

# A DOMINÓ ELV – MONOAMINOK ALULNÉZETBŐL

SÜMEGI ANDRÁS

Vas Megyei Markusovszky Kórház ZRt., Pszichiátriai Osztály

## ÖSSZEFOGLALÁS

A major depresszió egyik legelső és talán máig legklasszikusabb elmélete a monoamin teória volt. A klasszikus elmélet szerint a szinaptikus résben jelenlevő monoamin neurotranszmitter hiány lett volna a major depresszió kialakulásának legfőbb oka. Az elméletet azóta többször módosították, finomították, az alapelképzelés megtartása mellett, míg más teóriák eltérő magyarázatot próbáltak találni a zavar mikéntjére. A folyamatos kutatás ellenére, mindezidáig nem sikerült tisztán meghatározni a zavar mögött álló objektív eltéréseket. A betegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek szinte kivétel nélkül a mai napig is a monoamin rendszerek modulációján keresztül fejtik ki a hatásukat, mindemellett még mindig nem áll elegendő információ rendelkezésre a monoamin rendszerek depresszióban betöltött szerepéről. Az elmúlt 10-15 év egyre több bizonyítékot hozott azzal kapcsolatban, hogy a zavar hátterében nagy valószínűséggel multiplex neuronális hálózati diszfunkció állhat. A lentiekben egy ehhez illeszkedő algoritmikus hálózati modell kerül felvázolásra, melynek valószínűsítése alapján a zavar kiindulópontja a monomaninerg és nem-monoaminerg neuronhálózatok közötti szabályozási diszfunkció, mely a neurotranszmitterek tónusos kibocsátásának csökkenésén, a megváltozott posztszinaptikus receptorszenzitivitáson és neuronális tüzelési mintákon keresztül a komplex, egymásra épülő és egymástól függő hálózati rendszereket dominószerűen felborítja. A modell feltételezése szerint a hibás működés első komponense a locus coeruleus (LC) területe. Az itt kialakuló szabályozási zavar továbbterjed a szerotonin- és a dopaminrendszerre is. A LC zavara magyarázatot adhat a betegségben az új információk feldolgozásának deficitese voltára, a szorongás és az irracionális félelmek megjelenésére; míg a többi monoamin hálózatot érintő, továbbterjedő folyamat a kialakuló hangulati eltérések valamint a motivációhiány és az örömtelenség tüneteinek a

hátterét sejteti. A hibás hálózati folyamatban fontos szerepet játszó egyéb elemek, a corticotropin-releasing factor (CRF), valamint egyéb neuropeptidok, mint a neuropeptid Y, a galanin és a P anyag malfunkciói felerősíthetik a LC hibás folyamatait, mintegy bezárva az ördögi kört. Az új, kettős hatású antidepresszívumok a klinikai vizsgálatok alapján nagyobb hatékonyságot mutatnak a major depresszió kezelésében és krónikus, rekurrens típusok megelőzésében a szelektív szerotonerg szereknél, amelynek hátterében ezen készítmények noradrenerg hatása állhat.

**KULCSSZAVAK:** major depresszió, locus coeruleus, noradrenalin, szerotonin, corticotropin releasing factor, neuropeptid Y, P anyag, galanin

## DOMINO PRINCIPLE – MONOAMINES IN BOTTOM-VIEW

One of the first neurobiological theories of major depression was the monoamine deficiency hypothesis. The classic monoamine theory of depression suggested that a deficit in monoamine neurotransmitters in the synaptic cleft was the main and primary cause of depression. Recent and newer versions and modifications of the primary classic theory also mainly included this postulate, while other theories of depression preferred departing from the monoamine-based model altogether. Unfortunately, the clear neurobiology of major depression remains an elusive issue, despite intense research. It is clearly held that most, if not all, antidepressant pharmacotherapies treatments produce their therapeutic antidepressant effects, at least in part, by modulating monoamine systems (noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic) by a selective or a multi-acting way; however, much less is known about the neurobiological pathology of these monoamine systems in depression. Much of the past 10-15 years of research in the biology of mood disorders has led to considerable evidence in depression implicating multiple system pa-

thology, including abnormalities of monoamine as well as other neurotransmitter systems. These approaches and findings have led researchers to propose broader theories regarding the neurobiology of depression, just like a spreading disorder of specific neuronal networks in the brain. A model for the pathophysiology of depression will be discussed in the next pages, after describing the main components of depression pathogenesis. Suggestion is that the primary defect emerges in the cross-regulation and vulnerability of special monoaminergic and non-monoaminergic neural networks, which leads to a decrease in the tonic release of neurotransmitters in their projection areas, altering postsynaptic sensitivity, and following, overexaggerated responses to acute increases in the presynaptic firing rate and transmitter release. It is proposed that the primary defect should be involved, in the noradrenergic innervation spreading from the locus coeruleus (LC). Dysregulation of the LC projection activities may lead in turn to malfunction of

serotonergic and dopaminergic neurotransmission. Failure of the LC function could explain the basic impairments in the processing of novel information, intensive processing of irrational beliefs, and anxiety. Consecutive deficits in the serotonergic neurotransmission may contribute to the mood changes and reduction in the mesotelencephalic dopaminergic activity to loss of motivation, and anhedonia. Malfunction and dysregulation of CRF and other neuropeptides such as neuropeptide Y, galanin and substance P may reinforce the LC dysfunction and thus further weaken the adaptive ability to stressful stimuli. The new SNRI antidepressants seem to be more superior and effective in the treatment of major depression and in the prophylaxis of recurrent depressive episodes because of their co-existent noradrenergic activity.

**KEYWORDS:** major depression, locus coeruleus, noradrenaline, serotonin, corticotropin releasing factor, neuropeptide Y, substance P, galanin

## BEVEZETÉS

A major depresszió klasszikus monoamin elmélete alapvetően monoamino-oxidáz blokkolók és a monoamin visszavétel gátló korai antidepresszívumok hatásmechanizmusának megfigyelésén, valamint a reserpin monoamin raktárakat kiürítő és következményes depressziogén hatásának vizsgálatain alapult. A kezdeti elgondolások szerint a zavar neurobiológiai hátterét a szinaptikus résekben a csökkent szerotonin (5-HT) ill. noradrenalin (NA) mennyiség/forgalom okozhatta (Bunney és Davis, 1965; Coppen, 1967; Lapin és Oxenkrug, 1969). Mindazonáltal ez az elmélet már a kezdetekkor kérdéseket vetett fel, hiszen a klinikai hatás csak hetekkel később jelentkezett, noha az antidepresszívumok viszonylag gyorsan, már órák alatt képesek voltak a szinapszisban a transzporter- illetve enzimgátlás révén a monoaminok szintjét emelni. A probléma miatt a kutatások fókusz a szinaptikus koncentrációktól a zavarban potenciálisan szerepet játszó receptorok jellegzetességeinek és funkcióiknak következményes intracelluláris elváltozásai felé fordult (Vetulani és Sulser, 1975; Baker és Greenshow, 1989). Befejezett öngyilkosságot elkövetett depressziós betegek post mortem vizsgálatánál több neurotransmitter receptor esetén találtak eltéréseket –

többek között emelkedett  $\beta$ -adrenoceptor és 5-HT<sub>2</sub> receptor sűrűséget (Mann és mtsai, 1986). Állatkísérletes vizsgálatok eredményei szerint az antidepresszívumok down-regulálják ezen receptorok aktivitását és sűrűségét a terápia megkezdése után néhány héttel, valószínűleg a fentebb említett neurotranszmitterek szintjének emelése által.

Mindemelett, a klasszikus monoamin teória egyik fő hátulütője az volt, hogy a vizsgálatok zöme nem talált csökkent szerotonin illetve noradrenalin koncentrációt az agyban (Heninger és Charney, 1987; Moses és Robins, 1975), másrészt pedig az alacsony szerotonerg aktivitás leginkább az impulzuskontroll-zavaroknál figyelhető meg (Roy és mtsai, 1988). Mind egészséges személyeknél, mind pedig depressziós betegeken végzett monoamin depléciós vizsgálatok szintén nem erősítették meg, hogy a transzmitterek szintjének csökkenése önmagában a depresszív zavar megjelenéséhez vagy súlyosbodásához vezetne (Delgado és mtsai, 1998).

Ha mindezek mellett figyelembe vesszük a depresszió etiológiájában igen fontos genetikai sérülékenységet és a vulnerábilis személyeknél a stresszre adott válaszkészség kóros változását, valamint a major depressziós betegek javánál a zavar krónikus és visszatérő voltát, gyaníthatjuk, hogy a

betegség hátterében döntően nem önállóan valamiféle masszív individuális transzmitter-deficit, hanem nagy valószínűséggel az agy bizonyos neuronhálózatainak többszörös, egymásra épülő és egymástól függő dominó-szerű; több komponensből felépülő sorozatos és visszatérő egyensúlyzavara állhat.

## **MENNYISÉG VAGY MINŐSÉG? A „KETTÓS HATÁS” KÉRDÉSKÖRE**

A szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) szerek megjelenésével a depresszió neurobiológiai hátterével kapcsolatban a főszerep egy ideig a szerotonin-rendszerre redukálódott. Noha az SSRI készítmények mind a tolerálhatóság, mind pedig a biztonság illetve a jóval kevesebb mellékhatás területén felülmúlták a korábban alkalmazott triciklikus (TCA) szereket, viszonylag hamar kiderült, hogy a döntően csak a szerotonin transzporter receptoron (SERT) aktív készítmények a hatékonyság területén bizony alig hoztak javulást, tartós remisszió SSRI-ok esetén pedig csak a betegek kb. negyedénél figyelhető meg (Tran és mtsai, 2003); a többi betegnél fennmaradó maradványtünetek pedig mintegy háromszorosára növelik a visszaesés kockázatát (Paykel et és mtsai, 1995). Már az SSRI éra kezdetén megfigyelték, hogy SSRI és szelektív noradrenerg (NRI) készítmény együttes adásakor a korábban csak NRI készítményt szedő betegeknél szignifikáns javulás következett be (Nelson és mtsai, 1991). Mindezek mellett jól ismert, hogy effektív antidepresszív hatással a szerotonin-rendszerrel érdemi direkt kapcsolatba nem lépő molekulák is bírnak (bupropion, reboxetin stb.). Jogos a feltételezés tehát, hogy a többszörös aktivitású önálló molekulák (venlafaxin, duloxetin, milnacipran, bupropion) optimálisabb eredményeket hoz(hat)nak a depresszió farmakoterápiájában, mint a szelektív szerek – elhamarkodott lenne viszont azt gondolni, hogy a nagyobb hatékonyság hátterében csakis és kizárólag a „minél több, annál jobb” elv játszik alapvető szerepet. A kérdés két szempontból is árnyaltabb, s megválaszolásában mind a „kettős hatás” lényegi szerepe, mind pedig ezen aktivitás neuronhálózati implikációja a fő szempont.

A „kettős hatás” kifejezést többféleképpen értelmezhetjük. Leggyakoribb esetben ezen kifejezés alatt az adott antidepresszívum legalább kétféle típusú visszavétel-gátló hatását értjük. A definíció azonban viszonylag pontatlanná válhat, hiszen ezekre a molekulákra alapvetően nem a transz-

mitter-, hanem a transzporter-szelektivitás a pontos definíció. Így azonban már elméletileg „két és félszeres” hatásról is beszélhetünk, mivel a szelektív szerotonin és noradrenalin transzporter (NET) gátló szerek (SNRI: venlafaxin, duloxetin, milnacipran) esetében a NET blokádnál a prefrontális kéregben nemcsak a noradrenalin, hanem a dopamin forgalmának növekedésével is jár; mivel az agy ezen régiójában a rendkívül ritkán előforduló dopamin transzporter (DAT) helyett a dopamin visszavételért is a noradrenalin transzporter a felelős (Stahl, 2003). Mindezek mellett a kettős hatás in vivo mind neurobiológiai, mind pedig klinikai szempontból is dózisfüggő lehet – jó példa erre a venlafaxin esete, ahol érdemi kettős hatásról csak 150 mg-os dózis felett beszélhetünk, az alatt a molekula SSRI-ként funkcionál. További fontos jellegzetesség, hogy a különböző szereknél az adott transzporter-gátló hatás mértéke eltérő lehet. Míg venlafaxinnál jóval erősebb SERT-aktivitás mutatkozik, közepes NET-aktivitás mellett, duloxetinnél ez az arány már kiegyenlített (kb. háromszor erősebb NET-aktivitás), a hazánkban nem elérhető milnacipran esetén pedig az arány kb. 50-50%.

Az SNRI és SSRI molekulák összehasonlításával kapcsolatos metaanalízisek az SNRI szerek jobb klinikai hatékonyságát mutatták major depresszió esetén (Papakostas és mtsai, 2007). A magasabb hatékonyság mellett azonban lényeges kérdés az is, hogy vajon ezen szerek a major depresszió rekurrens formáinak profilaxisában is eredményesebbek-e a szelektív készítményeknél?

## **MAJOR DEPRESSZIÓ – ÖNÁLLÓ ZAVAR VAGY CSAK A NEURONHÁLÓZATI DISZFUNKCIÓ EGYIK RÉSZELEME?**

Az elmúlt években mindinkább bizonyítást nyert, hogy a rendelkezésre álló gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák mellett is a betegek jó részénél a zavar krónikussá és visszatérővé válik, mind nehezebbé téve a tartós remisszió elérését (Gold és mtsai, 1988; Kupfer, 1991). A krónikus zavarban a major depresszív fázisok között is igen gyakran észlelhetők viszonylag kevésbé súlyos depresszív tünetek, ami klinikai szempontból azt mutatja, hogy a betegség tulajdonképpen folyamatosan fennáll, csak a súlyosság amplitúdója változik (Judd és Akiskal, 2000). Pszichoszociális stresszorok igen gyakran kimutathatók az első epizód előtt, ezek szerepe azonban a zavar krónikussá válása esetén és rekurrens epizódok megje-

lenésekor mind kisebbé válik – a relapszusok megjelenése független lesz a bekövetkező negatív életeseményektől (Gold, 1988). A jövőbeni epizód megjelenése annál valószínűbb, minél több epizódot élt már át a beteg, ebben az esetben az epizódok közötti, viszonylag enyhébb periódusok is mind rövidebbé válnak – mindezek mellett minél több a relapszus, a betegek java részénél az antidepresszívumokra adott terápiás válasz is egyre gyengébbé válik. A fentiek alapján gyaníthatjuk, hogy noha klinikai szinten krónikus illetve rekurrens depresszióval állunk szemben, a zavar mögött álló neurobiológiai folyamat ennél jóval több, olyan, tulajdonképpen megszakítás nélkül zajló és progrediáló neuronhálózati diszfunkcióval állunk szemben, melynek klinikai manifesztációja adott esetben major depresszív megbetegedés, adott esetben köztes disztímiás fázis lehet, azonban a neurobiológiai bázis az agy jóval több funkcióját érintheti, mely mind az affektív spektrum egészében, mind pedig a szorongásos zavarok kialakulásában (és szintén krónikussá válásában) szerepet játszhat. A feltételezett választ a monoaminerg és egyéb neuronhálózatok mátrixszerű zavarában kell keresnünk, melyben a noradrenalin rendszer stressz-indukált működészavara gyaníthatóan kulcsszerepet játszhat.

## A MONOAMIN RENDSZEREK KAPCSOLATAI

A monoaminerg nukleuszok igen összetett és többrétű neuroanatómiai kapcsolatban állnak egymással – és egyéb neuronhálózatokkal. A locus coeruleus (LC) noradrenerg neuronjai mind a szerotonerg raphe magvakat, mind pedig a dopaminerg ventrális tegmentális areát (VTA) innerválják. A raphe magvak serkentő impulzusokat kapnak a NA-rendszertől. A noradrenerg transzmisszió blokkolása ( $\alpha$ -adrenoceptor antagonistával) teljes mértékben felfüggesztheti a raphe magvak szerotonerg sejtjeinek spontán tüzelését (Baraban és Aghajanian, 1980). A VTA felé tartó noradrenerg input szintén serkentő jellegű, az excitatorikus  $\alpha$ 1-adrenoceptorokon keresztül (Greenhoff és Svenson, 1993). Állatkísérletekben ezen projekció aktivitásának felfüggesztése a mezolimbikus dopamin release csökkenésével járt a pozitív megerősítő folyamatok redukált hatásfokával karöltve (Morley és mtsai, 1988).

A raphe magvak szerotonerg neuronjai mind a LC, mind pedig a VTA régióját innerválják. A LC felé irányuló szerotonerg aktivitás sokrétű, és

döntően a különböző posztszinaptikus 5-HT receptorok aktivitásától és típusától függ. A szerotonin egyik legfontosabb aktivitása a LC irányába azt serkentő glutamáterg impulzusok tompítása. A szerotonerg innerváció kiiktatása a LC tüzelési rátájának masszív fokozódásához, és a tirozin hidroxiláz enzim aktivitásának növekedéséhez vezet (Kaehler és mtsai, 1999). A fentiek alapján valószínűsíthető, hogy a szerotonin fő aktivitása a LC irányába gátló jellegű.

A VTA afferens innervációt kap a raphe magvak felől, mindemellett a szerotonerg neuronok a VTA területén mind a dopaminerg, mind pedig a nem dopaminerg (GABA) neuronokat is ellátják, és ez alapján gyaníthatóan a mezolimbikus és a mezokortikális dopaminerg pályák működését is befolyásolni képesek mind szinaptikus, mind pedig nem-szinaptikus mechanizmusok által (Herve és mtsai, 1987). Mind posztszinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista alkalmazása, mind pedig 5-HT mikroinfúzió direkt VTA-ba történő adása esetén fokozódik a dopaminerg neuronok tüzelési rátája a VTA területén, a dopamin release pedig mind a nucleus accumbens, mind pedig a mediális prefrontális cortex régiójában fokozódik (Arborelius és mtsai, 1993; Lejeune és mtsai, 1998; Guan és McBride, 1989). Valószínűsíthető, hogy a dopaminerg neuronok tüzelési mintázatát egyéb tényezők mellett a szerotonerg aktivitás is nagyban befolyásolja. Mivel a szerotonin megemeli az extracelluláris dopaminszintet, a szerotonerg alulműködés következményes dopaminerg hipofunkcióhoz vezethet (Parsons és Justice, 1993).

Mind a LC, mind pedig a raphe magvak területén nagy mennyiségben található dopamin (Levitt és Moore, 1979), valamint a D<sub>2</sub> receptorok sűrűsége is igen magas (Weiner és mtsai, 1991). A VTA sérülése esetén a LC dopamin mennyisége több, mint 50%-kal is csökkenhet. Az LC irányába történő dopaminerg neurotranszmisszió igen fontos a LC stimuláció reward effektusai szempontjából, dopaminerg aktivitás nélkül a LC stimulációja averzív jellegűvé válik.

A dorzális raphe magvak területén a dopaminerg rostok az egész régiót behálózzák (Peyron és mtsai, 1995). Valószínűsíthető, hogy az ide irányuló dopaminerg neurotranszmisszió gátolja a dorzális raphe magvak neuronjait az extracelluláris szerotonin koncentráció emelésével, s ezáltal a preszinaptikus szomatodendritikus 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorok aktivitásának fokozódása által (Ferré és mtsai, 1994).



## A MONOAMIN RENDSZEREK KAPCSOLATA EGYÉB NEUROTRANSMITTEREKKEL

### *Corticotropin releasing factor*

Több kutatás támasztja alá, hogy a corticotropin releasing factor (CRF) expressziója fokozott major depresszió esetén (Nemeroff, 1988). A LC serkentő CRF inputot kap az agy különböző régióiból. A nucleus paragigantocellularis és a Barrington-féle mag direkt projekciókat ad a LC neuronjainak, ezek mellett a LC még a limbikus rendszer több területéről (amygdala központi mag, hipotalamikuszubregiók, bed nucleus of stria terminalis) kap CRF bemenetet. A limbikus CRF innerváció döntően a LC peri-coerulearis áréájához kapcsolódik, részben pedig a rosztrilaterális peri-LC szubregióhoz. A CRF terminálok közvetlen kapcsolatban vannak a noradrenerg dendritekkel (Van Bockstaele és mtsai, 1996; 1998). A LC-ba közvetlenül adott CRF azonnal aktiválja a noradrenerg neuronokat, és fokozza a noradrenalin kibocsátást a projekciós areákban, tünetileg extrém szorongás kíséretében (Smagin és mtsai, 1995). Külső és belső stresszorok a CRF-en keresztül aktiválják a LC-t, mely folyamat CRF-antagonistákkal felfüggeszthető (Melia és Duman, 1991). Úgy tűnik, hogy míg a pontin-medulláris irányú CRF projekciók a belső ingerkre adott kognitív és autonóm válasz folyamat koordinálásban játszanak szerepet, addig a limbikus struktúrákból érkező CRF input a külső, emocionális tartalommal is rendelkező stresszorok általi LC aktivitást mediálja (Koob, 1999).

A LC mellett a raphe magvak felé is található CRF innerváció, azonban itt a CRF aktivitás a szerotonerg tüzelési mintázat irányába többértű (Kirby és mtsai, 2000). Kis mennyiségben a CRF alapvetően gátló hatást fejt ki a raphe magvakra, míg nagyobb dózisban ez a hatás serkentővé válik. Az intracerebroventrikulárisan adott CRF bifázisos hatású: alacsony dózisban csökkenti a szerotonin kibocsátást a striatum területén, míg a nagyobb adag már fokozó hatású. A major depresszió esetén megfigyelt CRF hiperszekréció így mind a raphe magvak szerotonerg aktivitását csökkenti, mely a szerotonerg neurotransmisszió deficitjéhez vezet (Price és mtsai, 1998).

A VTA szintén sűrűn kap CRF innervációt, a substantia nigra területén azonban ez jóval ritkább (Austin és mtsai, 1997). Állatkísérletekben CRF intracerebroventrikuláris adása fokozott aktivitációt és nyugtalanságot okozott, és az agy több terü-

letén megemelte a dopamin metabolizmus fokát. A VTA-ba adott direkt CRF injekció dózisfüggő lokomotor aktivitás-fokozódást okozott, melyet a D2 antagonistá haloperidol nem volt képes antagonizálni. Alacsony dózisban intracerebroventrikulárisan vagy intraperitoneálisan adott CRF állatkísérletekben megemelte a dopamin és dopamin metabolitok szintjét a mediális prefrontális kortex területén (Lavicky és Dunn, 1993).

### *P anyag (Substance P, SP)*

A LC területén viszonylag nagy sűrűségben SP rostok (Fodor és mtsai, 1992), melyek javarészt a nucleus tractus solitarius régiójából erednek (Riche és mtsai, 1991). Emellett a SP-t kötő neurokinin-1 receptorok is viszonylag nagy sűrűségben találhatóak a LC areájában (Dam és mtsai, 1990). A SP masszívan stimulálja a LC neuronok tüzelését (Guyenet és Aghajanian, 1977). Valószínűsíthető, hogy a SP-nak jelentős szerepe van a stresszválaszban is (Bannon és mtsai, 1983). Állatkísérletekben bizonyos antidepresszívumok tartós alkalmazása során az agy több régiójában a SP down-regulációja figyelhető meg (Brodin és mtsai, 1987; Shirayama és mtsai, 1996). A raphe magvakban a P anyag a neuronok negyedében-felében együtt tárolódik a szerotoninnal (Sergeyev és mtsai, 1999). A SP-t is tartalmazó szerotonerg neuronok nem véletlenszerűen helyezkednek el a raphe magvak szubregióiban, hanem speciális areákban csoportosulnak, így gyanítható, hogy a SP a szerotoninnal együtt kerül kibocsátásra az agy adott területein. A SP aktiválni képes a raphe neuronokat, a dorsalis raphe területére adott mikroinjekció megemeli a szerotonin szintjét a hippocampusban.

### *Neuropeptid Y (NPY)*

A NPY a LC-ban a noradrenalinval együtt található meg (Pau és mtsai, 1998; Everitt és mtsai, 1984), és gyaníthatóan képes befolyásolni a noradrenerg neuronok tüzelését (Finta és mtsai, 1992) és csökkenteni a noradrenalin kibocsátást az agy bizonyos régióiban (Martire és mtsai, 1993). NPY intracerebrális adása állatkísérletekben szorongásoldó hatással járt (Heilig és mtsai, 1994), valószínűleg az Y1 receptorokon történő agonista aktivitás révén. Az Y1 receptor blokkolása anxiogén effektussal jár, ami CRF receptor antagonistával közömbösíthető, melyből arra következtethetünk, hogy az anxiogén hatású CRF valamilyen módon csökkenti az Y1 receptorok aktivitását, s így az

NPY kontroll a LC noradrenalin működése felett előbb-utóbb csökkenő hatásfokot mutathat. Állatkísérletekben, ismételt immobilizációt követően a NPY expresszió fokozódása volt megfigyelhető, de csak akkor, ha az állatokon adrenalektomiát végeztek, és kiegészítő kortikoszteron pótlást kaptak (Makino és mtsai, 2000). Ezen eredmények alapján valószínűsíthető, hogy a stressz kiváltotta fluktuáló kortikoszteroid szintek fontos szerepet játszanak a LC NPY szintjének optimalizálásában, mely glükokortikoid receptorokon keresztül szabályozás által valósul meg (Watanabe és mtsai, 1995). Az  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonistá, anxiogén yohimbin alkalmazásakor a plazma NPY szint megemelkedik (Rasmusson és mtsai, 1998). Gyanítható, hogy fokozódó  $\alpha_2$ -adrenoceptor blokád során az NPY expresszió nem más, mint kompenzatorikus mechanizmus a fokozott LC aktivitás irányába, hogy a noradrenalin rendszer túlstimulációja csökkenjen.

### *Galanin*

A LC-ban nagy mennyiségben termelődik galanin (Xu és mtsai, 1998), mely lokálisan a dendritekből szabadul ki, és a noradrenalin  $\alpha_2$ -adrenoceptorokon történő aktivitását potenciálja (Höckfelt és mtsai, 1999). Emellett a galanin szintén megtalálható a legtöbb noradrenerg terminálon a cortex és a hippokampusz területén (Melander és mtsai, 1986), és meggátolja a tüzelést és transzmitter kibocsátását mind a sejttesten, mind pedig a terminálon (Höckfelt, 1991). Nagy mennyiségben található a raphe magvak szerotonerg neuronjaiban is (Höckfelt, 1999). A galanin hatása a LC és a raphe magvak esetén hasonló: magasabb koncentrációban hiperpolarizációt okoz, kis mennyiségben viszont szelektíven fokozza az  $\alpha_2$ -adrenoceptor mediált, és a 5-HT<sub>1A</sub> receptor mediált hiperpolarizációt a LC illetve a raphe magvak területén (Höckfelt és mtsai, 2000). Heveny stressz esetén a LC galanin termelődése csökkenést mutat (Sweerts és mtsai, 1991), de pár hét múlva a termelődés újra növekedésnek indul (Holmes és mtsai, 1995). A krónikus stressz kiváltotta mind erősebben fokozódó galanin expresszió addig próbálja fokozni a LC autoinhibícióját, amíg annak aktivitása a normális szintre csökken.

## **A „DISZFUNKCIONÁLIS NEURONHÁLÓZATI DOMINÓ” KASZKÁDFOLYAMATA**

A major depresszió jelenleg is domináns szerotonerg hipotézisei mellett többen is úgy gondolják, hogy a noradrenalin rendszer, és azon belül is a locus coeruleus (LC) működészavara lehet az egyik felelős a major depresszív epizód megjelenésért, és az LC funkciózavarából kiindul, dominószerűen továbbterjedő hálózati zavar adja a major depresszív megbetegedés neurobiológiai alapját, s a bázisfolyamatban a LC mellett egyéb kritikus faktorok is szerepet játszhatnak.

Egészséges állapot esetén a LC neuronális aktivitását a fázis serkentő glutamát-mediált aktivitás indíthatja meg, mely a folyamatosan fennálló tónusos  $\gamma$ -amino-vajsav (GABA) gátló kontrollja valamint az  $\alpha_2$ -adrenoreceptorok általi autoinhibíció befolyásolhat. Stressz esetén a fellépő CRF aktivitása ezt az autoinhibíciós folyamatot antagonizálja. Az antagonizáció további kontroll alatt áll, melyet a fentiekben már említett neuropeptid Y (NPY) alapú szabályozás biztosít. A locus coeruleus aktiválja a szerotonerg neuronokat a raphe magvak, valamint a dopaminerg sejteket a ventrális tegmentális area (VPN) területén az  $\alpha_1$  receptorokon keresztül.

Fokozódó stressz esetén azonban a fentebb több lépcsős mechanizmusba mind több hiba csúszik. A fokozódó CRF release mind jobban aktiválja a LC neuronjait. Az erősödő aktiváció ebben az esetben már galanin kibocsátás fokozódásával is jár – ami lassan, lépcsőzetesen a LC neuronok autoinhibíciós folyamatát fokozni próbálja. Ennek következtében a LC korábbi tónusos aktivitása mind jobban alábbhagy, s emiatt a következményes, szerotonin- és dopaminrendszer felé irányuló LC aktivitás hatásfoka is egyre jobban csökken. A hatásfok csökkenése miatt a monoamin rendszerekben következményes poszt-szinaptikus superszenzitivitás kezd kifejlődni – amely eredményeként a hálózatok információtovábbító és szervező képessége lassan, de biztosan egyre jobban alábbhagy, a neuronhálózati elektromos zaj növekszik, mely a szinaptikus súlyok krónikus, drasztikus változásával járhat együtt. Klinikai szempontból ebben a fázisban már jelzésértékű, de a depressziós epizód diagnosztikai kritériumait

még el nem érő prodromális jelekkel találkozhatunk. A LC monoamin projekciói rendkívül instabillá válnak, s így, a kaszkádfolyamat következtében mind a noradrenalin, mind pedig a szerotonin és a dopamin release fluktuál, melynek a további eredője a posztszinaptikus receptorok sűrűségének megváltozása és az ezen receptorok által elindított intracelluláris amplifikációs és jeltovábbító mechanizmusok alterációja. További stressz esetén a fokozódó CRF aktivitás „áttörheti” az autoinhibíciós gátat, mely klinikai szempontból irritábilissé válással, impulzivitással, agresszív megnyilvánulásokkal, rapid hangulati ingadozásokkal, diszfóriával és maladaptív kognitív információfeldolgozással járhat. A kaszkádfolyamat még veszélyesebbé válik, mivel az autoinhibíció masszívan gyengült volta átmenetileg emelkedett noradrenalin és – a monoamin projekció miatt – szerotonin kibocsátással jár, ám ez a fokozott transzmitter-mennyiség már az alterált posztszinaptikus receptorokkal lép kapcsolatba, még egy fokkal rontva a helyzetet. A CRF aktivitás fokozódásában a külső stressz mellett neuropeptid Y kontroll hibás működése, és a LC autoinhibíciójában szintén szerepet játszó P anyag (Substance P, SP) aktiválásának csökkenése is szerepet játszik.

Amennyiben a kaszkádfolyamat tovább zajlik, egy idő után a LC neuronok tartósan túlzott izgalmi állapotban maradnak, mert a meggyengült és fluktuáló szerotonerg neurotransmisszió már képtelen csökkenteni a glutamáterg serkentő impulzusok iránti szenzitivitást. A korábban már említett autoinhibíciós rendszerek az ilyen szintű neurokémiai kibillenést már képtelenek korrigálni, és ennek következtében a LC szenzitivitása a CRF irányában tovább fokozódik. A klasszikus kindling teória mellett ez az eseménysor magyarázhatja a rekurrens depressziós fázisok „automatikus” voltát, mivel a későbbiekben a kevesebb (normál) mennyiségű CRF is megindíthatja a kaszkádfolyamatot, mivel a LC szenzitivitása a CRF irányába tartósan megnövekedett. A neuropeptid Y release még átmenetileg fokozódhat, mely bizonyos ideig így valamelyest tompíthatja a CRF effektust (rekurrens major depresszív fázisok közti disztímiás időszak), de ez az autoinhibíciós folyamat további gyengülésével, majd ismételt kikapcsolódásával járhat (relapszus). A kaszkádfolyamat végeredményeként a LC aktivitásá-

ban egyre kevésbé játszanak szerepet a külvilági ingerek, jóval inkább a belső patológiás mechanizmusok (kognitív disztorzió). A többszörös szabályozó mechanizmusok felborulása miatt a noradrenalin-szerotonin tengely funkcionalitása és szabályozó képessége radikálisan lecsökken. A szerotoninrendszer fluktuáló működése miatt rapid, nagy mennyiségű szerotonin release jelentkezhet az előagy területén, masszív szorongást provokálva. A LC dopaminerg projekcióinak tartós gyengülése miatt a dopamin release lecsökken, mely klinikai szempontból pszichomotoros retardációval és anhedoniával jár. A posztszinaptikus szuperszenzitivitás érdemben már nem tud pozitív irányba változni – a fluktuáló monoamin release ugyanis egyrészt, kiszámíthatatlanul, rapidan jelentkező, viszonylag nagy mennyiségű monoamin kibocsátással jár, de ez mellett az alap release tartósan alacsony marad. A kaszkád eredményeként a neuronhálózatok folyamatosan diszfunkcionálisan működnek, a kontroll mechanizmusok pedig gyakorlatilag már felmondták a szolgálatot. Ebben a fázisban klinikai szempontból már major depresszióról beszélhetünk.

A folyamat végső fázisában („terápiarezisztencia”) a LC neuronok a kaszkádfolyamat neurodegeneratív hatása miatt megfogyatkoznak, az autoinhibíciós folyamat továbbra is rendkívül alacsony hatásfokkal működik. A csökkent mennyiségű és egyre „rigidebb” LC neuronok CRF iránti szenzitivitása valamelyest csökkenhet (valószínűleg az átmenetileg jelentkező magasabb NPY aktivitás miatt). A végeredmény a monoaminok kibocsátási folyamatának tartósan alacsony hatásfokon történő volta. Klinikai szempontból ebben a fázisban terápiás válasz nagy valószínűséggel már gyakorlatilag csak pszichostimulánsok ill. többszörös hatású antidepresszívumok alkalmazásával lehetséges.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A fenti, mátrix-alapú algoritmikus modell alapján nagy valószínűséggel kijelenthetjük, hogy a depressziós megbetegedések mögött rendkívül összetett, az esetek nagy részében automatizálódó hibás neuronhálózati folyamatrendszer áll, melynek az ún. önjavító elemei is tartósan deficitesen működnek. A modell alapján végiggondolható,



hogy a szelektív hatású antidepresszívumok a krónikus és relapszusokat mutató major depresszió hosszú távú fenntartó és profilaktikus kezelésében – a farmakológiai oldal szempontjából – miért hoznak az esetek nagy részében csak limitált eredményeket. A kettős hatású SNRI szereknél, amelyek aktivitása mind a szerotonin-, mind pedig a noradrenalin transzporter esetében kimutatható, a bizonyítottan nagyobb hatékonyság a modell fényében értelmezhető. A fenti modell alapján ki-

mondhatjuk, hogy major depresszív megbetegedések jó részében a noradrenerg aktivitással is bíró szerek alkalmazása nélkülözhetetlen.

*Levelezési cím:*  
Dr. Sümegi András  
Vas Megyei Markusovszky Kórház  
Pszichiátriai Osztály  
e-mail: sumegia@gmail.com

## IRODALOM

- Arborelius L, Chergui K, Murase S, et al. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;347:353–362.
- Arborelius L, Nomikos GG, Hacksell U, et al. (R)-8-OHDPAT preferentially increases dopamine release in rat medial prefrontal cortex. *Acta Physiol Scand* 1993;148:465–466.
- Austin MC, Rhodes JL, Lewis DA. Differential distribution of corticotropin-releasing hormone immunoreactive axons in monoaminergic nuclei of the human brainstem. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:326–341.
- Baker GB, Greenshaw AJ. Effects of long-term administration of antidepressants and neuroleptics on receptors in the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 9 (1989) 1–44.
- Bannon MJ, Elliott PJ, Alpert JE, et al. Role of endogenous substance P in stress-induced activation of mesocortical dopamine neurons. *Nature* 1983;306:791–792.
- Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of serotonergic neuronal firing by adrenoceptor antagonists: evidence against GABA mediation. *Eur J Pharmacol* 1980;66:287–294.
- Brodin E, Ogren SO, Theodorsson-Norheim E. Effects of subchronic treatment with imipramine, zimelidine and alaproclate on regional tissue levels of substance P-and neurokinin A/neurokinin B-like immunoreactivity in the brain and spinal cord of the rat. *Neuropharmacology* 1987;26:581–590.
- Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry* 13 (1965) 483–494.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 113 (1967) 1237–1264.
- Dam TV, Martinelli B, Quirion R. Autoradiographic distribution of brain neurokinin-1/substance P receptors using a highly selective ligand [3H]-[Sar<sup>9</sup>,Met<sup>(O<sub>2</sub>)11</sup>]-substance P. *Brain Res* 1990;531:333–337.
- Delgado PL, Moreno FA, Potter R, Gelenberg AJ. Norepinephrine and serotonin in antidepressant action: evidence from neurotransmitter depletion studies, in: M. Briley, S. Montgomery (Eds.), *Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium*, Martin Dunitz, 1998, pp. 141–161.
- Everitt BJ, Hökfelt D, Terenius L, Tatemoto K, Mutt V, Goldstein M. Differential co-existence of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity with catecholamines in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 11 (1984) 443–462.
- Ferré S, Cortes R, Artigas F. Dopaminergic regulation of the serotonergic raphe-striatal pathway: microdialysis studies in freely moving rats. *J Neurosci* 1994;14(8):4839–4846.
- Finta EP, Regenold JT, Illes P. Depression by neuropeptide Y of noradrenergic inhibitory postsynaptic potentials of locus coeruleus neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 346 (1992) 472–474.
- Fodor M, Gorcs TJ, Palkovits M. Immunohistochemical study on the distribution of neuropeptides within the pontine tegmentum—particularly the parabrachial nuclei and the locus coeruleus of the human brain. *Neuroscience* 1992;46:891–908. [Published erratum appears in *Neuroscience* 1992;48(3):753.]
- Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. *New Engl. J. Med.* 319 (1988) 348–353.
- Grenhoff J, Svensson TH. Prazosin modulates the firing pattern of dopamine neurons in rat ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1993;233: 79–84.
- Guan XM, McBride WJ. Serotonin microinfusion into the ventral tegmental area increases accumbens dopamine release. *Brain Res Bull* 1989; 23:541–547.
- Guyenet PG, Aghajanian GK. Excitation of neurons in the nucleus locus coeruleus by substance P and related peptides. *Brain Res* 1977;136:178–184.
- Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT. Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci.* 17 (1994) 80–85.
- Heninger GR, Charney DS. Mechanisms of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders, in: H.Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1987, pp. 535–544.
- Herve D, Pickel VM, Joh TH, et al. Serotonin axon terminals in the ventral tegmental area of the rat: fine structure and synaptic input to dopaminergic neurons. *Brain Res* 1987;435: 71–83.
- Holmes PV, Blanchard DC, Blanchard RJ, Brady LS, Crawley IN. Chronic social stress increases levels of preprogalanin mRNA in the rat locus coeruleus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 50 (1995) 655–660.
- Hökfelt T, Broberger C, Diez M, Xu Z-QD, Shi T, Kopp J, Zhang X, Holmberg K, Landry M, Koistinaho J. Galanin and NPY, two peptides with multiple putative roles in the nervous system. *Horm. Metab. Res.* 31 (1999) 330–334.
- Hökfelt T, Broberger C, Xu Z-QD, Sergeev V, Ubink R, Diez M. Neuropeptides – an overview. *Neuropharmacology* 39 (2000) 1337–1356.
- Hökfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron* 7 (1991) 867–879.
- Judd LL, Akiskal HS. Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiat* 33 (2000) 3–7.



- Kaehler ST, Singewald N, Philippu A. Dependence of serotonin release in the locus ceruleus on dorsal raphe neuronal activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999;359:386–393.
- Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ. Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:148–162.
- Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999;46:1167–1180.
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 52 (1991) 28–34.
- Lapin IP., Oxenkrug GF. Intensification of the central serotgic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1 (1969) 132–136.
- Lavicky J, Dunn AJ. Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *J Neurochem* 1993; 60:602–612.
- Lejeune F, Millan MJ. Induction of burst firing in ventral tegmental area dopaminergic neurons by activation of serotonin (5-HT)1A receptors: WAY 100,635-reversible actions of the highly selective ligands, flesinoxan and S 15535. *Synapse* 1998; 30:172–180.
- Levitt P, Moore RY. Origin and organization of brain stem catecholamine innervation in the rat. *J Comp Neurol* 1979;186: 505–528.
- Makino S, Baker RA, Smith MA, Gold PW. Differential regulation of neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus and locus coeruleus by stress and antidepressants. *J. Neuroendocrinol.* 12 (2000) 387–395.
- Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin and b-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 43 (1986) 954–959.
- Martire M, Pistrutto G, Mores N, Agnati LF, Fuxe K. Region-specific inhibition of potassium-evoked [3H] noradrenaline release from rat brain synaptosomes by neuropeptide Y-(13–36). Involvement of NPY receptors of the Y2 type. *Eur. J. Pharmacol.* 230 (1993) 231–234.
- Melander T, Hökfelt T, Rökaeus A, Cuellar AC, Oertel WH, Verhofstad A, Goldstein M. Coexistence of galanin-like immuno reactivity with catecholamines, 5-hydroxytryptamine, GABA, and neuropeptides in the rat CNS. *J. Neurosci.* 6 (1986) 3640–3654.
- Melia KR, Duman RS. Involvement of corticotropin-releasing factor in chronic stress regulation of the brain noradrenergic system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8382–8386.
- Morley MJ, Shah K, Bradshaw CM, et al. DSP4 and Herrnstein's equation: further evidence for a role of noradrenaline in the maintenance of operant behaviour by positive reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96:551–556.
- Moses SG, Robins E. Regional distribution of norepinephrine and dopamine in brains of depressive suicides and alcoholic suicides. *Psychopharmacol. Commun.* 1 (1975) 327–337.
- Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, et al. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:303–307.
- Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. [Review]. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21:76–82.
- Papakostas GI, Thase MD, Fava M, Craig Nelson J, and Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1217–1227.
- Parsons LH, Justice JBJ. Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 1993;606:195–199.
- Pau KY, Yu JH, Lee CJ, Spies HG, Topographic localization of neuropeptide Y mRNA in the monkey brainstem. *Regul. Pept.* 75–76 (1998) 145–153.
- Paykelet al.: Residual symptoms after partial remission an important outcome in depression. *Psychological Medicine* 1995. 25.
- Peyron C, Luppi PH, Kitahama K, et al. Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroreport* 1995;6:2527–2531.
- Price ML, Curtis AL, Kirby LG, et al. Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:492–502.
- Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS. Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the  $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonist yohimbine. *Neuropsychopharmacology* 19 (1998) 95–98.
- Riche D, De Pommery J, Menetrey D. Neuropeptides and catecholamines in efferent projections of the nuclei of the solitary tract in the rat. *J Comp Neurol* 1990;293:399–424.
- Roy A, Adinoff B, Linnoila M. Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with CSF 5-HIAA levels. *Psychiatry Res.* 63 (1988) 844–914.
- Sergeyev V, Hökfelt T, Hurd Y. Serotonin and substance P coexist in dorsal raphe neurons of the human brain. *Neuroreport* 1999;10:3967–3970.
- Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, et al. Reduction of substance P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 1996; 739:70–78.
- Smagin GN, Swiergiel AH, Dunn AJ. Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain Res Bull* 1995;36:71–76.
- Stahl SM. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:4–5, 110–111.
- Sweerts BW, Jarrott B, Lawrence AJ. Expression of pre-progalanin mRNA following acute and chronic restraint stress in brains of normotensive and hypertensive rats. *Mol. Brain Res.* 69 (1999) 113–123.
- Tran et al. Dual Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. *J. Clin. Psychopharmacology*, 2003
- Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus ceruleus dendrites: substrate for the coordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 1998;10:743–757.
- Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Corticotropin-releasing factor-containing axon terminals synapse onto catecholamine dendrites and may presynaptically modulate other afferents in the rostral pole of the nucleus locus ceruleus in the rat brain. *J Comp Neurol* 1996;364:523–534.

- Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature* 257 (1975) 495–496.
- Watanabe Y, Akabayashi A, McEwen BS. Adrenal steroid regulation of neuropeptide Y (NPY) mRNA: differences between dentate hilus and locus coeruleus and arcuate nucleus, *Mol. Brain Res.* 28 (1995) 135–140.
- Weiner DM, Levey AI, Sunahara RK, et al. D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1859–1863.
- Xu Z-QD, Shi T-JS, Hökfelt T. Galanin/GMAP- and NPY-like immunoreactivities in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminals in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin-R1 and -R2 receptors, *J. Comp. Neurol.* 392 (1998) 227–251.