

Andrzej Bidziński¹, Bogusław Habrat², Anna Tonderska¹
¹Zakład Biochemii i ²Zespół Profilaktyki i Lecznictwa Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

OBWODOWE WSKAŹNIKI AKTYWNOŚCI UKŁADÓW CHOLINERGICZNEGO I NORADRENERGICZNEGO W TYPIE 1 I TYPIE 2 ALKOHOLIZMU WG CLONINGERA

WSTĘP

Wstępne wyniki wykonanych przez nas uprzednio badań [5] wydawały się wskazywać na występowanie różnic w aktywności monoaminoooksydazy (MAO) i beta-hydroksylazy dopaminy (DBH) pomiędzy osobami zdrowymi i uzależnionymi od alkoholu, jak również pomiędzy typem 1 i typem 2 alkoholizmu wg Cloningera. Interpretacje tych wyników, jak również wyników dotyczących kinetyki transportu choliny w krwinkach i aktywności osoczowej pseudocholesterazy, utrudniały dwie okoliczności. Niska liczebność podgrupy z typem 1 uzależnienia i nadreprezentacja mężczyzn w badanej grupie, oraz okoliczność, że krew do badań pobierano od osób znajdujących się w różnych stadiach zespołu abstynencyjnego. Celem niniejszej pracy było więc:

1. Stwierdzenie czy badane przez nas parametry podlegają istotnym zmianom po zakończeniu procesu detoksykacji.
2. Potwierdzenie obserwowanych uprzednio różnic na powiększonym materiale klinicznym.

OSOBY BADANE

Badaniami objęto 33 osoby w wieku od 27 do 68 lat - średnia 40,7. Średni (\pm SD) czas detoksykacji w Oddziale Leczenia Alkoholowych Zespołów Abstynencyjnych wyniósł $6,9 \pm 2,4$ dni. W grupie było 10 kobiet - wiek $42,4 \pm 10,3$ lat i 23 mężczyzn -

wiek $40,0 \pm 10,9$ lat. Średni czas detoksykacji wynosił dla kobiet $7,0 \pm 3,2$ dni a dla mężczyzn $6,8 \pm 2,0$ dni.

Na podstawie kryteriów klinicznych u 13 osób (8 kobiet, 5 mężczyzn) rozpoznano alkoholizm typu 1, a u pozostałych 20 (5 kobiet, 15 mężczyzn) alkoholizm typu 2 wg Cloningera [9, 12]

Z uwzględnieniem chorych zbadanych uprzednio, łączna liczba osób, u których wykonano badania w pierwszych dwóch dniach pobytu w oddziale wzrosła do 66. Dane odnośnie płci i wieku badanych w poszczególnych grupach zawarte są w tabeli 1.

TABELA 1

Płeć i wiek wszystkich osób uzależnionych, u których wykonano badania w pierwszej lub drugiej dobie pobytu w oddziale

Grupa	n	Wiek (średnia \pm SD)				Razem
		Kobiety	n	Mężczyźni	n	
U-Alc	20	41,9 \pm 9,45	46	39,7 \pm 9,9	66	40,4 \pm 9,7
Typ 1	14	42,2 \pm 9,7	7	43,8 \pm 9,8	21	42,7 \pm 9,5
Typ 2	6	41,3 \pm 9,7	39	38,9 \pm 9,9	45	39,3 \pm 9,7

Legenda:

U-Alc = Uzależnieni od alkoholu

Typ 1 = Alkoholizm typu 1 wg Cloningera

Typ 2 = Alkoholizm typu 2 wg Cloningera

METODY

Krew do badań pobierano pomiędzy godziną 8 a 9 rano w pierwszej lub drugiej dobie pobytu w oddziale i w dniu wypisu - po detoksykacji. Ze względów technicznych wykonanie wszystkich oznaczeń u wszystkich chorych nie było możliwe dlatego też liczebności grup dla poszczególnych parametrów mogą się różnić.

Wykonywano oznaczenia kinetyki krwinkowego transportu choliny, aktywności pseudocholesterazy (ChE) w osoczu, aktywności monoaminooksydazy (MAO) w płytkach krwi i aktywności beta-hydroksylazy dopaminy (DBH) w osoczu.

Parametry kinetyczne transportu choliny w erytrocytach wyznaczano radioizotopową metodą Martina [14] z modyfikacjami opisanymi uprzednio [4]. Stałą powinowactwa (K_m) wyrażano w μ molach/L a szybkość maksymalną (V_{max}) w μ molach/L wody komórkowej/min. Aktywność MAO w płytkach oznaczano metodą Bonda i Cundalla [6] z zastosowaniem ^{14}C -tyraminy jako substratu; aktywność enzymu wyrażano w nmolach utlenionej tyraminy na mg białka płytek w czasie 30 minut. Aktywność DBH w osoczu oznaczano metodą Nagatsu i Udenfrienda [15], aktywność enzymu wyrażano w μ mo-

lach oktopaminy wytworzonej na minutę w przeliczeniu na litr osocza. Ze stosunku aktywności MAO do aktywności DBH wyznaczano współczynnik MAO/DBH, traktowany jako przybliżoną miarę równowagi pomiędzy kataboliczną i anaboliczną aktywnością układu noradrenergicznego [18]. Aktywność pseudocholinesterazy oznaczano spektrofotometrycznie wg. Ellmana i wsp. [10], aktywność enzymu wyrażano w $\mu\text{molach}/\text{min}/\text{L}$ osocza.

WYNIKI

Zmiany wartości badanych parametrów po detoksykacji dla całej grupy osób badanych zestawione są w tabeli 2. Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany \pm SEM.

TABELA 2

Średnia (\pm SEM) zmiana wartości badanych parametrów po detoksykacji

parametr	n	cała grupa	n	kobiety	n	mężczyźni
Δ Km	27	-0,99 \pm 0,92	9	-0,18 \pm 1,90	18	-1,40 \pm 1,04
Δ Vm	27	0,00 \pm 0,04	9	-0,03 \pm 0,09	18	-0,01 \pm 0,04
Δ ChE	30	-0,66 \pm 0,25*	9	-0,76 \pm 0,25°	21	-0,62 \pm 0,35
Δ MAO	27	+2,12 \pm 1,15	7	+2,84 \pm 1,64	20	+1,86 \pm 1,45
Δ DBH	32	-0,27 \pm 0,57	9	-0,24 \pm 0,66	23	-0,28 \pm 0,76
Δ MAO/DBH	27	+0,13 \pm 0,09	7	+0,16 \pm 0,11	20	+0,12 \pm 0,11

*p<0,01; °p<0,02

Legenda:

Km = Powinowactwo do substratu krwinkowego transportu choliny

Vm = Szybkość maksymalna krwinkowego transportu choliny

ChE = Aktywność pseudocholinesterazy osoczowej

MAO = Aktywność monoaminooksydazy płytkowej

DBH = Aktywność b-hydroksylazy dopaminy w osoczu

MAO/DBH = Stosunek aktywności MAO do aktywności DBH.

Znamienność spadku ChE u mężczyzn p=0,091

Znamienność wzrostu MAO w całej grupie p=0,076

Jedyną istotną zmianą jaką zaobserwowano był spadek aktywności ChE - statystycznie znamieny u kobiet i w całej grupie, a bliski statystycznej znamienności u mężczyzn.

Te same zmiany w zależności od typu alkoholizmu wg Cloningera zestawiono w tabeli 3.

W tym ujęciu, żadna z obserwowanych zmian nie osiąga znamienności statystycznej chociaż bliski jej osiągnięcia jest spadek aktywności ChE u osób z alkoholizmem typu 2.

TABELA 3

Średnia (\pm SEM) zmiana wartości badanych parametrów po detoksykacji w zależności od typu alkoholizmu wg Cloningera.

Parametr	n	Typ 1	n	Typ 2
Δ Km	8	-1,83 \pm 1,39	19	-0,64 \pm 1,19
Δ Vm	8	-0,06 \pm 0,05	19	+0,03 \pm 0,05
Δ ChE	10	-0,65 \pm 0,38	20	-0,66 \pm 0,33
Δ MAO	10	+1,96 \pm 2,16	17	+2,21 \pm 1,36
Δ DBH	10	+0,99 \pm 0,98	22	-0,84 \pm 0,68
Δ MAO/DBH	10	+0,14 \pm 0,20	17	+0,12 \pm 0,08

Legenda:

Typ 1 - alkoholizm typu 1 wg Cloningera; Typ 2 - alkoholizm typu 2 wg Cloningera reszta jak w Tabeli 2

Znamienność spadku ChE - dla Typu 1 $p=0,121$; dla Typu 2 $p=0,062$

TABELA 4

Wartości badanych parametrów krwinkowego transportu choliny i aktywności ChE u osób zdrowych i w całej przebadanej grupie osób uzależnionych

Grupa	n	Km \pm SEM	n	Vm \pm SEM	n	ChE \pm SEM
ZDROWI						
Kobiety	14	8,60 \pm 0,35	14	0,39 \pm 0,03	14	5,48 \pm 0,39*
Mężczyźni	21	8,68 \pm 0,37	21	0,36 \pm 0,03	20	6,66 \pm 0,26*
Razem	35	8,65 \pm 0,26	35	0,37 \pm 0,02	-	-
U-Alc						
Kobiety	20	9,42 \pm 0,91	20	0,42 \pm 0,03	18	6,38 \pm 0,44
Mężczyźni	46	9,95 \pm 0,62	46	0,36 \pm 0,03	44	6,74 \pm 0,32
Razem	66	9,79 \pm 0,51	66	0,38 \pm 0,03	-	-
Typ 1						
Kobiety	14	9,74 \pm 1,21	14	0,42 \pm 0,09	12	6,18 \pm 0,55
Mężczyźni	7	8,92 \pm 1,34	7	0,38 \pm 0,08	7	6,04 \pm 0,64
Razem	21	9,47 \pm 0,91	21	0,41 \pm 0,06	19	6,13 \pm 0,40
Typ 2						
Kobiety	6	8,65 \pm 1,21	6	0,42 \pm 0,07	6	6,78 \pm 0,77
Mężczyźni	39	10,13 \pm 0,70	39	0,36 \pm 0,03	37	6,87 \pm 0,36
Razem	45	9,93 \pm 0,63	45	0,36 \pm 0,03	-	-

* $p<0,02$

Legenda - jak w Tabeli 1 i 2

TABELA 5

Aktywność MAO, DBH i współczynnik MAO/DBH u osób zdrowych oraz w całej przebadanej grupie osób uzależnionych

Grupa	n	MAO±SEM	n	DBH±SEM	n	MAO/DBH±SEM
ZDROWI						
Kobiety	23	23,42±1,51 ^{abcd}	30	28,67±3,62 ^{fg}	19	1,63±0,45
Mężczyźni	26	16,34±1,09 ^{ac}	29	19,51±2,83	20	1,40±0,31
Razem	-	-	59	24,17±2,36 ^{hi}	39	1,52±0,27 ^k
U-Alc						
Kobiety	15	13,29±2,26 ^b	20	17,63±2,80 ^f	15	2,41±0,94
Mężczyźni	43	13,60±0,92	45	16,09±1,13	42	1,77±0,52
Razem	-	-	65	16,56±1,15 ^h	57	1,94±0,45
Typ I						
Kobiety	12	13,94±2,80 ^c	14	14,54±2,96 ^g	12	2,86±1,15
Mężczyźni	7	17,14±2,51	8	12,88±3,31	7	3,34±1,94
Razem	-	-	22	14,12±2,22 ⁱ	19	3,04±0,99 ^k
Typ II						
Kobiety	3	10,69±1,30 ^d	6	24,85±5,58	3	0,59±0,20
Mężczyźni	36	12,91±0,96 ^e	37	16,68±1,18	35	1,46±0,49
Razem	-	-	43	17,81±1,31 ^j	38	1,39±0,45

Legenda - jak w poprzednich Tabelach

^{a-a}p<0,001; ^{b-b}p<0,003; ^{c-c}p<0,007; ^{d-d}p<0,01; ^{e-e}p<0,03

^{f-f}p<0,04; ^{g-g}p<0,02; ^{h-h}p<0,02; ⁱ⁻ⁱp<0,004; ^{j-j}p<0,04

^{k-k}p<0,05

Brak znamienności zmian badanych parametrów usprawiedliwia, naszym zdaniem, łączne rozpatrzenie wyników u wszystkich osób, u których dokonaliśmy oznaczeń w pierwszych dwóch dniach pobytu w oddziale. Zestawienie wyników dotyczących wskaźników układu cholinergicznego zawiera tabela 4. Ze względu na znamienne różnicę aktywności ChE pomiędzy zdrowymi kobietami i mężczyznami wyników związanych z tym parametrem nie rozpatrywaliśmy łącznie dla mężczyzn i kobiet.

Jak wynika z tabeli 4 żaden z rozpatrywanych parametrów układu cholinergicznego nie różnicuje osób zdrowych od uzależnionych, ani też poszczególnych typów alkoholizmu.

Dane dotyczące aktywności MAO, DBH i współczynnika MAO/DBH zestawione są w tabeli 5. Aktywność MAO analizowana jest wyłącznie osobno w odniesieniu do mężczyzn i kobiet, ze względu na znamienne różnicę tej aktywności pomiędzy płciami w grupie osób zdrowych. Ostrożnie należy traktować również łączną analizę aktywności DBH u mężczyzn i kobiet ponieważ w grupie osób zdrowych różnica tej aktywności pomiędzy płciami bliska jest znamienności statystycznej ($p < 0.06$).

Z danych zawartych w tabeli 5 wynika, że:

1. Aktywność MAO jest obniżona w porównaniu do grupy kontrolnej u kobiet uzależnionych ogółem. Dotyczy to zarówno kobiet z 1 jak i 2 typem alkoholizmu, aczkolwiek w tym ostatnim przypadku znikoma liczebność grupy nakazuje dużą ostrożność interpretacji wyniku.

2. W porównaniu z grupą zdrowych, aktywność MAO u mężczyzn obniżona jest znamienne tylko w grupie alkoholizmu typu 2.

3. Aktywność DBH obniżona jest w porównaniu z osobami zdrowymi w całej grupie osób uzależnionych, przy czym źródłem tej różnicy są głównie kobiety, a w pierwszym rzędzie kobiety z 1 typem alkoholizmu.

4. Stosunek aktywności MAO/DBH jest istotnie podwyższony w grupie osób z 1 typem alkoholizmu od alkoholu w porównaniu z grupą osób zdrowych.

DYSKUSJA

Z przedstawionych powyżej danych wynika przede wszystkim to, że badane przez nas parametry (za wyjątkiem aktywności pseudocholesterazy osoczowej) nie ulegają istotnym zmianom w trakcie ustępowania zespołu abstynencyjnego. Niemniej wyraźny, choć statystycznie nieznamienny, trend wzrostowy aktywności MAO - zgodny z obserwacjami Anthenellego i wsp. [1] - sugeruje konieczność ścisłego określania w jakim stanie klinicznym znajdowały się badane osoby w chwili pobierania krwi.

Statystycznie znamienny spadek aktywności ChE po detoksykacji był dla nas pewnym zaskoczeniem i nie chcielibyśmy w tym momencie spekulować na temat jego ewentualnych przyczyn, przed szczegółowym przeanalizowaniem sposobów leczenia zastosowanych w poszczególnych przypadkach - tym bardziej, że analiza wyników w całej przebadanej przez nas dotąd grupie wykazała, iż żaden z mierzonych przez nas parametrów związanych z układem cholinergicznym nie różnicuje uzależnionych od zdrowych ani obu typów alkoholizmu między sobą.

Otrzymane przez nas wyniki dotyczące aktywności płytkowej MAO u mężczyzn zgodne są z poglądem, że obniżenie aktywności MAO dotyczy przede wszystkim mężczyzn z alkoholizmem typu 2 [1, 21]. Jeżeli chodzi jednak o kobiety, to w naszej grupie właśnie kobiety z 1 typem alkoholizmu mają w bardzo istotny sposób obniżoną aktywność MAO w porównaniu z kobietami zdrowymi (pomińmy tu kobiety z alkoholizmem typu 2 ze względu na znikomą liczebność tej grupy, chociaż i one wydają się mieć obniżoną aktywność MAO). Uważniejsza lektura piśmiennictwa nasuwa tu jednak pewne wątpliwości, głównie co do punktu odniesienia. Otóż publikowane dane nie są zgodne co do występowania i rozmiaru różnic w aktywno-

ści MAO pomiędzy zdrowymi mężczyznami i kobietami. Według jednych, różnice takie w ogóle nie mają miejsca [11, 17], inni wskazują na znamienne wyższy poziom aktywności MAO u kobiet [19, 16]. Co więcej, wg autorów stwierdzających taką różnicę, wynosi ona ok. 16 - 17%, tymczasem w naszej grupie kontrolnej sięga 30%. Obniżoną aktywność MAO stwierdza się także w innego rodzaju uzależnieniach - np. od kokainy, a także u palaczy papierosów [1, 3, 11]. Opisano też to zjawisko u osób o nie kontrolowanej skłonności do hazardu [8], osobników skłonnych do zachowań antyspołecznych [20] i ogólnie biorąc u ludzi określanym angielskim terminem „sensation seekers”, czyli osób o dużym zapotrzebowaniu na stymulację - poszukiwaczy mocnych wrażeń [7]. Trudno wykluczyć, że w naszej grupie zdrowych mężczyzn znalazło się zbyt wielu tych ostatnich, chociaż, być może, nie było ich wcale w badanej grupie zdrowych kobiet. Te same zastrzeżenia można mieć do grup kontrolnych w badaniach przeprowadzanych w innych ośrodkach. Zatem różnicowanie pomiędzy alkoholizmem typu 1 i 2 wyłącznie na podstawie stopnia obniżenia aktywności MAO w stosunku do osób zdrowych (szczególnie przy łącznym rozpatrywaniu kobiet i mężczyzn), jak również na podstawie różnic w aktywności MAO pomiędzy typem 1 i 2, może być wysoce zawodne. W tym kontekście, ciekawe wydają się być nasze wyniki dotyczące aktywności DBH i wzajemnego stosunku aktywności MAO i DBH w badanych grupach. Nie stwierdzono wprawdzie dotąd różnic w aktywności DBH pomiędzy ludźmi zdrowymi a uzależnionymi od alkoholu [2, 13], ale badania te prowadzono wyłącznie u mężczyzn. W naszej grupie uzależnieni mężczyźni również nie różnią się aktywnością DBH od mężczyzn zdrowych - chociaż w grupie z uzależnieniem typu 1 można dopatrzeć się trendu zniżkowego. Natomiast kobiety z alkoholizmem typu 1 mają wyraźnie obniżoną aktywność tego enzymu. Łącznie, zmiany aktywności MAO i DBH w grupie alkoholizmu typu 1 (u kobiet obniżenie aktywności MAO przy jednoczesnym wyraźnym obniżeniu aktywności DBH; a u mężczyzn brak wyraźnego spadku MAO przy nieistotnym statystycznie obniżeniu aktywności DBH) skutkują wyraźnym wzrostem współczynnika MAO/DBH w całej, rozpatrywanej niezależnie od płci grupie. Niewątpliwą zaletą współczynnika MAO/DBH jest brak różnic pomiędzy płciami dla tego parametru, wadą natomiast bardzo znaczny rozrzut.

Jest rzeczą interesującą, czy korelacja tego współczynnika z wynikami Trójwymiarowego Kwestionariusza Osobowości (TPQ) okaże się bardziej zachęcająca niż uzyskane dotychczas wyniki dotyczące wyłącznie pomiaru aktywności MAO. Temu zagadnieniu zamierzamy poświęcić następny etap badań.

Andrzej Bidziński, Bogusław Habrat, Anna Tonderska

Peripheral indices of the cholinergic and noradrenergic systems in type 1 and type 2 alcoholism

Summary

Measurements of platelet monoamine oxidase (MAO), serum dopamine hydroxylase (DBH), pseudocholineesterase (ChE), and of kinetic parameters of

erythrocyte choline transport were made in 33 alcoholics before and after the treatment of the withdrawal syndrome symptoms. It was found that, with the exception of ChE activity which decreased significantly, the remaining measures did not significantly change as the result of the treatment, lasting on the average 7 days. Analysis of the data collected from 66 persons upon admission for the hospital treatment revealed that measurements linked to the activity of the cholinergic system (ChE) and kinetic parameters of the erythrocyte choline transport) did not differentiate alcoholics from healthy controls or the type 1 from the type 2 alcoholics. MAO activity was significantly lowered in alcohol dependent persons - primarily in type 2 male and type 1 female alcoholics. DBH activity was significantly lowered only in women with type 1 useful in differentiating between Cloninger's type 1 and type 2 alcoholism - particularly when regarding a whole group of patients, irrespective of sex.

Key words: alcoholism\Cloninger's typology\monoamine oxidase\dopamine beta-hydroxylase

PIŚMIENNICTWO

1. Anthenelli R.M., Smith T.L., Craig C.E., Tabakoff B., Schuckit M.A.: *Platelet monoamine oxidase activity levels in subgroups of alcoholics: Diagnostic, temporal, and clinical correlates*. Biol. Psychiat., 1995, 38, 361-368.
2. Bagdy G., Arato M.: *Serum dopamine-beta-hydroxylase activity and alcohol withdrawal symptoms*. Drug Alc. Depend., 1987, 19, 45-50.
3. Berlin I., Said S., Spreux-Varoquaux O., Olivares R., Launay J-M., Puech A.J.: *Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers*. Biol. Psychiat., 1995, 38, 756-761.
4. Bidziński A.: *The effect of some antidepressants and neuroleptics on choline uptake in human erythrocytes*. New Trends Exptl. Clin. Psychiatr., 1988, 4, 111-119
5. Bidziński A., Habrat B., Hauptmann M., Rode A.: *Aktywność enzymów metabolizujących aminy biogenne w 1 i 2 typie alkoholizmu wg Cloningera*. Post. Psychiat. Neurol., 1992, 1, 165-168.
6. Bond P.A., Cundall R.A.: *Properties of monoamine oxidase in human blood platelets, plasma lymphocytes and granulocytes*. Clin. Chim. Acta, 1977, 80, 317-326.
7. Bongiani P.: *Platelet MAO activity and personality: An overview*. New Trends Exptl. Clin. Psychiat., 1991, 7, 17-28
8. Carrasco J.L., Saiz-Ruiz J., Hollander E., Cesar J., Lopez-Ibor J.J. Jr.: *Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling*. Acta Psychiatr. Scand., 1994, 90, 427-431.
9. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science, 1987, 236, 410-416
10. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M.: *A new rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity*. Biochem. Pharmacol., 1961, 7, 88-95.
11. Faraj B.A., Davis D.C., Camp V.M., Mooney III, A.J., Holloway T., Barika G.: *Platelet monoamine oxidase activity in alcoholics, alcoholics with drug dependence, and cocaine addicts*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 1114-1120.
12. Habrat B.: *Klasyfikacja alkoholizmu wg Cloningera*. Post. Psychiat. Neurol., 1992, 1, 155-162.

Obwodowe wskaźniki aktywności układów cholinergicznego i noradrenergicznego...

13. Lykouras E., Moussas G., Markianos M.: *Platelet monoamine oxidase and plasma dopamine-beta-hydroxylase activities in non-abstinent chronic alcoholics. Relation to clinical parameters.* Drug Alc. Depend., 1987, 19, 363-368.
14. Martin K.: *Concentrative accumulation of choline by human erythrocyte.* J. Gen. Physiol., 1968, 51, 497-516.
15. Nagatsu T., Udenfriend S.: *Photometric assay of dopamine hydroxylase activity in human blood.* Clin. Chem., 1972, 18, 980-983.
16. Pandey G.N., Fawcett J., Gibbons R., Clark D.C., Davis J.M.: *Platelet monoamine oxidase in alcoholism.* Biol. Psychiat., 1988, 24, 15-24.
17. Parsian A., Suarez B.K., Tabakoff B., Hoffman P., Ovchinnikova L., Fisher L.: *Monoamine oxidases and alcoholism.1. Studies in unrelated alcoholics and normal controls.* Am. J. Med. Gen. 1995, 60, 409-416.
18. Pużyński S., Hauptmann M., Rode A., Kalinowski A., Bidzińska E., Beręsewicz M., Bidziński A.: *Wskaźnik MAO/DBH we krwi a wyniki leczenia depresji typu endogennego.* Psychiat. Pol., 1990, 24, 202-209.
19. Rose R.M., Castellani S., Boeringa J.A., Malek-Ahmadi P., Lankford D.A., Bessman J.D., Fritz R.R., Denney C.B., Abell C.W.: *Platelet MAO concentration and molecular activity: II. Comparison of normal and schizophrenic populations.* Psychiat. Res., 1985, 17, 141-151.
20. Sher K.J., Bylund D.B., Walitzer K.S., Hartmann J., Ray-Prenger C.: *Platelet monoamine oxidase activity: Personality, substance use, and the stress-responce-dampening effect of alcohol.* Exp. Clin. Psychopharmacol., 1994, 2, 53-81.
21. von Knorring A.L., Hallman J., von Knorring L., Oreland L.: *Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism.* Alcohol & Alcoholism, 1991, 26, 409-416.