

A NÖVEKEDÉSI HORMON ELVÁLASZTÁSÁNAK HIPOTALAMIKUS SZABÁLYOZÁSÁRÓL*

MAKARA B. GÁBOR, az orvostudományok kandidátusa, ANTONI FERENC ANDRÁS,
ÁCS ZSUZSANNA, az orvostudományok kandidátusa, KÁRTESZI MIHÁLY
és KAKUCSKA ILDIKÓ

Közlésre érkezett: 1982. XI. 11.

A növekedési hormon kutatása reneszánszát éli. A radioimmunológiai mérőműszerek elterjedése óta felismerték, hogy a hipofízis elülső lebenyének ezen fehérjehormonja nem csak az aktív növekedés időszakában, hanem az egész élet során jelentős mennyiségben van jelen a vérben, és szintje számos élettani helyzetben meglepően nagy mértékben változik.

A növekedési hormon (szomatotrop hormon, STH) hatására a glukóz, a szabadzsírsavak és az aminosavak vérszintje gyorsan változik, és a hatás sebessége lehetővé teszi, hogy az STH az anyagcsere gyors szabályozásában, mind a pillanatnyi igényekhez, mind pedig a tartós megterhelésekhez való alkalmazkodásban szerepet játszasson (*Ganong* 1979).

Az STH a hipofízis elülső lebenyében viszonylag nagy mennyiségben fordul elő, mennyisége poliakrilamid gél elektroforézisen történő elválasztás utáni kémiai módszerrel is mérhető (*Nagy és mtsai* 1970). A hipofízis elülső lebeny mirigysejtjeinek mintegy 26,3%-a tartalmaz STH-t (*Nakane, Sétáló és Mazurkiewicz* 1977). A vérből való eltűnésének felezési ideje 6–7 perc, ami a ng/ml-es tartományba eső vérszint mellett jelentős napi hormonleadást feltételez.

Az STH elválasztásának szabályozásában a hipotalamuszban termelődő és a hipotalamo-hipofízeális portális keringés útján a hipofízishez jutó neurohormonoknak döntő szerepe van. Ezt bizonyítja, hogy a mediális hipotalamusz kiterjedt roncsolása után a vérben az STH szintje alacsony szinten állandósul, noha a hipofízis elülső lebenyében jelentős mennyiségű hormon található (nem közölt adatok).

A hipotalamusz és a hipofízis nyél-eminencia mediana híg savas kivonatában már korán felismerték a növekedési hormon kidobását, valamint az elválasztás gátlását okozó faktorokat (*Krulich, Dhariwal és McCann* 1968.) Az STH elválasztást gátló faktort 1973-ban izolálták, szerkezetét meghatározták, szintetizálták és szomatostatinnak nevezték el (*Brazeau és mtsai* 1973.) Ké-

* Stark Ervin akadémikus 60. születésnapja tiszteletére írt tanulmány.

sőbbi vizsgálatok szerint a szomatosztatinnak több molekuláris formája van, a korábban felismert 14 aminosavból álló peptid mellett ennek hosszabb, 25 és 28 aminosavból álló formája is létezik a hipotalamuszban (Brazeau és mtsai 1981). Ezzel szemben a növekedési hormon kidobását serkentő hipotalamikus faktor szerkezete még nem ismert. Számos, szövetkivonatokkal végzett kísérlet valószínűsíti, hogy létezik ilyen faktor vagy faktorok (Deuben és Meites 1964; Schally és mtsai 1968).

A szomatosztatín élettani szerepét számos kísérlet bizonyítja (lásd Arimura 1982). Kétségtelen, hogy a növekedési hormon elválasztását kísérleti állatokban a szomatosztatín tónusosan befolyásolja, mert nagy mennyiségű, szomatosztatint megkötni képes immunsavó beadása után a plazma növekedési hormon szintje órákra megemelkedik (Arimura és Schally 1976; Ferland és mtsai 1976), továbbá a szomatosztatint tartalmazó hipotalamikus idegsejteket is tartalmazó régió elroncsolását követően a plazma STH szintje tartósan emelkedett (Willoughby és Martin 1978). Rágcsálókban stressz-sorok hatására a plazma STH szintje gyorsan csökken és ezt a csökkenést a szomatosztatín antisavó beadása kivédi (Arimura, Smith és Schally 1976; Terry és mtsai 1976), a hipotalamikus szomatosztatín termelő idegsejtek vidékének elroncsolása pedig megfordítja (Willoughby és Martin 1978).

Az STH kidobását serkentő hipotalamikus faktort (hormont) szomatoliberinnek vagy „szomatotrop hormon releasing faktor”-nak nevezzük. Közvetett bizonyítékok alapján úgy vélik, hogy a szomatoliberin a hipotalamusz mediális-bazális részében (hipotalamusz, MBH) termelődik és feltételezik, hogy a hipofízis nyél-eminencia mediana területén a primer portális kapillárisokba szekretálódik. Ezt a nézetet az indokolta, hogy az MBH ingerlésével előidézhető volt a plazma STH szint emelkedése (Bernardis és Frohman 1971; Frohman és mtsai 1968; Martin 1972), és hogy az MBH teljesnek tartott körülmetszése után a plazma STH szint magasabb volt, mint a kontrollokban (Willoughby és mtsai 1977). Az utóbbi évek közléséig azonban a szomatoliberin létéről, élettani szerepéről nagyon keveset tudtunk.

A szomatoliberin elhelyezkedésének, biokémiai tulajdonságainak és élettani szerepének vizsgálatát nagyon megnehezítette, hogy a hipotalamuszból készült szövetkivonatokban a szomatoliberin és a szomatosztatín együttesen fordul elő, és egymástól nehezen választhatók el. Részben ez lehet az oka, hogy eddig nem sikerült szerkezetét megállapítani. Kémiai és/vagy immunológiai mérőmódszer híján csak biológiai értékméréssel lehet tanulmányozni biokémiáját és élettanát, ezt pedig a szomatosztatín jelenléte ugyancsak jelentősen befolyásolja.

Ezért az STH elválasztás hipotalamikus szabályozásának vizsgálata során mindig felmerül a kérdés, hogy egy-egy jelenség létrehozásában milyen mértékben vesz részt a szomatosztatín és milyenben a szomatoliberin. Elvileg a választ többféleképpen kereshetjük:

1. Egymástól független kémiai vagy immunológiai mérőmódszerekre lenne szükség, de ilyent a szomatoliberin esetére csak annak izolálása utánra várhatunk, szomatosztatinra már van.

2. Egy másik lehetőség a két neurohormont termelő idegsejtek szelektív befolyásolása, vagy a szomatosztatin vagy a szomatoliberin szelektív eltávolítása vagy gátlása. A szomatosztatin eltávolítására ma három lehetőséget ismerünk:

a) Az idegvégződésekből kikerült szomatosztatint specifikus antitestek segítségével megköthetjük, így a szomatosztatin hatását csökkenthetjük, gátolhatjuk. Ennek a megközelítésnek előnyeit már több közlemény illusztrálja. Megjegyezzük azonban, hogy elvi megfontolások miatt nem várható, hogy a hipotalamuszból a hipofízis elülső lebenyéhez jutó összes szomatosztatin hatását megszüntesse az antitestek beadása. Ismert ugyanis, hogy a hipofízis nyél portális ereiben a szomatosztatin koncentrációja igen magas, továbbá, hogy a portális keringés ideje igen rövid (pl. kísérleti patkányban a portális keringésnek maximálisan 4 mm távolságra kell a neurohormont szállítania, ami 5 másodpercnél rövidebb keringési időt jelenthet). Nem várható, hogy a nagy koncentrációban elválasztott szomatosztatint az antitestek *teljesen* megkössék ennyi idő alatt, még akkor sem, ha az antitest jelentős feleslegben van jelen; ismert ugyanis, hogy az antigén-antitest reakció mindig egyensúlyra tör (más szóval sohasem teljes), továbbá létrejöttére másodperceknél hosszabb idő szükséges.

b) Elvileg lehetséges az elválasztott szomatosztatin hatásának semlegesítése antagonistákkal. Sajnos, az eddig ismert szomatosztatin analógok között csak legújabban sikerült egy parciális antagonistát találni (*Coy, Fries, és Murphy* 1982), így ennek a lehetőségnek a kipróbálására csak a jövőben kerülhet sor.

c) A szomatosztatin elválasztásának megakadályozására lehetőséget nyújt a hipotalamusz szomatosztatint tartalmazó idegsejtjeinek anatómiája. A sejtek viszonylag koncentráltak a preoptikus área és az elülső hipotalamusz periventrikuláris szürkeállományában, így azok ott viszonylag szelektíven elroncsolhatók, illetve a sejtek axonjai az eminencia mediána felé vezető úton átvághatók. Jól ismert, hogy az MBH teljes, vagy elülső-oldalsó körülmetszésének hatására az MBH-ban, illetve eminencia mediánában a normális 10–20%-ra csökken az immunreaktív szomatosztatin mennyisége (*Brownstein és mtsai* 1977) és a csökkenés mértéke még nagyobb, ha csak az eminencia mediana kerül a mérendő mintába (*Epelbaum és mtsai* 1981). Azt is tudjuk, hogy a középvonalban fekvő sejtek axonjai először oldalra kell fussanak, mert egy parazagittális átmetszés hatására is jelentős az eminencia mediánában a szomatosztatin szint csökkenése (*Kakucska és mtsai*, előkészületben).

E közleményben összegzett kísérleteinkben ezt az utóbbi lehetőséget használtuk fel arra, hogy a növekedési hormon elválasztásában a szomatolibe-

rin szerepét vizsgáljuk, a szomatosztatin tartalmú idegrostok műtéti átvágása után.

Az eminencia mediánában és hipofízis nyélben végződő szomatosztatin tartalmú idegrostok lefutása a hipotalamuszban

A hipotalamusz szomatosztatin tartalmú idegrostjainak lefutását immuncitokémiai festés és műtéti átmetszések együttes alkalmazásával próbáltuk feltérképezni. Ebben felhasználtuk azt a jól ismert jelenséget, hogy az idegrostokban folyó axoplazmatikus szállítás nem áll le a rostok átvágása után, hanem rövidebb idővel az átvágás után megkezdődik a szállított anyag felhalmozódása az átvágás közelében (*Grafstein és Forman 1980*). Hosszabb idővel a beavatkozás után viszont az átvágástól perifériás csomók degenerálódnak, felszívódnak és bioaktív anyag tartalma eltűnik. Ez a jelenség szépen demonstrálható az LHRH (luliberin), a vazopresszin és az ACTH tartalmú idegrostok esetében a hipotalamuszban is (*Scott és Knigge 1981; Sétáló és mtsai 1976*).

A hipotalamuszban ejtett elülső-oldalsó félkörív alakú metszések, valamint paraszagittális bemetszés után 1 vagy 7 nappal patkányainkat perfúzióval fixáltuk és hipotalamuszukból készített sorozatmetszeteken az immunreaktív szomatosztatint tartalmazó idegelemeket specifikus immunsavó segítségével megfestettük (*Makara, Palkovits, Antoni és Kiss, előkészületben*). Az átmetszések után 1 nappal a metszésnek a preoptikus periventrikuláris terület felé eső oldalán a retrochiazmatikus áréában és másutt is erősen festett, immunpozitív, axonszerű képződményeket figyeltünk meg, melyek egyes esetekben a közelben (nem több, mint 0,5 mm-re) levő immunpozitív idegsejtekig voltak követhetők. A rostok az elülső periventrikuláris területen levő idegsejtektől először oldalra, hátra és lefelé futnak, majd a középvonaltól mintegy 1–1,5 mm távolságra az agyalap közelében a retrochiazmaticus áréában koncentrálnak. Itt a rostoknak nem elhanyagolható része az agyalaphoz igen közel, 5–200 μm távolságban halad előlről-hátra és oldalról-befelé. Befelé futó és átvágott rost azonban látható ennél magasabban és ennél hátrább is. Intakt állatban az immuncitokémiai festések ugyanezen a helyeken nem mutatnak ki követhető axonokat, legfeljebb pontszerű festődést, amit annak tulajdoníthatunk, hogy a normális axonok igen vékonyak és igen kevés immunreaktív anyagot tartalmaznak, így kimutatásuk nem sikerült.

Az MBH elülső-oldalsó körülmetésése után 7 nappal az eminencia mediána és a hipofízis nyél területéről az immunreaktív szomatosztatint tartalmazó idegelemek szinte teljesen eltűntek, ha a hipotalamikus metszés mindenütt elérte az agyalapot. Abban az esetben, amikor a metszés csak egy oldalon, nem túl hosszú szakaszon nem ért le az agyalapig, de az összes többi idegrostot átvágta, az eminencia mediana egy kis körülírt területén a zona palisadicában

a metszés „inkomplett” oldalán találtunk immunreaktív szomatosztatin tartalmú elemeket. Féloldalas oldalsó-elülső metszések után az eminenciában elsősorban az átmetszés oldaláról tűnt el a szomatosztatin, ami jó összhangban van *Molnár és mtsai* (1982) biokémiai módszerekkel nyert eredményeivel.

Ezen eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az MBH elülső-oldalsó körülmetszése szinte teljesen eltünteti a zona palisadica szomatosztatin tartalmú idegvégződéseit, ha a metszés leér az agyalapig és hátranyúlik legalább az eminencia mediána közepéig. Ezzel egybehangzó az az adatunk is, hogy ilyen műtét után 7 nappal a mikroszkóp alatt kivett eminencia-hipofízis nyél mintákban az immunreaktív szomatosztatin mennyisége a kontrollszint 5%-ára csökken.

Valószínű tehát, hogy az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után a patkányok növekedési hormonelválasztásának szomatosztatinerg komponensét kiiktattuk, így a szabályozás többi összetevője külön vizsgálható. Ennek a módszernek azonban az a hátránya, hogy a szomatosztatinnal együtt mindazon bioaktív anyagok is eltűnnek vagy csökkent mennyiségben vannak jelen, amelyek az intakt állatban az MBH-hoz előről-oldalról érkező idegrostokban találhatóak, mint pl. catecholaminok vagy TRH.

A szomatoliberin tartalmú idegrostok eredete

A szomatoliberin tartalmú idegelemek helyére következtethetünk egyrészt abból, hogy a szomatosztatin rostok átvágása után lehet-e, és ha igen, akkor honnan lehet a hipotalamusz elektromos ingerlésével serkenteni a kísérleti állatok STH elválasztását, másrészt abból, hogy a hipofízis nyél-eminencia mediána szövetmintáiból készített kivonatokban találunk-e szomatoliberin aktivitást *in vitro* vagy *in vivo* tesztekben. Ha a szomatoliberin aktivitást valamely agyi terület sértése csökkenti, akkor a legegyszerűbb magyarázat az, hogy a sértett területen vannak a szomatoliberint termelő idegsejtek, vagy ott átfutnak ezeknek idegrostjai.

Az MBH idegi struktúráinak elektromos ingerlése altatott, intakt patkányokban fokozta a plazma STH szintet (*Antoni, Makara és Rappay* 1981), amivel megerősítettük mások hasonló eredményeit (*Frohman és mtsai* 1968; *Bernardis és Frohman* 1971; *Martin* 1972). Érdekes, hogy az ingerlés serkentő hatása viszonylag korlátozott területen érvényesült, mert a plazma STH szint nem változott, ha az elektródok a nucl. dorsomedialisban vagy a retrochiasmaticus áréában voltak. Normál patkányban az MBH ingerlés tartama alatt az STH szint nem emelkedik, csak utána, amit valószínűleg az ingerlés alatt egyszerre felszabaduló szomatosztatin és szomatoliberin, valamint az előbbinek viszonylag rövid hatása magyarázhat. Ezzel szemben az MBH körülmetszése után 7 nappal a plazma STH tartalma magasra emelkedik az MBH ingerlése tartama alatt, már az első 5 percben (*Antoni és mtsai* 1981).

Ez arra utal, hogy a teljesen körülvägott MBH-ban vannak olyan idegelemek, amelyek ingerlésre STH elválasztást serkentő anyagokat (szomatoliberint) képesek kidobni.

Az MBH teljes körülmetszése után 7 nappal mikroszkóp alatt kivett hipofízis nyél-eminencia mediána mintákból készített híg sósavas kivonathban szomatoliberin aktivitást észleltünk: a mintákból kis mennyiség a hipofízis elülső lebeny sejtek primér szövettényezetéhez adva, vagy altatott patkányok elülső lebenyébe mikroinfúzióval bejuttatva az STH elválasztás fokozódását okozta. Ez arra utal, hogy a körülmetszett területen (a nucl. arcuatus, a nucl. periventricularis alsó fele és a nucl. ventromedialis területén) valahol szomatoliberint termelő és azt az eminenciába eljuttató idegsejtek találhatóak. Ezen idegsejteknek egy része valószínűleg a nucl. arcuatusban van. Erre utal az a megfigyelésünk, hogy olyan kis MBH szigethez tartozó eminencia mediána mintákban is találtunk jelentős mennyiségű szomatoliberin aktivitást, amelyben alig volt más ép szövet, mint a nucl. arcuatus.

Egy következő lépésben megpróbáltuk a nucl. arcuatus neuronjait szelektíven károsítani. Miután ezen magon keresztül haladva éri el az eminencia mediánát (és a hipofízis nyelet is) szinte minden neuropeptidet és transzmittert hordozó idegrost, ezért ennek a magnak a mechanikus vagy elektromos sértése mind az „intrinsic”, a magban egészében benne levő idegelemeket, mind pedig az azon átfutó nyúlványokat egyaránt károsítja. Ezzel szemben a nucl. arcuatus *neurokémiai* léziója, melyet újszülött patkányoknak adott nagy adag nátrium glutamáttal lehet létrehozni, nem érinti jelentősen a magon normálisan átfutó idegrostokat, de jelentős mértékben, mintegy 75–80%-ban ronsolja és tartósan eltünteti a nucl. arcuatus idegsejtjeit. Az idegsejtek megritkulása szövettani metszeteken jól észlelhető, és az újszülöttkori glutamát kezelés az endokrin funkciók jelentős megváltoztatásával jár. Ennek a módszernek azonban két hátránya is van: az ilyen állatok vakok (a retina ganglion sejtjei is elpusztulnak), továbbá az állatokat általában a lézió után hosszú idővel vizsgálják (fiatal vagy idős felnőtt korukban), és így egy komplex endokrin kórkép maradványaival kell számolnunk (*Nemeroff és mtsai 1977*). Ezt a módszert mégis sikerrel lehet alkalmazni a növekedési hormon hipotalamikus szabályozásának kutatásában. Már a korai vizsgálatok kimutatták, hogy a Na-glutamáttal kezelt patkányok növekedésükben enyhén elmaradottak, kövérebbek és rövidebbek, mint az azonos fészekaljból származó kontrollok (*Olney 1969*). A plazma STH szintje alacsony, de az eminencia mediána szomatostatintartalma nem változik (*Nemeroff és mtsai 1977*) vagy enyhén csökkent (*Terry, Epelbaum és Martin 1981*). Azt is kimutatták, hogy a Na-glutamáttal kezelt patkányokban a normálisan megfigyelhető pulzáló STH szint ingadozások amplitúdója sokkal kisebb, amiből arra következtettek, hogy a szomatoliberin egyik, de nem kizárólagos forrása a Na-glutamáttal elpusztítható idegsejtek a nucl. arcuatusban (*Terry és mtsai 1981*).

Kísérleteinkben a Na-glutamáttal kezelt patkányokat 8–12 héttel a kezelés után használtuk. A kezelés hatására szövettani metszetekben jól látható volt a glutamát okozta károsodás: a szemideg teljesen degenerált volt és a nucl. arcuatibusban a ventrálisan elhelyezkedő idegsejtek teljesen eltűntek, a dorzálisabban és oldalra elhelyezkedő sejtek pedig megritkultak. Az ilyen állatok hipofízis nyél-eminencia mediána kivonatainak az ACTH elválasztást serkentő hatása változatlan volt, mutatva, hogy van olyan neuroendokrin funkció, amelyet az újszülöttkori kezelés nem károsít. Ezzel szemben, amikor a Na-glutamáttal kezelt patkányokban az MBH körülmetésésével szomatostatint mentesített eminencia mediána-hipofízis nyél minták szomatoliberin aktivitását teszteltük *in vitro*, akkor a glutamáttal kezelt állatokban jelentősen kevesebb szomatoliberin aktivitást találtunk, mint a kontrollokban. Az eredmények alapján a szomatoliberin tartalom csökkenése több, mint 80%-ra becsülhető (Ács, Antoni és Makara 1982). Ebből arra következtettünk, hogy a szomatoliberint termelő és szekretáló idegsejteknek jelentős része a nucl. arcuatibusban van és újszülöttkorban adott Na-glutamát kezeléssel elpusztítható.

Ezeket a következtetéseket alátámasztják azok az adataink is, melyek szerint Na-glutamáttal kezelt patkányokban az MBH elektromos ingerlésére az ingerlést követő plazma STH szint emelkedése a kontrollokban megfigyelhetőnél sokkal kisebb (Antoni és mtsai, előkészületben).

Nyugalmi és epizodikus STH elválasztás az MBH elülső-oldalsó körülmetésése után

Az irodalomban számos közlemény foglalkozott a hipotalamusz körülmetésésének, más szóval deafferentálásának, a plazma STH szintre gyakorolt hatásával. A korai irodalmi adatok ellentmondóak: egyes szerzők a műtét után hosszú idővel nem észleltek változást, noha kísérleti patkányaik növekedése fokozódott, más szerzők szerint viszont időnként vagy tartósan emelkedett plazma STH szint észlelhető (Mitchell és mtsai 1973; Willoughby és mtsai 1977; Collu és mtsai 1973; Halász és mtsai 1971; Rice és mtsai 1976). Ezen kísérletek értékelésekor fontos tényezőkre kell figyelemmel lennünk:

1. Csak később, 1976-ban közölte Tannenbaum és Martin, hogy éber hím patkányokban a plazma STH szintje igen jelentős mértékű és szabályszerű ingadozásokat mutat. A hormon leadás epizodikus jellegű, a szekréciós epizódok 3–4 óránként figyelhetőek meg, a plazma szint csúcsértéke ilyenkor eléri az 1000–1500 ng/ml értéket is, majd a hormon felezési idejének megfelelő sebességgel csökken, majd a mérhetőség határáig és órákon át 6–25 ng/ml körül van. A különböző állatokban ezek az epizódok nincsenek szinkronizálva, ezért nagyon nagy a plazma STH értékek szórása dekapitált patkányok plazmájából végzett mérések esetében.

2. Újabb ismeret (*Millard és mtsai* 1982), hogy nőstény patkányokban az epizodikus szekréció jellege egészen más, az epizódok közötti szint magasabb, az epizódok viszont sokkal alacsonyabb plazma szinttel jelentkeznek és előfordulásuk sokkal kevésbé szabályos, mint a hímeekben.

3. Csak 1976 óta tudjuk, hogy az MBH körülmetszése esetén mennyire fontos az, hogy a kés átvágja a tervezett metszésvonal teljes hosszában az agyalap mentén igen felületesen futó idegrostokat is. Az LHRH tartalmú rostok (*Sétáló és mtsai* 1976), vazopresszin tartalmú rostok (*Scott és Knigge* 1981), a stressz okozta plazma kortikoszteron szint emelkedését okozó rostok (*Palkovits, Makara és Stark* 1976), az ovin CRF-el immunreaktív rostok (*Antoni és mtsai*, előkészületben) és a szomatosztatin tartalmú idegrostok (*Makara, Palkovits, Antoni és Kiss*, előkészületben), egy funkcionálisan jelentős része olyan felületesen fut a hipotalamuszban, hogy átvágásuk csak különös gonddal ellenőrzött esetben fogadható el teljesnek. Ezen kísérletek alapján valószínű, hogy a korábbi közleményekben leírt állatoknak egy jelentős részében a körülmetszés nem okozott teljes deafferentálást, azaz funkcionálisan jelentős beidegzéssel rendelkező állatok keveredhettek a teljesen deafferentált állatokkal a legtöbb korábbi kísérlet „deafferentált” csoportjaiban.

Más irányú kísérleteink során azt észleltük, hogy 2–3 nappal az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után a patkányok plazma STH szintje a szokásosnál sokkal magasabb volt, és a dekapitált patkányokban számolt átlag a szokásosnál kisebb szórást mutatott (*Kárteszi és Makara*, nem közölt adatok). Ennek a megfigyelésnek a nyomán módszeresen megvizsgáltuk az MBH elülső-oldalsó deafferentálása után különböző időpontokban az éber, krónikus kanüllel ellátott patkányok plazma STH szintjét. E kísérletek során kiderült, hogy 2–3 nappal az elülső-oldalsó körülmetszés után a plazma STH szint 100–200 ng/ml közötti tartományban stabilizálódik és az egyes állatokban órákon keresztül viszonylag kis ingadozással állandó. Ezzel szemben a hím kontroll patkányokban a szokásos nagy ingadozású, epizodikus szekrécióra jellemző görbéket kaptunk. Az MBH körülmetszése után 7–8 nappal a plazma STH szint már alacsonyabb volt, átlagosan 100 ng/ml, de változatlanul nem észleltünk epizodikus szekréciót, sem ekkor, sem pedig néhány állaton 1–2 hónappal a hipotalamusz műtét után (*Kárteszi, Fiók és Makara* 1982). Ez az eredményünk szöges ellentétben van *Willoughby és mtsai* (1977) leletével; ők néhány állatban az MBH teljes deafferentálását végezték, és eredményeik szerint a plazma STH szint emelkedett volt, de igen gyakori epizódok tarkították a szekréciós görbéket. Ezt az ellentmondást vagy az magyarázza, hogy az MBH-hoz hátulról érkező afferensek stabilizálják az STH elválasztást, vagy — és ezt tartjuk valószínűbbnek — hogy az epizódokért nem a szomatoliberin termelő idegsejtek endogén eredetű ritmikus hormonleadása, hanem az ezen sejteket periodikusan serkentő, az MBH-hoz előlről-oldalról befutó idegrostok a felelősek. Ezen idegrostokat mi teljesen átmetszettük, míg lehetséges, hogy

Willoughby és *mtsai* (1977) kísérleteiben ezen rostoknak egy, a hipotalamuszhoz felületesen futó töredéke épen maradt, és létrehozhatta az STH epizodikus elválasztását.

Ezek után rendszeres vizsgálat alá vettük az MBH elülső-oldalsó körülmetszését rövid idővel követő plazma STH és hipotalamusz szomatosztatin változásokat (*Kakucska, Ács, Antal, Kárteszi* és *Makara*, előkészületben). Azt találtuk, hogy az éter altatásban végzett deafferentálás után igen gyorsan, 30 percen belül magasra emelkedik a plazma STH szintje, majd kissé csökkenve lényegében változatlan, egyenletesen magas szinten van az első két nap. A 3. és 8. nap között a plazma STH szint kb. felére csökken. Az eminencia mediána-hipofízis nyél szomatosztatin tartalma viszont 24 óra múlva csak enyhén csökken, viszont a 3. napra a csökkenés már közel 90%-os, és a 7. napra már csak a kontroll érték 5%-át teszi ki a neurohemális régió szomatosztatin tartalma. Mindezt összevetve azzal, hogy a plazma STH szintje magasabb, arra következtethetünk, hogy a plazma STH szint emelkedésének fő oka a szomatosztatin elválasztásának az axotómiát követő megszűnése. Nem világos, hogy mivel magyarázhatjuk a 2. és 7. nap között bekövetkező plazma STH szint csökkenést. Ennek oka lehet a hipofízis elülső lebenyének STH sejtjeiben fokozatosan csökkenő (talán kimerülő?) STH elválasztó képesség, vagy a tartósan magas plazma STH szint visszajelentéses jellegű gátló hatása, mely humorális úton csökkentheti a szomatoliberin tartalmú idegsejtek szekréciónak aktivitását. Az sem zárható ki, hogy a műtét utáni 7. napra az STH termelő sejtek túlérzékenyekké válhatnak a szomatosztatin gátló hatására (receptor túlérzékenység?) és vagy a perifériás plazma szomatosztatin tartalma már elegendő az STH termelés visszaszorítására, vagy ilyenkor az eminencia mediánába juthat a normálisnak egy töredékét kitevő szomatosztatin, amelynek hatása a túlérzékeny sejteken már észlelhető.

Mindezek az eredmények azt sugallják, hogy a hím patkány nyugalmi plazma STH szintjének alacsony volta legalábbis részben tónusos szomatosztatin szekréciónak következménye, és hogy az alapszint napokig tartó emelkedése követi az eminencia mediánához futó szomatosztatin tartalmú idegrostok átvágását. Valószínű, hogy a normális állapotban észlelhető epizodikus szekréciónak is az MBH-hoz elülről-oldalról érkező idegrostok által közvetített információ hozza létre, melynek hiányában a plazma STH szint magasabb és alig ingadozó. Nem lehetetlen az sem, hogy az epizódok létrehozásában a szomatosztatin elválasztás változásai is szerepelhetnek.

Neurotranszmitterek és farmakonok hatása az STH elválasztásra az eminencia mediánába futó szomatosztatin rostok átvágása után. Szomatoliberin által közvetített hatások

Bemutattuk, hogy az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után az STH elválasztást valószínűleg a hipotalamusz szomatoliberin termelő és szekretáló idegsejtjei szabályozzák. Ez a kísérleti modell alkalmasnak látszik annak megvizsgálására, hogyan befolyásolják a különféle neuroaktív drogok és feltételezett neurotranszmitterek az ilyen állatok szomatoliberin elválasztását. Amennyiben a vizsgált anyagok nem hatnak közvetlenül a hipofízis STH termelő mirigysejtjeire, úgy feltételezhető, hogy a beadott anyagok hatásukat — közvetve vagy közvetlenül — a szomatoliberin szekréció befolyásolásával fejtik ki.

Első megfigyelés-sorozatunkból az altatók hatására következtethetünk. Pentobarbitál vagy uretán altatásban a plazma STH szintje alacsony volt (10–20 ng/ml) 7–8 nappal az MBH elülső-oldalsó, vagy teljes deafferentálása után; ezzel szemben az éber állatok plazma STH szintje 50–150 ng/ml között van. Ez arra utal, hogy ezen két altató hatására a plazma STH, azaz a szomatoliberin leadás csökken. Újabbán végzett kísérleteinkben sorozat vérvétellel igazoltuk, hogy mind 8 órával, mind pedig 8 nappal az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után az intraperitoneális Nembutál injekció hatására a plazma STH szint csökken. Ez ellentétben áll a normál állatok viselkedésével, amelyekben Nembutál hatására a plazma szint emelkedik. Ismert, hogy a Nembutállal altatott patkányok portális vérében a szomatosztatin szint alacsonyabb, mint az uretánnal altatott patkányokban (*Chihara és mtsai 1979*), ami arra utal, hogy vagy az uretán serkenti a szomatosztatin szekréciót vagy a pentobarbitál gátolja azt. Így feltételezzük, hogy az éber állatban azért serkenti a Nembutál az STH elválasztást, mert hatására jobban csökken a szomatosztatin szekréció, mint a szomatoliberin leadás és így a két neurohormon egyensúlya a serkentő hatás irányába tolódik el.

Irodalmi adatok szerint a morfin intakt patkányban igen erősen emeli a plazma STH szintjét (*Kokka és mtsai 1973*). Ezt okozhatja a szomatosztatin elválasztás csökkenése, a szomatoliberin elválasztás fokozódása vagy a kettő kombinációja is. Ismert, hogy a szomatosztatin antisavó beadása után is észlelhető a morfin hatására STH szint emelkedés, ami azonban nem zárja ki azt, hogy a morfin tovább csökkenthette az antisavó által csökkentett, de meg nem szüntetett szomatosztatin hatást. A morfin a szomatoliberin elválasztásra gyakorolt hatására deafferentált patkányokon végzett kísérletekből következtethetünk. Sajnos az adatok ellentmondóak: *Halász és mtsai (1981)* szerint a morfin hatástalan a hipotalamusz teljes deafferentálása után míg *Casanueva és mtsai (1981)* szerint a morfin plazma STH szint emelő hatása az ilyen állatokban változatlanul észlelhető.

Mi, a morfin hatását a hipotalamusz elülső-oldalsó körülmetszése után

2 nappal vizsgáltuk meg, amikor az éber állat magas kiindulási plazma STH szintje lehetővé teheti mind serkentő, mind pedig gátló hatások észlelését. Kísérleteinkben a kontrollokban megfigyelt morfin okozta STH szint emelkedés elmaradt a deafferentált állatokban; azonban gátlásra utaló jeleket nem észleltünk.

Ezekből az adatokból arra következtetünk, hogy a morfin nem hat közvetlenül serkentően vagy gátlóan a szomatoliberin termelő idegsejtekre. Hatását vagy elsősorban a szomatosztatin leadás gátlásával vagy a szomatoliberin termelő sejteket elülső-oldalról elérő idegi pályák közvetítésével fejtheti ki (*Kanyicska és mtsai*, előkészületben).

Különféle neurotranszmittereknek az agykamrákba való beadásával a plazma STH szint befolyásolható (lásd: *McCann és Ojeda* 1976; *Weiner és Ganong* 1978). A korábbi kísérleteket elsősorban kasztrált és hormonálisan előkezelt nőstény patkányokon végezték, amelyeknek szomatosztatin és szomatoliberin termelő rendszere egyaránt szerepet játszhatott a leírt hatások létrehozásában. A szomatosztatin elválasztásra gyakorolt neurotranszmitter hatások jól vizsgálhatók közvetlen szomatosztatin méréssel: meghatározható a portális vérbe leadott szomatosztatin mennyisége, vagy az inkubált hipotalamusz preparátumok *in vitro* szomatosztatin leadása. A szomatoliberin leadás változásaira viszont az MBH elülső-oldalsó deafferentálása után az agykamrákba adott anyagok hatásaiból következtethetünk.

Első kísérlet sorozatunkban (elsősorban technikai okokból) Nembutállal altatott patkányokat használtunk, noha tudtuk, hogy az altató esetleg megváltoztathatja a beadott anyagok hatásának mértékét, esetleg jellegét is. Az altatott állatokon nyert információ is értékes és jó kiindulási alapot jelenthet az éber, krónikus kanülökkel ellátott patkányokon végzett kísérletekhez. Intakt patkányok harmadik agykamrájába adott szerotonin a plazma STH szint szignifikáns emelkedését okozta, míg acetilkolin, noradrenalin, dopamin, hisztamin és P anyag hatására emelkedést nem észleltünk (*Kakucska és Makara*, előkészületben). Ezen anyagok hatása érdekesen alakult az MBH elülső-oldalsó átmetzésén átesett patkányokban. A műtét után 7–8 nappal elaltatott patkányoknak beadott noradrenalin, dopamin, serotonin, acetilkolin- és P anyag hatására a plazma STH szint emelkedett, hisztamin hatására nem változott. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az altatott patkányban a szomatoliberin kidobását számos neurotranszmitter tudja — közvetve vagy közvetlenül hatva — serkenteni. Az a lelet, hogy intakt állatban ezen anyagok egy része (noradrenalin, dopamin, P anyag és acetilkolin) hatástalan volt, arra utal, hogy ezek az anyagok esetleg egyszerre képesek serkenteni a szomatosztatin és a szomatoliberin leadását és így az utóbbi serkentő hatását az előbbi okozta gátlás elfedheti.

A γ -aminovajsav (GABA) hatását és szintézisét befolyásoló anyagokkal végzett kísérletekből (*Fiók, Ács és Stark* 1981) az a következtetés

vonható le, hogy a GABA-erg neuronoknak gátló hatása lehet a szomatoliberin szekretáló neuronokra. Ezt a következtetést alátámasztja az a megfigyelésünk (Fiók és mtsai, előkészületben), hogy az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után intravénásan adott GABA-erg anyag, a muszcimol hatására a plazma STH szint gyorsan és jelentős mértékben csökken. Miután sem a muszcimol, sem a γ -aminovajsav nem gátolta a hipofízis elülső lebeny *in vitro* STH leadását, ezek az adatok arra utalnak, hogy GABA-erg receptorok aktiválása — közvetve vagy más neuronok közvetítésével — gátolni képes a szomatoliberin termelő idegsejtek neurohormon leadását.

A jelen közleményben áttekintett adatok egybevetésével kialakítható összkép egy része több oldalról alátámasztott és nagy valószínűséggel helyes, míg más részeit csak kevés vagy közvetett bizonyítékra alapozhattuk, ezért csak munkahipotézisnek tekinthetők. A hipofízis elülső lebeny STH elválasztását kettős neurohormon rendszer szabályozza: az elülső hipotalamusz periventrikuláris szürkeállományából hurok mentén lefutó axonok útján az eminencia mediánába és a hipofízisnyélbe projiciáló szomatosztatinerg rendszer és a középső hipotalamusz bazális periventrikuláris területén elhelyezkedő szomatoliberin termelő sejrendszer, melynek az eminencia mediánában tárolt neuroszekréta biológiai értékméréssel mérhető. A két rendszer anatómiai elhelyezkedése következtében az MBH elülső-oldalsó (vagy teljes) körülmetszésével egymástól elválasztható, és a szomatosztatinerg-rendszer befolyása ezzel a műtéttel, vagy az elülső periventrikuláris szürkeállomány elpusztításával szinte teljesen eliminálható. Az ilyen sértések utáni állapot vizsgálatával kimutattuk, hogy a szomatoliberin termelő sejtek — korábbi véleménynel ellentétben — önmagukban epizodikus szekréció létrehozására nem képesek, de tónusos és egyenletes szekréciójuk a szomatosztatinerg-rendszer sértése után is megmarad. A szomatoliberin termelő idegsejteket pentobarbitál és uretán valószínűleg gátolja, a morfin viszont közvetlenül nem befolyásolja. Altatott patkányok szomatoliberin sejtjeit acetilkolin, szerotonin, noradrenalin, dopamin és P anyag serkenteni képes, míg hisztamin hatására működésük lényegesen nem változik. Éber állatban a GABA-erg muszcimol a szomatoliberin szekréciót gátolni képes. Valószínű, hogy a szomatoliberin termelő idegsejteken, vagy a hozzájuk kapcsolódó idegi láncok elemein a neurohormon termelést befolyásoló sokféle receptor található, melyeknek élettani szerepét további vizsgálatok tárhatják fel.

Összefoglalás

A szerzők áttekintették a növekedési hormon (STH) elválasztás kettős hipotalamikus szabályozásának bizonyítékait. Kimutatták immuncitokémiai módszerekkel, hogy a szomatosztatin tartalmú axonok egy része az elülső hipotalamusz periventrikuláris szürkeállományából hurok mentén futva,

a retrochiazmatikus terület oldalsó részén közvetlenül a hipotalamusz ventrális felszíne közelében halad az eminencia mediána és a hipofízis nyél felé. Az MBH elülső-oldalsó átmetszése a hipofízist szabályozó szomatosztatinergerendszert hatástalanítja, míg a nucl. arcuatus és az MBH szomatoliberint termelő sejtszerve müködőképesség marad. Ezek együttes hatására az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után a plazma STH szint jelentősen emelkedik és epizodikus ingadozás nélkül marad napokig.

Pentobarbitál és uretán valószínűleg gátolja a szomatoliberin szekréciót. Az MBH részleges deafferentálása után altatott állatban az acetilkolin, szerotonin, noradrenalin, dopamin, valamint a P anyag képes a szomatoliberin elválasztást serkenteni, míg hisztamin hatástalannak bizonyul. Éber állatokban a GABA-mimetikus muscimol valószínűleg gátolja a szomatoliberin elválasztást.

IRODALOM

- Antoni, F. A., Makara, G. B. és Rappay, Gy.: *J. Endocr.* **91**, 415 (1981).
- Antoni, F. A., Kanyicska, B., Mezey, É. és Makara, G. B.: *Neuroendocrinology* **35**, 231 (1982).
- Arimura, A. és Schally, A.: *Endocrinology* **98**, 1069 (1976).
- Arimura, A., Smith, W. D. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **98**, 540 (1976).
- Ács, Zs., Antoni, F. A. és Makara, G. B.: *J. Endocrinology* **93**, 239 (1982).
- Bernardis, L. L. és Frohman, L. A.: *Neuroendocrinology* **7**, 193 (1971).
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. és Guillemin, R.: *Science* **179**, 77 (1973).
- Brazeau, P., Ling, N., Esch, F., Bohlen, P., Benoit, R. és Guillemin, R.: *Regul. Peptides* **1**, 255 (1981).
- Brownstein, M. J., Arimura, A., Fernandez-Durango, R., Schally, A. V., Palkovits, M. és Kizer, J. S.: *Endocrinology* **100**, 246 (1977).
- Casanueva, F., Spampinato, S., Locatelli, V., Betti, R., Cocchi, D., Ferri, S. és Muller, E. E.: In: *Adv. Physiol. Sci.* Vol. **14**, p. 303. Pergamon Press—Akadémiai Kiadó, Budapest (1981).
- Chihara, K., Arimura, A. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **104**, 1434 (1979).
- Chihara, K., Arimura, A., Coy, D. H. és Schally, A. V.: *Endocrinology* **102**, 281 (1978).
- Coy, D. H., Fries, J. L. és Murphy, W. A.: Abstract No. 917; 64th. Ann. Meeting Endocrine Soc. (1982).
- Deuben, R. és Meites, J.: *Endocrinology* **74**, 408 (1964).
- Epelbaum, J., Tapia-Arancibia, L., Herman, J. P., Kordon, C. és Palkovits, M.: *Brain Res.* **230**, 412 (1981).
- Ferland, L., Labrie, F., Jobin, M., Arimura, A. és Schally, A. V.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **68**, 149 (1976).
- Fiók, J., Ács, Zs. és Stark, E.: *J. Endocr.* **91**, 391 (1981).
- Fiók, J., Ács, Zs. és Makara, G. B.: *Symposium on Integration Neurohumoral Mechanisms.* Budapest (1982).
- Frohman, L. A., Bernardis, L. L. és Kant, K. L.: *Science* **162**, 580 (1968).
- Ganong, W. F.: *Review of Medical Physiology*, Lange, Los Altos, Ca, USA (1959).
- Grafstein, B. és Forman, D. S.: *Physiol. Rev.* **60**, 1167 (1980).
- Halász, B., Nagy, G., Molnár, J., Marton, J., Bánky, Z., Lukáts, O. és Vizi, E. S.: *Adv. Physiol. Sci.* Vol. **14**, p. 315. Pergamon Press—Akadémiai Kiadó, Budapest (1981).
- Halász, B., Schálch, D. A. és Gorski, R. A.: *Endocrinology* **89**, 198 (1971).
- Kárteszi, M., Fiók, J. és Makara, G. B.: *J. Endocrinology* **94**, 77 (1982).
- Kokka, N., Garcia, J. F. és Elliot, H. W.: *Progr. Brain Res.* **39**, 347 (1973).
- Krulich, L., Dhariwal, A. P. és McCann, S. M.: *Endocrinology* **83**, 783 (1968).
- Martin, J. B.: *Endocrinology* **91**, 107 (1972).
- McCann, S. M. és Ojeda, S. R.: *Rev. Neurosci.* Vol. **2**, p. 91. (Eds.: Ehrenpreis, S. és Kopin, I. J.) Raven Press, New York (1976).

- Mitchell, J. A., Smyrl, R., Hutchins, M., Schindler, W. J. és Critchlow, V.: *Neuroendocrinology* **10**, 31 (1972).
- Molnár, J., Köves, K., Marton, J. és Halász, B.: *Acta biol. Acad. Sci. Hung.* **33**, 255 (1982).
- Nagy, I., Kurcz, M., Halmy, L., Mosonyi, L., Baranyai, P. és Kiss, Cs.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **38**, 357 (1970).
- Nakane, P. K., Sétáló, G. és Mazurkiewicz, J. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **297**, 201 (1977).
- Nemeroff, C. B., Konkol, R. J., Bisette, G., Youngblood, W., Martin, J. B., Brazeau, P., Rone, M. S., Prange, A. J., Breese, G. R. és Kizer, J. S.: *Endocrinology* **101**, 613 (1977).
- Olney, J. W.: *Science* **164**, 719 (1969).
- Palkovits, M., Kobayashi, R. M., Brown, M. és Vale, W.: *Brain Res.* **195**, 499 (1980).
- Palkovits, M., Makara, G. B. és Stark, E.: *Neuroendocrinology* **21**, 280 (1976).
- Schally, A. V., Muller, E. és Sawano, S.: *Endocrinology* **82**, 271 (1968).
- Scott, P. M. és Knigge, K. M.: *Cell Tiss. Res.* **219**, 393 (1981).
- Sétáló, Gy., Vigh, S., Schally, A. V., Arimura, A. és Flerkó, B.: *Brain Res.* **103**, 597 (1976).
- Tannenbaum, G. S. és Martin, J. B.: *Endocrinology* **98**, 562 (1976).
- Terry, L. C., Epelbaum, J. és Martin, J. B.: *Brain Res.* **217**, 129 (1981).
- Terry, L. C., Willoughby, J. O., Brazeau, P., Martin, J. B. és Patel, Y.: *Science* **192**, 565 (1976).
- Weiner, R. I. és Ganon W. F.: *Physiol. Rev.* **58**, 905 (1978).
- Willoughby, J. O. és Martin, J. B.: *Brain Res.* **148**, 240 (1978).
- Willoughby, J. O., Terry, L. C., Brazeau, P. és Martin, J. B.: *Brain Res.* **127**, 137 (1977).