

A FARMAKOTERÁPIA ÉS A PSZICHOTERÁPIA KÖLCSÖNHATÁSÁNAK NEUROFIZIOLÓGIAI ALAPJAI

Magos Tibor

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, II. Pszichiátriai Osztály

Érkezett: 2006. máj. 19. Elfogadva: 2006. jún. 11.

ÖSSZEFOGLALÁS

A farmakoterápia és pszichoterápia együttes alkalmazása tekinthető napjaink leghatékonyabb pszichiátriai kezelésmódjának. Az előbbi főként a monoaminerg rendszerek kutatásaira épül, az utóbbi a stressz kutatással kapcsolódik össze. A két terápiás eljárás neuronális mechanizmusai szoros, kétirányú kapcsolatban vannak egymással. A cikk ezeknek a rendszereknek az általános jellemzőit és kapcsolatait tárgyalja és rávilágít a farmakoterápia és pszichoterápia interakciójának lényegére.

KULCSSZAVAK: monoaminerg rendszerek, stressz mechanizmus

THE INTERACTION BETWEEN PHARMACOTHERAPY AND PSYCHOTHERAPY THE NEUROPHYSIOLOGIC BASIS

Linking of pharmacotherapy and psychotherapy is considered the most effective approach in psychiatry of our days. While pharmacotherapy is mainly based on research of the monoaminergic systems, the focus of psychotherapy is on stress. The distinct neuronal mechanisms targeted by the two therapeutic modalities are in close affiliation with each other. The aim of this current paper is to highlight basic characteristics and conjunctions of these two systems and to pinpoint core interaction between pharmacotherapy and psychotherapy.

KEYWORDS: monoaminergic systems, stress mechanism

Napjaink leghatékonyabb pszichiátriai kezelésmódja a farmako- és pszichoterápiás eljárások együttes alkalmazása. Az előbbi a biológiai struktúra működését manipulálja, az utóbbi azoknak az érzelmi és kognitív deformitásoknak a korrekciójára irányul, melyek megnehezítik a beteg alkalmazkodását a mindennapi élethez. Biológiai szempontból nézve mindkét eljárás mögött egy-egy hatalmas kutatási terület áll. A pszichofarmakológiai kezelések döntően a monoaminerg rendszerekkel kapcsolatos kutatásokra alapoznak; a pszichoterápiás eljárások viszont a stressz kezelés és a Selye-féle stressz mechanizmus kutatási eredményeit alkalmazzák. A klinikai gyakorlatban a két eljárás pozitív kölcsönhatása jól érzékelhető; az interakció fiziológiai és biokémiai alapjairól azonban kevesebb szó esik.

Monoaminerg rendszerek

A monoaminerg rendszerek anatómia felépítése nagyfokú hasonlóságot mutat. Közös jellemzőjük, hogy

- egy, vagy néhány kisméretű magcsoportból indulnak ki;
- le- és felszálló rostjaik átkapcsolódás nélkül, és kiterjedt, *diffúz arborizációt* mutatva jutnak el az agy szinte minden jelentős részéhez (Brown és mtsai 1979, Ungerstedt 1971, Morrison és Foote 1986, Foote és Morrison 1987a-b, Moore és Bloom 1979);
- végrostjaik a neocortexben a felszínnel párhuzamosan futnak, rajtuk pedig gyöngyfüzéryszerűen elhelyezkedő varicositasokon át non-synapticus (paracrin) ingerület-átvitelt valósul meg (Bunin és Wightman 1999, Vizi és Lábos 1991, Vizi 2000).

Mivel a paracrin ingerületátvitel diffúzió alapul, működése jelentősen megnöveli a transzmit-

terek, és ezáltal a monoaminerg rendszerek fizikai hatósugarát.

Ez az anatómiai felépítés arra utal, hogy a monoaminerg rendszerek *diffúz moduláló hatást* gyakorolnak az agyra, fontos szerepet játszva ezáltal a központi idegrendszer fiziológiai és szenzoros homeosztázisának kialakításában.

A humán vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy a monoaminerg rendszerek aktivitása jelentős interperszonális különbséget mutat; a mért aktivitás pedig stabil jellemzője az egyénnek (Pedersen és mtsai 1993, Weinshilbom 1979, Elston és mtsai 1979). A jelenséget magyarázó legelfogadottabb elmélet a genetikus determináltság szerepét hangsúlyozza, mely a transzmitter forgalomban kulcsszerepet játszó monoamino-oxiáz (MAO) és dopamin- β -hidroxiláz (DBH) enzimek aktivitásán keresztül hat a monoaminerg rendszerekre.

Az anatómiai és biokémiai tulajdonságok együttesen azt mutatják, hogy a monoaminerg rendszerek aktivitása fontos tényező az agy *funkcionális munkapontjának beállításában*. A munkapont pozíciója széles sávban változhat a fiziológiai normalitás határain belül és az egyénre hosszú távon is jellemző. Az interperszonális különbségek következményei mind elektrofiziológiai, mind pszichológiai vonatkozásban igazolhatók.

Elektrofiziológiai szempontból nézve a noradrenalin (NA) moduláló hatása a legmarkánsabb. Az NA iontophoretikus adása

- a.) hiperpolarizálja az agy Purkinje és piramis sejtjeit;
- b.) gátolja azok spontán tüzelését (Hoffer és mtsai 1971, 1973; Olpe és mtsai 1980; Segal és Bloom 1974a-b; Nakai és Takaori 1974; Myjahara és Oomura 1982);
- c.) facilitálja a felszálló ingerekkel kiváltott válaszait (Foote és mtsai 1975; Freedman és mtsai 1977; Moises és mtsai 1979, 1983a-b; Moises, Woodward 1980; Waterhouse, Woodward 1980; Waterhouse és mtsai 1980a-b); és végül
- d.) jelentősen megnyújtja az említett sejtek újrapülési idejét (Moises és Woodward 1980; Heginbotham és Dunwiddie 1991).

A hatás röviden mint *szelektív gátló-hiperpolarizáló hatás* írható le, mely javítja a központi idegrendszer jel-zaj arányát.

Az elektrofiziológiai hatás következményei strukturális szinten is megjelennek, elsősorban olyan területeken, ahol markáns noradrenerg

innerváció mutatható ki. Ilyen terület pl. az *első-leges látókéreg* piramis sejteket tartalmazó V. és VI. rétege (Morrison és mtsai 1982; Foote és Morrison 1987b). A piramis sejtek szerepe meghatározó a skalpon mérhető vizuális kiváltott válaszok (VEP) generálásában, ezért elektrofiziológiai állapotuk nyilvánvalóan transzponálódik a felszínen mérhető bioelektromos jelekbe (Kraut és mtsai 1985; Creutzfeldt és Houchin 1974). Ezt igazolja a MAO aktivitás és a VEP amplitúdó szignifikáns negatív korrelációja, melyet mind klinikai (Perris és mtsai 1979; Buchsbaum és mtsai 1973), mind egészséges csoportokban igazoltak (Magos 1998, 2004).

Hasonló struktúra az *amygdala* is, melynek *centrális és bazolaterális magjai* szintén sűrű noradrenerg innervációt kapnak. Ezek a területek, pl. a vagus motoros magjához kapcsolódva, az extrinsic szívfrekvencia-szabályozásba szólnak bele. Az azonos moduláló hatás, mind a vizuális, mind a kardiális rendszer működésében, azonos tendenciájú változásokat hoz létre. Ez a magyarázata annak, hogy a MAO aktivitással negatív korrelációt mutató vizuális illúzió erőssége (Magos 2002) az alap, és preparatív szívfrekvencia válaszok nagyságával is szignifikáns kapcsolatban áll (Magos 2003).

A *funkcionális munkapont* léte pszichológiai példákkal is igazolható. Közülük a szorongási hajlam eltérései, a szorongáson alapuló tanulási teljesítmény megváltozása, és a figyelem kiemelő-differenciáló képességének (jel-zaj arány) változása említhetők elsősorban.

Általános klinikai tapasztalat, hogy a monoaminerg rendszerek rendellenes működése pszichiátriai vulnerabilitás jelzője is lehet, mely tartós stresszel párosulva pszichopatológiai folyamatok beindulásához vezethet (pl. depresszió)

Stressz mechanizmus

A szervezet nyitott homeosztatisz rendszer, melyben a külső és belső ingerek által provokált fiziológiai reakciók az egyénre jellemző funkcionális munkapont körül ingadozva próbálják a szervezet egyensúlyi állapotát fenntartani. Azok a hatások, melyek ezt az egyensúlyt felborítják, stresszornak tekinthetők. A szervezet a stresszre meghatározott hormonális és fiziológiai reakciókkal (distress) válaszol, melyeket a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely (HPA) vezényel (Selye 1956, 1974, 1980).

A stresszorok által kiváltott reakciók lefutása három szakaszra tagolódik: az alarm reakcióra, az általános adaptációs fázisra, és a kimerülés szakaszára. A gyors választ igénylő első szakasz a szimpatikus idegrendszer-mellékvese velő kapcsolaton keresztül realizálódik, adrenalin és noradrenalin mobilizál, és ezáltal összetett fiziológiai reakciót vált ki. A fiziológiai reakcióra a) a légzés szám növekedése; b) a vérnyomás és szívfrekvencia emelkedése; c) a gasztro-intesztinális aktivitást csökkenése; d) a keringési rendszer aktivitási súlypontjainak átrendeződése; e) az immunrendszer aktivizálódása; és az f) energia-tartalékok mozgósítása jellemző.

A stressz reakció második és harmadik szakasza a hypothalamus–hypophysis–mellékvese kering által képzett tengelyt használja a szervezet mobilizálására. Ez a folyamat lényegében egy hormonális „láncreakció” lefutását jelenti, melyben a corticotrop hormon (CRF), adrenocorticotrop hormon (ACTH), és a kortizol (CS) szekréciója követik egymást az adott sorrendben. A CS szekréciója ugyanazokat a fiziológiai változásokat hozza létre, vagy támogatja, melyeket az alarm reakcióval kapcsolatban már említettünk. A stressz tartós fennállása a szervezet energiataralékainak feléléséhez és kimerüléséhez vezethet, mely extrém esetben halál okozója is lehet. A fiziológiai folyamat finom szabályozását bonyolult feedback mechanizmusok biztosítják, melyek a perifériáról a hypofízishez és hypothalamushoz csatolnak vissza; hatásuk sebességét tekintve pedig gyors, közepes és lassú reagálásuk lehetnek (Akil és Morano 2000).

A noradrenerg rendszer és a stressz mechanizmus kapcsolata

A noradrenerg rendszer és a stressz mechanizmus szoros kölcsönhatásban állnak egymással. A limbikus rendszer, a látórendszer, és más agyi struktúrák felől érkező ingereket a n. paraventricularis alakítja át hormonális reakcióvá a hypothalamusban. A noradrenerg rendszer is ehhez a maghoz küld excitatórikus rostjait, közvetlenül befolyásolva ezáltal a HPA működését (Alonso és mtsai 1986, Petrov és mtsai 1993). A noradrenerg rostok irtása (Pacak és mtsai 1993; Feldman és Weidenfeld 1993) csökkenti a HPA stressz reakcióját; a NA szint növelése viszont fokozta azt (Chen és mtsai 2004). Több megfigyelés arra utal, hogy a híd és nyúltvelő felől érkező noradrenerg hatás na-

gyobb súlyt kap a stressz reakciók kiváltásában, mint a locus ceruleus (LC) felől érkező (Pacak és mtsai 1995).

Ugyanakkor az LC is fogad CRF rostokat, többek között az amygdala centrális magja és a limbikus rendszer különböző területei felől (Valentino és mtsai 1992). Általában az mondható, hogy az LC-hez érkező CRF rostok információ tartalmuk szerint szerveződnek. A híd és nyúltagy felől érkező projekciók a kognitív, illetve a belső fiziológiai hatások által kiváltott autonóm reakciókat, a limbikus eredetű CRF projekciók pedig az érzelmi tartalmú külső stresszorok hatását közvetítik az LC felé (Koob 1999).

A CRF rostok aktivizálódása a noradrenerg rendszer aktivizálódását vonja maga után. A CRF iontophoretikus adása, vagy a CRF rostok ingerlése fokozza az LC sejtek spontán tüzelését (Smagin és mtsai., 1995), melyet valamilyen külső stresszor aditiv alkalmazása tovább fokoz (Jedema és mtsai 2001; Curtis és mtsai 1999). Mivel a stressz CRF szekréciót mobilizál, a hormon mennyisége jelentősen megnőhet az LC-ben is (Bissette és mtsai 2003). CRF antagonisták alkalmazásakor az LC stressz válasza megszűnik (Curtis és mtsai 1994; Valentino és mtsai 1991).

A CRF elektrofiziológiai hatása egyébként éppen az ellentettje a noradrenalinénak:

- a) depolarizálja a sejtmembránt,
- b) fokozza a spontán tüzelést
- c) csökkenti vagy nem változtatja a felszálló ingerekre adott válaszokat, és ezáltal rontja az agy jel-zaj arányát (Gallopín és mtsai 2005; Foot, Aston-Jones 1995; Valentino és Aston-Jones 1995; Page és Abercrombie 1999).

Az LC elektromos vagy farmakológia ingerlése viselkedési szinten is alátámasztja a két rendszer szoros kapcsolatát, hiszen szorongásra és félelemre utaló tüneteket produkál; irtása vagy farmakológiai blokkolása viszont anxiolitikus hatást tükröz.

A pszichoterápia főbb célkitűzései a gyógyítás folyamatában

A két rendszer funkcionális kölcsönhatása magyarázza a farmakoterápia és a pszichoterápia együttes alkalmazásának sikerét. Gyógyszerek segítségével viszonylag gyors eredmény érhető el a pszichiátriai betegségek akut fázisának rendezésében. A terápia további feladata azoknak a külső és belső eredetű pszichológiai stresszoroknak a kiiktatá-

sa, melyek a betegség kiváltásában illetve fenntartásában játszanak szerepet. A kliens stressz elleni küzdelemének (coping) sikere – a biológiai adottságokon túl – attól függ, hogy milyen pszichológiai erőforrásokkal állnak a rendelkezésére. Amennyiben a szituációs követelmények és a rendelkezésre álló erőforrások között diskrepancia van, például azért mert ez az eszköztár hiányos, vagy rossz érzelmi és kognitív beidegződéseket tartalmaz, krónikus stressz helyzet áll elő. A pszichoterápiás eljárások feladata tehát az – függetlenül azok ideológiájától vagy elméleti háttérétől –, hogy rávezessék a beteget azoknak a feldolgozási technikáknak és megoldásoknak az elsajátítására, melyekkel csökkenthető vagy feloldható ez az elmentmondásos helyzet. Ezért a stressz kezelés főbb célkitűzései közé tartozik: a) a káros környezeti hatások csökkentése; b) a stressz tolerancia növelése; c) a páciens pozitív önértékelésének fenntartása; d) az emocionális egyensúly fenntartásának elősegítése; e) a páciens és környezete közti jó kapcsolat létrehozása és ápolása.

Ezeknek a céloknak a megvalósításához különböző pszichoterápiás megközelítések és eljárások választhatók (pl. kognitív terápia, pszichoanalízis, viselkedés terápia, különböző rövid terápiák stb.). Például, ha a stressz olyan hibás, vagy irracionális gondolkodási sémákból ered, melyek a múlt hibás „programozásának” következményei – ilyen lehet, pl. a hajlam a dramatizálásra, a túlzott általánosításra vagy a szelektív absztrakcióra - akkor a

kognitív terápia megfelelő eljárás lehet a gondolkodási sémák tudatosítására és „átprogramozására”.

A pszichológia eljárások másik csoportja nem az érzelmi és kognitív folyamatok rendezésével foglalkozik, hanem olyan technikákat alkalmaz, melyek a biológiai rendszer hiperaktivitásának relaxációjára, illetve az érzelmi-fiziológiai reaktivitást csökkentésére irányulnak. Ilyen eljárások pl. a relaxáció, imaginatív terápia, meditáció, autogén tréning és a yoga, de a fizikai gyakorlatok fontossága is megemlíthető.

Röviden összefoglalva, a farmakoterápia és a pszichoterápia más-más eszköztárat használva befolyásolja azoknak az agyi rendszereknek a működését, melyek fontos szerepet játszanak a pszichiátriai és patopszichológiai folyamatok kialakulásában. Céljuk részben az extrém aktivitást mutató neuronális rendszerek működésének normalizálása, részben azoknak a pszichés deformitásoknak a korrekciója, melyek krónikus stressz forrást jelentenek a kliens életében, vagyis a hiperaktivitás normalizálódása ellen hatnak. A kombinált kezelésmód hatékonyságának titka tehát abban rejlik, hogy a kóros folyamatokat egyidejűleg több ponton támadjuk, próbáljuk megszakítani és kezelni.

Levelezési cím:

Dr. Magos Tibor

1021 Budapest, Hűvösvölgyi u. 116.

Tel: +361-391-5300, fax: +361-391-5305

email: mati@opni.hu

IRODALOM

- Akil, H. A. és Morano, M. I. (2000). Stress. In: Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. [ofhttp://www.acnp.org/g4/GN401000073/Default.htm](http://www.acnp.org/g4/GN401000073/Default.htm)
- Alonso, G., Szafarczyk, A., Balmerfrezol, M. és Assenmacher, I. (1986). Immunocytochemical evidence for stimulatory control by the ventral noradrenergic bundle of parvocellular neurons of the paraventricular nucleus secreting corticotropin-releasing hormone and vasopressin in rats. *Brain Research*, 397, 297-307.
- Bissette, G., Klimek, V., Pan, J., Stockmeier, C. és Ordway, G. (2003). Elevated concentrations of CRF in the locus coeruleus of depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1328-35.
- Brown, R. M., Crane, A. M. és Goldman, P. S. (1979). Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Research*, 168, 133-150.
- Buchsbaum, M. S., Landau, S., Murphy, D. és Goodwin, 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.
- Chen, X. Q., Du, J. Z. és Wang, Y. S. (2004). Regulation of hypoxia-induced release of corticotropin-releasing factor in the rat hypothalamus by norepinephrine. *Regulatory Peptides*, 119(3), 221-8.
- 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.
- Curtis, A. L., Grigoriadis, D. E., Page, M. E., Rivier, J. és Valentino, R. J. (1994). Pharmacological comparison of two corticotropin-releasing factor antagonists: in vivo and in vitro studies. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 268, 359-365.
- Curtis, A. L., Pavcovich, L. A. és Valentino, R. J. (1999). Long-term regulation of locus coeruleus sensitivity to corticotropin-releasing factor by swim stress. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 289, 1211-1219.
- De Souza, E. B. és Grigoriadis, D. E. (2000). Corticotropin-Releasing Factor: Physiology, Pharmacology and

- Role in Central Nervous System and Immune Disorders. In: Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress. <http://www.acnp.org/g4/GN401000049/Default.htm>
- Elston, R. C., Nambodiri, K. K., és Hames, C. G. (1979). Segregation and linkage analysis of dopamine- β -hydroxylase activity. *Human Heredity*, 29, 284-292.
- Feldman, S. és Weidenfeld, J. (1993). Hypothalamic norepinephrine depletion inhibits CRF-41 release following neural stimuli. *Neuroreport*, 5, 258-260.
- Foote, S. L. és Aston-Jones, G. S. (1995). Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In: Bloom F.E., Kupfer D.J (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press: New York. pp 335-346.
- 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., Freedman, R. és Olivier, A. P. (1975). Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex. *Brain Research*, 86, 229-242.
- 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.
- Gallopín, T., Geoffroy, H., Rossier, J. és Lambolez, B. (2005). Cortical Sources of CRF, NKB, and CCK and Their Effects on Pyramidal Cells in the Neocortex. *Cerebral Cortex Advance Access published on December 7, 2005*, DOI 10.1093/cercor/bhj081. <http://cercor.oxfordjournals.org/papbyrecent.dtl>
- 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 α -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 microiontophoresis. *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.
- Jedema, H., P., Finlay, J. M., Sved, A. F. és Grace, A. A. (2001). Chronic cold exposure potentiates CRF-evoked increases in electrophysiologic activity of locus coeruleus neurons. *Biological Psychiatry*, 49, 351-359.
- Koob, G. F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biological Psychiatry*, 46, 1167-1180.
- 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.
- Magos, T. (1998). Monoaminergic influence on the visual evoked potentials (VEP). In: Hashimoto, I. és Kakigi, R. (eds.), *Recent Advances in Human Neurophysiology*. Elsevier, Amsterdam, 455-465.
- Magos, T. (2002). Correlation between platelet monoamine oxidase activity and the strength of a visual illusion. *Vision Research*, 42, 2031-2035.
- Magos, T. (2003). Elektrofiziológiai és pszichológiai kísérletek a monoaminerg rendszerek moduláló hatásának kimutatására. Szívfrekvencia vizsgálat. pp 45-48. Ph.D. értekezés. Debreceni Egyetem BTK doktori iskolája.
- Magos, T. (2004). Monoaminergic activity acts on the visual evoked potentials. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 6(3), 44-52.
- 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. (1979). Central catecholamine systems: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*. 2, 113-168.
- Morrison, J. H. és Foote, S. L. (1986). Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in old and new world monkeys. *Journal of Comparative Neurology*. 243, 117-138.
- 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.
- Nakai, Y. és Takaori S. (1974). Influence of norepinephrine-containing neurons derived from the locus coeruleus on lateral geniculate neuronal activities of cats. *Brain Research*, 71, 47-60.
- Olpe, H., Glatt, A., Lazlo, J. és Schellengerg, 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.
- Pacak, K., Palkovits, M., Kopin, I. J. és Goldstein, D. S. (1995). Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. *Frontiers in Neuroendocrinology* 16, 89-150.
- Pacak, K., Palkovits, M., Kvetnansky, R., Kopin, I. J. és Goldstein, D. S. (1993). Stress-induced norepinephrine release in the paraventricular nucleus of rats with brainstem hemisections: a microdialysis study. *Neuroendocrinol*, 58, 196-201.

- Page, M. E. és Abercrombie, E. D. (1999). Discrete local application of corticotropin-releasing factor increases locus coeruleus discharge and extracellular norepinephrine in rat hippocampus. *Synapse*, 33, 304-313.
- 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.
- Petrov, T., Krukoff, T. L. és Jhamandas, J. H. (1993). Branching projections of catecholaminergic brainstem neurons to the paraventricular hypothalamic nucleus and the central nucleus of the amygdala. *Brain Research*, 609, 81-92.
- Robbins, T. W. és Everitt, B. J. (2000). Central Norepinephrine Neurons and Behavior. In: *The Fourth Generation of Progress*. <http://www.acnp.org/g4/GN401000033/Default.htm>
- Segal, M. és Bloom, F. E. (1974a). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. I. Iontophoretic studies. *Brain Research*, 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.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Selye, H. (1974). *Stress without distress*. Philadelphia: Lippincott.
- Selye, H. (1980). The stress concept today. In I. L. Kutash & L. B. Schlesinger (Eds.), *Handbook on stress and anxiety*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Smagin, G. N., Swiergiel, A. H. és Dunn, A. J. (1995). Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin*, 36, 71-76.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta physiologica scandinavica*. Suppl. 87., 82, 1-48.
- Valentino, R. J. és Aston-Jones, G. S. (1995). Physiological and anatomic determinants of locus coeruleus discharge: behavioral and clinical implications. In: Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press: New York. Pp 377-386.
- Valentino, R. J., Page, M. E. és Curtis, A. L. (1991). Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by hemodynamic stress is due to local release of corticotropin-releasing factor. *Brain Research*, 555, 25-34.
- 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). Nonsynaptic interactions at presynaptic level. *Progress in Neurobiology*, 37, 145-163.
- 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.
- Weinshilboum, R. M. (1979). Serum dopamine- β -hydroxylase. *Pharmacol Rev*, 30(2), 133-166.