B 3539

TÉZISEK

VAZOPRESSZIN PATHOGENETIKAI JELENTŐSÉGÉNEK VIZSGÁLATA KISÉRLETES AGYÖDÉMA KIALAKULÁSÁBAN

Varga Csaba

témavezető:

Dr. László Ferenc, M.D., D.Sc.
tudományos tanácsadó

József Attila Tudományegyetem
Természettudományi Kar
Összehasonlító Élettani Tanszék

Szeged
1998

TÉZISEK

VAZOPRESSZIN PATHOGENETIKAI JELENTŐSÉGÉNEK VIZSGÁLATA KISÉRLETES AGYÖDÉMA KIALAKULÁSÁBAN

Varga Csaba

témavezető:

Dr. László Ferenc, M.D., D.Sc.
tudományos tanácsadó

József Attila Tudományegyetem
Természettudományi Kar
Összehasonlító Élettani Tanszék

Szeged
1998

BEVEZETÉS

Először 1957-ben Schwartz és mtsai írták le a szerzők után Schwartz-Bartter szindrómának elnevezett, az ún. nem megfelelő antidiuretikus hormon kiválasztás tünetegyüttesét (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone -SIADH), melynek tünetei: hyponatriaemia, extracelluláris folyadék tér hipotóniás növekedése, alacsony plazma nátrium szint és ozmolalitás, fokozott renális nátrium ürítés, hiperozmótikus vizelet, vizretenció, normális vese működés, ill. a perifériás ödéma hiánya. Többféle betegség vezethet a Schwartz-Bartter szindrómához (agysérülés, hypothyreozis, transzphenoidális műtétek), ami sokszor igen súlyos következményekkel jár. Az agyödéma kezelése máig sem megoldott kérdés. Számos terápiás eljárást alkalmaznak, de mindegyiknek jelentős mellékhatásai vannak: NaCl infúzió után a nátrium gyorsan ürül s a keringést is megterheli; a folyadékbevitel csökkentését a betegek rosszul viselik; hugyhajtók használata esetén a hyponatriaemia fokozódhat; mineralokortikoidok adása során hypokaliaemia alakul ki; demeclocyclin kezelés után tubuláris károsodás léphet fel. A legmegfelelőbbnek a szelektív vazopresszin V_2 antagonisták alkalmazása tűnik. A peptid antagonisták használata ellen szól rövid hatásidejük a szervezetben. Ezért is nagy jelentőségű az orálisan is alkalmazható non-peptid V_2 antagonisták bevezetése a klinikai gyakorlatba.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Pajzsmirigy írtás

1. A vízanyagcsere zavar tanulmányozása pajzsmirigy írtott állatokban. A diuretikus reakció megfigyelése vízterhelést követően, a szérum Na, K szint és ozmolalitás, az agy víztartalom, ill. a centrális és perifériális AVP szekréció mérése.

2. A V_2 antagonista $[d(CH_2)_5DIle^2Ile^4Ala^9]VP$ protektív hatásának vizsgálata.

2. Hipofízisnyél roncsolás

1. A hypothalamo-neurohypophysealis rendszer szerepének tanulmányozása a SIADH kifejlődésében.

2. A hipofízisnyél roncsolás utáni napi vízfelvétel, vizelet ürítés, Na kiválasztás, plazma ozmolalitás, Na, vazopresszin (VP), kortikoszteron szint, agy víztartalom, elektrolit szint és érpermeabilitás mérése.

3. A nagy hatású V_2 antagonista $[d(CH_2)_5DIle^2Ile^4Ala^9]VP$ protektív szerepének bizonyítása a hipofízisnyél roncsolást követő vízmérgezésben.

3. Subarachnoidális haemorrhagia (SAH)

1. A SAH-t követő SIADH kialakulásának tanulmányozása

2. A műtétet követően a koponyaűri nyomás és artériás középvérnyomás mérése.

3. A SAH utáni diuretikus reakció, plazma és liquor AVP szint, agy víz + elektrolit szintek mérése.

4. A V_2 antagonista $[d(CH_2)_5DIle^2Ile^4Ala^9]VP$ protektív szerepének bizonyítása.

5. A VP hatásmechanizmusának tanulmányozása.

A V_1 antagonista $[d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP]$ hatásának vizsgálata.

Érpermeabilitás vizsgálatok elvégzése.

6. Az orálisan is alkalmazható non-peptid V_2 antagonista (OPC-31260) farmakológiai hatásának és hatásmechanizmusának tanulmányozása.

MÓDSZEREK

I. Agyödéma modellek:

1. Pajzsmirigy irtás

A Wistar patkányoknak a pajzsmirigyét egy adagban i.p. bejuttatott 37 Mbq jód^{131} kezeléssel írtottuk ki. Az állatokat 2 hónap múlva használtuk fel a kísérletekre.

II. Hipofízisnyél roncsolás

A patkányok hipofízisének nyelét elektrolitikus úton roncsoltuk el (Horsley-Clarke készülék). A műtét után 7 napon keresztül tanulmányoztuk a vízanyagcserét, az agyödéma kialakulását.

III. Subarachnoidális vérzés

Az állatoknak éteres altatásban 100 µl vért fecskendeztünk be a bal oldali subarachnoidális térbe. Ezt követően a vizsgálatokat 3, 6 és 24 óra múlva végeztük.

II. Általános módszerek:

1. Plazma AVP és kortikoszteron szint meghatározása

Radioimmunoassay technikával

2. Liquor AVP szint meghatározása

Az állatok ciszterna magnájába speciális kanült helyeztünk és radioimmunoassay segítségével vizsgáltuk a hormon szint változásokat.

3. Vízfelvétel, vizeletürítés és ozmolalitás meghatározása

Az állatokat egyenként speciális ketrecbe helyeztük, majd 5-8 órán, ill. 1-7 napon keresztül mértük a spontán vízfelvételt, vizelet ürítést. Az ozmolalitást a minták fagyáspont változása alapján határoztuk meg Advance ozmométerrel.

4. Diuretikus reakció mérése

A kísérleti állatok 5% /t.s. mennyiségben gyomorszondán át csapvizet kaptak. A kísérlet során 5 órán keresztül regisztráltuk a diurézis mértékét.

5. Agy víztartalom és elektrolit koncentráció meghatározása

A kísérletek végén az állatok agyát 200 °C-on súlyállandóságig szárítottuk.

A nátrium és kálium koncentráció méréseket Perkin-Elmer 306 atomabszorpciós spektrofotométerrel a SZOTE Központi Kutató Laboratóriumában Dr. Kása Péter és Dr. Rakonczai Mihály végezte.

6. Szérum elektrolit koncentráció és ozmolalitás meghatározása

A szérum elektrolit meghatározások lángfotométerrel (SZOTE Központi Klinikai Kémiai Labor, Dr. Tanos Béla, I. Belklinika, Dr. Csáti Sándor), a szérum osmolalitás pedig Advance osmométerrel történt (SZOTE, Önálló Endokrinológiai Osztály, Gyermekklinika, Dr. Túri Sándor).

7. Statisztikai analízis

A kapott eredmények biometriai feldolgozása Student *t* teszttel és Man-Whitney f. *U* teszttel történt.

III. Speciális módszerek

8. Keringési vizsgálatok

a. Vérnyomás mérés

Pentobarbital nátrium altatásban, véres úton, a jobb femorális artériába helyezett kanülön keresztül valósítottuk meg. A mérések Hellige electromanométerrel vagy az Experimetria cég vérnyomás mérő berendezésevel regisztráltuk. Az adatokat a Haemosys program segítségével értékeltük.

b. Intracranális nyomás vizsgálata

A bal laterális agykamrába bevezetett krónikus kanülön keresztül, Hellige elektromanométerrel történt.

c.Percvolumen és pulzusszám mérés

A keringési vizsgálatokat ultrahangos Doppler készülékkel végeztük.

9. Agyi kapilláris permeabilitás mérés

Jelzett humánszérum albumin [^{125}IHSA] (0.3 ml. 5 μCi/kg. 18.5 Gbq/ kg ts. 2 órával a mérés előtt i.v.) szivárgásának (leakage) mérésével detektáltuk.

IV. Alkalmazott VP antagonisták:

1. $d(CH_2)_5DIle^2Ile^4Ala^9AVP$ nagy specifitású V_2 peptid antagonista
   dózis: 30 μg/kg ts. i.p.
2.. $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$ nagy specifitású V_1 peptid antagonista
   dózis: 30 μg/kg ts. i.p.
3. OPC-31260 nagy specifitású V_2 nem-peptid antagonista
   dózis: 10 -30 mg/kg ts. p.o.

AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE:

1. Pajzsmirigy irtás

Vizsgálataink során igazolni tudtuk, hogy - a humán megfigyelésekhez hasonlóan - állatkísérletekben a pajzsmirigy károsodás következtében kialakuló primér hypothyreosis vízanyagcsere zavart okoz. Wistar patkányoknak i.p. nagy adag (1 mCi = 37 MBq) I^{131}-et adagoltunk. Két hónap múlva primér thyreogén hypothyreosis alakult ki. Megfigyeltük, hogy a thyreoidectomizált állatokban jelentős vízanyagcsere zavar lép fel: Csökken a vízterhelést követő diuretikus reakció, amely vízretencióra utal; fokozódik az agy víz és nátrium tartalma. Kísérleteink igazolták azt a hipotézisünket, hogy e változások a megnövekedett VP kiválasztással hozhatók összefüggésbe. E feltételezést több módszerrel is alátámasztottuk: 1. A plazma, ill. cerebrospinalis folyadék AVP szintjét a hypothyreoid patkányban emelkedettnek találtuk. 2. Congenitális VP hiányban szenvedő Brattleboro homozigóta patkányokban a hypothyreosis nem idézett elő jelentősebb vízanyagcsere zavart. 3. V_2 (antidiuretikus) antagonista analóg adagolásával meg tudtuk akadályozni primér hypothyreosisban a vízanyagcsere eltérések kialakulását.

2. Hipofízisnyél roncsolás

Koponyasérülések korai szakaszában, a hypophysis régiójában végzett agyműtétek után, főként a transsphenoidális hypophysectomiát követően többször észlelnek átmeneti vízretenciót, hyponatriaemiát, illetve agyödémát. A VP pathogenetikai szerepének eldöntésére elektrolitikus úton előidézett hypophysisnyél lézió után vizsgáltuk a patkányok napi vízfelvételét és vizeletürítését, plasma és vizelet ozmolalitást, ill. Na-tartalmat, a plasma AVP és kortikoszteron szintet, az agy víz és elektrolit koncentrációját, a cerebrális erek permeabilitását.

A hypophysisnyél roncsolása után klasszikus három fázisú választ kaptunk (1. átmeneti polyuria és polydipsia. 2. oliguriás interphasis, 3. folyamatos polyuria és polydipsia). A középső fázis során a vizeletürítés és vízivás átmeneti csökkenésével egyidejűleg a plazma AVP szint normalizálódott, a vizelet ozmolalitás és nátrium tartalom nőtt, a plazma ozmolalitás és nátrium tartalom viszont jelentősen lecsökkent. Ez idő alatt az agyödémára jellemző, 1-2 napig tartó jelentős víz és nátrium tartalom fokozódást figyeltünk meg az agyban. Az agyödémát viszont teljesen kivédte a szelektív V_2 antagonista kezelés alkalmazása.

3. Subarachnoidális vérzés

Ismeretes, hogy az agyvérzés egyik velejárója az agyödéma kifejlődése. A gyakorlati szempontból lényeges agyödéma vizsgálatokat experimentalis subarachnoidalis vérzéses modellben is végeztünk. Vizsgálataink során Dr. Dóczi Tamás egyetemi tanár által kidolgozott eljárást alkalmaztuk. Kimutattuk, hogy a VP-nek lényeges pathogenetikai jelentősége van az agyvizenyő létrejöttében. Erre utal az a megfigyelés, hogy agyvérzést követően nő a plazma AVP szintje. Megállapítottuk, hogy a hosszabb ideig tartó plazma AVP szint emelkedéssel szemben a cerebrospinális folyadékban csak átmeneti AVP koncentráció növekedéssel kell számolnunk, ez utóbbi észlelés a centrális VP hatással szemben inkább a perifférián játszódó folyamatok jelentősége mellett szól. Különböző VP antagonisták (V_1 és V_2) adagolásával próbáltunk következtetni arra, hogy az agyvizenyő kifejlődéséért milyen VP receptor a felelős. Nagy specifitású V_2 peptid antagonista $d(CH_2)_5D\text{-}Ile^2\text{-}Ile^4\text{-}Ala^9$ AVP és a non-peptid V_2 antagonista (OPC-31260) egyidejű adagolásával a subarachnoidalis vérzést követő agyödémát sikerült kivédeni. A presszor (V_1) antagonista analóg alkalmazásával az agy víztartalmának fokozódása nem előzhető meg.

Eredményeink alapján arra következtettünk, hogy subarachnoidalis vérzés után fellépő agyödéma feltehetően a vesében lévő V_2 receptorok közvetítésével fejlődik ki.

AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA:

Három különböző kísérletes agyödéma modellben (hypothyreozis, subarachnoidális vérzés, hypophysisnyél roncsolás) vizsgáltuk a VP pathogenetikai szerepét. Mindhárom kísérletsorozatban kimutattuk, hogy a VP felelős az agyödéma kialakulásáért.

Szelektív V_2 antagonisták [d(CH_2)5DIle2Ile4Ala9]AVP és OPC-31260] alkalmazásával sikerült a VP hatását kivédenünk.

Szelektív V_1 antagonista [d(CH_2)$_5$Tyr(Me)AVP] alkalmazása nem előzte meg az agyödémát.

A VP valószinűleg a V_2 receptorokon keresztül komplex módon fejti ki hatását: egyrészt fokozza az agyi kapillárisok permeabilitását, másrészt a vese tubulusokra hatva vízretenciót, nátriurézist, hipervolémiát okoz. Mindkét mechanizmus elősegíti az agyödéma kifejlődését.

Az OPC-31260 hatásmechanizmusát vizsgálva, eddigi kísérleteink szerint, a vese tubulusokon keresztül, a VP receptorok blockolása által fejti ki az agyödémával szembeni preventív hatását.

GYAKORLATI JELENTŐSÉG

Eredményeink újabb adatokat szolgáltattak a hypothyreosis, a hipofízisnyél sérülés, ill. subarachnoidális vérzést követő vízanyagcsere zavar létrejöttének jobb megértéséhez.

Kísérleteink során bizonyítottuk, hogy a károsodott hypothalamo-neurohypophysealis rendszerből felszabaduló AVP fontos pathogenetikai szerepet játszik a háromféle experimentális agyödéma kialakulásában. A hyponatriaemia és agyödéma tökéletesen kivédhető szelektív V_2 antagonista alkalmazásával.

Megfigyeléseink alapján a V_2 antagonisták terápiás alkalmazása ígéretesnek látszik.

Gyakorlati hasznosítás szempontjából elsősorban a hosszú hatású orális bejuttatás mellett is aktív V_2 non-peptid antagonisták (OPC-31260) alkalmazása jön szóba.

Az értekezésben tárgyalt saját közlemények:

1. László, F.A., Papp, A., Majer, I., ***Varga, Cs.***, Pávó, I., Fahrenholz, F. Effects of testosterone on pressor activity of vasopressin in rats. Eur. J. Pharmacol., 183:1754-1755 (1990).
Impact factor[1]*:* 2.34
2. László, F.A., Lengyel, Z., ***Varga, Cs.***: Prevention of water retention by the vasopressin antagonist d/CH_2/$_5$Tyr/Et/VAVP in thyreoidectomized rats. Exp. Clin. Endocr., 97:379-380 (1991).
Impact factor: 0.65
3. László, F.A., ***Varga, Cs.***, Baláspiri, L.: Prevention of cerebral edema by the vasopressin antagonist d$(CH_2)_5$D-Ile^{2}Ile^{4}Ala^{9}AVP in rats with experimental subarachnoid hemorrhage. Ann. NY. Acad. Sci., 689:627-629 (1993).
Impact factor: 1.03
4. László, F.A., ***Varga, Cs.***, Dóczi, T.: Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin. Acta Neurochir. (Wien) 133: 122-133 (1995).
Impact factor: 0.50
5. László, F.A., ***Varga, Cs.***, Dóczi, T.: Impaired water metabolism and cerebral oedema following experimental subarachnoid haemorrhage in rats. Eur. J. Neurology 2:199-204 (1995).
Impact factor: 0.00
6. ***Varga, Cs.***, László, F.A., Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Gardi, J., Makara, G.: Hyponatriaemia and cerebral oedema following pituitary stalk lesion in rats, and their prevention by administration of a V_2 vasopressin antagonist. In: Pituitary adenomas. From Basic research to diagnosis and therapy, Proceedings, 6th European Workshop on Pituitary adenomas, Berlin, eds: by K. von Werder and R. Fahlbusch. pp. 34-42 (1996).
7. László, F., ***Varga, Cs.***, Montoneri, C., Drago, F.: Damaging actions of testosterone on cysteamine-induced gastroduodenal ulceration and vascular leakage in the rat. Eur. J. Pharmacol., (1997) 337:275-278.
Impact factor: 2.34
8. László, F.A., ***Varga, Cs***., Nakamura, S.: Preventive effect of the non-peptide V_2 vasopressin antagonist OPC-31260 on the cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage in rats. Eur. J. Pharmacol., (1998) elbírálás alatt.
Impact factor: 2.34

9. ***Varga, Cs.***, László, F.A., Rojik, I., Csáti, S., Morschl, É. Vecsernyés, M., Gardi, J., Makara, G.:
Protektive effect of V_2 vasopressin antagonist in cerebral oedema following pituitary stalk lesion in rats.
J. Neuroendocr. (1998) elbírálás alatt.
Impact factor: 2.86

II. Az értekezésben nem tárgyalt közlemények

1. László, F., Amani, E., ***Varga, Cs.***, László, F.A.: Influence of sex hormones on ethanol-induced gastric haemorrhagic erosions in rats. Acta Physiol. Hung., 80:289-292 (1992).
Impact factor: 0.00
2. ***Varga, Cs.***, Somlai, Cs., Baláspiri, L., László, F.A.: Biological activities of some new arginine vasopressin analogues containing unusual amino acids. Acta Physiol. Hung., 81:183-192 (1993).
Impact factor: 0.00
3. László, F.A., ***Varga, Cs.***, Papp, A., Pávó, I., Fahrenholz, F.: Difference between male and female rats in vasopressor response to arginine vasopressin. Acta Physiol. Hung. 81:137-145 (1993).
Impact factor: 0.00
4. László, F., Amani, E., Karácsony, G., Szabó, E., Rengei, B., ***Varga, Cs.***, László, F.A.: The modulatory role of endogenous vasopressin in the phenomenon that orally administered ethanol generates more severe gastric erosions in male than in female rats. Ann. NY. Acad. Sci., 689:623-626 (1993).
Impact factor: 1.03
5. László, F., Pávó, I., Karácsony, G., Amani, E., Szűcs, M., ***Varga, Cs.***, Rojik, I. and László, F.A.: Aggressive role of vasopressin in development of various gastric erosions in rat. Eur. J. Pharmacol., 258:15-22 (1994).
Impact factor: 2.34
6. Pávó, I., ***Varga, Cs.***, Szűcs, M., László, F., Szécsi, M., Gardi, J., László, F.A.: Effects of testosterone on rat renal medullary vasopressin receptor concentration and the antidiuretic response. Life Sci., 56:1215-1222 (1995).
Impact factor: 2.35
7. László, F., Szepes, Z., Karácsony, G., ***Varga, Cs.***, László, F.A.: Endogenous vasopressin damages duodenal mucosa during haemorrhagic shock in rats. Inflammopharmacol., 4:379-385 (1996).
Impact factor: 0.00

8. Farkas, T., Rojik, I., László, F.A., ***Varga, Cs.***, Toldi, J.: Neuroplastic effects of neonatal capsaicin on barrel cortex of adult rat. An electrophysiological and autoradiographic study. Eur. J. Neurology, (1997) 4:397-403.
Impact factor: 0.00
9. Matkovics, B., Kotormán, M., Szőllősi, I.V., Do Quy H., ***Varga, Cs.***: Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. Acta Physiol. Hung., (1997/98) 85:29-38.
Impact factor: 0.00
10. László, F., Szepes, Z., ***Varga, Cs.***, László, F.A.: Deleterious action of vasopressin in gastroduodenal ulceration: experimental and clinical observations. Scand. J. Gastroenterol., (1998) in press.
Impact factor: 1.72
11. ***Varga, Cs.***, László, F.A, Lamarque, D., Pávó, I., Szepes, Z., Kiss, J., Karácsony, G., László, F.: Endogenous vasopressin increases endotoxin shock provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. Eur. J. Pharmacol., (1998) közlésre elfogadva.
Impact factor: 2.34
12. Szepes, Z., Morschl, É., László, F., Whittle, B.J.R., ***Varga, Cs.***, László, F.A.: Dual effects of female sex steroids on cysteamine-induced gastroduodenal ulceration in the rat. Eur. J. Pharmacol., (1998) elbírálás alatt.
Impact factor: 2.34
13. László, F.A., **Varga, Cs.**, Morschl, É.,László, F.,Gardi, J., Vecsernyés, M., Gálfi, M., Makara, G.B.: Elevations in adrenocorticotrophic hormone, cortocosterone and hypothalamic corticotrophic releasing hormone in response to ethanol stress in rat and their prevention by the pressor V_1 vasopressin antagonist $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$. Neuroendocrinology (1998) elbírálás alatt.
Impact factor: 2.45

III. Az értekezés témájához tartozó külföldi kongresszusok absztraktjai:

1. László F.A., Lengyel Z., *Varga, Cs.*: Pathogenetic significance of vasopressin in water metabolism disturbance of thyreoidectomized rats. in: Abstracts of the 9th International Congress of Endocrinology, August 30-September 5 1992, Nice, France, p. 559.
2. László, F.A:, *Varga, Cs.*, Baláspiri, L., Dóczi, T.: Pathogenetic significance of vasopressin in cerebral oedema developing after subarachnoid haemorrhage. J. Endocrinol. Invest. 16 (Suppl. 1 to no. 8): (1993).
3. *Varga, Cs.*, László, F.A., Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Gardi, J., Makara, G.: Hyponatriaemia and cerebral oedema following pituitary stalk lesion in rats, and their prevention by administration of a V_2 vasopressin antagonist. J. Endocrinol. Invest. Vol. 19(5), p. 16 (1996).

IV. Az értekezés témájához tartozó hazai kongresszusok absztraktjai:

1. *Varga, Cs.*, Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Makara, G., László, F.A.: Transient cerebral oedema following pituitary stall lesion in rats. Neuroendocr. 60 Suppl. 1 p. 37 (1994).
2. László, F.A., *Varga, Cs.*, Baláspiri, L., Dóczi, T.: Effects of V_1 and V_2 vasopressin antagonists on the development of cerebral oedema in rats with experimental subarachnoid haemorrhage. Neuroendocr. 60 Suppl. 1 p. 37 (1994).

V. Az értekezés témájához szorosan nem tartozó kongresszusok absztraktjai:

1. László, F., Makara, G., *Varga, Cs.*, László, F.A.: Changes in plasma ACTH and corticosterone levels after oral ethanol injections in rats. Z. Gastroenterol. 29, 4:192 (1991).
2. *Varga, Cs.*, László, F., Karácsony, G., László, F.A.: The role of vasopressin in hemorrhagic shock-induced gastroduodenal lesions in the rat. Z. Gastroenterol. 29, 4:210 (1991).
3. László, F., Karácsony, G., Amani, E., Pávó, I., Szűcs, M., *Varga, Cs*, László, F.A.
The role of endogenous vasopressin in the generation of gastric erosions induced by ethanol, indometacin, reserpine, cold-restraint stress and hemorrhagic shock in the rat. Digestion, 49:41-42 (1991).

4. *Varga, Cs.*, László, F., László, F.A.: The effects of graded doses of vasopressin on the generation of ethanol-induced gastric hemorrhagic erosions and on the blood pressure in female rats. Z. Gastroenterol. 30, 4:305-306 (1992) Abstract.

5. Pávó I., *Varga, Cs.*, László F., Szűcs M., Laczi F., Szarvas F., László F.A.: Orchidectomy or cyproterone acetate treatment reduces vasopressin-binding sites in the rat kidney. in: Abstracts of the 9th International Congress of Endocrinology,
August 30-September 5 1992, Nice, France, p. 562.

6. Baláspiri L., *Varga, Cs.*, Somlai Cs., László F.A.: Synthesis and biological studies of some arginine vasopressin analogs containing unusual amino acids inposition 2,4,6 and 7. in: Abstracts of the XXII. Eur. Pept. Symp. September 13-19, 1992, Interlaken, Switzerland.

7. Pávó, I., *Varga, Cs.*, Laczi, F., László, F.A. Sensitizing effect of androgen on the vasopressin response in the water metabolism. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, John Libbey Eurotext. p. 620. (1993).

8. *Varga, Cs.*, Gálfi, M., László F.A. Effect of dopamine on hormone production of neurohypophyseal tissue cultures. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, John Libbey Eurotext. p. 621. (1993).

9. László, F., *Varga, Cs.*, Karácsony G., Whittle, B.J.R. László, F.A. The role of endogenous vasopressin in the generation of endotoxin-induced acute gastrointestinal damage in rats. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, John Libbey Eurotext. p. 623. (1993).

10. László, F., *Varga, Cs.*, Karácsony, G., Whittle, BJR. László, F.A.: Involvement of endogenous vasopressin in endotoxin-induced acute gastrointestinal injury in the rat. Gut. 34, S61, (1993).

11. *Varga, Cs.*, László, F., László, F.A.: The aggressive role of vasopressin in generation of haemorrhagic shock-induced gastroduodenal mucosal injury in rats. Eur. J. Endocrinol. 130 Suppl. 2 p. 32. (1994).

12. László, F.A., *Varga, Cs.*, László, F., Makara, G.: Effects of vasopressin antagonists on ACTH and Corticosterone secretion in stress condition induced by ethanol. Eur. J. Endocrinol. 130 Suppl. 2. p. 152 (1994).

13. Pávó, I., *Varga, Cs.*, Vecsernyés, M., Szűcs, M., László, F.A., Julesz, J.: Enhanced sensitivity to the antidiuretic effect of vasopressin in the spontaneously hypertensive rat. Eur. J. Endocrinol. 130 Suppl. 2. p. 252 (1994).

14. Rojik, I., Toldi, J., László, F.A., *Varga, Cs.*: Changes in responsiveness of barrel cortex of adult rat treated neonatally with capsaicin. Neurobiology, Vol. 2(1), p. 98. (1994).

VI. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások:

1. László F.A., **Varga Cs.**, Baláspiri L., Nemessányi Z.: Vasopressin jelentősége hypothyreoid patkányok vízanyagcsere zavarának kialakulásában. MÉT, Szeged, (1991).

2.. László F.A., **Varga Cs.**, Baláspiri L.: Agyoedema megelőzése nagy specifitású V_2 antagonista d/CH_2/$_5$D-Ile^{2}Ile^{4}Ala^{9}AVP segítségével experimentális subarachnoidális vérzés esetén. MÉT, Pécs, (1992).

3. László F.A., **Varga Cs.**, Baláspiri L.: Prevention of cerebral edema by the vasopressin antagonist d/CH_2/$_5$D-Ile^{2}Ile^{4}Ala^{9}AVP in rats with experimental subarachnoid hemorrhage. 5th. Int. Symposium on the Neurohypophysis, Hannover, (1992).

4. László F.A., Lengyel Z., ***Varga Cs.***: Vasopressin pathogenetikai jelentősége thyreoidectomizált patkányok vízanyagcsere zavarának kialakulásában. MEAT, Szombathely, (1992).

5. László F.A., Lengyel Z., **Varga Cs.**: Pathogenetic significance of vasopressin in water metabolism disturbance of thyreoidect- omized rats. Ninth Int. Congress of Endocrinology, Nice, (1992).

6. László, F., **Varga, Cs.**, Dóczi, T.: Cerebral oedema after head injury of subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin. MÉT. Debrecen, 1993.

7. László, F.A., **Varga, Cs.**, Baláspiri, L., Dóczi, T.: The effects of V_1 and V_2 vasopressin antagonists on the development of cerebral oedema in rats with experimental subarachnoid haemorrhage. 3rd Int. Congress of Neuroendoc. Budapest, July 4-8, 1994.

8. **Varga, Cs.**, Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Makara, G., László, F.A.: Transient cerebral oedema following pituitary stalk lesion in rats. 3rd. Int. Congress of Neuroendoc. Budapest, July 4-8, 1994.

9. László, F.A., **Varga, Cs.**, Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Gardi, J., Makara, G.: Prevention of transient cerebral oedema by administration of antagonist following pituitary stalk lesion in rats. The First Joint World Congress Of Neurohypophysis and Vasopressin, July 16-21, Tochigi, Japan, (1995).

10. **Varga, Cs.**, László, F.A., Rojik, I., Csáti, S., Vecsernyés, M., Gardi, J., Makara, G.: Hyponatriaemia and cerebral oedema following pituitary stalk lesion in rats, and their prevention by administration of a V_2 vasopressin antagonist. 6th European workshop on Pituitary Adenomas, Berlin, Germany, July 24-27, (1996).

11. **Varga, Cs.**: Hipophysisnyél roncsolást követő agyoedema és hyponatriaemia kivédése vasopressin V2 antagonistával patkányban. Doktoranduszok I. Országos Konferenciája, Debrecen, Aug. 28-30, 1996.
12. László, F.A., **Varga, Cs.**, Mérfalvi, É.: Preventive effect of the non-peptide V_2 antagonist OPC-31260 on the development of cerebral oedema after experimental subarachnoid haemorrhage induction in rats. World Congress of Neurohypophyseal Hormones, Montreal, Qc, Canada, August 8-12, 1997.

VII. Az értekezés témájához szorosan nem kapcsolódó előadások:

1. László F.A., Papp A., Majer I., **Varga Cs.**: Testosteron hatása a vasopressin pressor-aktivitására patkányban. MÉT, Debrecen, (1989)
2. László F.A., Papp A., Majer I., **Varga Cs.**, Pávó I. and Fahrenholz F.: Effects of testosterone on pressor activity of vasopressin in rats. XIth. Int. Congress of pharmacology, Amsterdam, (1990).
3. **Varga Cs.**, Papp A., Lengyel Z., Baláspiri L., Fekete M., László F.A.: Új, nemtermészetes aminósavakat tartalmazó vazopresszin analógok fő biológiai aktivitásának vizsgálata. MÉT, Budapest, (1990)
4. Lengyel Z., Náfrádi J., Karácsony G., Szabó E., Rengei B., László F., **Varga Cs.**, László F.A.: Hím patkányokban az alkohol súlyosabb gyomornyálkahártya károsodást okoz, mint nőstényekben. A vazopresszin lehetséges szerepe e jelenségben. MÉT, Budapest, (1990).
5. László F., Makara G., **Varga Cs.**, László F.A.: Plasma ACTH and corticosterone level changes after oral ethanol injection in rats. Gastroenterológiai Kongresszus, Balatonaliga, (1991).
6. Amani E., László F., **Varga Cs.**, László F.A.: The role of testosterone in the pathogenesis of ethanol-induced gastric hemorrhagic erosions in rats. Gastroenterologiai Kongresszus, Balatonaliga, (1991).
7. **Varga Cs.**, László F., Karácsony G., László F.A.: The role of vasopressin in hemorrhagic shock-induced gastroduodenal lesions of rat. Gastroenterologiai, Kongresszus, Balatonaliga, (1991).
8. Fekete M., **Varga Cs.**, Baláspiri L., Zsigó J. and László F.A.: Comparative effects of vasopressin- and oxytocin- related peptides on passive avoidance behaviour in rats. 11th. Int. Symposium on Neurosecretion, Amsterdam, (1991).
9. **Varga Cs.**, László F., Karácsony G., László F.A.: Az endogén vazopresszin szerepe vérzéses shock okozta gasztroduodenális léziók kialakulásában patkányban. MÉT, Szeged, (1991).

10. László F., Makara G., **Varga Cs.**, László F.A.: A plazma ACTH és kortikoszteron szint változásai patkányban alkohol orális adagolását követően. MÉT, Szeged, (1991).
11. Rojik I., **Varga Cs.**, László F.A.: Histamin hatása jelzett aminósav beépülésére patkány hypothalamusban. MÉT, Szeged, (1991).
12. László F., Karácsony G., Amani E., Szőcs M., **Varga Cs.** and László F.A.: The role of endogenous vasopressin in the generation of gastric erosions induced by ethanol, indomethacin, reserpine, coldrestraint stress and hemorrhagic shock in the rat. 7th. Int. Conference on Experimental Ulcer, Berlin, (1991).
13. **Varga Cs.**, László F., László F.A.: The effects of graded doses of vasopressin on the generation of ethanol-induced gastric hemorrhagic erosions and on the blood pressure in female rats. Gastroenterologiai Kongresszus, Balatonaliga, (1992).
14. **Varga Cs.**, László F., László F.A.: Vazopresszin növekvő dózisainak hatása az etanol indukálta gyomorerózió és a vérnyomás változására nőstény patkányban. MÉT, Pécs, (1992).
15. László F., Amani E., Karácsony G., Szabó E., Rengei B., **Varga Cs.**, László F.A.: The modulatory role of endogenous vasopressin in the phenomenon that orally administered ethanol generates more severe gastric erosions in male than in female rats. 5th. Int. Symposium on the Neurohypophysis, Hannover, (1992).
16. **Varga Cs.**, Somlai Cs., Baláspiri L., László F.A.: Új, nemtermészetes aminósavakat tartalmazó vazopresszin analógok fő biológiai aktivitásának vizsgálata. MEAT, Szombathely, (1992).
17. Pávó I., **Varga Cs.**, László F., Szőcs M., Laczi F.,Szarvas F., László F.A.: Orchidectomy or cyproterone acetate treatment reduces vasopressin-binding sites in the rat kidney. Ninth Int. Congress of Endocrinology, Nice, (1992).
18. Baláspiri L., **Varga Cs.**, Somlai Cs., László F.A.: Synthesis and biological studies of some arginine vasopressin analogs containing unusual amino acids inposition 2,4,6 and 7. in: Abstracts of the XXII. Eur. Pept. Symp. September 13-19, 1992, Interlaken, Switzerland.

19. Pávó, I., **Varga, Cs.**, Laczi, F., László, F.A. Sensitizing effect of androgen on the vasopressin response in the water metabolism. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, 1993, John Libbey Eurotext. Abstracts of the IVth International Vasopressin Conference May 23-27, 1993, Berlin, Germany, p. 620.

20. **Varga, Cs.**, Gálfi, M., László F.A. Effect of dopamine on hormone production of neurohypophyseal tissue cultures. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, 1993, John Libbey Eurotext. Abstracts of the IVth International Vasopressin Conference May 23-27, 1993, Berlin, Germany, p. 621.

21. László, F., **Varga, Cs.**, Karácsony G., Whittle, B.J.R. László, F.A. The role of endogenous vasopressin in the generation of endotoxin-induced acute gastrointestinal damage in rats. Vasopressin. P. Gross, D. Richter, G.L. Robertson, eds, 1993, John Libbey Eurotext. Abstracts of the IVth International Vasopressin Conference May 23-27, 1993, Berlin, Germany, p. 623.

22. **Varga, Cs.**, László, F., Karácsony, G., László, F.A.: The effect of graded doses of vasopressin V_1 antagonist on the generation of endtoxin-shock induced acute gaastrointestinal damage in female rats. MÉT. Debrecen, 1993.

23. Rojik, I., Toldi, J., László, F.A., **Varga, Cs.**: Changes in responsiveness of barrel cortex of adult rat treated neonatally with capsaicin. First congress of the Hungarian Society.

24. László, F.A., **Varga, Cs.**, László, F., Makara, G.: Effects of vasopressin antagonists on ACTH and corticosterone secretion in stress condition induced by ethanol. IIIrd European Congress of Endocrinology Amsterdam, July 17-22, 1994.

25. **Varga, Cs.**, László, F., László, F.A.: The aggressive role of vasopressin in generation of haemorrhagic shock-induced gastroduodenal mucosal injury in rats. IIIrd European Congress of Endocrinology Amsterdam, July 17-22, 1994.

26. Pávó, I., **Varga, Cs.**, Vecsernyés, M., Bakos, K., Toth, G., Herczeg, J., Slaninova, J.: Binding Characteristics of oxytocin antagonists containing sarcosine in position 7 in three different species. Hanseatic Endocrine Conference, Oxytocin, April 30 - Máy 4, A104, (1995).

27. Varga, Sz.I., Matkovics, B., Kotormán, M., **Varga, Cs.**, Do Quy Hai: Oxidative stress in experimental diabetes induced by Streptozotocin. 24th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, Barcelona, July 7-12, (1996).

28. **Varga, Cs.**, Maletinská, L., Bakos, K., Tóth, G.K., Fülöp, F., Morschl, É., Bretus, I., Pávó, I.: Oxitocin antagonists containing novel constrained

amino acids. World Congress of Neurohypophyseal Hormones, Montreal, Qc, Canada, August 8-12, 1997.