Military Medical Science Letters
Since 1925

Mil. Med. Sci. Lett. (Voj. Zdrav. Listy) 2019, 88(4), 166-179
ISSN 0372-7025 (Print)
ISSN 2571-113X (Online)
DOI: 10.31482/mmsl.2019.019

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL DIZOCILPINU (MK-801) A MOŽNOSTI JEHO VYUŽITÍ VE ZVÍŘECÍCH MODELECH SCHIZOFRENIE

PHARMACOLOGICAL PROFILE OF DIZOCILPINE (MK-801) AND ITS POTENTIAL USE IN ANIMAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA

Jan Konečný [1,2], Radomír Jůza [3], Ondřej Soukup [1,2], Jan Korábečný [1,2,3] ✉

[1] Katedra toxikologie a vojenské farmacie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Třebešská 1575, 500 02, Hradec Králové, Česká republika
[2] Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika
[3] Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká republika

Přijato 19. července 2019.
Akceptováno 5. září 2019.
Zveřejněno 6. prosince 2019.

Souhrn

N-Methyl-D-aspartátový (NMDA) receptor patří do skupiny glutamátových receptorů, které se dále dělí na ionotropní a metabotropní. V CNS má vliv na synaptickou plasticitu a rozvoj neuronálních synapsí. Ionotropní NMDA receptory jsou aktivovány glutamátem, díky čemuž proudí pozitivně nabité ionty skrz membránu po svém koncentračním gradientu. Nicméně nadměrné hladiny glutamátu působí excitotoxicky díky vysokým intracelulárním hladinám Ca^{2+} a mohou vést k buněčné smrti neuronů pozorované např. u neurodegenerativních onemocnění. Antagonisté NMDA receptorů, mezi které patří například dizocilpin, ovlivňují prostupnost NMDA receptoru a zamezují tak vstupu iontů Ca^{2+} do buňky. Dizocilpin působí jako nekompetitivní antagonista NMDA receptoru, má antikonvulzivní a anestetické účinky. Jeho terapeutické použití u lidí není vhodné z důvodu výskytu četných vedlejších účinků, experimentálně je však využíván jako farmakologicky indukovaný animální model schizofrenie.

Klíčová slova: dizocilpin; MK-801; NMDA; schizofrenie; antipsychotika

Summary

N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor belongs to the group of glutamate receptors, which are further divided into ionotropic and metabotropic. It affects synaptic plasticity and the development of neuronal synapsis in CNS. Ionotropic NMDA receptors are activated by glutamate, thereby flowing positively charged ions through the membrane along its concentration gradient. However, glutamate overload leads to excitotoxicity, due to high levels of Ca^{2+}, which leads to cell death assocciated with neurodegenerative diseases. NMDA antagonists like dizocilpine reduce intracellular concentration of Ca^{2+} by modulating permeability of NMDA receptor channel. Dizocilpine act as a non-competitive NMDA receptor antagonist

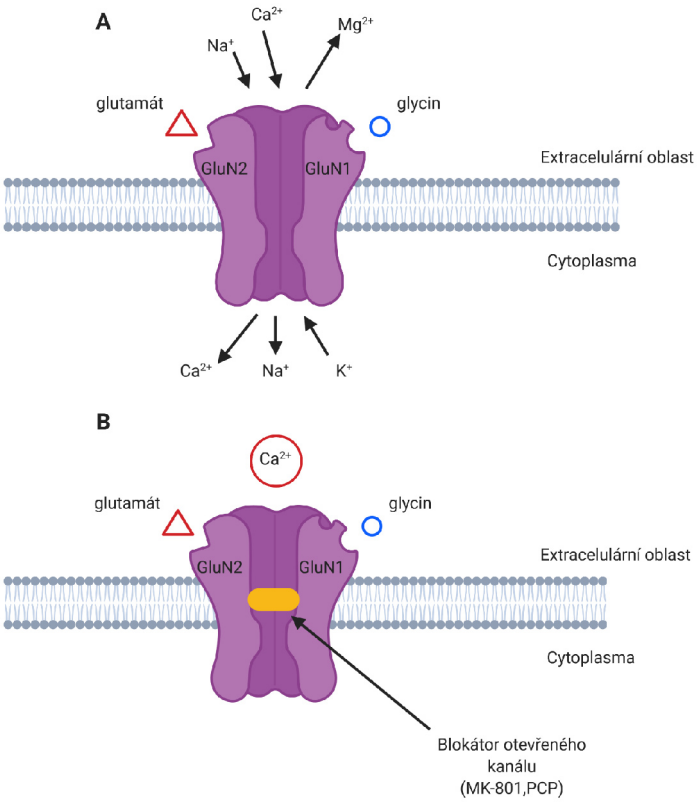
✉ Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra toxikologie a vojenské farmacie, Třebešská 1575, 500 02, Hradec Králové, Česká republika
jan.korabecny@unob.cz

with anticonvulsant and anesthetic properties. Its therapeutic use in humans is limited due its numerous side effects, but it is experimentally used as an animal model of schizophrenia.

Key words: dizocilpine; MK-801; NMDA; schizophrenia; antipsychotics

Úvod

N-Methyl-D-aspartátový (NMDA) receptor patří do rodiny tzv. glutamátových receptorů, které se dále dělí na ionotropní, což jsou iontové kanály aktivované excitační aminokyselinou L-glutamátem (a glycinem či serinem jako koagonistou) a metabotropní, což jsou receptory spřažené s G-proteinem které regulují excitabilitu postsynaptického neuronu (1). NMDA receptory, společně s AMPA (název odvozen od specifického agonisty AMPA receptoru: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové kyseliny) a kainátovými receptory patří do rodiny ionotropních receptorů, tedy integrálních membránových proteinů schopných vytvořit v membráně iontový kanál (2). NMDA receptor (Obrázek 1) je tvořen ze dvou podjednotek NR1, které jsou exprimovány v osmi různých isoformách, a ze dvou NR2 podjednotek, které se dále dělí na čtyři různé varianty označované jako NR2A–D (3). Vedle toho existuje i NR3 podjednotka, která se vyskytuje ve dvou isoformách, NR3A a NR3B (4). NR1 podjednotka váže glycin, zatímco NR2 podjednotka váže glutamát, což umožňuje receptoru navázat maximálně dvě glutamátové a dvě glycinové molekuly (1,3). Pro aktivaci receptoru, tedy otevření NMDA receptorového kanálu, je nutná depolarizace membrány spojená s přítomností agonistů jak glutamátového tak glycinového vazebného místa (6).



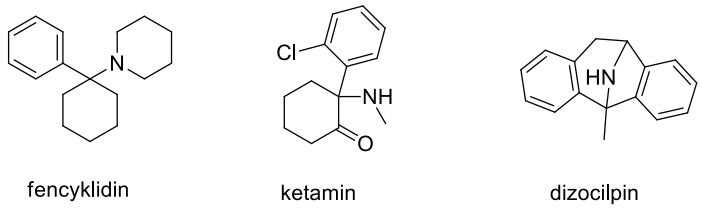
Obrázek 1. Aktivace NMDA receptoru pomocí glutamátu a koagonisty glycinu (A) a možnost jeho ovlivnění přítomností specifických antagonistů (B). Fyziologicky je otevírání NMDA receptorového kanálu řízeno napěťově, kde se Mg^{2+} a Zn^{2+} ionty vážou na vazebná místa v receptorovém kanálu a tím blokují prostupnost ostatních iontů, následnou depolarizací se tyto ionty uvolňují a umožňují tím průchod iontů z buňky (K^+) a do buňky (Ca^{2+}, Na^+). Při blokaci tohoto receptoru antagonistou už není volný tok iontů umožněn, dochází tak ke zvyšování extracelulární koncentrace Ca^{2+} iontů což může vést k následné excitotoxicitě.

Schizofrenie a antagonisté NMDA receptoru

Glutamát je zodpovědný za neuronální vývoj, navozuje také dlouhodobou potenciaci, což je trvalé posilování synapsí, které patří mezi jevy spojené se synaptickou plasticitou. Nicméně nadměrné hladiny glutamátu navozují neurotoxické projevy (7). Antagonisté NMDA receptoru zhoršují psychotické příznaky u osob trpících schizofrenií a také způsobují kognitivní deficit a další symptomy, které připomínají schizofrenii samotnou (8). To vedlo ke vzniku glutamátové hypotézy schizofrenie. Vedle ní existuje tzv. dopaminová hypotéza, která odráží abnormálně zvýšenou aktivitu v dopaminergním neurotransmiterovém systému a také hypotéza serotoninová, která je spojena se zvýšenou aktivitou 5-HT_{2A} receptorů (9,10). Glutamátová hypotéza naproti tomu poukazuje na hypoaktivitu v glutamátergním systému (9).

Nicméně hypoaktivitou v glutamátergním systému se nedá popsat celá patofyziologie schizofrenie, která se zdá být daleko více komplexnější. Spíše než o úbytku glutamátu se jedná o změny v glutamátergním systému, které jsou řízeny NMDA receptory. Ovlivnění aktivity NMDA receptorů má vliv na hypokampální a neokortikální pyramidové neurony, tyto neurony používají jako excitační neurotransmitter glutamát a jejich aktivita je kontrolována interneurony γ-aminomáselné (GABA) kyseliny. Pokud dojde k supresi aktivace NMDA receptorů na GABA interneuronech, je současně snížena inhibiční schopnost těchto interneuronů na pyramidální neurony, tím dojde ke vzniku nerovnováhy a k následnému uvolnění glutamátu z pyramidálních buněk. V tomto případě tedy potlačení vlivu NMDA receptorů vede ke zvýšení hladiny glutamátu v hypokampální a neokortikální oblasti mozku (11). Aplikace NMDA antagonistů (PCP, MK-801) vede k blokaci NMDA receptorů v prefontálním kortexu, a tím ke zvýšení extracelulární koncentrace glutamátu, což má za následek vyšší excitační aktivitu AMPA a kainátových receptorů. Tento jev je odrazem faktu, že behaviorální projevy NMDA antagonistů nemusí nutně souviset s blokací NMDA receptorů, jako spíše s nadměrnou excitační aktivitou AMPA a kainátových receptorů (11–13).

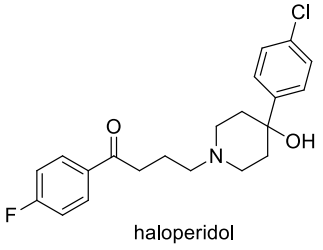
Vztah mezi glutamátergním systémem a schizofrenií byl prokázán také klinickými studiemi. Inhibice NMDA receptoru pomocí nekompetitivních antagonistů jako je fencyklidin (PCP), ketamin nebo dizocilpin (MK-801) (Obrázek 2) způsobuje u zdravých jedinců psychotické příznaky podobné schizofrenii, u lidí již trpících schizofrenií jsou potom tyto symptomy ještě vystupňovány (8,14). Psychóza indukovaná pomocí PCP vyvolává jak pozitivní (zvýšený pohyb, zvýšená četnost stereotypního chování), tak i negativní (úbytek sociálních interakcí) příznaky schizofrenie, z tohoto důvodu je PCP používán jako vhodný farmakologický model schizofrenie (15). U hlodavců a opic způsobují subanestetické dávky MK-801 a PCP behaviorální projevy pozorované u schizofreniků, mezi které patří například zvýšený pohyb, stereotypní chování, kognitivní dysfunkce, zvýšená senzomotorická aktivita a snížení sociálních interakcí (16). Tyto behaviorální projevy indukované NMDA antagonisty naproti tomu mohou být potlačeny podáním antipsychotik (17).



Obrázek 2. Příklady nekompetitivních NMDA receptorových antagonistů

Konvenčně používaná antipsychotika působí na různé typy receptorových systémů, nicméně pro všechna antipsychotika je společný jejich antagonistický efekt na dopaminový D_2 receptor. Příkladem klinicky používaného antipsychotika je haloperidol, který se používá zejména u akutních psychotických stavů. Kromě systémové interakce s D_2 receptory byl popsán i vliv haloperidolu na genovou expresi, spojenou s intracelulární regulací NMDA receptorů ve striatu (18). Antagonisté D_2 receptoru aktivují intraneuronální signální kaskádu, která zvyšuje aktivitu NMDA receptoru jeho fosforylací (18,19). Haloperidol (Obrázek 3), který patří do skupiny butyrofenonů je antagonistou mozkového dopaminového D_2 receptoru (ED_{50} = 0,13 mg/kg potkan, s.c.) (20). Haloperidol má i částečně afinitu k NMDA receptoru, konkrétně k ifenprodilovému vazebnému místu na NMDA receptoru (IC_{50} = 1,9 μM, stanoveno v radioligandem značené studii na membránách izolovaných z potkaních mozků). Mezi nežádoucí účinky haloperidolu patří katalepsie, což je jev, který se projevuje strnulostí končetin a sníženým prahem pro vnímání

bolesti. Tento symptom se rovněž často vyskytuje u různých onemocnění, jako jsou Parkinsonova choroba nebo epilepsie. V případě haloperidolu je vyvolán nejen blokací D_2 receptoru, ale i ovlivněním NMDA receptorů. Toto bylo potvrzeno ve studii, kdy aplikace MK-801 (0,2 mg/kg, i.p.) 10 minut před podáním haloperidolu (1 mg/kg, i.p.) potlačila haloperidolem způsobenou katalepsii v oblasti striata (21,22). Tento poznatek naznačuje, že by selektivní antagonisté NR2B podjednotky NMDA receptoru mohly být v budoucnu využity ke snížení výskytu nežádoucích účinků u chronického podávání antipsychotik (23).



Obrázek 3. Chemická struktura haloperidolu

Dopaminergní agonisté i antagonisté NMDA receptorů se používají k navození příznaků schizofrenie. U pacientů navozují pozitivní symptomy schizofrenie, zatímco NMDA antagonisté navozují jak pozitivní, tak i negativní symptomy. Z tohoto důvodu je glutamátergní model více komplexní než model dopaminergní (24). Příkladem dopaminergní transmise je L-DOPA (levodopa)-indukovaná psychóza, která je provázena vizuálními halucinacemi, zatímco NMDA antagonisté způsobují halucinace sluchové, které jsou více příznačné v symptomatologii schizofrenie (25). Tyto předpoklady potvrzuje i studie, ve které byl zkoumán nový zvířecí model schizofrenie. K navození schizofrenie byl v tomto případě použit dopaminový agonista amfetamin nebo MK-801. Zatímco podání amfetaminu vedlo pouze k navýšení motorické aktivity (pozitivní symptom), MK-801 zvyšuje motorickou aktivitu a současně redukuje sociální interakce (negativní symptom) (24).

Použití antagonistů NMDA receptorů nevede pouze k deterioraci příznaků již diagnostikované schizofrenie. Naopak, v případě dlouhodobého vystavení organismu nízkým dávkám tomuto typu farmak v období raného vývoje mozku, může dojít k navození apoptózy nervových buněk a pozdějšímu rozvoji schizofrenie, nebo jiných neurodegenerativních onemocnění. Chronická blokace NMDA receptorů během rozvoje glutamátergního systému v mozku u mladých potkanů navozuje zhoršení motorické aktivity, odezvy na podněty a poruchy učení (26). Chronické podávání 1 mg/kg MK-801 má potom u dospělých potkanů vliv na snížení tělesné váhy a chuti k jídlu, narušení schopnosti učení a zhoršení audiovizuálního vnímání (27).

Dizocilpin (MK-801) – syntéza

Dizocilpin je intenzivně zkoumaná sloučenina, jejíž syntéza byla poprvé představena firmou Merck v roce 1982 (Schéma 1) (28). Pro její přípravu existuje celá řada metod. Příkladem může být syntéza popsaná Wolfem a spolupracovníky, při které je využito intramolekulárního palladiového komplexu jako činidla pro karbo-aminační reakci 1,1-diarylmethylaminu, (29) syntéza popsaná Yasudou a kol. za použití foto-aminační reakce pro tvorbu bicyklického kruhu u dizocilpinu, (30) nebo syntéza popsaná v patentu US5831095A (schéma syntézy neuvedeno).

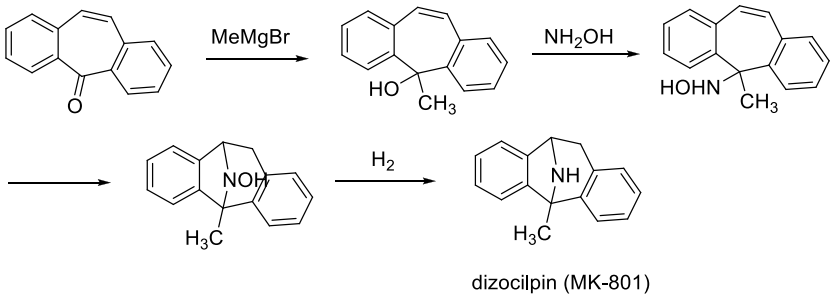


Schéma 1. Syntéza MK-801 podle firmy Merck.(28)

Metodika popsaná firmou Merck vycházela z dibenzosuberonu, kdy byl nukleofilně atakován uhlík karbonylové skupiny za vzniku nové C-C vazby v prvním kroku (Grignardova reakce s použitím methylmagnesia bromidu). Hydroxylová skupina byla v dalším kroku substituována za hydroxylamin. Následně došlo k intramolekulární cyklizaci a redukci hydroxylaminu na sekundární amino skupinu v celkovém výtěžku 64 % (Schéma 1).

Alternativou k této syntéze je průmyslově používaná pěti stupňová syntéza popsaná Changem a kol. z roku 2012 (Schéma 2) (31). Ta vychází rovněž z dibenzosuberonu, který reakcí s chloraminem-T za katalýzy *N*-bromsukcinimidu (NBS) dal vzniknout intermediátu s aziridinovým kruhem, který byl následně redukován vodíkem na palladiovém katalyzátoru. Grignardovou reakcí methylmagnesia bromidu došlo k nukleofilnímu ataku uhlíku karbonylové skupiny za vzniku nové C-C vazby. Pro následnou cyklizaci byl jako Lewisova kyselina použit diethylether borontrifluorid. Protektivní tosylová skupina byla odchráněna reakcí s hořčíkem v ethanolu. MK-801 byl připraven v celkovém výtěžku 28 %.

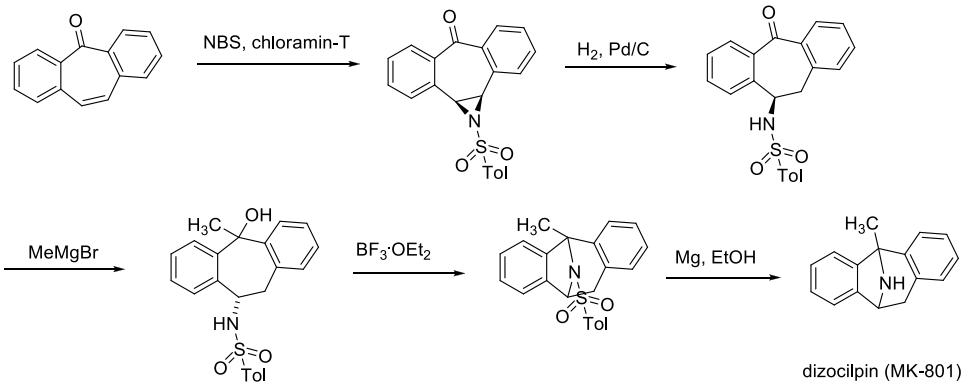


Schéma 2. Syntéza MK-801 podle Changa a kol.(31)

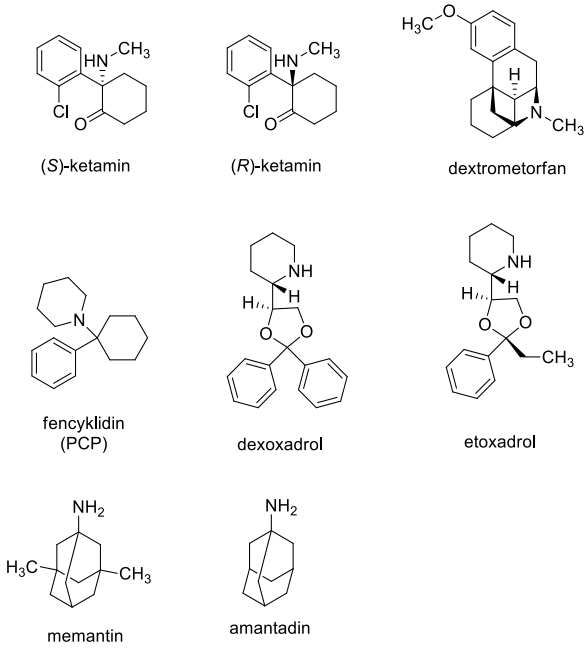
Dizocilpin (MK-801) - využití

Farmakologie dizocilpinu

MK-801 je nekompetitivní antagonista NMDA receptoru (Obrázek 4), který se používá ve formě hydrogenmalátové soli. Při aplikaci způsobuje MK-801 mimo výše zmíněných symptomů připomínajících schizofrenii, také paměťové dysfunkce a poruchy učení u hlodavců a opic cestou blokády NMDA receptoru (32–35). Jeho účinek lze připodobnit k PCP, tj. MK-801 se váže do stejného vazebného místo NMDA receptoru s řádově vyšší afinitou oproti PCP (Tabulka 1) (36). Aby bylo dosaženo blokády NMDA receptoru pomocí MK-801 musí být daný receptor aktivován a otevřený pór je poté obsazen molekulou dizocilpinu (37). Antagonisté otevřeného kanálu NMDA receptoru blokují tok Ca^{2+} iontů do buněk. (Tabulka 2).

MK-801 - afinita k opioidním receptorům

Dalšími receptory ovlivňující funkci NMDA receptoru jsou sigma (σ) receptory, lokalizovány v centrálním i periferním nervovém systému a také v dalších orgánech (plíce, srdce, játra, ledviny aj.). Společně s η a κ receptory patří do skupiny opiátových receptorů. σ receptory mají vysokou afinitu pro různé skupiny psychotropních léčiv používaných pro léčbu řady neurologických a psychiatrických poruch. Účinnost některých antidepresiv, antipsychotik a neuroprotektivních léčiv může alespoň částečně odrážet jejich afinitu k těmto receptorům. Ty můžeme dále dělit na dva podtypy, na σ-1 a σ-2. Receptory σ-1 se v mozku nachází převážně v granulární vrstvě, mozečku, cingulárním jádře, CA3 části hipokampu, v hypothalamu a Varolově mostu. σ-2 receptory jsou distribuovány v cerebrálním kortexu, jader habenuly a kraniálním jádře. σ-1 receptory zvyšují aktivitu NMDA receptorů což se projevuje na ovlivnění synaptické plasticity a neuroprotekcí mechanismem narušení interakce mezi NMDA receptory a neuronální syntasou oxidu dusnatého (nNOS), což vede ke snížení hladiny oxidu dusnatého (39,40). σ receptorový ligand (+)alazocin ((+)SKF-10 047) a PCP působí oba na stejném vazebném místě, které se nazývá σ/PCP. Vysoká koncentrace σ/PCP receptorů se nachází v hipokampu, který hraje důležitou roli v procesech



Obrázek 4. Chemické struktury používané jako blokátory otevřeného kanálu NMDA receptoru

Tabulka 1. Afinita vybraných antagonistů k PCP vazebnému místu NMDA receptoru, jejich účinnost k NR1a/2A a NR1a/2B NMDA receptoru a cytoprotektivní účinek (36).

NMDA antagonista	afinita[a]	iontový tok[b]		cytoprotektivní efekt[c]	
	K_i (PCP) [nM]	NR1a/2A IC_{50} [nM]	NR1a/2B IC_{50} [nM]	NR1a/2A IC_{50} ± SEM [nM]	NR1a/2B IC_{50} ± SEM [nM]
(+) MK-801	3,4 ± 0,8	15	9	40 ± 9	86 ± 34
dexoxadrol	25 ±4	-	-	190 ± 69	139 ± 17
etoxadrol	40 ± 4	-	-	1400 ± 440	720 ± 97
fencyklidin (PCP)	99 ± 19	820	160	136 ± 91	277 ± 71
(*S*)-ketamin	440 ± 100	16000	1600	6100 ± 1400	3100 ± 810
memantin	740 ± 74	4400	1200	27 %	- 13 %
(*R*)-ketamin	1790 ± 312	-	-	18000 ± 8400	14000 ± 5600
dextrometorfan	3400 ± 800	11000	3700	9300 ± 1600	6800 ± 2300
amantadin	11000 ± 700	130000	70000	3 %	-32 %

[a] Afinita k PCP vazebnému místu byla provedena na tkáni izolované z prasat.
[b] Inhibice aktivačního proudu vyvolaného glutamátem/glycinem za přítomnosti 1 μM testované látky. Potkaní NMDA receptor.
[c] Cytoprotekce lidských fibroblastových buněk, studováno na lidských podjednotkách NR1a/NR2A a NR1a/NR2B NMDA receptoru po stimulaci glutamátem/glycinem. Pro látky s nízkou afinitou je aktivita vyjádřena v % při koncentraci 10 μM.

Tabulka 2. Inhibice toku Ca^{2+} iontů do buněk pomocí NMDA antagonistů, vyjádřeno hodnotami IC_{50} na rekombinantním lidském NR1a/NR2A a NR1a/NR2B receptoru (38).

antagonisté NMDA receptoru	NR1a/NR2A IC_{50} (μM) (± SEM)	NR1a/NR2B IC_{50} (μM) (± SEM)
MK-801	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01
PCP	0,46 ± 0,36	0,39 ± 0,36
Ketamin	6,24 ± 2,26	3,13 ± 1,5
Memantin	11,4 ± 6,6	2,87 ± 1,9

spojených s pamětí a učením (32). (+)-SKF-10 047 zmírňuje poruchy učení při kontinuálním podávání MK-801 u myší. Nekompetitivní antagonisté NMDA receptoru jako jsou MK-801 a PCP také interagují s σ/ PCP místem. Za jejich psychotomimetickým účinkem může stát jejich silná afinita k σ části tohoto vazebného místa, protože molekuly, které se selektivně váží pouze na PCP části tyto nežádoucí účinky nemají (32).

MK-801 - vztah k nikotinovému acetylcholinovému receptoru

MK-801 má vliv i na nikotinový acetylcholinový receptor (nAChR). Tyto receptory jsou bohatě zastoupeny v centrálním i periferním nervovém systému, ve svalech a dalších tkáních. MK-801 blokuje neuronální nAChR s inhibiční afinitou vyjádřenou pomocí hodnot IC_{50} okolo 3 μM. Podobně jako v případě NMDA receptorů, aby mohlo dojít k blokádě nAChR, musí být tento receptorový kanál otevřený. Vazba MK-801 k nAChR je v porovnání s vazbou k NMDA receptoru relativně slabá, MK-801 vykazuje 40× vyšší afinitu k NMDA receptorům než k nAChR. Blokáda NMDA receptorových kanálů je sice silnější, ale zato výrazně pomalejší než v případě nAChR. Jakmile je nAChR zablokován, tak dochází k rychlému obnovení jeho fyziologické funkce. Tím sice dojde ke snížení jeho aktivity, nicméně jeho synaptická funkce je zachována (41,42).

MK-801 - vliv na glutamáterní systém

MK-801 má vliv nejen na glutamátergní systém, ale ovlivňuje také systém dopaminergní, kde způsobuje zvyšování extracelulární koncentrace dopaminu v potkaním prefrontálním kortexu (43). Podáním MK-801 v dávce 0,4 mg/kg (i.p.) došlo k nárůstu extracelulární koncentrace dopaminu 1 h po podání MK-801. Kromě zvýšení koncentrace dopaminu zvyšuje MK-801 i hustotu D_1 receptorů. Vliv MK-801 na hustotu dopaminových receptorů byl zkoumán ve dvou mozkových oblastech a to ve striatu a v limbickém systému, kde došlo k nárůstu počtu D_1 receptorů 24 h po podání 0,4 mg/kg i.p MK-801 pouze ve striatu (43).

MK-801 - vliv na produkci proteinů teplotního šoku

MK-801, podobně jako další NMDA antagonisté, ovlivňuje produkci proteinů teplotního šoku (HSP, z angl. heat-shock protein). Tyto proteiny jsou přítomny v cytosolu, mitochondriích, endoplasmatickém retikulu a v jádře buněk. Za normálního stavu je v mozku nízká hladina těchto proteinů, nicméně jejich koncentrace se zvyšuje v odezvě na neurotoxické stimuly, jako je teplotní šok, záchvaty, a také aplikace některých farmak, včetně těch ze skupiny NMDA antagonistů. Tyto stimuly způsobují denaturaci proteinů. Rodina HSP zahrnuje proteiny v rozsahu 8 až 150 kDa, které jsou dále děleny do tří skupin podle jejich molekulové hmotnosti na nízkomolekulární (<35 kDa), se střední molekulovou hmotností (60 – 70 kDa) a s vysokou molekulovou hmotností (>90 kDa). Podle tohoto kritéria rovněž nesou označení, např. HSP70, HSP72. HSP70 se váže na nově vzniklé proteiny, čímž u nich brání vzniku abnormálních konformací, slouží také k přenosu proteinů do různých částí buňky. HSP72, který patří mezi nejčastěji indukované HSP, se váže na denaturované proteiny a u těch, které jsou denaturované částečně zabraňuje dalším změnám v jejich terciární struktuře (44,45). Dále obnovuje funkci renaturovaných proteinů a ty nevratně poškozené transportuje do lyzozomů. Proteiny teplotního šoku patří mezi ukazatele reversibilního neuronálního poškození (44,46). Po podání nekompetitivních NMDA antagonistů (MK-801, PCP, ketamin, memantin) dochází ke zvýšení koncentrace HSP v retrospleniálním a v cingulárním kortexu potkaních mozků (47,48). Zvýšená aktivita v retrospleniálním kortexu se také objevuje u pacientů trpících schizofrenií (49). Atypická antipsychotika, jako jsou klozapin a olanzapin, jsou schopna úplně zamezit tvorbu HSP72 v této mozkové oblasti po podání relativně nízkých dávek MK-801 (1 mg/kg, i.p.), antipsychotikum haloperidol blokuje tvorbu HSP72 pouze částečně, což ale může potvrzovat účinek této látky nejen na glutamátergní, ale i na dopaminergní systém (46). Klozapin je účinnější než haloperidol při protekci buněk před tvorbou buněčného edému, což je další neurotoxický projev spojovaný s aplikací MK-801. Klozapin potlačuje MK-801-indukovanou neurotoxicitu s ED_{50} 2,8 mg/kg, i.p., zatímco haloperidol s 5,1 mg/kg, i.p. (50).

MK-801 - behaviorální senzitizace

NMDA antagonisté způsobují vznik tzv. behaviorální senzitizace, což je jev, který souvisí se stimulací NMDA receptorů a při kterém dochází ke zvyšování citlivosti organismu na odpověď po opakovaném podání psychostimulantů (např. amfetaminy, kokain) (51,52). MK-801 ovlivňuje motorickou aktivitu a ve vyšších koncentracích sám způsobuje senzitizaci. Podání 0,1 mg/kg, i.p. MK-801 společně s amfetaminem, kokainem nebo

morfinem zabraňuje vzniku senzitizace u potkanů, ovšem dávka 0,25 mg/kg, i.p. MK-801 už sama o sobě způsobuje rozvoj tohoto jevu i za nepřítomnosti jiného psychostimulantu. K podobnému fenoménu dochází i při podávání morfinu v kombinaci s MK-801, přičemž efekt nízkých dávek MK-801 (0,1 mg/kg, i.p.) senzitizaci zabraňuje. Aplikace 0,25 mg/kg MK-801 působí v kombinaci s morfinem synergicky a senzitizace se projevuje ještě 17 dní po jeho vysazení (51,53).

MK-801 - antidepresivní a analgetický efekt

Aplikace MK-801 vykazuje poměrně rychlý nástup antidepresivního účinku u různých zvířecích modelů stresu. Příkladem je model mírného chronického stresu (v angličtině jako chronic unpredictable mild stress model), kdy antidepresivní efekt MK-801 převládá až 5 dní po aplikaci (54). Jedním z aspektů, který se u modelů stresu sleduje je spotřeba sacharózy. Po podání 0,1 mg/kg, i.p. MK-801 došlo u myší ke zvýšení její spotřeby, která je jinak vlivem stresu snížena (55,56).

MK-801 vykazuje rovněž analgetický efekt při neuropatické a zánětlivé bolesti (57,58). Při dávce 1 mg/kg, i.p. MK-801 snižuje citlivost k bolesti, která bývá často zvýšena při poškození nervů (59). V dávkách 0,005 – 0,03 mg/kg vykazuje MK-801 u potkanů analgetický účinek na viscerální bolest způsobenou zánětem. Při takto nízkých dávkách MK-801 navíc nedochází k negativnímu ovlivnění motorických funkcí (60).

MK-801 - použití při terapii otrav organofosfáty ze skupiny nervově paralytických látek

Nervově paralytické látky (NPL), mezi které patří například soman, způsobují záchvaty a epileptické stavy vedoucí ke vzniku lézí v CNS. Díky svým antikonvulzivním účinkům potlačuje MK-801, v závislosti na podané dávce, záchvaty způsobené intoxikací NPL (61). V experimentu s morčaty byla podána dávka 1 nebo 5 mg/kg, i.p. MK-801 30 minut před aplikací 2 × LD_{50} somanu, kdy dávka 1 mg/kg značně zeslabila a dávka 5 mg/kg úplně zablokovala záchvaty vyvolané somanem. Morčata byla rozdělena do tří skupin, první skupina byla kontrolní, zatímco dvěma testovaným skupinám byl aplikován MK-801. Všechny skupiny obdržely rovněž 30 sec po aplikaci somanu 4 mg/kg atropin methylnitrátu a 25 mg/kg pralidoxim chloridu. Podání MK-801 mělo výrazný vliv na snížení letality, která u kontrolní skupiny činila 67 %, zatímco u testované skupiny premedikované 1 mg/kg MK-801 došlo ke snížení letality na 11 %, a u skupiny premedikované 5 mg/kg MK-801 na 22 %. Vyšší mortalita u skupiny zvířat, která obdržela 5 mg/kg MK-801 je pravděpodobně způsobena vysokou dávkou MK-801, která sama o sobě evokuje neurotoxické účinky. U morčat, kterým byl podán MK-801 došlo také k obnově motorických funkcí už 24 h po aplikaci somanu, zatímco zvířata z kontrolní skupiny vykazovala příznaky intoxikace ještě 48 h po aplikaci (62). Při jiném experimentu byl zkoumán antikonvulzivní účinek MK-801 po podání tetramethylendisulfotetraminu (TMDT) což je zakázaný, ale v Číně stále hojně používaný rodenticid, který má neurotoxické účinky a způsobuje klonické a tonicko-klonické záchvaty. V tomto pokusu byly myši vystaveny dávce 0,4 mg/kg, i.p. TDMT. Ve chvíli, kdy se objevily první klonické záchvaty, byl aplikován MK-801. Z výsledků (Tabulka 3) vyplývá, že MK-801 tlumí především tonicko-klonické záchvaty již při dávce 0,3 mg/kg avšak výrazný efekt na snížení příznaků a mortalitu lze pozorovat až od dávky 0,7 mg/kg. Zajímavostí je také neúčinnost MK-801 v jakékoliv studované dávce na klonické záchvaty (63).

Tabulka 3. Vliv MK-801 na výskyt záchvatů a mortalitu po podání TMDT.(63)

	Klonické záchvaty	Tonicko-klonické záchvaty	Úmrtnost po 1 h
	počet zvířat s příznaky/celkový počet	počet zvířat s příznaky/celkový počet	počet zvířat s příznaky/celkový počet
Kontrolní (0,4 mg/kg, i.p. TMDT)	19/19	19/19	19/19
0,4 mg/kg TMDT + 0,2 mg/kg, i.p. MK-801	6/6	6/6	2/6
0,4 mg/kg TMDT + 0,3 mg/kg, i.p. MK-801	7/7	6/7	4/7
0,4 mg/kg TMDT + 0,5 mg/kg, i.p. MK-801	12/12	8/12	1/12
0,4 mg/kg TMDT + 0,7 mg/kg, i.p. MK-801	7/7	4/7	1/7
0,4 mg/kg TMDT + 1 mg/kg, i.p. MK-801	15/15	2/15	0/15
ED_{50} MK-801		0,6 ± 0,13	0,2 ± 0,15

MK-801 rovněž potlačuje záchvaty, které souvisí s abstinenčními příznaky při opakovaném užívání a následném vysazování alkoholu. Tento jev souvisí s nerovnováhou v glutamátergním a GABA systému a vede k hyperexcitabilitě CNS (64).

MK-801, ketamin, ifenprodil nebo memantin jsou zapojeni v rozvoji tolerance a fyzické závislosti způsobené chronickým podáváním morfinu. Morfin se velmi často používá jako analgetikum u pacientů s nádorovými onemocněními v konečném stádiu nemoci. Použití MK-801 nebo ketaminu společně s morfinem potlačuje vznik tolerance a návykovosti pacientů k morfinu. V kombinaci s morfinem navíc zvyšují jeho analgetický účinek (65,66).

MK-801 - nežádoucí účinky

Klinické použití MK-801 je značně omezeno, z důvodu jeho nežádoucích vedlejších účinků. Tím hlavním je jeho neurotoxický efekt spojený s tvorbou tzv. Olneyho lézí. Při vystavení organismu MK-801 (ale i jiným NMDA antagonistům jako je PCP nebo ketamin) dochází v určitých oblastech mozku k patomorfologickým změnám a to konkrétně k vakuolizaci (tvorba buněčného edému) neuronální cytoplazmy v oblasti zadního cingulárního kortexu a retrospleniálního neokortexu u potkanů. Po podání 1 mg/kg, s.c. MK-801 byl tento jev pozorován 2 h po podání jediné dávky MK-801. V čase od 2h do 12h došlo k dalšímu rozšíření buněčného edému. V případě nízkých dávek došlo v čase mezi 18 – 24 h k regeneraci neuronů. Tento neurotoxický efekt je zdá se závislý na dávce MK-801, protože při použití dávky 0,3 mg/kg MK-801 nedocházelo v mozku k žádným morfologickým změnám, zatímco při použití dávky 1 mg/kg MK-801 byla pozorována tvorba lézí (67). Vakuolizace nejprve postihuje mitochondrie a následně plazmatické retikulum v cingulárním a retrospleniálním kortexu neuronálních buněk. Patogeneze tohoto jevu je sice neznámá, ale kvůli postižení mitochondrií pravděpodobně souvisí se změnami v energetickém systému neuronálních buněk (68). Vakuolizace při vyšších dávkách MK-801 (5 až 10 mg/kg) způsobuje nekrózu, oproti tomu při použití 1 mg/kg došlo k buněčné regeneraci a nekróza nebyla téměř pozorována (69).

Dizocilpine – příbuzné sloučeniny a analogy

PCP

PCP (1-(1-fenylcyklohexyl)piperidin) je nekompetitivní antagonista NMDA receptoru. Je také agonistou dopaminového D_2 receptoru a interaguje se serotoninovým 5-HT_{2A} receptorem a sigma-1 receptorem (70,71). PCP byl poprvé představen v roce 1958 firmou Parke, Davis & Company jako anestetikum. U lidí má PCP analgetický účinek a způsobuje disociativní amnézii (72). Problémem PCP jsou jeho psychotomimetické účinky, které vedly k jeho zneužívání jako rekreační drogy (andělský prach) (73).

MK-801 interaguje se stejným vazebným místem NMDA receptoru jako PCP a z tohoto důvodu jsou jejich účinky velmi podobné.

Ketamin

Ketamin ((*RS*)-2-(2-chlorfenyl)-2-(methylamino)cyklohexanon) je nekompetitivní antagonista NMDA receptoru, mimo to interaguje také s muskarinovými a opioidními receptory (74). Ketamin byl poprvé připraven v roce 1962 a slouží jako disociativní anestetikum, má však také analgetické a antidepresivní účinky (75–77). Podobně jako u PCP dochází i u ketaminu k jeho zneužívání jako rekreační drogy, nicméně o proti PCP je jeho účinek mnohem kratší (78,79).

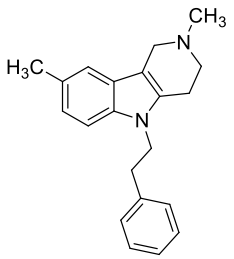
Memantin

Memantin (3,5-dimethyladamantan-1-amin) je nekompetitivní NMDA receptorový antagonista, který se používá k léčbě těžké Alzheimerovy choroby (80). Nižší afinita a rychlejší kinetika odbourávání z NMDA receptorového kanálu zachovává fyziologickou funkci receptoru (81). Memantin má také afinitu k serotoninovým 5-HT_3 receptorům, (82) je také agonistou D_2 receptorů (70) a slabým agonistou sigma-1 receptorů.(83) Působí také jako nekompetitivní antagonista neuronálního nAChR (84).

AVN-101

AVN-101 (2,8-dimethyl-5-fenethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol hydrochlorid) (Obrázek 5) je multireceptorový antagonista testovaný jako orálně podávané léčivo pro terapii úzkostných poruch, paměťových poruch a potenciálně Alzheimerovy choroby (85).

AVN-101 je 5-HT_7 receptorový antagonista s účinkem na 5-HT_6, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} receptory a afinitou k histaminovým H_1 a adrenergním α_{2A}, α_{2B} a α_{2C} receptorům. AVN-101 vykazuje dobrou biodostupnost po perorálním podání, prostupnost přes hematoencefalickou bariéru a nízkou toxicitu u zvířecích modelů (85).



Obrázek 5. Chemická struktura AVN-101

Závěr

MK-801 je v dnešní době používán u zvířat k indukci symptomů schizofrenie. Díky navozování pozitivních i negativních projevů schizofrenie je vhodnější alternativou než používané modely založené na dopaminergních agonistech (13). MK-801 byl původně testován pro své antikonvulzivní a anestetické vlastnosti, nicméně bylo prokázáno, že způsobuje tvorbu buněčného edému a proto bylo odstoupeno od jeho užívání u lidí. Z NMDA antagonistů se jako anestetikum používá ketamin, který sice může u některých pacientů způsobovat přechodnou psychózu, nicméně jeho krátký poločas rozkladu a absence závažných negativních účinků ho činí mnohem vhodnějším klinickým kandidátem než MK-801. Dále bylo prokázáno, že MK-801 potlačuje vznik katalepsie při podávání antipsychotik a to v relativně nízkých koncentracích, z tohoto důvodu by se dalo zvážit jeho případné použití jako podpůrného léčiva při dlouhodobé aplikaci antipsychotik.

Celkově lze říci, že jak PCP, tak MK-801 nejsou pro humánní medicínu vhodné kvůli svému dlouhodobému účinku a vysoké afinitě k NMDA receptorům. Pro omezení nežádoucích účinků NMDA antagonistů je třeba zachovat fyziologickou funkci NMDA receptoru. Vhodnějším nekompetitivním antagonistou je tedy v tomto případě memantin, který je sice slabší antagonista než MK-801, postrádá však jeho nežádoucí účinky spojené s dlouhým vazebným poločasem k receptoru (81,86).

Finanční podpora

Práce byla podpořena Dlouhodobým záměrem rozvoje a organizace – zdravotnická problematika ZHN (Fakulta vojenského zdravotnictví), projektem specifického výzkumu (SV/FVZ2019/01), projektem NPU I (č. LO1611, Národní ústav duševního zdraví, Klecany), projektem „PharmaBrain“ (č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007444) a projektem Grantové agentury České republiky (č. 19-11332S).

Funding

The work was supported by Long-term development plan (Faculty of Military Health Sciences), by Project No. SV/FVZ2019/01, by the Project LO1611 from the MEYS under the NPU I program, by European Regional Development Fund: Project "PharmaBrain" (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007444) and by Grant Agency of Czech Republic (grant No. 19-11332S).

Prohlášení o střetu zájmu

Žádný střet zájmu.

Declaration of conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Adherence to Ethical Standards

This article does not contain any studies involving animals performed by any of the authors. This article does not contain any studies involving human participants performed by any of the authors.

Reference

1. Skeberdis VA, Lan J, Opitz T, Zheng X, Bennett MV, Zukin RS. mGluR1-mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C. Neuropharmacology. červen 2001;40(7):856–65.
2. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci. 1994;17:31–108.
3. Zukin RS, Bennett MV. Alternatively spliced isoforms of the NMDARI receptor subunit. Trends Neurosci. červenec 1995;18(7):306–13.
4. Pachernegg S, Strutz-Seebohm N, Hollmann M. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies. Trends Neurosci. duben 2012;35(4):240–9.
5. Laube B, Hirai H, Sturgess M, Betz H, Kuhse J. Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. Neuron. březen 1997;18(3):493–503.
6. pubmeddev, al HC et. NMDA receptor activation: two targets for two co-agonists. - PubMed - NCBI [Internet]. [citován 28. srpen 2019]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389661
7. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, et al. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. říjen 2001;21(5):484–7.
8. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology. březen 1999;20(3):201–25.
9. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett. prosinec 1980;20(3):379–82.
10. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. Med Hypotheses. červen 2013;80(6):791–4.
11. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology. leden 2012;37(1):4–15.
12. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. květen 2019;73(5):204–15.
13. Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Möller H-J, Rujescu D. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. Schizophr Res. prosinec 2007;97(1–3):254–63.
14. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry. březen 1994;51(3):199–214.
15. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry. říjen 1991;148(10):1301–8.
16. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology. září 2000;23(3):223–39.
17. Kilts CD. The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1. prosinec 2001;50(11):845–55.
18. Leveque JC, Macías W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, et al. Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. J Neurosci. 1. červen 2000;20(11):4011–20.
19. Ziólkowska B, Höllt V. The NMDA receptor antagonist MK-801 markedly reduces the induction of c-fos gene by haloperidol in the mouse striatum. Neurosci Lett. 25. červen 1993;156(1–2):39–42.

20. Schotte A, Janssen PF, Megens AA, Leysen JE. Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. Brain Res. 24. prosinec 1993;631(2):191–202.
21. Kaur S, Ozer H, Starr M. MK 801 reverses haloperidol-induced catalepsy from both striatal and extrastriatal sites in the rat brain. Eur J Pharmacol. 6. srpen 1997;332(2):153–60.
22. Moore NA, Blackman A, Awere S, Leander JD. NMDA receptor antagonists inhibit catalepsy induced by either dopamine D1 or D2 receptor antagonists. Eur J Pharmacol. 11. červen 1993;237(1):1–7.
23. Yanahashi S, Hashimoto K, Hattori K, Yuasa S, Iyo M. Role of NMDA receptor subtypes in the induction of catalepsy and increase in Fos protein expression after administration of haloperidol. Brain Res. 11. červen 2004;1011(1):84–93.
24. Rung JP, Carlsson A, Rydén Markinhuhta K, Carlsson ML. (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. červen 2005;29(5):827–32.
25. Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. Am J Psychiatry. září 1978;135(9):1081–4.
26. Latysheva NV, Rayevsky KS. Chronic neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. srpen 2003;27(5):787–94.
27. Wright LKM, Popke EJ, Allen RR, Pearson EC, Hammond TG, Paule MG. Effect of chronic MK-801 and/or phenytoin on the acquisition of complex behaviors in rats. Neurotoxicol Teratol. srpen 2007;29(4):476–91.
28. Evans BE, Anderson PS, Christy ME, Colton CD, Remy DC, Rittle KE, et al. Transannular reactions of dibenzo[a,d]cycloalkenes. 2. Synthesis of bridgehead substituted dibenzo[a,d]cycloalkenimines by a regiospecific transannular amine to olefin addition. J Org Chem. 1. srpen 1979;44(18):3127–35.
29. Schultz DM, Wolfe JP. Intramolecular alkene carboamination reactions for the synthesis of enantiomerically enriched tropane derivatives. Org Lett. 3. červen 2011;13(11):2962–5.
30. Yasuda M, Wakisaka T, Kojima R, Tanabe K, Shima K. New Synthetic Route to 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imines through Photoamination of 5-Alkoxy- and 5-Hydroxy-5H-dibenzo[a,d]cycloheptenes Followed by a Transannular Reaction with Acetic Acid. BCSJ. 1. listopad 1995;68(11):3169–73.
31. Chang M-Y, Huang Y-P, Lee T-W, Chen Y-L. Synthesis of dizocilpine. Tetrahedron. 22. duben 2012;68(16):3283–7.
32. Ohno M, Watanabe S. Intrahippocampal administration of (+)-SKF 10,047, a sigma ligand, reverses MK-801-induced impairment of working memory in rats. Brain Res. 3. červenec 1995;684(2):237–42.
33. Maurice T, Su TP, Parish DW, Nabeshima T, Privat A. PRE-084, a sigma selective PCP derivative, attenuates MK-801-induced impairment of learning in mice. Pharmacol Biochem Behav. prosinec 1994;49(4):859–69.
34. Maurice T, Hiramatsu M, Itoh J, Kameyama T, Hasegawa T, Nabeshima T. Behavioral evidence for a modulating role of sigma ligands in memory processes. I. Attenuation of dizocilpine (MK-801)-induced amnesia. Brain Res. 30. květen 1994;647(1):44–56.
35. Bouchard P, Maurice T, St-Pierre S, Privat A, Quirion R. Neuropeptide Y and the calcitonin gene-related peptide attenuate learning impairments induced by MK-801 via a sigma receptor-related mechanism. Eur J Neurosci. říjen 1997;9(10):2142–51.
36. Temme L, Schepmann D, Schreiber JA, Frehland B, Wünsch B. Comparative Pharmacological Study of Common NMDA Receptor Open Channel Blockers Regarding Their Affinity and Functional Activity toward GluN2A and GluN2B NMDA Receptors. ChemMedChem. 06 2018;13(5):446–52.
37. Huettner JE, Bean BP. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. Proc Natl Acad Sci USA. únor 1988;85(4):1307–11.
38. Grimwood S, Gilbert E, Ragan CI, Hutson PH. Modulation of 45Ca2+ influx into cells stably expressing recombinant human NMDA receptors by ligands acting at distinct recognition sites. J Neurochem. červen 1996;66(6):2589–95.
39. Leonard BE. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma. Pharmacopsychiatry. listopad 2004;37 Suppl 3:S166-170.
40. Pabba M, Sibille E. Sigma-1 and N-Methyl-d-Aspartate Receptors: A Partnership with Beneficial Outcomes. Mol Neuropsychiatry. květen 2015;1(1):47–51.
41. Amador M, Dani JA. MK-801 inhibition of nicotinic acetylcholine receptor channels. Synapse. březen 1991;7(3):207–15.

42. Briggs CA, McKenna DG. Effect of MK-801 at the human alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor. Neuropharmacology. duben 1996;35(4):407–14.
43. Wedzony K, Klimek V, Gołembiowska K. MK-801 elevates the extracellular concentration of dopamine in the rat prefrontal cortex and increases the density of striatal dopamine D1 receptors. Brain Res. 17. září 1993;622(1–2):325–9.
44. Rajdev S, Sharp FR. Stress proteins as molecular markers of neurotoxicity. Toxicol Pathol. únor 2000;28(1):105–12.
45. Park H-S, Cho S-G, Kim CK, Hwang HS, Noh KT, Kim M-S, et al. Heat shock protein hsp72 is a negative regulator of apoptosis signal-regulating kinase 1. Mol Cell Biol. listopad 2002;22(22):7721–30.
46. Romón T, Planas AM, Adell A. Blockade of MK-801-induced heat shock protein 72/73 in rat brain by antipsychotic and monoaminergic agents targeting D2, 5-HT1A, 5-HT2A and α1-adrenergic receptors. CNS Neurol Disord Drug Targets. únor 2014;13(1):104–11.
47. Hashimoto K, Tomitaka S, Narita N, Minabe Y, Iyo M, Fukui S. Induction of heat shock protein (HSP)-70 in posterior cingulate and retrosplenial cortex of rat brain by dizocilpine and phencyclidine: lack of protective effects of sigma receptor ligands. Addict Biol. 1996;1(1):61–70.
48. Tomitaka S, Hashimoto K, Narita N, Sakamoto A, Minabe Y, Tamura A. Memantine induces heat shock protein HSP70 in the posterior cingulate cortex, retrosplenial cortex and dentate gyrus of rat brain. Brain Res. 18. listopad 1996;740(1–2):1–5.
49. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RWJ, et al. Retrosplenial cortex connectivity in schizophrenia. Psychiatry Res. 30. říjen 2009;174(1):17–23.
50. Farber NB, Foster J, Duhan NL, Olney JW. Olanzapine and fluperlapine mimic clozapine in preventing MK-801 neurotoxicity. Schizophr Res. červenec 1996;21(1):33–7.
51. Wolf ME, Khansa MR. Repeated administration of MK-801 produces sensitization to its own locomotor stimulant effects but blocks sensitization to amphetamine. Brain Res. 18. říjen 1991;562(1):164–8.
52. Yang PB, Atkins KD, Dafny N. Behavioral sensitization and cross-sensitization between methylphenidate amphetamine, and 3-4, methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in female SD rats. Eur J Pharmacol. 1. červenec 2011;661(0):72–85.
53. Jeziorski M, White FJ, Wolf ME. MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration. Synapse. únor 1994;16(2):137–47.
54. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. Nature. 15. červen 2011;475(7354):91–5.
55. Yang B, Ren Q, Ma M, Chen Q-X, Hashimoto K. Antidepressant Effects of (+)-MK-801 and (-)-MK-801 in the Social Defeat Stress Model. Int J Neuropsychopharmacol [Internet]. 8. září 2016 [citován 24. duben 2019];19(12). Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5203762/
56. Yang B-K, Qin J, Nie Y, Chen J-C. Sustained antidepressant action of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 in a chronic unpredictable mild stress model. Exp Ther Med. prosinec 2018;16(6):5376–83.
57. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C. Magnesium and MK-801 have a similar effect in two experimental models of neuropathic pain. Brain Research. 29. prosinec 2000;887(2):436–9.
58. Hama A, Woon Lee J, Sagen J. Differential efficacy of intrathecal NMDA receptor antagonists on inflammatory mechanical and thermal hyperalgesia in rats. Eur J Pharmacol. 10. leden 2003;459(1):49–58.
59. Davar G, Hama A, Deykin A, Vos B, Maciewicz R. MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy. Brain Res. 12. červenec 1991;553(2):327–30.
60. Vuckovic S, Srebro D, Savic Vujovic K, Prostran M. The antinociceptive effects of magnesium sulfate and MK-801 in visceral inflammatory pain model: The role of NO/cGMP/K(+)ATP pathway. Pharm Biol. 2015;53(11):1621–7.
61. Sparenborg S, Brennecke LH, Jaax NK, Braitman DJ. Dizocilpine (MK-801) arrests status epilepticus and prevents brain damage induced by soman. Neuropharmacology. duben 1992;31(4):357–68.
62. Braitman DJ, Sparenborg S. MK-801 protects against seizures induced by the cholinesterase inhibitor soman. Brain Res Bull. srpen 1989;23(1–2):145–8.
63. Shakarjian MP, Ali MS, Velíšková J, Stanton PK, Heck DE, Velíšek L. Combined diazepam and MK-801 therapy provides synergistic protection from tetramethylenedisulfotetramine-induced tonic-clonic seizures and lethality in mice. Neurotoxicology. květen 2015;48:100–8.
64. Veatch LM, Becker HC. Lorazepam and MK-801 effects on behavioral and electrographic indices of alcohol withdrawal sensitization. Brain Res. 14. prosinec 2005;1065(1–2):92–106.

65. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. Anesthesiology. prosinec 1996;85(6):1357–66.
66. Elliott K, Minami N, Kolesnikov YA, Pasternak GW, Inturrisi CE. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to kappa opioids. Pain. leden 1994;56(1):69–75.
67. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science. 16. červen 1989;244(4910):1360–2.
68. Fix AS, Horn JW, Truex LL, Smith RA, Gomez E. Neuronal vacuole formation in the rat posterior cingulate/retrosplenial cortex after treatment with the N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist MK-801 (dizocilpine maleate). Acta Neuropathol. 1994;88(6):511–9.
69. Fix AS, Horn JW, Wightman KA, Johnson CA, Long GG, Storts RW, et al. Neuronal vacuolization and necrosis induced by the noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist MK(+)801 (dizocilpine maleate): a light and electron microscopic evaluation of the rat retrosplenial cortex. Exp Neurol. říjen 1993;123(2):204–15.
70. Seeman P, Guan H-C, Hirbec H. Dopamine D2High receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. Synapse. srpen 2009;63(8):698–704.
71. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2)receptors-implications for models of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2002;7(8):837–44.
72. Greifenstein FE, Devault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-aryl cyclo hexyl amine for anesthesia. Anesth Analg. říjen 1958;37(5):283–94.
73. Dominici P, Kopec K, Manur R, Khalid A, Damiron K, Rowden A. Phencyclidine Intoxication Case Series Study. J Med Toxicol. září 2015;11(3):321–5.
74. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. Pharmacol Toxicol. prosinec 1995;77(6):355–9.
75. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. Anesth Essays Res. prosinec 2014;8(3):283–90.
76. Karlow N, Schlaepfer CH, Stoll CRT, Doering M, Carpenter CR, Colditz GA, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ketamine as an Alternative to Opioids for Acute Pain in the Emergency Department. Acad Emerg Med. říjen 2018;25(10):1086–97.
77. Caddy C, Giaroli G, White TP, Shergill SS, Tracy DK. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. Ther Adv Psychopharmacol. duben 2014;4(2):75–99.
78. Giannini AJ, Loiselle RH, Giannini MC, Price WA. Phencyclidine and the dissociatives. Psychiatr Med. 1985;3(3):197–217.
79. Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. Addiction. duben 2000;95(4):575–90.
80. Mount C, Downton C. Alzheimer disease: progress or profit? Nat Med. červenec 2006;12(7):780–4.
81. Xia P, Chen HV, Zhang D, Lipton SA. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. J Neurosci. 18. srpen 2010;30(33):11246–50.
82. Rammes G, Rupprecht R, Ferrari U, Zieglgänsberger W, Parsons CG. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. Neurosci Lett. 22. červen 2001;306(1–2):81–4.
83. Peeters M, Romieu P, Maurice T, Su T-P, Maloteaux J-M, Hermans E. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. Eur J Neurosci. duben 2004;19(8):2212–20.
84. Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks alpha7* nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. J Pharmacol Exp Ther. březen 2005;312(3):1195–205.
85. Ivachtchenko AV, Lavrovsky Y, Okun I. AVN-101: A Multi-Target Drug Candidate for the Treatment of CNS Disorders. J Alzheimers Dis. 25 2016;53(2):583–620.
86. Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. J Neurosci. listopad 1992;12(11):4427–36.