

## A NEUROKÉMIAI INGERÜLETÁTVITEL PRESZINAPTIKUS SZABÁLYOZÁSA

VIZI E. SZILVESZTER, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1977. X. 25.

### *Neuron és szinapszis*

Ramon Y Cajal, spanyol neuroanatómus mutatta ki elsőként, hogy az idegrendszert morfológiailag egymástól független anatómiai egységek, neuronok alkotják. Ez a felfedezés képezte a *neuron-elmélet* alapját, melyet aztán számtalan támadás ért. Mivel a központi idegrendszer funkcionálisan egységet képez, jogosan merül fel a kérdés, hogyan válik a szinte végtelen számú neuronból ( $10^{10}$ ) egyetlen koordináltan működő egység? Mi biztosítja a neuronok között a kapcsolatot? Sherrington szinapszishoz nevezte el (*synapto* görög szó, s azt jelenti: szorosan kapcsolódni) azt a morfológiai és funkcionális egységet, ami a neuronok között a kapcsolatot biztosítja. A dendriteken és a sejttesten nagy mennyiségű szinapszist lehet találni. Ez biztosítja az agyműködés szempontjából oly fontos konvergencia és divergencia lehetőségét. Tehát, hogy az esetleg több ezer neurontól kapott ingert (információt) csak egy neuron vezesse tovább, most már mint egy summációs ingert, vagy egyetlen inger révén informálni lehessen több neuront. Mivel minden neuronhoz átlagban 1000 szinapszis kapcsolódik, így  $1000 \times 10^{10} = 10^{13}$  a szinapszisok száma.

A szinapszisban az ingerület tovaterjedése kémiai úton történik: a transzmitter vagy mediátor anyag a preszinaptikus membránból  $Ca^{2+}$  jelenlétében akciós potenciál (AP) depolarizációjának hatására felszabadul és a szinaptikus résen keresztül eljutva a posztzinaptikus membránig, kifejti a hatását (ionok iránt megváltoztatja a membrán permeabilitását) és tovaterjedő akciós potenciált generál.

Az elmúlt évtizedben az ingerület különböző átvivő anyagainak felfedezése után a neurobiológusok figyelme joggal fordult a szinapszisokban lezajló elemi jelenségek vizsgálata felé. Idegrendszerünk, agyunk rendkívül bonyolult és főleg plasztikus működését a szinapszisokban lezajló ingerületi és gátló folyamatok biztosítják. A modern biokémiai, farmakológiai, elektrofiziológiai és morfológiai módszerek tették lehetővé a jelenségek celluláris szintű vizsgálatát.

A neurokémiai transzmisszió elméletének első úttörői Elliot (1904) és Dixon (1906) voltak. Elliot már 1904-ben feltételezte, hogy a szimpatikus idegek ingerlésekor olyan kémiai anyag szabadul fel, amely az adrenalin hatásá-

val azonos. Dixon viszont kimutatta, hogy a paraszimpatikus idegek ingerlésekor muszkarinszerű anyag szabadul fel, és ez okozhatja a bél összehúzódásait. Mindezt akkor állították, amikor egyértelműen azt vallotta a tudományos világ, hogy idegingerléskor elektromos áram keletkezik, és ez vezetődik tova a szinapszison keresztül.

A neuro-kémiai ingerület áttevődés első direkt bizonyítéka 1921-ben született, amikor Otto Loewi felfedezte, hogy a vagus ideg ingerlésekor a békaszív oldata leállít egy másik szívet is. Tehát idegingerlésre egy olyan anyag szabadul fel, amelynek hatása van az effektor sejtekre.

Sir Henry Dale acetilkolin (ACh) végzett farmakológiai kísérletei lehetővé tették, hogy a Vagusstoffot a szervezet különböző területein azonosítsák az acetilkolinnal. A 30-as években London egyik öreg kórházának laboratóriumában, Hamsteadben Sir Henry Dale és a köré csoportosult kutatók (Gaddum, Brown, Feldberg, Vogt) igazolták, hogy az ACh mediátor anyag a ganglionban, a neuromuszkuláris junctióban és a központi idegrendszerben.

A noradrenalin mediator szerepét von Euler igazolta. A 40-es években világ tudományos közvélemény többsége a minden kétséget kizáró bizonyítékok ellenére sem volt hajlandó elfogadni a kémiai mediáció jelenségét, és változatlanul az elektromos ingerületátvitelt fogadta el. 30 évnek kellett eltelnie, hogy a tekintélyvel alapuló tudományos meggyőződés megváltozzon és elfogadják a neurokémiai mediáció tanát. De jellemző módon ehhez is az kellett, hogy Sherrington tanítványa Eccles, aki az elektromos áttevődés egyik szószólója volt, saját maga is beismerje tévedését, és ő maga 1949 és 1954 között elektrofiziológiai bizonyítékokat szolgáltatva a kémiai mediáció tanához, elfogadja azt, illetőleg elfogadtassa másokkal. Az ötvenes évek elején Eccles, majd Katz és munkatársainak munkája nyomán vált csak általánosan elfogadottá a szinapszis kémiai mediációja.

## AZ IDEGRENDSZER INTEGRÁLT MŰKÖDÉSÉT BIZTOSÍTÓ GÁTLÓ JELENSÉGEK

### *Postszinaptikus gátlás jelensége*

A neurokémiai transzmisszió gátolhatósága a biológiai szempontból hasznos működést teszi lehetővé. A preszinaptikus membránból felszabaduló transzmitter anyag a posztszinaptikus membrán ionok iránti permeabilitását megváltoztatja és izgató posztszinaptikus potenciált (EPSP, *Excitatory Post-Synaptic Potential*) vált ki. Ez a hatás főleg a  $\text{Na}^+$  permeabilitás fokozásával van összefüggésben. Ugyanakkor néhány transzmitter anyag hatására szelektíven a K és Cl iránti permeabilitás növekszik, és gátló posztszinaptikus potenciál (IPSP, *Inhibitory Post-Synaptic Potential*) keletkezik.

A különböző funkciót betöltő neuronok, izgató és gátló tulajdonságúak, a végkészülékből felszabaduló transzmitter anyagaik révén fejtik ki hatásukat a következő neuronra vagy neuronokra, az effektor sejtekre. A két ellentétes hatás harcából az erősebb kerül ki győztesként és eldönti, hogy az ingerület tovahalad-e, a biológiai válasz létrejön, az effektor sejten vagy sem. Ez tulajdonképpen a neurokémiai ingerületátvitel posztszinaptikus szabályozása.

### *Preszinaptikus gátlás jelensége*

A posztszinaptikus gátlásnál a gátló hatás az effektor sejten érvényesül: csökkenti, vagy teljesen meggátolja az izgató transzmitter depolarizáló hatását.

A preszinaptikus gátlásnál viszont a posztszinaptikus membrán érzékenysége változatlan marad, viszont a preszinaptikus membránból felszabaduló transzmitter mennyisége lecsökken. Dudal és Kuffler (1961) folyami rák neuro-muszkuláris junkcióján észlelte először, hogy  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) hatására a kvantális tartalom csökken le. Kísérleteikben elektrofiziológiai módszert alkalmazva indirekte következtettek a transzmitter felszabadulás csökkenésére, Eccles, Eccles és Magni (1961) a szemitendinózus izom idegének ingerlésekor a gastrocnemius soleus motoneuronján az EPSP gátlását észlelte, anélkül, hogy a hozzátartozó idegsejten nyugalmi potenciálváltozás lépett volna fel. A gátlás kb. 200 msec-ig tartott. Eccles szerint (1973) „presynaptic inhibition is explained by the following sequence of events. Impulses on the presynaptic inhibitory fiber depolarize the presynaptic terminal, for one, two or four stimuli to the presynaptic inhibitory input. As a consequence of this depolarization, the action potential of impulses in the presynaptic terminal is diminished in size, which entails a depression of output of transmitter.” Véleménye szerint a GABA a preszinaptikus gátló transzmitter.

### *Kolinerg és noradrenerg idegrendszer kölcsönhatása, A preszinaptikus gátlás neurokémiai bizonyítása*

A neurokémiai transzmisszió fiziológiai és farmakológiai vizsgálata a központi idegrendszer területén mindmáig megoldatlan probléma. Ennek az oka valószínűleg az, hogy nagyon nehéz a központi idegrendszerben olyan funkcionális egységeket izolálni, melyekben a rendelkezésre álló módszerekkel homogén természetű transzmissziós funkciókat mérhetünk. Mérőmódszereink durvasága, a központi idegrendszer komplexitása olyan akadályok, amelyeket ma még nehéz legyőzni. Sajnos, az ma még csak álom, hogy egyetlen szinapsziszból mérjük a felszabaduló transzmitter mennyiségét. Ez lehetetlen a szinapszis nagysága és a felszabaduló transzmitter anyag mennyiségét mérő módszerek relatív érzéketlensége miatt. Az elektrofiziológia legmodernebb eszközei — gondolok itt a pre- és posztszinaptikus membrán jelenségeinek egyidejű intracellularis

regisztrálására — már lehetővé tették a mediáció minőségi elemzését egyetlen szinapszisban is, sőt indirekte a felszabaduló transzmitter anyag mennyiségére történő következtetéseket. Azonban ezen módszerek mellett és fontos kiegészítésük képpen a transzmitter anyagok mennyiségének direkt mérése is fontos feladat, amelynek segítségével direkt módon megismerhetjük a mediátor anyag felszabadulásának törvényszerűségeit.

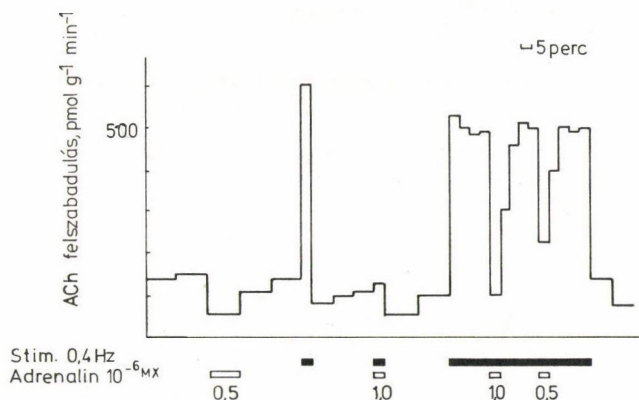
### NORADRENALIN PRESZINAPTIKUS GÁTLÓ HATÁSA

Általánosan elfogadott az a nézet, hogy a vegetatív idegrendszer a paraszimpatikus, kolinerg és a szimpatikus, noradrenerg része ellentétes funkcióit tölt be.

Az Auerbach-plexus éppen egyszerűsége miatt a fiziológusoknak már évtizedek óta kedvelt területe a gastrointestinalis traktus neurokémiai transzmissziójának vizsgálatában. Bayliss a századforduló táján kimutatta, hogy a thoracolumbális szimpatikus ideg ingerlése gátolja a bél motilitását. Finkelman (1930) klasszikus munkájában bizonyította, hogy a bélhez vezető szimpatikus ideg ingerlésekor egy adrenalin-szerű anyag szabadul fel — ma már tudjuk, hogy a noradrenalin —, s ez gátolja a bél ritmikus aktivitását. McDougal és West (1952, 1954) azt találta, hogy az adrenalin és a noradrenalin már alacsony koncentrációban gátolja a tengerimalac ileum perisztaltikus reflexét.

Miután kimutatták, hogy az adrenalin és a noradrenalin gátolja a bélsimaizom-sejtek elektromos aktivitását (Bozler, 1940; Bülbiring, 1954 és Bülbiring és Kuriyama, 1963) általánosan elfogadottá vált, hogy a kettős beidegzésű szerveknél az egyik transzmitter anyag hatását a másik úgy ellensúlyozza, hogy az effektor sejteken ellenkező hatást vált ki. Így a gastrointestinalis traktus területén az ACh depolarizációt, kontrakciót okozó hatását a szimpatikus idegből felszabaduló noradrenalin hiperpolarizációt és relaxációt okozó hatása ellensúlyozza. Ezzel az elképzeléssel részben ellentétes mechanizmust vetett fel az a felfedezés, hogy a noradrenalin (NA), illetve az adrenalin (A) koncentrációtól függően gátolni tudja az axonális ingerlésre felszabaduló ACh mennyiségét (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969) a tengerimalac ileum hosszanti simaizom — Auerbach-plexus (Paton és Vizi, 1969) izolált készítményből. Az 1. ábrán látható, hogy az A  $0,5 \times 10^{-6}$  ( $3 \times 10^{-7}$  g/ml, illetőleg  $10^{-6}$  M ( $0,6 \times 10^{-6}$  g/ml) koncentrációban csökkenti a nyugalmi ACh felszabadulást, illetőleg a 0,4 Hz ingerlés hatására felszabaduló ACh mennyiségét. Ez azt jelenti, hogy a szimpatikus ideg átvivő anyaga preszinaptikusan gátolja a paraszimpatikus ingerület szinaptikus tovaterjedését.

Noradrenalin és adrenalin az ACh nyugalmi felszabadulását is gátolja (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969) (1. táblázat). Az adrenalin molárisan számolva kb. háromszor hatékonyabbnak bizonyult, mint a noradrenalin. Dopamin



I. ábra. Adrenalin ACh felszabadulást gátló hatása Auerbach-plexusból. Tengerimalac ileum hosszanti simaizom preparátum. Krebs-oldat, 37°C. Ezerin szulfát, 2  $\mu\text{g/ml}$ . Field-ingerlés, 10 V/cm, 1 ms, 0,4 Hz. ACh meghatározás lásd Paton és Vizi (1969) módszerét.

### I. táblázat

Katecholaminok gátló hatása az ACh nyugalmi felszabadulására tengerimalac ileum hosszanti simaizom-Auerbach-plexus kolinerg végkészülékeiből. Vizi (1968), Paton és Vizi (1969) adatai. Krebs-oldat, 95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$ . Ezerin szulfát, 2  $\mu\text{g/ml}$  ACh meghatározás Paton és Vizi (1969) módszerével

	n	Concentráció $\times 10^{-6}$ M	Expozíciós idő (perc)	ACh felszabadulás csökkenése %-ban (S.E.M.)	P
(-)-noradrenalin	1	0,3	20	3,0	
(-)-noradrenalin	5	0,6	20	16,7 $\pm$ 4,0	< 0,05
(-)-noradrenalin	6	3,0	20	56,8 $\pm$ 2,5	< 0,01
(-)-noradrenalin	5	9,0	20	68,5 $\pm$ 4,6	< 0,01
(-)-noradrenalin	3	27,0	20	69,1 $\pm$ 8,3	< 0,01
(±)-adrenalin	6	0,3	20	29,4 $\pm$ 3,7	< 0,01
(±)-adrenalin	5	1,48	20	65,1 $\pm$ 7,0	< 0,01
(±)-adrenalin	6	3,0	20	71,2 $\pm$ 5,7	< 0,01
(±)-adrenalin	3	9,0	20	70,6 $\pm$ 3,8	< 0,01
(±)-isoproterenol	3	6	20	10,4 $\pm$ 6,8	> 0,5
dopamine	3	10	20	12,0 $\pm$ 3,0	> 0,5
dopamine	3	100	20	41,0 $\pm$ 3,3	< 0,02
phentolamine	3	2,64	25	-12,4 $\pm$ 4,3	> 0,05
phentolamine	3	2,64	25	3,6 $\pm$ 1,4	> 0,5
+(-)-noradrenaline		9,0	20		
phentolamine	3	2,64	25	1,8 $\pm$ 0,6	> 0,5
+(-)-adrenaline		3,0	20		
BAY-1470	5	0,1	20	68,1 $\pm$ 3,1	< 0,01

csak lényegesen nagyobb koncentrációban gátolja az ACh felszabadulását (2. táblázat). Az  $\alpha$ -receptor-gátló Phentolamin — bár önmaga nem befolyásolta az ACh nyugalmi felszabadulását — gátolta a noradrenalin, az adrenalin, valamint a dopamin ACh felszabadulást csökkentő hatását. Így arra a következte-

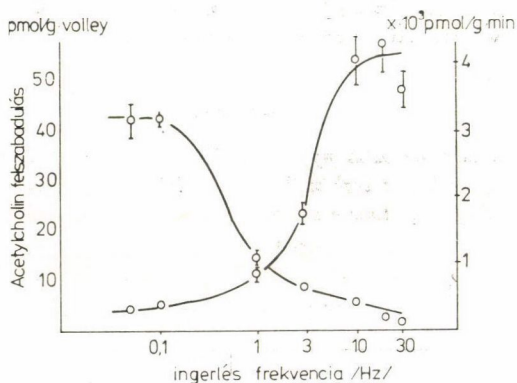
## 2. táblázat

Katecholaminok 50%-os gátlást okozó koncentrációi (ID<sub>50</sub>) 0,1 Hz-cel ingerelt hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátumon

	ID <sub>50</sub> (M)	Relatív hatékonyság
noradrenalin	10 <sup>-6</sup>	1
adrenalin	3 × 10 <sup>-7</sup>	3,3
dopamin	6 × 10 <sup>-5</sup>	0,017

A kísérletekhez noradrenalin hydrogentartarátot (msúly: 337,3), adrenalin HCl (msúly: 219,7) és dopamin HCl-t (msúly: 203,7) használtunk.

Az ID<sub>50</sub> értéket 10–15 pontból adódó dózishatás görbéből interpolálással számítottuk ki.



2. ábra. Az acetylcholin felszabadulás frekvencia függősége. Módszer: lásd 1. ábra, 0,05 és 0,1 Hz-nél 60 ingert, 1, 3, 10, 20 és 30 Hz-nél 1200 ingert alkalmaztunk. Az értékek 4–10 kísérlet átlaga. Az egy időegységre jutó ACh-felszabadulást (0—0) pmol g<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>-ben, az egy inger által felszabadított ACh mennyiségét (0–0) pmol g<sup>-1</sup> volley<sup>-1</sup>-ben (módszert l. Paton és Vizi, 1969) fejeztük ki.

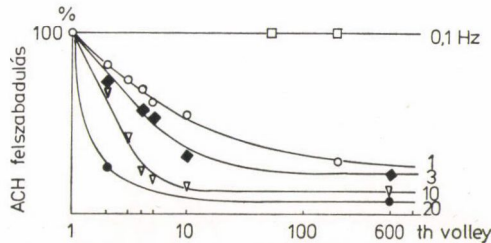
tésre juthatunk, hogy a katecholaminok gátló hatása  $\alpha$ -receptoron érvényesül. Ezt bizonyítja az a tény is, hogy a  $\beta$ -receptor izgató izoproterenol (10<sup>-5</sup>M) hatástalannak bizonyult és a tiszta  $\alpha$ -receptor izgató tulajdonságokkal rendelkező BAY-1470 (Kroneberg és mtsai, 1967) már 10<sup>-7</sup> M koncentrációban 68,1 ± 3,1%-kal csökkentette az ACh nyugalmi felszabadulását.

Megállapítottuk (Knoll és Vizi, 1970; 1971) (2. ábra), hogy az egyetlen ingerre felszabaduló ACh mennyisége (volley output) a frekvenciával fordított arányban áll: minél nagyobb az ingerlés frekvenciája, annál kisebb az egyetlen inger által felszabadított ACh mennyisége. A noradrenalin gátló hatása is fordított arányban áll az ingerlés frekvenciájával (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969; Knoll és Vizi, 1970; 1971; Kosterlitz és mtsai 1970). Amíg a noradrenalin 3 × 10<sup>-6</sup> M koncentrációban 0,1 Hz-es ingerlésnél 84%-kal csökkentette az egy

## 3. táblázat

Noradrenalin gátló hatása az axonális ingerléssel kiváltott ACh felszabadulására. Tengerimalac ileum hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátum (Paton és Vizi, 1969). Krebs-oldat, 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. Ezerin szulfát, 2 µg/ml.

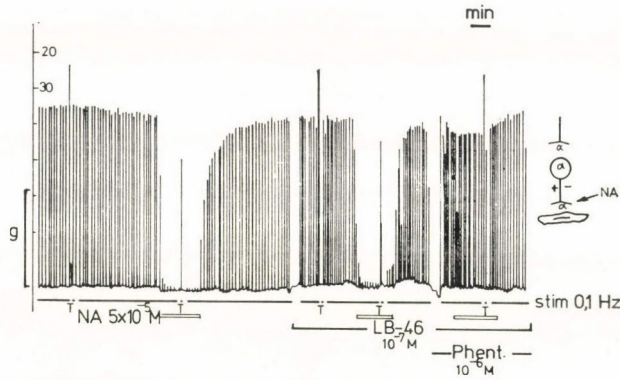
Ingerlés frekvencia	Shock szám	Ingerlés időtartama	Össz ACh felszabadulás pmol/g · min (S.E.M.)	Volley output pmol/g volley	Volley output pmol/g volley (-) - Noradrenalin 3 × 10 <sup>-6</sup> M	% gátlás
0,05 Hz	60	20 min	305,9 ± 31,6	42,5 ± 6,2	6,78 ± 0,37	84,0
0,1 Hz	60	10 min	401,5 ± 23,8	42,9 ± 1,8	7,33 ± 0,44	83,0
1,0 Hz	1200	20 min	840,7 ± 67,8	10,9 ± 0,7	6,41 ± 0,33	41,7
3,0 Hz	1200	6,6 min	1724,5 ± 209,5	8,9 ± 0,4	6,96 ± 0,40	22,5
10,0 Hz	1200	2,0 min	4051,3 ± 358,9	6,4 ± 0,4	6,78 ± 0,44	-10,5
20,0 Hz	1200	1,0 min	4285,7 ± 515,0	3,4 ± 0,3	3,22 ± 0,26	5,4
30,0 Hz	1200	40 s	3589,7 ± 238,1	1,9 ± 0,1	2,10 ± 0,11	-11,5



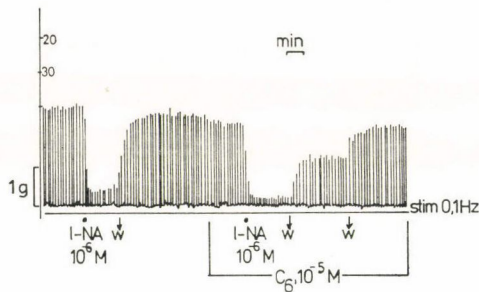
3. ábra. Az egy ingerre jutó ACh-felszabadulás ingerszám függése különböző frekvenciáknál. Auerbach-plexus preparátum. Az első inger által felszabadított ACh mennyisége: 42,6 pmol/g volley. Knoll és Vizi (1971) adatai.

ingerre jutó ACh mennyiségét, 10 Hz-es tartós ingerlésnél noradrenalin a már egyébként is lecsökkent volley-outputot nem tudta tovább csökkenteni. A noradrenalin és az adrenalin hatása egy adott frekvencián koncentráció-függőnek bizonyult. Érdekes megfigyelés, hogy a noradrenalin vagy az adrenalin gátló hatása oly mértékben érvényesül, hogy a különböző frekvenciával kiváltott (<10 Hz) ACh-felszabadulást a 10 Hz-es tartós ingerlés által okozott egy ingerre felszabaduló ACh felszabadulás szintjére csökkenti le (6,4 pmol/g volley). Ez a jelenség látható tulajdonképpen a 3. táblázatban, valamint a 3. ábrán.

A NA csak a 10 Hz-es állandó ingerlés kiváltotta ACh-felszabadulás szintjére tudja lecsökkenteni az egy ingerre jutó ACh mennyiségét. Ez persze azt is jelenti, hogy a NA magas frekvenciájú ingerlésnél is hatékony (Knoll és Vizi, 1971), csak éppen a legelső ingerek által felszabadított ACh-t tudja gátolni, amely nagyobb, mint a tartós ingerléssel kiváltott ACh-felszabadulás (3. ábra). A NA tehát gátolja a magas frekvenciával, de rövid ingervonattal kiváltott ACh-felszabadulást.



4. ábra. Noradrenalin neurokémiai transzmissziót gátló preszinaptikus hatása. NA a field ingerléssel kiváltott kontrakciókat gátolja. Tengerimalac hosszanti simaizom—Auerbach-plexus preparátum. Krebs-oldat, 37°C, 3,5 ml szervfürdő. Field-ingerlés: 1 ms; 10 V/cm; T = 10 Hz és 10 inger. Izometriás regisztrálás. Phent. = phentolamin. LB-46 (Visken).  $\beta$ -receptor gátló.



5. ábra. Noradrenalin gátló hatása a kolinerg neurokémiai transzmisszióra. Izolált tengerimalac hosszanti simaizom preparátum. 0,1 Hz, 1 ms, 10 V/cm (szupramaximális) ingerlés. Krebs-oldat, 37°C, 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. a) Hexamethonium, C<sub>6</sub>, nem befolyásolja a NA gátló hatását.

Ha a cholinesteraset nem gátoljuk meg ezerinnel, akkor a field ingerléssel felszabadított ACh-ra a tengerimalac ileum hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátum kontrakcióval válaszol. A kontrakciók atropinnal, tetrodotoxinnal teljesen felfüggeszthetők, amely arra utal, hogy idegi eredetű ACh okozza a kontrakciót. A kontrakciók nagysága egyébként a neurokémiai ingerületátvitel mértékét jellemzi. Hexamethonium a kontrakciókat nem befolyásolja, ami viszont azt bizonyítja, hogy posztganglionaris, preeffektorialis axon ingerlést alkalmazunk. Amíg a 0,1 Hz-es ingerléssel kiváltott kontrakciókat (4. ábra) a NA  $5 \times 10^{-6}$  M koncentrációban teljesen gátolja, a 10 Hz és 10 ingerrel kiváltott kontrakciót csak 30%-kal csökkenti. A hatás  $\alpha$ -receptoron érvényesül, mivel phentolamin e hatást teljesen felfüggeszti és a  $\beta$ -receptor gátló LB-46 nem befolyásolja. NA e gátló hatása a preeffektorialis végkészüléken érvényesül (5. ábra), mivel hatását hexamethonium (C<sub>6</sub>) se befolyásolja.



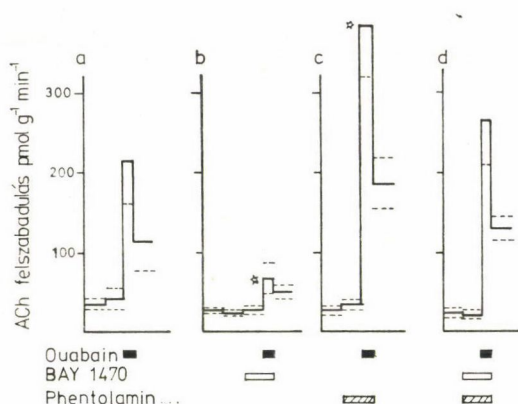
A NA-nak ez a hatása koncentráció függőnek bizonyult:  $10^{-7}$  M-ban már 15%-ban gátolja az 0,1 Hz-es ingerléssel kiváltott kontrakciókat. Az adrenalin molárisan számolva 3-szor hatékonyabb. NA kontrakciót gátló hatása függ az ingerlés frekvenciájától és az alkalmazott ingerszámtól is (Knoll és Vizi, 1971). Az  $\alpha$ -receptor bénító phentolamin egyértelműen gátolta a katecholaminok gátló hatását. Az antagonizmus azonban nem bizonyult kompetitívnek (Vizi, Rónai és Knoll, 1974; Vizi, Rónai, Hársing és Knoll, 1977).

### 1. Vegetatív ganglion

A katecholaminok ganglionáris transzmissziót gátló hatása már régóta ismert. A gátló hatást elektrofiziológiai módszerrel (Marazzi, 1939; Lundberg, 1952; McIsaac, 1966; De Groat és Volle, 1966; Christ és Nishi, 1969) mutatták ki. Christ és Nishi (1971) a katecholaminok e hatását preszinaptikusnak jelölte. Elképzelhető, hogy fiziológiailag az interneuronokból (Joó és mtsai 1971) felszabaduló adrenalin vagy NA preszinaptikusan gátolja az ACh-felszabadulást. Ezt támogatja az az adat is (Csillik és mtsai 1967), hogy nagymennyiségű adrenerg végkészülék van a macska ganglion cervicale superiusában. Eccles és Libet (1961) szerint viszont a chromaffin sejtekből felszabaduló A posztzinaptikusan befolyásolja a transzmissziót a ganglionban. Preganglionáris ingerlésre ACh mellett, ahogy azt Lissák már 1939-ben kimutatta, A/NA is felszabadul. Kísérleteinkben (Dawes és Vizi, 1973) izolált ganglion cervicale superiuson igazoltuk, hogy a katecholaminok  $\alpha$ -receptoron keresztül csökkenteni, illetőleg gátolni tudják a felszabaduló ACh mennyiségét, így elképzelhető, hogy a katecholaminok preszinaptikusan a ganglionban is modulálják a kolinerg transzmissziót.

### 2. Neuromuscularis junctio

Dale, Feldberg és Vogt (1936) ma már klasszikusnak számító munkájában igazolta, hogy az ACh a transzmitter a neuromusculáris junctióban. Emmelin és McIntosh (1956) megerősítette Dale-ék eredményeit. Krnjević és Mitchell (1961), valamint Bowman és Hemsworth (1965) megállapították az ACh-felszabadulás direkt mérésével, hogy a felszabaduló ACh mennyisége az idő függvényében állandóan csökkenő tendenciát mutat. A „safety margin” itt meglehetősen nagy, 6–10, azaz 6-szor, 10-szer nagyobb mennyiségben szabadul fel az ACh, mint amennyi szükséges a neurokémiai transzmisszióhoz (Waud és Paton). Kuba (1970) elektrofiziológiai módszerrel kimutatta, hogy NA-nak itt nincs preszinaptikus gátló hatása, tehát a felszabaduló ACh mennyiségét nem befolyásolja. Sőt kimutatták, hogy a végkészülék  $\alpha$ -receptorainak izgalma az ACh quantalis növekedéséhez vezet (Bowman és Raper, 1967).



6. ábra.  $\alpha$ -adrenoceptor izgatás acetylcholin felszabadulást gátló hatása. Patkány izolált agykéregszelét. Krebs-oldat,  $37^{\circ}\text{C}$ , ezerin szulfát ( $2 \mu\text{g/ml}$ ). ACh-meghatározás: Paton és Vizi (1969) módszere. BAY-1470 ( $50 \mu\text{g/ml}$ ) szelektív  $\alpha$ -receptor izgató. Ouabain,  $2 \times 10^{-6}\text{M}$ . Phentolamin,  $10^{-6}\text{M}$ .

### 3. Agykéreg

Morfológiailag Fuxe, Hamberger és Hökfeld (1968) igazolta, hogy az agykéregben jelentős számú noradrenalin tartalmozó axon található. A locus ceruleus-ból kiinduló noradrenalin tartalmozó neuronok az agykéreg kolinerg rostjainál végződnek, bár axo-axonális szinapszist nem képeznek. Kimutattuk, hogy patkányagykéreg izolált szeletéből ouabainnal kiváltott ACh-felszabadulást a NA részben meggátolja (Vizi, 1972). A 6. ábrán látható, hogy az agykéreg kolinerg neuronjaiból felszabaduló ACh-felszabadulás  $\alpha$ -receptor izgatásával csökkenthető. Phentolamin  $10^{-6}\text{M}$  koncentrációban önmagában is fokozta az ouabainnal kiváltott ACh felszabadulását: a felszabadulás  $218,8 \text{ pmol/g.min}$ -ről  $413,2 \text{ pmol/g.min}$ -re emelkedett. Ez arra utal, hogy valószínűleg az endogén NA felszabadulva állandóan befolyásolja, gátolja az ACh felszabadulását.

#### *A preszinaptikus gátlás fiziológiai jelentőségének bizonyítása*

Azt a megállapításunkat (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969), hogy az exogén NA, ill. A gátolni tudja az Auerbach-plexusból az ingerléssel kiváltott ACh felszabadulását, mások is megerősítették. Beani és mtsai (1969) izolált tengerimalac colonon, Tacca és mtsai (1970) izolált emberi taenia colin, Kosterlitz és mtsai (1970) tengerimalac ileum hosszanti simaizmán, Kazić (1971) egész ileumon is azt találta, hogy a catecholaminok (NA, A) gátolják az ACh felszabadulását a végkészülékből.

Eddigi kísérleteinkben viszont csak azt bizonyítottuk, hogy az exogén, a kívülről a szervfürdőhöz hozzáadott, noradrenalin hogyan befolyásolja a gazdag neuronhálózattal rendelkező Auerbach-plexus ACh felszabadulását.

Hogy a NA-nak ezt a gátló hatása valóban fiziológias jelentőségű, bizonyítani kell. Tehát azt, hogy az endogén — a noradrenerg rostokból származó NA — felszabadulva olyan helyi koncentrációt tud elérni, amely gátolni képes az ACh-felszabadulást.

További kísérleteinkben azt igazoltuk, hogy az ACh-felszabadulás, így a kolinerg neurokémiai transzmisszió állandó szimpatikus, tehát noradrenerg ellenőrzés alatt áll: a felszabaduló NA modulálja a kolinerg transzmissziót.

### *Vegetatív idegrendszer*

*Szimpatikus idegrendszer ingerlésének gátló hatása az ACh felszabadulására.* Kísérleteinkhez Finkelman (1930) módszerét használtuk azzal a módosítással, hogy a Krebs-oldathoz  $2 \mu\text{g/ml}$  ezerinszulfátot adtunk, az ACh elbontásának megakadályozására. Ilyen körülmények között — ezerin jelenlétében — természetesen nem volt mód a funkció regisztrálására. Az izolált bélkacshoz futó, az artériát kísérő szimpatikus ideget ingerelve a felszabaduló ACh mennyisége szignifikánsan lecsökkent, a nyugalmi ACh-felszabadulás  $32,0 \pm 4,0 \text{ pmol/g-min-ről}$   $18,6 \pm 1,46 \text{ pmol/g. min-re}$  ( $n = 4$ ;  $p < 0,01$ ). A csökkenés 42%-os. Ez a kísérleti adat arra utal, hogy a szimpatikus ideg ingerlésének hatására felszabaduló noradrenalin gátolni képes az ACh-felszabadulást. Finkelman-preparátumon a szimpatikus idegingerlés gátolja az indirekt ható (Vizi és mtsai 1971, 1972) gasztrointesztinalis hormonok által, továbbá a field ingerléssel kiváltott kontrakciót.  $\alpha$ -receptor bénítóval, phentolaminnal ez a gátlás felfüggeszthető. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a szimpatikus ideg ingerlésére felszabaduló transzmitter anyag, a NA elegendő magas koncentrációt ér el a kolinerg végkészülék közelében, hogy ott az ACh felszabadulását gátolni tudja anélkül, hogy az ACh hatását a simaizom befolyásolná. Gillespie és Khoyi (1977) nyúl colonon is igazolta, hogy a szimpatikus idegingerlés gátolja a paraszimpatikus ingerlés hatását anélkül, hogy az exogén ACh hatását befolyásolná.

*Noradrenerg tónus csökkentésének ACh felszabadulását fokozó hatása.* Amennyiben igaz az a feltételezésünk, hogy az Auerbach-plexus, tehát egy kolinerg transzmissziójú neuronhálózat állandó jelleggel a szimpatikus noradrenerg idegrendszer befolyása alatt áll, akkor a noradrenerg dominancia csökkenésével a kolinerg transzmisszió fokozódnia kell s fokozott ACh-felszabadulást kell eredményeznie. Az egy ingerre jutó felszabaduló ACh-mennyiség a rezerpinnel előkezelt állatokból vett hosszanti simaizom — Auerbach-plexus preparátumból lényegesen magasabb, mint a kontroll kísérletben. Egyébként az a tény, hogy 10 Hz-es ingerlésnél a rezerpin előkezelés nem emeli meg a felszabadítható ACh mennyiségét, arra utal, hogy a nagyfrekvenciás ingerlésnél az endogén

szimpatikus kontroll nem játszik szerepet az ACh-felszabadulás modulálásában. A rezerpin kezelt preparátumon noradrenalin  $10^{-6}$ M koncentrációban a 0,3 Hz-es ingerléssel felszabadított ACh mennyiségét  $164,4 \pm 2,4$  ng/g.min-ről 67,1%-kal csökkentette. Rezerpin előkezelés egyébként a nyugalmi felszabadulást is fokozta 35%-kal (Paton és Vizi, 1969). Guanetidín — amelyről szintén ismert, hogy adása után pár órával a noradrenalin-felszabadulás lecsökken, fokozta a felszabaduló ACh mennyiségét izolált preparátumon is. 15 mg/kg guanetidinnel előkezelt (6 h, s. c.) tengerimalachból kivett ileum hosszanti simaizom — Auerbach-plexus preparátumból az ACh-felszabadulás szignifikánsan magasabb volt ( $450 \pm 18,5$  pmol/g. min), mint a kontroll állatokból vett Auerbach-plexusból ( $280,7 \pm 13,6$  pmol/g. min ( $n = 5$ ;  $p < 0,01$ )). Ezek az adatok nagyon jól összhangban vannak azokkal a klinikai megfigyelésekkel, hogy rezerpin (Rausedyl) vagy guanetidín (Sanotensin) kezelés alatt gyakori mellékhatás a diarreha, azaz a fokozott bélműködés.

Az  $\alpha$ -receptor bénító phentolamin is fokozza az ACh felszabadulását az Auerbach-plexusból (Paton és Vizi, 1969). Ez a hatás is arra vezethető vissza, hogy az endogén NA preszinaptikus gátló hatása függesztődik fel — receptor-gátló jelenlétében. Petri és mtsai (1971) kutatásai nyomán ma már eredményesen kezelik a paralyticus ileust  $\alpha$ -gátlókkal.

### *Központi idegrendszer*

Igazoltuk (Vizi, 1972), hogy a kolinerg transzmisszió noradrenerg modulációja a központi idegrendszer területén is érvényesül. Ezekből a kísérletekből mindenesetre arra lehet következtetni, hogy az agykéreg neuronhálózataiban működő kolinerg transzmisszió is modulálható noradrenallal. A kérdés azonban jogosan merül fel: vajon normális fiziológiás körülmények között a perifériához hasonlóan a noradrenerg idegrendszer, amely a központi idegrendszeren belül is feltehetően fontos funkciót tölt be, hogyan befolyásolja, modulálja a kolinerg transzmissziót. Amennyiben a kolinerg transzmisszió, az acetilkolin felszabadulás állandó jelleggel a NA befolyása alatt áll, akkor a NA-neuronok aktivitásának csökkentése az ACh fokozott felszabadulásához kell hogy vezessen.

*Agykéreg.* Az ouabain  $2 \times 10^{-5}$ M koncentrációban  $18,3 \pm 1,3$  pmol/g. min-ről  $210,6 \pm 13,4$  pmol/g. min-re fokozta az ACh felszabadulását izolált agykéregseletben (Vizi, 1975) 6-OH-Dopaminnal előkezelt állaton a nyugalmi felszabadulás  $26,5 \pm 1,8$  pmol/g. min volt. Ouabain ezt a felszabadulási sebességet  $310,4 \pm 16,3$  pmol/g. min-re növelte (4. táblázat). Az ouabain ACh-felszabadulást fokozó hatása lényegesen jobban érvényesül  $\alpha$ -receptor gátló jelenlétében. Phentolamin  $10^{-6}$ M koncentrációban fokozta az ouabain ACh felszabadító hatását. Mivel minden valószínűség szerint agykéregből a membrán ATPáz gátlása az ACh mellett noradrenalin-felszabaduláshoz is vezet,

## 4. táblázat

*Acetilkinin felszabadulása noradrenalin, illetve dopamin szegényé tett patkány izolált agykéregszelvényéből*

	Acetilkinin (S.E.M.)		
	tartalom, nmol/g	felszabadulás*, pmol/g · min	
		nyugalmi	+ Ouabain $2 \times 10^{-6}$ M
Cortex	$4,82 \pm 0,55$ (4)	$18,3 \pm 1,3$ (6)	$210,6 \pm 13,4$ (10)
Cortex (6-OH-Dopamin előkezelt)	—	$26,5 \pm 1,8$ (3)	$310,4 \pm 16,3$ (5)

\*Gyűjtési periódus, 10 perc. Krebs-oldat. Ezerin szulfát,  $2 \mu\text{g/ml}$ . 40–200 ng súlyú szeletek. Kísérletek száma zárójelben

amint azt vas deferens preparátumon igazoltuk (Vizi, 1975), feltételezhető, hogy az ouabain által felszabadított noradrenalin egyben gátolja az ACh felszabadulását.

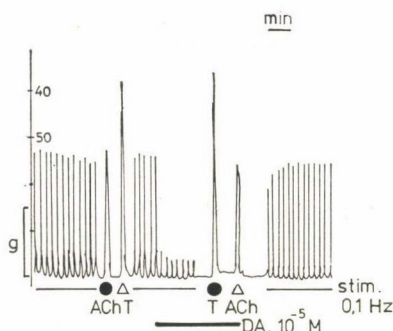
*Noradrenalin „negatív feedback” gátló hatása (öngátlás).* NA felszabadulva gátolni tudja a saját felszabadulását is (Starke, 1972; Langer és mtsai 1971; Vizi és mtsai 1973)  $\alpha$ -receptoron keresztül. Ennek a negatív „feedback” szabályozás fontos szerepet játszik a NA-felszabadulás modulációjában. A szabályozás hatékonyságát igazolja az a tény, hogy  $\alpha$ -receptor gátlók hatására nagymértékben megnő a felszabaduló NA mennyisége. NA-nak ezt a hatását az idegrendszer területén igazolták.

### A DOPAMIN PRESZINAPTIKUS GÁTLÓ HATÁSA

#### *Dopamin acetylkinin-felszabadulást gátló hatása.*

*Auerbach-plexus.* Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a dopamin  $1 \mu\text{g/ml}$  koncentrációban szignifikánsan nem befolyásolja a nyugalmi és a 0,3 Hz ingerléssel kiváltott ACh felszabadulását (Paton és Vizi, 1969). Későbbi vizsgálatainkban azonban világossá vált, hogy a dopamin is gátolni tudja az ACh felszabadulását az Auerbach-plexusból, csak éppen lényegesen nagyobb koncentráció szükséges hozzá.  $50 \mu\text{g/ml}$  ( $2,0 \times 10^{-4}\text{M}$ ) koncentrációban a nyugalmi felszabadulást lecsökkentette  $134,5 \pm 16,7$  pmol/g · min-ről  $65,4 \pm 6,0$  pmol/g · min-re ( $n = 5, < 0,01$ ).

Dopamin a NA-hoz hasonlóan gátolja az ingerléssel kiváltott kontrakciókat tengerimalac izolált hosszanti simaizom készítményen (7. ábra). A hatás preszinaptikus: nagy frekvenciával és exogén ACh-val kiváltott kontrakciókat



7. ábra. Dopamin (DA) kolinerg neurokémiai transzmissziót gátló hatása ingerelt tengerimalac hosszanti simaizom preparátumon. Krebs-oldat, 37°C. Field ingerlés. Izometriás regisztrálás. T = 10 Hz, 20 shock.

### 5. táblázat

Acetilkin felszabadulása noradrenalin, illetve dopamin szegényé tett patkány bazalis ganglion szeletből

	Acetilkin (S.E.M.)		
	tartalom, nmol/g	felszabadulás*, pmol/g · min	
		nyugalmi	+ Ouabain $2 \times 10^{-6}$ M
Bazalis ganglion**	$8,62 \pm 1,0$ (4)	$24,6 \pm 3,1$ (8)	$97,1 \pm 16,5$ (4)
Bazalis ganglion (6-OH-Dopamin előkezelt)	$12,4 \pm 3,63$ (4)	$52,8 \pm 6,3$ (4)	$815,2 \pm 160,9$ (4)

\* Gyűjtési periódus, 10 perc. Krebs-oldat. Ezerin szulfát, 2  $\mu\text{g/ml}$ . 40–200 ng súlyú szeletek. Kísérletek száma zárójelben

\*\* 6-OH-Dopamin (100  $\mu\text{g}$ ) aszkorbinsav oldatban lett oldva és 10  $\mu\text{l}$ -ban lett intracerebrálisan adva Noble (1967) módszerével.

nem befolyásolja. E gátlás phentolaminnal nem kompetitive jelleggel felfüggeszthető (Vizi, Rónai, Hársing és Knoll, 1977).

*Nucleus caudatus.* A központi idegrendszerben a nucleus caudatus (Bertler és Rosengren, 1959 és Karlsson, 1969) tartalmazza a legnagyobb mennyiségben a dopamint. McLennan és York (1966), valamint Vogt (1969) viszont azt is bebizonyította, hogy a nucleus caudatusból dopamin szabadul fel. Ugyanakkor kimutatták, hogy a nucleus caudatusba dopamint tartalmazó neuronok futnak be a substantia nigrából (Anden és mtsai 1967). Az 5. táblázat mutatja, hogy az ouabain szignifikánsan megemelte az ACh-felszabadulást a bazalis ganglionból is, és ez a hatása noradrenalinban, ill. dopaminban szegény (6-OH-dopaminnal előkezelt) bazalis ganglionban még jobban érvényesül: az előbbi esetben az ACh felszabadulás  $24,6 \pm 3,1$ -ről  $97,1 \pm 16,5$  pmol/g.-min-re, illetve  $52,8 \pm 6,3$ -ről  $815,2 \pm 160,9$  pmol/g.min-ra emelkedett.

*Dopamin „noradrenalin-felszabadulást” gátló hatása.*

Dopamin 1/10—1/100 NA hatékonysággal rendelkezik, mint  $\alpha$ -receptor izgató. Sok szövettféleségben a NA-nal azonos erősségű a NA-felszabadulás gátlásban (Enero és Langer, 1975, Stárje és Brundin, 1975). Chlorpromazin gátolja a dopaminnak ezt a hatását (Enero és Langer, 1975), ami valószínűsíti, hogy hatását dopamin receptoron fejtí ki.

*Dopamin öngátló hatása (negatív feedback).*

Westfall és mtsai (1976) kimutatták, hogy a dopamin gátolja a ( $^3\text{H}$ )-dopamin felszabadulását patkány izolált striatumából. Ez arra utal, hogy a dopaminerg nigrostriatalis rostokon dopamin receptor van, ennek izgatása dopamin felszabadulás csökkenéséhez vezet.

*ACETYLKOLIN PRESZINAPTIKUS GÁTLÓ HATÁSA**ACh gátló hatása NA-felszabadulásra.*

Lindmar, Löffelholz és Muscholl (1968) kimutatta, hogy az ACh magas koncentrációban ( $2,1 \times 10^{-4}\text{M}$ ) csak kis mértékben fokozza a noradrenalin felszabadulását perfundált nyúl izolált szívpreparátumán; atropin jelenléte viszont megtízszerezte a noradrenalin felszabadulását. Mivel az atropin nem befolyásolta a nikotin receptoron ható DMPP hatását ( $3,1 \times 10^{-5}\text{M}$ ), így felmerült az az elgondolás, hogy a noradrenalin felszabadulása nikotin receptoron keresztül fokozható, muszkarin receptoron keresztül gátolható. Muscholl és mtsai (Löffelholz és Muscholl, 1969; Fozard és Muscholl, 1972) kimutatták, hogy az ACh, dózistól függően ( $5,5 \times 10^{-8}$ — $5,5 \times 10^{-6}\text{M}$ ) gátolja a perfundált nyúl szívhez vezető szimpatikus ideg posztganglionáris rostjainak ingerlése által (10 Hz) kiváltott noradrenalin felszabadulását. Kirpekar és mtsai (1972) igazolták, hogy a muszkarin receptort izgató karbakol gátolja a noradrenalin felszabadulását. Nyúlfül-arteriából  $^3\text{H}$ -noradrenalin felszabadulását az ACh gátolta (Allen és mtsai 1972; Steineland és mtsai 1973). Vanhoutte (1976) egyértelműen igazolta, hogy az ACh-nak a vascularis simaizomra kifejtett hatásában komoly szerepet játszik az ACh-nak noradrenerg végkészüléken kifejtett preszinaptikus gátló hatása is. Eltérően a NA ACh-felszabadulást gátló hatásától a magas K-koncentrációval kiváltott noradrenalin-felszabadulást is gátolni tudja a muszkarin receptorok izgalma (Dubey és Muscholl, 1973).

*Acetylcolin „negatív feedback” gátló hatása.*

Az acetylcolin feedback szabályozásának gondolata a noradrenalinhoz hasonlóan vetődött fel. Azt találták ugyanis, hogy az atropin fokozza az elektro-

mos ingerléssel vagy magas K-val (25–47 mM) kiváltott ACh-felszabadulást, mind egész agyból (Mitchell, 1963; Szerb, 1964; Szerb és mtsai 1970), mind izolált agykéregszeléből (Molenaar és Polak, 1970; Bourdois és mtsai 1971). Dudar és Szerb (1969) ezekből a kísérletekből arra a következtetésekre jutottak, hogy az agykéregben egy olyan kolinerg gátló neuron van, amely része egy feedback körnek és az atropin ennek a működését a muszkarin receptorok gátlásával szüntetné meg. Így a gátlás gátlástalanítása fokozott acetylkin felszabadulást eredményezne, és ennek hatása jelentkezne az atropin jól ismert központi idegrendszeri hatásainál. Polak (1965) ezzel szemben feltételezte, hogy a gátlás egy lokális feedback mechanizmus: a felszabadult acetylkin gátolja saját felszabadulását. Később kimutatták (Polak, 1971), hogy az oxotremorin gátolja az atropin acetylkin felszabadulást okozó hatását. Az atropinnak az ACh-szintézisre kifejtett esetleges direkt ingerlő hatást kizárták (Molenaar és Polak, 1970), így a fokozott acetylkin-felszabadulást másodlagosan követő szintézis fokozódás (Paton és mtsai 1971) nincs direkt összefüggésben az atropin hatásával.

Az esetleges feedback szabályozás felfüggesztése atropinnal csak indirekt bizonyítékot jelentett a szabályozás igazolására vonatkozóan. Illés, Somogyi, Vizi és Knoll (1972) kimutatták, hogy az oxotremorin, amely a muszkarin receptor tiszta agonistája, gátolja az acetylkin nyugalmi felszabadulását tengerimalac ileum Auerbach-plexusában. Ugyanezt a hatást izolált agykéregszeleten nem sikerült kimutatni (Vizi és Knoll, 1972). A kísérletekben a szerzők minden esetben AChE bénítót használtak, hogy meghatározzák az összes acetylkin mennyiségét, amely felszabadul. Ilyen körülmények között természetesen a szervfűrdőben felhalmozódó magas extracelluláris ACh-szint már önmagában befolyásolhatja feedback gátlás révén az acetylkin felszabadulását (Szerb, 1976; Kilbinger, 1977).

Somogyi és Szerb (1972), továbbá Szerb és Somogyi (1973) az előbb említett probléma elkerülése miatt olyan mérési módszert dolgoztak ki, amelynek segítségével az ingerlésre felszabaduló ACh mennyiségét  $^3\text{H}$ -cholin efflux fokozódásával mérni lehetett. Ilyen kísérleti körülmények között az ACh-meghatározáshoz az AChE bénításra nem volt szükség. Kísérleteikben az AChE-bénítés hiánya esetén az atropin nem fokozta az ACh felszabadulását. Ha a AChE-bénítva volt, akkor az atropin igen jelentős mértékben fokozta az ACh-felszabadulást reprezentáló  $^3\text{H}$ -cholin effluxot (Szerb és Somogyi, 1973; Bourdois, Mitchell, Somogyi és Szerb, 1974). Később Szerbnek sikerült olyan kísérleti feltételeket teremteni, ahol az atropin fokozta az ACh felszabadulását AChE-bénítés nélkül is. Ennek ellenére valószínűnek látszik, hogy a jelenségnek csak farmakológiai jelentősége van. Vizi (1973) kimutatta, hogy fizosztigmin jelenlétében a szervfűrdőhöz hozzáadott, exogén acetylkin csökkenti az acetylcholin felszabadulását. Ez az adat is azt bizonyítja, hogy az acetylcholin gátolni tudja saját felszabadulását.



Haubrich és mtsai (1972), valamint Trabucchi és mtsai (1975) kimutatták, hogy muszkarin receptor izgató, arecolin és az oxotremorin, továbbá a fizosztigmin csökkenti az agykéregben az acetylcholin, turnoverét ugyanakkor a szöveti acetylcholin tartalom megemelkedett. Az acetylcholin turnover sebességének csökkenése lényegében felfogható a feedback gátlás másodlagos hatásaként. Ehhez azonban további bizonyítékok szükségesek.

Ezekből a kísérletekből arra lehet következtetni, hogy a feedback gátlás muszkarin receptoron keresztül érvényesül, tehát csak olyan szinapszisokban feltételezhető, hogy ez a modulációs rendszer működik, ahol preszinaptikusan a végkészüléken muszkarin receptorok vannak (agykéreg, Auerbach-plexus) olyan szinapszisokban, ahol preszinaptikusan nincs muszkarinszerű receptor, ez a moduláció nem érvényesül.

### ADENOZIN ÉS ADENIN NUKLEOTIDOK PRESZINAPTIKUS GÁTLÓ HATÁSA

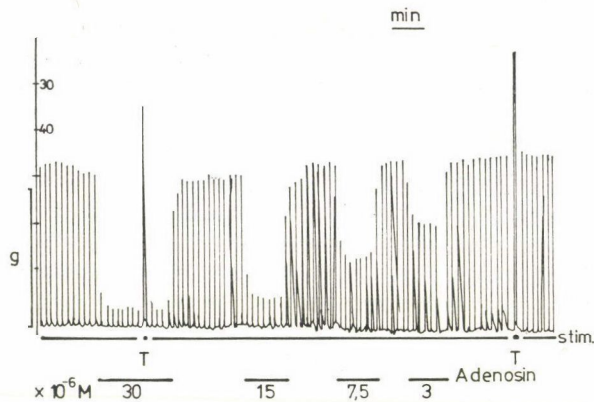
#### 1. Adenin nukleotidok ACh-felszabadulást gátló hatása.

Már 1929-ben Drury és Szent-Györgyi leírták, hogy az adenzin gátolja altatott macskán a belek mozgását. Burnstock (1972) összefoglalójában annak a véleményének adott hangot, hogy a bélben egy olyan gátló funkciót betöltő neuron is létezik, amely se nem kolinerg, se nem adrenerg. Elektrofiziológiailag és biokémiaailag bizonyították (Burnstock 1972), hogy a gátló transzmitter anyag egy purin alkaloida, valószínűleg az ATP. Meg kell jegyezni, hogy Kuchii és mtsai (1973) kétségbevonták a purin alkaloidok szerepét a bélmozgások gátlásában. Burnstock (1972) szerint az adenosin vagy az ATP hatását a simaizomzaton fejti ki.

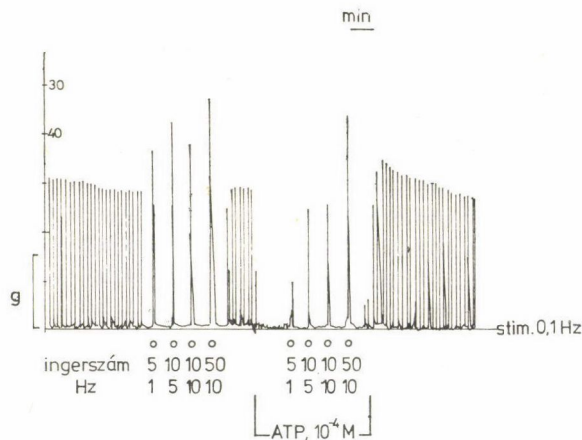
#### *Vegetatív idegrendszer*

Megállapítottuk (Vizi és Knoll, 1976), hogy az adenzin, AMP, ADP és az ATP  $10^{-6}$ – $5 \times 10^{-5}$ M koncentrációban szignifikánsan csökkenti az ACh felszabadulását. Adenzin ( $4 \times 10^{-5}$ M) szignifikánsan gátolta az Auerbach-plexusban a ganglionok izgatásával ACh-t felszabadító (Vizi és mtsai 1972) cholecystokinin hatását. A teophylline ( $1,7 \times 10^{-4}$ M) az adenin nukleotidoknak ezt a hatását teljesen felfüggeszti. Theophyllin, amely az adenzin receptorokat gátolja (McIlwain, 1972), fokozta az Auerbach-plexusból a kis és nagy frekvenciával kiváltott ACh-felszabadulást (0,1 és 10 Hz). Az ATP hatását a Krebs-oldat  $Ca^{2+}$ -tartalmának emelése nem befolyásolta. Ez kizárja annak a lehetőségét, hogy az ATP a Ca belépést gátolva fejtené ki hatását.

Az adenin nukleotidok ACh-felszabadulást gátló hatását természetesen az ezerin jelenlétében kellett vizsgálnunk, mivel direkt bizonyítékokat kívántunk



8. ábra. Adenosin kolinerg neurokémiai transzmissziót gátló hatása. Tengerimalac izolált hosszanti ileum hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátum. Krebs-oldat, 37°C, 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. T = 10 Hz 10 shock. Az adenosin koncentráció függően gátolta az 0,1 Hz-es (stim.) ingerlés által kiváltott kontrakciókat.



9. ábra. ATP kolinerg neurokémiai transzmissziót gátló hatása. Tengerimalac ileum izolált hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátum. Krebs-oldat, 37°C, 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. Field-ingerlés. ATP frekvencia és shockszám függően gátolta a transzmissziót.

kapni az ACh-felzabradulást illetően. Azonban, hogy meggyőződjünk arról, hogy befolyásolják-e a nukleotidok az autonóm idegrendszer területén a kolinerg transzmissziót, mint előző kísérleteinkben most is ingerelt hosszanti simaizom-Auerbach-plexus preparátumot használtunk és a kontrakciókat izometriásan regisztráltuk. Az adenosin ( $10^{-6}$ — $3 \times 10^{-5}$ M), az AMP, ADP és az ATP  $10^{-6}$ — $10^{-4}$ M koncentrációban gátolták a 0,1 Hz-es ingerléssel kiváltott kontrakciókat anélkül, hogy az affektor sejt érzékenységét jelentősen befolyásolták volna (8. és 9 ábrák). A 9. ábrán bemutatjuk, hogy az ATP  $10^{-4}$  M koncentráció-

ban teljesen gátolta az 0,1 Hz-es ingerléssel kiváltott kontrakciókat anélkül, hogy a 10 Hz 50 shockkal kiváltott kontrakciót befolyásolta volna. Ez arra utal, hogy a posztzinaptikus membrán érzékenysége nem változik ACh iránt. Az adenin nukleotidok ismételt adása esetén nem észleltük a tachyphylaxia jelenségének kialakulását. Ugyanakkor azonban megfigyelhető volt, hogy  $10^{-4}$ M-nál nagyobb koncentráció esetén a simaizom összehúzódott.

A guanozin trifoszfát még  $2 \times 10^{-4}$ M koncentrációban sem befolyásolta a 0,1 Hz-cel kiváltott kontrakciókat. Ciklikus AMP dibutirát sója  $10^{-4}$ M koncentrációban sem befolyásolta a kontrakciókat. Nagyobb koncentrációban azonban ( $10^{-3}$ M) gátolta mind a 0,1 Hz-es ingerléssel, mind az exogén ACh-val kiváltott kontrakciókat, ami arra utal, hogy a posztzinaptikus membrán érzékenységét is befolyásolja. Miután kimutattuk (Vizi és mtsai 1971; 1972), hogy a gastrin, illetőleg a cholecisztokinin mint enterális hormonok fontos szerepet játszanak a bél motilitásának fenntartásában, megvizsgáltuk, hogy az adenozin nukleotidok hogyan befolyásolják a cholecisztokinin által kiváltott kontrakciókat. A nukleotidok  $10^{-6}$ – $10^{-5}$ M koncentrációban, az alkalmazott koncentrációtól függően, gátolták a cholecisztokinin által kiváltott kontrakciókat.

### Központi idegrendszer. Agykéreg

Az adenozin és az ATP nem befolyásolták az ACh nyugalmi felszabadulását patkány izolált agykéregszelétéből. Ugyanakkor viszont teophyllin  $1,7 \times 10^{-2}$ M koncentrációban szignifikánsan emelte az ACh-felszabadulást,  $23,97 \pm 2,18$  pmol/g. min-ről  $32,7 \pm 1,8$ -re (6. táblázat). Az adenozin egyébként nem csökkentette a membrán ATPáz gátlással kiváltott ACh-felszabadulást sem.

6. táblázat

Adenozin és ATP hatása az ACh felszabadulásra patkány izolált agykéregszeleten

	Gyűjtési periódus (min)	ACh felszabadulás pmol/g · min (S.E.M.)	Szignifikancia P
1. —	10	$23,97 \pm 2,18$ (8)	
2. Adenozin $3 \times 10^{-5}$ M	10	$18,97 \pm 2,8$ (3)	2 : 1 < 0,01
3. ATP, $10^{-4}$ M	10	$19,2 \pm 3,1$ (3)	3 : 1 n.s.
4. Teophyllin, $1,7 \times 10^{-4}$ M	10	$32,7 \pm 1,8$ (4)	4 : 1 < 0,01
5. Morphin $3 \times 10^{-5}$ M	10	$19,0 \pm 2,1$ (3)	5 : 1 n.s.
6. BAY-1470, $10^{-5}$ M	10	$21,8 \pm 1,1$ (3)	6 : 1 n.s.
7. Ouabain, $2 \times 10^{-5}$ M	10	$218,3 \pm 58,2$ (3)	7 : 1 < 0,01
8. Ouabain, $2 \times 10^{-5}$ M Adenozin, $3 \times 10^{-5}$ M	10	$165,6 \pm 21,8$ (3)	8 : 7 n.s.

Zárójelben a kísérletek száma. Krebs-oldat. Ezerin szulfát, 2  $\mu$ g/ml. 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. Szervfürdő: 3,5 ml. 37 °C.

## 2. Adenin nukleotidek noradrenalin felszabadulást gátló hatása

Hedquist és Fredholm (1976) kimutatta, hogy adenzin már  $10^{-6}M$  koncentrációban gátolja a NA felszabadulását szimpatikus végkészülékből. Hasonló következtetésre jutott Enero és Saidman (1977) is. Kísérleteikben tritiummal jelzett NA-t használtak.

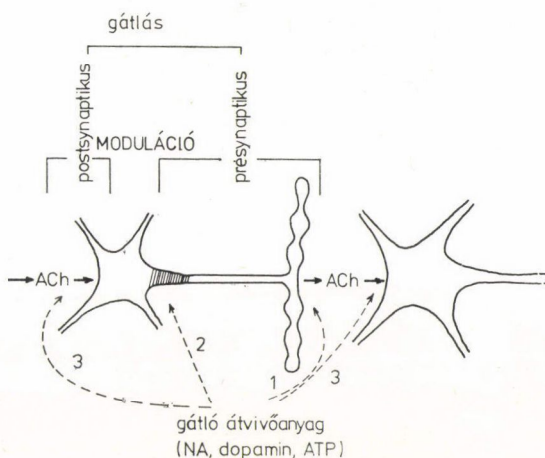
Felmerül most a kérdés, van-e fiziológiai jelentősége az adenzin és az adenin nukleotidok ACh-, illetve NA-felszabadulást gátló hatásának. Ha elfogadjuk Burnstock (Su és mtsai 1971; Burnstock és mtsai 1970; Burnstock, 1972) véleményét, hogy a gastrointestinalis traktus területén purinerg rostok találhatóak, amelyekből ATP vagy hasonló nukleotida szabadul fel és ebből gyorsan adenzin keletkezhet, akkor jogos feltételezni, hogy a kolinerg transzmisszió preszinaptikus szinten érvényesülő noradrenerg gátlása mellett létezik egy purinerg moduláció is. Miután kimutatták azt is, hogy adenzin szabadul fel az agykéreg ingerlésekor (McIlwain, 1972), így most már az ATP-receptor gátló teophyllin ACh-felszabadulást fokozó hatását agykéregből úgy értékelhetjük, hogy az állandó purinerg kontroll alól szabadul fel az ACh-felszabadulás. Douglas és Poisner (1966) kimutatták, hogy a szimpatikus végkészülékből a noradrenalin mellett ATP is felszabadul. Whittaker és mtsai (1972) az ACh-t tartalmazó vezikulákban jelentős mennyiségű ATP-t mutattak ki. Israel és mtsai (1976) ATP-felszabadulást észleltek a *Torpedo marmorata* ideg ingerlésekor. White (1977) szentjánosbogár luciferin-luciferase enzim segítségével ATP-felszabadulást mért szinaptoszomából. Így plauzibilisnek látszik az a feltételezés is, hogy az ATP vagy hasonló nukleotida a valódi transzmitterrel együtt felszabadulva gátolja a vele felszabaduló átvivő anyag felszabadulását. Másik lehetőség, hogy a purinerg rostból szabadul fel, és gátolja a közelében levő neuronból a transzmitter felszabadulását.

Az adatok alapján plauzibilisnek látszik az a feltételezés, hogy az adenin nukleotidok vagy a végkészülékből, vagy egy „purinerg” rostból felszabadulva modulálják a neurokémiai transzmissziót. Phillis és Kostopoulos (1976) eredményei megerősítik elképzeléseinket, nevezetesen a központi idegrendszerben is az adenzin gátló funkciót tölt be. Kísérleteikben igazolták, hogy különböző adenzin származékok gátolják az agykéreg neuronjain az elektromos aktivitást. Így elképzelhető, hogy az adenzin vagy valamelyik más adenin nukleotida mind a perifériás mind a centrális idegrendszer területén modulátor szerepet játszik: gátolja a transzmitter felszabadulását, így a mérhető elektromos aktivitást is. E jelenség fiziológiai értelmezése, illetve bizonyítása még hátralevő, megoldandó feladat.

A kérdés most már csak az, hogy *h o l* és *h o g y a n* hat az adenzin, illetőleg a hozzá hasonló nukleotida. A noradrenalin hatásához való hasonlósága miatt önként adódik a lehetőség, hogy feltételezzük, hogy a membrán ATPáz

izgatják. Biokémiailag ki is mutatták, hogy az ATP fokozza az ATPáz aktivitását (Robinson, 1973; Yoshida és mtsai 1969).

Felmerül egy olyan lehetőség is, hogy a nukleotidok a cAMP szint növelésével gátolják a felszabadulást, amint azt McAfee és Greengard (1972) feltételezik. Ilyen elgondolás szerint a teophyllinnek, egy foszfodieszteráz gátlónak csökkentenie kellett volna az ACh-felszabadulást. Az eredmény, amit kaptunk, ezzel ellentétes volt; teophyllin növelte az ACh-felszabadulást és gátolta a nukleotidok hatását.



10. ábra. Gátló transzmitterek: Noradrenalin, adenin nukleotidák (ADP, ATP és adenzin) és a dopamin hatáshelyének sémás ábrázolása. 1. Végkészüléken; 2. axon hillock táján; és 3. az effektor sejten. Preszinaptikus az 1. és a 2., posztzinaptikus a 3. lehetőség.

A hatás helyét illetően a 10. ábra mutatja elképzeléseinket. Mivel „field” ingerlést használtunk, így a preeffektorialis axonból felszabaduló ACh gátlása feltétlenül a noradrenalinhoz hasonló preszinaptikus gátlásra utal (1). Mivel a ganglionok izgatásával ható cholecisztokinin hatását teljesen felfüggesztette, így elképzelhető, hogy az axonális inputot valahol az axon hillock táján gátolja, ahol az akciós potenciál is generálódik (2). Az adenin nukleotidok ACh-felszabadulást gátló hatását illetően tulajdonképpen azonos következtetésre jutottak Moritoki és mtsai (1976), akik izolált egész ileumon azt találták, hogy a methylxantinok ( $10^{-5}$ – $10^{-3}$ M) fokozzák a transzmurális ingerlésre a választ úgy, hogy közben az exogén ACh és hisztamin kontrakciót okozó hatását csökkentették. Ez a hatás preszinaptikus jellegére utal. Megmérve az egy ingerre jutó felszabaduló ACh mennyiségét, azt találták, hogy a vizsgált methylxantinok közül (theobromin, coffein, teophyllin és imidazol) a theobromin fokozza a legjobban az ACh-felszabadulást, 0,26 ng/g. volley-ról 1,04 ng/g. volley-ra.

## NEURONÁLIS PEPTIDEK PRESZINAPTIKUS GÁTLÓ HATÁSA

Lipotropin fragmensei, a  $\beta$ -LPH-(61-91) vagy  $\beta$ -endorphin, a  $\beta$ -LPH-(61-65), vagy methionin-enkephalin gátolják az ACh felszabadulását a Auerbach-plexus kolinerg végkészülékéből. Knoll (1976) kimutatta, hogy az enkephalinok gátolják a noradrenalin felszabadulását. A preszinaptikusan elhelyezhető peptid receptorok érzéketlennek mutatkoztak opiátok (pl. morphin) iránt. Ami azért érdekes, mert az enkephalinokat opioid peptideknek hívjuk éppen azért, mert például ACh-felszabadulást gátló hatásukat preszinaptikus opiát receptoron keresztül fejtik ki a nucleus caudatus interneuronjain (Vizi, Hársing és Knoll, 1977). Knoll kísérleteiből nagyon valószínűen az következik, hogy a morphin és hasonló opiátok csak néhány szinapszisban tudnak olyan receptorokra agonista hatást kifejteni, amelyek az endogén  $\beta$ -endorphinok, enkephalinek iránt érzékeny. Valószínűleg a vérnyomás perifériás szabályozásában szerepet játszó endogén kis molekulású anyag, az angiohypotensin, amelyet Knoll fedezett fel 1977-ben, az endogén neuronális peptideknél is szelektívebb hatású. Az arteria pulmonalis neuro-effektoriális transzmisszióját gátolja preszinaptikus támadásponttal, ugyanakkor egyéb noradrenerg szinapszisban hatástalan.

Loh és mtsai (1976) kimutatták, hogy az enkephalinok gátolják a dopamin felszabadulását. Taube és mtsai (1976) a NA-felszabadulás gátlását észlelték az occipitalis cortex területén.  $\beta$ -endorphin, valamint az enkephalinok a n. caudatus területén gátolva a dopamin felszabadulását szignifikánsan fokozták az ACh felszabadulását (Vizi és mtsai 1977). Ebben az esetben a gátló transzmitter, a dopamin-felszabadulás gátlása a kolinerg transzmisszió fokozódásához vezetett.

## ÖSSZEFOGLALÁS

### *A preszinaptikus gátlás fiziológiai jelentősége*

Az elmúlt években neurokémiai módszerekkel igazolódott, hogy az egyik transzmitter úgy gátolja illetőleg csökkentheti a másik hatását, hogy gátolja, illetőleg csökkenteti annak felszabadulását. A preszinaptikus gátlás véleményünk szerint egy nagyon gazdaságos formája a kémiai ingerületátvitel modulálásának.

A gasztrointesztinális traktus területén a vegetatív idegrendszer két alapvető transzmitterének a noradrenalinnak és az acetilkolinnak az egymással ellentétes hatását eddig úgy magyarázták, főleg Bülbring és iskolájának (lásd Furness és Costa, 1974) kutatási eredményeinek a hatására, hogy azok az effektor, a simaizom sejten vetélkednek egymással. Az ACh depolarizál és kontrakciókat okoz, a NA hiperpolarizál és relaxációt okoz. A simaizom sejt

aktuális állapota a transzmitter anyagok effektor sejten kifejtett hatásának az eredőjeként fogható fel.

Kísérleti eredményeink ezt a felfogást cáfolják, és érdekes, hogy tulajdonképpen Lord Lister (1858) több mint százéves elképzeléseinek adnak hitelt és szolgáltatnak direkt neurokémiai bizonyítékokat: „The inhibitory influence does not operate directly on the muscular tissue, but on the nervous apparatus by which its contractions are, under ordinary circumstances, elicited.”

Az endogén eredetű NA is képes az ACh-felzabradulás csökkentésére, így fiziológiás jelentőségűnek tekinthető a NA-nak, a szimpatikus idegrendszer transzmitterének preszinaptikus gátló hatása a paraszimpatikus neurokémiai transzmisszióra, az ACh felzabradulására. Ezen koncepció alapján például a paralyticus ileus, legalábbis részben, úgy magyarázható, hogy a fokozott szimpatikus kisülés fokozott NA-felzabradulást okoz és az Auerbach-plexus  $\alpha$ -receptorainak izgatásával az ACh-felzabradulás gátlását, ezáltal a bélmotilitás csökkentését okozza (7.a táblázat). A klinikai gyakorlatban először Petri és mtsai (1971) vezették be az alfa-receptor bénító hatással is rendelkező fenotiazinokat (Trisedyl) az ileus kezelésére.

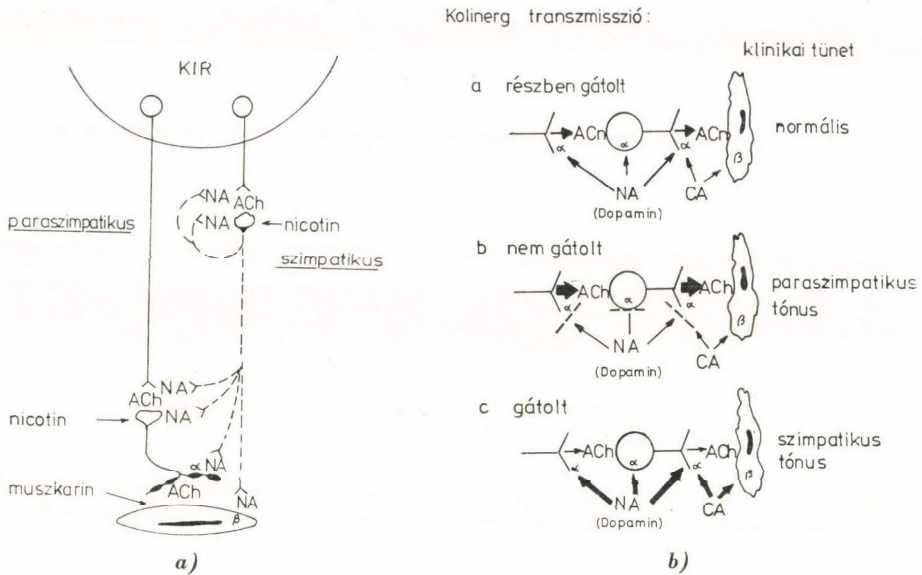
#### 7. a. táblázat

*Kolinerg és noradrenerg idegrendszer kölcsönhatása az Auerbach-plexus területén.*

		noradrenerg – transzmisszió	
		csökkentett	fokozott
Auerbach-plexus (vékonybél)	diarrhea		obstipáció paralytikus ileus
	fokozott		csökkentett
		Kolinerg-transzmisszió	

A noradrenerg idegrendszer állandó gátló hatása, mint egy „fék” érvényesül a kolinerg transzmisszió (11. ábra). Az  $\alpha$ -receptoron keresztül érvényesülő gátlás felfüggesztése fokozott transzmitter (ACh) felzabraduláshoz vezet. Klinikailag ez a gasztrointesztinális traktus területén fokozott bélműködéssel jelentkezik. Ez a jelenség érvényesül (Petri és mtsai, 1971) a gasztrointesztinális traktus szimpatikus innervációjának csökkentésénél (reserpin,  $\alpha$ -gátlók; phentolamin, Trisedyl). Fokozott szimpatikus innervációnál az ACh-felzabradulás csökken (pl. műtét alatt, stressben), és a bélmozgás teljesen gátlódik (pl. paralyticus ileus) (7.b táblázat).

Felmerül a kérdés, hogy hol van a NA-nak a hatása. Mivel a NA az axonális ingerlés hatását (12. ábra) is gátolja, így a preszinaptikus végkészülken való hatását bizonyítottan vehetjük. Hatása frekvencia függetlenné válik, tehát nagy frekvenciával való ingerlésnél is érvényesül, ha preganglionárisan ingerlünk és a posztganglionáris végkészüléshől felzabraduló ACh hatását mér-



11. ábra. Noradrenerg és kolinerg vegetatív idegrendszer kölcsönhatása (A). Fiziológias körülmények között a szimpatikus idegből felszabaduló noradrenalin állandó jelleggel gátolja az acetilkolin felszabadulását (B) és így modulálja a kolinerg transzmissziót (a). Ha a szimpatikus ideg funkciója lecsökken, vagy gyógyszerrel gátoljuk a NA felszabadulását (Rausedy, Sanotensin), vagy az  $\alpha$ -receptoron a hatását (Regitin, Tolazolin, Trisedyl) a kolinerg ideg felszabadul a gátlás alól és az ACh-felszabadulás fokozódik és a paraszimpatikus tónus válik dominánsá (b). Ha a szimpatikus ideg funkciója endogén okok miatt fokozódik, az ACh-felszabadulás gátlódik, a kolinerg transzmisszió lecsökken és szimpatikus dominancia keletkezik (c). A keringő catecholaminok (CA) is feltételezhetően modulálhatják a kolinerg transzmissziót.

### 7. b. táblázat

#### Noradrenerg idegrendszerre ható gyógyszerek és mellékhatásai

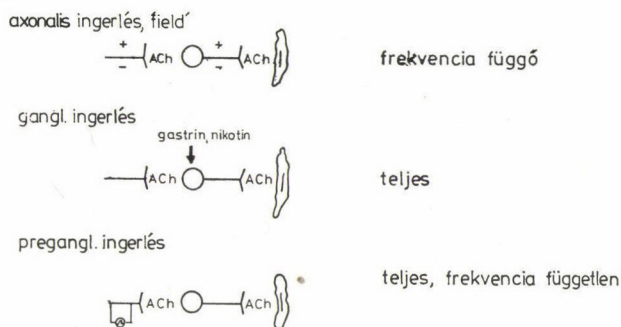
	hatás	klinikai mellékhatás
Tolazolin	$\alpha$ -gátló	diarrhoea
Regitin (Phentolamin)	$\alpha$ -gátló	diarrhoea
Trisedyl	$\alpha$ -gátló	diarrhoea
Sanotensin	NA-felszabadulást csökkentő	paraszimpatikus tünetek, diarrhoea
Rausedy	NA-tartalom és felszabadulást csökkentő	paraszimpatikus tünetek, diarrhoea, bradycardia

jük (12. ábra). Ez az adat arra utal, hogy a NA valószínűleg az AP generalizálódását gátolja (10. ábra). Ez a hatás a NA membrán ATPáz izgató hatásával van valószínűleg összefüggésben (Vizi, 1977).

Az Auerbach-plexus kolinerg transzmissziójának gátlásában a dopamin 60-szor gyengébb hatásúnak bizonyult, mint az NA. Dun és Nishi (1974) elektrofiziológiailag igazolta, hogy dopamin gátolja a neuronok kiváltott poten-



$\alpha$ -receptor izgalom hatása  
az ACh felszabadulásra



12. ábra. Noradrenalin kolinerg transzmissziót gátló hatásának frekvencia és ingerlés függősége (Vizi, 1975). Axonális (tér) ingerlésnél frekvencia függő; kis frekvenciánál (3 Hz) gátol (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969); ganglionáris ingerlésnél teljesen gátolja az ACh felszabadulását (Vizi, 1973), mint ahogy preganglionáris ingerlésnél azaz, ha a neurokémiai transzmisszióba legalább egy szinapszis közbe van kapcsolva és csak a második szinapszisban mérjük a hatást (Vizi, 1975).

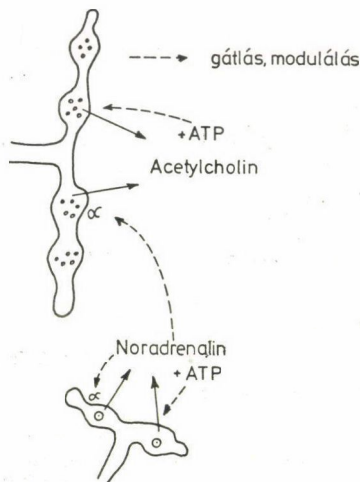
ciáljait. Hirst és Silinsky (1975) az iontoforetikusan adott NA és dopamin hatását submucosus-plexus gátló szinaptikus potenciáljával hasonlónak találták és a dopamin vagy más katecholamin gátló szerepét valószínűsítették. NA és az adrenalin preszinaptikus gátló hatását elektrofiziológiailag is megerősítették (Nishi és North, 1973; Hirst és McKirdy, 1974a, b, Hirst és Silinsky, 1975). Ezek az adatok is megerősítik elképzelésünket, hogy az Auerbach-plexus területén a NA a gátló transzmitter, és ez a hatása főleg preszinaptikusan érvényesül.

Muscholl és mtsai kimutatták, hogy az ACh, valamint a paraszimpatikus ideg ingerlése is gátolni tudja a NA felszabadulását. Így az általunk leírt jelenséggel együtt tehát, hogy a NA gátolja az ACh-felszabadulást, egy sajátos kölcsönhatás van a kétféle idegrendszer között: a transzmitterek preszinaptikusan gátolják egymás felszabadulását.

Ehhez a kétoldalú modulációhoz kapcsolódik az a jelenség is, hogy a NA saját felszabadulását is gátolni képes  $\alpha$ -receptoron keresztül (Starke, 1971; 1972; Farnebo és Hamberger, 1971; Kirpekar és Puig, 1971; Langer és mtsai, 1971; Vizi és mtsai, 1973). A 13. ábra vázlatosan mutatja a kolinerg-adrenerg idegrendszer kapcsolatát.

A neurokémiai transzmisszióknak ez a 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.

Érdekes, hogy valamennyi preszinaptikus gátlás receptoron keresztül érvényesül és a gátlás mértéke frekvencia és shock-szám függő, mind a kolinerg (Knoll és Vizi, 1970; 1971), mind a noradrenerg (Vizi és mtsai, 1973) neuronokon.



13. ábra. Kolinerg-noradrenerg idegrendszer kölcsönhatása. NA gátolja az ACh felszabadulását (Vizi, 1968; Paton és Vizi, 1969; Vizi és Knoll, 1971); ACh gátolja a NA felszabadulását (Löffelholz és Muscholl, 1969); NA gátolja a saját felszabadulását (I. Starke, 1972). Ha a vesikulából szabadul fel a transzmisszió során az átvívó anyag, akkor feltételezhető, hogy ATP is vagy más adenin nukleotida szabadul fel és ez gátolni tudja a vele felszabaduló ACh (Vizi és Knoll, 1976) vagy NA (Hedqvist és Fredholm, 1976) további felszabadulását.

A kérdés jelentőségét bizonyítja, hogy Rochette és Bralet (1975) kimutatták, hogy a  $\alpha$ -receptor izgató clonidine gátolja az 5-HT „turnover”-jét, csökkenti a 5-hidroxyindolecetsav ürülést, ami a felszabadulás gátlásának a jele. Ez azt jelenti, hogy a neurokémiai ingerületátvitel preszinaptikus és valószínűleg az axon hillock táján érvényesülő modulációja általános jelenség.

További kísérleteinkben igazoltuk, hogy a központi idegrendszer területén a NA és/vagy a dopamin játszhat ilyen modulatív szerepet.

Ezt bizonyítaná az az észlelésünk, hogy az  $\alpha$ -receptor (NA, BAY-1470) izgatása csökkenti az ouabainnal kiváltott ACh felszabadulását patkány agykéregben. Noradrenerg rostok szelektív (6-OH-dopaminnal) ronsolása viszont fokozza az ACh felszabadulását, ami azt jelenti, hogy a központi idegrendszer területén is a kolinerg transzmisszió állandó „fékezés” alatt áll, modulálva van.

Felvetettük annak a lehetőségét is, hogy adenin nukleotidok is modulálják a kolinerg transzmissziót. A vegetatív idegrendszer területén ez nagyon valószínűnek látszik, de a központi idegrendszerben még további bizonyítékokkal kell ezt az elképzelést igazolni. Mindenesetre Phillis és Kostopoulos (1976) feltételezi, hogy az adenzin transzmitter szerepet tölt be az agykéregben.

#### *Noradrenalin preszinaptikus gátló hatása a központi idegrendszerben*

Kísérleteinkben azt találtuk, hogy a dopamin csökkenti az ACh felszabadulását a bazális ganglion preparátumból is. Mivel az *in vivo* 6-OH dopamin

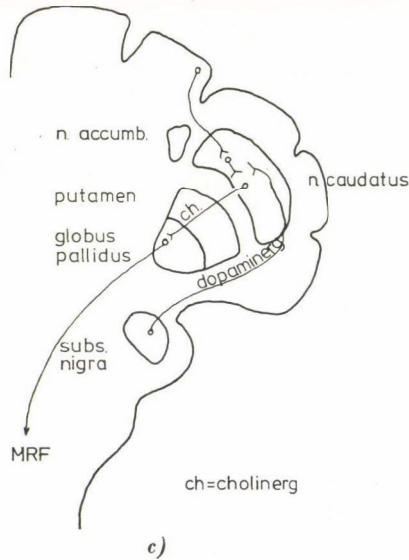
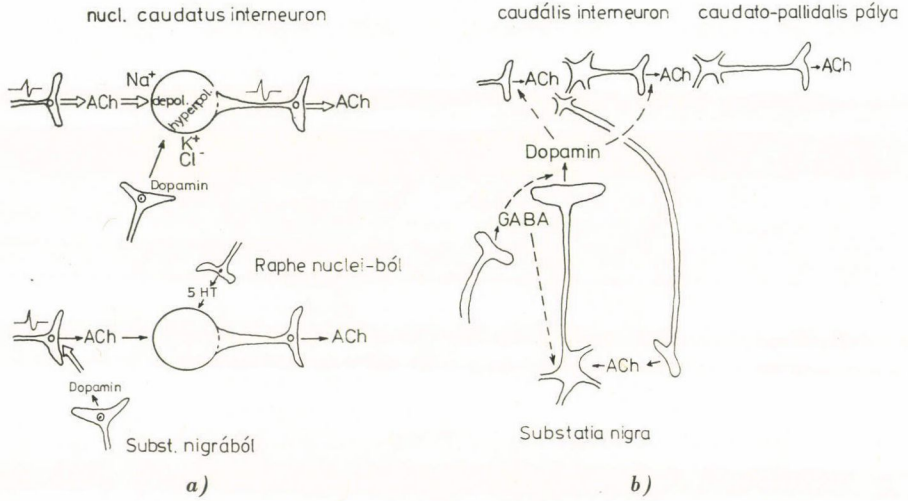
előkezelés az *in vitro* ACh-felszabadulás szignifikáns fokozódásához vezetett, így könnyen elképzelhető, hogy a dopaminerg rostok, amelyek a substantia nigra-ból indulnak el és a corpus striatumban végződnek, ott preszinaptikusan modulálják, gátolják a kolinerg neurokémiai transzmissziót (14. b. ábra). Véleményünk szerint a dopaminnek ez az állandó gátló — moduláló hatása a corpus striatum kolinerg neuronjaira biztosítja az extrapiramidális rendszer normális funkcióját. Ennek a sajátos egyensúlyi állapotnak a megbomlás vezet Parkinson-kórhoz (Barbeau, 1968). Ehringer és Hornykiewicz (1960) azt találta, hogy a dopamin tartalom alacsony elhunyt parkinsonos betegek neostriatumában. A klinikai megfigyelések szerint az L-dopa kezelés (Barbeau, 1968; Birkmayer és Hornykiewicz, 1961) vagy a kolinerg transzmisszió gátlása atropinnal az extrapiramidális rendszer megbetegedésének javulásához vezet. Trabucchi (1975) kimutatta, hogy az L-Dopa, tehát a dopamin prekürzora gátolja a corpus striatumban az ACh turnoverjét. A turnover gátlás felfogható úgy is, hogy az ACh-felszabadulás volt gátolva, hiszen az ACh szintézise függ a felszabadulás mértékétől (Paton, Vizi és Zar, 1970).

A 14. ábra mutatja sémásan elképzelésünket, hogy a substantia nigra pars compactéjából származó dopamint tartalmazó nigrostriatum rostok hogyan befolyásolják a nucleus caudatusban helyet foglaló kolinerg transzmissziót.

Állatkísérletben kimutatták, hogy az antipsychotikus vegyületek, mint pl., a Chlorpromazin vagy a Haloperidol fokozzák a catecholaminok metabolizmusát: a vérben megjelenő és a vizeletben kiürülő metabolitok mennyisége megnő anélkül, hogy a raktárak catecholamin tartalma megváltozna (Carlsson és Lindqvist 1963).

Sedwall és mtsai (1974) emberben is hasonló jelenséget észlelt. Ezt a jelenséget sokáig nem tudták megmagyarázni, hiszen a metabolitok megjelenése fokozott felhasználás, tehát fokozott funkció eredményeként fogható fel. Ugyanakkor jólismert, hogy a Chlorpromazin vagy a Haloperidol, illetőleg bármelyik származékuk mind a periférián, mind pedig a központi idegrendszerben a catecholaminok (Noradrenalin, Dopamin) receptorait gátolják. Azaz gátolják a noradrenerg, illetőleg dopaminerg idegrendszer funkcióit. Ma már tudjuk, hogy a kolinerg idegekhez hasonlóan (Vizi, 1968; Paton és Vizi 1969; Vizi 1976) a noradrenerg végkészüléken is vannak noradrenalinra, illetőleg a dopaminerg végkészüléken (Nigrostriatalis pálya) dopaminra érzékeny receptorok, amelyeknek izgatása alfa, illetőleg dopamin receptoron keresztül a végkészülék transzmitter anyagának felszabadulásának csökkenéséhez vezet. Ezen autoreceptorok (Carlsson 1975) gátló szerepet töltenek be, és a folyamatosan felszabaduló Noradrenalin, illetőleg Dopamin egyben gátolja saját felszabadulását is. Az antipsychotikus vegyületek posztzinaptikus gátló hatásuk mellett preszinaptikusan is gátolják az autoreceptorokat, és így tulajdonképpen fokozott transzmitter felszabadulást okoznak, bár posztzinaptikus gátló hatásuk miatt

a neurokémiai transzmissziót, az idegingerület tovaterjedését, tehát a funkciót gátolják. A fokozott transzmitter felszabadulás a metabolitok mennyiségének fokozott megjelenéséhez vezet, de ez ebben az esetben nem a fokozott funkciót



14. ábra. Dopaminerg-kolinerg kölcsönhatás a striatum területén (c) ch = kolinerg ideg. A nigrostriatalis neuronból felszabaduló dopamin (valószínűleg „synapse á distance”) gátolja a nucleus caudatus kolinerg interneuronjaiból az ACh felszabadulását (Vizi és mtsai, 1977). GABA gátolja a dopaminerg neuron aktivitását. Hogy hatása a dopaminerg végkészüléken vagy a sejt testen (dendriten) vagy mindkettőn van, még nem tisztázott (b). Preszinaptikus hatás: gátolja az ACh felszabadulását (Vizi, Rónai és Knoll, 1975; Vizi és mtsai, 1977), posztzinaptikus hatás: fokozza a Cl permeabilitást, gátolja az ACh hatását az effektor sejten, receptoron (a).

## 8. táblázat

*A dopaminerg és kolinerg transzmisszió összefüggése a striatum és a limbikus rendszer területén.*

Dopaminerg neuron	Dopaminerg transzmisszó	
	fokozott	csökkent
Substantia nigra — n. caudatus	Huntington-chorea	Parkinson-kór
A-10 — limbikus rendszer	psychosis	depresszió (?)
	csökkent	fokozott
	Kolinerg-transzmisszió	

nak az ismérve. Egyébként a Dopamin fokozott felszabadulása a nigrostriatalis dopaminerg rostokban Huntington-choreához, a limbikus rendszerben pedig psychosishoz vezet (8. táblázat).

Valószínűleg ez az oka annak, hogy a Parkinson-kór kezelése során L-dopa (Dopaflex) adására esetenként psychosis lép fel (Goodwin és munkatársai 1971). A szervezetbe bevitt L-Dopa fokozottabb mennyiségben alakul át Dopaminná, de nemcsak a striatum területén, ahol a csökkent dopamin felszabadulást volna hivatott ellensúlyozni, hanem a limbikus rendszerben is, és ez viszont psychosishoz vezet. Antipsychotikus vegyületeink döntő többsége nemkívánatos mellékhatásként Parkinson-syndromát váltanak ki, mivel hatásuk nem szelektív nem csak a limbikus rendszerre korlátozódik. Ezzel ellentétben a Sulpiride, Clozapine (Leponex) és a Thioridazine (Melleril) szelektívebb hatású. Ezekről a vegyületekről kimutatták (Bartholini, 1976), hogy főleg a N. accumbens, azaz a limbikus rendszerben a homovanillinsav koncentrációját (Dopamin metabolitja) emelik. Így ezek a vegyületek a Parkinson-betegségekre pre-diszponált psychotikus betegek kezelésére inkább alkalmasak, kevesebb mellékhatást okoznak.

• A 9. táblázat összefoglalóan mutatja az antipsychotikus vegyületek hatását.

A preszinaptikus gátlásnak két formája van:

1. Az ún. „preszinaptikus kölcsönhatás”. Az egyik végkészülékből származó transzmitter anyag gátolja a közelében levő másik neuronból a transzmitter felszabadulását. Így gátolja például a noradrenerg vagy dopaminerg neuronból felszabaduló noradrenalin, illetőleg dopamin a közelében levő kolinerg neuronból az acetylcholin felszabadulását.

2. Az ún. „negatív feedback” gátlás. Például a noradrenalin vagy az acetylcholin gátolja saját felszabadulását.

A kérdés most már az, hogy a preszinaptikus gátlás két formája közül melyiknek mi a szerepe és jelentősége.

## 9. táblázat

Összefüggés néhány antipsychotikus vegyület homovanillinsav ürítésre kifejtett és a Parkinson syndromát okozó hatása között

	Homovanillinsav emelkedés		Parkinson syndroma
	striatum	limbikus	
	területen		
Fenotiazinek (Hibernal, Tisercin)	+	+	+
Haloperidol	+	+	+
Leponex (Clozapine), Sulpiride, Thioridazine (Melleril)	-	+	- +

+, okoz

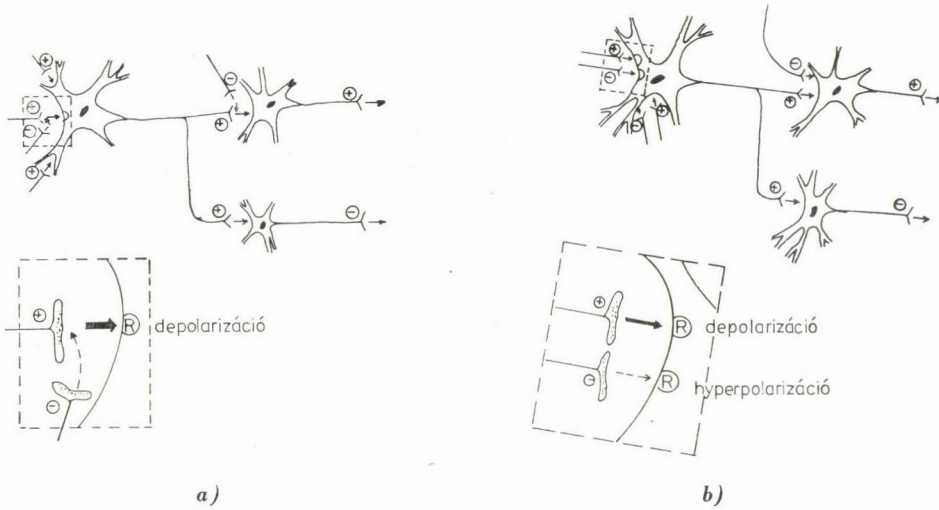
-, nem okoz

- +, elvétve okoz

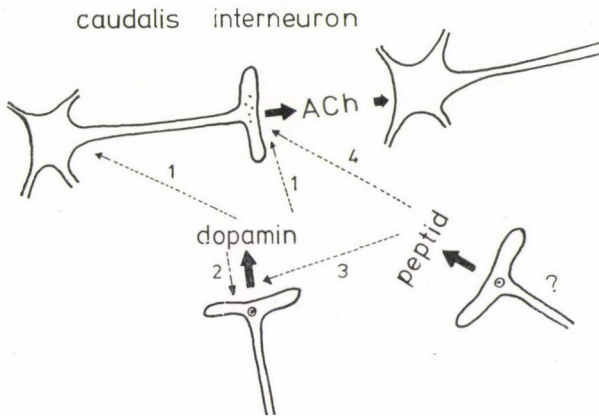
A „negatív feedback” gátlásnak a szerepe a neurokémiai transzmisszió modulálásában valószínűleg aránylag kicsi. Az éppen felszabaduló transzmitter legnagyobb koncentrációban közvetlenül a preszinaptikus végkészüléknél van. Innét diffúzióval terjed és éri el a szinaptikus rés másik oldalát, vagy mint synapse „a distance” szabadon végződik. Öngátló hatását ebben az esetben a felszabadulásnál folyamatosan és könnyen elképzelhetően állandóan kifejti. Finom szabályozást, az idegrendszer plaszticitását ez a forma nem tudja biztosítani. Sokkal nagyobb a farmakológiai, terápiás jelentősége, hiszen az állandó jellegű öngátlás gyógyszerekkel való felfüggesztése az illető neurokémiai transzmisszió „alajáratának” fokozódásához vezethet.

Fiziológiai szempontból nagy jelentőségű a preszinaptikus gátlásnak az a formája, amikor az egyik neuronból felszabaduló átvivő-anyag gátolja a másik neuronból a transzmitter anyag felszabadulását (15 és 16. ábra). Az átvivő anyagok preszinaptikus kölcsönhatása tulajdonképpen lehetővé teszi az idegrendszer működésének finom modulálását. A gátló átvivő anyag hathat a végkészüléken, de gátolhatja a transzmitter felszabadulását úgy, hogy gátolja az axon hillock tájékán az akciós potenciál képződését. A preszinaptikus gátlásnál tehát nem amiatt gátlódik a neurokémiai transzmisszió, mert az effektor sejt érzékenysége csökken le a transzmitter iránt, hanem eleve a felszabaduló transzmitter mennyisége csökken le.

A neurokémiai ingerület-átvitel preszinaptikus szabályozásának egy érdekes új módja a „gátlástalanítás” jelensége (16. ábra): a nucleus caudatus területén  $\beta$ -endorphin vagy a methionin-enkefalin gátolja az ACh-felszabadulást gátló dopamin felszabadulását (Loh és mtsai 1976), ezzel fokozott ACh-felszabadulást okoz (Vizi és mtsai 1977).



15. ábra. Pre (a)- és posztiszinaptikus (b) gátlás sémás ábrázolása a neuron hálózatban. A pre-szinaptikus gátlás biztosítani tudja a neuron hálózat működésének plaszticitását. A neuron inputjait egymástól függetlenül tudja ez a mechanizmus gátolni, a posztiszinaptikus gátlás nem tud különbséget tenni az inputok között.



16. ábra. A gátlás gátlástalanítása. A gátló transzmitter hatását preszinaptikusan egy másik preszinaptikus gátló mechanizmussal fel lehet függeszteni (Vizi, Rónai és Knoll 1977) és a gátló mechanizmus gátlása gátlástalanításához, a gátolt transzmisszió fokozódásához vezet: pl.  $\beta$ -endorphin (gátló transzmitter) gátolta a nigro-striatalis neuronból a dopamin felszabadulását (Loh és mtsai., 1976) és így fokozott ACh-felszabaduláshoz vezet a nucl. caudatus interneuronjaiból (Vizi és mtsai 1977) (3). Dopamin gátolja az ACh (Vizi és mtsai 1975; 1977) (1) és saját felszabadulását (2).  $\beta$ -lipo-tropin 61-91 fragmense, a  $\beta$ -endorphin gátolja az ACh felszabadulását (4).

### *A preszinaptikus gátlás morfológiai bizonyítéka*

Az axo-axonális szinapszis tekinthető a preszinaptikus gátlás morfológiai bizonyítékaként. Azonban ezeknek előfordulása, különösen számbeli mennyiségét illetően jogosan merülhetnek fel kétségek a preszinaptikus modulálás fiziológiai jelentőségét illetően. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy olyan modulatív anyagok, mint a noradrenalin, amelynek elbomlása, inaktivációja a szinaptikus részben, extracellulárisan meglehetősen lassú folyamat felmerül annak a lehetősége, hogy a szabadon végződő szinapszisokból (synapse á distance, Szentágothai és mtsai, 1968; Szentágothai 1968) felszabaduló moduláló anyag diffúzióval jut el egy másik szinapszis végkészülékéhez. A vegetatív idegrendszer (Auerbach-plexus és a szimpatikus noradrenerg idegrendszer kapcsolata) erre nagyon jó példa.

#### IRODALOM

- Allen, S., Glover, A. B., Rand, M. J. és Story, D. F.: Br. J. Pharmacol. **46**, 527 (1972).  
 Anden, N. E., Fuxe, K. és Ungerstedt, U.: Experientia, **23**, 838 (1967).  
 Barbeau: Agressologie, **9**, 195 (1968).  
 Beani, C., Bianchi, C. és Crema, A.: Br. J. Pharmacol. **36**, 1 (1969).  
 Birkmayer, W. és Hornykiewicz, O.: Wien, Klin. Wschr. **73**, 787 (1961).  
 Bourdois, P. S., Mitchell, J. F. és Szerb, J. C.: Br. J. Pharmacol. **42**, 640 (1971).  
 Bowman, W. C. és Hemsworth, B. A.: Brit. J. Pharmacol. **24**, 110 (1965).  
 Bowman, W. C. és Raper, C.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **139**, 141 (1967).  
 Bozler, E.: Am. J. Physiol. **130**, 627 (1940).  
 Burnstock, G., Macbell, G., Satchell, D. és Anne Smithe.: Br. J. Pharmacol. **40**, 668 (1970).  
 Burnstock, G.: Pharmac. Rev. **24**, 509 (1972).  
 Bülbring, E.: J. Physiol., London, **125**, 302 (1954).  
 Carlsson, A.: in: Pre- and postsynaptic receptors (eds. Usdin, E., Bunney, W. E. Jr. Marcel Dekker, New York, 1975).  
 Carlsson, A. és Lindqvist, M.: Acta Pharmacol. Toxicol. **20**, 140 (1973).  
 Christ, D. D. és Nishi, S.: Life Sci. **8**, 1235 (1969).  
 Christ, D. D. és Nishi, S.: J. Physiol. Lond., **213**, 107 (1971).  
 Csillik, B., Kálmán, Gy. és Knyihár, E.: Experientia, **23**, 477 (1967).  
 Dale, H. H., Feldberg, W. és Vogt, M.: J. Physiol. Lond., **86**, 353 (1936).  
 Dawes, P. M., és Vizi, E. S.: Br. J. Pharmacol. **48**, 225 (1973).  
 De Groat, W. C. és Volle, R. L.: J. Pharmacol. exp. Ther., **154**, (1966).  
 Douglas, W. W. és Poisner, A. M.: J. Physiol. Lond., **183**, 249 (1966).  
 Dubey, M. P. és Muscholl, E.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **277**, 12 (1973).  
 Dudar, J. D. és Szerb, J. C.: J. Physiol. **203**, 741 (1969).  
 Dudel, J. és Kuffler, S. W.: J. Physiol. **155**, 543 (1961).  
 Dun, N. és Nishi, S.: J. Physiol. **239**, 155 (1974).  
 Eccles, R. P. M. és Libet, B.: J. Physiol. **157**, 484 (1961).  
 Ehringer, H. és Hornykiewicz, O.: Klin. Wschr. **38**, 1236 (1960).  
 Emmelin, N. és McIntosh, F. C.: J. Physiol. **131**, 477 (1956).  
 Ereno, M. A. és Seidman, B. Q.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **297**, 39 (1977).  
 Ereno, M. A. és Langer, S. Z.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **289**, 179 (1975).  
 Farnebo, L. O. és Hamberger, B.: Br. J. Pharmacol. **43**, 97 (1971).  
 Finkelman, B.: J. Physiol. Lond., **70**, 145 (1930).  
 Fozard, J. R. és Muscholl, E.: Brit. J. Pharmacol. **45**, 616 (1972).  
 Furness, J. B. és Costa, M.: in: Reviews of Physiology, **69**, pp. 1-51. (1974)  
 Fuxe, K., Hamberger, B. és Hökfelt, T.: Brain Res. **8**, 125 (1968).  
 Gillespie, J. S. és Khoyi, M. A.: J. Physiol. **267**, 767 (1977).  
 Hadházy, P. and Szerb, J.: Brain Res. **123**, 311 (1977)  
 Haubrich, D. R., Reid, D. W. Gillette, R. J.: Nature, New Biology, **238**, 88 (1972).



- Hedqvist, P. és Fredholm, B. B.: Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. **293**, 217 (1976).
- Hirst, G. D. S. és Silinsky, E. M.: J. Physiol. **251**, 817 (1975).
- Hirst, G. D. S. és McKirdy, H. C.: Nature, **250**, 430 (1974).
- Illés, D., Somogyi, G., Vizi, E. S. és Knoll, J.: Acta Physiol. Hung. **41**, 368 (1972).
- McIsaac, R. J.: J. Neuropharmacol. **5**, 15 (1966).
- Israël, M., Lesbats, B., Meunier, F. M. és Stinnakre, J.: Proc. R. Soc. B. **193**, 461 (1976).
- Jóó, F., Lever, J. D., Ivens, C., Mottram, B. R. és Presley, R.: J. Anat. **110**, 181 (1971).
- Yoshida, H., Nagai, K., Ohashi, T. és Nakagawa, Y.: Biochem. Biophys. Acta **171**, 178 (1969).
- Kazic, T.: Eur. J. Pharmacol. **16**, 361 (1971).
- Kirpekar, S. M. és Puig, M.: Brit. J. Pharmacol. **43**, 359 (1971).
- Kirpekar, S. M., Prat, J. C., Puig, M. és Wakade, A. R.: J. Physiol. **221**, 601 (1972).
- Knoll, J. és Vizi, E. S.: Pharmacol. **40**, 554 (1970).
- Knoll, J.: Analysis of the pharmacological effects of selective monoamine oxidase inhibitors in Monoamine oxidase and its inhibition CIBA Foundation Symposium **39**, 135–161 (1976).
- Knoll, J. és Vizi, E. S.: Br. J. Pharmacol. **42**, 263 (1971).
- Kosterlitz, H. W., Lynden, R. J. és Watt, A. J.: Br. J. Pharmacol. **39**, 398 (1970).
- Krnjevic, K. és Mitchell, J. F.: J. Physiol. **155**, 246 (1961).
- Kroneberg, G., Oberdorf, A., Hoffmeister, F. és Wirth, W.: Naunyn Schmiedberg's Arch. Pharmacol. **256**, 257 (1967).
- Kuba, K.: J. Physiol. **211**, 551 (1970).
- Kuchii, M., Miyahara, J. T. és Shibata, S.: Br. J. Pharmacol. **49**, 258 (1973).
- Langer, F. Z., Adler, E., Ereno, M. A. és Stefano, J. F. E.: Proc. Int. Union Physiol. Sci. **9**, 335 (1971).
- Langer, S. Z. és Vogt, M.: J. Physiol. **214**, 159 (1971).
- McLennan, H., és York, D. H.: J. Physiol. Lond., **187**, 163 (1966).
- Lindmar, R., Löffelholz, K. és Muscholl, E.: Brit. J. Pharmacol. **32**, 280 (1968).
- Loh, H. H., Brase, D. A., Sampath-Khanna, S., Mar, J. B. és M. Way: Nature, **264**, 567 (1976).
- Löffelholz, K. és Muscholl, E.: Arch. exp. Path. Pharmacol. **265**, 1 (1969).
- Lundberg, A.: Acta physiol. scand. **26**, 252 (1952).
- Marazzi, A. S.: J. Pharmacol. exp. Ther. **65**, 395 (1939).
- McFee, D. A. és Greegard, P.: Science, **178**, 310 (1972).
- McDougal, Mary, D. és West, G. B.: Arch. int. Pharmacol. Ther., **90**, 86 (1952).
- McDougal, M. D. és West, G. B.: Br. J. Pharmacol. Chemother., **9**, 131 (1954).
- McIlwain, H.: Biochem. Soc. Symp. **36**, 69 (1972).
- Mitchell, J. F.: J. Physiol. **165**, 98 (1963).
- Molenaar, P. C., Nikolson, V. J. és Polak, R. L.: Br. J. Pharmacol. **40**, 406 (1971).
- Moritoki, H., Morita, M. és Kanbe, T.: Eu. J. of Pharmacol. **35**, 185 (1976).
- Nishi, S. és North, R. A.: J. Physiol. **231**, 471 (1973).
- Paton, W. D. M. és Vizi, E. S.: Br. J. Pharmacol. **35**, 10 (1969).
- Paton, W. D. M., Vizi, E. S. és Zar, M. A.: J. Physiol. Lond., **215**, 819 (1971).
- Petri, G., Szenohradzsky, J. és Pórszász-Gibisz, K.: Surgery, **70**, 359 (1971).
- Phillis, J. W. és Kostopoulos, G. K.: Life Sciences, **17**, 1085 (1976).
- Polak, R. L.: J. Physiol. **181**, 317 (1965).
- Pull, I. és McIlwain, H.: Biochem. J. **126**, 965 (1972).
- Robinson, J. D.: Biochem. Biophys. Acta, **321**, 662 (1973).
- Rochette, L. és Bralet, I.: J. of Neural Transmission, **37**, 259 (1975).
- Sedvall, G., Fyrö, B., Nybäck, H., Wiesel, F. A. és Wode-Helgödt, B.: J. Physiat. Res. **11**, 75 (1974).
- Somogyi, G. T. és Szerb, J. C.: J. Neurochem. **19**, 2667 (1972).
- Starke, K.: Naturwissenschaften **58**, 420 (1971).
- Starke, K.: Arch. Pharmacol. **274**, 18 (1972).
- Starke, K.: Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharm. **279**, 53 (1972b).
- Stjärne, L., és Brundin, J.: Acta Physiol. Scand., **94**, 139 (1975).
- Szentágothai, J.: Synaptic structure and the concept of presynaptic inhibition in: Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms. (eds) Euler, C. von, Skoglund, S. and Söderberg, U. Oxford, Pergamon Press (1968).
- Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B. és Halász, B.: Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary. Akadémiai Kiadó, (1968).
- Szerb, J. C.: Can. J. Physiol. Pharmacol. **42**, 303 (1964).
- Szerb, J. C., Malik, H. és Hunter, E. G.: Can. J. Physiol. Pharmacol. **48**, 780 (1970).
- Szerb, J. C. és Somogyi, G. T.: Nature, New Biology, **241**, 121 (1973).
- Taube, H. D., Borowski, E., Endo, T. és Starke, K.: Eur. J. Pharmacol. **38**, 377 (1976).

- Trabucchi, M., Cheney, D., Racagni, G. és Costa, E.:* Nature, **249**, 664 (1975).
- Vanhoutte, P. M.:* Inhibition by acetylcholine of adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle in: Physiology of Smooth Muscle (Ed E. Bülbring és M. F. Suba) Raven Press, New York (1976).
- Vizi, E. S.:* Arch. exp. Path. Pharmacol. **259**, 199 (1968).
- Vizi, E. S. és Knoll, J.:* J. Pharm; Pharmacol. **23**, 918 (1971).
- Vizi, E. S., Somogyi, G., Fürst, S. és Knoll, J.:* Acta Physiol. Hung. **39**, 262 (1971).
- Vizi, E. S.:* J. Physiol. Lond., **226**, 95 (1972).
- Vizi, E. S., Illés, P., Rónai, A. és Knoll, J.:* Neuropharmacology, **11**, 521 (1972).
- Vizi, E. S. és Knoll, J.:* Posebna izdanja, **18**, 131 (1972).
- Vizi, E. S., Somogyi, G. T., Hadházy, P. és Knoll, J.:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **280**, 79 (1973).
- Vizi, E. S.:* Br. J. Pharmacol. **47**, 765 (1973).
- Vizi, E. S., Rónai, A. Z. és Knoll, J.:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **284**, 86 (1974).
- Vizi, E. S., és Knoll, J.:* Neuroscience, **2**, 35 (1976).
- Vizi, E. S.:* J. Physiol. **261**, 261 (1977).
- Vizi, E. S., Rónai, A., Hársing, L. G. jr. és Knoll, J.:* Pol. J. Pharmac. Pharm. **29**, 201 (1977).
- Vizi, E. S., Hársing, L. G. jr. és Knoll, J.:* Neuroscience **2**, 953 (1977).
- Vizi, E. S., Rónai, A., Hársing, L. G. jr. és Knoll, J.:* in: Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology ed. by J. Jenden, Plenum, New York. pp 1977.
- Vogt, M.:* Br. J. Pharmacol. **37**, 325 (1969).
- Westfall, T., Besson, M. J., Giorgiueff, M. F. és L. Glowinski:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **292**, 279 (1976).
- White, T. D.:* Nature, **267**, 67 (1977).
- Whittaker, V. P., Dowdall, M. J. és Boyne, A. F.:* Biochem. Soc. symp. **36**, 49 (1972).