

VÖRÖSVÉRSEJT MEMBRÁNFUNKCIÓK ZAVARA NEUROPSZICHIÁTRIAI KÓRKÉPEKBEN

SZENTISTVÁNYI ISTVÁN

SZOTE Ideg- és Elmeógyászati Klinika, Szeged

Az idegrendszer érintő kóros folyamatok általános patológiájában nagy szerepet kap a kórosan megváltozott barrier-transzport folyamatok vizsgálata és jelentősége (HUSZÁK 1972). A központi idegrendszer „gát rendszerei”, mint összetett membránstruktúrák, önmagukban is sajátos membranológiai problémát jelentenek (CSANDA 1972). Ezen túlmenően azonban az utóbbi évek során nagyszámú vizsgálatot közöltek, melyek eredményei arra utalnak, hogy egyes neuropszichiátriai kórképekben nemcsak a specifikus transzportrendszerek károsodásával, hanem a celluláris transzportfolyamatok *általános* zavarával kell számolni — így a vörösvérsejt transzport funkciók eltéréseivel is.

A patológiai kutatás egyik általános problémája, hogy speciálisan humán megbetegedések esetén, mint amilyen a neuropszichiátriai betegségek többsége, nincs megfelelő állatkísérletes modell. Ismertek ugyan olyan toxikus anyagok, drogok, melyek alkalmazásával állatokon kísérletes pszichózist vagy degeneratív neurológiai kórformákat hozhatunk létre. Ezek azonban, annak ellenére, hogy tünettanuk szimulálja a humán megbetegedést, a patogenetikai tényezőket illetően attól merőben eltérőek. Ezért *in vitro* vizsgálatok céljára felhasználható élő szövet, sejt nyérése a beteg szervezetből nagymértékben korlátozott. Részben ez az oka annak, hogy neuropszichiátriai betegségekben a celluláris membránfunkciók, transzportfolyamatok vizsgálatának preferált modellje a vörösvérsejt, mely emberből könnyen nyerhető. Másrészt az elemi membránfunkciók és azok zavarainak tanulmányozására a vörösvérsejt különösen alkalmas modell. Ettől függetlenül azonban számos adat utal arra, hogy a szervezetben a membránfunkciókat alteráló hatások a vörösvérsejteket éppen úgy érintik, mint egyéb szöveteket (ISRAEL és mtsi 1970, FRAZER és mtsi 1973, AITKEN és LINDSAY 1972, WILEY és COOPER 1974). A legkülön-, félebb patológiás állapotokban (urémia, miokardiális infarktusz, kollagenózisok, karcinoma, hipertireózis) a vörösvérsejt iontranszport változásának tanulmányozása hozzájárult a patomechanizmus közelítéséhez (WALTNER és mtsi 1959, VILLAMIL és mtsi 1968, 1970, VOGEL és SCOTT 1968, SMITH és SAMUEL 1970 a, b, PARKER és WELT 1972, OVERSTREET és SCOTT 1969). Az is ismeretes, hogy a vörösvérsejt membrán transzport funkciói és a membrán ATPáz-rendszer sajátosságai kvalitatív viszonylatban jelentős egyezést mutatnak az ideg-

sejtek megfelelő membránfunkcióival (STRAUB 1952, HODGKIN és KEYNES 1954, GÁRDOS 1954, CALDWELL és mtsi 1960). Bizonyos membrán hatású farmakonok és anyagcsere szubsztrátok, valamint toxikus anyagok ugyanolyan membrán-biokémiai változásokat okoznak vörösvérsejteken, mint idegsejteken (SEEMAN 1966, BERSTEIN és ISRAEL 1970, BECKER és mtsi 1971).

Egyes szerzők miopátiák és affektív pszichózisok esetén „generalizált membránkárosodást” tételeznek fel és ezért használják a „membránbetegség” kifejezést (RODAN és mtsi 1974, MATHESON és HOWLAND 1974, PERCY és MILLER 1975, ROSES és mtsi 1975 a—c, 1976, SHOHEET és LAYZER 1976, MENDELS és FRAZER 1973, 1974). Jelenleg, annak ellenére, hogy máris nagyszámú adat gyűlt össze, nehéz megítélni, mennyire lesz végleges egyes neuropszichiátriai betegségek patogenezisének új membránelmélete. A közölt adatok alapján azonban mindenképpen úgy látszik, hogy ez a kutatási irány termékeny és eredményei számot tartanak nemcsak a neuropszichiáter, hanem a membranológus érdeklődésére is.

Vörösvérsejt membrán funkció zavarok neuromuszkuláris kórképekben

A miopátiás megbetegedések patogenezisének vizsgálatában már a klinikai-kémiai észlelések alapján, melyek szerint az izomszövet enzimei nagy mennyiségben megjelennek a szérumban, felmerült az izomszövet membrán permeabilitás zavarának lehetősége (DREYFUS és mtsi 1958). CORSINI és CACCARI (1958) ezzel kapcsolatban feltételezte az izom membrán iontranszport zavarát. Az a lehetőség, hogy az izomszövet plazmamembrán iontranszport zavarával párhuzamosan a vörösvérsejt membrán iontranszportja is eltérő lehet, annak az észlelésnek az alapján merült fel, hogy miopátiás pekingsi kacsák szívizmának szarkoplazmatikus retikuluma, illetve vörösvérsejtjeik plazmamembrán preparátuma $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPáz}$ aktivitását a ouabain 10^{-4}M koncentrációban nem gátolta, hanem ellenkezőleg, fokozta (BROWN és CHATTOPADHYAY 1967). BROWN és mtsi (1967) közölték, hogy Duchenne típusú disztrófia muskulórum progresszívában a vörösvérsejt ghost ATPáz aktivitása 10^{-4}M ouabain hatására a kontrolltól eltérően szignifikánsan emelkedik. Ezt az észlelést PETER és mtsi (1969), valamint ARAKI és mtsi (1971) megerősítették, míg KLASSEN és BLOSTEIN (1969), illetve PROBSFIELD és mtsi (1972) cáfolták. CHO és MELTZER (1974) az említett ellentmondásos adatokat azzal magyarázta, hogy a ATPáz aktivitás mérését eltérő módszerrel végezték (ouabain jelenlétében a disztrófiás betegek vörösvérsejt ghost ATPáz aktivitás fokozódását 1 mM NaCl , 2 mM KCl , 1 mM MgCl_2 szokatlan ionösszetételű médiumban észlelték). Amint azt PROBSFIELD és mtsi (1972) észrevételezik, ilyen médiumban a szerzők nem a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPáz}$ t határozták meg. Erre utal KLASSEN és BLOSTEIN (1969) vizsgálata is, akik a vörösvérsejt $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPáz}$ aktivitást a szoká-

szos ionösszetételű reakció eleyben mérve nem találtak eltérést a ouabain gátlásban disztrófiás betegek vörösvérsejtjeinél. PROBSFIELD és mtsi (1972) közlése szerint Duchenne izomdisztrófiában a vörösvérsejt $^{86}\text{Rb}^+$ -felvétel nem mutat eltérést a kontrollhoz képest. HULL és ROSES (1976) vizsgálatai szerint a vörösvérsejt Na^+ és K^+ transzportja eltérő stöchiometriát mutat disztrófia miotóniában. Ezzel kapcsolatban érdemes kiemelni, hogy ebben a miopátia formában egyik említett szerző sem észlelt ATPáz aktivitás zavart.

Mindezen adatok alapján azt mondhatjuk, hogy a vörösvérsejt transzport-ATPáz aktivitására és az aktív kation transzportra vonatkozó adatok ellentmondásosak. Feltételezhető azonban, hogy a ouabain ezen „paradox hatása”, valamilyen Mg^{++} -dependens ATPáz-on érvényesül, amint azt CHO és MELTZER (1974) is kiemeli. Kétségtelen az is, hogy a ouabain ATPáz aktivitást fokozó „paradox hatását” három kutatócsoport egybehangzóan észlelte és az őket cáfoló szerzők nem kísérelték meg az eredmények reprodukcióját ugyanazon a kísérleti anyagon. Úgy látszik tehát, hogy ezek az adatok is alátámasztják ROSES és mtsi (1976) véleményét, amely szerint különböző miopátiás betegségekben a vörösvérsejt membrán „diffúz defektusáról” van szó. Ezt a megállapítást ROSES és munkacsoportja (1975a, 1976) azon adatai teszik elsősorban kétségtelenné, amelyek különféle izombetegségekben a vörösvérsejt membrán foszforilációjának szignifikáns és jelentős eltéréseit mutatják ki. Szerintük a vörösvérsejt protein-kináz aktivitása, mely a membrán fehérjék foszforilációjáért felelős, a betegség hordozók azonosítására alkalmas. Kiterjedt vizsgálataik szerint a membrán foszforiláció lényegesen alkalmasabb a hordozók klinikai tesztelésére, mint a korábban használt humán genetikai, klinikai vagy egyéb módszerek, ideértve a scanning elektronmikroszkópos vizsgálatokat is. ROSES és kutatócsoportja szoros párhuzamot mutatott ki a vörösvérsejt membrán bizonyos protein frakcióinak foszforilációja (ROSES és APPEL 1973, 1975b) és a spin jelöléssel vizsgált membrán fluiditás között (ROSES és mtsi 1975c, BUTTERFIELD és mtsi 1974). Eredményeik szerint mind a vörösvérsejt, mind az izomszövet plazmamembrán fluiditása megnövekedett miotóniás izomdisztrófiában. Az ebben a betegségben terápiásan használt Phenytoin (Diphedan) kezelés hatására a „beteg vörösvérsejtek” membrán fluiditása a normál értékre csökkent (ROSES és mtsi 1975c).

Számos szerző (MATHESON és HOWLAND 1974, MILLER és mtsi 1976) foglalkozott a miopátiás betegek vörösvérsejtjeinek alaki eltéréseivel. PETER és mtsi (1973) diazakoleszterollal kiváltott miotóniás elváltozásokat hoztak létre állatkísérletekben, amelyek az emberi miotónia egyik kísérletes modelljét szolgálják. A vörösvérsejtek alaki deformitásai mellett a humán miotóniára jellemző katarakta kifejlődését is észlelték. Duchenne izomdisztrófiában a vörösvérsejt membrán csökkent deformabilitása, a membrán elaszticitás változása is kimutatható különféle elasztometriás módszerekkel (PERCY és MILLER 1975). A vörösvérsejt alakváltozása jellegzetes membránfunkció (GÁRDOS és

mtsi 1966), melyben a membrán fehérjék és lipidek speciális eloszlása, valamint kölcsönhatásaik játszanak alapvető szerepet. Ebben a Ca^{++} szerepére hívják fel a figyelmet (Szász és mtsi 1970). Folyamatban levő saját vizsgálataink különféle izomdisztrófiás betegek vörösvérsejtjei Ca^{++} transzportjára és a Ca^{++} -dependens gyors K^+ efflux (Gárdos-effektus) tanulmányozására vonatkoznak. A K^+ efflux szignifikáns növekedését disztrófiás egértörzsek, illetve csirkék izomszövetében és izomdisztrófiás betegek vörösvérsejtjein is kimutatták (HOWLAND 1974, LIPICZKY és HESS 1974). A vörösvérsejtek fokozott kálium felvételét disztrófiás csirkék és humán betegek vörösvérsejtjein SA'AFI és mtsi (1975) észlelték az izomszövet, a máj és a vörösvérsejt plazmamembrán mikroviszkozitásának növekedése mellett.

A neuromuszkuláris kórképekben és a kísérletes izomdisztrófiában észlelhető lipidanyagcsere megváltozása (HEINER 1976) az izomszövet és egyéb szervek vonatkozásában is a membrán lipidek eltérő összetételére utal (OWENS és HUGHES 1970, KUNZE és mtsi 1973). COGAN és mtsi (1973) a disztrófiás membránzavar egyik jellegzetességét a koleszterin : foszfolipid arány emelkedésében látják.

Iontranszport és ATP anyagcsere eltérések endogén pszichózisokban

Az endogén pszichózisok egyik nagy csoportját képező kórképek, melyek klinikailag a hangulati élet fázisos változásaiban jelentkeznek, az ún. affektív pszichózisok patomechanizmusának biokémiai kutatásában külön fejezetet képvisel az elektrolit anyagcsere zavarainak vizsgálata (WEIL—MALHERBE 1972, MELLERUP és RAFAELSEN 1974, HULLIN 1975). Nagyszámú és kiterjedt vizsgálat indult meg különösen a Na^+ és a K^+ ionháztartás zavarainak felderítése érdekében. Megállapítást nyert, hogy a pszichózis mániako-depresszió depressziós fázisában Na^+ retenció következik be, míg a fázis tüneteinek oldódásakor Na^+ diurézis indul meg (CRAMER 1959). Az újabb vizsgálatok korszerű technikák (metabolikus „balance-eljárás”, izotóp hígítási módszer) alkalmazásával megerősítették ezt az észlelést, és ma általánosan elfogadott, hogy endogén depresszióban Na^+ retenció jelentkezik, míg a javulás során ez megszűnik (GIBBONS 1960, RUSSEL 1960, COPPEN és SHAW 1963, COPPEN 1965, COPPEN és mtsi 1966, BAER és mtsi 1970). Az említett elektrolit eltérések patomechanizmusát általában a megváltozott neuro-endokrin reguláció következményeként élettani szinten interpretálták (BAER és mtsi 1970, MELLERUP és RAFAELSEN 1974).

Az elemi, celluláris szinten lejátszódó transzportfolyamatok vizsgálatára a klinikai gyakorlat során tett azon megfigyelések hívták fel a figyelmet, melyek a Li^+ és újabban a Rb^+ ion pszichofarmakológiai hatásáról számolnak be. A Li^+ alkalmazása igen kedvezően befolyásolja az affektív pszichózisok kimenetelét (CADE 1949, GERSON és SHOPSIN 1973, JOHNSON 1975). A Rb^+

pszichofarmakológiai hatása ugyancsak régóta ismert (MITCHELL és mtsi 1921, FIEVE és mtsi 1971, 1973). Újabban a Rb^+ pszichiátriai alkalmazásának lehetőségeit referálta MELTZER és FIEVE (1975).

A Li^+ terápiával kapcsolatosan a celluláris iontranszport regulációja szintjén végzett kutatások vezettek az affektív pszichózisok membrán elméletéhez (MENDELS és FRAZER 1973, 1974). A klinikai körlefyással párhuzamosan számos vizsgálatot végeztek affektív pszichózisban szenvedő betegeknel a vörösvérsejt és plazma elektrolit koncentrációjára (MENDELS és mtsi 1972), a vörösvérsejt membrán $Na^+—K^+$ -ATPáz aktivitására, a vörösvérsejt ouabain-szenzitív K^+ influxára és a vörösvérsejt Na^+ -pumpa aktivitására vonatkozóan a Li^+ terápia összefüggésében. DICK és mtsi (1972) 20 hétig folytatott vizsgálatai egy gyakori fázisváltást mutató pszichózis mániako-depresszívában szenvedő betegnél azt mutatta, hogy a vörösvérsejt membrán $Na^+—K^+$ -ATPáz aktivitása depressziós fázisban minden esetben csökkent és ennek, valamint a ouabain-szenzitív K^+ -influxnak a változása szoros párhuzamot mutatott a tesztvizsgálattal követett tüneti kép változásaival, a klinikai észleléssel összhangban. Később NAYLOR és mtsi (1973) nagyszámú beteganyagban végzett vizsgálattal kimutatták, hogy endogén depresszióban a vörösvérsejt membrán $Na^+—K^+$ -ATPáz aktivitása és a vörösvérsejt ouabain-szenzitív K^+ -influxa szignifikánsan alacsonyabb. NAYLOR és mtsi (1974) azt is közölték, hogy Li^+ terápia során a vörösvérsejt membrán $Na^+—K^+$ -ATPáz aktivitása szignifikánsan emelkedik a placebóval kezelt csoporthoz viszonyítva. Legújabbán HOKIN-NEAVERSON és mtsi (1974) depressziós pszichózisokban a vörösvérsejt Na^+ -pumpa aktivitás csökkenését észlelték.

Miután a litium ion terápiás és toxikus dózisa közeli értéket mutat (0,8—1,5, ill. 2,0 mEq/l szérum szint feletti koncentráció), kiterjedt vizsgálatokat folytattak az optimális adagolást és a toxikus tünetek megelőzését célzó klinikai laboratóriumi vizsgálatok fejlesztése érdekében. FRAZER és mtsi (1973) állatkísérletekben megállapították, hogy a vörösvérsejt Li^+ koncentrációja szorosabb korrelációban áll az agy litium szintjével mint a szérum, ill. plazma-koncentráció. Ezért javasolták, hogy litiumterápia végzésekor célszerű meghatározni a vörösvérsejt Li^+ koncentrációt is. Nagyszámú, klinikai anyagon folytatott vizsgálattal azt is megállapították, hogy a vörösvérsejt/plazma Li^+ -hányados meghatározása a terápiás prognózisra is utalást ad (MENDELS és FRAZER 1973).

A Li^+ ion intra- és extracelluláris megoszlásának genetikai meghatározottságára vonatkozó, vérmintákkal végzett *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok (DORUS és mtsi 1974, 1975, SCHLESS és mtsi 1975) támogatják MENDELS és FRAZER (1973, 1974) elméletét, miszerint affektív pszichózisokban az elemi membrántranszport folyamatok zavara patogenetikai tényező.

Az említett vizsgálatok eredményei az aktív és a passzív kation transzport eltéréseire hívják fel a figyelmet. Az aktív iontranszporttal szoros összefüggés-

ben álló ATP anyagcsere vizsgálatára az irodalomban viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. JENNER (1971) szoros korrelációt talált a vér ATP-szint és affektív pszichózisban szenvedő betegek „hangulati élete” között. HANSEN (1972) és HANSEN és DIMITRAKOUDI (1974) meglepő adata, mely szerint endogén depresszióban az ujjbegyből vett vér ATP koncentrációja csaknem 50%-kal alacsonyabb a kontrollhoz képest, ez ideig még nem nyert megerősítést.

Az endogén pszichózisok másik nagy formaköre, a skizofrénia biológiai szemléletű kutatásában már évtizedekkel ezelőtt felmerült az a lehetőség, hogy a szervezet energia-háztartása zavart szenved. Ennek megfelelően több szerző, illetve kutatócsoport vizsgálta skizofrén betegekből nyert vörösvérsejtek, mint könnyen nyerhető és vizsgálható intakt sejtek, ATP anyagcseréjét *in vitro* (OSTROM és SKAUG 1950, KVAME 1951, BÖSZÖRMÉNYI-NAGY és GERTY 1955, 1956, GOTTLIEB és mtsi 1959, GOTTLIEB és FROHMAN 1962, HONDA 1963, ARNOLD és HOFMANN 1963). Vörösvérsejteket ^{32}P jelzett foszfátot tartalmazó saját plazmában inkubálva tanulmányozták az egyes intracelluláris foszfát frakciók koncentrációinak, ill. az egyes foszfát frakciókba történő foszfát inkorporációnak a változását. GOTTLIEB és mtsi (1959), valamint HONDA (1963) az ATP 2—3-szor magasabb fajlagos aktivitását észlelték skizofrén betegekből nyert vörösvérsejtekben a kontrollokhoz viszonyítva. ARNOLD és HOFMANN (1963) hasonló kísérletek során ezt az eltérést nem észlelte. Ugyanakkor azonban szignifikáns különbséget találtak az ATP/ADP koncentráció arányában, amely alacsonyabb volt skizofrén betegek vörösvérsejtjeiben. Az idézett szerzők többsége (BÖSZÖRMÉNYI-NAGY és GERTY 1955, 1956, GOTTLIEB és mtsi 1959, HONDA 1963, ARNOLD és HOFMANN 1963) ilyen kísérletekben az ATP-szint, illetve az ATP-be történő foszfát inkorporáció változását inzulin vérvétel előtti *in vivo* alkalmazását követően észlelték. (Az inzulint a szerzők mint „anyagcsere stresszort” említik.) Mindkét hatás eredményeként krónikus skizofrén betegek vörösvérsejtjeiben csökkent az ATP fajlagos aktivitása, míg a kontrollokban emelkedett.

Az említett szerzők mellőzték az ATP-be történő foszfát inkorporáció mellett a vörösvérsejt anorganikus foszfátfelvételének vizsgálatát. Ilyen vizsgálatokat USUNOFF és mtsi (1966, 1969) végeztek, akik megállapították, hogy skizofrénias betegek vörösvérsejtjei *in vitro* kisebb sebességgel vesznek fel anorganikus foszfátot, mint a kontrollok. Ugyanakkor azonban figyelmen kívül hagyták a foszfát transzport és anyagcsere szoros kapcsolatát. Egyetlen szerző sem határozta meg a foszfát inkorporáció kinetikus görbéit: valamennyien csak egyetlen időpontra vonatkozóan adták meg a fajlagos aktivitásértékeket. Nem található értékelhető adatok az irodalomban a skizofrén betegek vörösvérsejtjeinek glikolitikus anyagcseréjére vonatkozóan sem.

SEEMAN és O'BRIEN (1963) skizofrén betegekből a vörösvérsejt $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPáz aktivitásának emelkedését írták le. Ezzel szemben PARKER és HOFFMAN (1964) kis létszámú anyagon (három skizofrén beteg és hat kontroll)

nem talált eltérést a vörösvérsejt membrán $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPáz aktivitásában. CHO és MELTZER (1974) skizofrén betegek vörösvérsejt membránjában az ouabain-inszenzitív ATPáz aktivitás szignifikáns emelkedését észlelte.

A hivatkozott vizsgálatok alapján kétségtelen skizofréniában a vörösvérsejt foszfát anyagcsere-zavara. Nem tehetünk azonban érvényes megállapítást a zavar mechanizmusára vonatkozóan, arról, hogy megváltozott-e az ATP-szintézis, illetve felhasználás sebessége. Az irodalmi adatok ellentmondóak a foszfát anyagcsere-zavar leírásában is, mindenekelőtt azonban az észlelt eltérések értelmezésével kapcsolatban.

A vázolt témában elvégzett eddigi saját kísérleteink a vörösvérsejt foszfátfelvétel és az ATP anyagcsere szimultán vizsgálatát célozzák azzal a szándékkal, hogy adatokat szolgáltatassunk az affektív pszichózisokban kimutatott vörösvérsejt iontranszport zavarokkal összefüggő ATP anyagcsere esetleges eltéréseiről, valamint arról, hogy skizofrénia esetén a foszfát anyagcsere mennyiben különíthető el az ATP turnover, illetve a foszfátfelvétel változásától.

Az ATP anyagcsere vizsgálata intakt vörösvérsejteknel nem választható el a foszfát transzport vizsgálatától (WHITTAM 1964, ROSE 1964, IMARISO és JAMISON 1967). Így mindenképpen figyelembe kell venni a vörösvérsejt foszfát transzport jellegzetességeit (LATZKOVITS 1976), amely elsősorban az ATP fajlagos aktivitás helyes értékelésére vonatkozik ^{32}P jelzett foszfáttal végzett inkorporációs kísérletekben.

Kísérleteinket oly módon végeztük, hogy standard diétán és gyógyszermentesen tartott krónikus skizofrén és endogén depresszióban szenvedő betegek, valamint kontroll egyének vörösvérsejtjeit citrátos saját plazmájukban 37°C -on inkubáltuk ^{32}P jelzett foszfátot alkalmazva a plazmában. Hat kontroll és hat depressziós beteg vörösvérsejtjeivel elvégeztük a foszfátfelvétel vizsgálatát a plazmával azonos foszfát koncentrációra beállított (0,6 mM) citrátot a plazmával egyező koncentrációban tartalmazó Krebs—Ringer-foszfát médiummal is, annak érdekében, hogy a nyert eredményeket összehasonlítsuk a citrátos saját plazmában végzett kísérletek eredményeivel. A vörösvérsejteket előzetesen egyéb sejtes elemektől elkülönítettük, illetve a sejt/plazma arányt beállítottuk (20%-os haematokrit). Az inkubálás különböző időpontjaiban mintákat vettünk, elkülönítettük a plazmát, majd a sejteket háromszor mostuk jéghideg fiziológiás konyhasó oldattal. A mintákból izoláltuk az alábbi foszfát frakciókat és meghatároztuk azok koncentrációját, valamint összaktivitását, majd a fajlagos aktivitás értékeket kiszámítottuk:

1. Anorganikus foszfát a plazmában, illetve a médiumban
2. Anorganikus foszfát a vörösvérsejtben
3. Savrezisztens foszfát
4. Savlabil foszfát

Az egyes foszfát frakciók izolálását, illetve a koncentráció meghatározását MARTYN és DOTY (1949) szerint végeztük — nedves roncsolás, hidrolízis (100 °C, 10 perc) után, illetve anélkül. Ezen értékek különbsége adta a fenti frakcióknak megfelelő értékeket. A radioaktivitást folyadék scintillációval, vagy Cserenkov-effektus alapján mértük. Egyes kísérletekben ioncserélő oszlopkromatográfiával (Dowex—1 gyantán) izolált ATP fajlagos aktivitást is meghatároztunk. Az ATP-izolálást DUNHAM és GLYNN (1961) módszerével végeztük. A szuszpenziók más mintájából (0 percben és 120 percben) tejsavat határoztunk meg BARKER és SUMMERSON (1941) szerint. A foszfát frakciók fajlagos aktivitás időgörbéit izotóp kinetikai módszerrel analizáltuk. Korábban kidolgoztunk olyan négy kompartmentes izotóp kinetikai modellt (LATZKOVITS és mtsi 1972a, b), mely lehetővé teszi, hogy a vörösvérsejtek foszfátfelvételét két szimultán folyamatra bontsuk és ezt a két folyamatot sebesség értékekkel jellemezzük. A foszfátfelvételnek ezen formális komponensei közül az egyik a membránon lejátszódó ATP-szintézist jellemzi (W_{AC} sebességérték), a másik a foszfát közvetlen, a membrán ATP-szintézist elkerülő felvételét (W_{AB} sebességérték). Ugyanakkor a W_{BC} és W_{BD} a sejten belül történő foszfát észter szintézis jellemzésére alkalmas. A modell analízist a skizofrénias betegekkel végzett kísérlet csoportban alkalmaztuk, hogy megkíséreljük az esetleges foszfátfelvétel zavar mechanizmusát közelíteni: választ adni arra a kérdésre, hogy a membránon lejátszódó, ATP-be történő foszfátbeépülés, vagy az azt elkerülő foszfátfelvétel szenved-e zavart.

A vörösvérsejtek foszfát transzportjának és ATP anyagcseréjének szimultán vizsgálatával endogén pszichózisban szenvedő betegeknél végzett kísérletek (SZENTISTVÁNYI és mtsi 1974, SZENTISTVÁNYI 1975a, b) főbb eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze.

I. táblázat

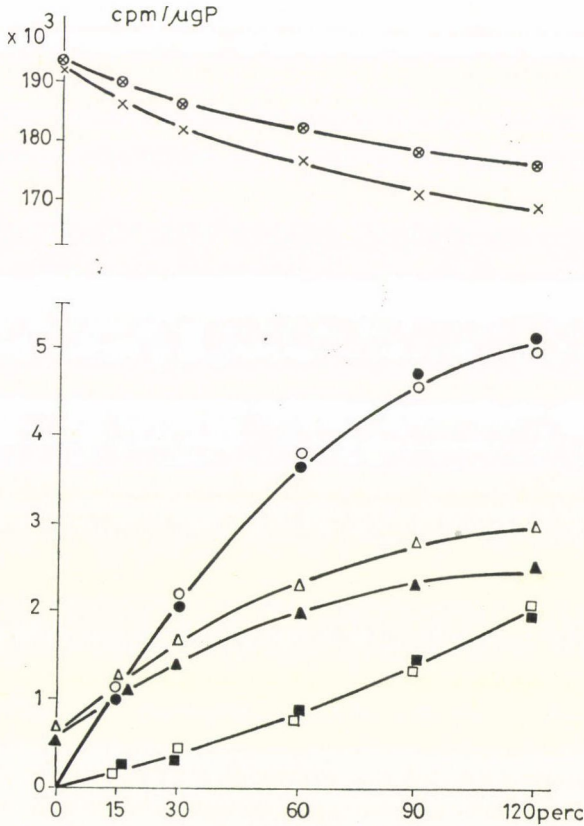
A foszfát koncentrációja az egyes frakciókban ($\mu\text{g P/ml}$ vörösvérsejt, illetve plazmamédium) skizofrénia esetén

Foszfát frakciók	Kontroll	Skizofrénia
Anorganikus-P	10,33 \pm 1,94	9,67 \pm 1,89
Savlabil-P	61,51 \pm 7,62	62,63 \pm 8,02
Savrezisztens-P	296,06 \pm 14,76	270,58 \pm 17,61
Médium-P	32,68 \pm 4,84	29,65 \pm 4,11

Valamennyi érték 10 skizofrén beteg, illetve 10 kontroll egyén vörösvérsejtjeivel végzett kísérlet átlaga a standard hibával.

Az I. táblázat mutatja, hogy az egyes foszfát frakciók átlagos koncentráció értékeiben 10 krónikus skizofrén beteg és 10 kontrollból álló csoport között nincs eltérés. A skizofrén betegek és a kontrollok egyes foszfát frakcióiban

a fajlagos aktivitás változásának átlag időgörbéi (1. ábra) az mutatják, hogy a foszfát fajlagos aktivitása a skizofrén betegek vörösvérsejt szuszpenzióinak plazmájában lassabban csökken, mint kontrollok esetén. Ennek megfelelően, a vörösvérsejteken belül az anorganikus foszfát fajlagos aktivitása lassabban nő a kontrollokhoz képest. Ugyanakkor az is kimutatható, hogy a savlabil, illetve

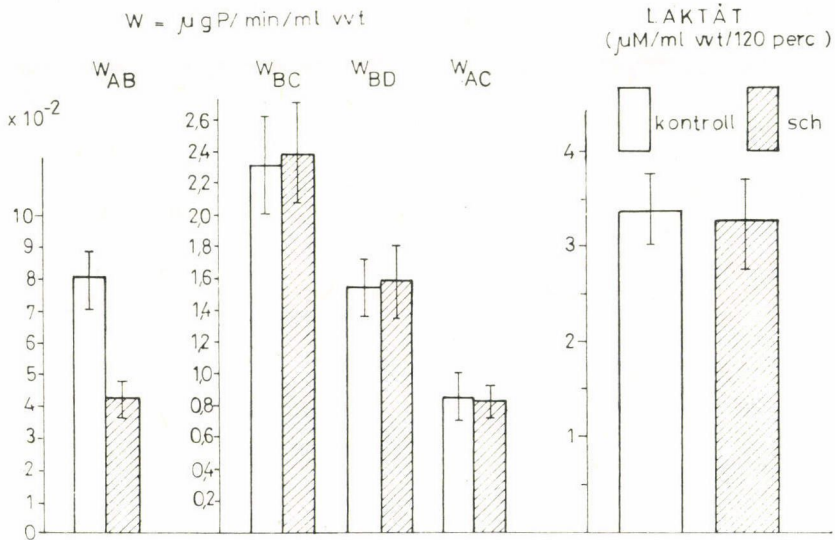


1. ábra. Az egyes foszfát kompartmentek fajlagos aktivitásának változása skizofréniában

- : a plazma anorganikus foszfát fajlagos aktivitása skizofréniában
- ×—: a plazma anorganikus foszfát fajlagos aktivitása kontrollnál
- : a vörösvérsejt savlabil foszfát pool fajlagos aktivitása skizofréniában
- : a vörösvérsejt savlabil foszfát kompartment fajlagos aktivitása kontrollnál
- ▲—: a vörösvérsejt anorganikus foszfát pool fajlagos aktivitása skizofréniában
- △—: a vörösvérsejt anorganikus foszfát frakció fajlagos aktivitása kontrollnál
- : a vörösvérsejt savrezisztens foszfát frakció fajlagos aktivitása skizofréniában
- : a savrezisztens foszfát frakció fajlagos aktivitása kontrollnál

savrezisztens foszfát frakciók fajlagos aktivitás időgörbéi nem mutatnak eltérést. Nem észleltünk változást az ioncserélő oszlopkromatográfiával izolált ATP fajlagos aktivitásban sem. A fajlagos aktivitás kinetikus görbéinek menete alapján (1. ábra) már tulajdonképpen várható az izotóp kinetikai elemzés

eredménye, melyet a 2. ábra mutat: csak a membránon lejátszódó ATP-szintézist elkerülő foszfátfelvételt reprezentáló W_{AB} sebességérték mutat szignifikáns csökkenést a skizofrén betegekből nyert vörösvérsejteknel a kontrollokhoz képest. Ugyancsak a 2. ábra tünteti fel a tejsavtermelés értékeit, melyben nincs szignifikáns eltérés a két csoport között.



2. ábra. A foszfát kicserélődés sebesség értékei és a képződött tejsav mennyisége skizofréniában. Az izotóp kinetikai analízissel nyert W_{AC} , W_{BC} , W_{AB} és W_{BD} : az indexek által jelzett kompartmentek közötti átlagos foszfát kicserélődés sebessége ($\mu\text{g P/perc/ml}$ vörösvérsejt)

- A: Extracelluláris plazma foszfát kompartment
 B: Intracelluláris anorganikus foszfát kompartment
 C: Vörösvérsejt savlabil foszfát kompartment
 D: Savrezisztens foszfát kompartment

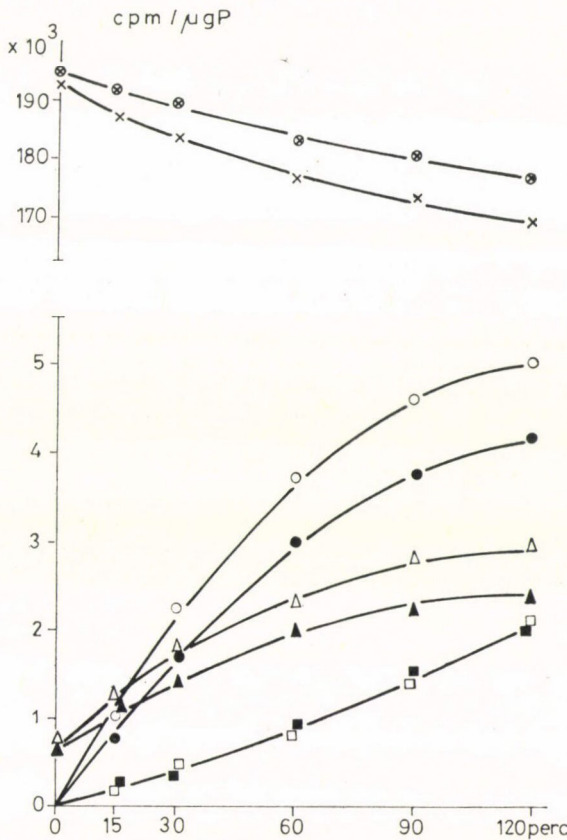
2. táblázat

A különböző foszfát frakciók koncentrációja ($\mu\text{gP/ml}$ vörösvérsejt, illetve plazmamédium) endogén depresszióban

Foszfát frakciók	Kontroll		Depresszió	
	Plazma (15)	„Krebs” (6)	Plazma (17)	„Krebs” (6)
Anorganikus-P	$7,81 \pm 1,84$	$6,93 \pm 1,66$	$5,24 \pm 1,24$ $p < 0,001$	$5,20 \pm 1,18$ $p < 0,005$
Savlabil-P	$78,17 \pm 9,04$	$76,59 \pm 8,94$	$76,14 \pm 8,64$	$69,14 \pm 1,47$
Savrezisztens-P	$326,18 \pm 18,19$	$321,0 \pm 19,42$	$334,02 \pm 17,11$	$319,0 \pm 20,81$
Médium-P	$31,56 \pm 3,67$	$37,76 \pm 4,02$	$31,05 \pm 3,24$	$40,40 \pm 4,14$

Valamennyi koncentráció érték a zárójelben szereplő kísérletszám átlaga a standard hibával.

Endogén depresszióban szenvedő betegek vörösvérsejtjeivel végzett foszfát inkorporációs kísérletek eredményeit mutatja a 2. táblázat és a 3–5. ábra. A 2. táblázaton a plazmában, illetve Krebs—Ringer-médiumban végzett kísérletek egyes foszfát frakcióinak koncentráció értékeit tüntettük fel. A megadott értékek átlagértékek a standard deviációkkal. A zárójelben szereplő szám a vizsgált esetszámot adja. Látható, hogy mind a citrátos plazmában, mind a megfelelő Krebs—Ringer-médiumban végzett kísérletek esetén az intracelluláris anorganikus foszfát szint szignifikánsan kisebb endogén depressziós betegekből nyert vörösvérsejtben (p kisebb mint 0,001, illetve 0,005). Az egyéb foszfát frakciók nem mutatnak szignifikáns eltérést. A 3. ábrán látható,



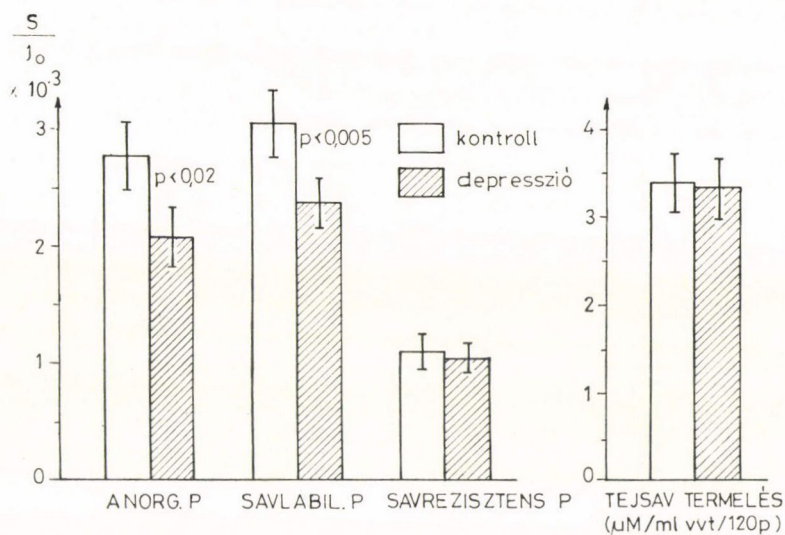
3. ábra. A különböző foszfát kompartmentek fajlagos aktivitásának változása endogén depresszióban

- : a plazma anorganikus foszfát fajlagos aktivitása depresszióban
- ×—: a plazma anorganikus foszfát fajlagos aktivitása kontrollnál
- : a vörösvérsejt savlabil foszfát fajlagos aktivitása depresszióban
- : a vörösvérsejt savlabil foszfát fajlagos aktivitása kontrollnál
- ▲—: a vörösvérsejt anorganikus foszfát pool fajlagos aktivitása depresszióban
- △—: a vörösvérsejt anorganikus foszfát kompartment fajlagos aktivitása kontroll esetén
- : a vörösvérsejt savrezisztens foszfát frakció fajlagos aktivitása depresszióban
- : a vörösvérsejt savrezisztens foszfát frakció fajlagos aktivitása kontrollnál

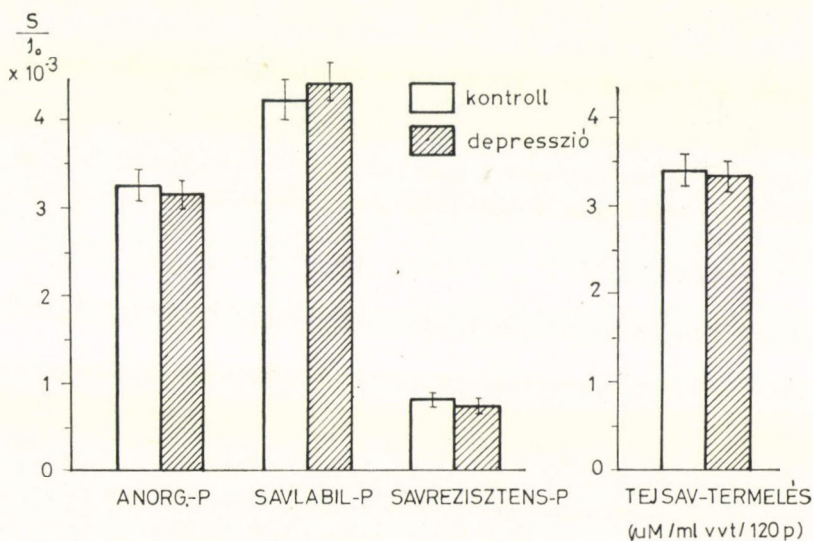
hogy a depressziós betegcsoportban az intracelluláris anorganikus foszfát fajlagos aktivitása lassabban emelkedik, mint kontrollokbán. Ez vonatkozik a savlabil foszfát frakcióra is. A savrezisztens foszfát fajlagos aktivitása azonban nem változik a kontrolloknál és az endogén depresszióban szenvedőkből nyert vörösvérsejtben. A 3. ábra olyan kísérletek eredményeit mutatja, amelyekben a vörösvérsejteket saját plazmájukban inkubáltuk. A 4. ábra tünteti fel 120 perces inkubálás után az intracelluláris foszfát frakciók fajlagos aktivitás értékeit plazmában végzett kísérlet esetén, míg az 5. ábra ugyanezen értékeket mutatja Krebs—Ringer-médiumban végzett kísérleteknél. A 4. ábrán látható, hogy az intracelluláris anorganikus és savlabil foszfát frakció fajlagos aktivitása szignifikánsan alacsonyabb depressziósokból nyert vérekben. Az 5. ábra viszont azt mutatja, hogy mosott sejtekkel, Krebs—Ringer-médiumban végzett kísérlet esetén ez a különbség nem mutatható ki. A 4. és 5. ábrán az is látható, hogy a tejsavtermelés azonos mindkét típusú kísérletben mindkét vörösvérsejtben.

A skizofréniára vonatkozó eredmények megerősítik USUNOFF és mtsi (1969) észlelését, mely szerint skizofréniás betegek vörösvérsejtjei az anorganikus foszfátot kisebb sebességgel veszik fel.

Az endogén depressziós vérekkel végzett foszfát inkorporációs kísérleteink eredményei szerint a csökkent foszfátfelvétel, illetve az ATP-t reprezentáló savlabil foszfát frakcióba történő csökkent foszfátbeépülés nem hozható összefüggésbe az ATP turnover esetleges csökkenésével. Ez esetben ugyanis a glikolízis sebességének, következésképpen a tejsavtermelés intenzitásának is változnia kellene — hacsak nem tételezzük fel a glikolízis valamely részfolyamatának többé-kevésbé izolált károsodását. Ezzel kapcsolatban felmerülhet az enzim kompartmentalizáció szerepe a vörösvérsejten belül: a membránhoz lokalizált glicer-aldehyd-foszfát-dehidrogenáz foszfo-glicerát-kináz enzimrendszer (GREEN és mtsi 1965, SCHRIER 1967, RONQUIST 1968) csökkent aktivitását eredményezheti az anorganikus foszfát mennyiségének csökkenése az intramembrán kompartmentben, következésképpen a membránon lejátszódó ATP-szintézis csökkenéséhez vezet endogén depresszióban szenvedő betegek vörösvérsejtjeiben. Ez idő szerint nincs arra vonatkozó adat, hogy a membránon lejátszódó ATP-szintézis esetleges változása tükrözheti-e a membránt érintő patológiás folyamatok hatását? További vizsgálatokat igényel annak tisztázása, hogy endogén depresszióban a vörösvérsejt foszfátfelvétel eltéréseit a plazmamembrán működészavara, vagy egyéb (extracelluláris?) tényezők okozzák.



4. ábra. ^{32}P -jelzett foszfát beépülése az egyes foszfát frakciókba és a keletkezett tejsav mennyisége depresszióban, plazmás médium esetén. Valamennyi oszlop 120 perces inkubálás után mért átlagértéket tüntet fel



5. ábra. ^{32}P -jelzett foszfát beépülése a különböző foszfát frakciókba és a keletkezett tejsav mennyisége, mosott sejtekkel Krebs-Ringer-médiumban végzett kísérletek esetén depressziós betegeknél. Valamennyi oszlop 120 perces inkubálás után mért átlagértéket tüntet fel

IRODALOM

1. AITKEN, B. M., LINDSAY, R.: *J. Physiol.* **226**, 92P (1972).
2. ARAKI, S., MAVATARI, S.: *Arch. Neurol.* **24**, 187 (1971).
3. ARIMORI, S., NAKATA, Y.: *Keio J. Med.* **21/34**, 147 (1972a).
4. ARIMORI, S., NAKATA, Y.: *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.* **17**, 970 (1972b).
5. ARNOLD, O. H., HOFMANN, G.: *Wiener Klin. Woch.* **33/34**, 593 (1963).
6. BARKER, S. B., SUMMERSON, W. H.: *J. Biol. Chem.* **138**, 535 (1941).
7. BECKER, D., VILJOEN, D., KRAMER, S.: *Biochim. Biophys. Acta* **225**, 26 (1971).
8. BERSTEIN, J. C., ISRAEL, Y.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **174**, 323 (1970).
9. BAER, L., PLATMAN, S. R., FIEVE, R. R.: *Arch. Gen. Psychiat.* **22**, 108 (1970).
10. BÖSZÖRMÉNYI-NAGY, I., GERTY, F. S.: *Amer. J. Psychiat.* **112**, 11 (1955).
11. BÖSZÖRMÉNYI-NAGY, I., GERTY, F. S.: *J. Nerv. Ment. Dis.* **124**, 413 (1956).
12. BROWN, H. D., CHATTOPADHYAY, S. K., PATEL, R. H., RIGDON, R. H.: *Experientia* **23**, 522 (1967).
13. BROWN, H. D., CHATTOPADHYAY, S. K., PATEL, A. B.: *Science* **157**, 1577 (1967).
14. BUTTERFIELD, D. A., CHESNUT, D. B., ROSES, A. D., APPEL, S. H.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 909 (1974).
15. CADE, J. F.: *Med. J. Aust.* **36**, 349 (1949).
16. CALDWELL, P. C., HODGKIN, A. L., KEYNES, R. D.: *J. Physiol.* **152**, 561 (1960).
17. COGAN, V., SHINTZKY, M., WEBER, G., MISHIDAT, T.: *Biochemistry* **12**, 521 (1973).
18. CHO, H. W., MELTZER, H. Y.: *Biol. Psychiat.* **9**, 109 (1974).
19. COPPEN, A., SHAW, D. M.: *Brit. med. J.* **2** 1439 (1963).
20. COPPEN, A.: *Brit. J. Psychiat.* **III**, 1133 (1965).
21. COPPEN, A., SHAW, D. M., MALLESON, A., COSTAIN, R.: *Brit. med. J.* **1**, 71 (1966).
22. CORSINI, F., CACCIARI, E.: *Clin. Pediat. Bologna* **40**, 743 (1958).
23. CRAMMER, J. L.: *Lancet* **1**, 1122 (1959).
24. CSANDA, E.: *Ideggyógy. Szle.* **25**, 502 (1972).
25. CUNNINGHAM, J. N. Jr.: *Surgery* **70**, 215 (1971).
26. DICK, D. A. T., DICK, E. G., LE POIDEVIN, D., NAYLOR, G. J.: *J. Physiol.* **227**, 30P (1972).
27. DORUS, E., PANDEY, G. N., FRAZER, A., MENDELS, J.: *Arch. Gen. Psychiat.* **31**, 463 (1974).
28. DORUS, E., PANDEY, G. N., DAVIS, J. M.: *Arch. Gen. Psychiat.* **32**, 1097 (1975).
29. DREYFUS, J. C., SCHAPIRA, G., SCHAPIRA, F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **75**, 235 (1958).
30. DUNHAM, E. T., GLYNN, I. M.: *J. Physiol.* **156**, 274 (1961).
31. FIEVE, R. R., MELTZER, H. L., TALIOR, R. M.: *Psychopharmacologia* **20**, 307 (1971).
32. FIEVE, R. R., MELTZER, H. L., DUNNER, D. L., LEVITT, M., MENDLEWICZ, J., THOMAS, A.: *Amer. J. Psychiat.* **130**, 55 (1973).
33. FRAZER, A., MENDELS, J., SECUNDA, S. K., COCHRANE, C. M., BIANCHI, C. P.: *J. Psychiatr. Res.* **10**, 1 (1973).
34. GÁRDOS, G.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **6**, 191 (1954).
35. GÁRDOS, G., SZÁSZ, I., ÁRKY, I.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1**, 253 (1966).
36. GERSHON, S., SHOPSIN, B. (eds.): *Lithium: Its Role in Psychiatric Research and Treatment*. Plenum, New York (1973).
37. GIBBONS, J. L.: *Clin. Sci.* **19**, 133 (1960).
38. GOTTLIEB, J. S., FROHMAN, C. E., BECKETT, P. G., TOURNEY, G., SENT, R.: *Arch. Gen. Psychiat.* **1**, 243 (1959).
39. GOTTLIEB, J. S., FROHMAN, C. E.: In *Research, Approaches of Psychiatry* (eds: Tourlentes, T. T.), p. 129 New York (1962).
40. GREEN, D. E., MURER, E., HULTIN, H. O., RICHARDSON, S. H., SALMON, B., BRIERLEY, G. P., BAUM, H.: *Arch. Biochem. Biophys.* **112**, 635 (1965).
41. HANSEN, O.: *Brit. J. Psychiat.* **121**, 341 (1972).
42. HANSEN, O., DIMITRAKOUDI, M.: *Brit. J. Psychiat.* **125**, 268 (1974).
43. HEINER, L.: *Ideggyógy. Szle.* **29**, 433 (1976).
45. HOKIN-NEAVERSON, M., SPIEGEL, D., LEWIS, W.: *Life Sci.* **15**, 1739 (1974).
46. HONDA, O.: *Sapporo Med. J.* **23**, 345 (1963).
47. HOWLAND, J. L.: *Nature* **251**, 724 (1974).
48. HULL, K. L. Jr., ROSES, A. D.: *J. Physiol.* **254**, 169 (1976).
49. HULLIN, R. P.: In: *Lithium Research and Therapy* (ed. Johnson, F. N.) p. 359. Acad. Press, London (1975).
50. HUSZÁK, I.: In: *Handbook of Neurochemistry* (ed. Lajtha, Á.) Vol. 7. p. 371. Plenum Press, New York (1972).
51. ISRAEL, Y., KALANT, H., LE BLANCK, A. E., BERSTEIN, J. C., SALAZAR, I.: *J. Pharm. Exp. Ther.* **174**, 330 (1970).

52. IMARISO, J. J., JAMISON, T. R.: *J. Lab. Clin. Med.* **69**, 23 (1967).
53. JENNER, F. A.: In: *Biochemistry, Schizophrenia and Affective Illnesses* (ed. Himwich, H. E.), p. 29. Williams & Wilkins, Baltimore (1971).
54. JOHNSON, F. N. (ed.): *Lithium Research and Therapy*. Acad. Press, London (1975).
55. KLASSEN, G. A., BLOSTEIN, R.: *Science* **163**, 492 (1969).
56. KUNZE, D., REICHMANN, G., EGGER, E., LEUSCHNER, G., ECKHARDT, H.: *Clin. Chim. Acta* **43**, 333 (1973).
57. KVAME, E.: *J. Oslo City Hosp.* **1**, 106 (1951).
58. LATZKOVITS, L., SZENTISTVÁNYI, I., FAJSZI, Cs.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **7**, 55 (1972a).
59. LATZKOVITS, L., FAJSZI, Cs., SZENTISTVÁNYI, I.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **7**, 307 (1972b).
60. LATZKOVITS, L., SZENTISTVÁNYI, I., RIMANÓCZY, Á.: *FEBS Abstracts* p. 38. Budapest (1974).
61. LATZKOVITS, L.: *MTA Biol. Oszt. Közl.* **19**, 233 (1976).
62. LIPICKY, R. J., HESS, J.: *Am. J. Physiol.* **226**, 592 (1974).
63. MARTIN, J. B., DOTY, D. M.: *Anal. Chem.* **21**, 965 (1949).
64. MATHESON, D. W., HOWLAND, J. L.: *Science* **184**, 165 (1974).
65. MELLERUP, E. T., RAFAELSEN, O. J.: *Acta Psychiat. Scand.* **50**, 104 (1974).
66. MELTZER, H. L., FIEVE, R. R.: In: *Current Developments in Psychopharmacology* (eds. Essman, W. B., Valzelli, L.), Vol. 1. p. 204. Spectrum (1975).
67. MENDELS, J., FRAZER, A.: *J. Biol. Psychiat.* **5**, 79 (1972).
68. MENDELS, J., FRAZER, A.: *J. Psychiat. Res.* **10**, 9 (1973).
69. MENDELS, J., FRAZER, A.: *Amer. J. Psychiat.* **131**, 1240 (1974).
70. MILLER, S. E., ROSES, A. D., APPEL, S. H.: *Arch. Neurol.* (1976). Közlés alatt.
71. MITCHELL, P. H.: *J. Gen. Physiol.* **4**, 141 (1921).
72. NAYLOR, G. J., DICK, D. A. T., DICK, E. G., LE POIDEVIN, D., WHYTE, S. F.: *Psychol. Medicine* **3**, 502 (1973).
73. NAYLOR, G. J., DICK, D. A. T., DICK, E. G., MOODY, J. P.: *Psychopharmacologia* **37**, 81 (1974).
74. ORSTROM, A., SKAUG, O.: *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.* **25**, 437 (1950).
75. OVERSTREET, E. W., SCOTT, G. G.: *Am. J. Obst. Gynec.* **103**, 801 (1969).
76. OWENS, K., HUGHES, B. P.: *J. Lipid. Res.* **11**, 486 (1970).
77. PARKER, J. C., HOFFMAN, J. F.: *Nature* **201**, 823 (1964).
78. PARKER, J. C., WELT, L. G.: *Arch. Intern. Med.* **129**, 320 (1972).
79. PERCY, A. K., MILLER, M. E.: *Nature* **258**, 147 (1975).
80. PETER, J. B., WORSFOLD, M., PEARSON, C. M.: *J. Lab. Clin. Med.* **74**, 103 (1969).
81. PETER, J. B., ANDIMAN, R. M., BROWMAN, R. L., NAGATOMO, T.: *Exp. Neurol.* **41**, 738 (1973).
82. PROBSFIELD, J. L., WANG, Y., FROM, A. H. L.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **141**, 479 (1972).
83. RODAN, S. B., HINTZ, R. L., SHA'AFI, R. I., RODAN, G. A.: *Nature* **252**, 589 (1974).
84. ROSES, A. D., APPEL, S. H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**, 1855 (1973).
85. ROSES, A. D., HERBSTREITH, M. H., APPEL, S. H.: *Nature* **254**, 350 (1975a).
86. ROSES, A. D., APPEL, S. H.: *J. Membran Biol.* **29**, 51 (1975b).
87. ROSES, A. D., BUTTERFIELD, D. A., APPEL, S. H., CHESTNUT, D. B.: *Arch. Neurol.* **33**, 535 (1975c).
88. ROSES, A. D., ROSES, M. J., MILLER, S. E., HULL, K. L. Jr., APPEL, S. H.: *New Engl. J. Med.* **294**, 193 (1976).
89. ROSE, A. I.: *Biochim. Biophys. Res. Comm.* **15**, 33 (1964).
90. RONQUIST, G.: *Acta Physiol. Scand.* **74**, 594 (1968).
91. RUSSEL, G. F. M.: *Clin. Sci.* **19**, 327 (1960).
92. SA'AFI, R. I., RODAN, S. B., HINTZ, R. L., FERNANDEZ, S. M., RODAN, G. A.: *Nature* **254**, 525 (1975).
93. SCHLESS, A. P.: *Arch. Gen. Psychiat.* **32**, 337 (1975).
94. SCHRIER, S. L.: *Biochim. Biophys. Acta* **135**, 591 (1967).
95. SEEMAN, P. M.: Ph. D. Dissertation. The Rockefeller Univ., N. Y. (1966).
96. SEEMAN, P. M., O'BRIEN, E.: *Nature* **200**, 233 (1963).
97. SHOHEET, S. B., LAYZER, R. B.: *New Engl. J. Med.* **294**, 221 (1976).
98. SMITH, E. K. M., SAMUEL, P. D.: *Arch. Intern. Med.* **126**, 827 (1970a).
99. SMITH, E. K. M., SAMUEL, P. D.: *Clin. Sci.* **38**, 49 (1970b).
100. STRAUB, F. B.: *Magy. Tud. Akad. Biol. Orv. Tud. Oszt. Közl.* **3**, 31 (1952).
101. SZÁSZ, I., TEITEL, P., GÁRDOS, G.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **5**, 409 (1970).

102. SZENTISTVÁNYI I., LATZKOVITS L., HUSZÁK I.: MÉT 40. Vándorgyűlés. Előadáskivonatok. Debrecen (1974).
103. SZENTISTVÁNYI I.: MÉT 41. Vándorgyűlés. Előadáskivonatok. Szeged (1975a).
104. SZENTISTVÁNYI I.: Magyar Ideg- és Elmegyógyász Társaság 28. Nagygyűlése, Abstracts. Budapest (1975b).
105. USUNOFF, G. I., DOSSEVA, I.: Wien Z. Nervenheilk. **24**, 110 (1966).
106. USUNOFF, G. I., YORDANOV, B., DOSSEVA, I.: Anais Portug. Psiq. **21**, 573 (1969).
107. VILLAMIL, M. F., RETTORI, V., KLEEMAN, C. R.: J. Lab. Clin. Med. **72**, 308 (1968).
108. VILLAMIL, M. F., RETTORI, V., SIMPSON, E. F., KLEEMAN, C. R.: J. Lab. Clin. Med. **76**, 383 (1970).
109. VOGEL, J. M., SCOTT: Arch. Int. Med. **121**, 76 (1968).
110. WALTNER, K., CSERNOVSZKY, M., MUSTÁRDY, L.: Arch. int. pharmacodyn **122**, 190 (1959).
111. WEIL-MALHERBE, H.: In: Handbook of Neurochemistry (ed: Lajtha, Á.) Vol. 7, p. 371. Plenum Press, New York (1972).
112. WILEY, J. S., COOPER, R. A.: J. Clin. Invest. **53**, 745 (1974).
113. WHITTAM, R.: Transport and Diffusion in Red Blood Cells. Baltimore, Williams and Wilkins Comp. p. 78 (1964).