

TARTÓS ACTH KEZELÉS HATÁSA A MORFIN OKOZTA PROLAKTIN ÉS NÖVEKEDÉSI HORMON SZEKRÉCIÓ FOKOZÓDÁSÁRA*

FEKETE MÁRTON, az orvostudományok kandidátusa, KANYICSKA BÉLA**,
HORVÁTH GYULA***

Közlésre érkezett: 1982. XI. 11.

A tartós ACTH kezelést követően a hipofízis-mellékvese tengely stressz érzékenysége lecsökken (*Stark és mtsai 1963; Stark és mtsai 1968*). Tovább vizsgálva ezt az állapotot, azt találtuk, hogy az ACTH-kortikoszteron felszabadulás mellett a stressz hatására bekövetkező prolaktinszint emelkedés is elmarad ACTH kezelés után (*Fekete és mtsai 1980*). Mivel a hipofízis prolaktin tartalmában és a prolaktin szekréció *in vitro* hipofízis szeleteken mért dopamin érzékenységében nem találtunk változást, feltételeztük, hogy a prolaktin felszabadulás gátlása mögött a központi idegrendszerben bekövetkezett változásokat is kell keresnünk.

A prolaktin szekréció tónusos gátlásában a tuberoinfundibuláris dopaminerg neuronok szerepe egyértelműen bizonyított (*Van Vught és mtsai 1979*). A morfin és az endogén opiátok gátolják a fenti neuronokat, s ez a tény jól magyarázza a prolaktin szintet emelő hatásukat (*Deyo és mtsai 1979; Van Loon és mtsai 1980a; Van Loon és mtsai 1980b*). Ezek alapján indokoltnak tűnt, hogy a morfinnak a tuberoinfundibuláris dopaminerg neuronokra gyakorolt hatását is vizsgáljuk, miután azt tapasztaltuk, hogy a morfin prolaktin vérszintet emelő hatása az ACTH kezelést követően megváltozott. Felvetődött a kérdés, hogy a kialakult „morfin tolerancia”-szerű állapot a tuberoinfundibuláris dopaminerg neuronok morfin érzékenységére is vonatkozik-e. Felmerült továbbá, hogy vajon más morfin hatások is megváltoztak-e a tartós ACTH kezelést követően? A fenti kérdések megválaszolására mértük a morfin hatását a növekedési hormon (GH) és a kortikoszteron szekréciójára, a nigrostriatális dopaminerg rendszerre, valamint a fájdalomérzékelésre.

* Stark Ervin akadémikus 60. születésnapja tiszteletére írt tanulmány.

** Heim Pál Gyermekkorház, Budapest.

*** Állattenyésztési Kutató Intézet, Gödöllő.

Anyagok és módszerek

A kísérletekben CFY random tenyésztett, 200—250 g súlyú hím patkányokat használtunk. Az állatokat állandó környezeti körülményeket biztosító légkondicionált szobában tartottuk (21 °C, 60% relatív páratartalom), szabályozott fényviszonyok mellett (11 óra sötét, 13 óra világos).

Az ACTH-val kezelt állatok naponta (de. 8 és 10 óra között) 50 μ l (3 NE) retard ACTH-t kaptak intramuszkulárisan 14 napon át. A kontroll állatok steril fiziológiás sóoldatot kaptak azonos időben.

Dekapitalás után a vért heparinozott csövekben gyűjtöttük és a kapott plazma mintákból prolaktint, növekedési hormont (GH) és kortikoszteront határoztunk meg. A prolaktint és a GH-t radioimmunoassay módszerrel mértük dr. A. F. Parlow által küldött NIAMDD anyagok felhasználásával. A kortikoszteront fluorimetriásan határoztuk meg (*Guillemin és mtsai* 1959).

A kivett agyrészeket hideg (0 °C) 0,1 N perklórsavban elhomogenizáltuk és centrifugálás után (6000 g, 20 perc) a felülúszóból radioenzimatikus módszerrel dopamint és dihidroxifenilecetsavat (DOPAC) határoztunk meg (*Fekete és mtsai* 1978).

Felhasznált anyagok: ACTH (Cortrosyn depot, Organon, Hollandia), Dexametazon (Oradexon, organon-Oss, Hollandia), Haloperidol (Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest), Morfin (Morfin hidroklorid, Alkaloida, Tiszavasvári), Naloxon (Endo Laboratories Inc. New York, USA), α -metiltirozinmetilészter. hidroklorid (AB Hassle, Stockholm, Svédország).

Eredmények

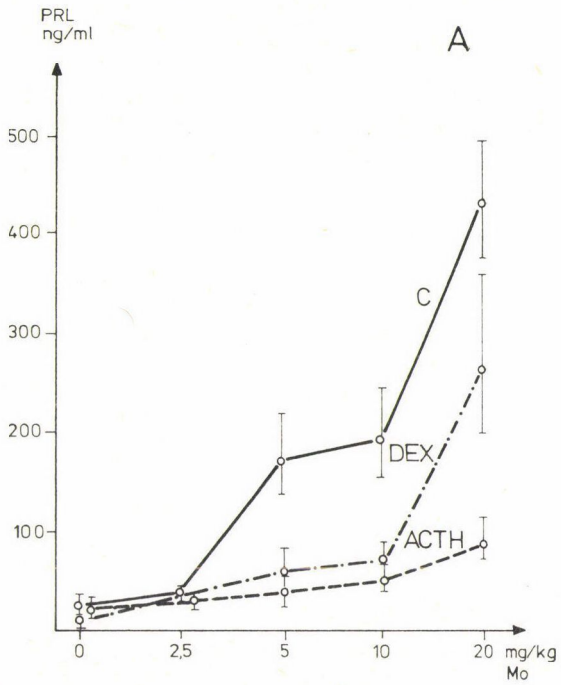
A tartós ACTH kezelés hatása

A 14 napos ACTH kezelés után a prolaktin, a GH és kortikoszteron alapszintek nem különböztek a sóval kezelt csoport értékeitől. A morfin dózisfüggő módon változtatta meg a fenti hormonok koncentrációját (1/A, B és C ábrák). A prolaktin és a kortikoszteron egy „szigmoid”-típusú görbe mentén emelkedett, a görbék kritikus fázisában jó közelítéssel lineáris összefüggés volt a morfin dózisosok logaritmusá és a mért hatás között. A GH szint morfin hatására egy optimum görbe mentén változik.

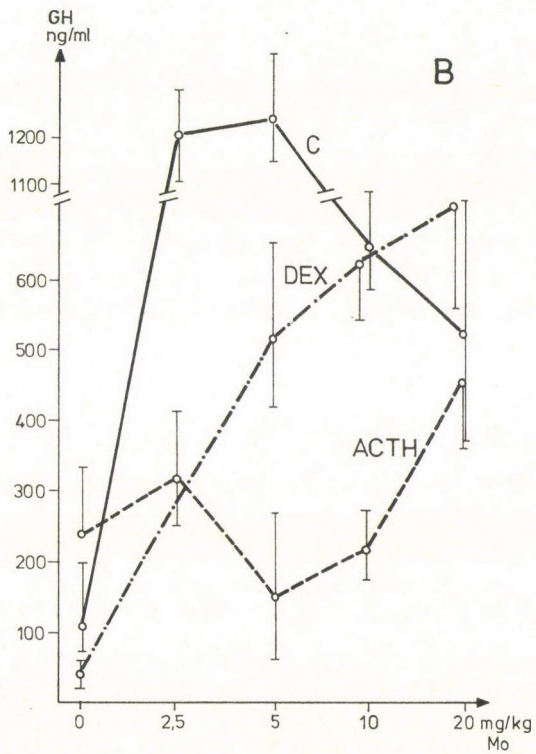
Tartós ACTH kezelés után a morfin hatékonysága mindhárom vizsgált hormon esetében gyengült. A prolaktinnal összehasonlítva a GH gátlás kifejezettebbnek tűnik.

A morfin hatása dexametazon kezelés után

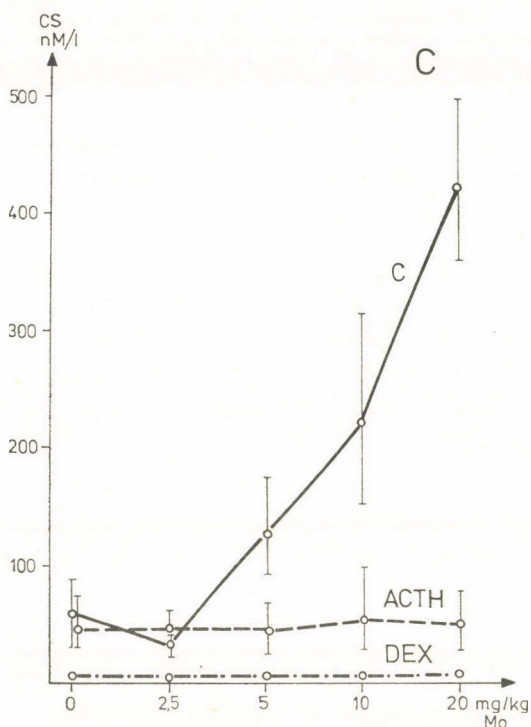
Az alkalmazott dexametazon kezelés kifejezetten csökkentette a mért hormonok alapszékrecióját. Bár a morfin dózishatás görbék jellege némiképp megváltozott (1/A, B és C ábrák), nem kaptunk szignifikáns interakciót a mor-



1. a ábra



1. b ábra

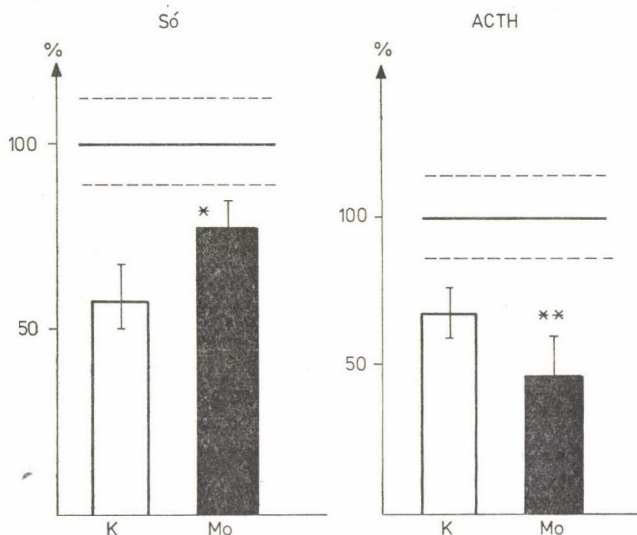


1. ábra. Morfin dózishatás görbék kontroll (C), 14 napos ACTH (ACTH), valamint dexametazon (DEX) kezelt állatokon. 1/A ábrán a prolaktin, az 1/B ábrán a GH, az 1/C ábrán pedig a kortikoszteron szintváltozásokat ábrázoltuk a morfin dózisok (logaritmikus skálán felvett) függvényében. Dexametazon mindhárom hormon szintjét szignifikánsan ($p < 0,01$) csökkentette. Morfin hatása a 2,5 mg-os dózis felett szignifikáns ($p < 0,01$) a só és dexametazon kezelt csoportokban, kivéve a kortikoszteront, melynek szintváltozásait dexametazon gátolta

fin és a dexametazon kezelések között, tehát a morfin hatásait az akut dexametazon nem gátolja a GH és a prolaktin esetében. A kortikoszteront illetően a dexametazon gátlás olyan erős, hogy a módszerünk érzékenysége alá estek az értékek.

Az ACTH kezelés hatása a tuberoinfundibularis dopaminerg (TIDA) neuronokra

A TIDA neuronok végződésterületén (az eminentia medianában) mértük a dopamin szintézisgátló α -metiltirozin (300 mg/kg i.p., α MT) adása után egy órával a dopamin szint csökkenését. E turnover mérési módszer alkalmazása esetén feltételezhetjük, hogy a dopamin szint csökkenésének mértéke a neuronális aktivitást jellemzi. A kapott eredményeket a 2. ábrán foglaltuk össze. Az ACTH és a kontroll csoportban az α MT kezelést követően mért DA szintcsökkenések hasonlóak voltak, jelentős különbség látszik azonban a morfin kezelés után. A morfin a sóval kezelt csoportban csökkentette az α MT hatását, az ACTH kezelést követően ellenkező irányú hatást tapasztaltunk.



2. ábra. Morfin hatása kontroll és ACTH-val kezelt állatok eminentia medianájának dopamin tartalmára α -metiltirozin kezelés után. K: kontroll csoport, MO: morfinnal (10 mg/kg s.c.) kezelt csoport. Mivel a morfin kezelés a dopamin szintet nem változtatta meg, sem a kontroll, sem az ACTH-val kezelt csoportban, az α -metiltirozin utáni csökkenéseket százalékosan adjuk meg. Az ACTH-val kezelt állatok kiindulási dopamin koncentrációja alacsonyabb volt, mint a sóval kezelt kontrolloké. Ugyanezen morfin dózisoknál az ACTH-morfin kölcsönhatás szignifikáns ($p < 0,05$). * $p < 0,05$ interakció morfin és alfametiltirozin közt, ** $p < 0,01$ kölcsönhatás ACTH és morfin közt

Az ACTH kezelés hatása a nigrostriatális dopaminerg neuronok morfin okozta DOPAC szintemelkedésére

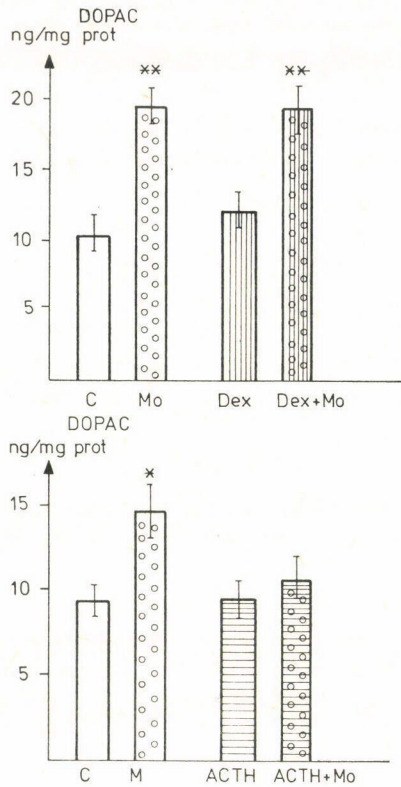
A morfin régen ismert hatása, hogy megemeli a striatumban a dopamin elsődleges metabolitjának, a DOPAC-nak a koncentrációját. ACTH kezelés után ez a hatás — az általunk vizsgált dózistartományban — gátolt. Dexametazon a striatumban a fenti morfin hatást nem befolyásolta (3. ábra).

A morfin fájdalomcsillapító hatása ACTH kezelés után

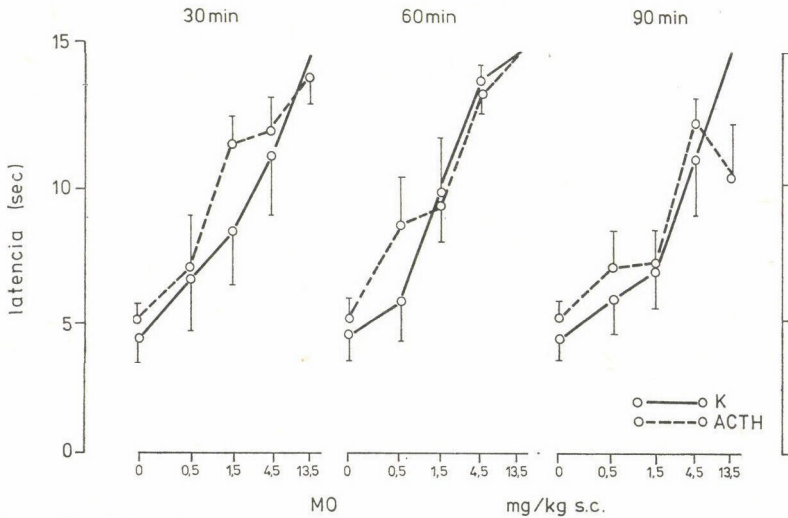
Az ACTH kezelés — az adott dózis és időparaméterek mellett — nem változtatta meg a morfin analgetikus hatását (4. ábra). Nem paraméteresen értékelve az adatokat (Litchfield és Wilcoxon 1949), a morfin ED_{50} értéke a kontroll és az ACTH-val kezelt csoportban 0,9, illetve 0,42 mg/kg volt. Az ED_{50} értékeket tekintve inkább a morfin hatás fokozódására lehet gondolni, a különbség azonban nem szignifikáns.

Megbeszélés

A morfin, összhangban az eddig közölt adatokkal, emelte a plazma prolaktin, GH és kortikoszteron koncentrációt. A tartós ACTH kezelés a mor-



3. ábra. ACTH és dexametazon kezelés hatása a corpus striatum DOPAC tartalmára. Morfin dózis 10 mg/kg s.c. A vágás 30 perccel a morfin adása után történt
C: sóval kezelt kontroll, MO: morfin, Dex: dexametazon. *p 0,05, **p 0,01 a kontrollhoz képest



4. ábra. A morfin analgetikus hatása. Az ábra vízszintes tengelyén feltüntetett morfin dózisok s.c. adása után mértük a látenciaidőt, 30, 60 és 90 perccel a kezelést követően

fin hatását mindhárom hormonra nézve gátolta. Ez azt mutatja, hogy a 2 hétig tartó ACTH kezelés egy sajátos, „morfintolerancia”-szerű állapotot eredményezett. Ami a morfin prolaktin vérszintet emelő hatásának gátlását illeti, közelebb léptünk a jelenség magyarázatához azzal, hogy megmérve a prolaktin szabályozásában döntő jelentőségű TIDA neuronok turnover-t, a morfin hatás e tekintetben is gátoltnak mutatkozott. Ezek alapján azt kell gondolnunk, hogy a prolaktin esetében a morfintolerancia-szerű állapot kialakulása mögött a TIDA neuronok „toleranciája” rejtőzik.

Jelenleg nem tudjuk megmondani, hogy az itt ismertetett hatásokért mennyiben felelős az ACTH által indukált, tartósan magas korikoszteron szint, és mennyiben maga az ACTH. A dexametazonnal kapott adatok, bár a kérdést nem dönthetik el, arra utalnak, hogy nem egyszerűen egy glükokortikoid negatív feedback hatásról van szó. Önmagában is érdekesnek látszik a morfin hatás megváltozása a striatumban, ennek direkt összefüggése ui. a stressz okozta hormonfelszabadulásokkal kevésbé valószínű.

A morfin (és általában az opioidok) egyik prominens hatása a fájdalom-érzékelés és fájdalomtűrés megváltoztatása. A tartós ACTH kezelés nem gátolta a morfin okozta analgéziát, amiből az következik, hogy a kialakult morfintolerancia-szerű állapot részleges: egyes opioid láncszemet tartalmazó mechanizmusok gátlódnak, mások nem. Régóta ismert jelenség a különböző opiát agonistákkal létrehozott részleges tolerancia. Jelen esetben egy-egy funkciót tekintve találunk különbséget ugyanazon opioid agonista hatásaiban. Az elkövetkező vizsgálatok talán közelebb visznek bennünket annak a biológiai paradoxonnak a feldolgozásához, hogy miért alakul ki tolerancia az endogén opioidokkal szemben, ha kívülről kerülnek a szervezetbe, illetve milyen módon valósulnak meg az opioid neuronok által közvetített idegi funkciók fiziológiai körülmények között.

A tartós ACTH kezelést olyan modellnek tekinthetjük, amely tartalmazza egy krónikus, ismételt stressz állapot egyes elemeit. Felmerült a kérdés, vajon egy „valódi” stressz modellben (amelyik elég tartós ahhoz, hogy bizonyos habituáció alakuljon ki) kimutatható-e a morfin hatás gátoltsága. *Langer, Kvetnansky és mtsai* (1981) azt találták, hogy az immobilizációs stresszállapot 5–6. órájában a plazma prolaktin szint, bár az 1. órában az alapérték 8–10-szeresét is elérték, visszatér a kiindulási szintre, vagy kevéssel az alá.

A morfin eredményeink szerint ilyen körülmények közt hatástalan, míg pl. a haloperidol prolaktin szint emelő hatása nem változik (közlés előkészületben).

Adataink alapján úgy véljük, hogy mind a tartós ACTH kezelés, mind az immobilizációs stressz, egy „hozzászokás” jellegű állapot kialakulásához vezetett, melyre jellemző, hogy a morfin egyes hatásai gátoltak, illetve gyengítettek. Valószínűnek tartjuk, hogy az egyes opioid neuronokkal is operáló regulációs mechanizmusok funkcionális tulajdonsága lehet a reverzibilis és

részleges jellegű opioid-tolerancia kialakítására való készség. Ennek bizonyítása rámutatna az endogén opioidok általános biológiai jelentőségére az adaptációs jelenségekben.

IRODALOM

- Deyo, S. N., Swift, R. M. és Miller, R. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **76**, 3003 (1979).
Fekete, M. I. K., Stark, E., Kanyicska, B., Herman, J.-P. és Palkovits, M.: In: Catecholamines and Stress, eds. E. Usdin, R. Kvetnansky and I. J. Kopin, Elsevier North Holland, Inc., p. 149 (1980).
Fekete, M. I. K., Kanyicska, B. és Herman, J.-P.: Life Sci. **23**, 1549 (1978).
Guillemin, R., Clayton, G. W., Lipscomb, H. S. és Smith, J. G.: J. Lab. Clin. Med. **53**, 830 (1959).
Stark, E., Fachel, J. és Mihály, K.: Canad. J. Biochem. Physiol. **41**, 1771 (1963).
Stark, E., Acs, Zs., Makara, G. és Mihály, K.: Canad. J. Physiol. Pharmacol. **46**, 567 (1968).
Van Loon, G. R., Ho, D. és Kim, Ch.: Endocrinol. **106**, 76 (1980a).
Van Loon, G. R., DeSouza, E. B. és Shin, S. H.: Neuroendocrinol. **31**, 392 (1980b).
Van Vught, D. A., Bruni, J. F., Sylvester, P. W., Chen, H. T., Ieiri, T. és Meites, J.: Life Sci. **24**, 361 (1979).