

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek kutatása a GYKI-ban: egy sikeres vegyületcsalád, a 2,3-benzodiazepinek

HORVÁTH KATALIN¹

Gyógyszerkutató Intézet Kft, 1045 Budapest, Berliu u 47-49.

Summary

Összefoglalás

K. Horváth: Highlights of CNS Research at IDR: 2,3-Benzodiazepines

2,3-benzodiazepines (2,3-BDZs) synthesized and investigated at the Institute for Drug Research (IDR) represent a unique family among CNS active compounds. Though sharing common chemical backbone, 2,3-BDZs are pharmacologically different. Over the clinically non-sedative anxiolytic parent compound tofisopam, further derivatives with specific distribution of selective binding sites in the CNS have been found. Furthermore, dopamine-uptake inhibitors with stimulant character were also described. Finally but most importantly compounds with unusually broad anticonvulsant spectrum were also discovered. From this latter series the first non-competitive AMPA antagonist, GYKI-52 466 serves today as the golden standard for investigating the glutamate neurotransmission and the therapeutical potential of glutamate antagonists.

The present paper summarizes the main pharmacological actions of the most prominent members of the 2,3-BDZ family

A Gyógyszerkutató Intézet 2,3-benzodiazepin származékai a központi idegrendszerre ható szerek egy sajátos vegyületcsaládját képezik. A közös 2,3-benzodiazepin alapváz ellenére farmakológiai hatásai igen eltérőek. Az emberen nem-szedatív szorongásoldó tofisopamról (Magyarországon Grandaxin néven került piaci forgalomba) és közeli szerkezeti analógjairól az intézet munkatársai igazolták, hogy szelektív kötőhelyekkel rendelkeznek az agyban. Néhány származékról azonban kiderült, hogy dopamin felvétel gátlók, és ennek megfelelően központi idegrendszeri izgalmi tüneteket váltanak ki. Végül a család legérdekesebb tagjai a szokatlanul széleskörű görcsgátló karakterrel rendelkező nem-competitív AMPA antagonisták. Közülük az első, a GYKI-52 466, mind a mai napig a glutamáterg neurotransmisszió tanulmányozásának és a glutamát antagonisták terápiás alkalmazhatóságra irányuló vizsgálatoknak nélkülözhetetlen eszköze.

Az alábbiakban a 2,3-benzodiazepinek főbb farmakológiai hatásait foglaljuk össze.

Bevezetés

A 2,3-benzodiazepin „story” kezdete a hatvanas évek második felére nyúlik vissza, amikor Körösi és Láng számos, rágcsálókön szedatív és az agresszív viselkedést gátló vegyületet állított elő, melyek azonban a klasszikus benzodiazepinokkal ellentétben nem csökkentették az izomtónust, és nem mutattak görcsgátló tulajdonságot. Közülük a leghatásosabb, a tofisopam, védjegyzett néven Grandaxin, piacra került Magyarországon és még néhány további országban. Napjainkban legna-

gyobb sikerét Japánban aratja, ahol a harmadik legnagyobb forgalmú szorongásoldó.

A tofisopam klinikai sikere további szintetikus és farmakológiai munkára ösztönözte a kutatókat. Ennek során az elmúlt két évtizedben mintegy 2000 új származék előállítására és szisztematikus farmakológiai vizsgálatára került sor. A hatás-szerkezet analízis eredményeképpen tisztázódott, hogy az azonos kémiai alapszerkezetű 2,3-benzodiazepin család vegyületei legalább három, farmakológiailag igen különböző alcsoportba sorolhatók.

1. Az első vegyületkörhöz a tofisopamhoz hasonló trunkvilláns karakterű származékok tartoznak, közülük a két leghatásosabb a girisopam és a nerisopam. Valamennyien az agy striato-nigropallidális rendszerében található specifikus kötő-

¹Eldadás a Gyógyszerkutató Intézet alapításának 50 éves évfordulója alkalmából tartott tudományos ülésen, Magyar Tudományos Akadémia, 2000. szeptember 11-12

helyekhez mutatnak magas affinitást. Farmakológiai kísérletekben igazolódott, hogy az endogén opioid rendszer működését befolyásolják, és lehetséges, hogy e tulajdonságuk magyarázza szorongásoldó hatásukat.

2. A második csoportba azok a vegyületek sorolhatók, melyek e kötőhelyekhez nem kapcsolódnak, és nem szedatív, hanem stimuláns karakterűek. Antidepresszáns és antiparkinson modellekben megnyilvánuló hatásuk dopamin felvétel gátló sajátosságukkal függ össze.

3. A harmadik csoportot azok az erős izomrelaxációt és széles görcsgátló spektrumot mutató vegyületek alkotják, melyek nem-kompetitív AMPA antagonisták karakterét először elektrofiziológiai vizsgálatokban igazolták. Közülük a leghatékonyabb származék a talampanel, mellyel 2. fázisú klinikai vizsgálatok folynak.

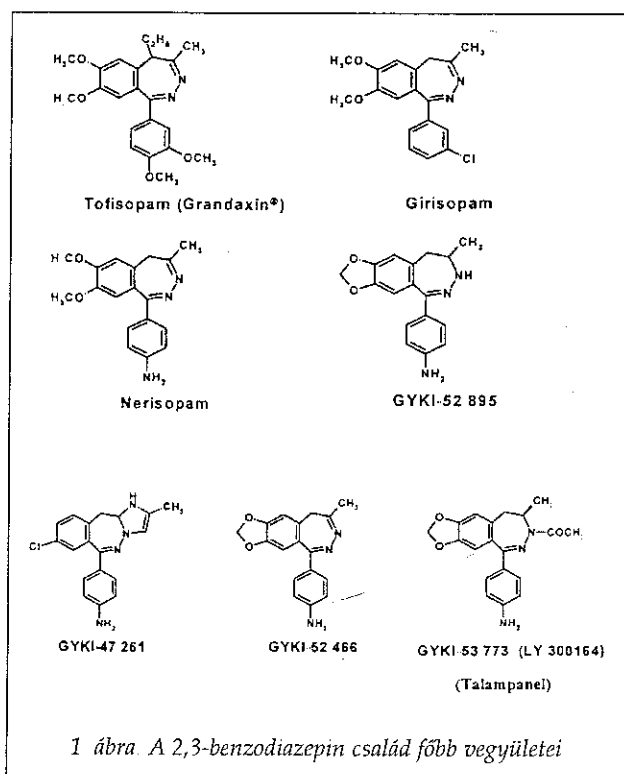
A 2,3-benzodiazepin vegyületsalád leghatékonyabb vegyületeit az 1. ábra mutatja be.

szolgáltattak, hogy a tofiszopam preklinikai hatáskörüme nem emlékeztet a klasszikus benzodiazepinekre. Klinikai sikere, mint nem-szedatív anxiolitikum [2–6] további kémiai és farmakológiai munkát indított, melynek során több száz rokon szerkezetű vegyületet vizsgáltunk. Közülük a giriszopamot és a neriszopamot választottuk ki részletes farmakológiai elemzésre és preklinikai fejlesztésre.

Bár az anyavegyület, a tofiszopam szorongásoldó karakterét állatkísérletes modellekben az irodalmi adatok szerint nem lehetett egyértelműen igazolni [7, 8], kísérletet tettünk a kiválasztott hatékonyabb származékok hatásának kimutatására ún. büntetéses és büntetést nem alkalmazó szorongásos teszteken. Hatékonyságukat a klasszikus GABA-A agonista benzodiazepin klórdiazepoxidéhoz, illetve az 5HT_{1A} parciális agonista buspironéhoz hasonlítottuk [9–11]. (Megjegyezzük, hogy ez utóbbi vegyületet a preklinikai vizsgálatok kezdetén dopamin antagonisták antipszichotikumként jellemezték.)

A GYKI vegyületek a klórdiazepoxidhoz hasonlóan mind a büntetéses, ún. lick conflict, mind a büntetéssel nem járó, „emelt karú útvesztő” és „nyitott mező” módszerekben hatottak, jellegzetes, harang alakú dózis-hatás görbét adva (2–4. ábrák). A klórdiazepoxiddal ellentétben azonban a görbe leszálló ága nincs összefüggésben esetleges szedatív hatással; amint azt további vizsgálatok igazolták, a 2,3-benzodiazepinek nem rontják a motoros koordinációt még magasabb dózisokban sem. A klasszikus benzodiazepinektől eltérően azonban a 2,3-benzodiazepinek hatástalanok a Geller-Seifter-féle konfliktus szituációban. A másik referens, a buspiron szorongásoldó hatását az alkalmazott teszteken – más szerzőkhöz hasonlóan – nekünk sem sikerült kimutatnunk [12, 13].

A tofiszopam és követő molekulái katalépsziát váltanak ki rágszálókban magasabb dózisokban (>50–100 mg/kg i.p.). Mivel ez a tünet a klasszikus antipszichotikumokra jellemző, mértük a vegyületek ilyen jellegű hatását néhány, a humán hatás szempontjából prediktívnek tartott módszerrel. A vegyületek hatékonyan gátolták kondicionált patkányokon a feltételes válaszokat (CAR), és eléggé sajátos módon az anti-apomorfin tesztek közül egyedül a „climbing”-ot. Nem gátolták viszont a hányást, a sztereotípiát, vagy nigra-irtott állatokon a forgó mozgást. E vizsgálatok tehát a tofiszopam és származékai sajátos, atípusos antipszichotikus karakterét igazolták (ld. I. táblázat és 5. ábra).

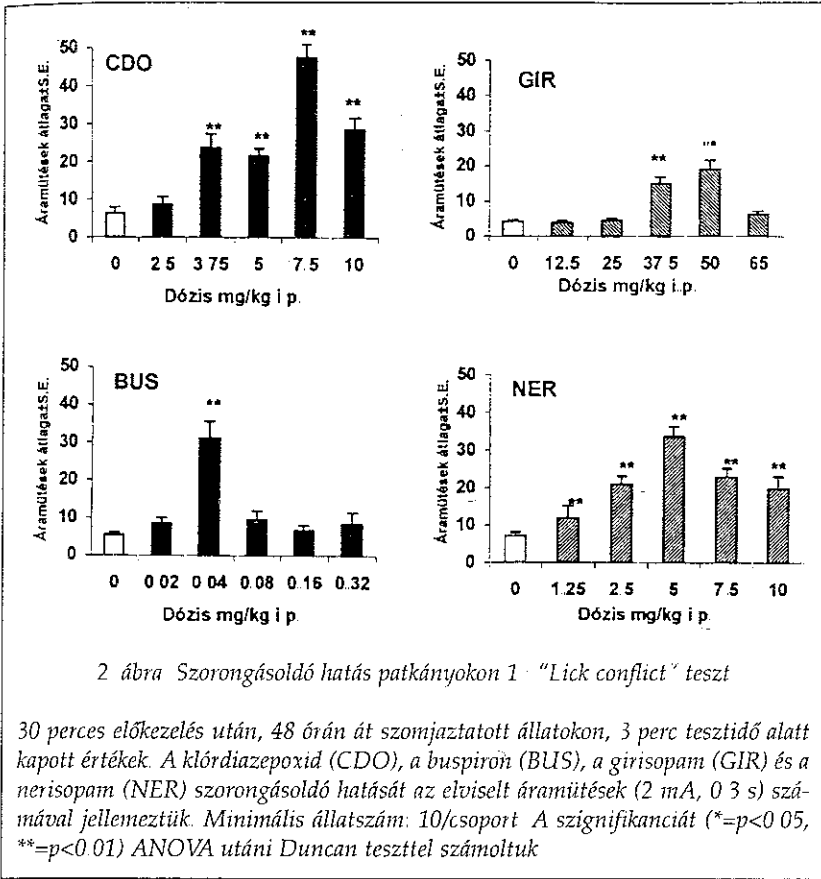


1. ábra A 2,3-benzodiazepin család főbb vegyületei

Eredmények

1. Tofiszopam-követő szorongásoldók

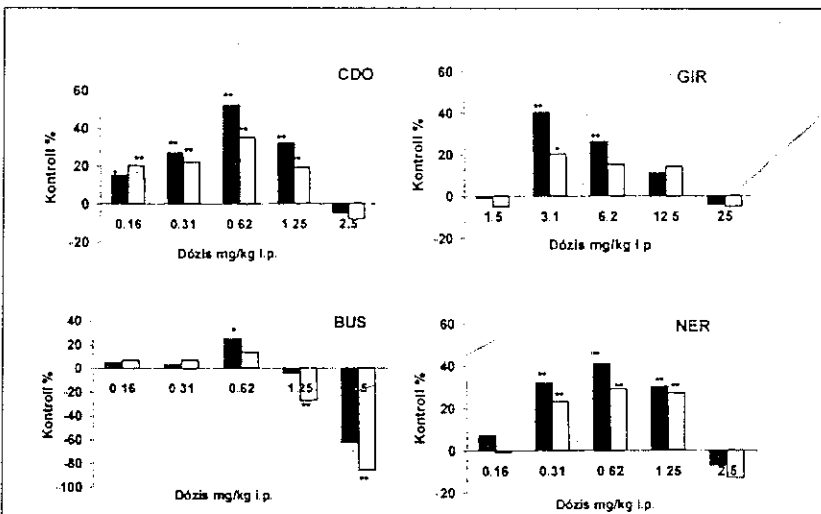
A tofiszopammal végzett első vizsgálatok eredményei [1] igazolták a vegyület szedatív és antiagresszív karakterét, egyúttal arra is bizonyítékot



I. táblázat
Referens vegyületek és 2,3-benzodiazepinek hatása apomorfinnal kiváltott climbingre és kondicionált elhárítási válasza rágcslókon

Vegyület	Climbing teszt egéren ED ₅₀ (mg/kg po.)	CAR gátlás patkányon MED (mg/kg ip.)
CDO	inaktív (>30 mg/kg)	inaktív (>20 mg/kg)
BUS	14,0	1,25
CPZ	1,15	1,25
GIR	12,0	50,0
NER	0,9	5,0

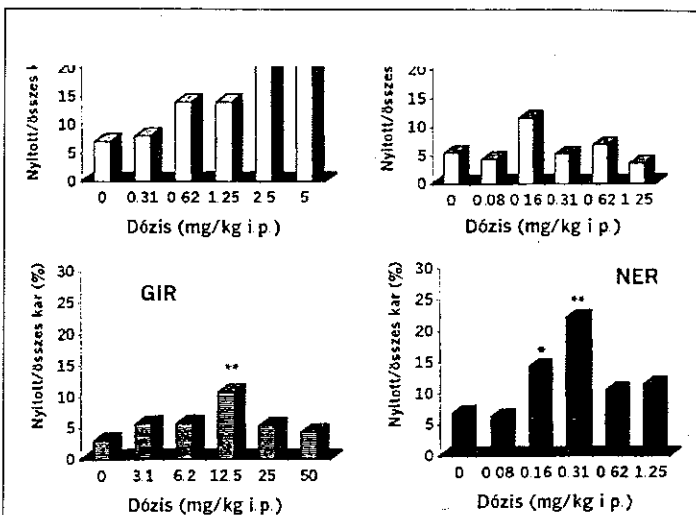
A climbing tesztet egereken végeztük. Röviden: a tesztanyaggal történt orális kezelés után 30 perccel az állatok 1,5 mg/kg apomorfinat kaptak s.c., majd egyedenként függőleges rácszatú ketrecekbe helyeztük őket. Az apomorfin adását követő 10. és 20. percben score-oltuk viselkedésüket (0 = minden végtag a padozaton, 1 = mellső végtagokkal a rácsba kapaszkodik az állat, 2 = mind a négy végtag a rácsra). A score értékeket átlagoltuk, a kontrollhoz viszonyított változást százalékban fejeztük ki. Az ED₅₀ értékeket Litchfield-Wilcoxon módszerével számoltuk. A kondicionált elhárítási válasza gyakorolt hatást shuttle boxban mértük. Röviden: az állatokat 1000 luxos kondicionáló fényingerrel 1mA, 150 Hz lábsokk elhárítására tanítottuk. Mérésenként 100 ciklust alkalmaztunk (10 s fényinger, 5 s lábsokk, 15 s szünet), a tesztanyagok hatását 15 perc előkezelés után vizsgáltuk. MED = minimálisan effektív dózis, a szignifikanciát páros Student t teszttel számoltuk.



A klórdiazepoxid (CDO), a buspiron (BUS), a girisopam (GIR) és a nerisopam (NER) hatása függőleges és a vízszintes irányú motoros aktivitásra idegen környezetben. A tesztteréne egy 40x30x30 cm transzparens box volt, melynek alját hat egyenlő részre osztottuk. 10 perces tesztidő alatt mértük az áthaladások (sávozott oszlopok) és az ágaskodások (üres oszlopok) számát. A hatást a kontrollhoz viszonyítva százalékban fejeztük ki. A szignifikanciát (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$) ANOVA utáni Duncan teszttel számoltuk.

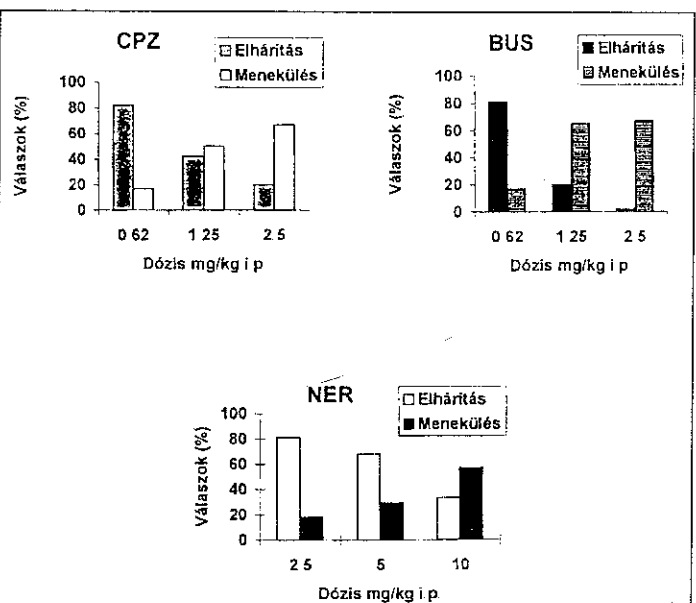
Mind ezek az eredmények egyértelműen alátámasztják azt a következtetést, hogy a 2,3-benzodiazepinek hatásspektruma mind a klasszikus szorongásoldóképtől, mind az antipszichotikumokéktól eltér.

Míg a vegyületek sajátos farmakológiai spektrumát állatkísérletekben kielégítően jellemezni tudtuk, receptorkötési tesztekben vizsgálataink negatív eredménnyel zárultak. Mivel sem a tofisopam, sem követői nem mutattak affinitást az ismert központi idegrendszeri receptorokhoz, kvalitatív és kvantitatív autoradiográfiás méréseket végeztünk [14-16], melyek során



4 ábra Szorongásoldó hatás patkányokon 3: Emelt karú útvesztő

A 60 cm magasra emelt útvesztő két nyitott, 50x10 cm méretű fehérre festett, és két zárt, 50x10x40 cm-es feketére festett karból állt. 20 perces előkezelés után az állatokat az egyik zárt karral szemben a "maze" közepére helyeztük, és 5 perces tesztidő alatt számoltuk a világos, illetve a sötét karba tett belépések számát, valamint a világos karban töltött időt. Az ábra ez utóbbi paraméter változását mutatja a kontroll százalékában (szorongásoldók hatására az állat a "veszélyesebb", nyitott kart többször és hosszabb ideig látogatja). A szignifikanciát (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$) ANOVA utáni Duncan teszttel számoltuk



5 ábra Kondicionált feltételes válaszokra gyakorolt hatás shuttle boxban trenírozott patkányokon

Az elhárítások és a menekülési reakciók számát a saját kontroll értékek százalékában fejeztük ki. A nerisopam feltételes válaszokra gyakorolt szelektív hatása a referens klórpromazinéhoz és buspironéhoz hasonló

feltártuk, hogy e vegyületek specifikus kötőhellyel rendelkeznek patkány agyban (6. ábra) Kémiai és mechanikus léziókkal azt is sikerült bizonyítani, hogy a kötőhely a striato-nigrális neuronokon posztszinaptikus lokalizációjú (az axonok a striatum D1, GABA, substance P és dynorphin receptorokat expresszáló sejtjeiből erednek), illetve, hogy a kötődés feltétele az afferens striatalis pályák épsége [17-18].

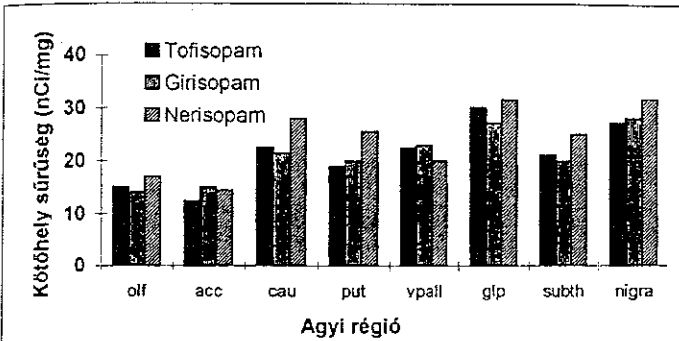
E sajátos lokalizáció, illetve a projektáló neuronok említett neurotranszmitter-spektruma alapján interakciós vizsgálatokat végeztünk, hogy pontosítsuk e 2,3-benzodiazepinek hatásmechanizmusát [19-20] Míg a klasszikus klórpromazinnal és klórdiazepoxiddal végzett mérések nem igazoltak szinergizmust, morfinnal specifikus interakciót sikerült igazolni mind katalépszia teszten (7 ábra), mind analgetikus módszerekkel (II táblázat) Fekete és mtsai legutóbbi adatai arra utalnak, hogy a vegyületek valószínűleg a protein foszforiláció megváltoztatása révén hatnak Jelenleg úgy képzeljük, hogy anxiolitikus hatásuk a hedonikus állapot szabályozásában szerepet játszó opioid szignál-transzdukciós folyamatok befolyásolásán alapszik [21] Mivel a tofisopam több évtizedes klinikai használata során nem alakult ki tolerancia, illetve dependencia, e vegyületek új utat jelenthetnek az affektív kórképek, illetve a különböző függőségek terápiájában (A girisopammal és a nerisopammal klinikai Fázis I/a szintű vizsgálatok folytak)

II. táblázat

2,3-benzodiazepinek hatása a morfin analgéziaira tail flick teszten patkányon

Kezelés	ED ₅₀ (mg/kg s.c)		
	Kontroll	Naloxon	
		1 mg/kg	3 mg/kg
Morfin+Fiz.só	0,87	>10	>10
Morfin+			
Girisopam (10 mg/kg ip)	0,097	0,33	>10
Morfin+			
Nerisopam (10 mg/kg ip.)	0,053	0,095	2,81

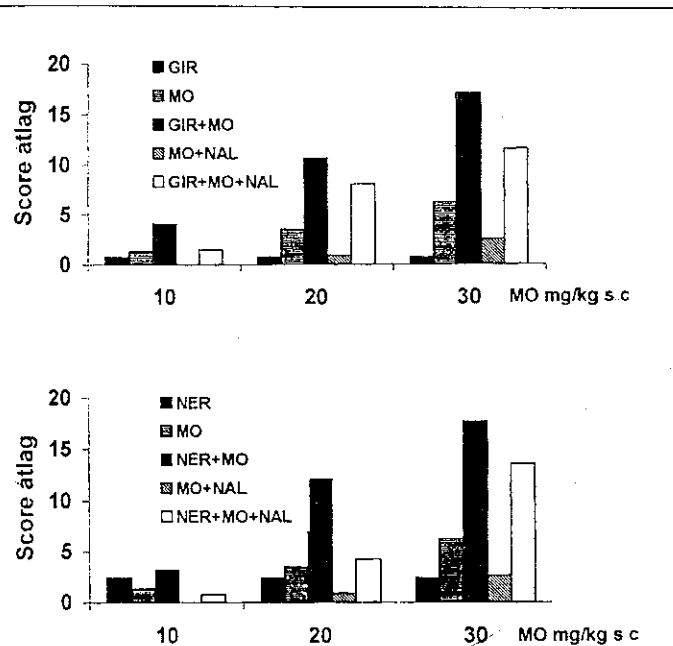
Morfin analgetikus hatását, ill a hatás visszafordíthatóságát girisopammal és nerisopammal 10 mg/kg i.p. dózisban végzett 15 perces s.c előkezelés után vizsgáltuk A naloxonos előkezelést 30 perccel a morfin adása előtti kapták az állatok A számításokat ún. "least-squares linear regression analysis"-sel végeztük.



6 ábra. [³H]Tofisopam és rokon vegyületeinek kötőhelyei a bazális ganglionokban

Autoradiográfias vizsgálat patkány agyban

Olf=tuberculum olfactorium, acc=nucleus accumbens, cau=nucleus caudatus, put=putamen, vpall=ventrális pallidum, glp=globus pallidus, subth=subthalamicus-és entopeduncularis nucleus, nigra=substantia nigra



7 ábra Girisopam és nerisopam hatása a morfinnal kiváltott katalépsiára patkányokon

A katalépsiát Costall and Naylor szerint jegyeztük, a tünet teljes megszűnéséig (2-4 órán át) A morfin különböző dózisait közvetlenül a tesztanyagok (girisopam: 50 mg/kg i.p. nerisopam: 10 mg/kg i.p.) után kapták az állatok s.c. A naloxon kezelés 15 perccel a morfin adása előtt történt s.c.

GIR=girisopam, Ner=nerisopam, MO=morfin, Nal=naloxon.

2. Stimuláns karakterű 2,3-benzodiazepinek

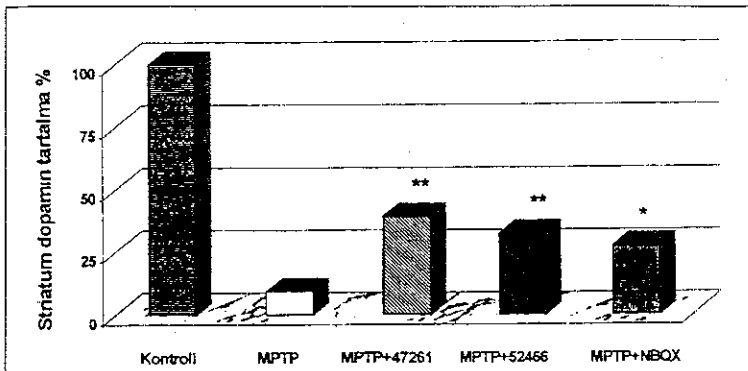
A 7-8 helyzetű metoxi csoportok metiléndioxygyűrűbe zárása és a 3-4 kettőskötés telítése a GYKI-52 895 jelű vegyületet eredményezte, mely

meglepő módon, az eddigi magatartási képtől eltérően, stimuláns karakterűnek bizonyult. A vegyület 7,6 μ M-os dopamin felvett gátló IC_{50} értéke mérsékelt, de igen szelektív az egyéb transzmitterek felvételét illetően. A GYKI-52 895 hatékonyságát igazoltuk különböző antidepresszáns modellekben, így pl. a tetrabenazin ptózis gátlásában (ED_{50} =10,2 mg/kg p.o.), a reszerpinnel kiváltott hőmérsékletesés visszafordításában (ED_{50} =25 mg/kg p.o.), illetve a Porsolt-féle ún. „behavioral despair” teszten (MED =10 mg/kg p.o.). A vegyület enyhítette továbbá az MPTP-vel kiváltott kísérletes parkinsonizmust egéren, és gátolta az oxotremorintremort (ED_{50} =13,6 mg/kg p.o.), ami antiparkinson hatásra utal [22]. Mivel azonban enyhén mutagénnek bizonyult, preklinikai fejlesztése abbamaradt.

3 Nem-kompetitív AMPA antagonisták 2,3-benzodiazepinek

(Ld. ugyanebben a kötetben Sólyom Sándor „2,3-Benzodiazepin típusú új AMPA antagonisták kutatása” c. írását is.)

A további hatás-szerkezet vizsgálatok során bukkant fel a 2,3-benzodiazepinek hatástani szempontból harmadik, s talán legjelentősebb csoportja, a nem-kompetitív AMPA antagonisták köre (III táblázat). E vegyületek az irodalomban leírt antiepileptikumoknál sokkal szélesebb spektrumban gátolják a különböző kemokonvulzív szerekekkel kiváltott görcsöket rágcsálókön [23]. Tarnawa és mtsai írták le először, hogy az anyavegyület, a GYKI-52 466, és követőinek izomrelaxáns hatása gerincvelői szinten valósul meg. Spinalizált (gerincvelő-átmetszett) macskákon, illetve patkányokon a GYKI-52 466 mind a mono-(patella), mind a poliszinaptikus (flexor) mellső gyöki reflexeket gátolta, sőt, a klasszikus 1,4-benzodiazepinekkel ellentétben, bizonyos mértékig hátsó gyökeket is [24, 25]. Az említett szerzők kimutatták továbbá azt is, hogy a klasszikus 1,4-benzodiazepin antagonisták flumazenil a GYKI-52 466 hatását nem fordítja vissza [26]. Mindezek az adatok egyértelműen igazolják, hogy a klasszikus benzodiazepinekkel ellentétben e vegyületek hatása nem a GABA effektusok fokozásán alapul. A GYKI-52 466 mint modellvegyület hatását igen



8. ábra MPTP-vel kiváltott Parkinson kór modell egéren

Kompetitív (NBQX) és nem-kompetitív (GYKI-47 261 and GYKI-52 466) AMPA antagonisták neuroprotektív hatása MPTP-vel kezelt egereken. C57 fekete egereket 30 mg/kg MPTP neurotoxinnal kezeltünk *i.p.*, majd a testanyagokat 20 mg/kg *i.p.* dózisban adagoltuk 4 alkalommal két órán át, 30 percenként. 3 nap elteltével a striatumokat kiemeltük, és a dopamin tartalmat HPLC/ED módszerrel meghatároztuk [38]. Szignifikanciát (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$) ANOVA utáni Duncan teszttel számoltuk.

széles körben vizsgálta számos ország kutatólaboratóriuma és e kísérletekben megerősítést nyert, hogy a hatás az AMPA receptorokon mediálódik nem kompetitív módon [27-28]. A nem kompetitív jelleg terápiás előnyt jelenthet a kompetitív vegyületekkel szemben, mivel extrém koncentrációjú agonista mellett sem kell emelni az antagonistá dózisát, eképpen a mellékhatások megjelenésének valószínűsége kisebb, mint a kompetitív antagonisták esetében.

Jól ismert, hogy az izgató jellegű aminosav receptorok túlzott ingerlése neurodegenerációt vált ki [29-30]. Ischaemiás körülmények között, hosszantartó epilepsziás görcsrohamban, hipoglikémia vagy trauma hatására mintegy százszorosára emelkedhet az extracelluláris glutamát koncentráció, mely végül a sejten belüli Ca^{++} szint extrém emelkedése következtében sejtpusztuláshoz ve-

zet. A 2,3-benzodiazepin nem-kompetitív AMPA antagonisták hatékonyan gátolják különböző kísérleti modellekben a glutamát excitotoxicitást, így pl az arteria cerebri media átmeneti okklúziójával kialakított kísérletes stroke modellben is, ahol saját adataink szerint két órával az érelzárás után adva is csökkentik a nekrotikus terület méretét [31-32], jelezve, hogy az AMPA receptorok fontos szerepet játszanak a késői fázisú neurotoxicitásban [33-34]. Egyes szerzők még 24 óra eltéréssel végzett kezelésnél is pozitív eredményt kaptak [35].

Végül, a krónikus neurodegeneratív betegségekben, mint pl a Parkinson-kórban megfigyelhető sejtpusztulás is minden valószínűség szerint excitotoxikus folyamatok következménye. A betegség kapcsán megfigyelhető motoros tünetek (diszkinézia) is a glutamát rend-

szert túlműködésének tulajdoníthatók: a csökkent nigrostriális dopaminerg tónus a subthalamikus mag túlzott aktivitásához vezet. További magyarázat, hogy a betegség terápiájára használt L-DOPA és annak metabolitja AMPA agonista tulajdonságú, eképp toxikus az idegsejtekre. Mindez arra utal, hogy AMPA antagonistákkal végzett kiegészítő kezelés terápiás előnyökkel járhat Parkinson-kóros betegeken [36-37]. Ezt a hipotézist támasztják alá az egyik igen hatásos gyógyszerjelölt vegyülettel, a GYKI-47 261-gyel végzett kísérletek eredményei: a vegyület az MPTP-vel kiváltott toxikus tüneteket szignifikánsan mérsékelte (8 ábra).

A nem-kompetitív AMPA antagonistá 2,3-benzodiazepinek tényleges terápiás értékét azonban a jelenleg folyó és a közeljövőben induló klinikai vizsgálatok eredményei alapján lehet majd pontosan meghatározni.

III. táblázat

A nem-kompetitív AMPA antagonistá GYKI-52 466 *in vitro* and *in vivo* hatásai

PATCH CLAMP (KAINÁT)	PATCH CLAMP (AMPA)	RETINA TESZT (KAINÁT)	RETINA TESZT (AMPA)	ELEKTROSOKK	FERDE LEMEZ	FLEXOR REFLEX
IC ₅₀ ÉRTÉK				ED ₅₀ ÉRTÉK		
(μ M)	(μ M)	(μ M)	(μ M)	(mg/kg) po.	(mg/kg) ip.	(mg/kg) iv.
9.8	11.0	9.5	6.3	38	47	0.92

A kaináttal és az AMPÁ-val kiváltott áramokat patkány kisagyú Purkinje sejtekben mértünk teljes sejt patch clamp módszerrel. Az ugyanezen agonistákkal indukált "spreading" depressziót izolált csirke retinán vizsgáltuk. MES=maximal electrosokk görcsök (görcsgátló hatás). Az izomrelaxáns hatást a ferde lemez módszerrel mértük egereken, míg a flexor reflex gátlását spinalizált macskán határoztuk meg.

Köszönetnyilvánítás

A szerző hálás köszönetét fejezi ki valamennyi kollégájának, akik a 2,3-benzodiazepin kutatás sikeres történetéhez áldozatos munkájukkal és több évtizedes szakmai tapasztalatukkal hozzájárultak, kiemelten hangsúlyozva *Andrási Ferenc*, *Berzsenyi Pál*, *néhai Borsy József*, *Horváth Edit*, *Székely József Iván* farmakológus; illetve *Hámori Tamás*, *Láng Tibor*, *néhai Körösi Jenő* és *Sólyom Sándor* vegyész közreműködését

REFERENCES

- 1 Petőcz, L.; Kosóczy, L.: *Ther. Hung.* 23, 134-138 (1975)
- 2 Goldberg, H.L.; Finnarty, R. J.: *Amer. J. Psychiat.* 136, 196-199 (1979)
- 3 Kanto, J.; Kangas, L.; Leoppanen, T.; Mansikka, M.; Sibakov, M. L.: *Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxic.* 145, 195-203 (1982)
- 4 Maier, K.; Lehtinen, V.; Haiba, A.: *Curr. Ther. Rev.* 35, 541-548 (1984)
- 5 Seppala, T.; Palva, E.; Mattila, M. J.; Kortilla, K.; Shrotriya, R. C.: *Psychopharmacology* 69, 209-218 (1980)
- 6 Várady, G.; Bolla, K.; Sebő, J.: *Ther. Hung.* 23, 153-158 (1975)
- 7 Pellow, S.; File, S.E.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 525-529 (1986)
- 8 Stenger, A.; Charveron, M.; Briley, M.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* R24, 94 (1983)
- 9 András, F.; Berzsenyi, P.; Borsy, J.; Hámori, T.; Horváth, K.; Kenessey, A.; Körösi, J.; Láng, I.; Sineger, E.; Tarr, M.: *Aizneim-Forsch. Drug Res.* 37, 1119-1124 (1987)
- 10 Horváth, K.; András, F.; Berzsenyi, P.; Pátfalusi, M.; Patthy, M.; Szabó, G.; Sebestyén, L.; Bagdy, E.; Körösi, J.; Botka, P.; Hámori, T.; Láng, T.: *Drug Res.* 39, 894-899 (1989)
- 11 Horváth, K.; András, F.; Botka, P.; Hámori, T.: *Acta Physiol. Hung.* 79, 153-161 (1992)
- 12 Trabey, J.; Glaser, T.: *Trends Pharmacol. Sci.* 8, 432-437 (1987)
- 13 Handley, S.L.; McBlane, J.W.: *Psychopharmacology* 112, 13-20 (1993)
- 14 Salamon, C.; Horváth, J.E.; Fekete, M.; Arányi, P.: *FEBS Lett.* 308, 215-217 (1992)
- 15 Horváth, J.E.; Hudák, J.; Palkovits, M.; Lenkei, Zs.; Fekete, M.I.K.; Arányi, P.: *Eur. J. Pharmacol.* 236, 151-153 (1993)
- 16 Horváth, J.E.; Palkovits, M.; Lenkei, Zs.; Gyüre, K.I.; Fekete, M.I.K.; Arányi, P.: *Mol. Brain Res.* 22, 211-218 (1994)
- 17 Horváth, J.E.; Fekete, M.I.K.; Palkovits, M.: *Mol. Brain Res.* 45, 141-144 (1997)
- 18 Palkovits, M.; Lovas, G.; Horváth, E.: *Neuroscience* 83, 799-806 (1998)
- 19 Horváth, K.; Szentkúti, E.; András, F.: *Pharmacol. Res.* 25, (S2), 41-42 (1992)
- 20 Fekete, M.I.K.; Horváth, K.; Kedves, R.; Máté, I.; Székely, J.I.; Szentkúti, E.: *Eur. J. Pharmacol.* 331, 175-183 (1997)
- 21 Horváth, E.J.; Horváth, K.; Hámori, T.; Fekete, M.I.K.; Sólyom, S.; Palkovits, M.: *Progress in Neurobiology* 60, 309-342 (2000)
- 22 Horváth, K.; Szabó, H.; Pátfalusi, M.; Berzsenyi, P.; András, F.: *Eur. J. Pharmacol.* 183, 1416-1417 (1990)
- 23 Tarnawa, I.; Berzsenyi, P.; András, F.; Botka, P.; Hámori, T.; Ling, I.; Körösi, J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 99-104 (1993)
- 24 Tarnawa, I.; Engberg, I.; Flatman, J.A.: In: Lubec, G., Rosenthal, G.A. (Eds.), *Amino Acids, Chemistry, Biology and Medicine*, p 538-546, ESCOM Scientific Publishers, Leiden 1990
- 25 Farkas, S. and Ono, H.: *Brit. J. Pharmacol.* 114, 1193-1205 (1995)
- 26 Tarnawa, I. and Vizi, E.S.: *Restorative Neurology and Neuroscience* 13, 41-57 (1998)
- 27 Donevan, S.D. and Rogawski, M.A.: *Neuron*, 10, 51-59 (1993)
- 28 Zorumski, C.F.; Yamada, K.A.; Price, M.I.; Olney, J.W.: *Neuron* 10, 61-67 (1993)
- 29 Meldrum, B.S.; Garthwaite, J.: *Trends Pharmacol. Sci.* 11, 379-387 (1990)
- 30 Beal, M.F.: *Curr. Op. Neurobiol.* 2, 657 (1992)
- 31 Smith, S.E.; Meldrum, B.S.; Chir, M.B.B.: *Stroke* 23, 861-864 (1992)
- 32 Horváth, K.; Berzsenyi, P.; Király, I.; Pataki, Á.; András, F.: *Fundament. Clin. Pharmacol.* 13, 134s, (1999)
- 33 Danysz, W.; Parsons, Ch.G.; Bresink, I.; Quack, G.: *Drug News Perspect.* 8, 261 (1995)
- 34 Vizi, E.S.; Mike, Á.; Tarnawa, I.: *CNS Drug Rev.* 2, 91-126 (1996)
- 35 Xue, D.; Huang, Z.G.; Barnes, K.; Lesiuk, H.J.; Smith, K.E.; Buchan, A.M.: *J. Cereb. Flow Metab.* 14, 251-261 (1994)
- 36 Lange, K.W.; Kornhuber, J.; Riedever, P.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21, 393 (1997)
- 37 Cooper, A.J.; Carroll, C.B.; Mitchell, I.J.: *CNS Drugs* 6, 421 (1998)
- 38 Patthy, M.; Király, I.; Sziráki, I.: *J. Chromatography, B*, 664, 247-252 (1995)

[Érkezett: 2001 március 1.]