

## A KORTIKOSZTEROIDOK VISSZAJELENTŐ HATÁSÁNAK MECHANIZMUSÁRÓL\*

ÁCS ZSUZSANNA, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. XI. 11.

A kortikoszteroidok visszajelentő hatása fontos része annak az összetett mechanizmusnak, mely a hipofízis adrenokortikotrop hormon (ACTH) elválasztását szabályozza. A kortikoszteroidok a hipofízisre és a központi idegrendszerre egyaránt hatnak, gátolhatják mind az ACTH, mind a kortikoliberin (CRF) elválasztását (Yates és Maran 1974).

Számos agyterület koncentrálja a kortikoszteroidokat (Stumpf és Sar 1977, 1981), de nem tisztázott, hogy mely területek jelentősek a kortikoszteroidok visszajelentő hatása szempontjából, és melyek kapcsolatosak a kortikoszteroidok más központi idegrendszeri hatásaival.

A hipotalamusz bizonyítottan a visszajelentés helyének tekinthető (Yates és Maran 1974), de ezen belül nem ismerjük a kortikoszteroid visszajelentésben jelentős részterületeket. Több vizsgálat utal arra, hogy a kortikoszteroidok extrahipotalamikus struktúrák közvetítésével is befolyásolhatják az ACTH elválasztást (McEwen 1977).

A kortikoszteroidoknak az ACTH elválasztásra kifejtett gátló (feedback) hatásában két, időben és feltehetően mechanizmusában is eltérő szakaszt különítenek el, egy ún. gyors, a plazma kortikoszteron szint növekedési sebességére érzékeny, valamint egy ún. késleltetett, a hormon szint nagyságára és az emelkedés tartamára érzékeny szakaszt (Yates és Maran 1974).

A „gyors” feedback kialakulásában a célsejtek membránjához történő hormon kötődést követően a membrán fiziko-kémiai tulajdonságaiban és elektromos ingerlékenységében létrejövő változásoknak tulajdonítanak jelentőséget (Feldman 1981).

A „késleltetett” kortikoszteroid visszajelentés mechanizmusában a szteroid érzékeny sejtek intracelluláris receptorainak szerepét tételezik fel (McEwen 1977). Ez a mechanizmus lényegében minden kortikoszteroid célsejtben azonos lenne, a hormon kötődik a specifikus sejtplazma receptorokhoz, a hormon-receptor komplex a sejtmagba jutva és az RNS szintézist befolyásolva megindítja a célsejtre jellemző fehérje szintézisét (Baxter és Rousseau 1979).

\* Stark Ervin akadémikus 60. születésnapja tiszteletére írt tanulmány.

A hipofízis és a központi idegrendszer szintjén történő feedback hatásban mindkét mechanizmus érvényesülhet (Jones és Gillham 1980).

Jelen munka az 1975–1980 között nyert adatainkat foglalja össze. Ezek egyrészt bizonyítják a hipofízisben és a központi idegrendszer különböző területein kimutatható specifikus kortikoszteroid receptorok jelentőségét a kortikoszteroid visszajelentésben, másrészt a kortikoszteroid visszajelentés egyik lehetséges mechanizmusaként valószínűsítik, hogy a kortikoszteroidok a gátló neurotranszmitternek tekintett  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) szintézisének fokozása útján befolyásolhatják a CRF elválasztást.

*A központi idegrendszeri kortikoszteroid receptorok lokalizációja és lehetséges szerepe a „késleltetett” visszajelentő hatás létrejöttében*

Általánosan elfogadott az az álláspont, mely szerint egy hormon hatásának előfeltétele, hogy a célsejtek tartalmazzanak specifikus hormonszteroid receptorokat. Bár a központi idegrendszeri kortikoszteroid receptorok szerepe a késleltetett feedback hatás kialakulásában még nem bizonyított, a kortikoszteroidok központi idegrendszeri támadáspontjára vonatkozóan támpontot adhat a sejten belüli kortikoszteroid receptorok agyon belüli topográfiájának a megismerése.

A keringésbe juttatott radioaktív kortikoszteroid jelentős mértékben halmozza fel a hipofízis és valamennyi vizsgált agyterület; a mellékvesék eltávolítása után fokozott a hormonfelvétel (1. táblázat). Előzetesen adott

**1. táblázat**

*A radioaktivitás koncentrációja (dpm/mg nedves súly)  $^3\text{H}$ -kortikoszteroid beadása után két órával (n=4)*

	Kontroll	Mellékveseirtott** (7 napja)
Hipofízis]	41 ± 8*	182 ± 59
Septum	16 ± 3	68 ± 17
Hippocampus	17 ± 3	139 ± 45
Hipotalamusz anterior	16 ± 5	54 ± 11
Hipotalamusz medialis	15 ± 2	52 ± 15
Hipotalamusz posterior	16 ± 2	55 ± 11
Amygdala	14 ± 6	49 ± 13
Nucl. habenulae	16 ± 4	73 ± 11
Parietális agykéreg	11 ± 3	51 ± 14

\* Átlag ± S.E.

\*\* Minden vizsgált területen magasabb mint a kontroll csoportban (Stark és mtsai 1975).

nagy adag kortikoszteroid a mellékveseirtott állatokban csökkenti a hippocampus (McEwen és mtsai 1969; Stark és mtsai 1975) és a septum (McEwen és mtsai 1969) radioaktív kortikoszteroid felvételét. Ezek a kísérletek azonban

nem adnak egyértelmű felvilágosítást arra vonatkozóan, hogy tartalmaznak-e a vizsgált agyterületek specifikus kortikoszteroid kötő receptorokat, mert a mérések nem különítik el a sejtplazma, illetve a sejtmag receptorhoz kötött, az esetlegesen adszorbeált és a szabad állapotban levő kortikoszteront. A specifikus kortikoszteroid receptorokat tartalmazó területek lokalizációja a sejten belüli receptorok *in vitro* meghatározásával történhet. Elsősorban a hipofízist és azokat a központi idegrendszeri struktúrákat érdemes vizsgálni, amelyekről élettani kísérletek alapján (Yates és Maran 1974) feltételezhető, hogy jelentős a kortikoszteroidok visszajelentő hatása szempontjából. Nagy affinitású és kis kapacitású, specifikus kortikoszteroid kötő receptorok mutathatók ki a hipotalamusz mediálisban, a hippocampusban és a parietális agykéregben; a nucl. habenulae és a hipotalamusz poszterior nagy kapacitású és kis affinitású, nem specifikus kötőhelyeket tartalmaz (2. táblázat). A többi vizsgált területen (amygdala, septum, hipotalamusz anterior) kortikoszteroid kötőhely az alkalmazott módszerrel (Stark és mtsai 1975) nem mutatható ki.

2. táblázat

A sejtplazma kortikoszteroid receptorok jellemzői a központi idegrendszer különböző területein

	Kötőhelyek száma pmol/1000 g szövet	Asszociáció állandó $10^{-9}$ mol <sup>-1</sup>
Hipotalamusz medialis	0,92	0,95
Hipotalamusz posterior	520,00	0,0008
Hippocampus	4,40	0,13
Nucl. habenulae	44,60	0,0118
Parietalis agykéreg	0,82	1,10

(Stark és mtsai 1975.)

A patkány hipofízis elülső lebenye két, egymástól lényegesen nem különböző kötési paraméterekkel rendelkező sejtplazma populációt tartalmaz, melyek közül az egyik csak a természetes kortikoszteroidot, a másik a kortikoszteronnal azonos affinitással a szintetikus dexamethasont is köti (DeKloet és mtsai 1975; Koch és mtsai 1981).

Mivel a specifikus hormon-receptor jelenléte azt jelzi, hogy a sejt „cél-sejtje” az adott hormonnak, az ismertetett adatok arra utalnak, hogy a kortikoszteroidok egyaránt hatnak a központi idegrendszer különböző, hipotalamikus és extrahipotalamikus struktúráira, valamint a hipofízisre. Nem tisztázott azonban, hogy ezen struktúrák közül melyek és milyen súllyal szerepelnek a kortikoszteroidok visszajelentő hatásában. Az irodalmi adatok közvetett módon támasztják alá a hipofízis és a központi idegrendszeri receptorok szerepét a kortikoszteroidoknak az ACTH elválasztás szabályozására kifejtett hatásában. Így összefüggést mutattak ki a központi idegrendszer (Stevens és mtsai 1973; McEwen és mtsai 1974) és a hipofízis (Rotszejn és mtsai 1975)

kortikoszteroid receptorainak telítettsége és a hipofízis-mellékvese rendszer aktivitása között. *Rotsztejn* és *mtsai* (1975) időbeli összefüggést találtak a receptor-hormonkötés kialakulása és az ACTH elválasztásra gyakorolt gátló hatás létrejötte között.

Kimutatták (*Munck* és *Brinck-Johnsen* 1968; *Kaiser* és *mtsai* 1972), hogy a biológiailag aktív kortikoszteroidok kötődése a thymus sejtplazma receptorokhoz megakadályozható kortexolonnal (Substance S, azaz pregn-4-ene-17 $\alpha$ -21 diol-3-20 dion), és ennek tulajdonítják, hogy ez a szteroid a thymusban antiglukokortikoid hatású (*Mosher* és *mtsai* 1971).

Bebizonyosodott, hogy a kortexolon hasonló hatású a kortikoszteroid visszajelentésében feltételezetten szerepet játszó receptorokon; a biológiailag aktív kortikoszteroidokkal megegyező mértékben szorítja ki a jelzett kortikoszteroidot az adenohipofízis és a hippocampus sejtplazma receptorokról (3. táblázat).

### 3. táblázat

*Kortexolon hatása a sejtplazma receptorok kortikoszteron és dexamethason kötésére (fmol/mg fehérje)*

kiszorító szteroid 10 <sup>-5</sup> mol/L	<sup>3</sup> H-kortikoszteron 10 <sup>-8</sup> mol/L		<sup>3</sup> H-dexamethason 10 <sup>-8</sup> mol/L	
	kortikoszteron	kortexolon	dexamethason	kortexolon
Hipofízis	110,1 ± 20,0* (7)	108,3 ± 18,8 (7)	61,8 ± 3,6 (5)	59,7 ± 4,3 (5)
Hippocampus	42,0 ± 6,0 (8)	44,5 ± 10,2 (7)	63,0 ± 10,3 (5)	66,8 ± 10,6 (5)

\*Átlag ± S.E.  
(*Ács* és *Stark* 1979)

Kortexolonnal gátolva a dexamethason kötődését a központi idegrendszeri receptorokhoz, elmarad a dexamethason gátló hatása a stressz okozta ACTH elválasztásra (4. táblázat). A kortexolon nem befolyásolja sem a nyugalmi kortikoszteron plazma szintet, sem a stressz okozta plazma kortikoszteron szint emelkedést (4. táblázat). Ezek az adatok alátámasztják azt az elképzelést, hogy a központi idegrendszer és/vagy a hipofízis kortikoszteroid receptoraihoz történő kötődés a kortikoszteroidok visszajelentő hatásának előfeltétele. Annak ismeretében, hogy különböző mechanizmusok szabályozzák a nyugalmi és a stimulált ACTH elválasztást (*Zimmermann* és *Chritchlow* 1969; *Hodges* 1970), a 4. táblázat adatai alapján arra lehet következtetni, hogy a nyugalmi és a stimulált ACTH elválasztást a dexamethason vagy más-más támadásponton, vagy különböző mechanizmussal gátolja, de nem zárható ki a két lehetőség együttes fennállása sem. Valószínűsíthető, hogy a kortikoszteron, a patkány fő kortikoszteroidja, olyan mennyiségben juthat a keringés-

## 4. táblázat

*Kortexolon és dexamethason együttes hatása a stressz okozta plazma kortikoszteron szint emelkedésre (µg/100 ml plazma)*

	Kontroll	Kortexolon 10 mg/kg s.c.	Dexamethason 0,5 mg/kg i.p.	Kortexolon 10 mg/kg s.c. +
				Dexamethason 0,5 mg/kg i.p.
Nyugalmi plazma szint	12,6±1,7° (9)	10,0±2,1 (10)	3,2±0,7** (10)	4,5±1,5 (10)
Stressz utáni plazma szint változás (Δ)	16,0±3,9 (9)	14,9±2,2 (10)	6,5±1,6** (10)	14,7±1,9 (10)

\* Átlag ±S.E.

\*\* p < 0,01

(Ács és Stark 1975)

ből a központi idegrendszerbe, hogy legalábbis emelkedett plazma hormonszint esetén, közvetlenül hathat a központi idegrendszer különböző területeinek idegsejtjeire, és befolyásolhatja azok működését. Feltehető, hogy a kortikoszteroidok két folyamat eredményeként juthatnak az agy különböző területeire: a plazma szinttel párhuzamosan változó passzív beáramlás, és a specifikus receptor funkcióhoz kapcsolódó aktív felvétel útján (McEwen és mtsai 1969; Stark és mtsai 1975). Az aktív felvétel csak az agy meghatározott területein érvényesül, és ez a mechanizmus része lehet a kortikoszteroidok központi idegrendszeri hatásainak.

*A GABA szintézis fokozása, mint a kortikoszteroidok visszajelentő hatásának egyik lehetséges mechanizmusa*

Kortikoszteroidok hatására szinte valamennyi kortikoszteroid célszervben kimutatható enzimindukció (Pitot és Yatvin 1973).

A központi idegrendszerben a kortikoszteroidok olyan enzimek aktivitását befolyásolják, amelyek egyes központi idegrendszeri neurotranszmitterek szintézisében meghatározó szerepet játszanak (Pohoreczky és Wurtman 1971; Millard és mtsai 1972; Kizer és mtsai 1974; Azmitia és McEwen 1974; Moore és Phillipson 1975).

Ezek az adatok, továbbá az, hogy a kortikoszteroidok anyagszere hatásainak és visszajelentő hatásának időviszonyai hasonlóak, felvetik annak lehetőségét, hogy az ACTH elválasztás gátlása — legalábbis részben — visszavezethető egy enzimindukciós mechanizmusra. Az ACTH elválasztás szabályozásában szerepet tulajdonítanak számos gátló és stimuláló neurotranszmitternek, melyek a hipotalamusz CRF szintézisére és/vagy leadására hatva szabályozzák a hipofízis ACTH termelését (Jones és mtsai 1981a). A fenti elkép-

zelés szerint a kortikoszteroidok fokoznák a gátló neurotranszmitter(ek) szintézisét a központi idegrendszer egyes területein, hatásukra helyileg emelkedne a gátló neurotranszmitter(ek) szintje, és ennek következtében csökkenne a CRF szekréciója. A gátló neurotranszmitternek tekintett GABA a központi idegrendszer szinte valamennyi területén kimutatható, és jelentős koncentrációban található a hipotalamusz különböző magcsoportjaiban (Tappaz és mtsai 1977; Van der Heyden és mtsai 1979).

Számos adat bizonyítja, hogy a GABA szerepet játszik a hipofízis hormonelválasztásának hipotalamikus szabályozásában (Makara és Stark 1978; Tapia 1978), az ACTH elválasztására gátló hatású (Makara és Stark 1978). Mivel a GABA nem vagy csak nagyon kis mértékben jut át a vér-agy gáton, az exogén GABA hatását az ACTH elválasztásra vagy *in vitro*, inkubált hipotalamusz darabkák CRF termelésének mérésével (Jones és mtsai 1976), vagy az agykamrába adagolt GABA (Abe és Hiroshige 1974; Makara és Stark 1974) hatásainak vizsgálatával elemezték. A GABA a hipofízis ACTH elválasztását közvetlenül nem befolyásolja (Makara és Ács, nem közölt adat).

Az endogén GABA szint jelentősen emelkedik a központi idegrendszerben, ha a lebontásáért felelős enzimet, a GABA-transzaminázt (GABA-T) gátoljuk (Jung és mtsai 1977). A hatékony és specifikus GABA-T gátló, a gamma-acetilén GABA (Merrel International) az alkalmazott dózisban sem a nyugalmi (nincs feltüntetve), sem a stressz után mért plazma kortikoszteron szintet nem befolyásolta (5. táblázat). A dexamethason hatékonyabban gátolta

### 5. táblázat

*Dexamethason és gamma-acetilén GABA (GAG) együttes hatása a stressz után mért plazma kortikoszteron szintre (pmol/ml)*

	Dexamethason (mg/kg i.p.)			
	0	0,025	0,05	0,10
Fiziológiás só (2 ml/kg s.c.)	410,8 $\times$ 1,12* (10)	94,9 $\times$ 1,75 (10)	86,7 $\times$ 1,30 (10)	33,1 $\times$ 1,61 (10)
GAG (25 mg/kg s.c.)	429,2 $\times$ 1,09 (10)	83,2 $\times$ 1,55 (10)	42,1 $\times$ 1,52 (10)	18,8 $\times$ 1,41 (10)

\* Átlag  $\times$  S.E. (ln transzformációval számolva)  
(Ács, nem közölt adatok)

a stressz okozta plazma kortikoszteron szint emelkedést, ha az állatoknak gamma-acetilén GABA-t is adagoltunk (5. táblázat), bár az enzimgátló potencirozó hatását ez a kísérlet nem igazolja. Ezek alapján megalapozottnak tűnik az az elképzelés, hogy a kortikoszteroidok az ACTH elválasztást, legalábbis részben, a GABA szintézis fokozása, a központi idegrendszer GABA szintjének

szелеktív emelése útján csökkenthetik. Ezt az elképzelést alátámasztja az a megfigyelés, hogy a kortikoszteroidok ACTH elválasztást csökkentő hatása elmarad, ha a GABA szintézis gátolt. A GABA szintézisért felelős enzim, a glutaminsavdekarboxiláz (GAD) specifikusan gátolható merkaptopropionsavval (MPS) (Lamar 1970; Karlsson és mtsai 1974). Az enzimgátló adagolása után a dexamethason nem gátolja a stressz okozta plazma kortikoszteron szint emelkedést (6. táblázat).

6. táblázat

*Dexamethasonnal kezelt patkányok reakciója stresszre a GABA szintézis gátlása után (plazma kortikoszteron, pmol/ml)*

	Kontroll	Műtéti stressz (ál-mellékveseirtás)	Formalin (25 mg/kg s.c.)
Fiziológiás só (2 ml/kg i.p.)	58 ± 14* (14)	691 ± 61** (19)	289 ± 130** (6)
Dexamethason (0,5 mg/kg i.p.)	< 30 (14)	< 30 (16)	< 30 (6)
Merkaptopropionsav (100 mg/kg i.p.)	1069 ± 121** (4)	1127 ± 142** (5)	1162 ± 101** (6)
Dexamethason (0,5 mg/kg i.p.) + Merkaptopropionsav (100 mg/kg i.p.)	205 ± 81** (10)	578 ± 84** (11)	465 ± 98** (6)

\* Átlag ± S.E.

\*\* Eltér a kontroll csoporttól ( $p < 0,01$ )  
(Ács és Stark 1978)

Az MPS ezen hatása a specifikus enzimgátláson alapul, egyrészt mert az alkalmazott dózisban a dexamethason gátlást még igen erős inger, két együttesen alkalmazott stressz sem töri át (Ács és Stark 1978), másrészt mert olyan állatokban, amelyek stressz hatásra nem reagálnak fokozott ACTH elválasztással, mert a hipotalamusz elülső-oldalsó idegi összeköttetéseit átvágták (Makara és mtsai 1970), a MPS kiváltja a plazma kortikoszteron szint emelkedést, és ez az agykamrába adagolt GABA-val megakadályozható (Makara és Stark 1978).

Ezek az adatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy a GABA szintézis fokozása része a kortikoszteroidok CRF szekréciót gátló, visszajelentő hatásának, de a bizonyítékok közvetettek, és az adatok alapján nem azonosítható a kortikoszteroidok GABA szintézisre gyakorolt hatásának anatómiai helye. A GABA és a GAD, melyet a GABA neuronok marker enzimjének tekintenek, a hipotalamuszon belül, az egyes magvakban egyenlőtlen megoszlású (Tappaz és mtsai 1976; 1977). Dexamethason hatására az ACTH elválasztás szabályozásában feltételezetten szerepet játszó területek közül a nucl. supraopticusban fokozódott, a nucl. amygdalae mediálisban csökkent a GAD aktivitás (7. táblázat). A többi vizsgált terület GAD aktivitását a dexamethason nem befolyásolta (7. táblázat).

## 7. táblázat

Dexamethason hatása különböző központi idegrendszeri területek glutaminsavdekarboxiláz (GAD) aktivitására (pmol CO<sub>2</sub>/óra/μg fehérje)

	Kontroll	Dexamethason (1 mg/kg i.p.)
Nucl. supraopticus	190,2 ± 7,3 <sup>o</sup> (14)	227,2 ± 16,8*
Nucl. paraventricularis	334,3 ± 11,1 (10)	355,2 ± 9,9 (10)
Nucl. arcuatus	363,2 ± 14,1 (14)	358,5 ± 18,8 (10)
Nucl. amygdalae med.	387,7 ± 19,3 (14)	309,6 ± 23,2*
Hippocampus	172,8 ± 6,3 (21)	176,9 ± 9,5 (11)

<sup>o</sup> Átlag ± S.E.

\* p < 0,05

(Ács és mtsai 1980.)

A vizsgált agyterületek nem feltétlenül helyei a kortikoszteroid visszajeletésnek, illetve a GABA-erg és a CRF pályák közötti feltételezett kölcsönhatásnak. Ha vannak is kortikoszteroid érzékeny GABA-erg neuronok a vizsgált területen, enzim aktivitás változás csak abban az esetben várható, ha számuk relatíve nagy, mert az esetleges változásokat a kortikoszteroidra nem érzékeny idegelemekben levő enzim elfedheti.

A nucl. paraventriculárisban jelentős számban található CRF idegsejtek (Paull és mtsai 1982), ez a mag egyik központja a hipotalamusz CRF szekréciójának (Makara és mtsai 1981).

Több magyarázata lehet, hogy miért fokozza a dexamethason a GAD aktivitást a nucl. supraopticusban és miért nem befolyásolja a nucl. paraventriculárisban. Az egyik lehetőség az, hogy mivel a nucl. paraventriculáris két, magnocelluláris és parvocelluláris része funkcionálisan is eltér, és GABA interneuronok csak a parvocelluláris részben találhatóak (Fuxe és mtsai 1979); a mag egy részében esetlegesen létrejövő változásokat az egész mag GAD aktivitásának mérésekor érzékelni nem tudjuk. Nem zárható ki az sem, hogy a GABA nem közvetlenül, hanem más neurotranszmitterrel működő interneuronok közvetítésével hat a CRF elválasztásra, és ezért a GABA-erg neuronok és a CRF neuronok lokalizációja eltérhet. Ezek a lehetőségek a jelenleg rendelkezésünkre álló eszközökkel nem vizsgálhatók. További magyarázat lehet az, ha a kortikoszteroidok a GABA-erg aktivitás fokozásával nem a CRF, hanem a vasopressin szekrécióját befolyásolnák. A vasopressin jelentősége az ACTH elválasztás szabályozásában bizonyítottnak tekinthető, de szerepe, helye a szabályozási mechanizmusban még ma is vitatott (Gillies és Lowry 1982). A vasopressin szekréció kortikoszteroiddal (Zimmerman és mtsai 1977; Seif és mtsai 1978; Silverman és mtsai 1981) és GABA-val (Bisset és



Chowdrey 1980; Feldberg és Rocha E Silva 1981) egyaránt gátolható, GABA antagonisták fokozzák a vasopressin szekréción (Feldberg és Rocha E Silva 1981). A szövettanyészetben tartott supraopticus neuronok elektromos aktivitását a GABA csökkenti (Sakai és mtsai 1974). A majom nucl. supraopticusába implantált kortikoszteroid gáolja az ozmotikus inger által kiváltott vasopressin elválasztást (Streeten és mtsai 1981). Az agytörzs GABA-erg aktivitásának csökkenése a vasopressin szekréción fokozásával jár (Feldberg és Rocha E Silva 1978; 1981).

Más adatok szerint (Zingg és mtsai 1979) a hipotalamoneurohipofizéális axonok elektromos aktivitását a GABA csökkenti.

A nucl. supraopticusban található a vasopressin neuronok sejttestjeinek jelentős része (Zimmerman és mtsai 1977). Bár a nucl. supraopticus GAD aktivitása a kontroll, a genetikusan, illetve hipofízis nyélátmetszés következtében vasopressinhiányos állatokban nem különbözött (8. táblázat), nem zár-

### 8. táblázat

A nucl. supraopticus és a nucl. paraventricularis glutaminsavdekarboxiláz (GAD) aktivitása vasopressin (VP) hiányos állatokban (pmol CO<sub>2</sub>/óra/μg fehérje)

	Kontroll (CFY)	Genetikus VP hiány (Brattleboro) (homozygota)	Álműtét (CFY)	Hipofízis nyélátmetszés (CFY)
Nucl. supraopticus	242,6 ± 33,0* (6)	158,0 ± 24,6 (6)	115,6 ± 9,0 (6)	131,9 ± 25,6 (6)
Nucl. paraventricularis	346,4 ± 31,8 (6)	335,3 ± 46,5 (6)	323,7 ± 18,0 (6)	348,9 ± 37,2 (6)

\* Átlag ± S.E.

(Ács, Makara, Palkovits, nem közölt adatok.)

ható ki, hogy az ilyen állatokban a kortikoszteroid feedback mechanizmus nem vagy másképpen működik, mint a kontrollokban.

Nehezen értelmezhető a dexamethason hatására bekövetkező GAD aktivitás csökkenés a nucl. amygdalae mediálisban. Okozhatja a GAD aktivitás csökkenést az, hogy dexamethason hatására fokozódik az enzim axonális transzportja a magban levő sejttestekből a távolabbi végkészülékekhez. A nucl. supraopticusban található axon terminálisok kétharmad része, a magon belüli interneuron egyharmada származik afferens pályákból (Léránth és mtsai 1975). A nucl. supraopticus afferentációjának 33%-a az agytörzsből, 21%-a a mediális hipotalamuszból, 13,5% az amygdalából, 13,5% a septumból, 8,5% a hippocampusból és 17% a rostralis telencephalonból származik (Záborszky és mtsai 1975).

Meyer és mtsai (1980) léziós kísérletei szerint a nucl. supraopticusban található GAD 50%-át intrinsic neuron populáció tartalmazza, a mag afferen-

tációjának jelentős része a nucl. accumbensből származik. Feltételeznek egy, az agytörzsből a nucl. supraopticusba futó GABA-erg pályát is (Feldberg és Rocha E Silva 1978; 1981).

Az egyik oldali amygdala léziója után egy héttel a dexamethason nem fokozta a lézióval ellentétes oldali nucl. supraopticusban és csökkentette a lézióval azonos oldali magban a GAD aktivitását (9. táblázat). Mindezek alap-

9. táblázat

Dexamethason hatása a nucl. supraopticus glutaminsavdekarboxiláz (GAD) aktivitására a jobb oldali amygdala léziója után egy héttel (pmol CO<sub>2</sub>/óra/μg fehérje)

	Kontroll	Álműtét	Lézió	
Bal oldal	Fiziológiás só (2 ml/kg i.p.)	79,8 ± 7,7° (7)	77,9 ± 8,2 (8)	100,5 ± 18,4 (7)
	Dexamethason (1 mg/kg i.p.)	114,8 ± 15,0* (7)	78,9 ± 10,1 (8)	79,2 ± 11,8 (7)
Jobb oldal	Fiziológiás só (2 ml/kg i.p.)	74,6 ± 8,4 (7)	93,1 ± 8,5 (8)	111,2 ± 13,7 (7)
	Dexamethason (1 mg/kg i.p.)	103,1 ± 7,7** (7)	89,1 ± 12,5 (8)	63,6 ± 8,5** (7)

° Átlag ± S.E.

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01

(Ács, Makara, Palkovits, nem közölt adatok)

ján nem zárható ki, hogy az enzimaktivitás amygdalában mért csökkenése és a nucl. supraopticusban mért növekedése között összefüggés van, de az is lehetséges, hogy az amygdalában észlelt enzim aktivitás változás a kortikoszteroidoknak a magatartási reakciókra vagy más központi idegrendszeri folyamatokra és nem az ACTH elválasztásra gyakorolt hatásával függ össze.

Az ismertetett eredmények a kortikoszteroidok visszajelentő hatásának „késleltetett” fázisában szereplő mechanizmusokra engednek következtetni, és valószínű, hogy ez a mechanizmus elsősorban a stimulált ACTH elválasztás gátlásában jelentős.

Az adatokat összegezve megállapítható, hogy a kortikoszteroidok a központi idegrendszer meghatározott területein a célsejtek specifikus receptoraihoz kötődnek, és ennek hatására indulnak meg azok a sejten belüli folyamatok, amelyek végső soron az ACTH elválasztás gátlását eredményezik. Nem valószínű, hogy a GABA szintézis fokozása a kortikoszteroidok visszajelentő hatásának egyetlen mechanizmusa, de a GABA szint emelkedése egyes specifikus neuronokban része lehet a CRF szekréció csökkenését eredményező kortikoszteroid feedback-nek. Ezt az elképzelést klinikai beteganyagban végzett újabb vizsgálatok is alátámasztani látszanak (Jones és mtsai 1981b).

## Összefoglalás

A szerző saját és irodalmi adatok alapján bizonyítja, hogy a stimulált ACTH elválasztás kortikoszteroid gátlásának mechanizmusában a hipofízisben és a központi idegrendszer különböző területein kimutatható specifikus kortikoszteroid receptorok fontos szerepet játszanak, és valószínűsíti, hogy a kortikoszteroidok a gátló neurotranszmitternek tekintett gamma-aminovajsav (GABA) szintézisének fokozása útján befolyásolhatják a kortikoliberin elválasztást.

## IRODALOM

- Abe, K. és Hiroshige, T.: *Neuroendocrinology* **14**, 195 (1974).  
 Ács, Zs. és Stark, E.: *Experientia* **31**, 1365 (1975).  
 Ács, Zs. és Stark, E.: *J. Endocr.* **77**, 137 (1978).  
 Ács, Zs. és Stark, E.: *Proceeding of the International Symposium on Neuroendocrine Regulatory Mechanisms. Serbian Academy of Science and Arts, Belgrade*, p. 243 (1979).  
 Ács, Zs., Palkovits, M. és Stark, E.: *Neurosci. Lett.* **19**, 97 (1980).  
 Azmitia, E. C. és McEwen, B. S.: *Brain Res.* **78**, 291 (1974).  
 Baxter, J. D. és Rousseau, G. G.: *Glucocorticoid Hormone Action* (Ed.: Baxter, J. D. és Rousseau, G. G.). Springer Verlag, p. 1 (1979).  
 Bisset, G. W. és Chowdrey, H. S.: *Brit. J. Pharmacol.* **70** 78P (1980).  
 DeKloet, R., Wallach, G. és McEwen, B. S.: *Endocrinology* **96**, 589 (1975).  
 Feldberg, W. és Rocha E Silva, M.: *Brit. J. Pharmacol.* **62**, 99 (1978).  
 Feldberg, W. és Rocha E Silva, M.: *Brit. J. Pharmacol.* **72**, 17 (1981).  
 Feldman, S.: *Steroid Hormone Regulation of the Brain* (Ed.: Fuxe, K., Gustafsson, J. A. és Wetterberg, L.). Pergamon Press, New York, p. 175 (1981).  
 Fuxe, K., Andersson, K., Löfström, A., Hökfelt, T., Ferland, L., Agnati, L. F., Perez de la More, M., Schwarz, R., Enerath, P., Gustafsson, J. A. és Skett, P.: *Central Regulation of the Endocrine System, Nobel Foundation Symp. No 42.* (Ed.: Fuxe, K., Hökfelt, T. és Luft, R.), Plenum Press New York, p. 349 (1979).  
 Gillies, G. és Lowry, P. J.: *Frontiers in Neuroendocrinology* (Ed.: Ganong, W. F. és Martini, L.) Vol. 7. Raven Press, New York, p. 45 (1982).  
 Hodges, J. R.: *Progress in Brain Res.* **32**, 12 (1970).  
 Jones, M. T., Hillhouse, E. W. és Burden, J.: *J. Endocr.* **69**, 1 (1976).  
 Jones, M. T. és Gillham, B.: *Synthesis and Release of Adenohypophyseal Hormones.* (Ed.: Jutisz, M. és McKerns, K. W.), Plenum Press, New York, p. 587 (1980).  
 Jones, M. T., Gillham, B., DiRenzo, G., Beckford, U. és Holmes, M. C.: *Front. Horm. Res.* **8**, 12 (1981a).  
 Jones, M. T., Gillham, B., Beckford, U., Dornhorst, A., Seed, M., Abraham, R. R. és Wynn, V.: *Lancet* May 30, 1179 (1981b).  
 Jung, M. J., Lippert, B., Metcalf, B. W., Schechter, P. J., Böhlen, P. és Sjoersma, A.: *J. Neurochem.* **28**, 717 (1977).  
 Kaiser, N., Milholland, R. J., Turnell, R. W. és Rosen, R.: *Biochim. Biophys. Res. Comm.* **49**, 516 (1972).  
 Karlsson, A., Fonnum, D., Malthe-Sorensen, D. és Strom-Mathisen, J.: *Biochem. Pharmacol.* **23**, 3053 (1974).  
 Kizer, J. S., Palkovits, M., Zivin, J., Brownstein, M. és Saavedra, I. M.: *Endocrinology* **95**, 799 (1974).  
 Koch, B., Sakly, M., Lutz-Bucher, B. és Briaud, B.: *J. Physiol. (Paris)* **77**, 923 (1981).  
 Lamar, C.: *J. Neurochem.* **17**, 165 (1970).  
 Léránth, Cs., Záborszky, L., Marton, J. és Palkovits, M.: *Exptl. Brain Res.* **22**, 509 (1975).  
 Makara, G. B., Stark, E. és Palkovits, M.: *J. Endocr.* **47**, 414 (1970).  
 Makara, G. B. és Stark, E.: *Neuroendocrinology* **16**, 178 (1974).  
 Makara, G. B. és Stark, E.: *Interactions between Putative Neurotransmitters in the Brain* (Ed.: Garattini, S., Pujol, F. és Samanin, R.), Raven Press, New York, p. 236 (1978).  
 Makara, G. B., Stark, E., Kárteszi, M., Palkovits, M. és Rappay, Gy.: *Am. J. Physiol.* **240**, E441 (1981).  
 McEwen, B. S., Wallach, G. és Magnus, C.: *Brain Res.* **70**, 321 (1974).

- McEwen, B. S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **297**, 568 (1977).
- McEwen, B. S., Weiss, J. M. és Schwartz, L. S.: *Brain Res.* **16**, 227 (1969).
- Meyer, D. K., Oertel, W. H. és Brownstein, M. J.: *Brain Res.* **200**, 165 (1980).
- Millard, S. A., Costa, E. és Gal, E. M.: *Brain Res.* **40**, 545 (1972).
- Moore, K. E. és Phillipson, O. T.: *J. Neurochem.* **25**, 289 (1975).
- Mosher, K. M., Young, D. A. és Munck, A.: *J. biol. Chem.* **246**, 654 (1971).
- Munch, A. és Brinck-Johnsen, T.: *J. biol. Chem.* **243**, 5556 (1968).
- Paull, W. K., Schöler, J., Arimura, A., Meyers, C. A., Chang, D. és Shimizu, M.: *Peptides* **1**, 183 (1982).
- Pitot, H. C. és Yatvin, M. B.: *Physiol. Rev.* **53**, 229 (1973).
- Pohoreczky, L. A. és Wurtman, R. J.: *Pharmacol. Rev.* **23**, 1 (1971).
- Rotsztein, W. H., Normand, M., Lalonde, J. és Fortier, C.: *Endocrinology* **97**, 223 (1975).
- Sakai, K. K., Marks, B. H., George, J. M. és Koestner, A.: *J. Pharm. exptl. Ther.* **190**, 482 (1974).
- Seif, S. M., Robinson, A. G., Zimmerman, E. A. és Wilkins, J.: *Endocrinology* **103**, 1009 (1978).
- Silverman, A. J., Hoffman, D., Gadde, C. A., Krey, L. C. és Zimmerman, E. A.: *Neuroendocrinology* **32**, 129 (1981).
- Stark, E., Ács, Zs., Palkovits, M. és Folly, G.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **46**, 115 (1975).
- Stevens, W., Reed, D., Erickson, S. és Grosser, B.: *Endocrinology* **96**, 1152 (1973).
- Streeten, D. H., Souma, M., Ross, G. S. és Miller, M.: *Acta endocrin. (Kbh)* **98**, 195 (1981).
- Stumpf, W. E. és Sar, M.: *Fed. Proc.* **36**, 1973 (1977).
- Stumpf, W. E. és Sar, M.: *Steroid Hormone Regulation of the Brain* (Ed.: Fuxe, K., Gustafsson, J. A. és Wettenberg, L.), Pergamon Press, New York, p. 41 (1981).
- Tapia, R.: *Comparative Aspects of Neuroendocrine Control of Behaviour* (Ed.: Valverde-rodrigez, C. és Arechiga, H.), *Frontiers in Horm. Res.* **6**, 86 (1978).
- Tappaz, M. L., Brownstein, M. J. és Palkovits, M.: *Brain Res.* **108**, 371 (1976).
- Tappaz, M. L., Brownstein, M. J. és Kopin, I. J.: *Brain Res.* **125**, 109 (1977).
- Van der Heyden, J. A. M., DeKloet, E. R., Korf, J. és Versteeg, D. H. G.: *J. Neurochem.* **33**, 847 (1979).
- Yates, F. E. és Maran, J. W.: *Handbook of Physiology. Endocrinology: the pituitary gland and its neuroendocrine control. Sect 7. Vol. IV. part 2.* (Ed.: Knobil, E. és Sawyer, W. H.), American Physiological Society, Washington D. C., p. 367 (1974).
- Záborszky, L., Lénárth, Cs., Makara, G. B. és Palkovits, M.: *Exptl. Brain Res.* **22**, 525 (1975).
- Zimmerman, E. A. és Chritchlow, V.: *Am. J. Physiol.* **216**, 148 (1969).
- Zimmerman, E. A., Stillman, M. A., Recht, L. D., Antunes, J. L. és Carmel, P. W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **297**, 405 (1977).
- Zingg, H. H., Baertschi, A. J. és Dreifuss, J. J.: *Brain Res.* **171**, 453 (1979).