

A MITOKONDRIÁLIS MONOAMINOOXIDÁZ KÉT FŐ TÍPUSA (MAO-A ÉS MAO-B) ÉS SZELEKTÍV GÁTLÓIK

KNOLL JÓZSEF, az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1977. IV. 18.

Már 100 éves a Schmiedeberg 1877-es tanulmányában leírt felfedezés (Schmiedeberg, 1877), hogy a monoaminok a szervezetben dezaminálódnak. Ő ismerte fel ugyanis, hogy a kutyáknak orálisan adott benzilmin benzoilglicinként (hippursav) választódik ki. 1881-ben szabad benzoésav jelenlétét is kimutatta a vizeletben (Schmiedeberg 1881). Schmiedeberg felfedezésének helytállóságát Minkowsky (Minkowsky 1883) megerősítette, sőt *in vitro* is bizonyította, kimutatva, hogy patkányszövetdarabok a benzilamin benzoésavvá alakulását katalizálják (Minkowsky 1883). Ewins és Laidlaw igazolták elsőként, 1910, ill. 1913-ban, hogy a tiramin, egy endogén fenilalkilamin (Ewins és Laidlaw 1910), és a triptamin, egy endogén indolalkilamin (Ewins és Laidlaw 1913) oxidatív dezaminálódnak a májban. Ugyanezt demonstrálta fenil-etilaminra vonatkozóan Guggenheim és Löffler 1916-ban (Guggenheim és mtsai 1916).

Az ilyen típusú átalakulások katalízisének specifikus enzimjét Mary Hare fedezte fel, aki 1928-ban leírta a „tiraminoxidáz”-t, egy a májban levő, cianiddal nem gátolható új enzimrendszer jelenlétét (Hare 1928). Blaschko és mtsai 1937-ben írt, az adrenalin inaktiválásáról szóló fontos munkájukkal (Blaschko és mtsai 1937) előmozdították annak a koncepciónak fejlődését, hogy olyan enzimrendszer működik, amely sok amin analóg reakcióját katalizálja (Blaschko 1952). 1938-ban Zeller monoaminoxidáznak nevezte el azt az enzimesoportot, mely a monoaminok oxidatív dezaminálásáért felelős (Zeller 1938).

A MAO lokalizációja és élettani funkciói

A MAO, mely különböző szervekben, szövetekben (neuronok, glia, máj, vese, szív, bél, tüdő, nyálmirigy, ivarmirigyek, simaizmok stb.) megtalálható, a mitokondriális külső membránhoz kötött (Schnaitman és mtsai 1967) és fontos szerepet játszik az exogén és endogén aminok inaktiválásában. A táplálékokban levő vérnyomásfokozó aminokat a bélszövet MAO inaktiválja, a véredényben levő MAO megvédi a szerveket a vérpályában keringő aminok toxikus hatásaitól, a szövetekben levők pedig részt vesznek azon mono-

aminok intracelluláris koncentráció-szabályozásában, amelyek az enzim szubsztrátjai (pl. feniletilamin, feniletanolamin, tiramin, noradrenalin, dopamin, oktopamin, szerotonin, triptamin, N-metilhisztamin stb.).

Az emlős vérplazmában található nem-mitochondriális MAO-k, mint a sperminoxidáz és a benzilaminoxidáz, funkcionális jelentősége még homályos: a kötőszöveti aminoxidázok a rugalmas és kollagén rostok keresztkötéseinek kialakulásában játszanak szerepet (Blaschko 1972).

Sok kísérleti adat bizonyítja azt az elképzelést, hogy a mitochondriális MAO élettani szerepet játszik a transzmitterek (noradrenalin, dopamin, szerotonin) biológiai inkativálásában. A szinaptoszómák magas MAO aktivitással rendelkeznek (De Lores Arnaiz és De Robertis 1962) és az enzim aktivitása lecsökken a különböző szervek denerválása után (Snyder és mtsai 1965, Klingman 1966, Goridis és Neff 1971). A MAO gátlása a noradrenalin, dopamin és szerotonin agyi szintjét egy új megnövekedett egyensúlyi állapotra hozza (Brodie és mtsai 1956, Spector és mtsai 1957) és a reszerpinnel kiürített biogén-amin raktárak újratöltődését segíti elő.

Nem-szelektív MAO-gátlók

1951-ben a tuberkulózis kezelésére sikerrel vezették be az izonikotinsav-hidrazidot és izopropil származékát, az iproniazidot (Fox 1952). Az izoniaziddal ellentétben az iproniazid néhány betegen nem kívánatos nyugtalanságot váltott ki. 1952-ben Zeller és munkatársai kimutatták, hogy az iproniazid a MAO-t in vitro (Zeller és mtsai 1952) és in vivo (Zeller és Barsky 1952) gátolja, míg az izoniazid hatástalan. 1956-ban Crane az iproniazid „pszichiátriai mellékhatásait” analizálva arra a feltételezésre jutott, hogy az kedvező hatású lehet a depresszió kezelésében (Crane 1956). A vegyületet 1957-ben Kline „pszichostimuláns”-ként vezette be (Kline 1958). Sok hidrazid (izokarboxazid, nialamid, fenelzin stb.) és nem-hidrazid (tranilcipromin, pargilin stb.) MAO-bénítót munkáltak ki és vezettek be a terápiába (Zirkle és Kaiser 1964, Biel és mtsai 1964). Sajtok és egyéb tiraminban és/vagy más preszszoraminnban (feniletilamin, triptamin, dioxifenilalanin) gazdag élelmiszerek fogyasztása azonban olyan súlyos, néha végzetes hipertenzív krízist váltott ki a nem-szelektív MAO-bénítőkkel kezelt betegeken (Blackwell és mtsai 1967), hogy az erősen korlátozta felhasználásukat.

Szelektív MAO-gátlók. A mitochondriális MAO két fő típusának felfedezése

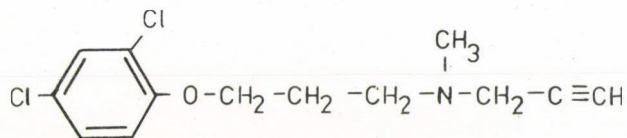
Több szerző reverzibilis gátlókkal (pl. harmala alkaloidok) dolgozva megfigyelte, hogy egy MAO-gátló néhány amin oxidációját erősebben gátolhatja, mint a többiét. A kutatásoknak erről a fázisáról jó összefoglalást ad Fuller (1972). A reverzibilis szubsztrát-specifikus gátlók közé tartozik egy

magyar kutatók által kimunkált vegyület, az AB-15 (Husztai és mtsai, 1969, Husztai, 1972).

A mitokondriális MAO két fő típusának létezéséről alkotott mai nézeteink kialakulásához azonban két nagyon hatásos és irreverzibilis MAO-gátló, a deprenil és klorgilin felfedezése vezetett el.

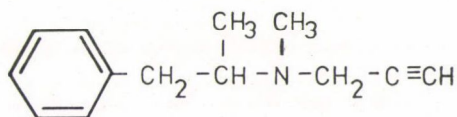
1964-ben Knoll és munkatársai írták le a deprenilt (fenilpropil-N-metilpropinilamin, E-250, deprenalin), mint új spektrumú MAO-gátlót. A farmakológiai és biokémiai hatások részletes analízise (Knoll és mtsai 1965, 1968, Magyar és mtsai 1967, Knoll és Magyar 1972, Knoll 1976) alapján kimutatták, hogy (-)deprenil (Jumex) igen szelektív gátlója egy speciális típusú MAO-nak, melynek szubsztrátjai a benzilamin és metajodobenzilamin (Knoll és Magyar 1972), valamint a feniletilamin (Yang és Neff 1973).

Másfelől 1968-ban Johnston leírta a klorgilint (2-4-diklorofenoxipropil-N-metilpropinilamin, MB 9302, clorgyline), melynek kémiai szerkezete hasonló a depreniléhez. Ez a vegyület olyan MAO típus szelektív gátlójának bizonyult, mely a szerotonint dezaminálja. Klorgilinról írt dolgozatában Johnston vezette be a MAO-A és MAO-B elnevezést. Jelenleg ez az elnevezés általánosan elfogadott. A MAO-A-t a klorgilin, a MAO-B-t pedig a (-)deprenil gátolja szelektíven. Ezt a két vegyületet (szerkezetük az 1. ábrán látható) széles kör-



Klorgilin (Johnston, 1968)

a MAO-A szelektív bénítója



Deprenil (Knoll és mtsai, 1964)

a MAO-B szelektív bénítója

1. ábra. A szelektív MAO gátlók kémiai szerkezete

ben alkalmazzák élettani, farmakológiai és biokémiai tanulmányokban, melyekben a MAO két típusát elemzik (Squires 1972, Christmas és mtsai 1972, Neff és mtsai 1973, Yang és Neff 1974, Green és Youdim 1975, Braestrup és mtsai 1975, Bakhle és Youdim 1976, Braestrup és Randrup 1976, Dembiec és

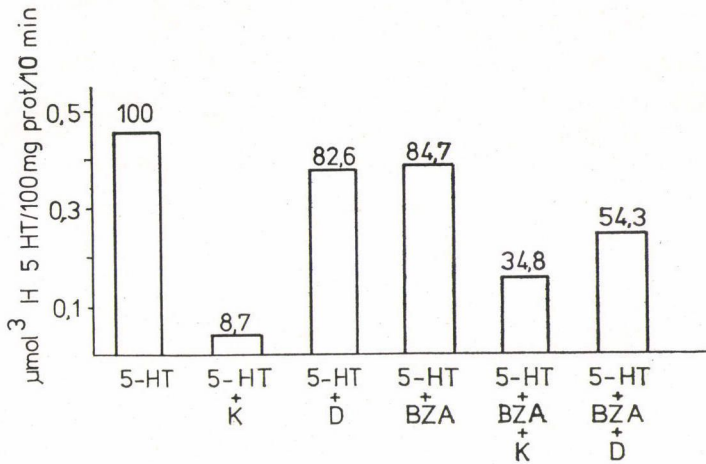
mtsai 1976, Green és Youdim 1976, Maitre 1976, Maitre és mtsai 1976, Neff és Fuentes 1976, Oreland 1976, Sharman 1976 stb.).

1968-ban, tehát Johnstonnal egyidőben, Fuller is leírt egy irreverzibilis szelektív MAO-A gátlót, az o-klorofenoxietil-N-ciklopropilamint, Lilly 51641 (Fuller 1968). A harmin szelektív, reverzibilis MAO-A gátlónak bizonyult (lásd Squires 1972). Az aromás gyűrű és az oldallánc közötti oxigén híd, valamint az orto helyzetben levő klóratom közös a klorgilinben és a Lilly 51641-ben. Ezek a szerkezeti tulajdonságok alapvetőnek tűnnek a MAO-A gátlók szelektivitásának meghatározásában. A MAO-B máig egyetlen nagyon hatásos és szelektív gátlója a (=)deprenil (Jumex). Pargilin, mely szerkezetileg hasonló a deprenilhez, sokkal kevésbé szelektív a MAO-B gátlásban, mint a deprenil.

A MAO-A és MAO-B közötti különbségek biokémiai alapja ma még homályos. Több biokémiai tanulmányban írtak a MAO heterogenitásáról (lásd Youdim 1973). Úgy gondolták, hogy az enzim vízdoldékony formájának preparálása során alkalmazott eljárások befolyásolják az enzim tulajdonságait és mutatják azt heterogénnek (Tipton 1975). Felvetődött, hogy a MAO kettősége egyetlen enzim két állapotformája (Severina 1973). Tipton és mtsai (1976) úgy vélték, hogy a patkány májmitokondrium külső membránjának kezelése kaotrop ágenssel enyhe kezelés esetén meghagyja a két típusú enzimet, míg drasztikusabb kezelés az A és B forma eltűnését okozza az aktivitás elvesztése nélkül. Szerintük a kaotrop anyag az enzimből lipideket szabadít fel és az A enzim B formává alakul át. Ekstedt és Oreland (1975) hasonló kísérleteket végeztek lipid-mentesített mitokondrium membránokkal, és arra a következtetésre jutottak, hogy az extrakciós folyamat alatt nem az A forma alakul át B-vé, hanem az A forma szenzitívebb, mint a B és könnyebben inaktiválódik.

A MAO-A és MAO-B kimutatása klorgilin és deprenil segítségével mitokondriális preparátumokban és in vivo. A MAO-A szerotonin-oxidáz és a MAO-B fenil-etilamin-oxidáz jellegéről alkotott hipotézis

A 2. és 3. ábra mutatja, hogy mind patkánymáj, mind patkányagy mitokondriális preparátumaiban megtalálható egy MAO típus (A forma), mely dezaminálja a szerotonint és melyet a klorgilin gátol. A (-)deprenil gátló hatása elhanyagolható. A benzilamin ennek az enzimnek reverzibilis, nem-kompetitív gátlója, és bizonyos mértékig megvédi a MAO-A-t a klorgilin irreverzibilis gátló hatása ellen (Knoll 1976). A 4. és 5. ábra a MAO-B jelenlétét mutatja patkánymáj és agy mitokondriális preparátumaiban. A benzilamint az enzim specifikus szubsztrátumaként használtuk. (-)Deprenil gátolja a MAO-B-t, míg klorgilin hatástalan. A szerotonin nem-kompetitív reverzibilis gátlója az enzimnek, de nem képes megvédeni a MAO-B-t a (-)deprenil gátló hatásával szemben (Knoll 1976).



2. ábra. ³H-szerotonin oxidációja patkány máj mitokondriális MAO-val ¹⁴C-benzilamin és szelektív MAO bénítók jelenlétében

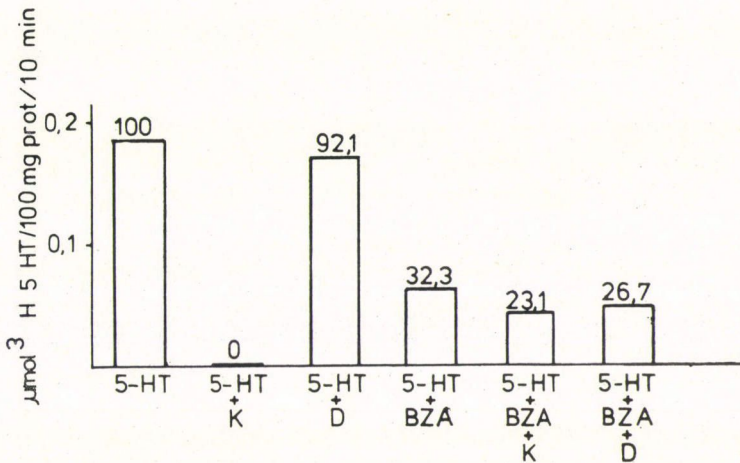
5HT = ³H-szerotonin, 2,5 mM

BZA = ¹⁴C-benzilamin, 2,5 mM

D = (-) deprenil, 10⁻⁵ M

K = klorgilin, 10⁻⁵ M

Módszer: Radiometriás meghatározás kettős jelölés technikával



3. ábra. ³H-szerotonin oxidációja patkány agy mitokondriális MAO-val ¹⁴C-benzilamin és szelektív MAO bénítók jelenlétében

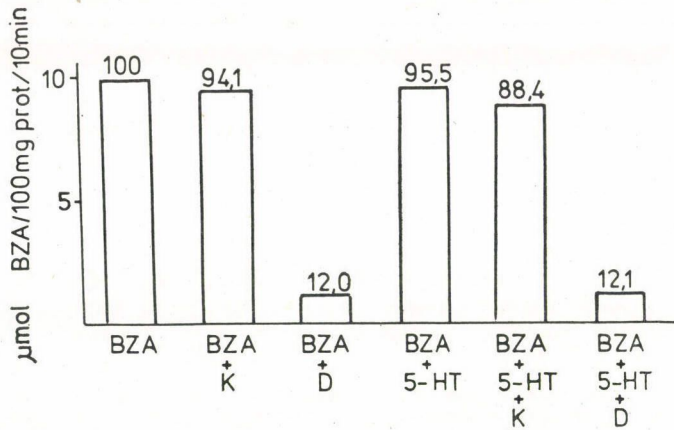
5HT = ³H-szerotonin, 2,5 mM

BZA = ¹⁴C-benzilamin, 2,5 mM

D = (-) deprenil, 10⁻⁵ M

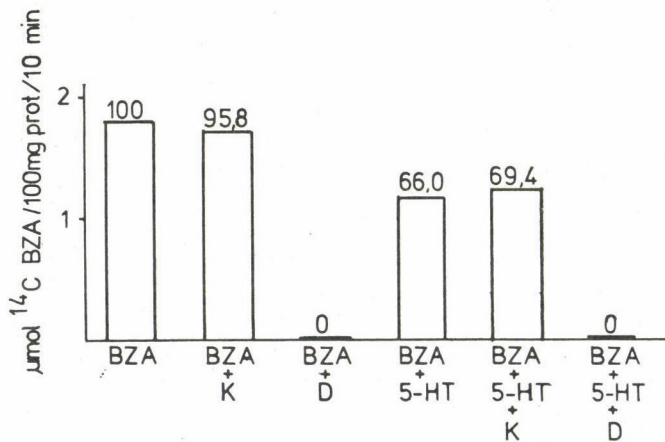
K = klorgilin, 10⁻⁵ M

Módszer: Radiometriás meghatározás kettős jelölés technikával



4. ábra. ^{14}C -benzilamin oxidációja patkány máj mitokondriális MAO-val ^3H -szerotonin és szelektív MAO bénítók jelenlétében
 5HT = ^3H -szerotonin, 2,5 mM
 BZA = ^{14}C -benzilamin, 2,5 mM
 D = (-) deprenil, 10^{-5} M
 K = klorgilin, 10^{-5} M

Módszer: Radiometriás meghatározás kettős jelölés technikával



5. ábra. ^{14}C -benzilamin oxidációja patkány agy mitokondriális MAO-val ^3H -szerotonin és szelektív MAO bénítók jelenlétében
 5HT = ^3H -szerotonin, 2,5 mM
 BZA = ^{14}C -benzilamin, 2,5 mM
 D = (-) deprenil, 10^{-5} M
 K = klorgilin, 10^{-5} M

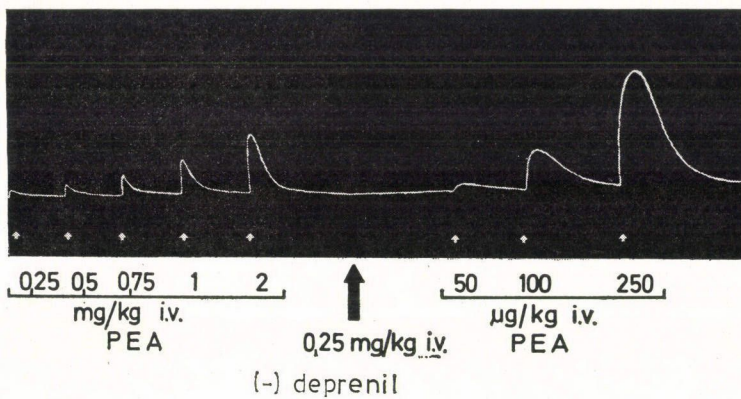
Módszer: Radiometriás meghatározás kettős jelöléstechnikával

MAO-A és MAO-B jelenlétét a macska májában egy speciális technikával demonstráltuk *in vivo* (Knoll 1976). A MAO-A-hoz legnagyobb affinitással rendelkező endogén szubsztátum a szerotonin, a MAO-B esetében az optimális szubsztátát a feniletilamin. A macska pislogóhártyadózistól függő kontrakcióval reagál mind a szerotonin, mind a feniletilamin intravénás beadására. Szerotonin esetében 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ az a legkisebb dózis, amely általában kontrakciót vált ki a pislogóhártyán, és ez a dózis 150–200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a feniletilamin esetében. Ugyanezeknek az aminoknak sokkal alacsonyabb dózisa is aktívak, ha a májat kizárjuk a keringésből (Knoll 1976). Ez bizonyítja, hogy a MAO mind a két amint metabolizálja a májban. A szerotonin és feniletilamin hatásának ugyanilyen potenciálása mutatható ki olyan macskákban, melyeket MAO gátlókkal kezeltünk. A 6. ábra a feniletilamin hatássóságában bekövetkezett drámai változást mutatja 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (-)deprenilrel kezelt macskán. A feniletilamin azon mennyisége, mely küszöbdózis volt a (-)deprenil kezelés előtt, a MAO bénítása után a pislogó hártya erős és tartós kontrakcióját váltotta ki. A 7. ábra mutatja, hogy feniletilamin hatásában beállott változás a MAO-B gátlásának következménye, mivel a klorgilin még nagy adagban is (5 mg/kg, *i.v.*) csak nagyon gyengén befolyásolta a feniletilamin hatását. A 8. ábra másfelől azt mutatja, hogy a MAO-A gátlása klorgilinnel jelentősen potenciálja a szerotonin hatását.

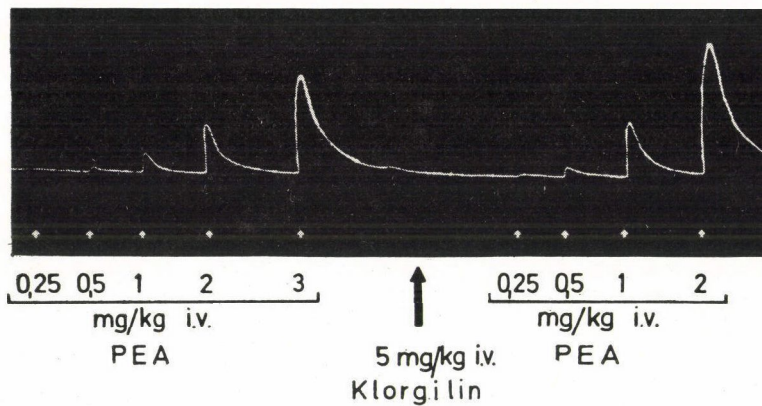
Ezek a kísérletek arra vallanak, hogy a MAO-A szerotonin-oxidázként, a MAO-B pedig feniletilamin-oxidázként viselkedik, azaz a két enzim differenciálja az 5-hidroxiindol gyűrűt a benzolgyűrűtől. Ez a következtetés összhangban van a különböző szubsztátumoknak ezekhez az enzimekhez való affinitásával. A többi indolaminnak és fenilalkilaminnak sokkal alacsonyabb az affinitása, a MAO-A-hoz, illetve a MAO-B-hez, és közülük több (pl. tiramin, katekolaminok) mind a két enzimnek szubsztátuma.

A 9. és 10. ábra a szubsztátumok és a reverzibilis gátlók szerotonin-oxidázhoz (MAO-A), illetve feniletilamin-oxidázhoz (MAO-B) történő kötődésének modelljei.

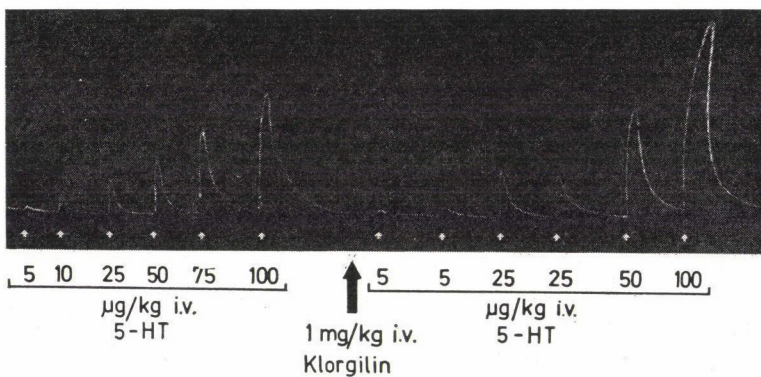
A MAO-gátlók aktivitását determináló szerkezeti követelmények megértéséhez megvizsgáltuk a szerkezet-hatás közötti összefüggést a feniletilamin-oxidáz (MAO-B) szelektív gátlói esetében. A 10. ábrán bemutatott modell szerint a feniletilamin ennek az enzimnek specifikus szubsztátuma, melynek kötését az aromás gyűrű, az aromás gyűrű és a nitrogén közötti alkil-lánc optimális hossza és szerkezete, valamint a nitrogén kötődése határozza meg. Ezek a sajátosságok mind szükségesek ahhoz, hogy a szubsztátát kötődjön az enzimhez és a kötődés eredményeként a vegyület az enzim felületén dezaminálódjon. Abban az esetben, ha a feniletilaminban két szén helyett csak egy szén köti az aromás gyűrűt a nitrogénhez (mint a benzilamin esetében) a szubsztátát affinitása erősen lecsökken. Sertésagy mitokondriummal dolgozva a K_m -et Williams (1974) 1 μM -nak találta feniletilamin és 625 μM -nak benzil-



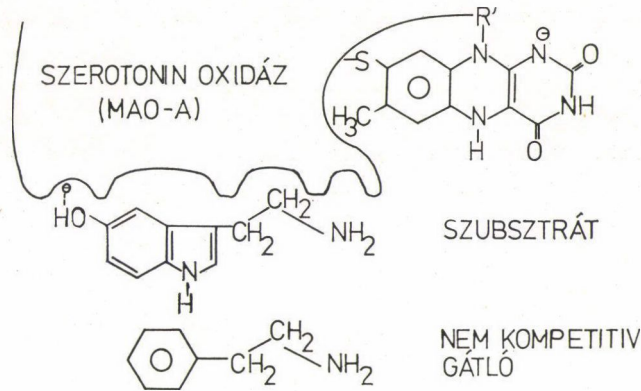
6. ábra. Feniletilaminnal (PEA) kiváltott macska pislogóhártya kontrakciók dózis függése (-) deprenil kezelés előtt és után



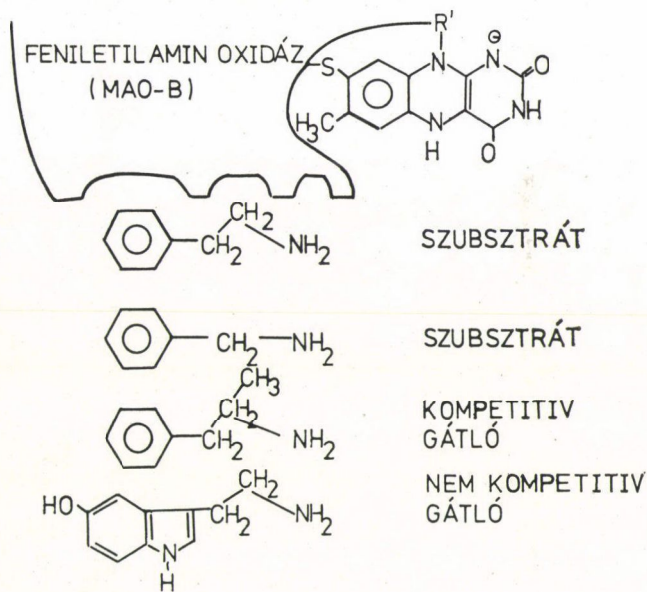
7. ábra. Feniletilaminnal (PEA) kiváltott macska pislogóhártya kontrakciók dózis függése klorgilin kezelés előtt és után



8. ábra. Szerotoninnal kiváltott macska pislogóhártya kontrakciók dózis függése klorgilin kezelés előtt és után



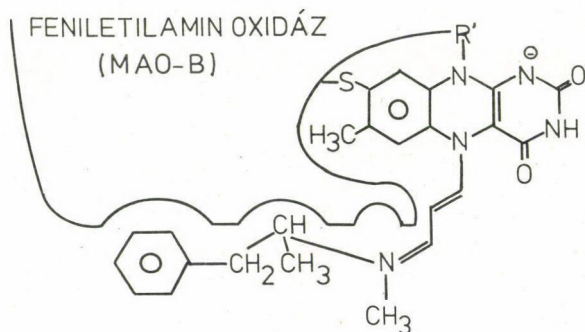
9. ábra. A szerotonin-oxidáz (MAO-A) kötőhelyeinek modellje



10. ábra. A feniletilamin-oxidáz (MAO-B) kötőhelyeinek modellje

amin esetében. Hasonló különbségeket találtunk a két szubsztátum patkány-máj és agy mitokondriális MAO-hoz mutatott affinitásában. A lánc optimális szerkezetének (CH₂-CH₂) további bizonyítéka az amfetaminnak mint szubsztátumnak teljes hatástalansága. Yasanobu és Oi (1972) megfigyeléseivel megegyezően azt találtuk, hogy amfetamin a feniletilamin-oxidáz kompetitív gátlója. A tény, hogy a szerotonin ennek az enzimnek nem kompetitív gátlója (Knoll 1976), azt mutatja, hogy az indol gyűrű aromás természete affinitást még biztosít a feniletilaminoxidázhoz, de bontani már nem tudja az enzim ezt a monoamint.

Modellünk szerint a nitrogén kötési helye az enzim kovalensen kötött flavin-csoportja közvetlen közelében van. Ez a feltevés a (-)deprenilben levő enzim-ölő csoport posszibilis hatásmechanizmusán alapul. Úgy gondoljuk, hogy a (-)deprenilben levő propinil-csoport irreverzibilis módon reagál a kovalensen kötött flavinnal oly módon, miként Singer csoportja az N,N-dimentilpropinilaminra vonatkozóan kimutatta (Maycock és mtsai 1976). Ezt a munkahipotézist a 11. ábra szemlélteti.



11. ábra. Az (-) deprenil kötődésének modellje a feniletilamin-oxidázhoz (MAO-B)

A deprenilből kiindulva egy sor új vegyületet szintetizáltunk, abból a célból, hogy ellenőrizzük a 9. és 10. ábrán bemutatott modellek értékét. Ezekben a kísérletekben tiramint használtunk, mely a MAO-A-nak és a MAO-B-nek közös szubsztrátuma. Az alapvető szerkezeti követelmények, melyek meghatározzák a MAO-A és B gátlóinak aktivitását, úgy tűnik, megegyeznek a vázolt modellel. Az 1. táblázat az aromás gyűrű jelentőségét bizonyítja a kötődésben. Ennek megfelelően a (-)deprenil furán-gyűrűs analógja is hatékony, sőt még valamivel hatékonyabb, mint az anya-vegyület. Másrészt, bármely típusú aromás gyűrű telítése gyakorlatilag megszünteti a vegyületek kötődését az enzimhez. A 2. táblázat az aromás gyűrű és a nitrogén közötti lánc hosszának és szerkezetének az affinitásra kifejtett hatását mutatja. E táblázat eredményei is összhangban állnak a javasolt modellel

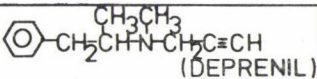
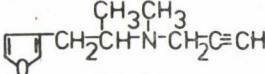
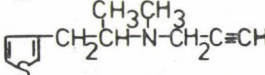
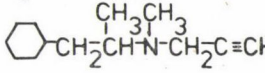
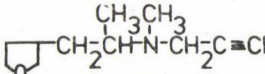
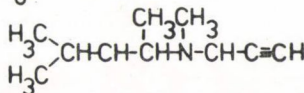
A szelektív MAO-gátlók terápiás aspektusai

Mióta először kimutatták az ipraniazid hatékonyságát depresszióban (Kline 1958), és megfigyelték, hogy gyakori mellékhatásként ortosztatikus hipotóniát okoz (Goldberg 1964), a MAO-gátlók központi idegrendszerre és keringésre kifejtett hatásait próbálták a terápiában kihasználni.

Mivel a MAO-gátlóknak bonyolult és többértű hatásuk van a biogén aminok anyagcseréjére (Knoll és Magyar 1972), néha nehéz egy MAO-gátló valamely megfigyelt farmakológiai hatása és a MAO-ra gyakorolt specifikus

1. táblázat

AZ AROMÁS GYŰRŰ SZEREPE, FENILPROPIL-AMINOK MAO GÁTLO HATÁSÁBAN

	PATKÁNY MAO ⁺ ID ₅₀ (M)	RELATIV HATÉKONY- SÁG
 (DEPRENIL)	10 ⁻⁶	1,00
	7,5 · 10 ⁻⁷	1,33
	5 · 10 ⁻⁶	0,20
	10 ⁻⁴	0,01
	5 · 10 ⁻⁵	0,02
	5 · 10 ⁻⁵	0,02

+RADIOMETRIÁS MEGHATÁROZÁS
[¹⁴C]TIRAMIN SZUBSZTRÁTTAL

Az aromás gyűrű szerepe az (-) deprenil MAO-gátló hatásában

gátlás közötti oki összefüggés bizonyítása. Gyakran olyan nagy mennyiséget adnak be, mely gátolhatja különböző aminok felvételét, és katekolaminokat szabadíthat fel. A MAO-gátlók túl nagy dózisban még a biogén-amin receptorokat is gátolhatják. Nemrégén kimutattam, hogy a klorgilin, a szerotonin oxidáz (MAO-A) szelektív gátlója, blokkolja tengerimalac ileumon a szerotonin receptorokat, míg (-)deprenil, a feniletilaminoxidáz (MAO-B) gátlója hatástalan (Knoll 1976). Másrészt (-)deprenil nagy dózisban (25 mg/kg, s.c.) gátolja az apomorfinnal (2,5 mg/kg) kiváltható sztereotip viselkedést patkányon, azaz az apomorfin stimuláns hatását a dopamin receptorokra (Decsi L., nem közölt eredmények).

Egy farmakológiai hatás akkor hozható összefüggésbe MAO-gátlással, ha ezt a hatást szerkezetileg különböző MAO-gátlókkal létre lehet hozni, és időbeli lefolyása megegyezik a MAO-gátlással.

Állatkísérletekben hatalmas mennyiségű adat halmozódott fel, mely azt mutatja, hogy katekolaminok, szerotonin és egyéb endogén aminok (pl. triptamin, feniletilamin, oktopamin, tiramin, feniletanolamin, N-metilhiszta-

2. táblázat

AZ AROMÁS GYŰRŰ ÉS NITROGÉN KÖZÖTTI LÁNCHOSSZ
SZEREPE FENILPROPINILAMINOK MAO GÁTLO HATÁSÁBAN

$\text{R}-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$		PATKÁNYMÁJ MAO ⁺ ID ₅₀ (M)	HATÉKONYSÁG
SZUBSTITÚCIÓ AZ α-ILL. β-SZÉNEN		10 ⁻⁶	1.00
		10 ⁻⁶	1.00
		2.5 · 10 ⁻⁶	0.40
		10 ⁻⁶	1.00
SZUBSTITÚCIÓ AZ α-ILL. β-SZÉNEN		10 ⁻⁶	1.00
		2.5 · 10 ⁻⁶	0.40
		5 · 10 ⁻⁴	0.002
		5 · 10 ⁻⁵	0.02
		75 · 10 ⁻⁵	0.13

+ RADIOMETRIÁS MEGHATÁROZÁS
[¹⁴C]TIRAMIN SZUBSZTRÁTTAL

A lánchossz, valamint az α, ill. β-szén szubsztitúciójának szerepe az (–) deprenil MAO-gátló hatásában

min) szintje megnövekszik az agyban és más szövetekben a MAO-gátlók hatására. Ma általánosan elfogadott nézet, hogy a MAO-bénítók antidepresszív hatása a megnövekedett katekolaminerg tónusnak tudható be. A MAO-bénítók hipertenzív hatásában szerepet játszó legfontosabb tényezők az adrenalin, szerotonin és noradrenalin emelkedése az agyban, valamint az oktopaminé („hamis transzmitter”) a noradrenerg neuronokban.

Mivel a szerotonin és a katekolaminok szabályozzák az elektrosokk és metrazol görcsküszöböt, ezeknek az aminoknak kiűrtői (reszperin, tetrabenzazin) facilitálják mind a két típusú görcsöt, miként ezt először Chen és munkatársai demonstrálták reszperinnel 1954-ben. A MAO-gátlók ezeket a görcsöket egyaránt antagonizálják kezeletlen és reszperinnel kezelt patkányokban (Prockop és mtsai 1959), sőt egerek audiogén görcseit is gátolják (Plotnikoff és mtsai 1963).

A MAO-gátlók potenciálják azon vegyületek hatását, melyek a monoaminok felvételét gátolják. Leírták az imipraminnal (Luby és Dominoz 1961, Brachfeld és mtsai 1963) és petidinnel (Shee 1960) való veszélyes inkompatibilitást emberben. A MAO-gátlók erősen potenciálják a triptamin (Tedeschi és mtsai 1959) és hallucinogén indolaminok hatását, pl. dimetiltriptamin (Szára 1956), dietiltriptamin (Szára 1960), 5-metoxi-N-metiltriptamin (Taborsky és McIsaac 1964), bufotenin (Gessner és mtsai 1960) stb. Néhány feniletilamin származékot, melyeket schizofreniás vizeletében identifikáltak (3,4-dimetoxifeniletilamin és parametoxifeniletilamin) a MAO gyorsan metabolizál (Shulgin és mtsai 1966) és hatásukat a központi idegrendszerre csak a MAO-gátlók beadása után lehet kimutatni (Hallasmøller és mtsai 1973). A MAO-gátlók erősen potenciálják a feniletilamin és feniletanolamin viselkedési hatásait is (Sabelli és mtsai 1975).

A presszor aminok hatásának erős fokozódása a MAO-inhibitorokkal kezelve nagy gyakorlati jelentőségű. Interakciójuk a közvetlen és közvetett módon ható szimpatomimetikumokkal és élelmiszerek presszor aminjaival végzetes hipertenzív krízisekhez vezetnek, melyek aláásták a MAO-gátlókba vetett bizalmat, és az elmúlt 20 év alatt a legtöbb országban nagy fluktuáció volt észlelhető a MAO-gátlók bevezetése, illetve visszavonása körül.

A tiramin vérnyomásemelő hatásának fokozása, úgy tűnik, nagyon fontos szerepet játszik olyan élelmiszerek fogyasztása után jelentkező veszélyes hipertenzív reakciókban, melyek nagy mennyiségben tartalmaznak szabad tiramint, pl. különböző sajtok, élesztős termékek, babok, chianti borok, sózott hering, csirkemáj stb. Ma már tudjuk, hogy a „sajt-effektus”, melyet 1963-ban Blackwell írt le először, elsősorban az intesztinális MAO gátlásának a következménye. A tiraminnak közvetlen noradrenalin felszabadító hatása is növekszik. Mi régebben kimutattuk (Knoll és mtsai 1968, 1972), hogy az összes ismert MAO-gátlóval ellentétben, melyek erősen növelik a tiraminnak a vérnyomásra és izolált szervekre gyakorolt hatását, a deprenil antagonizálja ezeket a hatásokat. A terápiában ma alkalmazott nem-szelektív MAO-gátlókkal ellentétben, melyek növelik a (³H)noradrenalin kiáramlását a patkánymáj mikroszomális frakciójából a (-)deprenil gátolja azt (Knoll és mtsai 1972, Magyar és mtsai 1973). Klorgilin, a szelektív A-gátló, növeli a noradrenalin felszabadulást (Knoll 1976, Magyar és mtsai 1973). Érdekes módon a pargilin is, melyet valamelyest szelektív MAO-B-gátlóként tartanak számon, potenciálja a tiramin hatását és a noradrenalin kiáramlását fokozza (Knoll és mtsai 1972, Magyar és mtsai 1973).

Magyar és mtsai kimutatták, hogy a (-)deprenil az intesztinális MAO gyenge gátlója patkányban (Magyar és mtsai 1973). Squires azzal bizonyította, hogy a MAO-A a különböző fajok beleiben levő fő enzim, hogy a (-)deprenilt az intesztinális MAO gyenge gátlójának találta, míg a klorgilin nagyon hatékonyan bizonyult (Squires 1972). Ez azt jelenti, hogy a gát, mely megakadá-

lyozza a táplálékban levő tiraminnak a keringésbe való bekerülését (-)deprenillel kezelt állatokban, gyakorlatilag ép, míg klorgilinnel kezeltéken semlegesítve van. Az a következtetés, hogy a MAO-A az emberi belekben levő fő enzim (Squires 1972) megegyezik Varga és Tringer (1967), ill. Tringer és mtsai (1971) korábbi megfigyeléseivel, akik klinikai vizsgálatok során soha sem figyelték meg hipertenzív reakciók megjelenését, amikor racem vagy (-)deprenilt használtak depresszió-ellenes szerként. Birkmayer és munkatársai (1977) sem említik ezt a típusú mellékhatást. Ők antiparkinson szerként adták be két éven keresztül a (-)deprenilt. Néhány deprenillel kezelt önként vállalkozón Varga megpróbálta előidézni a „sajtreakciót” nagy mennyiségű tiraminban gazdag sajt etetésével, de a vérnyomásban jelentős változás nem volt kimutatható. Mindezek az adatok azt a nézetet támasztják alá, hogy a MAO-gátlók okozta akut hipertenzív reakció a MAO-A gátlásával van összefüggésben, így a szelektív MAO-B-gátlók biztonságosabbak, mint a MAO-A-blokkolók.

Kizárólag a MAO-A gátlásától függ a szerotonin agyi szintjének emelkedése. Az agyban levő magasabb szerotonin szint elnyomja a raphe rendszert és a szerotonin neuronok spontán aktivitását (Aghajanian és mtsai 1970), valamint a paradox alvást is gátolja. Úgy tűnik, hogy a megnövekedett szerotonin szint szerepet játszik a MAO-bénítók okozta ovuláció gátlásban is (Alleva és mtsai 1966).

A MAO-gátlók antidepresszív hatását elsősorban a katekolaminerg tónus fokozódásával hozzák összefüggésbe. A noradrenalin a MAO-A oxidálja (Tipton és mtsai 1976). Dopamint mindkét MAO típus szubsztrátumaként írták le (Neff és Yang 1974). Patkányagyban ennek az aminnak sokkal nagyobb az affinitása a MAO-A-hoz (Maitre és mtsai 1976, Sharman 1976, Braestrup és mtsai 1975). Braestrup és munkatársai a három fő katekolamin metabolitot: a homovanillinsavat (HVA), dihidroxi-fenilecetsavat (DOPAC) és 3-metoxi-4-hidroxifenilglikolt (MOPEG) mérték patkányagyban, és összehasonlították a klorgilin és a (-)deprenil hatását a metabolitok mennyiségére. Azt tapasztalták, hogy a klorgilin ($ED_{50} = 0,2$ mg/kg) sokkal hatékonyabb volt a noradrenalin és dopamin metabolizmusának gátlásában, mint a (-)deprenil ($ED_{50} = 15$ mg/kg). Ez azt mutatja, hogy ezeket az aminokat főként a MAO-A metabolizálja az egész agyban. Ezek a számok összhangban állnak azzal a konklúzióval, hogy a katekolaminok jobb szubsztrátumai a MAO-A-nak, mint a MAO-B-nek, de az eredmény nem jelenti szükségképpen azt, hogy a patkányagyban mindenütt a MAO-A az adrenerg neuron enzime. A szinapszomális MAO az agyi szövetben levő teljes MAO-aktivitásnak csak egy kis hányada (kevesebb, mint 5 %).

Emberben a (-)deprenil, noha szelektív MAO-B-gátló, igen jó hatásúnak bizonyult Parkinson-kórban. Birkmayer és munkatársai kimutatták, hogy a (-)deprenil, melyet L-dopával és perifériás dekarboxiláz gátlóval együtt adtak be, kiváló antiparkinson hatást fejtett ki olyan betegeken, akik néhány éves

L-dopa kezelés után egy 'on-off' fázisba kerültek. A deprenilrel kezeltéken napi kisebb L-dopa adag is elegendő volt (Birkmayer és mtsai, 1977). Birkmayer és munkatársai felvetették, hogy (-)deprenil nemcsak szelektív MAO-B-gátlóként működik, hanem úgy is, mint a dopamin felszabadítója a striátumban. Ezt a feltevésüket Knoll és munkatársai 1965-ös tanulmányára építették, mely a racem deprenilt (akkor E-250 kódnév alatt) bevezette és amelybe kimutatták, hogy a racem deprenil akut „amfetaminszerű” pszichostimuláns hatással is rendelkezik. Az amfetaminról pedig ismeretes, hogy noradrenalin felszabadít fel. Viszont Knoll csoportja később kimutatta, hogy a (+) formával ellentétben a (-)deprenil nem rendelkezik akut pszichostimuláns hatással (Magyar és mtsai 1967) és a racem ill. (-)deprenil sem noradrenalin felszabadító (Knoll és Magyar 1972). Természetesen nem lehet kizárni annak a lehetőségét, hogy a deprenilnek specifikus dopamin-felszabadító hatása van az emberi striátumban, de az állatkísérletekben eddig nem tapasztaltuk ilyen típusú hatás analógiáját.

Egy újabb tanulmányban (Youdim és mtsai 1977 nyomás alatt) felmerült a feniletilamin interferenciája a (-)deprenil parkinsonellenes hatásában. Ezt a lehetőséget Knoll vetette fel először (Knoll 1976), aki egy feniletilamin által modulált katekolaminerg idegvégződés modelljét vázolta fel izolált-szervi kísérletek alapján, azzal a céllal, hogy bemutassa az endogén feniletilamin és noradrenalin vagy dopamin transzmisszió közötti egyik lehetséges intraneurális interakciót (Knoll 1977). Azonban a feniletilamin élettani szerepe a striátumban jelenleg még csak munkahipotézis, még kísérletes bizonyításra vár. A (-)deprenil megfigyelt jótékony hatása a Parkinson-kórban szenvedő betegekben valószínűleg azon az egyszerű tényen alapul, hogy a dopaminerg idegvégződés MAO-B enzimet tartalmaz, melyet a (-)deprenil szelektíven gátol. Ebben a tekintetben nagyon fontos Sandler csoportjának legújabb tanulmánya (Glover és mtsai 1977), melyben kimutatja, hogy a dopamin emberen MAO-B szubsztrátum és az emberi striátumban a MAO aktivitást a (-)deprenil már a klorgilinnél kisebb koncentrációban gátolja. Ezzel kapcsolatosan felmerül egy érdekes új lehetőség, melynek eredményességéről a közeljövő kutatásai fognak majd értékelési lehetőséget nyújtani. Arról van szó, hogy az öregedés folyamán kis mértékben mindig csökken a nigro-striatalis rendszer dopamin tartalma, tehát enyhe mértékben minden embernél lezajlik, amint a korban előre halad, olyan irányú degradáció a mozgás-koordináció központjában, amilyen drámai mértékben zajlik le a Parkinson-kórban. Számos, az öregkorra jellemző progrediáló változás a mozgékonyágban összhangban áll evvel a degradációs folyamattal. Még a jövőnek kell majd eldönteni, hogy amennyiben kis mennyiségű deprenil tartós adagolásával a nigro-striatalis rendszer normális dopamin szintjét fenntartjuk, milyen mértékben járul ez majd hozzá az öregedés egyik degradációs folyamatának elhárításához. Az kétségtelen, hogy a MAO-B enzim szelektív bénításával azt a célt, hogy a dopamin szintet

tartósan fenntartsuk, azaz az előregedéssel járó természetes csökkenést megátoljuk, elérhetjük. A kutatások a probléma analízisére már megindultak.

A szelektív MAO-B-gátlók felhasználása a Parkinson-kórban ígéretes új útnak tűnik a szelektív MAO-B gátlók terápiás alkalmazására. Gyakorlati szempontból nagy előnye a szelektív MAO-B gátlóknak — ahogy ezt már korábban is említettük —, hogy sokkal biztonságosabbak, mint a MAO-A inhibitorai.

Racem és (-)deprenil hatékony depresszió-ellenes szernek bizonyult a klinikai vizsgálatok során, miként ezt Varga és Tringer 1967-ben, ill. Tringer és munkatársai 1971-ben leírták. Mivel a (-)deprenil a MAO-B, egy nagyon specifikus feniletiamin-oxidáz bénítója, (-)deprenil és fenilalanin (a feniletiamin prekursora) kombinációjával végzett klinikai vizsgálatok, a következő okok miatt tűnnek ígéretesnek depresszióban. Elegendő bizonyítékuk van arra, hogy a feniletiamin egyike az agyban található endogén mikro-aminoknak (Fischer és mtsai 1972, Saavedra 1974, Willner és mtsai 1974), mely szerepet játszhat az affektív viselkedésben (Sabelli és Mosnaim 1974). Az az észlelet, hogy a szabad feniletiamin depressziós betegek vizeletében kisebb mennyiségben választódik ki, figyelemre méltóvá teszi azt a hipotézist, hogy a feniletiamin deficit egyike lehet a depressziót kiváltó biokémiai elváltozásoknak (Fischer és mtsai 1968). Ezt a lehetőséget a szelektív feniletiaminoxidáz bénító (-)deprenillel vizsgálat tárgyává lehet tenni.

Összefoglalás

A mitokondriális MAO-nak két fő formája van, az A és B típus. A MAO-A-ra jellemző, hogy az 5-hidroxiindol gyűrűhöz kapcsolódó etilamin oldallánc metabolizálására specializálódott (szerotoninoxidáz), a MAO-B viszont felismeri és metabolizálja a feniletiamint (feniletiaminoxidáz). Sok más amin szerkezeti hasonlóságok miatt, vagy a MAO-B, vagy MAO-A, vagy mindkettő közös szubsztrátuma, de az A enzimhez a szerotonin, a B-enzimhez a feniletiamin mutatja a legnagyobb affinitást.

A szelektív MAO-gátlók, klorgilin és deprenil, alkalmas eszközök a kétféle MAO elemzésére. A klorgilin a MAO-A, a (-)deprenil pedig a MAO-B szelektív gátlója.

A szerkezet-aktivitás közötti összefüggés tanulmányozása alapján úgy véljük, hogy az aromás gyűrű a $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ lánc és a nitrogén kötődése az enzimfelületen nekik preformált helyhez, határozzák meg a szubsztrátumok affinitását az enzimhez, és azt a képességüket, hogy az enzim felszínén metabolizálódjanak. Úgy tűnik, hogy a MAO-A és B az aromás-gyűrű komplementer részében különböznek egymástól. MAO-A esetében az enzimnek ez a része a szerotoninban levő 5-hidroxiindol gyűrű komplikáltabb kötődéséhez adaptá-

lódott, míg a MAO-B a feniletilaminban levő benzol gyűrű kötésére egy egyszerűbb sima felszínt tartalmaz. A két enzim megegyezik a $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ lánc és a nitrogén kötéséhez szükséges komplementer részekben.

A szubsztrátok nitrogénjét kötő helyet mindkét enzim kovalensen kötött flavincsoportjának közvetlen közelében lokalizáljuk. Ez a helyzet a klorgilin és (-)deprenil irreverzibilis gátló hatását megfelelően magyarázza. Mind a két MAO-gátló a nitrogénhez kötődő propinil csoportot tartalmaz és ez a csoport adduktot tud képezni a kovalensen kötött flavinnal.

Amióta felismerték az ipriniazid hatékonyságát depresszióban, és megfigyelték, hogy gyakori mellékhatásként ortosztatisz hipotóniát okoz, a MAO-gátlókat antidepresszív, illetve antihipertenzív vegyületekként próbálják alkalmazni. Jelenleg csak nem szelektív MAO-gátlók vannak forgalomban. Legjelentősebb mellékhatásuk, hogy a táplálékban levő presszor aminokkal interakcióba léphetnek és néha végzetes, akut hipertenzív reakciót válthatnak ki. E mellékhatásuk miatt csak fenntartásokkal és korlátozottan kerülnek alkalmazásra. Mivel a MAO-A az emberi bélben található fő enzim, a nem-szelektív MAO-gátlók éppúgy, mint a szelektív MAO-A-gátlók, kiiktatják az első gátat, mely megakadályozza a tiraminnak a keringésbe való kerülését. (-)Deprenil, mely szelektív MAO-B-gátló, gyakorlatilag változatlanul hagyja az intesztinális MAO-aktivitást. Amellett, a MAO-A-gátlók potenciálják a tiramin hatását, (-)deprenil gátolja azt és MAO-A-gátlók növelik a noradrenalin kiáramlását is a szinaptoszómából, míg (-)deprenil ezt is gátolja. Tehát a szelektív MAO-A-gátlók nem előnyösebbek, mint az eddig ismert nem szelektív vegyületek, a MAO-B szelektív gátlása azonban mellékhatások szempontjából előnyösebbnek ígérkezik.

A szelektív MAO-B-gátlók terápiában való alkalmazásának egyik új útja felhasználásuk a Parkinson-kórban. A kezelés alapját az képezi, hogy emberi striátumban a dopamin MAO-B szubsztrátum és klorgilinnél kisebb koncentrációjú (-)deprenillel gátolható. Parkinson-kórra a striatum dopaminszintjének nagyon erős csökkenése jellemző. A striatum dopamin-tartalma azonban progrediáló jelleggel az öregkorban is csökken. (-)Deprenillel ezt a csökkenést meg lehet akadályozni, így a szelektív MAO-B-bénítők felhasználhatók lehetnek egy olyan öregkori biokémiai változás megelőzésére, melynek szerepet tulajdoníthatunk a Parkinson-kórra emlékeztető öregkori mozgászavarok fellépésében.

A (-)deprenil antidepresszív hatással is rendelkezik. E hatásának további klinikai elemzését az indokolja, hogy a (-)deprenil a feniletilaminoxidáz szelektív bénítója és a feniletilamin egy az agyban fiziológiás szerepet játszó, serkentő hatású mikroamin, melynek mennyiségét a vizeletben depresszióban csökkentnek találták. Amennyiben feniletilamin-deficit a depressziók egy része keletkezésében szerepet játszik, (-)deprenil és fenilalanin (a feniletilamin prekursora) együttes adásának jelentős hatása lehet ilyen betegekben.

IRODALOM

- Aghajanian, G. K., Graham, A. W. és Sheard, M. H.: *Science* **169**, 1100 (1970).
- Alleva, J. J., Overpack, J. G. és Umberger, E. J.: *Life Sci.* **5**, 1557 (1966).
- Bakhle, Y. S. és Youdim, M. B. H.: *Br. J. Pharmacol.* **56**, 125 (1976).
- Biel, J. H., Horita, A. és Drukker, A. E.: in *Psychopharmacological Agents*. (Ed. Gordon, M.) pp. 359–443 Academic Press, N. Y. and London (1964).
- Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M. B. H. és Linauer, W.: *J. Neural Transm.* **36**, 303 (1975).
- Birkmayer, W., Riederer, P., Ambrosi, L. és Youdim, M. B. H.: *Lancet* 439 (1977).
- Blackwell, B.: *Lancet* II. 849 (1963).
- Blackwell, B., Marley, E., Price, J. és Taylor, D.: *Br. J. Psychiatr.* **113**, 349 (1967).
- Blaschko, H., Richter, D. és Schlossmann, H.: *J. Physiol.* **90**, 1 (1937).
- Blaschko, H.: *Pharm. Rev.* **4**, 415 (1952).
- Blaschko, H.: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **5**, 1 (1972).
- Brachfeld, J., Wirtschafter, A. és Wolfe, S.: *J. Am. Med. Assoc.* **186**, 1172 (1963).
- Braestrup, C., Andersen, H. és Randrup, A.: *Eur. J. Pharmacol.* **34**, 181 (1975).
- Braestrup, C. és Randrup, A.: in *Phenylethylamine: Biological Mechanisms and Clinical aspects*. (Ed. A. D. Mosnaim) Inc. N. Y. (1976).
- Brodie, B. B., Pletscher, A. és Shore, P. A.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **116**, 9 (1956).
- Chen, G., Ensor, C. R. és Bohner, B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **86**, 507 (1954).
- Christmas, A. J., Coulson, C. J., Maxwell, D. R. és Riddell, D.: *Br. J. Pharmacol.* **45**, 490 (1972).
- Crane, G. E.: *Am. J. Psychiatr.* **112**, 494 (1956).
- De Lores Arnauz, G. R. és De Robertis, E. D. P.: *J. Neurochem.* **9**, 503 (1962).
- Dembiec, Dorothy, Dana MacNamee és Cohen, G.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **197**, 332 (1976).
- Ekstedt, B. és Orelund, L.: *Biochem. Pharmacol.* **25**, 119 (1975).
- Ewins, A. J. és Laidlaw, P. P.: *J. Physiol.* **41**, 78 (1910).
- Ewins, A. J. és Laidlaw, P. P.: *Biochem. J.* **7**, 18 (1913).
- Fischer, E., Heller, B. és Miro, A. H.: *Arzneimittel—Forsch.* **18**, 1486 (1968).
- Fischer, F., Spatz, H., Heller, B. és Reggiani, H.: *Experientia* **15**, 307 (1972).
- Fox, H. H.: *Science* **116**, 129 (1952).
- Fuller, R. W.: *Biochemical Pharm.* **17**, 2097 (1968).
- Fuller, R. W.: *Adv. Biochem. Psychopharm.* **5**, 339 (1972).
- Gessner, P. K., Khairallah, P. A., McIsaac, W. M. és Page, I. H.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **130**, 126 (1960).
- Glover, V., Sandler, M., Owen, F. és Riley, G. J.: *Nature* **265**, 80 (1977).
- Goldberg, L. I.: *J. Am. Med. Assoc.* **190**, 456 (1964).
- Goridis, C. és Neff, N. H.: *Neuropharmacology* **10**, 557 (1971).
- Green, A. R. és Youdim, M. B. H.: *Br. J. Pharmacol.* **55**, 415 (1975).
- Green, A. R. és Youdim, M. B. H.: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series). Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 231–234 (1976).
- Guggenheim, M. és Löffler, W.: *Biochem. Ztschr.* **72**, 325 (1916).
- Hallasmøller, T., Vizi, E. S. és Knoll, J.: in *Symposium of Pharmacological Agents and Biogenic Amines in the Central Nervous System* (Ed. Knoll, J. and Vizi, E. S.) Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 81–86 (1973).
- Hare, M. L. C.: *Biochem. J.* **22**, 968 (1928).
- Huszt, Zsuzsanna, Fekete, M. és Hajós, A.: *Biochem. Pharmacol.* **18**, 2293 (1969).
- Huszt, Zsuzsanna: *Mol. Pharmacol.* **8**, 385 (1972).
- Jarrott, B.: *J. Neurochem.* **18**, 7 (1971).
- Johnston, J. P.: *Biochem. Pharmacol.* **17**, 1285 (1968).
- Jouvet, M., Vimont, P. és Delorme, F.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* **159**, 1595 (1965).
- Kline, N. S.: *Clin. Exp. Psychopathol.* **19**, 72 (1958).
- Klingman, G. I.: *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1729 (1966).
- Knoll, J., Ecsery, Z., Nievel, J. G. és Knoll, Berta: *MTA V. Oszt. Közl.* **15**, 231 (1964).
- Knoll, J., Ecsery, Z., Kelemen, K., Nievel, J. G. és Knoll, Berta: *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* **155**, 154 (1965).
- Knoll, J., Vizi, E. S. és Somogyi, G.: *Arzneimittel—Forsch.* **18**, 109 (1968).
- Knoll, J. és Magyar, K.: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **5**, 393 (1972).
- Knoll, J.: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (New series) Elsevier. Excerpta Medica. North-Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 135–161 (1976).

- Knoll, J.*: in: *Neuronal concept today* (Ed. Szentágothai, J., Hámori, J., Vizi, E. A.) Akadémiai Kiadó, Budapest (1977) pp. 109–117
- Luby, E. D. és Domino, E. F.*: *J. Am. Med. Assoc.* **177**, 68 (1961).
- Magyar, K., Vizi, E. S., Ecsery, Z. és Knoll, J.*: *Acta Physiol. Hung.* **32**, 377 (1967).
- Magyar, K., Satory Éva és Knoll, J.*: First Congress of the Hungarian Pharmacological Society, Vol. 1. Symp. on Pharmacological Agents and Biogenic Amines in the Nervous System. (Gen. ed.: Knoll, J., ed.: Magyar, K., Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 107–122 (1973).
- Maitre, L.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York, pp. 16–31 (1976).
- Maitre, L., Delini-Stula, A. és Waldmeier, P. C.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 247–270 (1976).
- Maycock, A. L., Abeles, R. H., Salach, J. I. és Singer, T. P.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series). Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 33–47 (1976).
- Minkowski, O.*: *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* **17**, 445 (1883).
- Neff, N. H. és Goridis, C.*: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **5**, 307 (1972).
- Neff, N. H., Yang, H.—Y. T. és Goridis, C.*: in *Frontiers in Catecholamine Research*, Pergamon Press. pp. 133–137 (1973).
- Neff, N. H. és Yang, H. Y. T.*: *Life. Sci.* **14**, 2061 (1974).
- Neff, N. H. és Fuentes, J. A.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 163–179 (1976).
- Oreland, L.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 16–31 (1976).
- Plotnikoff, N., Huang, J. és Havens, P.*: *J. Pharm. Sci.* **52**, 172 (1963).
- Prockop, D. J., Shore, P. A. és Brodie, B. B.*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **80**, 643 (1959).
- Saavedra, J. M.*: *J. Neurochem.* **22**, 211 (1974).
- Sabelli, H. C. és Mosnaim, A. D.*: *Am. J. Psychiat.* **131**, 695 (1974).
- Sabelli, H. C., Vazquez, A. J. és Flavin, D.*: *Psychopharmakologia* **42**, 117 (1975).
- Schmiedeberg, O.*: *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* **8**, 1 (1877).
- Schmiedeberg, O.*: *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* **14**, 379 (1881).
- Schnaitman, C., Erwin, V. G. és Greenwelt, J. W.*: *J. Cell. Biol.* **34**, 719 (1967).
- Schoepke, H. G. és Sweet, L. R.*: in *Antihypertensive agents*. (Ed. Schlittler, E.) Academic Press. New York. pp. 393–428 (1967).
- Severina, I. S.*: *Europ. J. Biochem.* **38**, 239 (1973).
- Sharman, D. F.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 203–229 (1976).
- Shee, J. C.*: *Brit. Med. J.* **2**, 507 (1960).
- Shulgin, A. T., Sargent, T. és Naranjo, C.*: *Nature* **212**, 1606 (1966).
- Snyder, S. H., Fischer, J. és Axelrod, J.*: *Biochem. Pharmacol.* **14**, 363 (1965).
- Spector, S., Prockop, D., Shore, P. A. és Brodie, B. B.*: *Science* **127**, 704 (1957).
- Squires, R. F.*: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **5**, 355 (1972).
- Szára, S.*: *Experientia* **12**, 441 (1956).
- Szára, S.*: *Arch. Gen. Psychiatry* **15**, 320 (1960).
- Taborsky, R. G. és McIsaac, W. M.*: *Biochem. Pharmacol.* **13**, 531 (1964).
- Tedeschi, D. H., Tedeschi, R. E. és Fellows, E. J.*: *J. Pharm. Exp. Ther.* **126**, 223 (1959).
- Tipton, K. F.*: *Monoamine oxidase in Handb. of Physiology, Section 7: Endocrinology. Vol. 6: Adrenal Gland* (Eds. Blaschko, H., Smith, A. D.) Raven Press, N. Y. and North Holland. Amsterdam. pp. 667–691 (1975).
- Tipton, K. F., Houslay, M. D. és Mantle, T. J.*: in *Monoamine Oxidase and its Inhibition*. CIBA Foundation Symposium 39 (new series) Elsevier, Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 5–13 (1976).
- Tringer, L., Haits, G. és Varga, E.*: *Societas Pharmacologica Hungarica. Vth Conferentia Hungarica pro Therapies et Investigatione in Pharmacologia*. (Ed. Leszkovszky, R. P.) pp. 111–114. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences. Budapest. (1971).
- Varga, E. és Tringer, L.*: *Acta. Med. Acad. Sci. Hung.* **23**, 289 (1967).
- Williams, C. H.*: *Biochem. Pharmacol.* **23**, 615 (1974).
- Willner, J., LeFebvre, H. F. és Costa, E.*: *J. Neurochem.* **23**, 857 (1974).
- Yang, H. Y. és Neff, N. H.*: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **187**, 365 (1973).

- Yang, H. Y. T. és Neff, N. H.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **189**, 733 (1974).
- Yasanobu, K. T. és Oi, S.: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **5**, 91 (1972).
- Youdim, M. B. H.: *Br. Med. Bull.* **29**, 120 (1973).
- Youdim, M. B. H., Birkmayer, W. és Riederer, P.: in *Problems in Extrapiramidal Disorders. Advances in Neurology* (Eds. Trabucchi, M. and Spano, P.) Raven Press, N. Y. (1977) in press
- Zeller, E. A.: *Helv. Chim. Acta* **21**, 881 (1938).
- Zeller, E. A., Barsky, J., Fouts, J. R., Kirchheimer, W. F. és Van Orden, L. S.: *Experientia* **8**, 349 (1952).
- Zeller, E. A. és Barsky, J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **81**, 459 (1952).
- Zirkle, C. L. és Kaiser, C.: in *Psychopharmacological agents.* (Ed. Gordon, M.) Academic Press, N. Y. and London. pp. 445—554 (1964).