Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézet, Budapest

A (—)DEPRENIL VALÓSZÍNŰ HATÁSMÓDJÁRÓL PARKINSON KÓRBAN

KNOLL JÓZSEF, az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1978. IX. 1.

1964-ben Knoll és mtsai kidolgozták a deprenilt (fenilizopropil-N-metil-propinilamin, E-250, deprenyl, deprenalin), és új spektrumú irreverzibilis MAO-gátlóként írták le (Knoll és mt. 1964, 1965). A vegyület farmakológiai és biokémiai hatásainak részletes elemzésével kimutatták, hogy egyrészt a (—)deprenil (Jumex°, Selegilinum) a MAO azon típusának szelektív gátlója, mely dezaminálja a benzilamint, a metajodobenzilamint (Knoll és Magyar, 1972), valamint feniletilamint (Yang és Neff, 1973); másrészt az ismert MAO gátlókkal éles ellentétben, nem potenciálja, hanem erősen gátolja a „sajt-effektus"-ért felelős tiramin hatását (Knoll és mt. 1967, 1968). Egyedülálló farmakológiai hatásspektruma miatt terápiás szempontból a (—)deprenil a legígéretesebb MAO-gátló, és célszerűnek látszik, hogy az általánosan használt nem-szelektív MAO-gátlókat ezzel a vegyülettel helyettesítsék (Knoll, 1976, 1978/a, b).

1968-ban Johnston leírta a klorgilint (2,4-diklorofenoxipropil-N-metil-propinilamin, MB-9302), egy a deprenilhez nagyon hasonló kémiai szerkezetet, és azt találta, hogy meglepően hatékonyan gátolja azt a típusú MAO-t, mely a szerotonint deaminálja (Johnston, 1968). A MAO-nak azt a formáját, melyhez a klorgilin jobban kötődik, A típusnak, azt, melyhez kevésbé kötődik, B típusnak nevezte el. A klorgilinhez való szenzitivitást tükröző elnevezést az irodalom átvette a mitokondriális MAO két fő formájának elkülönítésére. A MAO-A-t a klorgilin, a MAO-B-t pedig a deprenil gátolja szelektív módon. A két típusú MAO megkülönböztetésére e két vegyületet használják jelenleg széles körben fiziológiai, farmakológiai és biokémiai vizsgálatokban.

Az a véletlen megfigyelés, hogy az iproniazidnak, melyet 1952-ben a tuberkulózis kezelésére vezettek be, kedélyállapotot élénkítő hatása van, valamint az a felfedezés, hogy ez a vegyület a mitokondriális MAO erős gátlója (Zeller, 1952), inspirálta azt a feltételezést, hogy „az iproniazid pszichiátriai mellékhatásai" hasznosak lehetnek a depresszió kezelésében (Crane, 1956) és a MAO-gátlók „pszichoenergetikumok"-ként való alkalmazásához vezettek (Kline, 1958). Annak ellenére, hogy hasznosak a depresszió, a narkolepszia és bizonyos fóbiás nyugtalansági állapotok kezelésére, alkalmazásukat erősen

korlátozzák a néha végzetes, akut hipertóniás reakciók, melyek a MAO-inhibitoroknak különféle presszor anyagokkal, noradrenalin felszabadítás útján ható szimpatomimetikumokkal, így tiramint tartalmazó ételekkel való interakciója után következnek be. Jelenleg a MAO-gátlók alkalmazása a hipertóniás reakciók veszélye miatt határozottan kontraindikált Parkinson-kóros betegeknél, akiket levodopával kezelnek (Hunter 1970).

A jelenlegi álláspont azonban, a MAO-gátlók alkalmazását kísérő interakciós veszélyekről, a nem-szelektív MAO-gátlókkal történt klinikai kísérleteken alapul. Amint korábbi tanulmányokban elemeztük (Knoll, 1976, 1978a), ez a konklúzió érvényes a nem-szelektív bénítókra és a MAO-A szelektív gátlóira, a (—)deprenilre, vagyis a MAO-B szelektív gátlójára azonban nem érvényes.

A (—)deprenil biztonságos alkalmazhatóságának két fő oka van:

a) A tiramin hatásait a (—)deprenil blokkolja, mivel vegyületünk a tiramin felvétel hatékony gátlója. Tiramin a legfontosabb alkotórésze azoknak az ételeknek, melyek MAO bénítóval kezelt betegeken néha végzetes, magas vérnyomású krízist okoznak. Ezt az ún. sajt-reakciót a MAO legkomolyabb toxikus hatásának tekintjük.

b) Az élelmiszerek presszor aminjai (pl. tiramin), az intesztinális — főleg az A típushoz tartozó — MAO működése eredményeként alig juthatnak be épen a keringésbe. (—)Deprenil mint szelektív B típusú MAO, a belek MAO aktivitásának gyenge gátlója. Ez azt jelenti, hogy az első gát, mely a presszor aminoknak a gasztrointesztinális traktusból a keringésbe való bejutását ellenőrzi, gyakorlatilag ép marad (—)deprenillel kezelt állatokban és emberben, míg a nem-szelektív MAO bénítók, csakúgy, mint a MAO-A szelektív bénítói, a kontroll mechanizmust felfüggesztik.

1975-ben Birkmayer és mtsai leírták a levodopa kezelés anti-akinetikus hatásának potenciálását (—)deprenillel Parkinson-kóros betegekben. Egy újabb fontos, 233 betegen végzett tanulmányban 56%-os javulásról, az 'on-off' hatások enyhüléséről számoltak be azokon, akik szubmaximális adagban kaptak Madopart (levodopa és benserazid). — Birkmayer és mtsai megállapításait megerősítették Lees és mtsai (1977), akik egy kettős-vak crossover kísérletsorozatban (—)deprenilt adtak be idiopathiás Parkinson-kóros betegeknek, és arra a következtetésre jutottak, hogy „hasznosnak bizonyult több típusú 'on-off' hatás előfordulásának és súlyosságának csökkentésében és felülmúlta azt a hatást, melyet a levodopa nagyobb dózisaival lehet elérni".

Levodopa kezelés alatt álló Parkinson-kóros betegek anélkül tolerálták a párhuzamosan adott (—)deprenilt, hogy vérnyomásuk szignifikánsan emelkedett volna. Ez megegyezik Varga és Tringer (1967) korábbi megfigyeléseivel emberen, akik sohasem figyeltek meg hipertenzív reakciókat (—)deprenillel kezelt depressziós betegeknél. Konklúziónkat, hogy a (—)deprenil olyan MAO-gátló, melynek adagolása mentes a „sajt-effektus" veszélyétől, experimentáli-

san megerősíti Elsworth és mtsai legújabb tanulmánya (1979), melyben 4 egészséges és 6 Parkinson-kóros önként vállalkozón kimutatták, hogy orálisan adott tiramin még sokkal nagyobb dózisban is, mint amit normális diéta tartalmazhat, nem emeli a vérnyomást (—)deprenil kezelés után.

Jelen tanulmány a (—)deprenil azon farmakológiai hatásainak részletes elemzése, melyeknek a vegyület Parkinson-kórban észlelhető kedvező hatása köszönhető.

A MAO-B gátlásának valószínű szerepe a (—)deprenil Parkinson-kórban kifejtett hatásában

Ehringer és Hornykiewicz (1960) felfedezése, miszerint a striatális dopamin koncentráció a normális egytizedénél kevesebb az elhalálozott Parkinson-kóros betegek agyában, kézenfekvővé tette a MAO-gátlók használatát a dopamin raktár növelésére (Birkmayer és Hornykiewicz, 1962), de ez az út önmagában nem bizonyult Parkinson-kór ellenes kezelésnek. Logikusnak tűnt, hogy kihasználják legalább a MAO-gátlók levodopa-potenciáló hatását. Mivel a levodopával kezelt Parkinson-kórosok nagy részén többé-kevésbé kellemetlen mellékhatások lépnek fel, melyek súlyossága az összdózistól függ, nagy gyakorlati jelentősége van bármely levodopát megtakarító mechanizmusnak. Klinikai vizsgálatok azonban azt bizonyították, hogy a jelenleg klinikailag alkalmazott MAO-gátlók határozottan kontraindikáltak, a hipertenzív krízisek veszélye miatt (Hunter et al., 1970).

(—)Deprenil az első olyan nagyon hatékony MAO-gátló, melyet biztonságosan lehet beadni a levodopával együtt, sőt az így kezelteknek a tiramin tartalmú élelmiszerektől sem kell óvakodnia.

Az 1. és II. táblázat a (—)deprenil alacsony affinitását mutatja az intesztinális MAO-hoz in vitro és in vivo. A táblázatok adatai világosan mutatják, hogy a szelektív MAO-A-gátló (klorgilin), a nem-szelektív MAO-gátlók (nialamid, tranilcipromin), valamint a pargilin — melyet a (—)deprenilhez való

I. táblázat

Patkánybélből származó mitokondriális MAO gátlása különböző gátlókkal, Szubsztrátum: ^{14}-C-tiramin

Gátló	ID_{50} (M)	Relatív hatékonyság
(—)Deprenil	2×10^{-5}	1
Nialamid	2×10^{-6}	10
Pargilin	4×10^{-7}	50
Klorgilin	8×10^{-8}	250
Tranilcipromin	6×10^{-8}	333

II. táblázat

Patkány intesztinális MAO in vivo gátlása (—)deprenillel, pargilinnal és klorgilinnal; Szubsztrátum: ^{14}C-tiramin

	ID_{50} mg/kg s. c.	Relatív hatékonyság
(—)Deprenil	15,0	1
Pargilin	2,5	6
Klorgilin	0,25	60

strukturális hasonlósága miatt gyengén szelektív MAO-B-gátlóként kezelnek —, sokkal hatékonyabbak az intesztinális MAO-gátlásban, mint a (—)deprenil.

Gyakorlati szempontból fontos azt figyelembe venni, hogy a (—)deprenil szelektivitása az alkalmazott dózisoktól függ. Azokat a dózisokat, melyek elég nagyok ahhoz, hogy blokkolják az A-típusú MAO-t, el kell kerülni. AIII. táblázat a (—)deprenil MAO-B szelektivitásának dózis dependenciáját mutatja.

III. táblázat

A (—)deprenil MAO-B szelektivitásának dózis dependenciája

A kezelés időtartama (napok)	Patkányagy MAO aktivitása a kontroll százalékában						
	Napi adag (mg/kg s. c.) 0,05			0,25		1,0	
	Szubsztrátum	^{14}C-PEA	^{14}C-5-HT	^{14}C-PEA	^{14}C-5-HT	^{14}C-PEA	^{14}C-5-HT
7		24,3	93,8	19,9	87,2	14,3	56,2
14		24,3	92,7	18,3	75,6	9,3	35,6
21		23,2	81,2	16,6	75,0	8,7	31,5

PEA = feniletilamin
5-HT = szerotonin
Radiometriás meghatározás
Mindegyik érték 3 patkány átlaga

Patkányokat naponta 0,05, 0,25, ill. 1 mg/kg s. c. (—)deprenillel kezeltünk, és az A és B típusú MAO aktivitását párhuzamosan mértük az agyban. Az adatokból nyilvánvaló, hogy az alacsony (0,05 mg/kg) és közepes (0,25 mg/kg) dózisú deprenil nagy szelektivitással gátolta az enzim B formáját hosszú kezelés során is, míg az A forma aktivitását gyakorlatilag nem változtatta meg. Nagy dózis (1 mg/kg) alkalmazása esetén a szelektivitás nagyon jelentősen csökkent.

Érdemes megemlíteni, hogy a (—)deprenil olyan szelektív MAO-B-gátló, melynek igen jó a terápiás indexe. Mint a IV. táblázat mutatja, elég különböző állatfajokon a toxikus (LD_{50}) adag 0,5%-ánál kisebb adag (—)deprenilt adni ahhoz, hogy az agy MAO-B aktivitását szelektív módon gátoljuk.

IV. táblázat

A (—)deprenil mint szelektív MAO-B gátló hatásszélessége

Fajok	LD_{50} mg/kg			Legnagyobb dózis mg/kg(), mely szelektíven gátolja az agyi MAO-B-t, és a MAO-A aktivitására hatástalan		Hatásszélesség LD_{50}/MAO-B-t gátló adag	
	orális	s. c.	i. v.	s. c. adagolás	i. v. adagolás	i. v. adagolás	s. c. adagolás
Egér							
hím	445 (363—546)	205 (162—262)	50 (42—58)	0,5	—	410 (0,24)	—
nőstény	365 (288—464)	190 (152—237)	51 (41—62)			378 (0,26)	—
Patkány							
hím	422 (333—535)	146 (110—194)	75 (67—84)	0,25	0,25	584 (0,17)	300 (0,33)
nőstény	303 (228—407)	112 (89—142)	70 (62—79)			448 (0,22)	276 (0,36)
Kutya	200	95	—	0,25	—	380 (0,26)	—
Macska	—	—	40	—	0,1	—	400 (0,25)

Zárójelben levő értékek a 95 %-os megbízhatósági határt jelentik.
Zárójelben a MAO-B-t gátló adag az LD_{50} százalékában kifejezve.

A (—)deprenil Parkinson-kórban alkalmazott dózisa (5—10 mg naponta, tablettákban) elég alacsony ahhoz, hogy olyan mennyiségnek tekintsük, mely szelektív módon gátolja a MAO-B-t, és nem befolyásolja a MAO-A aktivitását. Így kielégítő magyarázatot kapunk arra, hogy a (—)deprenil miért nem kontraindikált levodopával kezelt Parkinson-kóros betegeknél, ellentétben más MAO-gátlókkal. A vegyület kedvező hatásának mechanizmusa ezeken a betegeken azonban még további kutatásokat igényel.

Az egyik legfontosabb faktor, mely segítségünkre lehet abban, hogy megvilágítsuk a (—)deprenil terápiás hatását Parkinson-kórban, az, hogy az emberi striátumban főleg B-típusú MAO van jelen, mint ezt nemrégen éppen (—)deprenil segítségével Glover és mtsai kimutatták (1977).

MAO-gátlók potenciálják a levodopa farmakológiai és toxikológiai hatásait. Ez igaznak bizonyult a (—)deprenil nagy, nem B-szelektív dózisainak alkalmazása esetén is. Szelektív dózis tartományban (0,5 mg/kg-ig) (—)deprenil nem befolyásolja a levodopa LD_{50} értékét. A (—)deprenil hatástalannak bizonyult még 1 mg/kg adagban is, mely már az A típusú MAO-t is részben gátolja.

A levodopa toxicitását csak extrém nagy (—)deprenil adagok együttadásával (5—10 mg/kg, s. c.) lehet növelni. A (—)deprenil 12,5—25 mg/kg

adagban, mely százszor nagyobb, mint az, mely szelektív módon gátolja a MAO-B-t, hosszantartóan kezdi blokkolni a striátumban levő dopamin receptorokat is, és antagonizálja az apomorfin által kiváltott sztereotip viselkedést patkányokon (Decsi L. nem közölt adatok). Az V. táblázat 12,5 mg/kg (—)deprenil dopaminreceptort blokkoló hatását mutatja, 6,25 mg/kg hatástalannak

V. táblázat

Nagy adag (—)deprenil hatása patkányok apomorfinnal indukált szeterotip viselkedésére

	(—)deprenil* mg/kg	Felágaskodás** sec/10 min	Különbség
Kontroll	—	399,7	+13,5 %
Kezelt	6,25	454,1	
Kontroll	—	422,6	—45,5 %
Kezelt	12,5	231,5	

* (—)Deprenil 48 órával az apomorfin injekció után i. p. adva.
** 5 mg/kg apomorfin beadás utáni 5. és 15. perc között mért felágaskodással töltött idő átlaga mp-ben.

bizonyult. Ez megegyezik korábbi megfigyeléseinkkel, hogy klorgilin a MAO-A szelektív gátlója kis koncentrációban, nagyon nagy dózisokban a szerotonin receptorokat is blokkolja (Knoll, 1976).

A (—)deprenilt tehát a lehető legkisebb dózisban célszerű alkalmazni Parkinson-kór kezelésére, annak ellenére, hogy a vegyület terápiás indexe nagyon kedvező.

Figyelembe véve az ismertetett farmakológiai hatásokat, nem tulajdoníthatjuk napi 5—10 mg (—)deprenil adagolásának jótékony hatását Parkinson kórban kizárólag a MAO-B aktivitás szelektív gátlásának a striátumban. Számításba kell vennünk, hogy a (—)deprenil már kis adagban a striátumban evő endogén dopamin anyagcseréjét is jelentősen befolyásolhatja.

A biogénamin-felvétel gátlásának valószínű szerepe a (—)deprenil Parkinson-kórban kifejtett hatásában

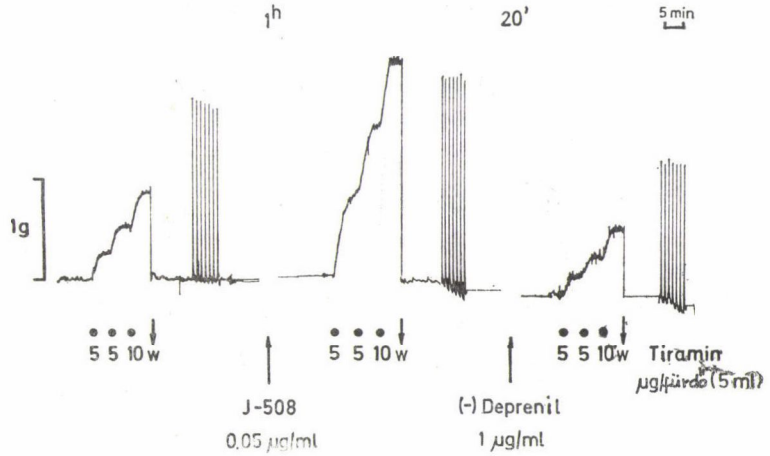
(—)Deprenil, éles ellentétben más, ismert MAO blokkolóval, a tiramin hatásának igen hatékony gátlója. A deprenil antagonista hatását tiraminnal szemben 1967—68-ban írtuk le (Knoll és mtsai 1967, 1968), kimutattuk, hogy a tranilciprominnal, nialamiddal és pargilinnel ellentétben, melyek potencirozzák a tiramin vérnyomásemelő hatását macskán, deprenil gátolja azt. Ugyanezt a hatást mutattuk ki macska pislogóhártyáján in vivo és izolált patkány vas deferensen (Knoll és mtsai 1968). A (—)deprenil hatásmódjának elemzése azt

bizonyította, hogy a vegyület a tiraminfelvétel hatékony gátlója (Knoll és Magyar, 1972). Mivel úgy tűnik, hogy a biogénaminok újrafelvételének mechanizmusa nem tesz különbséget a tiramin, noradrenalin vagy dopamin között, valószínű, hogy a (—)deprenil ezen hatása a katekolamin transzmitterekre vonatkozóan is érvényesül.

Úgy tűnik, hogy a tiramin-felvétel elemzése különböző izolált szerveken megfelelő modell annak tanulmányozására, hogy mi a szerepe ezen mechanizmusnak a (—)deprenil és más új vegyületek hatásában. Ebben a tanulmányban a (—)deprenilnek a tiramin hatására kifejtett befolyását demonstráljuk négy izolált noradrenerg szerven: macska izolált pislogóhártyán, nyúl perfundált centrális fülartérián, nyúl tüdőartéria darabon és patkány izolált vas deferensén.

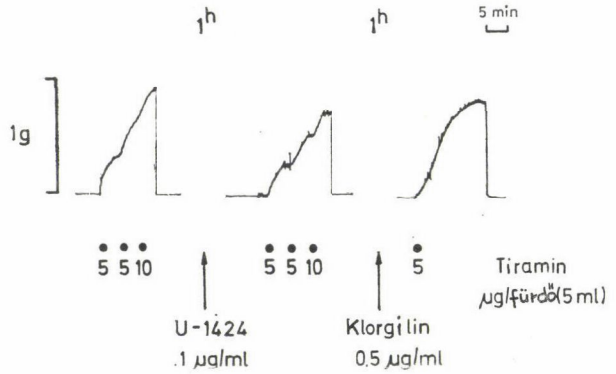
Nemrégiben új, deprenilből származtatott MAO-B szelektív gátlókat dolgoztunk ki (Knoll és mtsai, 1978b). A sorozat leghatékonyabb tagja az N-metil-N-propargil-(l-indenil)-amin-HCl (J-508), amely kb. 20-szor hatékonyabb, mint a deprenil, tehát az eddig ismert leghatékonyabb MAO-gátló. Javasolom, hogy ezt a vegyületet eszközként használjuk fel a MAO-B aktivitás elemzésére, mivel a B típusú MAO *tiszta* szelektív gátlója, míg (—)deprenil a biogénaminoknak a katekolaminerg idegvégződésekbe való újrafelvételét is hatékonyan gátolja. A (—)deprenil tiramin-felvételt gátló hatását kitűnően lehet mérni J-508-cal előkezelt preparátumokon.

Az 1. ábra ezt a módszert mutatja macska izolált pislogóhártyáján. Látható a J-508 nagy hatékonysága a tiramin hatásának növelésében. 0,05 μg/ml J-508 elegendő volt a tiramin noradrenalin-felszabadító hatásának potencirozására, mely az új vegyület rendkívül erős MAO-gátló hatását mutatja. Az ábrán látható, hogy a (—)deprenil milyen erősen gátolja a tiramin

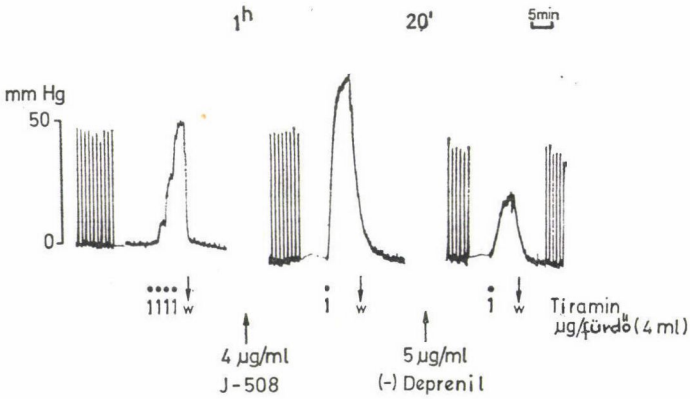


1. ábra. Izolált macska pislogó hártya. A tiramin hatásának potencirozása J-508-cal a macska pislogóhártya izolált mediális izmán és a hatás gátlása (—)deprenillel

hatását. Kis mennyiségben (1 μg/ml) teljesen blokkolta a J-508-cal fokozott tiramin-hatást. J-508 a MAO-B szelektív gátlója; az A típusú MAO gátlásához kb. 10-szer magasabb koncentráció szükséges. Abszolút hatékonysága miatt a J-508-at használva nehéz választ adni arra a kérdésre, hogy a macska pislogóhártyájának noradrenerg idegvégződései főleg MAO-A-t vagy MAO-B-t tartalmaznak. Ezért összehasonlítottuk a klorgilin és az U-1424 hatását is pislogóhártyán. Klorgilin a MAO-A szelektív gátlója. U-1424, az egyik új vegyületünk (Knoll, 1978a, Knoll és mtsai, 1978b), ugyanolyan hatékony mint a (—)deprenil a MAO-B szelektív gátlásában anélkül, hogy befolyásolná a tiramin felvételt. A 2. ábra azt mutatja, hogy az U-1424-gyel ellentétben a klorgilin nagyon hatékony volt a tiramin hatásának potencirozásában. Ez a különbség a klorgilin és az U-1424 hatása között azt sugallja, hogy a macska pislogóhártyában levő noradrenerg idegvégződések főleg MAO-A-t tartalmaznak.

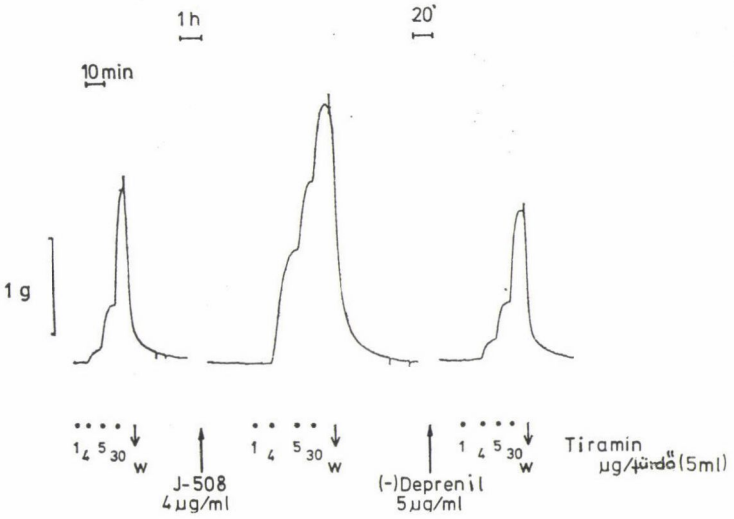


2. ábra. Izolált macska pislogóhártya. A klorgilin (szelektív MAO-A gátló) erős tiramin-potencirozó hatása macska pislogóhártya izolált mediális izmán és az U-1424 (szelektív MAO-B gátló) hatástalansága ebben a tesztben

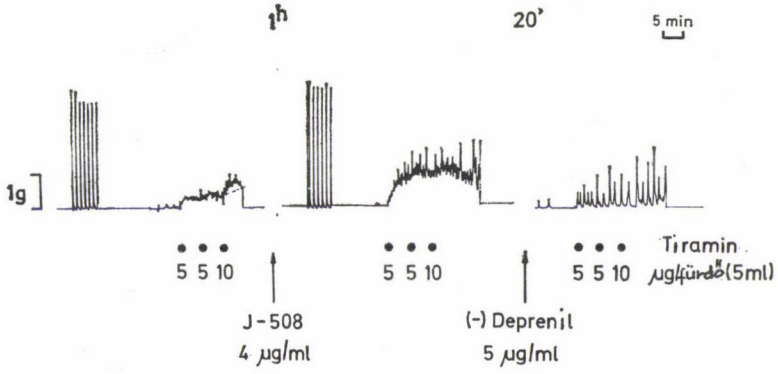


3. ábra. Perfundált nyúlfül artéria. A tiramin hatásának potencirozása J-508-cal izolált perfundált nyúlfül artérián és a hatás gátlása (—)deprenillel

A 3. és 4. ábra a J-508 és (—)deprenil hatását mutatja a nyúl két, izolált arteria preparátumán, melyek különben kevésbé szenzitívnek bizonyultak a MAO-gátlókkal szemben, mint a macska pislogóhártyája. Ezeken a teszteken is a J-508 potencirozza a tiramin hatását és (—)deprenil erősen gátolja ezt a hatást.



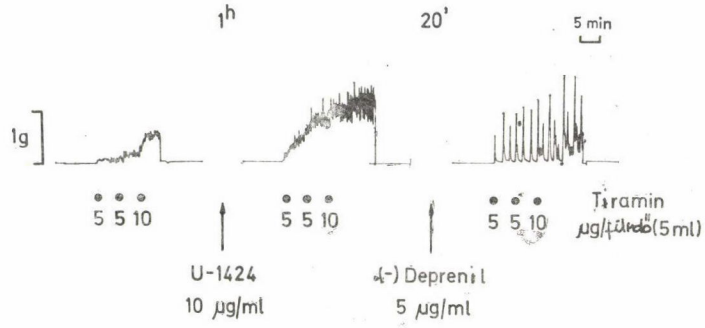
4. ábra. Nyúltüdő artéria csík. A tiramin hatásának potencirozása J-508-cal nyúltüdő artéria csíkon és a hatás gátlása (—)deprenillel



5. ábra. Izolált patkány vas deferens. A tiramin hatásának potencirozása J-508-cal patkány izolált vas deferensén és a hatás gátlása (—)deprenillel

Az 5. ábra a J-508 és (—)deprenil hatását mutatja patkány vas deferensen. A MAO bénítók hatékony dózisai megegyeztek ezen a szerven azokkal, melyek a nyúlartéria preparátumon aktívak voltak. J-508 ebben az esetben is növelte a tiramin hatékonyságát és (—)deprenil teljesen blokkolta ezt a hatást. A 6. ábra azt mutatja, hogy a tiramin hatást 20 µg/ml U-1424 is

potencirozta, a vegyület nem blokkolta a tiramin felvételt még 15-ször nagyobb (300 μg/ml) koncentrációban sem. (—)Deprenil gátolta az U-1424 hatását is. Klorgilin kisebb dózisban (10—20 μg/ml) potencirozta a tiramin hatást, de nagyobb dózisokban blokkolta ennek az aminnak a felvételét. Ez igaznak bizonyult az izolált patkány-artéria preparátumokon is. Az U-1424 erős tiramin potencirozó hatása főleg B-típusú MAO jelenléte mellett szól e szervek noradrenerg idegvégződéseiben. Végleges választ azonban nem tudunk adni, mivel a klorgilin nem megfelelő eszköz ezekben a tesztekben. Ellentétben a macska



6. ábra. Izolált patkány vas deferens. A tiramin hatásának potencirozása U-1424-gyel patkány izolált vas deferensén és a hatás gátlása (—)deprenillel

pislogóhártyán kifejtett hatásával ugyanis a nyúl-artéria preparátumokon, valamint a patkány vas deferensen nem mentes tiramin-felvételt gátló hatástól.

Az ábrákon bemutatott adatokból világosan kitűnik, hogy a (—)deprenil az összes tesztben hatékonyan gátolja a tiramin felvételt. A vegyületnek ez a viselkedése egyedülálló, mivel az új szelektív MAO-B gátlók (J-508, U-1424) és a klorgilin nem rendelkezik hasonló spektrumú aktivitással. Ezért valószínű, hogy a (—)deprenil mint MAO-gátló, nemcsak a dopamin tartalmat növeli a striátumban, hanem gátolja is ennek az aminnak a felvételét, így erősíti az endogén dopamin hatását a rendszerben.

Ez a lehetőség patkány striátum preparátumán (nucleus caudatus — putamen — globus pallidus) jól elemezhető. Popov és munkatársai (1973) módszerével 15—100 mg súlyú és 0,6 mm-nél keskenyebb szeleteket inkubáltunk 37 C°-on, 2 ml eserin szulfátot (2 μg/ml) tartalmazó Krebs oldatban, és az előzőekben leírt módon (Vizi és mtsai, 1978) az acetilkolin felszabadulását mértük.

Ismeretes, hogy a nigrostriatális dopaminerg neuronok gátolják a transmissziót a n. caudatus kolinerg interneuronjaiban (Bartholini és mtsai, 1976; Guyenet és mtsai, 1975; McLennan és York 1967; Vizi és mtsai, 1977). A patkányból izolált striatum preparátum tartalmazza a nigrostriatális

dopaminerg neuronok idegvégződéseit, melyek modulálják az acetilkolin felszabadulást a n. caudatusban. Exogén dopamin növelte az acetilkolin felszabadulást ebben az izolált rendszerben (Vizi és mtsai, 1977), mely a nigrostriatális dopaminerg neuronok idegvégződésein levő preszinaptikus 'autoreceptorok' ingerlésének tulajdonítható (Carlsson, 1975).

A VI. táblázat mutatja, hogy a (–)deprenil mind a nyugalmi, mind az ouabainnal fokozott acetilkolin felszabadulást patkány izolált striatumában gátolja. Gátló hatása akkor is észlelhető, ha 6-OH-dopaminnal, ill. alfa-metil-

VI. táblázat

(–)Deprenil, klorgilin, U-1424 és J-508 hatása az acetilkolin felszabadulásra izolált patkány striátumból

Előkezelés in vitro	Koncentráció M	Acetilkolin felszabadulás (pmol g^{-1} min^{-1}, S. E. M.)					
		Nyugalmi érték MAO gátló előtt	Nyugalmi érték MAO gátló jelenlétében	Szignifikancia+	Nyugalmi érték ouabain (2×10^{-5} M) és MAO gátló jelenlétében	Szignifikancia++	Kísérletek száma
		63,11 ± 7,24	67,88 ± 18,63	>0,80	481,05 ± 83,26		4
(–)Deprenil	$9{,}0\times10^{-5}$	65,21 ± 4,00	32,76 ± 4,49	<0,001	243,27 ± 54,66	>0,05	4
(–)Deprenil	$2{,}2\times10^{-4}$	63,14 ± 13,13	40,39 ± 4,96	<0,05	226,10 ± 26,84	<0,01	6
(–)Deprenil	$4{,}5\times10^{-4}$	76,58 ± 4,75	31,87 ± 3,79	<0,01	122,02 ± 20,34	<0,01	4
(–)Deprenil	$9{,}0\times10^{-4}$	84,46 ± 17,17	24,25 ± 1,18	<0,01	36,46 ± 7,37	<0,01	4
Klorgilin	$6{,}4\times10^{-5}$	88,10 ± 16,95	28,19 ± 0,67	<0,05	258,20 ± 62,38	>0,05	4
U-1424	$1{,}12\times10^{-4}$	91,44 ± 9,95	53,60 ± 5,08	<0,01	417,13 ± 50,67	>0,50	8
J-508	$9{,}0\times10^{-5}$	96,13 ± 12,06	68,02 ± 8,87	<0,01	632,45 ± 57,31	>0,10	4
J-508	$2{,}25\times10^{-4}$	82,74 ± 1802,	41,08 ± 8,73	<0,01	288,74 ± 56,40	>0,05	8
J-508	$4{,}51\times10^{-4}$	81,18 ± 7,91	37,88 ± 4,44	<0,05	159,03 ± 10,73	<0,001	4

Átlag standard hiba
+ egy mintás t-teszt
++ két mintás t-teszt

paratirozinnal előkezeltünk (VII. táblázat). A VIII. táblázat azt demonstrálja, hogy a (–)deprenil hatása egyrészt reverzibilis a rendszerben, másrészt U-1424, a MAO-B szelektív gátlója, mely nem rendelkezik biogénamin felvételt gátló hatással, kevésbé hatékony ebben a tesztben, mint a (–)deprenil (l. VI. táblázat). Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a (–)deprenil gátolja a striátumban a dopamin felvételét. Ez reverzibilis hatásnak bizonyult minden izolált szerven, melyen a tiramin-felvétel modellt alkalmaztuk. Mivel a dopamin elsősorban MAO-A szubsztrátum a patkányagyban, a klorgilin hatását is megvizsgáltuk. Ahogy várható volt, a klorgilin gátolta az acetilkolin felszabadulást, de ez a hatás, a MAO-A blokkolásának megfelelően, irreverzibilisnek bizonyult (l. VIII. táblázat).

VII. táblázat

(—)Deprenil és klorgilin hatása az acetilkolin felszabadulásra DL-αmetiltirozinmetilészter. HCl-lel és 6-OH-dopaminnal előkezelt patkány striátumból

Előkezelés in vivo	in vitro	Koncentráció M	Acetilkolin felszabadulás (pmol g^{-1} min^{-1}, S. E. M.) Nyugalmi érték MAO gátló előtt	Nyugalmi érték MAO gátló jelenlétében	Szigin-fikancia+	Nyugalmi érték ouabain ($2\times10^{/5}$M) és MAO gátló jelenlétében	Szigni-fikan-cia++	Kísér-letek száma
α-metiltirozin 250 mg/kg i. p.			118,08±13,36	129,79±17,18	>0,70	843,40± 99,96		4
α-metiltirozin 250 mg/kg i. p.	(—)Deprenil	$2,2\times10^{-4}$	103,67±10,66	69,80± 8,52	<0,05	319,72± 42,10	<0.001	8
α-metiltirozin 250 mg/kg i. p.	Klorgilin	$6,4\times10^{-5}$	100,16±15,00	50,19± 9,08	<0,01	363,58± 75,16	<0,01	4
6-hidroxidopamin 2×250μg i. v. c.*			127,46±16,30	127,78±14,68	>0,90	777,20± 91,04		4
6-hidroxidopamin 2×250 μg i. v. c.*	(—)Deprenil	$2,2\times10^{-4}$	108,84± 8,45	62,73± 8,05	<0,01	280,68± 38,20	<0,01	4
6-hidroxidopamin 2×250 μg i. v. c.*	Klorgilin	$6,4\times10^{-5}$	121,27± 3,24	69,10±10,37	<0,02	638,63±141,40	>0,40	4

Átlag standard hiba
* i. v. c. = intracerebroventrikularis beadás (250 μg/patkány)
+ egy mintás t-teszt
++ két mintás t-teszt

VIII. táblázat

(—)Deprenil reverzibilitása és klorgilin irreverzibilis hatása az acetilkolin felszabadulásra patkány izolált striátumból

Előkezelés in vitro	Koncentráció M	Acetilkolin felszabadulás (pmol g^{-1} min^{-1}, S. E. M.) Nyugalmi érték MAO gátló előtt	Nyugalmi érték MAO gátló jelenlétében	Szigni-fikancia*	Nyugalmi érték MAO gátló kimosása után	Szigni-fikan-cia*	Nyugalmi érték ouabain (2×10^{-5} M) jelenlétében	Kísér-letek száma
(—)Deprenil	$9,0\times10^{-4}$	96,79±14,98	52,79±6,48	<0,01	121,19±12,10	<0,01	478,10±70,15	8
Klorgilin	$6,4\times10^{-5}$	85,57±12,50	51,45±4,54	<0,01	57,73±11,14	>0,40	298,21±78,15	8

Átlag standard hiba
+ egy mintás teszt

Egy további tényező, mely elméletileg szerepet játszhat a (–)deprenil kedvező hatásában Parkinson-kórban, a dopamin áramlásának fokozása a striátum idegvégződéseiben. Korábbi tanulmányainkban kimutattuk, hogy a nem-szelektív és az A-szelektív MAO-gátlókkal ellentétben, melyek fokozzák a noradrenalin-áramlást a szinaptoszómákból, (–)deprenil gátolja azt (Knoll és Magyar, 1972). A 9. táblázat azt mutatja, hogy (–)deprenil nem tekinthető számottevő erősségű dopamin-felszabadító anyagnak.

IX. táblázat

(–)Deprenil és a dopamin felszabadulása striátum szinaptoszomáiból (CFY patkányok)

Vegyületek (10^{-7} M)	^{3}H-dopamin* felszabadulás százalékos emelkedése 5 percen belül (n=8)
(–)Deprenil	1,20+0,06
(+)Deprenil	2,72+0,25
Klorgilin	5,98+0,03
Tiramin	4,24+0,76

* Dopamin 2-2-^{3} H. HCl (spec. akt.: 2,3 μC/mmol).

Levodopa és (–)deprenil együttadásának lehetséges előnyei

Összesítve a (–)deprenil hatására vonatkozó adatainkat a levodopa jólismert aktivitásával, farmakológiai szempontból a következőképpen összegezhetjük a kombinált levodopa + (–)deprenil terápia előnyeit. Levodopa, a dopamin prekurzora, könnyen bejut az agyba, és a striátumban dopaminná alakul. Ezzel stimulálja a n. caudatus kolinerg interneuronjain a posztszinaptikus dopaminerg receptorokat. Mivel a Parkinson-kór lényege a melanint tartalmazó neuronok csökkenése a substantia nigra pars compactaban, mely a striatalis dopamin hiányához vezet, a levodopa beadása szubsztituciós terápia. Azonban az exogén dopamin a preszinaptikus 'autoreceptorokat' is stimulálja. Ez azt jelenti, hogy csökkenti a betegek azon nigrostriatális dopaminerg neuronjainak aktivitását, melyek sértetlenek maradtak. Ez nyilvánvalóan nemkívánatos hatás.

(–)Deprenil elsősorban az ép nigrostriatális neuronokon fejti ki tevékenységét és a levodopával ellentétes módon. Mivel ezek a neuronok valószínűleg főként B-típusú MAO-t tartalmaznak (Glover és mtsai, 1977), a (–)deprenil, mely ezen enzim szelektív gátlója, növeli az idegvégződések dopamin tartalmát. Mint az újrafelvétel hatékony gátlója, erősíti a nigrostriatális dopaminerg neuronok hatékonyságát. Mivel a (–)deprenil nagy dózisban gátolja a postszinaptikus dopamin receptorok aktivitását, és ismert tény, hogy a preszinaptikus receptorok érzékenyebbek mind a stimulánsokkal, mind a

gátlókkal szemben, mint a postszinaptikus receptorok, azt a lehetőséget sem lehet kizárni, hogy a terápiában alkalmazott (—)deprenil kis dózisai hatástalanítják a levodopa stimuláns hatását a preszinaptikus 'autoreceptorok'-on. A (—)deprenilnek a striátumban levő endogén dopamin aktivitására és ökonómiájára kifejtett komplex hatásának minden eleme a beteget szolgálja. Míg a (—)deprenil hatása az ép nigrostriatális dopaminerg neuronokhoz kötött, a levodopa kedvező hatását a n. caudatus kolinerg interneuronjait befolyásolva fejti ki. A két vegyület kombinációja tehát nagyon kedvező.

A (—)deprenil hatásmechanizmusát figyelembe véve nagyon fontosnak tűnik, hogy ennek a vegyületnek az adagolását a Parkinson-kór korai stádiumában kezdjék el. Ily módon őrizhető meg jobban a striátumban az acetilkolin felszabadulásának fiziológiai kontrollja, mivel a szükséges levodopa mennyiségét a lehető legalacsonyabb szintre csökkenthetjük. Elméletileg a nigrostriatális dopaminerg neuronok lassú leépülése az öregedés egyik elkerülhetetlen jelensége, mely megfelelő időben kezdett alacsony dózisú (—)deprenil tartós adagolásával időben kitolható lehet. Ezt a lehetőséget vizsgálat tárgyává kell tenni.

Olyan új MAO-B gátlókat dolgoztunk ki (J-508 és U-1424), amelyek nem rendelkeznek monoamin-felvételt gátló hatással. Ezeknek a „tiszta" gátlóknak a klinikai kipróbálása végleges választ adhat majd arra, hogy a (—)deprenil Parkinson-kórban észlelt kedvező terápiás hatásában milyen szerepe van a MAO-B szelektív gátlásának.

Összefoglalás

(—)Deprenil, a MAO-B szelektív gátlója, a bél MAO inaktiváló képesség tekintetében 60-szor gyengébbnek bizonyult patkányon, mint a klorgilin, a MAO-A szelektív gátlója. A deprenil rendkívül hatékonyan gátolja az aminoknak a katekolaminerg neuronok végkészülékeiben való felvételét, és e két hatás miatt a ma alkalmazott, nem-szelektív MAO bénítókkal ellentétben a deprenil a Parkinson-kóros betegeknél sem kontraindikált, mivel nem fokozza az ételekben levő presszoraminok, valamint az l-dopa vérnyomásra kifejtett hatását.

Újonnan kifejlesztett szelektív MAO-B bénítók között az N-metil-N-propargil-(l-indenil)-amin HCl-t (J-508) találtuk az eddig leghatékonyabb MAO bénítónak, mely ugyanakkor nem rendelkezik a katekolaminok felvételét gátló hatással. A J-508-at felhasználva egy módszert dolgoztunk ki tiszta noradrenerg transzmisszióval rendelkező izolált szerveken, a tiramin felvételre kifejtett hatások vizsgálatára. A következő izolált szerveket használtuk: macska pislogóhártya, nyúl perfundált fülartériája, tüdőartéria darab, patkány vas deferens. Meghatározzuk a szerven előbb a tiramin noradrenalint felszabadító hatását, majd annak, J-508-at adva a fürdőhöz, rendkívül erős

fokozódását a MAO bénítása miatt. A tiramin-felvételt gátló vegyületet a J-508-cal fokozott tiramin-hatás ellenében vizsgáljuk. A (—)deprenil bizonyult az egyetlen szelektív MAO-B bénítónak, mely rendkívül erősen gátolja a tiramin felvételét.

(—)Deprenil gátolja az acetilkolin felszabadulását patkány striátumában. Hatását a dopamin felvételének gátlásával értelmezzük. N-metil-N-propargil-(2-furil-1-metil)-etilammónium (U-1424), egy új szelektív MAO-B bénító, mely nem rendelkezik a biogénaminok felvételét gátló hatással, nem befolyásolta szignifikánsan az ouabain által kiváltott striatális acetilkolin felszabadulást. Klorgilin és tiramin fokozza, (—)deprenil alig befolyásolja a dopamin-felszabadulást a patkány striátum szinaptoszomáiból.

A levodopa és (—)deprenil kombináció előnyei a Parkinson-kór kezelésében a következőképpen foglalhatók össze. Levodopa úgy fejti ki terápiás hatását, hogy stimulálja a n. caudatus kolinerg interneuronjain a posztszinaptikus dopamin receptorokat, ugyanakkor azonban gátolja a még ép nigrostriatalis dopaminerg neuronok aktivitását, mivel stimulálja a preszinaptikus 'autoreceptorok'-at is. (—)Deprenil a nigrostriatalis dopaminerg neuronok aktivátoraként működik. Mivel ezek a neuronok MAO-B-t tartalmaznak emberben, a (—)deprenil növeli az idegvégződések dopamintartalmát, és mint a dopamin újrafelvétel hatékony gátlója, felerősíti a n. caudatus kolinerg neuronjain a fiziológiás dopamin-kontroll mechanizmust.

IRODALOM

Bartholini, G., Stadler, H., Gadea, M. és Lloyd, K. G.: Neuropharm. **15,** 515 (1976).

Birkmayer, W. és Hornykiewicz, O.: Arch. Psych. **203,** 560 (1962).

Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M. B. H. és Linauer, W.: J. Neural Transm. **36,** 303 (1975).

Birkmayer, W., Riederer, P., Ambrozi, L. és Youdim, M. B. H.: The Lancet **1,** 439 (1977).

Carlsson, A.: Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In: Pre- and Postsynaptic Receptors (Usdin, E., Bunney, W. E., jr., eds.), pp. 49 to 66. New York: Marcel Dekker. (1975).

Crane, G. E.: Am. J. Psychiatr. **112,** 494 (1956).

Ehringer, H. és Hornykiewicz, O.: Klin. Wschr. **38,** 1236 (1960).

Elsworth, J. D., Glover, V., Reynolds, G. P., Sandler, M., Lees, A. J., Phuapradit, P., Shaw, K. M. Stern, G. M. és Kumar, P.: Psychopharmacol. **57,** 33 (1979).

Glover, V., Sandler, M., Owen, F. és Riley, G. J.: Nature **265,** 80 (1977).

Guyenet, P., Agid, Y., Javoy, F., Beaujouan, J. C., Rossier, J. és Glowinski, J.: Brain Res. **84,** 227 (1975).

Hunter, K. R., Boakes, A. J., Laurence, D. R. és Stern, G. M.: Br. Med. J. **3,** 388 (1970).

Johnston, J. P.: Biochem. Pharmacol. **17,** 1285 (1968).

Kline, N. S.: J. Clin. Exp. Psychopathol. **19,** 72 (1958).

Knoll, J., Ecsery, Z., Nievel, J. és Knoll, B.: MTA V. Oszt. Közl. **15,** 231 (1964).

Knoll, J., Ecsery, Z., Kelemen, K., Nievel, J. és Knoll, B.: Archiv. Int. Pharmacodyn. **155,** 154 (1965).

Knoll, J., Vizi, E. S. és Somogyi, G.: MTA V. Oszt. Közl. **18,** 33 (1967).

Knoll, J., Vizi, E. S. és Somogyi, G.: Arzneim.-Forsch. **18,** 109 (1968).

Knoll, J. és Magyar, K.: Some puzzling effects of monoamine oxidase inhibitors. In: Monoamine Oxidase-New Vistas. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 5 (Costa, E., Sandler, M., eds.), pp. 393 to 408. New York: Raven Press. (1972).

Knoll, J.: Analysis of the pharmacological effects of selective monoamine oxidase inhibitors. In: Monoamine Oxidase and its Inhibition (Ciba Foundation Symposium 39, new series), pp. 135—161. Amsterdam—Oxford—New York: Elsevier-Excerpta Medica-North Holland. (1976a).

Knoll, J.: On the dual nature of monoamine oxidase. In: Horizons in Biochemistry and Biophysics, Vol. 5 pp. 37—64 (1978a).

Knoll, J., Ecsery, Z., Magyar, K. és Sátory, É.: Biochem. Pharm. **27,** 1739 (1978b).

Lees, A. J., Shaw, K. M., Kohout, L. J., Stern, G. M., Elsworth, J. D., Sandler, M. és Youdim, M. B. H.: The Lancet **1,** 791 (1977).

McLennan, H. és York, D. H.: J. Physiol. **189,** 399 (1967).

Popov, N., Pohle, W., Lössner, B., Schulzeck, S., Schmidt, S., O. Ott, T. és Matthies, H.: Acta Biol. med. ger. **31,** 51 (1973).

Varga, A. és Tringer, L.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **23,** 289 (1967).

Vizi, E. S., Hársing, L. G. és Knoll, J.: Neuroscience, **2,** 953 (1977).

Yang, H. X. és Neff, N. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **187,** 365 (1973).

Zeller, A. A. és Barsky, J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **81,** 459 (1952).