

MONOAMINERG AKTIVITÁS HATÁSA A VIZUÁLIS KIVÁLTOTT POTENCIÁLRA

Magos Tibor

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS

Állatkísérletek bizonyítják, hogy az elsődleges vizuális kéreg piramis sejtjei markáns noradrenerg hatás alatt állnak. E rendszer neurotranszmittere, a noradrenalin intenzív gátló-hiperpolarizáló hatást gyakorol ezekre a sejtekre. Mivel a piramis sejtek fontos szerepet játszanak a skalon mérhető vizuális kiváltott válaszok keletkezésében, korreláció feltételezhető a centrális monoaminerg aktivitás és a vizuális kiváltott válaszok interperszonális különbségei között. Kísérletemben ezt a feltevést vizsgáltam 31 önkéntes egészséges kísérleti személy részvételével. Mivel a vizuális kéreg piramis sejtjeit kontraszt érzékenység és orientáció specifitás jellemzi, sakktábla mintázatot használtam ingerként, melyet négy fényintenzitással exponáltam. A vizuális kiváltott válaszok relatív amplitúdójának nagyságát (CI-CII, CII-CIII) és a csúcsok látenciáját (L1, L2, L3) használtam fel statisztikai analízisben. A noradrenerg rendszer aktivitásának jellemzésére a vérmintából meghatározott thrombocyta monoamino-oxidáz és dopamin- -hidroxiláz aktivitást használtam. Ugyancsak meghatároztuk a plazma kortizolt is, melyet a vegetatív aktivitás markerének tekintenek.

Szignifikáns negatív korrelációt találtam a MAO aktivitás és VEP amplitúdók között, illetve a kortizol szint és az L1 látencia között; a DBH aktivitás és az L1 pedig szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott.

Eredményeim a MAO aktivitás és a vizuális kéreg bioelektromos tulajdonságainak összefüggésén túl azt is bizonyítják, hogy a VEP nagysága noninvaszív eszközként használható a centrális monoaminerg aktivitás jellemzésére.

KULCSSZAVAK: monoaminerg aktivitás, noradrenerg aktivitás, MAO, DBH, vizuális kiváltott potenciál, kortizol

MONOAMINERGIC ACTIVITY ACTS ON THE VISUAL EVOKED POTENTIALS

Animal experiments show that pyramidal cells obtain strong noradrenergic innervation in the primary visual cortex. Its neurotransmitter, nor-epinephrine, has strong inhibitory-hyperpolarizing effect on these cells. Because pyramidal cells are known to be the main generator of cortical bioelectrical activity, we supposed correlation between monoaminergic activity and evoked potential.

In the present study this hypothesis was tested using 31 healthy volunteers. As pyramidal cells possess contrast and orientation specificity in the visual cortex, a checkerboard pattern was used for stimulation, at four light intensities. For statistical analysis, the relative peak amplitudes (CI-CII, CII-CIII) and peak latencies (L1, L2, L3) of VEP components were used. To characterise noradrenergic activity, platelet monoamine oxidase and plasma dopamine- -hydroxylase were determined from blood samples. We also measured the plasma cortisol level, which is also a good marker of vegetative activity.

We found a significant negative correlation between MAO activity and the amplitude of VEP; a strong negative correlation between CS level and L1 latency, and a significant positive correlation between DBH level and L1 latency.

Our results prove not only the close correlation between the MAO activity and the bioelectrical characteristics of the visual cortex, but also suggest that VEP could be a good noninvasive tool for the characterisation of central monoaminergic activity.

KEYWORDS: monoaminergic activity, noradrenergic activity, MAO, DBH, visual evoked potential, cortisol

A nagy pszichiátriai kórképek etiológiájában vulnerabilitási faktorként szerepel a monoaminerg rendszerek rendellenes működése. Gyógyszeres

kezelésük is e rendszerek transzmitter forgalmának manipulálásán alapul. Az elmúlt 30 év során jelentős ismeretanyag gyűlt össze a monoaminerg

rendszerek anatómiai felépítéséről, neurotranszmitterek posztszinaptikus hatásáról és transzmitter forgalmuk biokémiai jellegzetességeiről.

E rendszerek legfontosabb anatómiai jellemzője, hogy a) egy vagy néhány kisméretű magcsoportból indulnak ki; b) fel- és leszálló rostjaik kiterjedt arborizációt mutatva jutnak el az agy minden jelentős corticalis és subcorticalis struktúrájához; c) terminális rostjaik domináns ingerületátviteli formája pedig a nonszinaptikus ingerületátvitel (kb. 95%), mely a végrostok teljes hosszában gyöngyfüzérszerűen elhelyezkedő varicositásokon keresztül történik (Foote és Morrison, 1987a; 1987b; Moore és Bloom, 1979; Ungerstedt, 1971). Az extracelluláris térbe jutó transzmitter diffúzió útján éri el a sokszor távoli célsejteket. Bár ez az ingerületátviteli forma lassúbb, mint a szinaptikus megfelelője, előnye, hogy jelentősen növeli a monoaminerg rendszerek fizikailag adott hatósugarát (Parent és mtsai 1981, Taylor és Stone 1981; Bunin és Wightman, 1999; Vizi és Lábos, 1991; Vizi 2000).

Ezek az anatómiai adottságok alapozzák meg az általános moduláló hatás fizikai feltételeit. Mivel a rendszerek transzmitter forgalmának bonyolításában két olyan enzim is központi szerepet játszik (dopamin- -hidroxiláz v. DBH; monoamino-oxidáz v. MAO), melyek aktivitásának kb. 70-80% genetikusan determinált, érthető az a feltevés, hogy a monoaminerg rendszerek hatására nagy stabilitású interperszonális különbségek alakulhatnak ki az agy működésében (Weinshilboum és mtsai, 1975; Elston és mtsai, 1979; Craig és mtsai, 1988; Porter és mtsai, 1992; Wei és mtsai, 1997; Wyatt, és mtsai. 1975; Pedersen és mtsai, 1993; Zuh és mtsai, 1992; Sabol és mtsai, 1998; Shih és mtsai, 1999; Wong és mtsai, 2001).

Intakt, egészséges emberi agyban a centrális monoaminerg aktivitás meghatározása komoly nehézséget jelent, mivel ott közvetlen fiziológiai és biokémiai mérések etikai megfontolások miatt nem hajthatók végre. Noha újabban PET (pozitron emissziós tomográfia) és radioaktív izotóppal jelzett anyagok segítségével ez a probléma megkerülhető (Shinotoh és mtsai, 1987; Fowler és mtsai, 1987; Arnett és mtsai, 1987), az eljárás bonyolultsága és magas ára miatt annak tömeges alkalmazása nem lehetséges. A monoaminerg neurotranszmitterek posztszinaptikus elektrofiziológiai hatásával kapcsolatos ismereteink azonban arra utalnak, hogy olcsó, noninvazív méréssel is kielégítő képet kaphatunk a centrális monoaminerg rendszerek fiziológiai állapotáról.

MONOAMINERG NEUROTRANZMITTEREK ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSA

Gátló-hiperpolarizáló hatás: a noradrenalin, serotonin és dopamin posztszinaptikus hatását már a korai vizsgálatok is gátló-hiperpolarizáló hatásként említik. Közülük a noradrenalin elektrofiziológia hatása a legmarkánsabb. Az extracelluláris single-unit mérések azt mutatják, hogy a noradrenalin iontoforetikus adásával, a locus coeruleus (LC) ingerlésével vagy az adrenerg receptorok működését serkentő (agonista) szerek alkalmazásával megemelt centrális transzmitter szint egyrészt csökkenti a Purkinje- és piramis-sejtek spontán tüzelését, másrészt hiperpolarizálja a sejtmembránt, növelve ezáltal az akciós potenciálok (spike-ok) amplitúdóját. Ezt a posztszinaptikus hatást a cerebellumban (Hoffer és mtsai 1971, 1973), az agykéregben (Krynjevic és Phillis, 1963; Stone, 1973; Olpe és mtsai, 1980), a hippocampusban (Segal és Bloom, 1974a, b), a thalamusban (Nakai és Takaori, 1974), és a hypothalamusban (Myjahara és Oomura, 1982) egyaránt kimutatták. Ellenőrzött hatást váltott ki az LC és a noradrenerg rostok irtása, illetve az adrenerg receptorok működését blokkoló (antagonista) szerek alkalmazása. A hatás feltehetően egy másodlagos messenger rendszer segítségével jön létre, melynek a lényege az, hogy a noradrenalin a α -receptorokon keresztül megemeli az intracelluláris ciklikus AMP (cAMP) szintjét (Siggins és mtsai, 1971a, b), ami számos intracelluláris folyamat energetizálásában vesz részt.

Szelektivitás: a gátló hatás szelektivitását mutatták a felszálló ingerekkel kiváltott reakciók. Míg noradrenalin adására blokkolódott a piramis sejtek spontán tüzelése, addig a felszálló ingerekkel kiváltott reakciók intenzitása fokozódott (Foote és mtsai, 1975; Freedman és mtsai, 1977). Az LC, vagy a noradrenerg rostok ingerlésével megemelt noradrenalin szint hatása azonosnak bizonyult (Moises és mtsai, 1979; 1983a; 1983b; Moises és Woodward 1980; Waterhouse és Woodward, 1980; Waterhouse és mtsai, 1980a,b). A laterális hypothalamusban végzett mérések hasonló eredményre vezettek (Cheng és mtsai 1988; Sessler és mtsai, 1988). A felszálló inger hatása akkor bizonyult a legintenzívebbnek, amikor az 35-50 msec késéssel követte az LC ingerlését. Ilyenkor az akciós potenciálok amplitúdója átlagosan 140%-os növekedést mutatott (Washburn és Moises, 1989).

Újraépülési idő (recovery time) megnyúlása: a moduláló hatást közvetítő receptor-mechanizmus

feltárásával foglalkozó kísérletek jelentős megállapítása volt, hogy a noradrenalin potenciálja a GABA gátló hatását (Moises és mtsai 1979; Waterhouse és mtsai, 1980b; Yeh és mtsai, 1981; Sessler és mtsai, 1988). Az egyik legvalószínűbb feltevés alapja az, hogy a cAMP több ponton is energetizálja a GABA A receptorok működését, ezért annak intracelluláris emelkedése fokozza a receptorok által közvetített gátló hatás intenzitását (Waterhouse és mtsai, 1991). A gátló hatás fokozódásának elektrofiziológiai jele a sejtek újraépülési idejének (recovery time) megnyúlása, mely 15-20 perctől több óráig is eltarthat (Moises és Woodward 1980; Heginbotham és Dunwiddie 1991).

Míg a korai kutatások a szerotonin és a noradrenalin elektrofiziológiai hatását azonosnak találták, az újabb kísérletek ellentétes elektrofiziológiai hatásról számolnak be. Az ellentétes hatás legmarkánsabb megnyilvánulása a hippocampális thétánál figyelhető meg. Az LC ingerlése szinkronizáló, a raphe nucleii ingerlése pedig deszinkronizáló hatást gyakorol a théta hullámokra (Freund és Buzsáki, 1996; Vértes és Kocsis, 1997). A ellentétes hatást kimutatták többek között a szomatoszenzoros, a vizuális és az entorhinalis kéregben is (Waterhouse és mtsai 1986; Waterhouse és mtsai 1990; Schmitz és mtsai, 1995). A jelenlegi legelfogadottabb nézet az, hogy a két rendszer komplementer módon szabályozza az agyi folyamatokat és a szenzoros homeosztázist (Vértes és Kocsis 1997; Vinogradova 1995).

A MÉRÉS HELYÉNEK MEGVÁLASZTÁSA

A noradrenerg moduláló hatás elektrofiziológiai következményeinek vizsgálatára sajátos lehetőséget kínál az elsődleges látókéreg. Ez a terület, eltérően más kérgi területektől, speciális innervációs mintázatot mutat. Itt a szerotonerg, noradrenerg és dopaminerg rendszer célterületei élesen elkülönülnek. A IV. réteg igen sűrű szerotonerg innervációt kap, a noradrenerg rendszer célterülete a III, illetve az V. és VI. réteg, dopaminerg hatás pedig csak elhanyagolható mértékben fordul elő az I. rétegben (Morrison és mtsai 1982; Foote, Morrison 1987a, b; Moore és Bloom, 1979; Moore és Bloom, 1978).

A VEP és EEG jelek genezisével foglalkozó kutatások az V és VI kérgi rétegben található piramis sejteket tekintik a skalpon mérhető potenciál-ingadozások elsődleges forrásának (Kraut és mtsai, 1985; Creutzfeldt és Houchin, 1974), melyet azonban olyan subcorticalis területek is befolyásolnak,

mint a thalamus, amygdala, hippocampus és hypothalamus (Vaughan és Arezzo, 1988; Wood és mtsai, 1984; Başar, 1980). Ez az összefüggés nem csak a felszálló ingerekkel provokált tüzelési mintázatra és a skalpon mérhető potenciál-ingadozás időbeli lefutására vonatkozik, hanem az akciós potenciálok fizikai paramétereire is (Ramos és mtsai 1976; Verzeano és mtsai 1973; Creutzfeldt és mtsai 1966a). Pl. a szinkron tüzelő piramis sejtek akciós potenciáljának amplitúdója és a skalpon mérhető potenciál-ingadozások amplitúdója között lineáris pozitív kapcsolatot figyeltek meg (Creutzfeldt és mtsai, 1966b).

A piramis sejtek és a skalp bioelektromos jellemzői között mutatkozó szoros kapcsolat alapján nyilvánvaló, hogy minden olyan hatás, mely befolyásolja e sejtek elektrofiziológiai tulajdonságait, egyben hatással van a skalpon mérhető bioelektromos jelek alakulására is. Ilyen módosító hatás lehet, pl. az a genetikus faktor is, mely interperszonális különbségeket alakít ki a monoaminerg rendszerek transzmitter forgalmában. *A feltevés vizsgálatára olyan kísérletet terveztem, melyben a VEP vizsgálat eredményeit a trombocita MAO és plazma DBH aktivitás függvényében elemeztem.*

A MAO aktivitást gyakran úgy tekintik, mint az autonóm aktivitás markerét. Hasonló szerepet tulajdonítanak a kortizol szintnek is (CS). Noha ezek a biokémiai markerek más-más funkcionális rendszer részét képezik, mégsem tekinthetők teljesen függetlenek egymástól. A kortizol szint szabályozásában fontos szerepet játszó subcorticalis magvak (eminencia mediana, nucleus supraopticus, nucleus paraventricularis) olyan agyi struktúrák szabályozása alatt állnak (neocortex, hippocampus, amygdala), melyeknek a monoaminerg innervációja kellően bizonyított (Oleskevich és mtsai, 1991; Sadikot és Parent, 1990; Samson és mtsai, 1990; Oleskevich és mtsai, 1989; Loy és mtsai, 1980; Ungerstedt, 1971). *Kísérletem másodlagos célja tehát annak vizsgálata volt, hogy a CS szint alakulása hogyan viszonyul a fenti összefüggésekhez.*

MÓDSZEREK

Kísérleti személyek. A vizsgálatban 31 egészséges kísérleti személy vett részt, akiket részben a kórházi személyzetből, részben egyetemi hallgatók közül verbuváltam. Nemek szerinti megoszlásban a csoport 5 nőből és 26 férfiból állt. A nők átlagos életkora 24.5 (SD \pm 6.3), a férfiaké pedig 21.5 (SD \pm 2.6) év volt. Közülük senki sem állt gyógyszeres

kezelés alatt; a kísérleti feltételek ismertetése után pedig mindannyian önként vállalták részvételüket a kísérletben.

Kísérleti ülés. Az enzim aktivitás napszaki ritmicitása miatt minden esetben délelőtt 8.30-kor vettünk vért a kísérleti személyektől. A vérmintákat a megfelelő preparálás után mélyhűtőben tárolva gyűjtöttük össze a további analízisig. A vérvétel után átlagosan 15-20 perc elteltével került sor a vizuális kiváltott válaszok mérésére. Naponta csak egy kísérleti személyt vizsgáltam.

Ingerlés paramétere. A noradrenerg rendszer célterületén nagy tömegben elhelyezkedő piramis sejtek fontos szerepet játszanak az elemi alaklásban, orientáció-, és kontrasztérzékenységük kellően bizonyított (Hubel és Wiesel, 1968). Ennek ismeretében fehér és fekete négyzetekből álló sakk-tábla mintázatot használtam vizuális ingerként. Az ingerek expozíciós ideje 30 msec, a mintázat kockáinak látószöge pedig 20° volt, melyet hatsatornás binokuláris tachistoszkóp segítségével vetítettem. A szem rögzítésére a látómező közepén elhelyezett fixációs pont szolgált. A látómező pont feletti része fekete, a pont alatti része pedig homogén fehér volt. A fehér terület luminanciáját 6 cdm²-re állítottam. A fehér ablakban felvillanó fehér-fekete sakk-tábla mintázatokat négy fényintenzitással exponáltam (6, 10, 14 és 18 cdm²), melyek átlagosan sorrendben követték egymást. Az ingereket intenzitásuként 40-szer exponáltam (összesességében 160 expozíció). Az ingerek követési ideje 1,5 és 6 sec között véletlenszerűen változott.

Felvételi technika. A méréseket négycsatornás erősítővel végeztem és monopoláris felvételi technikát alkalmaztam. Az erősítők felső szűrőhatárát 70 Hz-re, az időállandót pedig 0,6 s-re állítottam. Referenciapontként a két galvanikusan összekapcsolt fül-elektroda szolgált. Az Ag-AgCl aktív elektrodákat az inion felett 5, 10 és 15 cm-re a középvonalba helyeztem el.

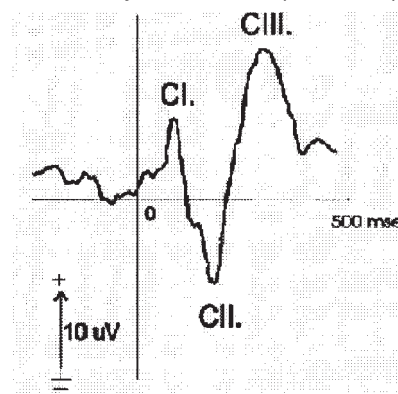
Mintavételezési és átlagolási paraméterek. Az analóg jelek digitalizálása 1000 Hz mintavételezési frekvenciával történt (1 msec mintavételezési intervallum). A felvételi idő 500 msec volt. Átlagot az első 32 artefaktum-mentes görbéből képeztem. A VEP mintaspecifikus csúcsait Jeffreys és Axford (1972a, b) terminológiája szerint CI, CII, és CIII jelzéssel, a csúcsok látenciáját pedig az előbbi sorrendnek megfelelően L1, L2, és L3-mal jelöltem.

DBH meghatározása. A DBH aktivitást Nagatsu és Udenfriend (1972) módszere alapján határoztuk meg. A módszer lényege, hogy az enzimhez adott tyramin oktopaminná alakul, melyből oxidatív

úton para-hidroxi-benzaldehid válik. Ennek mennyiségét fotometrikus úton mértük. A kapott eredményeket nmol/ml*min mértékegységben adtuk meg.

MAO meghatározása. A MAO aktivitás mérésére a Bagdy és Rihmer (1986) által ismertetett eljárást használtuk. A mérési eredményeket nmol/mg*protein/h egységben adtuk meg.

1. ábra. Alsó látótér, sakk-tábla mintázattal kiváltott vizuális kiváltott potenciál (VEP) jelölése Jeffreys és Axford (1972a, b) szerint.



Kortizol mérése. A plazma kortizol meghatározása a kompetitív protein binding módszerrel (CPB) alapult, melyet korábban Murphy (1967) írt le. Az eljárás lényege, hogy az ismeretlen mennyiségű kortizol jelenlétét radioaktívan jelzett 1,2,6,7-3H kortikoszteron hozzáadásával jelöljük. Az aktivitást Mark II. (Nuclear Chicago) folyadék scintillációs spektrométerrel határoztuk meg, az eredményeket pedig Lg% egységben adtuk meg.

Statisztikai analízis. Az eredmények elemzésére részben lineáris regressziós analízist, részben polinomiális görbe illesztés használtam.

EREDMÉNYEK

A DBH, MAO és CS között nem találtam közvetlen szignifikáns kapcsolatot. A DBH és MAO aktivitás disszociációja megfelelt korábbi, nem közölt eredményeimnek. A CS szint és a monoaminerg aktivitás kapcsolatának hiánya viszont meglepőnek tűnt, tekintettel a két rendszer szoros anatómiai és funkcionális kapcsolatára.

Az elektrofiziológiai és a biokémiai eredmények összevetésekor azonban több érdekes összefüggést találtam. Szignifikáns negatív korrelációt mutatkozott a trombocita MAO aktivitás és a VEP CI-CII, illetve a CII-CIII relatív amplitúdójának nagysága között (2a-b ábra; $r=-0.5604$, $p<0.001$ és $r=-0.5080$, $p<0.01$). Az ingerek fényintenzitásának változására az összefüggés csak jelentéktelen módosulással reagált; a csúcsok látenciája (L1, L2,

L3) viszont függetlennek bizonyult az MAO aktivitásától (1. táblázat).

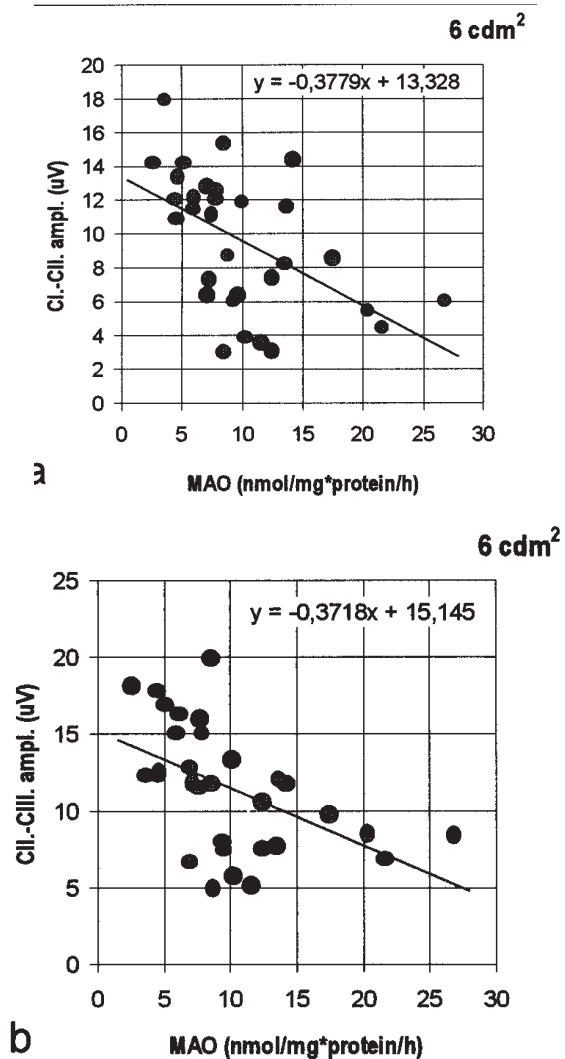
A kiváltott válaszok amplitúdója a CS szinttel és a DBH aktivitással semmilyen kapcsolatot sem mutatott. Ezzel szemben a CI csúcs látenciája (L1) és a CS szint között szignifikáns negatív (2c ábra; $r=0.4113$, $p<0.05$), a CI csúcs látenciája és a DBH aktivitása között pedig szignifikáns pozitív korrelációt találtam (2d ábra; $r=0.4778$, $p<0.01$). Az ingerk fényintenzitásának változása ezeket az összefüggéseket sem befolyásolta lényegesen (1. táblázat).

A trombocita MAO és a plazma CS tehát nem csak biokémiai szinten bizonyult függetlennek egymástól, hanem elektrofiziológiai hatásuk is elkülönült, mivel a MAO aktivitás az amplitúdóval, a CS szint pedig az L1 látenciával mutatott szignifikáns negatív kapcsolatot. Azonban az ilyen fajta éles elkülönülés biológiai rendszerekben nehezen elképzelhető. Ezért elemeztem a látencia és az amplitúdó kapcsolatát is. Az L1 függvényében ábrázolt CI-CII amplitúdó inverz „U” összefüggést mutatott: polinomiális illesztéssel a quadratikus modell szignifikáns kapcsolatot jelzett ($F=16.51$, $p<0.001$; $y=5.8491+(0.6390*t)+(-0.0147*t^2)$) a két paraméter között.

DISZKUSSZIÓ

A MAO aktivitás és VEP amplitúdó között talált negatív korreláció – melyet egészséges személyek vizsgálatával mutattam ki – megegyezik azoknak a megfigyeléseknek az eredményeivel, melyeket korábban pszichiátriai betegcsoportokban végeztek (Perris és mtsai, 1979; Buchsbaum és mtsai, 1973). A változás trendje összhangban áll azokkal

az elektrofiziológiai módosulásokkal, melyeket a centrális noradrenerg rendszer manipulálása vált ki a Purkinje és piramis sejteknél. A noradrenalin lebontásának lassulását jelző csökkenő MAO aktivitás a centrális noradrenalin szint emelésén ke-

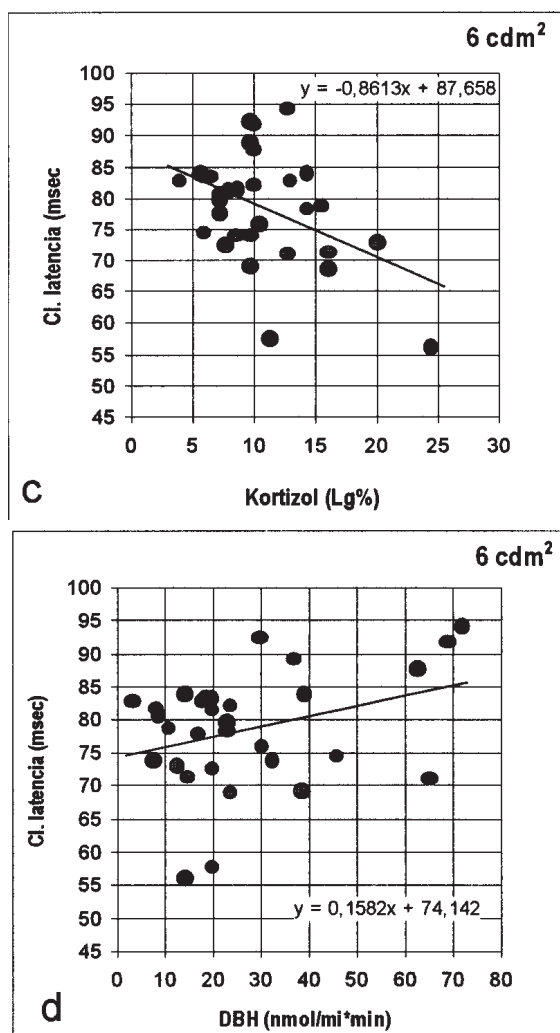


1. táblázat. Összesítés a VEP paraméterek és a biokémiai mérések eredményeinek statisztikai elemzéséről a fényintenzitás függvényében

VEP param.	EP(6cdm2)			EP(10cdm2)		
	MAO	DBH	CS	MAO	DBH	CS
CI-CII.	-0.5604***	-0.1974	0.1062	-0.4304*	-0.1386	-0.0577
CII-CIII.	-0.5080**	-0.3487	0.2863	-0.3245	-0.2091	0.0332
L1.	-0.1847	0.4778**	-0.4113*	-0.0491	0.2454	-0.6899***
L2.	-0.0909	0.2042	-0.1988	0.3686*	0.0513	-0.3521
L3.	0.0065	0.2295	-0.0903	0.0226	0.1624	-0.1974
	EP(14cdm2)			EP(18cdm2)		
	MAO	DBH	CS	MAO	DBH	CS
CI-CII.	-0.5000**	-0.0859	0.0286	-0.4294*	-0.0078	-0.0060
CII-CIII.	-0.4326*	-0.2470	0.1897	-0.4294*	-0.2121	0.2533
L1.	-0.0857	0.4793**	-0.5995**	-0.0870	0.3560*	-0.5521***
L2.	0.2597	0.0893	-0.2594	0.1437	0.0912	-0.1293
L3.	-0.0762	0.1741	-0.1936	-0.0766	0.2337	-0.2798

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$

resztül fokozza a kérgi gátló-hiperpolarizáló hatást, és ezáltal a skalpon mérhető kiváltott válaszok amplitúdóját, illetve fordítva.



Mivel mind a DBH és MAO aktivitás, mind a VEP amplitúdó hosszú távú intraperszonális stabilitása nagy (Magos, 2003, 22-29. old.; Linnoila és mtsai, 1983), a fenti eredmények alátámasztják azt az elképzelést, hogy a kiváltott válaszok amplitúdója megfelelő markere lehet a centrális monoaminerg rendszerek funkcionális állapotának.

A MAO aktivitás és CS szint biokémiai és elektrofiziológiai értelemben egyaránt függetlennek bizonyult egymástól. A CI csúcs látenciája érzékenyen reagál az aktivációs szint változásaira (Magos, 2003, 27. old). Ezek a hatások az elsődleges látópálya átkapcsolódásakor, a corpus geniculatum laterale szintjén integrálódnak a látás folyamatába. Az aktivációs szint növekedése gyorsítja az ingerületvezetést (L1 csökkenése) és fordítva.

Ugyanakkor számos eredmény bizonyítja, hogy az aktivációs szint növekedése a CS válaszok növekedésével jár együtt (Codispoti és mtsai, 2003). Az L1 és a CS szint között talált negatív korreláció tehát összhangban van ezekkel a megfigyelésekkel. A MAO-val kapcsolatos eredményem viszont nem támasztotta alá azt a korábbi feltevést, miszerint az enzim aktivitása a vegetatív aktivitás közvetlen mutatójának tekinthető.

Elektrofiziológiai szinten, az L1 latencia és CI-CII amplitúdó inverz „U” kapcsolatának egyik lehetséges magyarázatát a kortizol szint regulációjában fontos szerepet játszó CRF (kortizol releasing faktor) elektrofiziológiai hatása kínálja. Ez a neuropeptid az agy számos területén kimutatható (Sakanaka és mtsai, 1987), sok esetben pedig összefüggő pályarendszerek neurotranszmittere (Lehnert és mtsai, 1998). A vizuális kéregben elsődlegesen a II. és III. rétegében található meg, másodlagosan pedig az V. rétegben halmozódik fel (Imaki és mtsai, 1991). A CRF markáns hatást gyakorol a katekolamin turnover-ra; intraventriculáris adása drámaian csökkenti a hypothalamus katekolamin tartalmát (Shimizu és Bray, 1989). Ennek megfelelően elektrofiziológiai hatása is ellentétes a noradrenalinéval, vagyis növeli az idegsejtek spontán tüzelését és depolarizálja a sejtmembránt (Siggins és mtsai, 1985; Bowers és mtsai, 2003). Ésszerű magyarázatnak tűnik tehát, hogy a CRF szint növekedése bizonyos határon túl ellensúlyozza, illetve háttérbe szorítja a noradrenalin gátló-hiperpolarizáló hatását, és ezáltal csökkenti a kiváltott válaszok amplitúdóját.

Röviden összefoglalva megállapítható, hogy a vizuális kéreg bioelektromos tulajdonságai jó közelítéssel tükrözik a centrális monoaminerg aktivitást, és ezáltal a jövőben jelentősen segíthetik a monoaminerg rendszerek aktivitásából eredő moduló hatás pszichológiai és pszichiátriai szerepének tisztázását.

Köszönetnyilvánítás

A biokémiai meghatározások az OPNI Pathokémiai Laboratóriumában készültek, melyért prof. Arató Mihályt és munkatársait illeti köszönet.

Levelezési cím:

Magos Tibor dr.

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

IRODALOM

- Arnett, D. C, Fowler, J. S, MacGregor, R. R, Schlyer, D. J, Wolf, A. P, Långström, B. és Halldin, C. (1987). Turnover of brain monoamine oxidase measured in vivo by positron emission tomography using L-[11C]deprenyl. *Journal of Neurochemistry*, 49(2), 522-527.
- Bagdy, G. és Rihmer, Z. (1968). Measurement of platelet monoamine oxidase activity in healthy human blood. *Acta Psychologica Hungarica*, 68(1), 19-24.
- Başar, E. (1980). EEG-brain dynamics. Relation between EEG and brain evoked potentials. Elsevier, North-Holland Biomedical Press.
- Bowers, L. K, Swisher, C. B. és Behbehani, M. M. (2003). Membrane and synaptic effects of corticotropin-releasing factor on periaqueductal gray neurons of the rat. *Brain Research*, 981, 52-57.
- Buchsbaum, M. S, Landau, S, Murphy, D. és Goodvin, F. (1973). Average evoked responses in bipolar and unipolar affective disorders: relationship to sex, age of onset and monoamine oxidase. *Biological Psychiatry*, 7, 199.
- Bunin, M. A, és Wightman, R. M. (1999). Paracrine neurotransmission in the CNS: involvement of 5-HT. *Trends in Neurosciences*, 22, 377-382.
- Cheng, J-T, Sessler, F. M, Azizi, S. A, Chapin, J. K. és Waterhouse, B. D. (1988). Electrophysiological actions of norepinephrine in rat lateral hypothalamus: II. An in vivo study of the effects of iontophoretically applied norepinephrine on LH neuronal responses to $\bar{\alpha}$ -aminobutyric acid (GABA). *Brain Research*, 446, 90-105.
- Codispoti, M, Gerra, G, Montebanacci, O, Zaimovic, A, Raggi, M. A. és Baldaro, B. (2003). Emotional perception and neuroendocrine changes. *Psychophysiology*, 40(6), 863-868.
- Craig, S. P, Buckle, V. J, Lamouroux, A, Mallet, J. és Craig, I. W. (1988). Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenetics and Cell Genetics* 48, 48-50.
- Creutzfeldt, O. D. és Houchin, J. (1974). Neuronal basis of EEG-waves. In: Rémond, A. (ed), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (2C)*, Elsevier, Amsterdam, 5-55.
- Creutzfeldt, O. D, Watanabe, S. és Lux, H. D. (1966b). Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20, 19-37.
- Creutzfeldt, O. D, Watanabe, S. és Lux, H. D. (1966a). Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20, 1-18.
- Elston, R. C, Namboodiri, K. K, és Hames, C. G. (1979). Segregation and linkage analysis of dopamine- β -hydroxylase activity. *Human Heredity*, 29, 284-292.
- Foote, S. L. és Morrison, J. H. (1987a). Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual Review of Neuroscience*, 10, 67-95.
- Foote, S. L. és Morrison, J. H. (1987a). Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual Review of Neuroscience*, 10, 67-95.
- Foote, S. L. és Morrison, J. H. (1987b). Development of the noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic innervation of neocortex. *Current Topics in Developmental Biology*, 21, 391-423.
- Foote, S. L. és Morrison, J. H. (1987b). Development of the noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic innervation of neocortex. *Current Topics in Developmental Biology*, 21, 391-423.
- Foote, S. L, Freedman, R. és Olivier, A. P. (1975). Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex. *Brain Research*, 86, 229-242.
- Fowler, J. S, MacGregor, R. R, Wolf, A. P, Arnett, D. C, Dewey, S. L, Schlyer, D, Christman, D, Logan, J, Smith, M, Sachs, H, Aquilonius, S. M, Bjurling, P, Halldin, C, Hartvig, P, Leenders, K. L, Lundqvist, H, Orelund, L, Stålnacke, C.-G. and Långström, B. (1987). Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labeled suicide inactivators and PET. *Science*, 235, 481-485.
- Freedman, R, Hoffer, B. J, Woodward, D. J. és Puro D. (1977). Interaction of norepinephrine with cerebellar activity evoked by mossy and climbing fibers. *Experimental Neurology*, 55, 269-288.
- Freund, T. F. és Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6, 347-470.
- Freund, T. F. és Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6, 347-470.
- Heginbotham, E. R. és Dunwiddie, T. W. (1991). Long-term increases in the evoked population spike in the CA1 region of rat hippocampus induced by β -adrenergic receptor activation. *The Journal of Neuroscience*, 11(8), 2519-2527.
- Hoffer, B. J, Siggins, G. R, és Bloom, F. E. (1971). Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. II. Sensitivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by microinjection. *Brain Research*, 25, 523-534.
- Hoffer, B. J, Siggins, G. R, Oliver, A. P. és Bloom, F. E. (1973). Activation of the pathway from locus coeruleus to rat cerebellar Purkinje neurons: Pharmacological evidence of noradrenergic central inhibition. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 184, 553-569.
- Hubel, D. H. és Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195, 215-243.
- Imaki, J, Imaki, T, Vale, W. és Sawchenko, P. E. (1991). Distribution of corticotropin-releasing factor mRNA and immunoreactivity in the central auditory system of the rat. *Brain Research*, 547, 28-36.
- Jeffreys, D. A. és Axford, J.G. (1972b). Source location of pattern-specific components of human visual evoked potentials. II. Component of extrastriate cortical origin. *Experimental Brain Research*, 16, 22-40.
- Jeffreys, D.A. és Axford, J.G. (1972a). Source location of pattern-specific components of human visual evoked potentials. I. Component of striate cortical origin. *Experimental Brain Research*, 16, 1-21.
- Kraut, M. A, Arezzo, J. C. és Vaughan, H. G, Jr. (1985). Intracortical generators of the flash VEP in monkeys. *Electroencephalography and Clinical Neurology*, 62, 300-312.
- Krynjevic, K. és Phillis, J. W. (1963). Actions of certain amines on cerebral cortical neurones. *British Journal of Pharmacology*, 20, 471-490.
- Lehnert, H, Schulz, C, és Dieterich, L. (1998). Physiological and neurochemical aspects of corticotropin-releasing factor actions in the brain: The role of the locus coeruleus. *Neurochemical Research*, 23(8), 1039-1052.
- Linnoila, M, Ninan, P. T, Scheinin, M, Waters, R. M, Chang, W. H, Bartko, J. és van Kammen, D. P. (1983). Reliability of norepinephrine and major monoamine metabolic measurements

- in CSF of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1290-1294.
- Loy, R., Koziell, D. A., Lindsey, J. D. and Moore, R. Y. (1980). Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *The Journal of Comparative Neurology*, 198, 699-710.
- Magos, T. (2003). Elektrofiziológiai és pszichológiai kísérletek a monoaminerg rendszerek moduláló hatásának kimutatására. Doktori (Ph.D.) értekezés, Debreceni Egyetem, BTK doktori iskolája.
- Miyahara, S. és Oomura, Y. (1982). Inhibitory action of the ventral noradrenergic bundle on the lateral hypothalamic neurons through alpha noradrenergic mechanism in the rat. *Brain Research*, 234, 459-463.
- Moises, H. C. és Woodward, D. J. (1980). Potentiation of GABA inhibitory action of in cerebellum by locus coeruleus stimulation. *Brain Research*, 182, 327-344.
- Moises, H. C., Waterhouse, B. D. és Woodward, D. J. (1983a). Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: The climbing fiber system. *Brain Research*, 222, 43-64.
- Moises, H. C., Waterhouse, B. D. és Woodward, D. J. (1983b). Locus coeruleus stimulation potentiates local inhibitory processes in rat cerebellum. *Brain Research Bulletin*, 10, 795-804.
- Moises, H. C., Woodward, D. J., Hoffer, B. J. és Freedman, R. (1979). Interactions of norepinephrine with Purkinje cell responses to putative amino acid neurotransmitters applied by microiontophoresis. *Experimental Neurology*, 64, 489-515.
- Moore, R. Y. és Bloom, F. E. (1978). Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annual Review of Neuroscience*, 1, 129-169.
- Moore, R. Y. és Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine systems: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 113-168.
- Moore, R. Y. és Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine systems: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 113-168.
- Morrison, J. H., Foote, S. L., Molliver, M. E., Bloom, F. E. és Lidov, H. G. W. (1982). Noradrenergic and serotonergic fibers innervate complementary layers in monkey primary visual cortex: An immunohistochemical study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 79, 2401-2405.
- Murphy, B. E. P. (1967). Some studies of the protein-binding steroids and their applications to the routine micro and ultramicro measurements of various steroids in body fluids by competitive protei-binding radioassay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27, 973-990.
- Nagatsu, T. és Udenfriend, S. (1972). Photometric assay of dopamine- α -hydroxylase activity in human blood. *Clinical Chemistry*, 18, 980-983.
- Oleskevich, S., Descarries, L. és Lacaille J-C. (1989). Quantified distribution of noradrenaline innervation in the hippocampus of adult rat. *The Journal of Neuroscience*, 9(11), 3803-3815.
- Oleskevich, S., Descarries, L., Watkins, K. C., Séguéla, P. és Daszuta, A. (1991). Ultrastructural features of the serotonin innervation in adult rat hippocampus: an immunocytochemical description in single and serial thin sections. *Neuroscience*, 42(3), 777-791.
- Olpe, H., Glatt, A., Lazlo, J. és Schellenger, A. (1980). Some electrophysiological and pharmacological properties of the cortical and noradrenergic projections of the locus coeruleus in the rat. *Brain Research*, 186, 9-19.
- Parent, A., Descarries, L. és Beaudet, A. (1981). Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience*, 6, 115-238.
- Pedersen, N. L., Orelund, L., Reynolds, C. és McCleam, G.E. (1993). Importance of genetic effects for monoamine oxidase activity in thrombocytes in twins reared apart and twins reared together. *Psychiatry Research*, 46, 239-251.
- Perris, C., Gottfries, C. G. és von Knorring, L. (1979). Visual averaged evoked responses in psychiatric patients. Relationship to levels of 5-hydroxy-indoleacetic acid, homovanilic acid and tryptophan in cerebrospinal fluid. *Journal of psychiatric Research*, 15, 175-181.
- Porter, C. J., Nahmias, J., Wolfe, J. és Craig, I.W. (1992). Dinucleotide repeat polymorphism at the human dopamine α -hydroxylase (DBH) locus. *Nucleic Acids Research*, 20, 1429.
- Ramos, A., Schwartz, E. és John, E. R. (1976). Evoked potential-unit relationship in behaving cats. *Brain Research Bulletin*, 1, 69-75.
- Sabol, S. Z., Hu, S. és Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase. A gene promoter. *Human Genetics*, 104, 273-279.
- Sadikot, F. A. és Parent, A. (1990). The monoaminergic innervation of the amygdala in the squirrel monkey: an immunohistochemical study. *Neuroscience*, 36(2), 431-447.
- Sakanaka, M., Shibasaki, T. és Lederis, K. (1987). Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat brain as revealed by modified cobalt-glucose oxidase-diaminobenzidine method. *Journal of Comparative Neurology*, 260, 256-298.
- Samson, Y., Wu, J. J., Friedman, A. H. és Davis, J. N. (1990). Catecholaminergic innervation of the hippocampus in the cynomolgus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 298, 250-263.
- Schmitz, D., Empson, R. M., Gloveli, T. és Heinemann, U. (1995). Serotonin reduces synaptic excitation of principal cells in the superficial layers of rat hippocampal-entorhinal cortex combined slices. *Neuroscience Letters*, 190, 37-40.
- Segal, M. és Bloom, F. E. (1974a). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. I. Iontophoretic studies. *Brain Res.* 107, 513-527.
- Segal, M. és Bloom, F. E. (1974b). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. II. Activation of the input pathway. *Brain Research*, 107, 99-114.
- Sessler, F. M., Cheng, J-T. és Waterhouse, B. D. (1988). Electrophysiological actions of norepinephrine in rat lateral hypothalamus. I. Norepinephrine induced modulation of LH neuronal responsiveness to afferent synaptic inputs and putative neurotransmitters. *Brain Research*, 446, 77-89.
- Shih, J. C., Chen, K. és Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197-217.
- Shimizu, H. és Bray, G. A. (1989). Modulation by corticotropin-releasing factor of monoamine metabolism in lateral hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 103, 74-80.
- Shinotoh, H., Inoue, O., Suzuki, K., Yamasaki, T., Iyo, M., Hashimoto, K., Tominaga, T., Itoh, T., Tateno, Y. és Ikehira, H. (1987). Kinetics of

- [11C]N,N-dimethylphenylethylamine in mice and humans: Potential for measurement of brain MAO B activity. *Journal of Nuclear Medicine*, 28, 1006-1011.
- Siggins, G. R., Gruol, D., Aldenhoff, J. és Pittman, Q. (1985). Electrophysiological actions of corticotropin-releasing factor in the central nervous system. *Federation Proceedings*, 44, 237-242.
- Siggins, G. R., Hoffer, B. J. és Bloom, F. E. (1971a). Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum III. Evidence for mediation of effects by cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. *Brain Research*, 25, 535-553.
- Siggins, G. R., Oliver, A. P., Hoffer, B. J. és Bloom, F. E. (1971b). Cyclic adenosine monophosphate and norepinephrine: Effects on transmembrane properties of cerebellar Purkinje cells. *Science*, 171, 192-194.
- Stone, T. W. (1973). Pharmacology of pyramidal tract cells in the cerebral cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 278, 333-346.
- Taylor, D. A. és Stone, T. W. (1981). Neurotransmodulatory control of cerebral cortical neuron activity. In: Schmitt, F. O., Worden, F. G., Adelman G. és Dennis, S. G. (eds.) *The Organization of the Cerebral Cortex. Proceedings of Neurosciences Research Program Colloquium*. The MIT Press, Cambridge, England, 348-357.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta physiologica scandinavica. Suppl.* 87, 82, 1-48.
- Vaughan, H. G. Jr. és Arezzo, J. C. (1988). The neuronal basis of event-related potentials. In: Picton, T. W. (ed.), *Human Event-Related Potentials. EEG Handbook (revisited series, Vol. 3)*, Elsevier Science Publisher, B. V., 45-96.
- Vértes, R. P. és Kocsis, B. (1997). Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81, 893-926.
- Verzeano, M. (1973). The study of the neuronal networks in the mammalian brain. In: Thompson, R. F. és Patterson, R. R. (eds.), *Bioelectric recording techniques. Part A. Cellular processes and brain potentials*. Academic Press, New York.
- Vinogradova, O. S. (1995). Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progress in Neurobiology*, 45, 523-583.
- Vizi, E. S. (2000). Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacological Reviews*, 52(1), 63-89.
- Vizi, E. S. és Lábos, E. (1991). Non-synaptic interactions at presynaptic level. *Progress in Neurobiology*, 37, 145-163.
- Washburn, M. és Moises, H. C. (1989). Electrophysiological correlates of presynaptic α_2 -receptor-mediated inhibition of norepinephrine release at locus coeruleus synapses in dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 9(6), 2131-2140.
- Waterhouse, B. D. és Woodward D. J. (1980). Interaction of norepinephrine with cerebro-cortical activity evoked by stimulation of somatosensory afferent pathways in the rat. *Experimental Neurology*, 67, 11-34.
- Waterhouse, B. D., Moises, H. C. és Woodward D. J. (1980a). Locus coeruleus stimulation potentiates somatosensory cortical neuronal responses to afferent synaptic inputs. *Abstracts-Society for Neuroscience*, 6, 448.
- Waterhouse, B. D., Moises, H. C. és Woodward D. J. (1980b). Noradrenergic modulation of somatosensory cortical neuronal responses to iontophoretically applied putative neurotransmitters. *Experimental Neurology*, 69, 30-49.
- Waterhouse, B. D., Moises, H. C. és Woodward, D. J. (1986). Interaction of serotonin with somatosensory cortical neuronal responses to afferent synaptic inputs and putative neurotransmitters. *Brain Research Bulletin*, 17, 507-518.
- Waterhouse, B. D., Sessler, F. M., Liu, W. és Lin, C-S. (1991). Second messenger-mediated actions of norepinephrine on target neurons in central circuits: a new perspective on intracellular mechanisms and functional consequences. *Progress in Brain Research*, 88, 351-362.
- Wei, J., Ramchand, C. N. és Hemmings, G. P. (1997). Possible control of dopamine α -hydroxylase via a codominant mechanism associated with the polymorphic (GT) $_n$ repeat at its gene locus in healthy individuals. *Human Genetics*, 99, 52-55.
- Weinshilboum, R. M., Schrott, H. G., Raymond, F. A., Weidman, W. H. és Elveback, L. R. (1975). Inheritance of very low serum dopamine- α -hydroxylase activity. *American Journal of Human Genetics*, 27, 5763-585.
- Wong, W.K., Chen, K. és Shih J.C. (2001). Regulation of human monoamine oxidase B gene by Sp1 and Sp3. *Molecular Pharmacology*, 59, 852-859.
- Wood, C. C., McCarthy, G., Squires, N. K., Vaughan, H. G., Woods, D. L. és McCallum, W. C. (1984). Anatomical and physiological substrates of event-related potentials. In: Karrer, R. és Tueting, P. (eds.), *Brain and Information: Event-Related Potentials*. Annals of the New York Academy of Sciences, New York: New York Academy of Sciences, 425, 681-721.
- Wyatt, R., Belmaker, R. és Murphy, D. (1975). Low platelet monoamine oxidase and vulnerability to schizophrenia. In: Mendlewicz, J. (Ed.), *Genetics and Psychopharmacology: Modern Problems in Psychopharmacology*. Vol. 10, Karger, Basel, 38-56.
- Yeh, H. H., Moises, H. C., Waterhouse, B. D. és Woodward D. J. (1981). Comparison of noradrenergic modulatory actions on Purkinje cell responses to iontophoresis of GABA, taurin, beta-alanine and muscimol. *Neuropharmacology*, 20, 549-560.
- Zuh, Q. S., Grimsby, J., Chen, K. és Shih, J. C. (1992). Promoter organization and activity of human monoamine oxidase (MAO) A and B genes. *Journal of Neuroscience*, 12, 4437-4446.