

BÄTTRE BOT FÖR ORO, SÖMNPROBLEM, EPILEPSI?

Hjärnans viktigaste inhibitoriska neurotransmittor är γ -aminosmörsyra (GABA), och GABA_A-receptorn medierar effekterna av flera klasser av kliniskt betydelsefulla läkemedel, exempelvis bensodiazepiner, barbiturater och allmänanestetika. Klassiska bensodiazepiner och nya substanser av icke-bensodiazepintyp verkar på GABA_A-receptorns bensodiazepinbindningsställe för att åstadkomma antiepileptiska, anxiolytiska, sederande och hypnotiska effekter. Partiell agonism och receptorsubtypselektivitet kan vara möjliga strategier för att utveckla nya terapeutiska medel med färre eller lindrigare biverkningar än de som uppkommer vid kliniskt bruk av bensodiazepiner.

Introduktionen av fenotiaziner och bensodiazepiner för behandling av psykiatriska sjukdomstillstånd under 1950- och 1960-talen innebar viktiga framsteg inom modern psykofarmakologi. Hjärnfunktionens oerhörda komplexitet på neurokemisk nivå försvårar å ena sidan rationell drogdesign, men å andra sidan erbjuder förekomsten av flera olika neuronala banor och mångfalden kemiska transmittorsignaleringssystem

Författare

ESA R KORPI

professor, institutionen för farmakologi och klinisk farmakologi, Åbo universitet, Åbo, Finland

WILLIAM WISDEN

forskare, Laboratory of molecular biology, MRC Centre, Cambridge, England

HARTMUT LÜDDENS

professor, Clinical research group, Department of Psychiatry, University of Mainz, Mainz, Tyskland.

nya möjligheter att skräddarsy biologiska terapier med specifika angreppspunkter. Ett belysande exempel är forskningen som – baserad på kunskap om GABA-receptorer och bensodiazepiner – syftar till att utveckla preparat som verkar specifikt mot oro, epilepsi och sömnlöshet. Dagens bensodiazepiner ger tillfällig lindring av dessa symtom, med medlen har tyvärr också biverkningar, särskilt vid långvarigt bruk.

Bensodiazepiner påverkar beteendet genom att binda till GABA_A-receptorns så kallade bensodiazepin-site och därmed ändra receptorns förmåga att aktiveras av GABA [1-3]. Förutom bensodiazepiner kan även andra substanser utöva effekter via detta allosteriska bindningsställe. GABA_A-receptorn – hjärnans viktigaste inhibitoriska neurotransmittorreceptor – hade redan tidigare rönt stort intresse som måltavla för olika preparat, men utvecklingsarbetet fick ny skjuts framåt när receptorns molekylära heterogenitet blev uppenbar: mångfalden erbjuder nya möjligheter.

Kronisk obalans

I samtliga hjärnregioner dämpas effekterna av de excitatoriska glutamaterga nervimpulserna av inhibitoriska GABA-erga neuronsystem. Förändringar i balansen mellan excitation och inhibition leder till förändringar i hjärnans fysiologiska tillstånd. Man tror att en kronisk obalans mellan dessa antagonistiska neuronala system är inblandad i många olika sjukdomstillstånd (Figur 1).

GABA_A-receptorsystemet kan snabbt upp- och nedregleras in vivo av substanser som verkar på intilliggande molekylära domäner på receptorn. Medan vissa substanser – exempelvis bensodiazepiner och barbiturater – förstärker GABA_A-aktiviteten, finns det andra som minskar receptorns aktivitet. Störst intresse har ägnats de förstnämnda, men även de andra skulle kunna vara till nytta, exempelvis för att öka vakenhet och främja inlärning och minne.

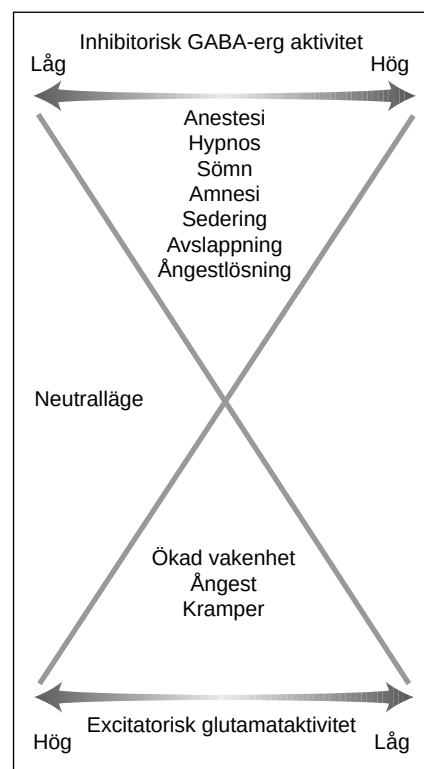
GABA_A-receptorn är försedd med ett flertal drogbindningsställen. En del visas i Figur 2, men en detaljerad redogörelse ligger utanför ramen för denna



SERIE

Läkemedelsmekanismer

Serien om Läkemedels verkningsmekanismer inleddes i Läkartidningen 19/97 med en medicinsk kommentar och en översikt över selektiva hämmare av cyklo-oxygenas-2. Glukokortikoider belystes i nr 26-27, kalciumantagonister i nr 36 och genterapi (p53) i nr 38..



Figur 1. En kronisk obalans mellan den excitatoriska glutamataktiviteten och den inhibitoriska GABA-erga aktiviteten förmodas vara inblandad i många olika sjukdomstillstånd.

översikt. Alla dessa bindningsställen förefaller vara sammanlänkade via allosteriska interaktioner. Bensodiazepinligander, till exempel, verkar genom att modulera GABA-bindningsställets affinitet för GABA: affiniteten ökar eller minskar. Bensodiazepinligander kan sålunda verka som positiva, neutrala

(antagonister) eller negativa allosteriska modulatorer av GABA_A-receptorfunktion (se även faktarutan för exempel på partiella allosteriska effekter).

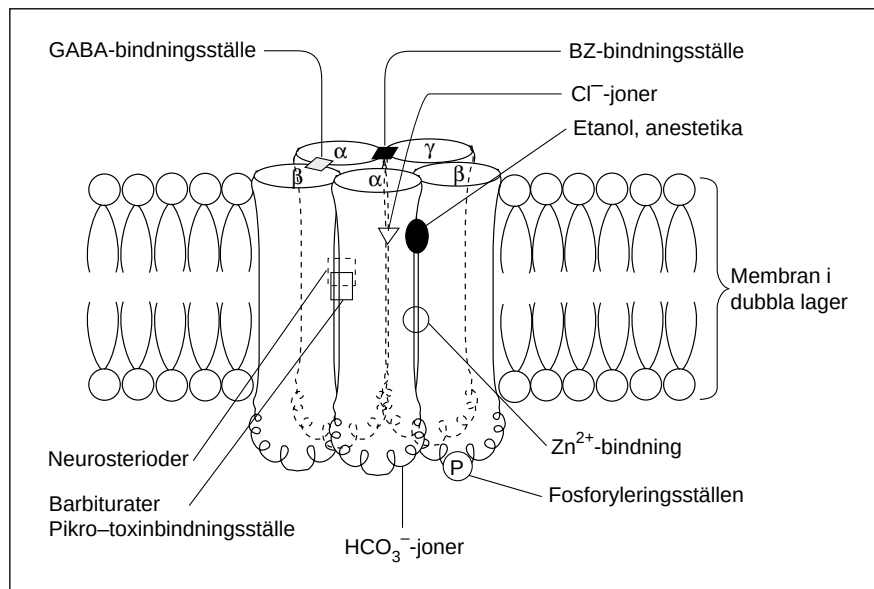
Av Figur 2 framgår också att receptorn är en multimer. En sådan struktur erbjuder många möjligheter till molekylära interaktioner. Receptorn är uppbyggd av fem subenheter som alla kodas av olika gener. Subenheterna av α -, β - och γ -klasserna tros vara mest rikligt förekommande. Vissa GABA_A-receptorer innehåller också δ -subenheter. Denna molekylära heterogenitet kan påvisas i hjärnan, dels som skillnader i uttryck av de olika subenheterna i olika neuron, dels som regionala skillnader i farmakologisk effektivitet och potens [1, 3].

Utvecklingsstrategier för ligander

Bensodiazepiner upptäcktes genom klassisk heldjursscreening i djurmodeller av oro och epilepsi. Dessa beteendeförsök har haft stor betydelse för vår förståelse av hur de olika klasserna av psykoaktiva droger verkar. Efter upptäckten och kloningen av bensodiazepinreceptorn, »the key to a tranquil brain» [4], har sökandet efter nya substanser skett genom bindningsstudier på receptorer frammanför en hjärnpreparat, vilket möjliggjort screening av en uppsjö av kandidatmolekyler. Idag, när antalet GABA_A-receptorsubenheter som klonats uppgår till 13 (och fler kanske återstår att finna) [2], kan man göra screeningförsök på rekombinanta receptorer med varierande subenhetssammansättning. Förhoppningsvis kan den strategin uppdaga substanser med selektivitet för specifika GABA_A-bensodiazepinreceptorer. Det är troligt att de olika receptorererna fyller olika funktioner i de olika hjärnregionerna. Man förväntar sig att nya substanser, med selektivitet för specifika receptorsubtyper, kommer att uppvisa större beteendemässig selektivitet än de nu tillgängliga drogerna.

Klassiska bensodiazepiner: verkningsprofiler och problem

Klassiska bensodiazepinagonister, t ex diazepam, är potenta orosdämpande, muskelavslappande, sederande och antikonvulsiva medel. Eftersom de är allosteriska modulatorer, med ringa egna effekter, är de tämligen ofarliga även vid överdosering. Därvidlag skiljer sig bensodiazepiner från barbiturater, som i höga doser själva förmår öppna GABA_A-receptorns jonkanal. Bensodiazepinagonisternas effektivitet och ofarlighet är väl dokumenterade. Deras användbarhet begränsas emellertid av de problem som uppkommer vid långvarigt bruk: toleransutveckling, beroen-



Figur 2. Ligandbindningsställen på en hypotetisk GABA_A-receptor med fem subenheter. Receptorn bildar en anjonkanal med selektivitet för klorid- och bikarbonatjoner. När receptorn aktiveras strömmar anjonerna igenom kanalen med sina koncentrationsgradienter. Det kan finnas mer än ett GABA-bindningsställe och ett bensodiazepinbindningsställe på varje receptor. Barbiturater och progesteronmetaboliter (neurosteroider) verkar i närheten av kanalblockeringsstället (pikrotoxinstället), sannolikt beläget inne i jonkanalen. Zinkjoner binder till ett annat specifikt site och blockerar jonkanaler. Alkohol och lättflyktiga eller intravenösa anestetika verkar vid ett ställe som kanske är beläget i membranets lipidskikt. Intracellulära domäner med fosforyleringsställen kan vara inblandade i reglering av receptorfunktion över längre tidsskalor.

de, rekyleffekt vid utsättning, minnesstörningar. Genom dagens breda screeningarbete för nya substanser som verkar vid GABA_A-receptorns bensodiazepinbindningsställe hoppas man hitta potentiella droger som ger färre eller lindrigare bieffekter vid långtidsbruk och som har en snävare aktivitetsprofil [5].

Nya substanser

Strukturformler för flera av de substanser som interagerar med bensodiazepinbindningsstället på GABA_A-receptorn presenteras i Figur 3. Några av de yngre bensodiazepinerna bör nämnas här eftersom de tjänat som prototyper för vissa aspekter av bensodiazepin-farmakologi.

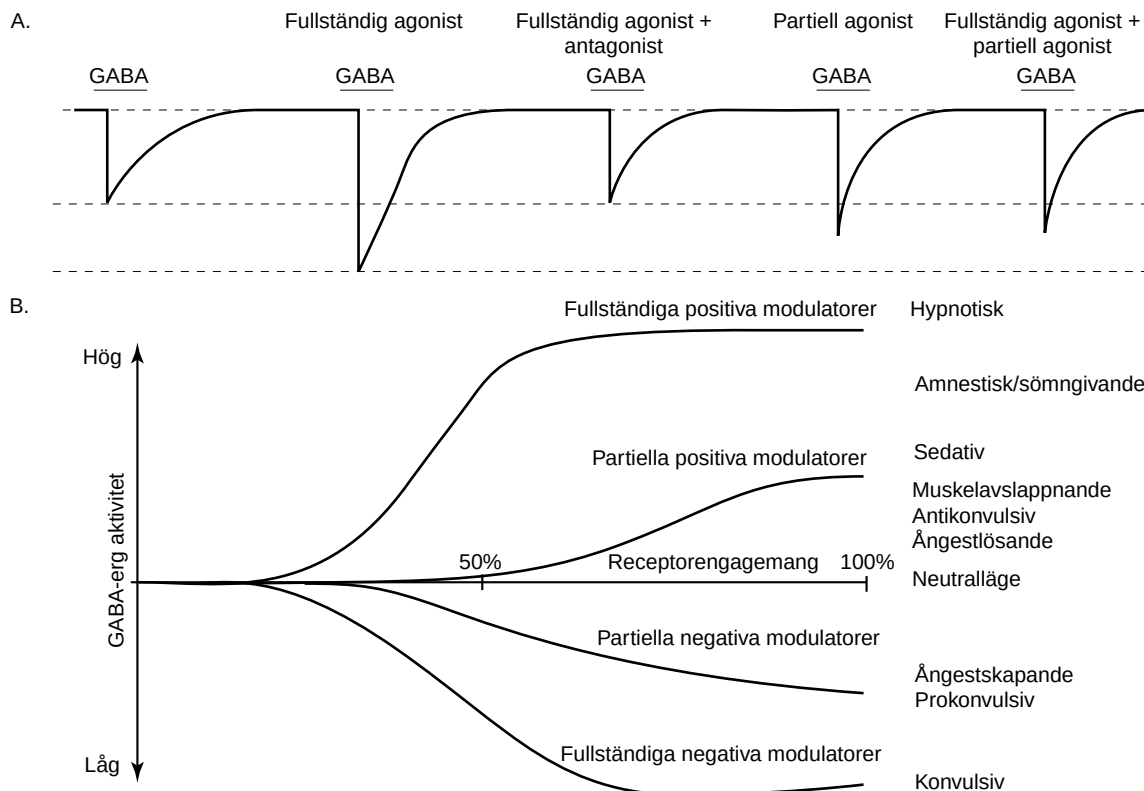
Flumazenil är ett imidazo-1,4-bensodiazepin som verkar som en neutral antagonist vid bensodiazepinreceptorn: den blockerar effekterna av såväl positiva som negativa modulatorer av GABA_A-receptor-signaler men har inga effekter i sig själv [6]. Flumazenil är kli-

niskt användbar för diagnos och behandling av bensodiazepinförgiftning. Intressanta data från prekliniska försök antyder att flumazenil som ges vid upprepade tillfällen under långtidsbehandling med bensodiazepinagonister förmår minska toleransutvecklingen. Mekanismen är ännu inte helt klarlagd och det är heller inte känt huruvida denna interaktion skulle kunna utnyttjas kliniskt. Flumazenil förmår tränga undan agonister och inversa agonister från samtliga centralt uttryckta bensodiazepinreceptorsubtyper.

Ro 15-4513, ett azoderivat av flumazenil, utvecklades först som kemisk prob för bensodiazepinreceptorer men har rönt stort intresse som ett förmodat motgift mot alkohol [7]. Tyvärr har det visat sig att Ro 15-4513 endast delvis upphäver symtomen på alkoholförgiftning. Detta är föga förvånande med tanke på att etanol har effekter inte bara på GABA-receptorer utan också på andra receptorer, exempelvis receptorn för glutamat. Ro 15-4513 är en partiell negativ allosterisk modulator: substansen minskar GABA-receptorns aktiveringsgrad, om än inte lika effektivt som en del andra. (Det finns negativa modulatorer som blockerar receptorfunktionen så effektivt att konvulsioner inträder.) Alkoholkonsumtion hos gnagare minskas intressant nog av negativa modulatorer såsom Ro 15-4513. Det kan vara värdefullt att gå vidare i sökandet efter nya substanser med svagare negativt modulerande aktivitet och/eller större receptorsubtypsselektivitet som samtidigt saknar prokonvulsiva verkningar. Ro 15-4513 anses idag vara den bästa högaaffina radioliganden för centralt uttryckta bensodiazepinreceptorer. Liganden märker även in de bensodiazepinreceptorer i lillhjärnan, luktbulben och talamus som är så gott som okäns-

FAKTARUTA

Verkningsmekanismer för allosteriska modulatorer vid GABA_A-receptorer



A. Schematisk bild över hur jonströmmar genom GABA_A-receptorer i enskilda celler förändras av en fullständig positiv allosterisk modulator (en fullständig agonist, t ex diazepam), av en neutral modulator (en antagonist, t ex flumazenil) och av en partiell positiv modulator (partiell agonist, t ex bretazenil). Här visas också hur effekten av en fullständig agonist reduceras i närvaro av en partiell agonist.

B. Schematisk bild över sambandet mellan bensodiazepinligandernas beteendeeffekter (i prekliniska försök) och aktivitet och andelen receptorer som bundit ligand. Fullständiga positiva och negativa modulatorer utövar effekter vid lägre receptorbesättningsgrad än den som krävs för att partiella agonister skall uppnå samma effekter. Partiella agonister uppnår inte ens vid högsta receptorbesättningsgrad effekter som motsvarar de

fullständiga modulatorernas maximala effekter. Det bör också påpekas att partiella modulatorer minskar effekterna av fullständiga modulatorer, till synes genom att konkurrera om samma bindningsställen (jämför bild A).

liga för fullständiga positiva bensodiazepinmodulatorer.

Triazolam karakteriseras av en potent men snabbt övergående hypnotisk aktivitet som beror på en effektiv positiv allosterisk verkan på ett flertal GABA_A-receptorsubtyper. Till substansens företrädare framför tidigare bensodiazepiner hör att dess effekt induceras snabbt och att dess verkningsstid är kort – därmed minimeras också »dagen efter»-effekter. Upprepad användning leder dock till toleransutveckling.

Bensodiazepinet *bretazenil* har visat sig ha en mycket intressant verkningsprofil i prekliniska försök [8]. Substansen verkar potent orosdämpande och antikonvulsivt utan att tolerans utvecklas och utan att alkoholeffekter potentiëras. Bretazenil minskar effekterna av den fullständiga positiva allosteriska

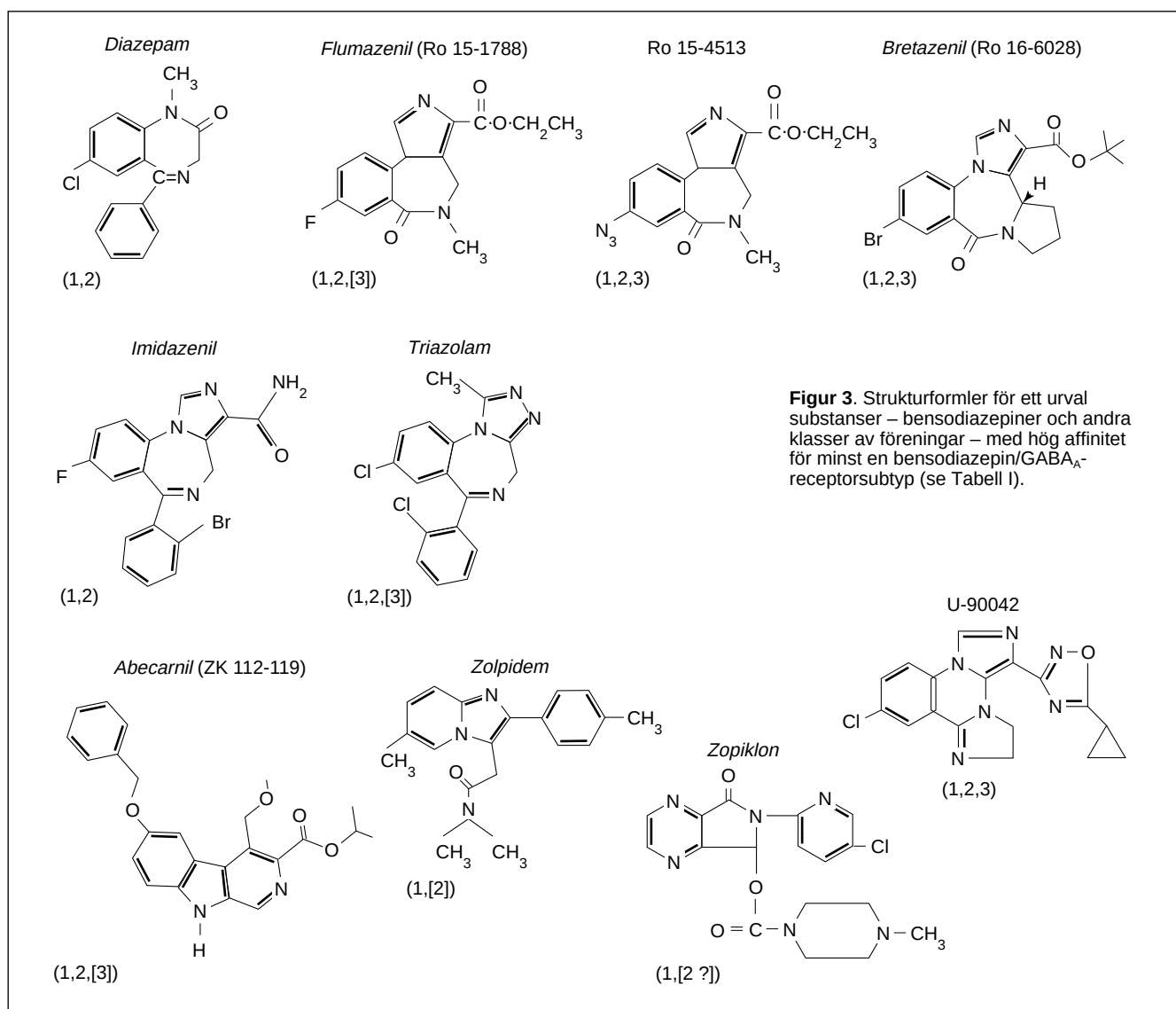
modulatorens diazepam och är således en partiell positiv modulator.

Imidazenil, en närbesläktad substans som ännu inte genomgått klinisk prövning, har uppvisat en liknande verkningsprofil vad gäller effekter på receptornivå och på beteende [9]. Till skillnad från diazepam orsakar imidazenil ingen minnesförlust vid användning i doser som ger maximal antikonvulsiv effekt.

β -karboliner aktiverar också GABA_A-receptorer. Man trodde först att de var endogena bensodiazepinreceptorligander, men detta visade sig vara en artefakt. En serie β -karbolinliknande föreningar har syntetiserats och befunnits täcka in hela verkningspanoramats – från fullständiga positiva till fullständiga negativa effekter. En av de nya substanserna, *abekarnil*, utvecklades

som ett icke-sederande orosdämpande och antikonvulsivt medel. Prekliniska beteendeförsök i mus, råttor och apa har bekräftat att abekarnil verkar starkt anxiolytiskt och antikonvulsivt med endast minimala biverkningar (sedation, minnesstörning, alkoholpotentiëring och motorisk funktionsstörning) [10]. Kliniska försök på patienter har givit nedslående resultat på grund av biverkningar, framförallt sedation [11]. Det är än så länge oklart varför abekarnils farmakologiska verkningar är så olika hos djur och människor.

Zolpidem är ett imidazopyridin med en så uttalad sederande och hypnotisk effekt att det varit omöjligt att entydigt visa om substansen också har antikonvulsiva och orosdämpande effekter [12]. Zolpidems verkningsprofil skiljer sig från den som uppvisas av positiva



Figur 3. Strukturformler för ett urval substanser – bensodiazepiner och andra klasser av föreningar – med hög affinitet för minst en bensodiazepin/GABA_A-receptorsubtyp (se Tabell I).

modulatorer av bensodiazepintyp, kanske delvis på grund av zolpidems receptorsubtypsselektivitet. Substansen förstärker sannolikt alkoholeffekter: prekliniska försök antyder att zolpidem påverkar just de GABA_A-receptorer som också påverkas av etanol. Zolpidem används idag flitigt i kliniken som ett kortverkande hypnotiskt medel: det påskyndar insomnandet och förlänger sömnen utan att orsaka några drastiska förändringar i sömnstadiemönstret. Minnesinlagring är blockerad hos patienter medan drogen verkar, men tankeförmågan är åter normal vid uppvaknandet följande dag. Tolerans kan utvecklas i fråga om de terapeutiska effekterna vid kronisk zolpidemanvändning. Likaså föreligger risk för beroende. Därför bör medlet – och andra sömnmedel i kliniskt bruk – förskrivas endast för korttidsbehandling av sömnlöshet.

Cyklopyrrolonderivatet *zopiklon* används kliniskt med god effekt som sömnmedel, utan att potentiella alkoholeffekter och utan att nedsätta minnesfunktion [13]. Substansens verknings-

Tabell I. Subtypindelning av naturligt förekommande bensodiazepin/GABA_A-receptorer. Indelningen baseras på ligandbindningsaffinitet vid bensodiazepinbindningsstället.

	Affinitet	α -subenhetsvariant	Lokalisering i hjärnan
Typ 1	samtliga ligander +	α -1	de flesta regioner
Typ 2	diazepam + CL 218,872 +/- Ro 15-4513 +	α -2, α -3 (zolpidem +/-) α -5 (zolpidem -)	de flesta regioner hippocampus, hjärnbarken
Typ 3	diazepam - CL 218,872 - zolpidem - Ro 15-4513 +	α -6(α -4?)	kornceller i cerebellum (α -6) luktbulb och talamus (måttligt uttryck; α -4?)

mekanism vid GABA_A-receptorer är tämligen okänd och kan skilja sig från den hos de ovan nämnda bensodiazepinreceptorliganderna.

Preliminär indelning efter subtyper

Farmakologiska skillnader mellan bensodiazepinbindningsställen har varit en förutsättning för klassificering av centralt uttryckta GABA_A-receptorsubtyper (Tabell I). Det måste betonas att indelningen efter subtyper är prelimi-

när: hittills har inget entydigt samband visats mellan farmakologiska egenskaper hos naturligt förekommande receptorer (in vivo-beteendedata) och hos rekombinanta receptorer med känd subenhetsuppsättning (in vitro-försök) [2]. Det är fortfarande okänt vilka subenheter som kombineras ihop för att forma de naturligt förekommande receptorsubtyperna. Subenhetsangivelserna nedan är till för att beskriva bensodiazepinligandernas farmakologiska egenskaper. Ytterligare upplysningar ►

ANNONS

om verkningsmekanismerna står att finna i faktarutan.

Kliniska tillämpningsmöjligheter och framtidsutsikter

Av de nya icke-benzodiazepinsubstanserna som verkar vid eller i närheten av GABA_A-receptorerna bensodiazepinbindningsställe har två (zolpidem och zopiklon) visat sig vara kliniskt användbara, även om de inte skiljer sig särskilt drastiskt från bensodiazepiner. Framtiden får utvisa om någon av de substanser som har partiell positiv modulatorisk verkan [14, 15] kan utvecklas till ett icke-sederande, icke-motorik-hämmande anxiolytikum eller antiepileptikum med begränsad toleransutveckling och missbrukspotential och utan alkoholförstärkande effekter.

Zolpidem kan tänkas vara ett exempel på att receptortypsselektivitet kan förläna en substans en önskvärd verkningsprofil. Zolpidem hittades genom screening för ligander vid bensodiazepinbindningsstället, försök utförda på homogenat av membran från hjärnstrukturer med kraftigt uttryck av receptorer innehållande $\alpha 1$ -subenheten. När vi vet vilka subenheter som uttrycks i de naturligt sammansatta receptorererna kan vi med rekombinanta receptortechniker uttrycka dessa naturliga kombinationer i enkla testsystem. Härigenom blir det möjligt att rationellt utveckla substanser med specificitet för de GABA_A-receptorer som exempelvis finns i de hjärnregioner som är av betydelse vid ångest eller vid olika typer av epilepsi. Kanske kan detta ge nya anxiolytiska och antikonvulsiva medel som verkar på en specifik GABA_A/bensodiazepinreceptorpopulation [16].

En intressant förening som nu används experimentellt hör till diimidazoquinazolinfamiljen. U-90042 har liten egenaktivitet på de rikligast förekommande GABA_A-receptorsubtyperna och kan under vissa betingelser till och med blockera effekterna av diazepam [17]. Detta till trots är föreningen starkt sederande och hypnotisk, och den förstärker alkoholeffekter. Dess verkningar kan tänkas medieras via en eller flera av de mindre vanliga GABA_A-receptorsubtyperna, eller rentav via någon mekanism som inte har med GABA_A-receptorn att göra. Hur som helst erbjuder GABA_A-receptorproteinmultimeren rikliga möjligheter till specifika interaktioner med bindningsställen förutom bensodiazepinbindningsstället, inte bara för bensodiazepiner utan även för andra klasser av föreningar. Furosemid, till exempel, känd som loop-diuretikum [18], är för närvarande den mest subtypsselektiva GABA_A-antagonisten. Dess verkningar medieras inte via något känt ligandbindningsställe på GABA_A-

receptorn och beror inte heller på blockerad av Na⁺/2 Cl⁻/K⁺-transportören. Eftersom furosemid är en vattenlöslig förening med liten förmåga att passera in i hjärnan saknar den centrala effekter. Men det är möjligt att framtida undersökningar kan leda fram till nya substanser som verkar vid icke-benzodiazepin- och icke-barbituratbindningsställen på specifika GABA_A-receptorsubtyper.

*

Medicinske redaktörens kommentar. Överförandet av denna artikel till svensk språkdräkt har gjorts under mitt överinseende. Eventuella felaktigheter som därvid kan ha insmugit sig skall inte skyllas på författarna.

Det kan också nämnas att en helt ny nomenklatur för GABA_A/bensodiazepin-receptorer nyligen godkänts av internationella farmakologunionens nomenklaturkommitté (NC-IUPHAR). Den kommer att publiceras i tidskriften *Pharmacological Reviews*.

Bertil Fredholm

medicinsk redaktör, Läkartidningen

Referenser

1. Lüddens H, Wisden W. Function and pharmacology of multiple GABA_A receptor subunits. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 49-51.
2. Lüddens H, Korpi ER. Biological function of GABA_A/benzodiazepine receptor heterogeneity. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 77-94.
3. Sieghart W. Structure and pharmacology of γ -aminobutyric acid_A receptor subtypes. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 181-234.
4. Ferry G. Cloned: the key to a tranquil brain. *New Scientist* 1987; 6: 26-7.
5. Gardner CR, Tully WR, Hedgecock CJR. The rapidly expanding range of neuronal benzodiazepine receptor ligands. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 1-61.
6. Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R et al. Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 1981; 290: 514-6.
7. Bonetti EP, Burkard WP, Gabl M, Hunkeler W, Lorez HP, Martin JR et al. Ro 15-4513: Partial inverse agonism at the BZR and interaction with ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 31: 733-49.
8. Martin JR, Pieri L, Bonetti EP, Schaffner R, Burkard WP, Cumin R et al. Ro 16-6028: a novel anxiolytic acting as a partial agonist at the benzodiazepine receptor. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 360-2.
9. Giusti P, Ducic I, Puia G, Arban R, Walser A, Guidotti A et al. Imidazenil: a new partial allosteric modulator of GABA action at GABA_A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1018-28.
10. Stephens DN, Schneider HH, Kehr W, Andrews JS, Rettig KJ, Turski L et al. Abecarnil, a metabolically stable, anxiolytic β -carboline acting at benzodiazepine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 334-43.
11. Ballenger JC, McDonald S, Noyes R, Rickels K, Woods SW, Patin J et al. The first double-blind, placebo-controlled trial of a partial benzodiazepine agonist, abecarnil (ZK 112-119), in generalized anxiety disorder. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1992; 47: 431-47.

12. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 142-53.
13. Goa KL, Heel RC. Zopiclone, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1986; 32: 48-65.
14. Haefely W, Martin JR, Schoch P. Novel anxiolytics that act as partial agonists at benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 452-6.
15. Costa E, Guidotti A. Benzodiazepines on trial: a research strategy for their rehabilitation. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 192-200.
16. Doble A, Martin IL. Multiple benzodiazepine receptors: no reason for anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 76-81.
17. Tang AH, Smith MW, Carter DB, Im WB, VonVoigtlander PF. U-90042, a sedative/hypnotic compound that interacts differentially with the GABA_A-receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 761-7.
18. Korpi ER, Kuner T, Seeburg PH, Lüddens H. Selective antagonist for the cerebellar granule cell-specific γ -aminobutyric acid type A receptor. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 283-9.

Summary

Improved remedies for anxiety, sleeping disorders and epilepsy?

Esa R Korpi, William Wisden, Hartmut Lüddens.

Läkartidningen 1997; 94: 3403-8.

Gamma-aminobutyric acid (GABA), the most important inhibitory neurotransmitter, is characterised by rapid effects that are mediated via GABA_A receptors. These receptors are also targets for many drugs including benzodiazepines, barbiturates and general anaesthetics. Recognition of the heterogeneity of GABA_A receptors has opened up new possibilities for the development of more selective therapeutic agents. In particular, subtype-specific receptor ligands varying in intrinsic activity are likely to give rise to fewer side effects than do currently available drugs.

Correspondence: Professor Esa R Korpi, Dept. of Clinical Pharmacology, University of Turku, Kiinamyllynkatu 10, FIN-205 20 Turku.