia synaptycznej serotoniny do warunków równowagi. Dostosowania te mogą być szczególnie dobrymi kandydatami do badania hormetycznych efektów SSRI.

W niniejszym artykule krótko omawiamy, w jaki sposób można uzyskać odpowiedzi hormetyczne z mechanizmów kontroli homeostatycznej, a następnie przedstawiamy przegląd zmian adaptacyjnych w układzie serotonergicznym, które przeciwstawiają się działaniu SSRI i przywracają poziom synaptycznej serotoniny do równowagi homeostatycznej – chodzi o hamowanie syntezy serotoniny, hamowanie szybkości iskrzenia neuronów serotonergicznym oraz hamowanie transmisji serotonergicznej (jest ono związane z iskrzeniem neuronów, ale stanowi odrębne zjawisko).

W dalszej kolejności dokonamy przeglądu ustępowania tolerancji opozycyjnej po odstawieniu SSRI i sprawdzimy, w jaki sposób SSRI mogą powodować trwałe adaptacje w układzie serotonergicznym.

Na koniec zastanawiamy się, czy i jak adaptacje SSRI, które ostatecznie przywracają poziom synaptycznej serotoniny do równowagi homeostatycznej, są związane z efektem hormetycznym na objawy depresyjne. Rozwiązanie tego problemu wymaga zrozumienia przyczynowej roli synaptycznej serotoniny w depresji. Powszechnie wiadomo, że transmisja serotoniny zmniejsza się w depresji [42, 43]. Podstawowym założeniem hipotezy o *niskim poziomie serotoniny* jest fakt, że większość leków przeciwdepresyjnych powoduje szybki wzrost poziomu serotoniny w przestrzeni międzysynaptycznej, jednakże mechanizmy homeostatyczne OUN powodują adaptacje, które przeciwstawiają się działaniu przeciwdepresyjnemu podnoszącemu poziom serotoniny [38]. Zatem jeśli adaptacje są odpowiedzialne za łagodzenie objawów depresyjnych, możliwe jest, że poziom serotoniny jest podwyższony (a nie zmniejszony) w depresji – jest to hipoteza o *podwyższonym poziomie serotoniny* w depresji [4]. Kilka odkryć empirycznych u gryzoni, naczelnym i ludzi skłoniło niektórych badaczy do postawienia tezy, że neurotransmisja serotoniny w depresji jest podwyższona [44–46]. Wreszcie jeszcze inni kwestionują, czy w ogóle neurotransmisja serotonergiczna jest przyczynowo związana z depresją [47, 48].

Zamieszanie w tej kwestii można zmniejszyć, przeprowadzając dokładne rozważania przyczynowo-skutkowe. Gdybyśmy mogli w pełni zobrazować neurologiczny łańcuch zdarzeń wywołujących depresję, prawdopodobnie odkrylibyśmy, że niektóre etapy obejmują neurotransmisję serotonergiczną, podczas gdy inne neuroprzekazniki (np. noradrenalina, glutaminian, GABA) są zaangażowane w inne etapy. Zahamowanie transmisji serotoniny do przodomózgowa – poprzez leżącą chirurgiczną, blokadę farmakologiczną lub wyciszenie genu neuronalnej hydroksylazy tryptofanu Tph2 – zapobiega rozwojowi objawów depresyjnych w modelach zwierzęcych [49–52]. Zaburzenie neurotransmisji serotonergicznej jest zatem *niezbędną* przyczyną depresji w tych modelach badań na gryzoniach, ale *nie wystarczającą*, ponieważ istnieją również pozytywne stany nastroju, w których neurotransmisja serotoniny jest podwyższona [4]. Biorąc pod uwagę wzrost transmisji serotoniny, to inne zdarzenia neurologiczne muszą określać, czy wywołwana jest depresja, czy jakiś inny stan. W niemożliwym do uniknięcia wstrząsie elektrycznym przekazywanie serotoniny do ciała migdałowatego i prądkowia szczura odgrywa kluczową rolę w rozwoju objawów depresyjnych, ale dzieje się to przez wpływanie na szlaki receptorów późniejszej sygnalizacji z udziałem receptora 5-HT_{2C} [53]. Zatem neurotransmisja serotoniny do ciała migdałowatego

i prążkowiec jest bardziej *drugorzędową* przyczyną depresji w modelu nieuniknionego szoku, podczas gdy szlaki sygnałowe wtórnych przekaźników tych regionach są *bliższymi* przyczynami depresji. W naszym artykule powrócimy do opisu dokładnej roli przyczynowej, jaką serotonina odgrywa w depresji. Ponownie podkreślimy też udział transmisji noradrenergicznej jako kolejnego czynnika przyczynowego w oddziaływaniu noradrenaliny przyczyniającej się do powstawania objawów depresyjnych [24], ale skoncentrujemy się na adaptacjach SSRI w układzie serotoninowym, ponieważ były one szerzej badane. Mimo to zasady homeostazy i adaptacji, które stosujemy do SSRI, mogą również dotyczyć leków przeciwdepresyjnych o właściwościach noradrenergicznych.

Strategia wyszukiwania i kryteria wyboru

Przygotowując niniejsze opracowanie, szukaliśmy odpowiednich artykułów w bazach PubMed i Google Scholar za pomocą haseł: “serotonin”, “adapt”, “adaptation” “oppositional tolerance”, “acquired tolerance”, “hormesis”, “homeostasis”, “5-HIAA/5-HT”, “discontinuation”, “cessation”, “acute SSRI”, “chronic SSRI”, “fluoxetine” („serotonina”, „adaptować”, „adaptacja” „tolerancja opozycyjna”, „nabyta tolerancja”, „hormeza”, „homeostaza”, „5-HIAA/5-HT”, „zaprzestanie”, „odstawienie”, „SSRI w ostrym epizodzie”, „przewlekłe stosowanie SSRI”, „fluoksetyna” – przyp. tłum.) i powiązanych terminów. W danych bibliograficznych wyszukanych artykułów znaleźliśmy inne odpowiednie źródła, przeszukaliśmy więc również cytowane teksty.

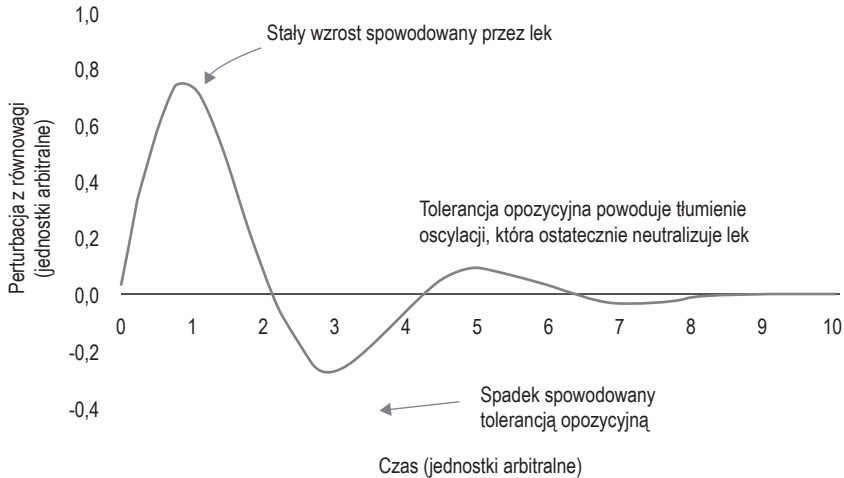
Homeostaza i hormeza

Powszechnym sposobem wywołania odpowiedzi hormetycznych jest dynamiczna współpraca dwóch przeciwstawnych sił [26, 33, 34, 54]. Pierwszą jest obciążenie, związane z podaniem leku do organizmu (układu) i wywieranymi przez niego efektami farmakologicznymi. Jest to bezpośredni efekt leku i często powoduje pierwszą część reakcji dwufazowej. Druga siła to ujemne sprzężenie zwrotne wytwarzane przez mechanizm homeostatyczny w celu przywrócenia fizjologicznej równowagi. To negatywne sprzężenie zwrotne jest odpowiedzialne za tolerancję lub adaptację do leku [26, 55]. Często mechanizm homeostatyczny potrzebuje czasu na wytworzenie tolerancji opozycyjnej, dlatego może wystąpić opóźnienie w kontroli tego parametru.

Opozycyjna tolerancja narastająca w czasie trwania ekspozycji na lek może powodować wahania równowagi parametru fizjologicznego [55]. Z biegiem czasu parametr może pokazywać tłumiony wzorec wahań, aż w końcu ponownie się wyrówna (rys. 1). Oscylacja odzwierciedla wzajemne oddziaływanie obciążenia wywołanego przez lek i zmienne stopnie tolerancji opozycyjnej. Adaptacyjna wartość mechanizmu sterującego, który reaguje na zaburzenia za pomocą tłumionego wzorca oscylacji, polega na tym, że szybciej przywraca on równowagę parametru, ale wiąże się to z pewnym kosztem stabilności [56].

Ponieważ poziom serotoniny synaptycznej znajduje się pod kontrolą homeostatyczną [35, 38–41], tolerancja opozycyjna na SSRI może wywołać osłabienie oscylacji

w synaptycznej serotoninie lub innych parametrach wpływających na stężenie serotoniny synaptycznej, co może być związane z hormetycznym działaniem na objawy depresyjne.



Rysunek 1. **Hipotetyczny przebieg w czasie parametru (zmienną procesowej) – lek zaburza jego równowagę (wartość zadaną), a procesy homeostatyczne przywracają go do równowagi**

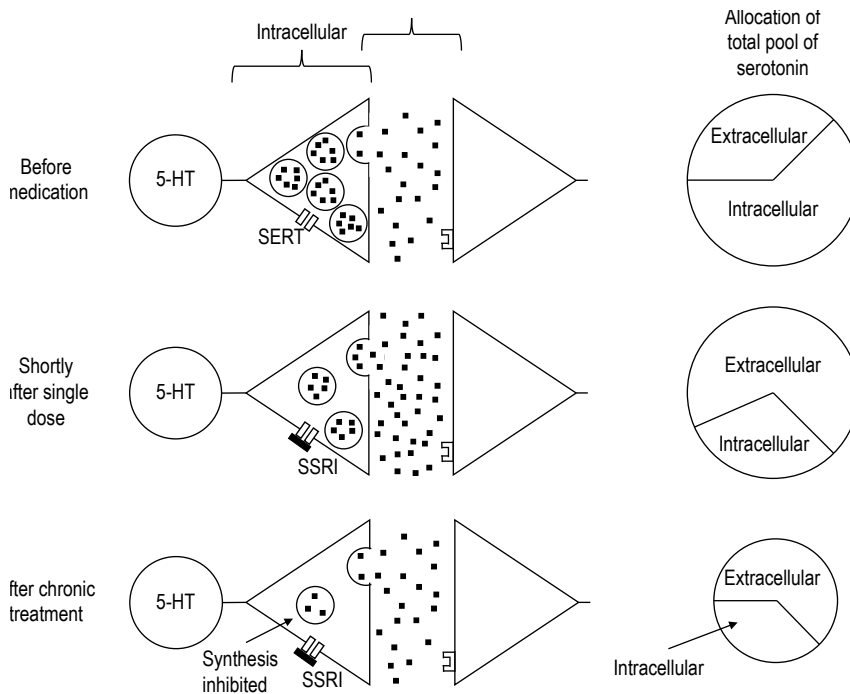
Opozycyjna tolerancja w celu przywrócenia homeostazy synaptycznej

Jeśli SSRI oddziałują z układem będącym pod kontrolą homeostatyczną, leki powinny wywoływać reakcje w OUN, które przywracają układ do równowagi. Bezpośrednim efektem działania cząsteczek SSRI jest zablokowanie transportera wychwyty zwrotnego serotoniny (SERT), co zapobiega wychwytywaniu i ponownemu przechodzeniu serotoniny do neuronu presynaptycznego. SSRI powodują znaczny wzrost serotoniny w szczelinie synaptycznej w ciągu kilku minut do kilku godzin po pierwszej dawce [7, 8]. Zatem jeśli całkowity poziom serotoniny w mózgu jest sumą puli wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej (synaptycznej), bezpośrednim efektem początkowej terapii SSRI musi być alokacja puli 5-HT, zwiększenie puli zewnątrzkomórkowej przy jednoczesnym zmniejszeniu puli wewnątrzkomórkowej (rys. 2).

Wzrost stężenia serotoniny synaptycznej podczas początkowego leczenia SSRI osiąga wartości szczytowe, a poziomy pozakomórkowej serotoniny stopniowo wracają do wartości sprzed podania SSRI pomimo upływu czasu (por. np. rys. 2 w [57] i rys. 2 w [58]). Przywrócenie stężenia serotoniny do wartości wyjściowych (przed podaniem SSRI) zaobserwowano u szczurów, myszy i naczelných [57–59]. Kilka etapów adaptacji przyczynia się do powrotu synaptycznej serotoniny do poziomów sprzed podania SSRI.

Synteza serotoniny

Liczne badania pokazują, że całkowita zawartość serotoniny w obszarach mózgu zmniejsza się (a nie zwiększa) podczas przewlekłego stosowania leków przeciwdepresyjnych [60–69]. Ponieważ stężenie pozakomórkowej serotoniny nie spada poniżej poziomu równowagi wyjściowej podczas ekspozycji na SSRI, spadek całkowitej zawartości serotoniny w mózgu musi być spowodowany zmniejszeniem wewnątrzkomórkowej puli serotoniny (rys. 2). Wszystkie klasy skutecznych leków przeciwdepresyjnych hamują syntezę serotoniny, co zmniejsza wewnątrzkomórkową pulę serotoniny dostępną do neuroprzekaznictwa [62, 66, 70–72]. Jedno z badań wykazało zależne od dawki hamowanie syntezy serotoniny, przy czym wyższe dawki fluoksetyny powodują większe hamowanie [73].



Rysunek 2. Efektem pojedynczej dawki SSRI jest przesunięcie względnego podziału wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej serotoniny. W wypadku przewlekłego leczenia SSRI pozakomórkowe stężenia serotoniny ostatecznie powracają do poziomu wyjściowego przed premedykacją. Ten efekt jest przynajmniej częściowo związany z hamowaniem syntezy serotoniny, co zmniejsza pulę wewnątrzkomórkowej serotoniny dostępnej do neurotransmisji i całkowitą pulę serotoniny w mózgu

Od góry: przed włączeniem leku, krótko po pojedynczej dawce, po leczeniu przewlekłym; zahamowana synteza: zewnątrzkomórkowa, wewnątrzkomórkowa; Alokacja całościowego zasobu serotoniny: zewnątrzkomórkowa, wewnątrzkomórkowa.

Iskrzenie neuronów serotonergicznych

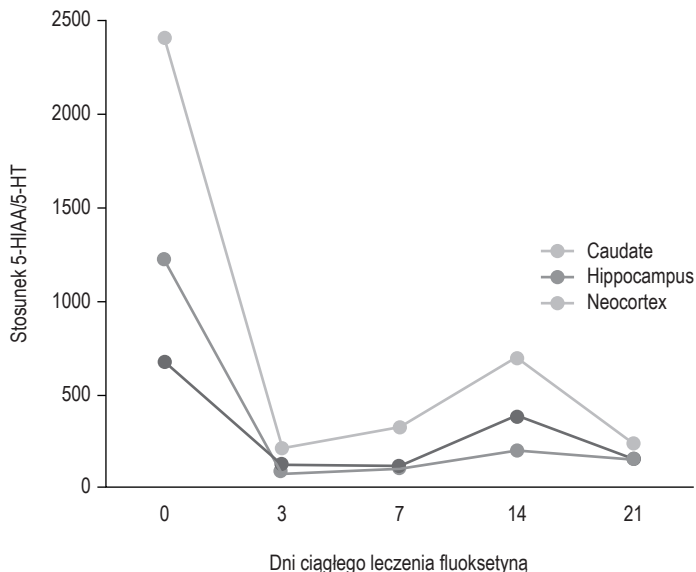
Hamowanie syntezy serotoniny zachodzi szybko po rozpoczęciu podawania SSRI, ale efekt ich działania narasta powoli. Podawanie SSRI powoduje także szybkie zahamowanie tempa iskrzenia neuronów serotonergicznych, co zmniejsza uwalnianie serotoniny do szczeliny synaptycznej synapsy [74]. Zmniejszenie iskrzenia neuronów jest jednak niewystarczające, aby przywrócić synaptyczne stężenie serotoniny do wartości wyjściowej – przed podaniem leku. Jak już wspomniano, pozakomórkowe poziomy serotoniny powoli spadają podczas przewlekłego podawania SSRI, a stężenia serotoniny powracają do wartości wyjściowej dopiero po kilku tygodniach leczenia. Dzieje się tak, ponieważ dawki SSRI są zwykle zwiększane tak, aby zajmowały 70–80% dostępnych miejsc SERT [39, 75]. Mózg nie może w pełni tego zrekompensować, zmniejszając szybkość wyzwalania neuronów, dlatego powrót synaptycznych stężeń serotoniny do poziomów sprzed podania leku zajmuje kilka tygodni. Bez tłumienia iskrzenia neuronów równowaga serotoniny synaptycznej byłaby jeszcze bardziej zaburzona. W ciągu kilku tygodni – gdy hamowanie syntezy serotoniny stopniowo powoduje powrót synaptycznej serotoniny do normy – neurony serotonergiczne również powoli wracają do swoich normalnych szybkości iskrzenia [74].

Transmisja serotoniny

W innych artykułach znaleźliśmy dowody na to, że stosunek stężeń kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) do serotoniny (5-HT) jest przydatnym wskaźnikiem regionalnego neuroprzekąźnictwa serotoninowego, czasami w tym celu stosowane są same stężenia 5-HIAA [4]. W jednym badaniu z udziałem małp naczelnych [57] stwierdzono obniżony stosunek 5-HIAA/5-HT (zmniejszony obrót serotoniny – przyp. tłumaczy) w wielu obszarach mózgu podczas przewlekłego leczenia fluoksetyną (rys. 3).

Co więcej, hamowanie neurotransmisji 5-HT wydaje się ustępować dość szybko – w innym badaniu z udziałem myszy zaobserwowano spadek stosunku 5-HIAA/5-HT po pojedynczym podaniu fluoksetyny [73]. Inne badanie z udziałem ludzi wykazało, że przewlekłe stosowanie SSRI zmniejsza poziomy 5-HIAA w żyłę szyjnej, bezpośrednio odprowadzającej krew z mózgu z niewielkim zanieczyszczeniem z obszarów obwodowych [44].

Wpływ SSRI na szybkość iskrzenia neuronów serotoninowych (tj. początkową supresję, a następnie powrót do poziomu wyjściowego) i na neurotransmisję (tj. ciągłą supresję indeksowaną stosunkiem 5-HIAA/5-HT) może wydawać się paradoksalny. Czy powrót neuronów serotoninowych do normalnego trybu aktywności nie powinien również powodować powrotu transmisji do normy? Te dwie obserwacje można pogodzić w tym, że synteza 5-HT jest również tłumiona podczas leczenia. Powrót częstotliwości iskrzenia neuronów do normy nie zwiększy transmisji, jeśli do transmisji jest mniej serotoniny.



Rysunek 3. Stosunek 5-HIAA/5-HT w trzech regionach (jądra ogoniaste, hipokamp, kora nowa) zmniejsza się po rozpoczęciu leczenia fluoksetyną i pozostaje zmniejszony w trakcie leczenia. Wydaje się, że stosunek ten tłumy oscylacje wokół nowej, niższej równowagi [na podstawie 59]

Rozproszenie opozycyjnej tolerancji po odstawieniu SSRI

Po odstawieniu SSRI obciążenie układu spowodowane przez lek jest rozluźnione, a tolerancja opozycyjna powinna stopniowo zanikać. Zatem przewidujemy zmiany zawartości serotoniny w mózgu, iskrzenie neuronów i neuroprzeżywalności po odstawieniu leku (tab. 1). Na przykład krótko po odstawieniu leku, gdy został on skutecznie usunięty z układu, powinna nastąpić zmiana alokacji serotoniny w mózgu, w której zwiększa się wewnątrzkomórkowa pula serotoniny, a zmniejsza się pula zewnątrzkomórkowa. Powinno to spowodować, że synaptyczna serotonina spadnie poniżej równowagi i wyzwoli adaptacje w celu przywrócenia równowagi (wzrost szybkości iskrzenia neuronów serotonergicznymi, wzrost syntezy, wzrost 5-HIAA/5-HT). Podczas fazy przewlekłego odstawiania te adaptacje ostatecznie przywrócą ogólną zawartość serotoniny w mózgu do poziomu wyjściowego. W miarę przedłużania się okresu odstawienia system powinien ostatecznie powrócić do warunków sprzed podania leków.

W kilku badaniach próbowano znaleźć odpowiedź na pytanie, co dzieje się z układem serotoninowym po odstawieniu SSRI, i dwa badania z tego zakresu okazały się rzeczywiście istotne. W pierwszym podawano myszom fluoksetynę przez trzy tygodnie, a następnie obserwowano je przez okres do nawet 17 dni po zakończeniu leczenia [73]. Po odstawieniu leku synteza serotoniny i stosunek 5-HIAA/5-HT wykazywały stłumiony wzorzec oscylacji w trzech regionach – podwzgórzu, hipokampie i korze czołowej. Przede wszystkim duży wzrost serotoniny, który osiągnęło szczyt w 3. dniu, a następnie obserwowano stopniowy powrót do wartości sprzed podania fluoksetyny do dnia 17.

W drugim badaniu (suplement) szczurom podawano fluoksetynę przez trzy tygodnie [76]. Po odstawieniu leku szczury poddano różnej długości obserwacji. Po jej zakończeniu zwierzęta uśmiercono, zmierzono stężenia 5-HT i 5-HIAA w czterech obszarach mózgu: hipokampie, korze, podwzgórzu i rdzeniu pnia mózgu (suplement, rys. S1 i rys. S2). Podczas leczenia fluoksetyną nastąpiła utrata całkowitej zawartości serotoniny w mózgu i zmniejszył się stosunek 5-HIAA/5-HT, zgodnie z wzorcami wymienionymi powyżej. Po jej odstawieniu całkowita zawartość serotoniny w mózgu stopniowo powróciła do poziomów sprzed podania leku. Również stosunek 5-HIAA/5-HT był podwyższony kilka dni po odstawieniu przed powrotem do poziomów wyjściowych.

Te dwa badania sugerują, że po odstawieniu SSRI: (1) tolerancja opozycyjna nagromadzona podczas przewlekłego podawania SSRI stopniowo zanika, aż poziomy serotoniny synaptycznej powracają do równowagi sprzed podania leków; (2) w miarę ustępowania tolerancji opozycyjnej układ wykazuje tłumioną oscylację w syntezie serotoniny i wskaźnika 5-HIAA/5-HT, aż do ponownego zrównoważenia.

SSRI mogą trwale zmieniać układ serotoninowy

OUN czasami reaguje na zaburzenia synaptyczne, dokonując korekt o stosunkowo stałym charakterze, które przywracają równowagę. Może się to zdarzyć, na przykład gdy organizm jest ekspozycyjny na leki psychotropowe podczas wczesnego rozwoju. Ekspozycja na SSRI w okresie neonatalnym może powodować utrzymujące się do wieku dorosłego zmiany w układzie serotoninowym, tj. – zmiany w ekspresji Tph2 i SERT zaangażowanych w syntezę i wychwyty zwrotny [77–80]. Dokładne zmiany kierunkowe zależą od innych czynników (np. konkretnego zastosowanego SSRI), ale badania te pokazują zasadę, że narażenie na SSRI może wywoływać trwałe zmiany w układzie serotoninowym.

Dyskusja

Z perspektywy hormetycznej pogorszenie objawów, jakie czasami występuje podczas wczesnego leczenia SSRI, stanowi nadmierną regulację w stosunku do poziomu objawów sprzed podania leków, podczas gdy efekt terapeutyczny, który rozwija się podczas przewlekłego leczenia SSRI, odzwierciedla niedostateczną regulację. Tachyfilaksja w wypadku dłuższego leczenia prawdopodobnie oznacza powrót objawów depresyjnych do poziomów premedykacyjnych, być może nawrót choroby po odstawieniu SSRI stanowi nadmierną regulację. Na przykład ryzyko nawrotu po zaprzestaniu skutecznej terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) jest niższe niż ryzyko nawrotu po zaprzestaniu skutecznego leczenia SSRI [25].

Literatura na temat hormetyki sugeruje, że ten wzorzec może być spowodowany interakcją SSRI z jednym lub większą liczbą homeostatycznych mechanizmów kontrolnych. Poziom synaptycznej serotoniny jest pod kontrolą homeostatyczną, a my dokonaliśmy przeglądu adaptacji SSRI w układzie serotoninowym, które przywracają synaptyczną serotoninę do równowagi wyjściowej.

Czy te dostosowania przyczyniają się do hormetycznego wpływu SSRI na objawy depresyjne? Odpowiedź na to pytanie wymaga założenia o tym, jaki jest kierunek powiązania serotoniny z depresją.

Serotonina i depresja

Hipoteza dotycząca związku depresji z niskim poziomem serotoniny wywodzi się z odkrycia, że niektóre leki o działaniu przeciwdepresyjnym powodują gwałtowny wzrost poziomu synaptycznej noradrenaliny lub serotoniny [5, 6]. Jednakże opóźniony efekt terapeutyczny między rozpoczęciem leczenia a odpowiedzią kliniczną od dawna uznaje się za problematyczne w wypadku hipotezy o niskim stężeniu serotoniny [10].

Niemniej naukowcy próbowali wyjaśnić opóźniony efekt terapeutyczny, pracując w ramach właśnie tej teorii. Jedna hipoteza badawcza zakładała, że iskrzenie neuronów serotoninerгіcznych jest tłumione podczas ostrego leczenia przez aktywację hamującego autoreceptora 5-HT_{1A}. Jednakże podczas przewlekłego leczenia autoreceptor zostaje zdezaktywowany, a częstości wyzwalania wracają do normy [35, 74]. Tłumienie iskrzenia neuronów, które występuje przy ostrym leczeniu SSRI, powinno zmniejszyć neuroprzebieżność do obszarów przodomózgowia, co mogłoby ewentualnie pogodzić opóźnienie terapeutyczne z hipotezą niskiej serotoniny. Problem z hipotezą desensytyzacji autoreceptorów 5-HT_{1A} polega na tym, że poziom serotoniny synaptycznej szybko rośnie po pojedynczej dawce SSRI [7, 8]. Tak więc niezależnie od szybkości wyzwalania blokada SERT skutecznie zwiększa synaptyczne stężenia serotoniny.

Powszechna akceptacja hipotezy o niskim stężeniu serotoniny w depresji jest zaskakująca, ponieważ modele depresji u gryzoni dostarczyły istotnych dowodów, które jej przeczą. Wstrząs nieunikniony – być może najszerzej badany model depresji u gryzoni – powoduje wzrost pozakomórkowego stężenia serotoniny w korze przedczołowej, prążkowi, ciele migdałowatym, istocie szarej okołowodociągowej (periaqueductal gray, PAG) i w innych obszarach przodomózgowia [49, 81]. Rzeczywiście większość badań dotyczących depresji u gryzoni wykazała podwyższony pozakomórkowy stosunek serotoniny, 5-HIAA lub 5-HIAA/5-HT w wielu obszarach przodomózgowia [4]. Inni badacze zauważyli również, że bezpośrednie pomiary są sprzeczne z hipotezą niskiej serotoniny [44–46] (por. suplement, tab. S1).

Więcej dowodów przeciwko tej hipotezie pochodzi z badań gryzoni, które wyłączają transmisję serotoniny do obszarów przodomózgowia przez chirurgiczne uszkodzenie, zahamowanie farmakologiczne lub nokaut genu Tph2 [49–52]. Zgodnie z hipotezą niskiej serotoniny wszystkie te manipulacje powinny wywoływać u gryzoni objawy podobne do depresji, ale w rzeczywistości ich nie wywołują [4]. Przeciwnie, zapobiegają rozwojowi u gryzoni objawów depresyjnych w odpowiedzi na stresory indukujące objawy depresyjno-podobne (np. niemożliwy do uniknięcia wstrząs elektryczny, paradygmat chronicznego stresu wywołanego porażką społeczną) [49–52]. W przeglądzie 50 lat badań nad wstrząsem nieuniknionym Maier i Seligman szukali dowodów, że podwyższona transmisja serotoniny – szczególnie do prążkowi i ciała migdałowatego – jest „konieczna i wystarczająca” do wywołania objawów depresyjnych spowodowanych wyłącznie przez wstrząs nieunikniony [zob. 49, s. 352].

Można argumentować, że gryzonie nie są dobrym modelem do zrozumienia ludzkiej depresji, jednak niemożliwy do uniknięcia wstrząs elektryczny wywołuje większość objawów depresji, w tym niektóre efekty poznawcze [49]. Co więcej, mózg ssaków jest wysoce chroniony, a modele gryzoni są szeroko stosowane w zrozumieniu neurobiologii wielu zjawisk związanych z depresją, takich jak zmniejszenie neurogenezy hipokampu i działanie leków przeciwdepresyjnych. Nie ma sensu dowodzić, że gryzonie nie są dobrym modelem do badania depresji, bez rezygnacji ze wszystkiego, czego nauczyliśmy się z tych modeli. Biorąc pod uwagę wpływ paradygmatu niemożliwego do uniknięcia wstrząsu elektrycznego na zrozumienie depresji, zastanawia, w jaki sposób skutki wstrząsu nieuniknionego dla serotoniny pozostały w dużej mierze niezauważone przez badaczy psychiatrii i farmakologii.

U ludzi badania związków między poziomem serotoniny a depresją utrudnia niemożność bezpośredniego pomiaru serotoniny w mózgu bez technik inwazyjnych [4]. Niemniej jednak dwa dobrze zaprojektowane badania sugerują, że transmisja serotoniny jest podwyższona u osób nieleczonych z klinicznie zdiagnozowaną depresją.

W jednym badaniu za pomocą neuroobrazowania (używając pojedynczego radioliganda tomografii komputerowej o wysokiej specyficzności dla SERT) zbadano ekspresję SERT u 20 pacjentów z depresją i 10 zdrowych ochotników, którzy nie byli dotychczas leczeni albo nie przyjmowali leków przez co najmniej rok przed badaniem [82]. Pacjenci z depresją mieli niższy poziom ekspresji SERT w śródmózgowiu, zwłazach podstawy mózgu i płacie skroniowym. Co więcej, osoby reagujące na nefarmakologiczną interwencję CBT w porównaniu z brakiem odpowiedzi na CBT wykazały znaczny wzrost ekspresji SERT [83]. Wyniki te są zgodne z zakładanym wzrostem poziomu synaptycznej serotoniny u pacjentów z depresją.

Podczas gdy poziomy 5-HIAA w mózgu mogą służyć jako dobry wskaźnik neurotransmisji serotoniny, poziomy 5-HIAA w płynie rdzeniowym w odcinku lędźwiowym u ludzi są zanieczyszczone przez źródła peryferyjne [44]. Aby uniknąć tego problemu, w innym dobrze zaprojektowanym badaniu sprawdzono wypełnienie mózgu 5-HIAA w żyłach szyjnej, w której jest niewiele kontaminacji z obwodu [44]. Przebadano 21 osób z depresją (prawie wszystkie te osoby nie zażywały leków przez co najmniej rok) oraz 40 osób bez depresji. Obserwowano większy przepływ 5-HIAA w żyłach szyjnych u osób z depresją w stosunku do grupy kontrolnej bez depresji. Ponadto stężenie 5-HIAA zmniejszyło się w ciągu 12 tygodni terapii SSRI. To odkrycie potwierdza dowody uzyskane w badaniach na zwierzętach (omówione powyżej), że SSRI hamują neurotransmisję serotoniny (indeksowaną przez 5-HIAA lub 5-HIAA/5-HT).

W niektórych badaniach próbowano przetestować hipotezę niskiej serotoniny u ludzi, dostarczając uczestnikom napój pozbawiony tryptofanu w celu zmniejszenia dostępności serotoniny w mózgu. Badania te nie wywołały objawów depresyjnych u zdrowych osób, jednak wyczerpanie tryptofanu wywołuje objawy depresyjne u pacjentów w remisji, którzy obecnie lub wcześniej stosowali serotonergiczne leki przeciwdepresyjne [84]. U takich pacjentów nie hamuje ono aktywności DRN, jak przewiduje hipoteza niskiej serotoniny. Zamiast tego aktywuje DRN [85], co jest zgodne z hipotezą wysokiej serotoniny. Stwierdzenie to można wyjaśnić obniżeniem

poziomu autoreceptora 5-HT_{1A} podczas ostrego wyczerpania tryptofanu, co może być kompensacyjną odpowiedzią homeostatyczną, która hamuje DRN [86].

Podsumowując, odkrycia te sugerują, że neurotransmisja serotoniny do niektórych obszarów przodomózgowia jest podwyższona w depresji i może być podstawą rozwoju objawów depresyjnych.

W jaki sposób układ serotoninowy może przyczyniać się do hormetycznego działania SSRI

Próbując wyjaśnić, w jaki sposób adaptacje serotonergiczne przyczyniają się do hormetycznego działania SSRI, zaczynamy zatem od założenia, że transmisja serotoniny w depresji jest podwyższona, przynajmniej w obszarach przodomózgowia, takich jak prążkowie i ciało migdałowate podstawno-boczne.

Wczesne nasilenie objawów

Chociaż przewlekłe leczenie SSRI zwykle zmniejsza objawy depresyjne, pogorszenie objawów czasami obserwuje się wkrótce po rozpoczęciu leczenia [12, 13]. Być może najsilniejszym tego dowodem jest zwiększone ryzyko myśli i zachowań samobójczych w ciągu pierwszych kilku dni po wdrożeniu leczenia przeciwdepresyjnego [87]. Hipoteza o wysokiej serotoninie w depresji stanowi naturalne wytłumaczenie wczesnego nasilenia objawów, ponieważ najwcześniejszym efektem farmakologicznym SSRI jest jeszcze większe zwiększenie serotoniny synaptycznej.

Powód, dla którego wielu pacjentów nie doświadcza wczesnego pogorszenia, jest nieznanym. Wczesne nasilenie lęku lub depresji jest czasem badane eksperymentalnie z zastosowaniem jednodawkowych lub krótkich terapii SSRI [88]. Zarówno u gryzoni, jak i u ludzi pojedyncza dawka SSRI zwiększa objawy lękowe [89, 90] i nasila reakcje strachu [91–93]. Dwa badania na ochotnikach sugerują, że SSRI mogą nasilać anhedonię podczas wczesnego leczenia. W jednym z badań, w których podawano nieprzewlekłe citalopram, zmniejszono aktywność neuronalną w reakcji na czekoladę w obszarach związanych z nagrodą [94]. W drugim badaniu pojedyncza dawka paroksetyny zmniejszyła sygnał neuronalny związany z motywacją do nagrody pieniężnej [88]. Podobnie, pojedyncze dawki SSRI często obniżają aktywność związaną z nagrodami u gryzoni [95–97]. Jednakże badania tego rodzaju zwykle obejmują osoby bez depresji, co rodzi pytanie, czy SSRI nasilają objawy u pacjentów z depresją. Paradoksalnie, pogorszenie objawów podczas wczesnego leczenia przeciwdepresyjnego może być bardziej prawdopodobne, gdy objawy są łagodne [88]. Możliwe, że potencjalne skutki efektu sufitowego ograniczają wczesne pogorszenie u pacjentów z cięższymi objawami.

Istnieją interesujące dowody eksperymentalne sugerujące, że wczesne pogorszenie może być mniej prawdopodobne u pacjentów z cięższymi objawami. U osób z grup kontrolnych bez depresji i u gryzoni bez stresu pojedyncza dawka SSRI zwiększa aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) [98–104], jednak u zwierząt zestresowanych i pacjentów z depresją pojedyncze dawki SSRI nie wpływają na aktywność HPA [103, 105]. Ponieważ oś HPA jest często hiperaktywowana w depresji,

pojedyncza dawka SSRI wydaje się mieć niewielki wpływ na już aktywowaną reakcję na stres, co jest zgodne z efektem sufitowym. Oczywiście aktywność HPA u pacjentów z depresją jest zmniejszana przez przewlekłe leczenie SSRI [106].

Opóźnienie efektu terapeutycznego podczas leczenia SSRI

Opóźnienie efektu terapeutycznego tłumaczy się również, w świetle hipotezy o wysokiej serotoninie w depresji, sugerowanymi przez Hyman i Nestler zmianami adaptacyjnymi w odpowiedzi na leczenie SSRI [35]. Kiedy SSRI zwiększają poziom serotoniny w szczelinie synaptycznej, stopniowo rozwijają się zmiany adaptacyjne, które przeciwdziałają wzrostowi stężenia serotoniny, co ma tłumaczyć opóźnienie w pojawieniu się efektu terapeutycznego. Dowody na to, że serotonina jest niezbędna do rozwoju objawów depresyjnych, sugerują, że działanie przeciwdepresyjne można powiązać ze stopniową utratą serotoniny w mózgu.

Ograniczona skuteczność

Skuteczność SSRI w redukcji objawów depresji podczas chronicznego podawania w porównaniu z placebo nie jest duża [107–109]. Również to można wytłumaczyć proponowanym przez nas schematem rozumienia tego zjawiska. W szczególności rozwijająca się tolerancja opozycyjna powinna być proporcjonalna do siły leku [24]. Innymi słowy, lek, który wywiera większy wpływ na stężenie synaptycznej serotoniny, powinien wywołać większą tolerancję opozycyjną [24]. Ograniczoną skuteczność LPD można zatem tłumaczyć wzajemnym znoszeniem się efektu działania leku i tolerancji opozycyjnej.

Tachyfilaksja

W wystarczająco długich okresach OUN powinien się w pełni zrównoważyć z obciążeniem narzucanym przez SSRI, więc można się spodziewać nawrotu objawów depresyjnych w trakcie długotrwałego stosowania SSRI (tachyfilaksja) [14]. Trudno jednak wytłumaczyć tachyfilaksję wyłącznie w kategoriach adaptacji w układzie serotoninowym. Na przykład, jeśli utrata zawartości serotoniny jest wystarczającą, bardziej bezpośrednią przyczyną działania przeciwdepresyjnego, można się spodziewać, że tachyfilaksja pociąga za sobą powrót zawartości serotoniny do poziomów przed włączeniem leczenia. Jednakże zawartość serotoniny w mózgu pozostaje znacząco zredukowana podczas długotrwałego stosowania SSRI; powraca do poziomów z wyjściowych dopiero po odstawieniu (rys. S1 i rys. S2). W jakiś sposób musi więc nastąpić nawrót objawów depresyjnych pomimo utraty zawartości serotoniny. W tym kontekście zauważamy, że całkowita zawartość serotoniny jest tak naprawdę tylko znacząco zmniejszana przy przewlekłym podawaniu SSRI – nie jest eliminowana. Niewykluczone więc, że adaptacje w innych układach neuroprzekaźników pozwalają mózgowi wykorzystać dostępną serotoninę do wywołania tachyfilaksji.

Ponownie sugerujemy, że przenoszenie serotoniny do określonych obszarów przodomózgowia – takich jak prążkowie i ciało migdałowate – jest konieczną, nieco

drugorzędną przyczyną depresji. W tych regionach aktywność w neuronach postsynaptycznych odgrywa istotniejszą rolę. Ponadto właściwa funkcja synaptyczna wymaga utrzymania stosunku wzbudzenia i hamowania w równowadze homeostatycznej [110], która jest modulowana zarówno przez serotoninę, jak i dopaminę [111]. Wywołując adaptacje w układzie serotoninowym, SSRI przypuszczalnie mogą pośrednio wywoływać tłumione oscylacje w odpowiednich obszarach przodomózgowia, które odpowiadają za wahania hormetyczne objawów depresyjnych podczas terapii SSRI, a także tachyfilaksję. Ponownie, zmiany adaptacyjne w innych układach neuroprzekazników mogą się przyczynić do występowania efektu hormetycznego w przebiegu objawów depresyjnych.

Nawrót po odstawieniu

Po odstawieniu SSRI obciążenie spowodowane przez lek jest usuwane, a nagromadzona tolerancja opozycyjna powoduje brak równowagi systemu. Gdy pozakomórkowa serotonina spada poniżej równowagi, może wystąpić zmniejszenie objawów depresyjnych, co, jak sądzimy, nigdy nie zostało przetestowane. Ponadto sugerujemy, że nawrót, który często występuje po odstawieniu [14, 24, 25, 37], stanowi skok spowodowany wzrostem zawartości i transmisji serotoniny w tym okresie. To przekroczenie odzwierciedla niedomiary w okresie objawów depresyjnych, które występują podczas przewlekłego leczenia SSRI. W miarę przedłużania się okresu zaprzestania podawania SSRI system powinien ostatecznie powrócić do warunków wyjściowych.

Stopniowy opór

Hyman i Nestler [35] zasugerowali, że adaptacje wywołane przez SSRI mogą zablokować system do stanu terapeutycznego, który przetrwa czas leczenia farmakologicznego. Sugestię tę popierają omówione powyżej badania, w których ekspozycja na SSRI w okresie neonatalnym powoduje zmiany w OUN, utrzymujące się do wieku dorosłego. Niestety zmiany w systemie często nie są terapeutyczne w sposób, w jaki przedstawili to Hyman i Nestler [35]. Wiele badań pokazuje, że szczury narażone jako noworodki rozwijają profil objawów przypominających depresję lub zaburzenia lękowe po osiągnięciu wieku dorosłego [78, 112].

Zjawisko stopniowej oporności – gdzie występuje utrata skuteczności leczenia w przypadku wielokrotnych prób leczenia przeciwdepresyjnego [18–23, 113–115] – sugeruje, że ekspozycja na SSRI i inne leki przeciwdepresyjne może trwale zmienić OUN nawet w wieku dorosłym. Jest to efekt indywidualny; nie można tego wytłumaczyć stałymi różnicami między osobami. Co więcej, wydaje się, że stopniowy opór nie jest powodowany przez nowe epizody, które pojawiają się wkrótce po przerwaniu leczenia, gdy tolerancja opozycyjna nie rozproszyła się całkowicie, ponieważ zjawisko to może wystąpić wiele lat po ustąpieniu poprzednich epizodów.

Mechanizm, leżący u podłoża stopniowej oporności u dorosłych nie został do końca poznany. Jedną możliwością wynika z dowodów, że przewlekłe podawanie fluoksetyny dorosłym szczurom może indukować neurony kory hipokampowej i kory przedczołowej do stanu mniej dojrzałego [116, 117]. Neuroplastyczność obserwowana

w niedojrzałych neuronach szczurów jest podobna do obserwowanej podczas krytycznych stadiów rozwojowych [118, 119], co sugeruje, że ekspozycja osób dorosłych na SSRI może pchnąć układy neuroprzekaźników do wrażliwego stadium rozwojowego, gdzie mogą zostać trwale zmienione przez leki.

Podsumowanie

Hyman i Nestler [35] argumentują, że zmiany adaptacyjne w odpowiedzi na stosowanie SSRI wyjaśniają występowanie opóźnionego efektu terapeutycznego, podczas gdy Fava [14] podaje, że adaptacje SSRI wyjaśniają tachyfilaksję i zwiększone ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu leku. Koncepcje hormezy i homeostazy mogą zapewnić jednolite ramy dla zrozumienia, w jaki sposób obie propozycje mogą być poprawne. Podczas interakcji z lekiem, który zaburza układ równowagi, mechanizm kontroli homeostatycznej często powoduje, że układ naprzemiennie reaguje pozytywnie i negatywnie, aż w końcu osiągnie równowagę z lekiem. SSRI zaburzają synaptyczną serotoninę w jej homeostatycznej równowadze, a my w przeglądzie wskazaliśmy kilka adaptacji w układzie serotoninowym, które mogą się przyczyniać do hormetycznego działania SSRI. Pełne zrozumienie wpływu SSRI na objawy depresyjne wymagać będzie dokładniejszego zbadania ich czasowo dynamicznego wpływu na wiele układów neuroprzekaźników.

Kontrybucje: PWA i JDA jednakowo uczestniczyli w konceptualizacji i pisaniu niniejszej pracy. Dodatkowo, obaj zaakceptowali finalną wersję manuskryptu i są odpowiedzialni za wszystkie jej aspekty.

Konflikt interesów: brak

Podziękowanie: Dziękujemy Steve'owi Maierowi za komentarze do manuskryptu.

Tłumaczenie: Katarzyna Cyranka i Anna Wasik

Piśmiennictwo

1. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence.* Am. J. Psychiatry 1965; 122(5): 509–522.
2. Coppen A. *The biochemistry of affective disorders.* Br. J. Psychiatry 1967; 113(504): 1237–1264.
3. Lapin IP, Oxenkrug GF. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect.* Lancet 1969; 293(7586): 132–136.
4. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson JA Jr. *Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2015; 51: 164–188.
5. Krishnan V, Nestler EJ. *The molecular neurobiology of depression.* Nature 2008; 455(7215): 894–902.
6. Belmaker RH, Agam G. *Major depressive disorder.* N. Engl. J. Med. 2008; 358(1): 55–68.
7. Bymaster FP, Zhang W, Carter PA, Shaw J, Chernet E, Phebus L i wsp. *Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex.* Psychopharmacology 2002; 160(4): 353–361.

8. Rutter JJ, Auerbach SB. *Acute uptake inhibition increases extracellular serotonin in the rat forebrain*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265(3): 1319–1324.
9. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. *Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment: Implications for the etiology and therapy of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38(10): 1160–1180.
10. Oswald I, Brezinova V, Dunleavy DLF. *On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs*. Br. J. Psychiatry 1972; 120(559): 673–677.
11. Cusin C, Fava M, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Beasley JC i wsp. *Early symptomatic worsening during treatment with fluoxetine in major depressive disorder: Prevalence and implications*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(1): 52–57.
12. Haslam C, Brown S, Atkinson S, Haslam R. *Patients' experiences of medication for anxiety and depression: Effects on working life*. Fam. Pract. 2004; 21(2): 204–212.
13. Porter RS, Kaplan JL. red. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 19th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2011.
14. Fava GA. *Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?* J. Clin. Psychiatry 2003; 64(2): 123–133.
15. Fava GA, Offidani E. *The mechanisms of tolerance in antidepressant action*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(7): 1593–1602.
16. Byrne SE, Rothschild AJ. *Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: Possible mechanisms and treatments*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(6): 279–288.
17. Kinrys G, Gold AK, Pisano VD, Freeman MP, Papakostas GI, Mischoulon D i wsp. *Tachyphylaxis in major depressive disorder: A review of the current state of research*. J. Affect. Disord. 2019; 245: 488–497.
18. Amsterdam JD, Williams D, Michelson D, Adler LA, Dunner DL, Nierenberg AA i wsp. *Tachyphylaxis after repeated antidepressant drug exposure in patients with recurrent major depressive disorder*. Neuropsychobiology 2009; 59(4): 227–233.
19. Amsterdam JD, Maislin G, Potter L. *Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1994; 18(2): 243–261.
20. Hsu JH, Mulsant BH, Lenze EJ, Karp JF, Lavretsky H, Roose SP i wsp. *Impact of prior treatment on remission of late-life depression with venlafaxine and subsequent aripiprazole or placebo augmentation*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2016; 24(10): 918–922.
21. Hunter AM, Cook IA, Tartter M, Sharma SK, Disse GD, Leuchter AF. *Antidepressant treatment history and drug-placebo separation in a placebo-controlled trial in major depressive disorder*. Psychopharmacology 2015; 232(20): 3833–3840.
22. Kim T, Xu C, Amsterdam JD. *Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression*. J. Affect. Disord. 2019; 250: 199–203.
23. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ, Gallop R, Shelton RC, Hollon SD. *Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression*. J. Consult. Clin. Psychol. 2007; 75(2): 267–276.
24. Andrews PW, Kornstein S, Halberstadt L, Gardner C, Neale MC. *Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression*. Front. Psychol. 2011; 2: 159.
25. Cuijpers P, Hollon SD, Straten A van, Bockting C, Berking M, Andersson G. *Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis*. BMJ Open 2013; 3(4): e002542.

26. Stebbing ARD. *Adaptive responses account for the β -curve-hormesis is linked to acquired tolerance*. Nonlinearity Biol. Toxicol. Med. 2003; 1(4): 493–511.
27. Calabrese EJ, Baldwin LA. *Toxicology rethinks its central belief*. Nature 2003; 421(6924): 691–692.
28. Calabrese EJ, Baldwin LA. *The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology*. Toxicol. Sci. 2003; 71(2): 246–250.
29. Mattson MP, Calabrese EJ. red. *Hormesis: A revolution in biology, toxicology and medicine*. New York: Springer; 2010.
30. Stebbing ARD. *Hormesis – The stimulation of growth by low levels of inhibitors*. Sci. Total Environ. 1982; 22(3): 213–234.
31. Calabrese EJ, Baldwin LA. *Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology*. Trends Pharmacol. Sci. 2001; 22(6): 285–291.
32. Calabrese EJ, Baldwin LA. *The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature*. Toxicol. Sci. 2001; 62(2): 330–338.
33. Calabrese EJ. *Overcompensation stimulation: A mechanism for hormetic effects*. Crit. Rev. Toxicol. 2001; 31(4–5): 425–470.
34. Stebbing ARD. *Interpreting ‘dose-response’ curves using homeodynamic data: With an improved explanation for hormesis*. Dose Response 2009; 7(3): 221–233.
35. Hyman SE, Nestler EJ. *Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action*. Am. J. Psychiatry 1996; 153(2): 151–162.
36. Vetulani J, Sulser F. *Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain*. Nature 1975; 257(5526): 495–496.
37. Fava GA, Cosci F. *Understanding and managing withdrawal syndromes after discontinuation of antidepressant drugs*. J. Clin. Psychiatry 2019; 80(6): 19com12794.
38. Best J, Nijhout HF, Reed M. *Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: A mathematical model*. Theor. Biol. Med. Model. 2010; 7(1): 34.
39. Blier P. *Resiliency of monoaminergic systems: The 80% rule and its relevance to drug development*. J. Psychopharmacol. 2008; 22(6): 587–589.
40. Stricker EM, Zigmond MJ. *Brain monoamines, homeostasis, and adaptive behavior*. W: *Handbook of physiology: Intrinsic regulatory systems of the brain*. Bethesda, MD: American Physiological Society 1986. S. 677–700.
41. Young AM, Goudie AJ. *Adaptive processes regulating tolerance to behavioral effects of drugs*. W: Bloom FE, Kupfer DJ. red. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. S. 733–742.
42. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. *The neurobiology of depression – Revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms*. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2012; 367(1601): 2378–2381.
43. Maes M, Meltzer HY. *The serotonin hypothesis of major depression*. W: Bloom FE, Kupfer DJ red. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. S. 921–932.
44. Barton DA, Esler MD, Dawood T, Lambert EA, Haikerwal D, Brenchley C i wsp. *Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: Effect of genotype and therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 2008; 65(1): 38–46.
45. Petty F, Kramer G, Wilson L, Jordan S. *In vivo serotonin release and learned helplessness*. Psychiatry Res. 1994; 52(3): 285–293.

46. Zangen A, Overstreet DH, Yadid G. *High serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in limbic brain regions in a rat model of depression; Normalization by chronic antidepressant treatment.* J. Neurochem. 1997; 69(6): 2477–2483.
47. Kirsch I. *The emperor's new drugs: Exploding the antidepressant myth.* New York, NY: Basic Books; 2010.
48. Lacasse JR, Leo J. *Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature.* PLoS Medicine 2005; 2(12): e392.
49. Maier SF, Seligman MEP. *Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience.* Psychol. Rev. 2016; 123(4): 349–367.
50. Chung KKK, Martinez M, Herbert J. *Central serotonin depletion modulates the behavioural, endocrine and physiological responses to repeated social stress and subsequent c-fos expression in the brains of male rats.* Neuroscience 1999; 92(2): 613–625.
51. Yalcin I, Coubard S, Bodard S, Chalon S, Belzung C. *Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesion of the dorsal raphe nucleus on the antidepressant-like action of tramadol in the unpredictable chronic mild stress in mice.* Psychopharmacology 2008; 200(4): 497–507.
52. Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Herrera-Mundo N, Sykes CE, Francescutti DM i wsp. *Mice genetically depleted of brain serotonin do not display a depression-like behavioral phenotype.* ACS Chem. Neurosci. 2014; 5(10): 908–919.
53. Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. *Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus.* Nat. Neurosci. 2005; 8(3): 365–371.
54. Calabrese EJ. *Hormesis within a mechanistic context.* Homeopathy 2015; 104(2): 90–96.
55. Stebbing ARD. *Hormesis: Interpreting the β -curve using control theory.* J. Appl. Toxicol. 2000; 20(2): 93–101.
56. O'Leary T, Wyllie DJA. *Neuronal homeostasis: Time for a change?* J. Physiol. 2011; 589(20): 4811–426.
57. Smith TD, Kuczenski R, George-Friedman K, Malley JD, Foote SL. *In vivo microdialysis assessment of extracellular serotonin and dopamine levels in awake monkeys during sustained fluoxetine administration.* Synapse 2000; 38(4): 460–470.
58. Popa D, Cerdan J, Repérant C, Guiard BP, Guilloux J-P, David DJ i wsp. *A longitudinal study of 5-HT outflow during chronic fluoxetine treatment using a new technique of chronic microdialysis in a highly emotional mouse strain.* Eur. J. Pharmacol. 2010; 628(1): 83–90.
59. Malagié I, Deslandes A, Gardier AM. *Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: Comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis.* Eur. J. Pharmacol. 2000; 403(1): 55–65.
60. Adell A, García-Marquez C, Armario A, Gelpí E. *Chronic administration of clomipramine prevents the increase in serotonin and noradrenaline induced by chronic stress.* Psychopharmacology 1989; 99(1): 22–26.
61. Alpers HS, Himwich HE. *The effects of chronic imipramine administration on rat brain levels of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, norepinephrine and dopamine.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1972; 180(3): 531–538.
62. Bosker FJ, Tanke MAC, Jongasma ME, Cremers TIFH, Jagtman E, Pietersen CY i wsp. *Biochemical and behavioral effects of long-term citalopram administration and discontinuation in rats: Role of serotonin synthesis.* Neurochem. Int. 2010; 57(8): 948–957.
63. Caccia S, Anelli M, Codegani AM, Fracasso C, Garattini S. *The effects of single and repeated anorectic doses of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors on indole levels in rat brain.* Br. J. Pharmacol. 1993; 110(1): 355–359.

64. Caccia S, Fracasso C, Garattini S, Guiso G, Sarati S. *Effects of short – and long-term administration of fluoxetine on the monoamine content of rat brain.* Neuropharmacology 1992; 31(4): 343–347.
65. Carruba MO, Picotti GB, Zambotti F, Mantegazza P. *Effects of mazindol, fenfluramine and chlorimipramine on the 5-hydroxytryptamine uptake and storage mechanisms in rat brain: Similarities and differences.* Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1977; 300(3): 227–232.
66. Honig G, Jongsma ME, Hart MCG van der, Tecott LH. *Chronic citalopram administration causes a sustained suppression of serotonin synthesis in the mouse forebrain.* PLoS ONE 2009; 4(8): e6797.
67. Hrdina PD. *Regulation of high – and low-affinity [3H]imipramine recognition sites in rat brain by chronic treatment with antidepressants.* Eur. J. Pharmacol. 1987; 138(2): 159–168.
68. Marsteller DA, Barbarich-Marsteller NC, Patel VD, Dewey SL. *Brain metabolic changes following 4-week citalopram infusion: Increased 18FDG uptake and γ -amino butyric acid levels.* Synapse 2007; 61(11): 877–881.
69. Ross SB, Hall H, Renyi AL, Westerlund D. *Effects of zimelidine on serotonergic and noradrenergic neurons after repeated administration in the rat.* Psychopharmacology 1981; 72(3): 219–225.
70. Carlsson A, Lindqvist M. *Effects of antidepressant agents on the synthesis of brain monoamines.* J. Neural. Transm. 1978; 43(2): 73–91.
71. Moret C, Briley M. *Effects of acute and repeated administration of citalopram on extracellular levels of serotonin in rat brain.* Eur. J. Pharmacol. 1996; 295(2): 189–197.
72. Moret C, Briley M. *Effect of antidepressant drugs on monoamine synthesis in brain in vivo.* Neuropharmacology 1992; 31(7): 679–684.
73. Stenfors C, Ross SB. *Evidence for involvement of 5-hydroxytryptamine1B autoreceptors in the enhancement of serotonin turnover in the mouse brain following repeated treatment with fluoxetine.* Life Sci. 2002; 71(24): 2867–2880.
74. Blier P, Montigny de C. *Current advances and trends in the treatment of depression.* Trends Pharmacol. Sci. 1994; 15(7): 220–226.
75. Preskorn SH. *Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors.* Caddo, OK: Professional Communications; 1996.
76. Trouvin JH, Gardier AM, Chanut E, Pages N, Jacquot C. *Time course of brain serotonin metabolism after cessation of long-term fluoxetine treatment in the rat.* Life Sci. 1993; 52(18): PL187–192.
77. Altieri SC, Yang H, O'Brien HJ, Redwine HM, Senturk D, Hensler JGi wsp. *Perinatal vs genetic programming of serotonin states associated with anxiety.* Neuropsychopharmacology 2015; 40(6): 1456–1470.
78. Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, Lu Y, Wang Y, Lin RCS i wsp. *Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry.* Neuropsychopharmacology 2006; 31(1): 47–57.
79. Simpson KL, Weaver KJ, Villers-Sidani E de, Lu JY-F, Cai Z, Pang Y i wsp. *Perinatal antidepressant exposure alters cortical network function in rodents.* PNAS 2011; 108(45): 18465–18470.
80. Weaver KJ, Paul IA, Lin RCS, Simpson KL. *Neonatal exposure to citalopram selectively alters the expression of the serotonin transporter in the hippocampus: Dose-dependent effects.* Anat. Rec. 2010; 293(11): 1920–1932.
81. Maier SF, Watkins LR. *Stressor controllability and learned helplessness: The roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2005; 29(4): 829–841.

82. Newberg AB, Amsterdam JD, Wintering N, Shults J. *Low brain serotonin transporter binding in major depressive disorder*. Psychiatry Res. Neuroimaging 2012; 202(2): 161–167.
83. Amsterdam JD, Newberg AB, Newman CF, Shults J, Wintering N, Soeller I. *Change over time in brain serotonin transporter binding in major depression: Effects of therapy measured with [123I]-ADAM SPECT*. J. Neuroimaging 2013; 23(4): 469–476.
84. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. *Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies*. Mol. Psychiatry 2007; 12(4): 331–359.
85. Morris JS, Smith KA, Cowen PJ, Friston KJ, Dolan RJ. *Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion*. Neuroimage 1999; 10(2): 163–172.
86. Cahir M, Ardis T, Reynolds GP, Cooper SJ. *Acute and chronic tryptophan depletion differentially regulate central 5-HT1A and 5-HT2A receptor binding in the rat*. Psychopharmacology 2007; 190(4): 497–506.
87. Jick H, Kaye JA, Jick SS. *Antidepressants and the risk of suicidal behaviors*. JAMA 2004; 292(3): 338–343.
88. Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M i wsp. *Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2011; 65(2): 191–198.
89. Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos EA, Kantor S. *Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT2C receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT1A receptor antagonist WAY-100635*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4(4): 399–408.
90. Grillon C, Levenson J, Pine DS. *A single dose of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram exacerbates anxiety in humans: A fear-potentiated startle study*. Neuropsychopharmacology 2007; 32(1): 225–231.
91. Burghardt NS, Bauer EP. *Acute and chronic effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on fear conditioning: Implications for underlying fear circuits*. Neuroscience 2013; 247: 253–272.
92. Bigos KL, Pollock BG, Aizenstein HJ, Fisher PM, Bies RR, Hariri AR. *Acute 5-HT reuptake blockade potentiates human amygdala reactivity*. Neuropsychopharmacology 2008; 33(13): 3221–3225.
93. Murphy SE, Norbury R, O'Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. *Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces*. Br. J. Psychiatry 2009; 194(6): 535–540.
94. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. *Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment*. Biol. Psychiatry 2010; 67(5): 439–445.
95. Weber M, Talmon S, Schulze I, Boeddinghaus C, Gross G, Schoemaker H i wsp. *Running wheel activity is sensitive to acute treatment with selective inhibitors for either serotonin or norepinephrine reuptake*. Psychopharmacology 2009; 203(4): 753–762.
96. Harrison AA, Markou A. *Serotonergic manipulations both potentiate and reduce brain stimulation reward in rats: Involvement of serotonin-1A receptors*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 297(1): 316–325.
97. Browne CJ, Fletcher PJ. *Decreased incentive motivation following knockout or acute blockade of the serotonin transporter: Role of the 5-HT 2C receptor*. Neuropsychopharmacology 2016; 41(10): 2566–2576.
98. Ahrens T, Frankhauser P, Lederbogen F, Deuschle M. *Effect of single-dose sertraline on the hypothalamus-pituitary-adrenal system, autonomic nervous system, and platelet function*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(6): 602.

99. Attenburrow M-J, Mitter P, Whale R, Terao T, Cowen P. *Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe*. *Psychopharmacology* 2001; 155(3): 323–326.
100. Holsboer F, Barden N. *Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation*. *Endocr. Rev.* 1996; 17(2): 187–205.
101. Jensen JB, Jessop DS, Harbuz MS, Mørk A, Sánchez C, Mikkelsen JD. *Acute and long-term treatments with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulate the HPA axis activity at different levels in male rats*. *J. Neuroendocrinol.* 1999; 11(6): 465–471.
102. Meltzer HY, Simonovic M, Sturgeon RD, Fang VS. *Effect of antidepressants, lithium and electroconvulsive treatment on rat serum prolactin levels*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1981; 63(s290): 100–121.
103. Moncek F, Duncko R, Jezova D. *Repeated citalopram treatment but not stress exposure attenuates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis response to acute citalopram injection*. *Life Sci.* 2003; 72(12): 1353–1365.
104. Seifritz E, Baumann P, Müller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U i wsp. *Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males*. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(4): 253–263.
105. Kapitany T, Schindl M, Schindler SD, Heßelmann B, Füreder T, Barnas C i wsp. *The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls*. *Psychiatry Res.* 1999; 88(2): 75–88.
106. Nikisch G, Mathé AA, Czernik A, Thiele J, Bohner J, Eap CB i wsp. *Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: Relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response*. *Psychopharmacology* 2005; 181(4): 751–760.
107. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. *Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration*. *PLoS Medicine* 2008; 5(2): e45.
108. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC i wsp. *Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis*. *JAMA* 2010; 303(1): 47–53.
109. Moncrieff J, Kirsch I. *Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences*. *Contemp. Clin. Trials* 2015; 43: 60–62.
110. Shew WL, Plenz D. *The functional benefits of criticality in the cortex*. *Neuroscientist* 2013; 19(1): 88–100.
111. Meunier CNJ, Chameau P, Fossier PM. *Modulation of synaptic plasticity in the cortex needs to understand all the players*. *Front. Synaptic Neurosci.* 2017; 9: 2.
112. Ansoorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. *Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice*. *Science.* 2004; 306(5697): 879–881.
113. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ. *Step-wise loss of antidepressant effectiveness with repeated antidepressant trials in bipolar II depression*. *Bipolar Disord.* 2016; 18(7): 563–570.
114. Amsterdam JD, Shults J. *Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar II major depressive episode?* *J. Affect. Disord.* 2009; 115(1): 234–240.
115. Amsterdam JD, Shults J. *MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression – A retrospective study*. *J. Affect. Disord.* 2005; 89(1): 183–188.
116. Hagihara H, Ohira K, Miyakawa T. *Transcriptomic evidence for immaturity induced by antidepressant fluoxetine in the hippocampus and prefrontal cortex*. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2019; 39(2): 78–89.

117. Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, Yamasaki N, Haneda E, Miyakawa T i wsp. *Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants*. PNAS 2010; 107(18): 8434–8439.
118. Beshara S, Beston BR, Pinto JGA, Murphy KM. *Effects of fluoxetine and visual experience on glutamatergic and GABAergic synaptic proteins in adult rat visual cortex*. eNeuro. 2016; 2(6). Doi: 10.1523/ENEURO.0126-15.2015.
119. Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, Pasquale RD, O'Leary OF i wsp. *The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex*. Science 2008; 320(5874): 385–388.
120. Mitchell PJ. *Antidepressant treatment and rodent aggressive behaviour*. Eur. J. Pharmacol. 2005; 526(1): 147–162.
121. Grillon C, Chavis C, Covington MF, Pine DS. *Two-week treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram reduces contextual anxiety but not cued fear in healthy volunteers: A fear-potentiated startle study*. Neuropsychopharmacology 2009; 34(4): 964–971.
122. de Foubert G, Carney SL, Robinson CS, Destexhe EJ, Tomlinson R, Hicks CA i wsp. *Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment*. Neuroscience 2004; 128(3): 597–604.
123. Khundakar AA, Zetterström TSC. *Biphasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment explained by differential transcript regulation*. Brain Res. 2006; 1106(1): 12–20.
124. Bianchi M, Shah AJ, Fone KCF, Atkins AR, Dawson LA, Heidbreder CA i wsp. *Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus*. Synapse 2009; 63(4): 359–364.
125. Cai X, Kallarackal AJ, Kvarita MD, Goluskin S, Gaylor K, Bailey AM i wsp. *Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression*. Nat. Neurosci. 2013; 16(4): 464–472.
126. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. *Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects*. Neuroimage 2005; 27(2): 314–322.
127. Loubinoux I, Tombari D, Pariente J, Gerdelat-Mas A, Franceries X, Cassol E i wsp. *Modulation of behavior and cortical motor activity in healthy subjects by a chronic administration of a serotonin enhancer*. Neuroimage 2005; 27(2): 299–313.

Adres: Paul W. Andrews
Department of Psychology, Neuroscience & Behaviour
McMaster University
1280 Main Street West, Hamilton, ON, L8S 4K1
Canada
e-mail: pandrews@mcmaster.ca

Otrzymano: 20.11.2019
Zrecenzowano: 8.01.2020
Otrzymano po poprawie: 3.03.2020
Przyjęto do druku: 5.04.2020