

A TRANZMITTER FELSZABADULÁS FIZIOLÓGIÁJÁRÓL ÉS FARMAKOLÓGIÁJÁRÓL

VIZI E. SZILVESZTER

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Gyógyszertani Intézet, Budapest

Az idegingerület áttevődése kémiai úton történik a szinapszisokban. Kivételt az ephapsis képez (FURSHPAN 1964), ahol az akciós potenciál elektromos úton és csak igen kis késedelemmel (1. táblázat) terjed át a preszinaptikus lemeztől a dendritre vagy a szomára.

1. táblázat

Szinaptikus késés a különböző szinapszisokban

	Áttevődés iránya	Szinaptikus késés (msec)
„Ephapsis” (elektromos szinapszis)	egyirányú	0,12*
Interneuronális szinapszis (kémiai szinapszis)	egyirányú	0,5—0,8**
neuro-effektorialis szinapszis (kémiai szinapszis)	egyirányú	0,6—35,0

* FURSHPAN és ROTTER (1969). Folyami rák motoros óriás szinapszisa.

** MILEDI és SLATER (1966). Squid axon.

Az onto- és a filogenezis során a szinapszis specializáltan alakul ki (I. HÁMORI 1974). Mivel csak a preszinaptikus végkészülék tartalmaz transzmitter (átvivő) anyagot és posztszinaptikusan helyezkednek el a kémiai mediátor anyagra érzékeny receptorok, így tulajdonképpen a szinapszis egyenirányítja az interneuronális kapcsolatot.

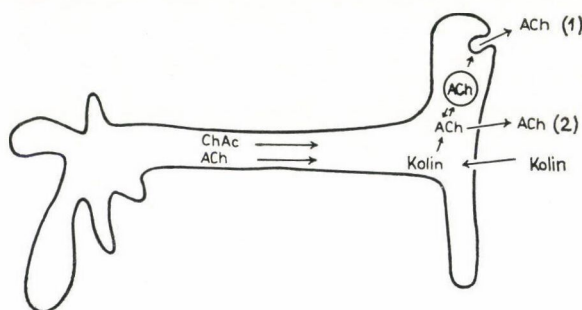
Transzmitter anyagok

Transzmitter vagy mediátor anyagnak azt a kémiai vegyületet nevezük, amely a preszinaptikus membránból akciós potenciál (AP) hatására szabadul fel, és a szinaptikus résen keresztül eljutva a posztszinaptikus membránig, kifejti a hatását (ionok iránt megváltoztatja a membrán permeabilitását) és tovaterjedő AP-t generalizál. A mediátor anyag preszinaptikusan képződik, raktározódik, ingerlésre felszabadul és a szinapszisban jelenlevő elbontó enzimjeinek hatására metabolizálódik.

Acetilcolin

A neuro-kémiai áttevődés első direkt bizonyítéka 1921-ben született, amikor Otto Loewi felfedezte, hogy a vagus ingerlésekor a békaszív oldata leállítja a másik szívet is. Sir Henry Dale acetilkolinnal (ACh) végzett farmakológiai kísérletei lehetővé tették, hogy a *Vagusstoff*-ot azonosítsák az acetilkolinnal. A 30-as években London egy öreg kórházának laboratóriumában, Hamsteadben Sir Henry Dale és a köré csoportosult kutatók (Gaddum, Brown, Feldberg, Vogt) igazolták, hogy az ACh mediátor anyag.

Az ACh a citoplazmában képződik Acetil-CoA-ból és kolinból kolinacetiltranszferáz (ChAc, EC 2. 3. 1. 6) hatására, amely enzim a citoplazmában, ill. a vezikula falában található (FONNUM 1968, KÁSA és mtsai 1970, KÁSA 1971). Mind a mai napig hatásos és szelektív kolinacetiltranszferáz gátlót még nem találtak (CAVALLITO és mtsai 1970). Hemikolin az ACh szintézisét gátolja az ACh szintéziséhez szükséges kolin felvételének kompetitív gátlásával. Az ACh a citoplazmában (szabad) és a vezikulában (kötött) helyezkedik el. Ha felszabadul, a pre- és posztzinaptikusan elhelyezkedő kolineszteraz bontja el ecetsavra és kolinra, s az így keletkezett kolin ismét felvevődik a preszinaptikus membránon keresztül (1. ábra). ACh található mind a szomában, mind az axonban, azonban a legnagyobb koncentrációban a végkészülékben fordul elő. Szintézise nagyon gyors és lépést tart a felszabadulás sebességével (PATON, VIZI és ZAR 1971).



1. ábra. Az acetilcolin felszabadulás a kolinerg végkészülékből. ACh = acetilcolin; ChAc = kolinacetiláz. Az acetilcolin felszabadulás kétfajta lehetősége van ábrázolva: 1. exocitosis, 2. felszabadulás a citoplazmából

Noradrenalin

ELLIOT és CANNON klasszikus kutatásai vezettek el a noradrenalin (NA) felfedezéséhez, a noradrenalin pedig a perifériás szimpatikus posztganglionáris rost transzmitter anyaga (von Euler). Bizonyítékok vannak arra, hogy a központi idegrendszerben is transzmitter funkciót tölt be (I. VOGT 1973).

A noradrenalin dopaminből képződik dopa- min- β -hidroxilaz hatására, amely enzim a vezikulában helyezkedik el. Dopamin viszont a citoplazmában képződik DOPA (dioxifenilamin)-ből DOPA-dekarboxilaz enzim jelenlétében. Érdekes a különbség a két transzmitter között: az ACh a citoplazmában, a NA viszont a vezikulában képződik.

A NA mikro-iontoforetikus adásánál izgató és gátló hatást észleltek (BRADLEY és WOLSTENCROFT 1962). Egyes vélemények szerint az izgató hatás inkább a beadott oldat pH-jával van összefüggésben, mint a molekula *per se* hatásával. (FREDERICKSON és mtsai 1971), STONE (1971) szerint is az izgató hatás kísérleti műtermék, és tulajdonképpen a NA vasokonstriktor hatásával van összefüggésben. A NA gátló hatást fejt ki a hypothalamusban (I. PHILLIS 1971), a nagy és kis agykéregben (BLOOM és mtsai 1965), a supraopticuson és paraventricularis nucleusban (MOSS és mtsai 1971). Az adrenerg neuron izgalma gátolja a stressz alatti corticotropin szekrécióját (I. GANONG 1972). Ezek az adatok indirekt módon arra utalnak, hogy a noradrenerg neuron izgatása, amely NA felszabadulást eredményez, gátolja a más neuronokról elvezethető elektromos aktivitást, amely viszont a megfelelő terület transzmitter anyagának felszabadulását okozná. A központi idegrendszerben az ACh a transzmitter anyag. A NA ACh felszabadulást gátló hatását először a vegetatív idegrendszer működésének vizsgálatakor bizonyították (VIZI 1968, PATON és VIZI 1969, KNOLL és VIZI 1971, VIZI és KNOLL 1971, VIZI 1974, KOSTERLITZ és mtsai 1970, BEANI és mtsai 1969). VIZI (1972) izolált patkány agykéreg—szeleten is azt észlelte, hogy a NA gátolja az Na^+ - K^+ -aktiválta ATP-az gátlásával létrehozott ACh felszabadulást. A NA gátló hatása az ACh felszabadulásra α -adrenoceptoron keresztül érvényesül (PATON és VIZI 1969, VIZI 1974).

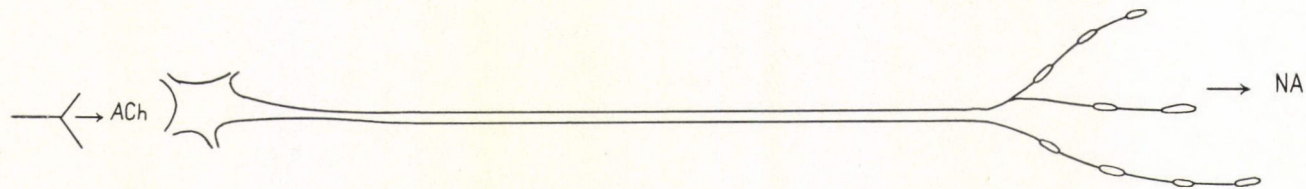
Ha az adrenerg aktiváció gátlást eredményez és nincs arra adat, hogy a NA lokális adása vagy *in loco* felszabadulása izgatná a centrális szimpatikus központokat, felmerül a jogos kérdés, hogy akkor mi a funkciója például stressz alatt, ahol az adrenerg neuronok fokozott aktivációja tapasztalható (MAYNERT és LEVI 1964). Minden valószínűség szerint a noradrenerg neuronok fokozott aktivitása következtében felszabaduló NA gátolja a nem adrenerg, például kolinerg neuronok aktivitását, és ezáltal csökkenti az ACh felszabadulását, az ingerület szinaptikus tovaterjedését.

Fiatál csirkén, ahol még nem alakult ki a vér-agyagát NA i. v. adása alvást okoz (DEWHURST és MARLEY 1965), csökkenti a hőmérsékletet (FELDBERG és MYERS 1964), fokozza az étvágyat, stuporozus állapotot okoz macskán (FELDBERG és SHERWOOD 1954). Bár a NA-nak α - és β -receptor izgató hatása egyaránt van, a fent említett hatásokat valószínűleg α -receptor izgatásával fejt ki. Erre bizonyíték, hogy a klonidin (2-)2,6-dikloroanilin/-2-imidazolin HCl), amelynek csak α -receptor izgató hatása van, hasonló hatásokat fejt ki: gátolja a szimpatikus ideg spontán és kiváltott kisüléseit (SCHMITT 1970), sedatiót (LAVERTY és TAYLOR, 1969), evést és alvást (HOLMAN és mtsai 1971)

okoz, testhőmérsékletet csökkenti (RAND és mtsai 1969). A klinikai gyakorlatban kitűnően bevált, mint vérnyomáscsökkentő szer (CALLINGHAM 1971). A noradrenergic neuront mutatja vázlatosan a 2. ábra. A végkészülékből felszabaduló NA mennyiségét a preszinaptikus membránban termelődő prosztaglandin, a kolinerg rostból származó ACh és maga a NA is modulálhatja. Ezek az anyagok gátolják a felszabaduló NA mennyiségét. A *preszinaptikus gátlás*, amelynek első neurokémiai bizonyítása a NA ACh felszabadulást gátló hatásának felismerése volt, tulajdonképpen egy nagyon gazdaságos formája a szinaptikus ingerület átvitel modulálásának. Ez a modulációs forma lényegében különbözik — itt az egyetlen ingerületre felszabaduló mediátor anyag mennyisége csökken le — a posztszinaptikus membránon leírt gátlástól. Az IPSP (*Inhibitory PostSynaptic Potential* = gátló posztszinaptikus potenciál) gátolni tudja (l. ECCLES 1972) az EPSP-t (*Excitatory Post Synaptic Potential* = izgató posztszinaptikus potenciál). Itt az EPSP-t kiváltó transzmitter mennyisége nem változik meg, azonban hatékonysága a posztszinaptikus membránon csökken le vagy gátlódik az IPSP hatására (ECCLES 1972). Az IPSP-t kiváltó mediátor anyag, nevezzük modulátornak, a GABA (γ -aminovajsav), a glicin, de a dopamin és a NA is lehet. Így könnyen lehetséges, hogy ezek a modulátor anyagok a szinapszis mindkét oldalán, pre- és posztszinaptikusan befolyásolni tudják a szinapszisban a neurokémiai transzmissziót. A n Dopaminról és A NA-ról kimutatták, hogy gátolni képesek az ACh felszabadulását. DUDEL (1965) indirekt bizonyítékokat szolgáltatott arra, hogy GABA a folyami rák neuromuscularis junctiójában a felszabaduló transzmitter mennyiségét is képes csökkenteni a posztszinaptikusan kiváltott IPSP mellett.

Dopamin

Minden adrenergic neuronban jelen van, mint a β -hidroxilált aminok prekursora. Néhány neuronban azonban a dopamin transzmitter funkciót tölt be. EHRINGER és HORNYKIEWICZ (1960) felfedezése, hogy parkinsonos betegek nucleus caudatusában és putamenje-ben (striatumnak is nevezik e területeket) a dopamin tartalom lényegesen alacsonyabb, mint egészséges embereknél. Ez vezetett tulajdonképpen a substantia nigra — corpus striatum dopaminerg neuronjainak a felfedezéséhez. (MC LENNAN 1964, PORTIG és VOGT (1969) dopamin felszabadulástészelt ezekből a neuronokból. A Dopamin adása, illetőleg a substantia nigra izgatása gátolja a patkányok nucleus caudatusának kolinerg neuronjaiban a kisülést (GONZALEZ-VEGAS 1972). BARBEAU (1969) szerint a Parkinson-kór motoros tünetet a corpus striatum és a pallidumban a dopaminerg és kolinerg neuronok aktivitása közötti egyensúlynak a megbomlása okozza. Ezt az elképzelést támasztja alá az a tény, hogy l-DOPA (Dopamin prekursora) vagy az ACh hatását gátló atropin



ACh izgatja a dendriteket, szomát. Impulzus generálás. NA szintézis. Vezikula szintézis. *Moduláció:* Dopamin gátolja az impulzus generálódását (1)

impulzus terjedés: 1 m/s
vezikula transzport: 5–10 mm/h = 1,3–2,6 $\mu\text{m/s}$ (16)

NA felszabadulás, visszavétel. *Moduláció:* NA felszabadulás gátlása a preszinaptikus membrán α -receptorainak izgalma esetén (2–9) – főleg kis frekvenciás ingerlésnél (9)
Prosztaglandin gátolja a NA felszabadulást (10, 14), főleg kis frekvenciás ingerlésnél (12, 13)
ACh gátolja a NA felszabadulását muscarin receptor izgatásával (15)

1. GREENGARD P. és McAFEE, D. A. 1972, 2. FARNEBO és HAMBERGER 1971, 3. STARKE 1971, 4. KIRPEKAR és PUIG 1971, 5. STARKE 1972, 6. DE POTTER és mtsai 1972, 7. LANGER és mtsai 1971, 8. ENERO és mtsai 1972, 9. VIZI és mtsai 1973, 10. HEDQVIST 1969, 11. HEDQVIST és BRUNDIN 1969, 12. ILLÉS és mtsai 1973, 13. ILLÉS és mtsai 1974, 14. WENNMALM 1971, 15. LINDMAR és mtsai 1968, 16. DAHLSTRÖM és HÄGGENDAL 1966.

2. ábra. A noradrenerg neuron jellemző tulajdonságai

hatásos e betegségben. Ugyanakkor olyan gyógyszerek (Fenotiazinok pl. Hibernal, Tisercin stb. vagy a Rausedyl), amelyek vagy gátolják a központi idegrendszer területén a dopamin receptorokat, vagy csökkentik a dopamin szintet, parkinson-syndromát váltanak ki.

A dopaminerg neuron a striátum kolinerg neuronjait gátló hatása magyarázatot nyer azon kísérletekkel (VIZI, RÓNAI és KNOLL 1974), amelyekben azt találták, hogy a dopamin gátolja az ACh felszabadulását a corpus striatumtól is. 6-OH-Dopamin előkezelés, amely a substantia nigra — striatum neuronok destrukcióját okozza (UNGERSTEDT 1968), fokozta az ACh felszabadulást.

FRIGYESI (1974) elektrofiziológiai bizonyítékokat szolgáltatott, arra hogy a nucleus reticularis neuronjai gátló neuronok, és regulálják (gátolják) a cerebello-thalamico-corticalis pályát. Igen figyelemre méltó, hogy csak abban az esetben volt gátló hatású a nucleus reticularis neuronja, ha a cerebello-thalamico-corticalis pályát alacsony frekvenciával ingerelték. Ez azért érdekes, mert mind a NA, mind a dopamin ACh felszabadulást gátló hatása csak alacsony frekvenciánál érvényesül (PATON és VIZI 1969, KNOLL és VIZI 1971, VIZI, RÓNAI és KNOLL 1974, VIZI 1974). Így elképzelhető, hogy ilyen mechanizmus játszik szerepet FRIGYESI kísérleteiben is.

Egyéb transzmitter- jelöltek

Az elmúlt évek során aránylag nagyszámú közlemény jelent meg olyan anyagokról (5-HT, glutaminsav, glicin, GABA stb), amelyek az idegrendszer egyes területein izgató vagy gátló hatást fejtenek ki. Azok a bizonyítékok azonban még hiányoznak, amelyek alapján elfogadható lenne mediátor szerepük. Elmondható, hogy mindmáig az ACh az egyetlen igazolt transzmitter anyag, amely idegingerület átvitelére alkalmas interneuronális szinapszisban. NA a szimpatikus posztganglionáris neuronban transzmitter és mediátor szerepet játszik a neuro-effektorális szinapszisban. A dopamin és a NA is a központi idegrendszerben gátló, modulátor funkciójú.

A transzmitter felszabadulás mechanizmusa

Elméletek

Az idegsejtben generalizálódott akciós potenciál végigfut az axonon, s ha eléri a végkészüléket, helyi depolarizációt okoz. Az AP, illetőleg a helyi depolarizáció alatt Ca^{2+} lép be, amelyet bizonyos késéssel követ a kémiai mediátor- anyag felszabadulása.

Nátrium-elmélet

FATT és KATZ (1952) voltak talán az elsők, akik arra gondoltak, hogy a Na^+ belépése lenne felelős az ACh felszabadulásért. Elképzelésüket arra a kísérleti tényre alapozták, hogy neuromuscularis junctioban e. p. p.-t (end plate potential) mérve alacsony nátrium koncentrációnál az e. p. p. gátolva volt. DEL CASTILLO és KATZ (1955) néhány évvel később kimutatták, hogy nem a transzmitter felszabadulás gátlása miatt volt gátolva a posztzinaptikusan intracelluláris technikával mért potenciál, hanem a posztzinaptikus membrán vesztette el az érzékenységet az ACh iránt az alacsony külső Na^+ koncentráció mellett. Így FATT és KATZ (1952) előbb említett elképzelése nem nyert bizonyítást.

BIRKS (1963) szerint a felszabaduló ACh mennyisége arányos az intraterminalis Na^+ koncentrációval. Tehát azért van transzmitter- felszabadulás ingerlés során, mert az AP alatt Na^+ lép be az intraterminalis térbe.

KATZ és MILEDI (1967) viszont bebizonyította, hogy nátrium ion nem okvetlenül szükséges a transzmitter felszabaduláshoz. RAHAMIMOFF (1970) azt találta, hogy ha az extracelluláris Na^+ -t kalciummal cserélte fel, a végkészülék depolarizációja még mindig képes volt ACh-t felszabadítani. PATON és mtsai (1971, VIZI 1972) kimutatták, hogy a nátrium teljes megvonása fokozott ACh felszabaduláshoz vezet. GARCIA és KIRPEKAR (1973) ugyanezt észlelte noradrenalin felszabadulást vizsgálva. Li^+ , amely az intracelluláris Na^+ koncentráció csökkenéséhez vezet, szintén emelte az ACh felszabadulását (VIZI és mtsai 1972). Ezekben a kísérletekben az intracelluláris Na^+ koncentráció lecsökkent és mégis fokozott ACh felszabadulás volt észlelhető, így BIRKS elmélete nem fogadható el. BIRKS később módosította elméletét (BIRKS és COHEN 1968) és e szerint már az AP során belépő Na^+ -nak az volna a feladata, hogy egy következményes Ca^{2+} belépést okozzon, és ez idézné elő, az ACh felszabadulását. Ez az elmélet tulajdonképpen csak egy változata a klasszikus kalcium elméletnek: megmagyarázza a kalcium belépés okát.

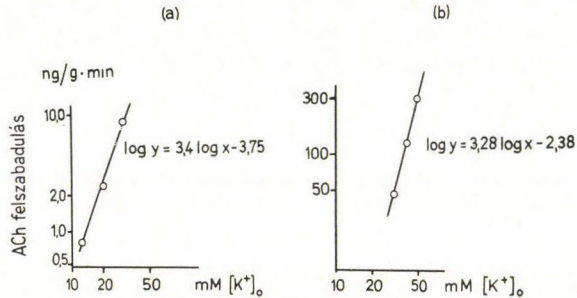
Depolarizáció

Az AP végigfut az axonon, és a végkészüléket elérve ott depolarizációt okoz. Figyelembe véve a Nernst-egyenletet, a nyugalmi potenciál a külső K^+ koncentráció függvénye is lehet:

$$V_k = \frac{RT}{F} \ln \frac{K_0}{K_i}$$

Így a külső K^+ koncentráció emelésével csökkenteni lehet a nyugalmi potenciált és fokozni a felszabaduló transzmitter mennyiségét. BROWN és

FELDBERG már 1936-ban ganglionban ezt találta. LILEY (1956) a neuromuscularis junctioban a miniatúr potenciálok frekvenciája és a külső K koncentráció között 4-fokú összefüggést talált. PATON és mtsai (1971) Auerbach-plexusból kálium hatására felszabaduló ACh mennyiségét mérték direkt módon, és szintén 3–4 fokú összefüggést találtak. Patkány izolált cortex—szeletéből felszabaduló ACh mennyiségére vonatkozóan hasonló összefüggést találtak (VIZI és mtsai 1972) (3. ábra). Ezekből a kísérletekből azt a következtetést lehetne levonni, hogy a végkészülék depolarizációja lenne az egyedüli felelős a transzmitter



3. ábra. Az acetilkolin (ACh) felszabadulás függése a külső K⁺ koncentrációtól. (a) patkány-agykéreg, (b) Auerbach-plexus tengerimalac ileumból. Az adatok PATON és mtsai (1971) és VIZI és mtsai (1972) dolgozatából

felszabadulásért. Azonban KATZ és MILEDI (1967) kimutatták, hogy kalciumnak kell az oldatban lenni ahhoz, hogy a depolarizáló pulzus transzmittert szabadítson fel. Így tulajdonképpen a végkészülék átmeneti depolarizációja kalcium belépést eredményez, amely felelős a „stimulus-secretion coupling”-ért, a transzmitter felszabadulásért.

Van olyan elképzelés is, hogy a preszinaptikus membrán polarizációja szerepet játszana a pozitív töltéssel rendelkező vezikula mozgásában és a membránnal való átmeneti egyesülésében (BASS és MOORE 1966). DEL CASTILLO és KATZ (1957) szerint viszont a depolarizáció fokozza azoknak a helyeknek a számát, amelyek a receptorral kombinációba fognak lépni és létrejön az exocitózis. HUBBARD és mtsai (1967) véleménye szerint a depolarizáció fokozza a kalcium komplex, CaX, (DEL CASTILLO és KATZ 1954; COOKE és mtsai 1973) belépését, amely viszont a membránt teszi alkalmassá, hogy a vesicula kiürítse rajta keresztül a tartalmát.

Kalcium-elmélet

Általánosan elfogadott tény, hogy a transzmitter felszabaduláshoz (I. RUBIN 1970) a külső oldatban kalcium jelenléte szükséges. De a vasopressin vagy más neurohormonok (DOUGLAS 1966) felszabadulásához is elengedhetetlenül szükséges a kalcium jelenléte.

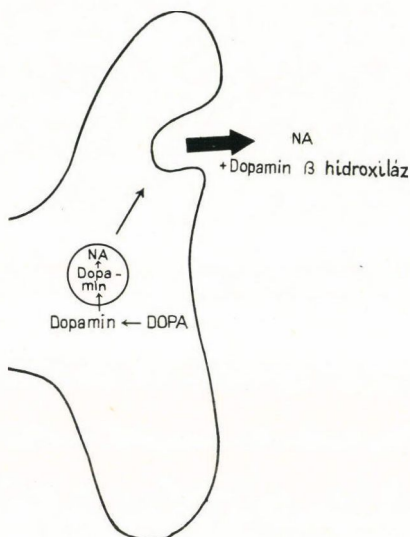
Vezikula-elmélet. Quantalis felszabadulás. Exocitózis.

A szinaptikus vezikula morfológiai felfedezése 3 évvel később történt, mint ahogy FATT és KATZ (1950) leírta elektrofiziológiai kísérleteik alapján a miniatűr végkészülék potenciált (m. e. e. p.). FATT és KATZ arra a konklúzióra jutottak, hogy a neuromuscularis junctióban a transzmitter anyag (ACh) sok molekulát tartalmazó csomagokban szabadul fel. Ezeknek a csomagocskáknak a tartalma megközelítően azonosnak bizonyult (néhány ezer ACh molekula). KATZ (1958) szerint a lényegesen nagyobb szinaptikus potenciál úgy keletkezik, hogy a kis csomagocskák szinkron szabadulnak fel, és az egy időben történő felszabadulás a posztzinaptikus membránon nagyobb hatást fejt ki.

DE ROBERTIS és BENNETT 1954-ben a kémiai szinapszisban 500 Å nagyságú vezikulákat talált. DE ROBERTISÉK leírták (l. DE ROBERTIS 1972), hogy a vezikula szám denerválás után, ingerlés és magas K^+ jelenlétében lecsökken.

Idegingerlés hatására a végkészülék vezikuláinak átrendeződését észlelték (HUBBARD és KWANBUNBUMPEN 1968, JONES és KWANBUNBUMPEN 1970, CSILLIK és BENSE 1971.). A vezikula-elméletet támogatnák, CSILLIK és BENSE (1971) kísérleti adatai. Kísérleteikben az ingerlés hatására a vezikulák főleg a preszinaptikus membrán közelében halmozódtak fel. Az ACh szintézisét gátló hemikolin jelenlétében ez a sajátos megoszlás nem jött létre, és a vezikula-szám is csökkent (CSILLIK 1974). Ingerlés hatására nem észleltek vezikulaszám-csökkenést a ganglion cervicale superiorban, ha azt vérrel áramoltatták át (PÁRDU CZ és FEHÉR 1970). BIRKS (1971) ugyanakkor jelentős csökkenést észlelt. PÁRDU CZ és mtsai (1971, 1974) ugyanebben a szervben a funkció vizsgálata mellett elektronmikroszkóposan tanulmányozták a vezikulaszám alakulását. Megállapították, hogy kolin-mentes Locke-oldat jelenlétében a transzmisszió gátolt, és a vezikulaszám is alacsony. Ezek az adatok is a vezikula-exocitózis elméletet látszanak alátámasztani, bár nem szolgáltatnak direkt bizonyítékot, hogy a szinaptikus résben felszabadult ACh egyenesen a vezikulából származik. Elképzelhető, hogy a vezikula csak raktározna, és a citoplazmában levő ACh szabadulna fel. Így a vezikulaszám és a felszabadult ACh mennyisége között csak másodlagos összefüggés lenne. Ezt az elképzelést látszik bizonyítani FEHÉR és PÁRDU CZ (személyes közlés) kísérlete is. Nagyfrekvenciás ingerlésnél a lecsökkent vezikulaszámot az infúziós oldatba adott kolin nem tudta felemelni, bár az elektrofiziológiailag ellenőrzött transzmisszió helyreállt. SOMOGYI és mtsai (1974) arra a következtetésre jutottak, hogy a citoplazmában frissen szintetizált ACh kerül felszabadulásra, ezzel az Auerbach-plexusban is bizonyítást nyert, hogy a frissen szintetizált ACh szabadul fel elsősorban (COLLIER és MACINTOSH 1969, COLLIER 1969). BIRKS és FITCH (1974) a szimpatikus ganglionon azt tapasztalták, hogy a citoplazmatikus ACh szabadul fel.

1957-ben DE ROBERTIS és FERREIRA leírták, hogy a NA is vezikulákban található, de ezeknek nagysága 7–800 Å között van. A varicositásokban találhatóak a 400–450 Å nagyságú vezikulák, amelyek szintén NA-t tartalmaznak (I. SMITH és WINKLER 1972). Spontán szinaptikus potenciált is találtak intracelluláris technikával vas deferensen (I. HOLMAN 1970). Ez bizonyíték a NA quantális felszabadulására.



4. ábra. Noradrenalint (NA) tartalmazó végkészülék. A dopamin- β -hidroxiláz protein NA-el való együtt ürülése bizonyíték az exocitózisra

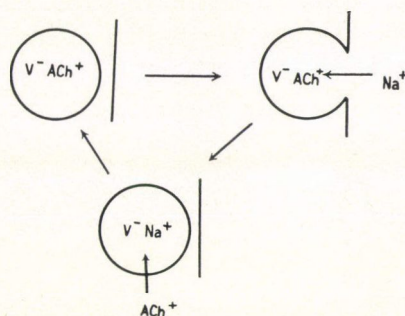
A 4. ábra mutatja, hogy a NA-t tartalmazó nagy vezikula nemcsak NA tartalmát üríti ki a szinaptikus résbe, hanem a vezikulában jelenlevő proteint is, a dopamin- β -hidroxiláz is. Tulajdonképpen ez biokémiai bizonyíték az exocitózisnak. A probléma az, hogy a varicositásban levő kis vezikulákban, amelyek tulajdonképpen részt vesznek a neuro-kémiai transzmisszióban, még nem mutattak ki sem dopamin- β -hidroxilázt, sem kromogranin A-t (I. SMITH és WINKLER 1972). Így ezeknek NA-val való együttes felszabadulását sem észlelték. Így nem lehet teljesen bizonyítottnak venni az exocitózis elméletet. Az is igaz viszont, hogy a citoplazmából a NA nem ürül ki ideg ingerlésre (VAN ORDEN és mtsai 1967; POTTER 1967), ugyanakkor a nyugalmi felszabadulás nagyon magas. HÄGGENDAL és MALMFORS (1969) azt tapasztalták, hogy reserpinnel és MAO-bénítóval kezelt irishől, amely bár akkumulálni volt képes a NA-t, a kiürülés ideg ingerlésre gátolt volt.

Így könnyen elképzelhető, hogy amíg az ACh citoplazmából ürülne, addig a NA esetében a vezikulából, exocitózis mechanizmussal. Az ACh esetében azonban akkor bizonyítani kellene, hogy hogyan jön létre a quantális felsza-

badulás — ami viszont elektrofiziológiai tény. Az excitózis-elmélet nagy hiányossága, hogy nem ad magyarázatot arra vonatkozóan, hogy a membrán hogyan válik alkalmassá arra, hogy a transzmitter molekulák átmenjenek rajta.

ACh felszabadulás ion cserélő mechanizmussal

WHITTAKER (1972) szerint az ACh pozitív töltését a vezikulában jelenlevő, kb. 10 000 molekula súlya savanyú karakterű protein (vezikulin) ellen-súlyozza. Az excitózis alatt az extracelluláris térből valószínűleg a Na^+ helyet cserél az ACh-val (5. ábra). A most már Na^+ -al töltött vezikula a citoplazmából ACh-t cserél Na^+ -ért és az ismételt ACh-telített vezikula részt vehet megint az excitózisban. Ezen elmélet, amelyet WHITTAKER a cephalopodákhoz tar-



5. ábra. WHITTAKER (1972) elképzelése az acetilkolinnak a vezikulából való ürülésére. Egyébként lásd a szöveget. V = vezikulin

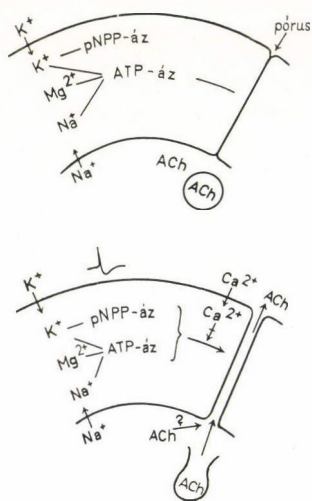
tozó Octopuson végzett kísérletek alapján állított fel, továbbra sem ad választ arra, hogy mi játszik szerepet abban, hogy a membrán, pontosabban kifejezve a membránnak egy specializált területe hogyan válik arra alkalmassá, hogy az ACh-t átértesse. A vezikulában talált ATP-nek valószínűleg az a szerepe, hogy a vezikulinnal képez komplexet és részt vesz a tárolásban. Az ACh/ATP arányt 11,1-nek találta a *Torpedo marmorata* elektromos szervében (WHITTAKER 1972). POTTER és mtsai (1970) a NA/ATP arányt hasonlóan találták lép-idegben, 7,5–12. WHITTAKER szerint azonban nem lehet teljes biztonsággal azt állítani, hogy az ATP és az ACh egy és ugyanazon végkészülékből származik, ez pedig döntő annak megítélésében, hogy az ATP az ACh raktározásában felszabadulásban/játszik szerepet, vagy esetleg egy purinerg idegrost végkészülékéből származik, amelyet a szinaptoszóma preparálása során nem lehetett elkülöníteni.

Transzmitter felszabadulás és a membrán ATP-áz

A transzmitter felszabadulás legelfogadottabb elméletei nem adnak magyarázatot arra, hogy hogyan jut át a végkészülékben levő mediátor

anyaga a preszinaptikus membránon. Nincs arra bizonyíték, hogy a kalcium *hol* és *hogyan* fejt ki a hatását, hogy a mediátor anyag a szinaptikus résbe kerüljön. A vezikula-elmélet arra sem ad választ, hogy a vezikula hogyan kerül olyan kontaktusba a preszinaptikus membránnal, hogy az azon keresztül kiürítse tartalmát.

PATON, VIZI és ZAR (1971) kimutatták, hogy tengerimalac ileum hosszanti simaizom-Auerbach plexus preparátumából olyan kísérleti körülmények, amelyek a $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATP-áz gátlásához vezetnek, ACh-t szabadítanak fel. Így ouabain, Na^+ vagy K^+ megvonása az oldatból, p-klormerkuri-benzoosav szignifikáns ACh felszabadulást okozott. VIZI (1972, 1974, 1975) patkány agykéreg szeleteken is hasonló hatást kapott. Sőt kimutatta, hogy ouabain, amely a membrán ATP-áz specifikus gátlója (l. SKOU 1960) kalciummentes körülmények között is fokozza az ACh felszabadulást. Ez arra utal, hogy ha egyszer már a membrán ATP-áz gátolva van, akkor már az ACh felszabaduláshoz nem kell kalcium. Mivel a kalcium egyik legerősebb gátlója a $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATP-áznak (SKOU 1960, SOMOGYI 1964, SOMOGYI és VINCZE 1962), így feltételezzük, hogy fiziológiás körülmények között az AP hatására belépő



6. ábra. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATP-áz és az ACh felszabadulás

kalcium a membránon áthaladva átmenetileg gátolja a membrán ATP-ázt, az áteresztővé válik és a citoplazmából vagy a vezikulából a transzmitter ki tud ürülni (6—7. ábra). Az intermittálva belépő kalcium és a membrán ATP-áz rövid időszakokra létrejövő gátlása lehetővé teszi, hogy a membrán maga „kapuzó” funkciót töltsön be, és tulajdonképpen a transzmitter felszabadulás quantális jellegét biztosítsa.

Akciós potenciál eléri a végkészüléket



Nátrium belépés



Kálcium belépés



$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATP-áz gátlás (p-nitrofenilfoszfatáz gátlása)



A membrán stabilitásának átmeneti csökkenése
(„kapuzás mechanizmusa”)



Transzmitter átjutása a membránon a szinaptikus részbe

7. ábra. Transzmitter felszabadulás mechanizmusa

Mivel az ouabain, azaz a membrán ATP-áz gátlása az NA-t is felszabadítja (GARCIA és KIRPEKAR 1973, VIZI 1974) még kálciummentes oldatban és EGTA jelenlétében (VIZI 1974) is, így elképzelhető, hogy a transzmitter felszabadulás és a preszinaptikus membrán $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -aktiválta ATP-áz aktivitása között általános összefüggés van.

Bizonyítást nyert, hogy a membrán ATP-áz aktivitásának fokozása az ACh felszabadulás csökkenéséhez vezet (VIZI 1973). Így lenne magyarázható a Mg^{2+} és a noradrenalin transzmitter felszabadítást gátló hatása, amelyek a membrán ATP-áznak erős izgatói (SKOU 1960, SCHAEFER, UNYI és PFEIFER 1972, YOSHIMURA 1973). Ugyancsak ezzel a mechanizmussal lehet magyarázni, hogy az ingerlő frekvencia növelésével csökken a felszabaduló ACh egy ingerre jutó mennyisége (PATON és VIZI 1969, KNOLL és VIZI 1971), mivel az ingerlés fokozza az ATP-áz aktivitását.

A felszabaduló transzmitter mennyiségét befolyásoló tényezők

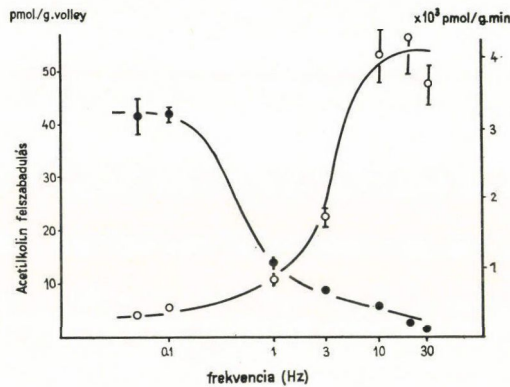
A felszabaduló transzmitter mennyisége függ:

1. Az extracelluláris Ca^{2+} koncentrációjától és a belépő kálcium mennyiségétől.
2. Az extracelluláris Na^+ és Mg^{2+} koncentrációjától: alacsonyabb Na^+ és Mg^{2+} koncentrációnál nő a felszabaduló transzmitter mennyisége.

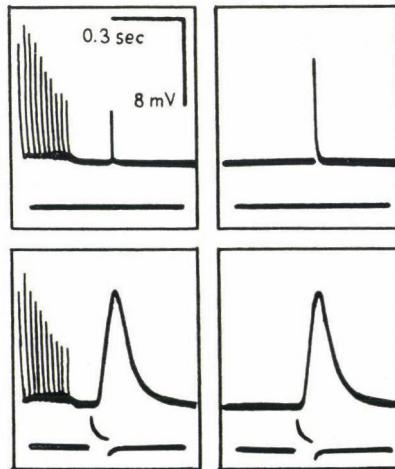
3. Az ingerlés frekvenciájától és a stimulus vonat (train) hosszától (KNOLL és VIZI 1971).

A 8. ábra mutatja, hogy a frekvencia növelésével nő bár a totál felszabadulás (egy időegységre eső ACh mennyisége), de csökken az egy inger által felszabadított ACh mennyisége. FEHÉR (személyes közlés) kéregből elvezetett AP nagyságából is arra a következtetésre jutott, hogy a frekvencia növelésével csökken a felszabadított transzmitter mennyisége.

A 9. ábra is azt mutatja, hogy bár a posztzinaptikus membrán érzékenysége nem változik ACh iránt, az iontoforézissel adott ACh iránt a válasz nem változik, de már a második ingernél kisebb az AP nagysága. Ez azt jelenti, hogy valószínűleg a felszabadított ACh mennyisége csökkent le.



8. ábra. Az acetilkolin felszabadulás frekvencia függése. Auerbach plexus (tengerimalac ileum)



9. ábra. Elektrofiziológiai bizonyíték a transzmitter csökkenő felszabadulására. Patkány n. phrenicus — diaphragma preparátum. Posztzinaptikus regisztrálás, preszinaptikus ingerlés

4. Hőmérséklettől. A hőmérséklet csökkenésével csökken a felszabadult ACh mennyisége. A Q_{10} kb. 2–3 között változik.

5. Moduláló tényezőktől. Fiziológias körülmények között más mediátorok, modulátorok befolyásolják a felszabaduló transzmitter mennyiségét.

a) Prosztoglandin E_1 és E_2 , amely a membránban képződik, gátolja a NA felszabadulását (HEDQVIST és BRUNDIN 1969, HEDQVIST 1970; ILLÉS és mtsai 1973, 1974). Ez a gátló hatása alacsony frekvenciájú ingerlésnél érvényesül, ill. magasabb frekvenciával történő ingerlésnél, de rövid vonatoknál (ILLÉS és mtsai 1973, 1974).

b) Noradrenalin gátolja az ACh felszabadulását (PATON és VIZI 1969, VIZI 1974) és a saját felszabadulását (STARKE 1972, FARNEBO és HAMBERGER 1971, LANGER és mtsai 1971, VIZI és mtsai 1973). NA-nak ez a gátló hatása főleg kis frekvenciás ingerlésnél, illetőleg nagyobb frekvenciánál, de rövid ingervonatoknál érvényesül (PATON és VIZI 1969, KNOLL és VIZI 1971, VIZI és mtsai 1973, VIZI 1974). Dopamin is hasonló gátló hatást tud kifejteni az ACh felszabadulásra.

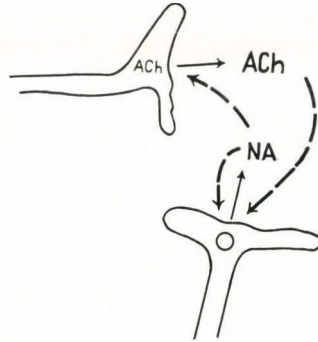
c) Acetilcolin gátolja saját felszabadulását kéreg-szeleten, ha a ChE bénítva van (SZERB és SOMOGYI 1973, VIZI 1974). Ez a hatás a periférián pl. az Auerbach-plexusban nem jelentős (VIZI 1974, Kilbinger és Wagner, 1975). Ennek a jelenségnek azonban csak farmakológiai jelentősége van, mivel csak ChE-bénítő jelenlétében tapasztalható. A preszinaptikusan is helyet foglaló ChE-nak így az lenne a funkciója, hogy megvédje a membránt a felszabaduló ACh ilyen hatásától.

A vegetatív idegrendszer területén sajátos kölcsönhatás van a két transzmitter anyag, az ACh és a NA között (10. ábra). A NA gátolni képes az ACh felszabadulását (l. VIZI 1974) és a saját felszabadulását. Ugyanakkor ACh gátolja a NA felszabadulását (LINDMAR és mtsai 1968). A neurokémiai transzmisszió preszinaptikus modulálása lényegesen gazdaságosabb, mint ahogy azt eddig hittük, amikor az effektor sejteken való ellentétes hatással magyaráztuk a vegetatív idegrendszer területén a kétféle transzmitter anyag ellentétes hatását. A központi idegrendszer területén is valószínűleg ilyen modulatív szerepet játszik az NA (Dopamin).

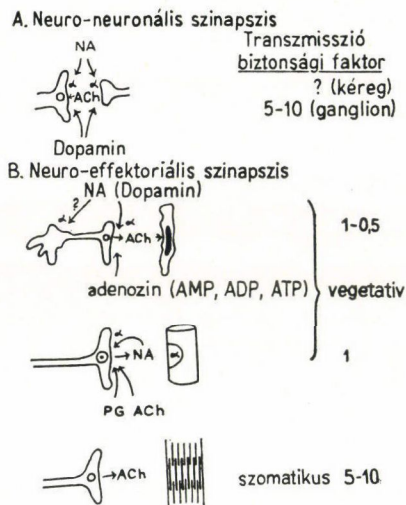
d) A purinerg rostokból a gastriintestinalis traktus területén adenzin nukleotide (AMP, ADP, ATP) szabadul fel, és ez gátolja a kolinerg transzmissziót.

A 11. ábra összefoglalóan mutatja a modulatív mechanizmusokat. Érdekes, hogy a neuromuscularis junckióban nincs vagy eddig még nem találtak modulációs mechanizmust.

A kémiai transzmisszió hatékonysága nemcsak a felszabaduló transzmitter mennyiségétől függ, hanem függ a szinaptikus rés nagyságától is, és az elbontó enzimek mennyiségétől. A posztzinaptikus membrán válasza attól függ, hogy milyen koncentrációban éri el a transzmitter anyag. A neuromuscularis junckióban tízszer nagyobb koncentrációban éri el a mediátor anyag



10. ábra. A kolinerg és noradrenerg ideg kölcsönhatása. Szaggatott vonallal a felszabadulás gátlását jelöltük



11. ábra. A neuro-neuronális A. és a neuro-effektorialis B. szinapszisok jellemzői és a transzmissziót preszinaptikusan befolyásoló tényezők

a posztzinaptikus membránt, így a felszabaduló transzmitter anyag csökkenése se okoz még észrevehető változást a válaszban. Ezt hívjuk „biztonsági faktornak” (Safety factor). Myasthenia gravisban valószínűleg ez csökken le. Érdekes, hogy a vegetatív idegrendszer területén a neuro-effektorialis szinapszisban, ahol nagy szinaptikus rés (néha 1000–2000 Å), a biztonsági faktor ennek megfelelően kicsi. Itt a felszabaduló transzmitter mennyiségének csökkenése rögtön a válasz (pl. a simaizom kontrakciója) csökkenésével jár.

IRODALOM

- BARBEAU, A.: Can. med. Ass. J. **101**, 791–800 (1969).
 BASS, L. és MOORE, W. J.: Proc. Natn. Acad. Sci. USA **55**, 1214–1217 (1966).
 BEANI L., BIANCHI, C. és CREMA A.: Brit. J. Pharmacol. **36**, 1–17 (1968).

- BIRKS, R. J.: *Can. J. Biochem. Physiol.* **41**, 2573–2597 (1963).
- BIRKS, R. J.: *J. Physiol.* **216**, 26–28P (1971).
- BIRKS, R. J. és COHEN, M. W.: *Proc. Roy. Soc. B.* **170**, 381–399 (1968).
- BIRKS, R. J. és FITCH, S. J. G.: *J. Physiol.* **240**, 125–174 (1974).
- BLOOM, F. E., COSTA, E. és SALMOIRAGHI, G. C.: *J. Pharmacol.* **150**, 244–252 (1965).
- BRADLEY, P. B. és WOLSTENCROFT, J. H.: *Nature Lond.* **196**, 840–873 (1962).
- BROWN, G. L. és FELDBERG, W.: *J. Physiol.* **86**, 290–305 (1936).
- CALLINGHAM, J. P., DOLLARY, C. T., LEWIS, P. J. és REID, J. L.: *J. Physiol. Lond.* **206**, 77–78P (1972).
- CALLINGHAM, B. A.: *Pharmac J.* **207**, 431–432 (1971).
- DEL CASTILLO, J. és KATZ, B.: *J. Physiol. Lond.* **124**, 553–559 (1954).
- DEL CASTILLO, J. és KATZ, B.: *J. Physiol.* **128**, 392 (1955).
- DEL CASTILLO, J. és KATZ, B.: *In Microphysiologie comparée des elements excitables. Coll. internat. C. N. R. S. Paris* **67**, 245–258 (1957).
- CAVALLITO, C. J., WHITE, H. L. YUN, H. S. és FOLDES, F. F.: *In Drugs and cholinergic mechanism in the CNS. ed. by Edith Heilbronn és A. Winter Shochohm* p. 97–116 (1970).
- COLLIER, B.: *J. Physiol* **205**, 341–352 (1969).
- COLLIER, B. és MACINTOSH, F. C.: *Can. J. Physiol. Pharmac.* **47**, 127–135 (1969).
- COOKE, J. D.: OKAMOTO, K. és QUASTEL, D. M. J.: *J. Physiol. Lond.* **228**, 459–497 (1973).
- CSILLIK, B. és BENSE, S.: *Acta biol. Acad. Sci. Hung.* **22**, 131–139 (1971).
- CSILLIK, B.: *I. of Neural Transmission, Suppl. XI.* 13–42 (1974).
- DEWHURST, W. G. és MARLEY, E.: *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 705–727 (1965).
- DOUGLAS, W. W.: *In: Mechanism of release of biogenic amines ed. by U. S. von Euler. S. Rosell és B. Uvnäs, Pergamon Press, Oxford* pp. 267–290 (1966).
- EHRINGER, H. és HORNYKIEWICZ, O.: *Klin. Wschr.* **38**, 1236–1239 (1960).
- FARNEBO, L. P. és HAMBERGER, B.: *Brit. J. Pharmacol.* **43**, 97–106 (1971).
- FATT, P. és KATZ, B.: *J. Physiol.* **118**, 73–87 (1952).
- FELDBERG, W. és MYERS, R. D.: *J. Physiol. Lond.* **173**, 25–26 (1964).
- FELDBERG, W. és SHERWOOD, S. L.: *J. Physiol. Lond.* **123**, 148–167 (1954).
- FONNUM, F.: *Biochem. J.* **109**, 389 (1968).
- FURSHPAN, E. J.: *Science* **144**, 878–880 (1964).
- FREDERICKSON, R. C. A., JORDANI, L. M. és PHILLIS, J. E.: *Brain Res.* **35**, 556–560 (1971).
- FRIGYESI, T. L.: *in press*, (1974).
- GANONG, W. F.: *In: Knigge, K. M., Scott, D. E. és Ukindl, A. ed. Metabolism of amines in the brain*, pp. 10–22, Karger, Basle, (1972).
- GARCIA, A. G. és KIRPEKAR, S. M.: *Brit. J. Pharmacol.* **47**, 729–747 (1973).
- GONZALEZ-VEGAS, J. A.: *J. Physiol. Lond.* **226**, 102P (1972).
- HÁMORI J.: *MTA Biol. Oszt. Közl.* **27**, 59–102 (1974).
- HEDQVIST, P.: *Acta physiol. scand.* **79**, Suppl. 345, 1–40 (1970).
- HEDQVIST, P. és BRUNDIN, J.: *Life Sci.* **3**, 389–395 (1969).
- HOLMAN, M.: *In: Smooth Muscle*, pp. 244–288. Ed by Bülbring, E., Brading, A., Jones, A. and Tomita, T. London Arnold Ltd. (1970).
- HOLMAN, R. B., STILLITO, E. E. és VOGT, M.: *Brit. J. Pharmacol.* **43**, 685–695 (1971).
- HUBBARD, J. F. és KWANBUNBUMPEN, S.: *J. Physiol.* **194**, 407–420 (1968).
- ILLÉS, P., HADHÁZY, P. TORMA Z., VIZI, E. S. és KNOLL, J.: *Europ. J. Pharmacol.* **24**, 29–36 (1973).
- ILLÉS, P., VIZI, E. S. és KNOLL, J.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **26**, 127–136 (1974).
- JONES, S. F. és KWANBUNBUMPEN, S.: *J. Physiol.* **207**, 31–50 (1970).
- KÁSA, P.: *Progress in brain Research.* **34**, 337–344 (1971).
- KÁSA, P., MANN, S. P. és HEBB, Catherine: *Nature* **226**, 812–816 (1970).
- KATZ, B. és MILEDI, R.: *Proc. roy. Soc. B.* **167**, 8–22 (1967).
- KILBINGER, H. és WAGNER, P.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **287**, 47–60 (1975).
- KNOLL, J. és VIZI, E. S.: *Brit. J. Pharmacol.* **42**, 263–272 (1971).
- KOSTERLITZ, H. W., LYDON, R. J. és WATT, A. J.: *Brit. J. Pharmacol.* **39**, 398–413 (1970).
- LANGER, S. Z., ADLER, E., ENERO, M. A. és STEFANO, F. J. E.: *Proc. int. Physiol. Union. Sci.* **9**, 335–341 (1971).
- LAVERTY, R. és TAYLOR, K. M.: *Brit. J. Pharmacol.* **35**, 253–264 (1969).
- MCLENNAN, H.: *J. Physiol. Lond.* **174**, 152–161 (1964).
- LILEY, A. W.: *J. Physiol. Lond.* **134**, 427–443 (1956).
- LINDMAR, R., LÖFFELHOLZ, K. és MUSCHOLL, E.: *Brit. J. Pharmacol.* **32**, 280–294 (1968).
- MAYNERT, E. W. és LEVY, R.: *J. Pharmacol.* **143**, 90–95 (1964).
- MOSS, R. L. DYBALL, R. E. J. és CROSS, V. A.: *Brain Res.* **35**, 513–515 (1971).
- VAN ORDEN, L. S., BENSCH, K. G. és GIARMAN, N. J.: *J. Pharmacol.* **155**, 428–439 (1967).

- PATON, W. D. M. és VIZI, E. S.: *Brit. J. Pharmacol.* **35**, 10–28 (1969).
- PATON, W. D. M., VIZI, E. S. és ZAR, ABOO M.: *J. Physiol.* **215**, 819–848 (1971).
- PÁRDU CZ, A. és FEHÉR, O.: *Experientia* **26**, 629–630 (1970).
- PÁRDU CZ, A., FEHÉR, O. és JOÓ, F.: *Brain Res.* **34**, 61–72 (1971).
- PÁRDU CZ, A., JOÓ, F. és FEHÉR, O.: *J. of Neural. Transmission, Suppl. XI.* 299–314 (1974).
- PHILLIS, J. W.: *Int.-Rev. Neurobiol.* **14**, 1–48 (1971).
- PORTIG, P. J. és VOGT, Marthe: *J. Physiol. Lond.* **204**, 687–715 (1969).
- POTTER, L. T.: *Circulation Res.* **21**, Suppl. 3, 13–14 (1967).
- RAHAMIMOFF, R.: *Calcium and Cellular Function.* Szerk. A. W. Cuthbert, London, Basingstoke: McMillan pp. 132–147 (1970).
- RAND, M. J., RUSH, M. és WILSON, J.: *Eur. J. Pharmac.* **5**, 168–172 (1969).
- DE ROBERTIS, E. és BENNETT, S. H.: *Fed. Proc.* **13**, 35 (1954).
- DE ROBERTIS, E. és BENNETT, S. H.: *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 47–58 (1955).
- DE ROBERTIS, E. és VAN FERREIRA, A.: *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 611–614 (1957).
- DE ROBERTIS, E.: In *Brain and Human behavior* ed. by A.G. Karczmar and I.C. Eccles Springer-Verlag pp. 22–37 (1972).
- RÓNAI, A. Z. és VIZI, E. S.: *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* **285**, R 69 (1974).
- RUBIN, R. P.: *Pharmacol Rev.* **22**, 389–428 (1970).
- SCHAEFER, A., UNYI, G. és PFEIFER, A. K.: *Biochem. Pharmacol.* **2**, 2289–2294 (1972).
- SCHMITT, H.: In: Conally, M. E. ed. *Catapres in hypertension* pp. 23–41 (1970).
- SKOLL, J. C.: *Biochem. biophys. Acta* **44**, 6–23 (1960).
- SMITH, A. D. és WINKLER, H.: in *Catecholamines* ed by Blaschko és E. Muscholl, Springer-Verlag, Berlin pp. 538–617 (1972).
- SOMOGYI, J.: *Experientia* **20**, 28–29 (1964).
- SOMOGYI, J. és VINCZE, I.: *Acta physiol. Hung.* **21**, 29–41 (1962).
- SOMOGYI, G. T. és VIZI, E. S.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **285**, R75 (1974).
- STARKE, K.: MONTEL, H. és SCHÜMANN, H. J.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **271**, 181–191 (1971).
- STARKE, K.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **274**, 18–45 (1972).
- STONE, T. W.: *Nature Lond.* **234**, 145–146 (1971).
- SZERB, J. és SOMOGYI, G. T.: *Nature New Physiology* **241**, 121 (1973).
- UNGERSTEDT, U.: *Eur. J. Pharmac.* **5**, 107–110 (1968).
- VIZI, E. S.: *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* **259**, 199–200 (1968).
- VIZI, E. S.: *J. Physiol. Lond.* **226**, 95–117 (1972).
- VIZI, E. S.: *Brit. J. Pharmacol.* **47**, 765–777 (1973).
- VIZI, E. S.: *J. of Neuronal Transm. Suppl. XI.* **61–78**, (1974).
- VIZI, E. S., ILLÉS, P., RÓNAI, A. és KNOLL, J.: *Neuropharmacology* **11**, 521–530 (1972).
- VIZI, E. S. és KNOLL, J.: *J. Pharm. Pharmacol.* **23**, 918–925 (1971).
- VIZI, E. S., RÓNAI, A. és KNOLL, J.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **285**, R89 (1974).
- VIZI, E. S., SOMOGYI, G. T., HADHÁZY, P. és KNOLL, J.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **280**, 79–91 (1973).
- VIZI, E. S.: *Cholinergic Mechanism.* ed. by P. G. Waser. Raven Press, New York, pp. 129–211 (1972).
- VOGT, Marthe: *Br. med. Bull.* **29**, 168–172 (1973).
- WHITTAKER, V. P., DOMDALL, M. J. és BOYNE, A. F.: *Biochem. Soc. Symp.* **36**, 49–68 (1972).
- YOSHIMURA, K.: *J. Biochem.* **74**, 389–391 (1973).