

A HYPOTHALAMO-ADENOHYPOPHYSEALIS RENDSZER STRUKTURÁLIS ÉS FUNKCIONÁLIS ORGANIZÁCIÓJA*

HALÁSZ BÉLA, az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1980. VII. 2.

A századunk első évtizedeitől kibontakozó kísérletes neuroendokrinológia tekintélyes részét a központi idegrendszer-hypophysis mellső lebeny-perifériás endokrin mirigyek közötti kapcsolat kérdése képezi. Utóbbi témakörrel jelenlegi ismereteink és elképzeléseink, más tudományterületekhez hasonlóan, fokozatosan alakultak ki, s az idők folyamán egyes feltételezéseket, hipotéziseket az újabb adatok fényénél módosítani kellett.

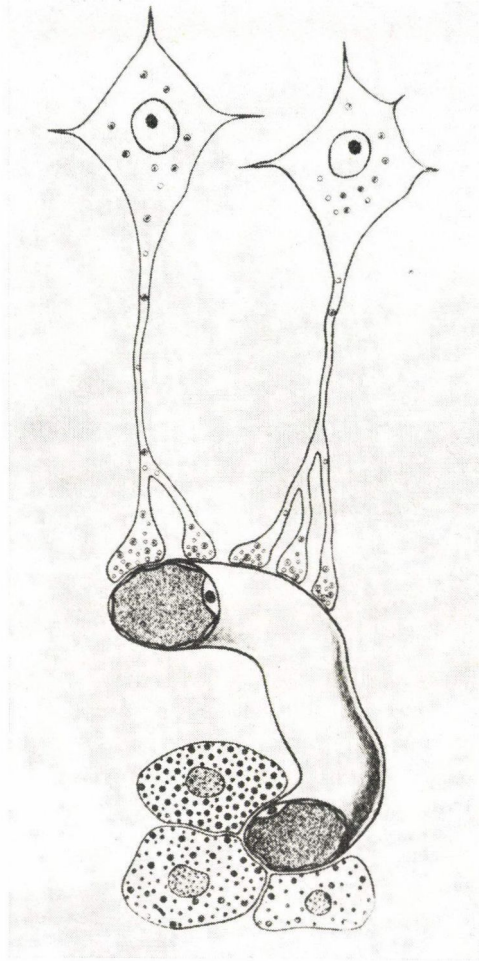
A kezdeti időszak kutatási eredménye annak megállapításában összegezhető, hogy a központi idegrendszer alapvetően befolyásolja a hypophysis mellső lebeny működését. Ez a felismerés merőben újat jelentett, nevezetesen azt, hogy az endokrin mirigyek karmesterének tartott hypophysis nem igazi karmester, hanem inkább csak köztes láncszem a központi idegrendszer és a perifériás endokrin mirigyek között.

Neurohumoralis kapcsolat

A 40-es évek végétől igen sok kutatót érdekelte, hogy a központi idegrendszer hogyan, milyen mechanizmussal hat a hypophysisre. Ez a kérdés különösen azért volt izgalmas, mert kiderült, hogy a mellső lebenyben központi idegrendszeri eredetű idegrostok nincsenek.

Geoffrey Harris angol kutató 1947-ben megfogalmazta a szabályozás neurohumorális mechanizmusának hipotézisét (1. ábra). Eszerint a központi idegrendszerben képződnek a mellső lebeny működését befolyásoló anyagok (neurohormonok). Ezek a hypophysisnyél eredő részében (az eminentia medianában) levő idegvégződésekben válnak szabaddá, majd bejutnak a közelben levő, hypophysishez menő hajszálérhálózatba, s annak vérével érik el a mirigy sejtjeit. A Harris féle elméletet az utóbbi 3 évtized kutatásai egyértelműen igazolták. 1955-től kezdve egymás után jelentek meg a közlések az ACTH-t, a TSH-t, az LH-t, az FSH-t, a növekedési hormont és a prolaktint felszabadító

* Akadémiai székfoglaló. Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián 1980. március 20-án.



I. ábra A hypophysis mellső lebeny központi idegrendszeri szabályozása neurohumorális mechanizmusának sémás ábrázolása. Fent neurohormonokat termelő idegsejtek, közepén portális ér, lent hypophysis sejtek

(ún. releasing), illetve a felszabadulást gátló (release inhibiting, vagy röviden inhibiting) faktoroknak az agyban, elsősorban a köztiagy hypothalamikus részében való előfordulásáról. A feltételezett anyagok közül hármat, a TSH-t felszabadító, az LH-t felszabadító, valamint a növekedési hormon felszabadulását gátló faktort izolálták, kémiai szerkezetét megállapították és szintetikusán is előállították. Ezen munkáért kapott 1977-ben Nobel díjat Roger Guillemin és Andrew V. Schally.

Miután az említett faktorok kémiai szerkezete ismertté vált, nevüket faktorról hormonra változtatták. Így a TSH-t felszabadító faktort thyrotro-

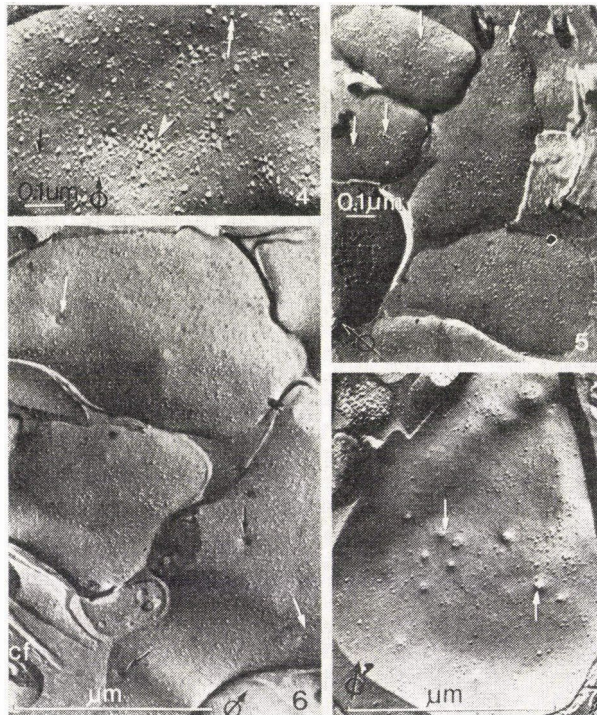
phic releasing hormonnak (TRH), az LH-t felszabadítót luteinizáló hormon releasing hormonnak (LH-RH) és a növekedési hormon felszabadulást gátló faktort szomatostatinnak vagy growth hormone release inhibiting hormonnak (GIH) nevezték el. A prolaktin elválasztást gátló faktor (prolactin inhibiting factor, PIF) valószínűleg a dopamin. Megemlítem, hogy az LH-RH nemcsak LH-t szabadít fel, hanem FSH-t is. Ezért sokan az LH-RH-t a két hormon közös releasing hormonjának tekintik. A TRH a TSH mellett prolaktin ürülést is kivált, a szomatostatint pedig nemcsak a növekedési hormon felszabadulását gátolja, hanem a TSH-ét is. (Előbbiekről Schally és mtsai 1968, McCann és Porter 1969, Vale és mtsai 1973, Reichlin és mtsai 1976, Jeffcoate és Hutchinson 1978 és mások írtak összefoglaló munkát.)

Az immunhisztokémia segítségével megismertük az LH-RH-t, a TRH-t és a szomatostatint képző idegsejtek lokalizációját. Az LH-RH sejtek a preoptikus-suprachiasmatikus és a tuberalis-premamillaris régióban (patkányban az első, majomban elsősorban utóbbi területben), a TRH sejtek a nucleus para-



2. ábra Az eminentia mediana felületes zónájában levő idegvégződések fagyasztva-töréses eljárással nyert elektronmikroszkópos képe. bm: basalis membrán, cf: collagen mikrofibrillumok, En: a külső membránfél törési felszíne, Pn: a cytoplasma felé eső membránfél törési felszíne (Röhlich és Halász 1978)

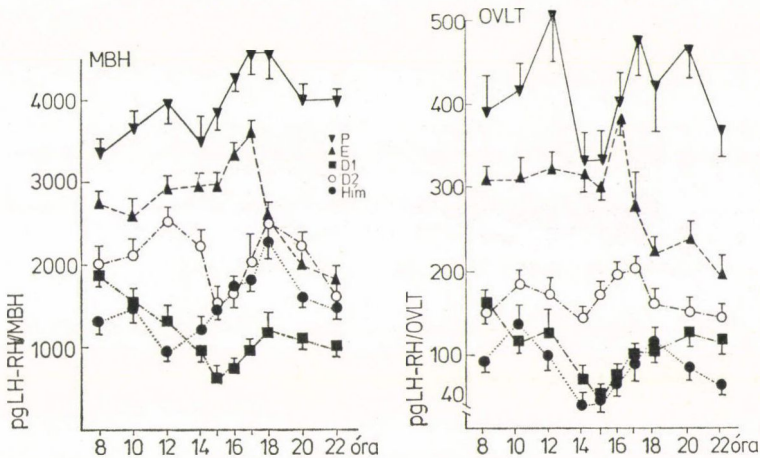
ventricularis kissejtes részében, a n. dorsomedialisban és a perifornicalis areában, a szomatosztatin pozitív sejtek a hypothalamus periventrikuláris területében helyezkednek el. A sejtek nyúlványai az eminentia mediana és a hypophysisnyél felületés zónájában végződnek. A releasing hormonokat képző elemek lokalizációjának felderítésében nemzetközi viszonylatban úttörő tevékenységet fejtett ki Flerkó Béla és munkacsoportja a Pécsi Orvostudományi Egyetem Anatómiai Intézetében. Az elektronmikroszkópos immunhisztokémiai megfigyelések szerint az említett hypophysiotroph anyagokat az idegelemekben levő ún. dense-core vesiculák tartalmazzák. (A kérdés részletes irodalmát lásd Sétáló és mtsai 1978, összefoglaló munkájában.) Röhlich Pállal fagyasztva-töréses eljárással végzett intézeti vizsgálatok alapján feltételezzük, hogy ezen vesiculákban levő releasing és inhibiting hormonok felszabadulásának mechanizmusában exocytosis szerepet játszik. A 2. ábra az eminentia mediana fagyasztva-töréses eljárással nyert képét mutatja. A fagyasztva-törés alkalmazásával a sejtmembrán lapszerint kettéhasad, s tanulmányozni lehet a hasadási fel-



3. ábra Az eminentia mediana felületés zónájában levő idegvégződések fagyasztva-töréses eljárással kapott elektronmikroszkópos képe. A nyilak a 4. és 5. felvételen intramembrán részecskékre, a 6. és 7. képen a kis bemélyedésekre illetve kiemelkedésekre mutatnak, melyek az idegvégződésekben történő exocytosisra utalnak. cf: collagen mikrofibrillum (Röhlich és Halász 1978)

színeket, a membrán külső felének belső felszínét (ezt hívják E felszínnek) és a belső membránfél külső felszínét (ez a P felszín). A 3. ábra 6, 7 részén intramembrán részecskék mellett kis kiemelkedések és gödröcskék láthatók. Ezekről feltételezzük, hogy az idegvégződésekben a hypophysiotroph hormonokat tartalmazó vesiculáknak a sejtmembránnal való összeolvadási helyei.

A hypophysiotroph hormonokat képező struktúrák lokalizációjának felderítése céljából végzett immunhisztokémiai vizsgálatokból azonban az is kiderült, hogy az LH-RH, a TRH és a szomatosztatin pozitív elemek a központi idegrendszer számos területében előfordulnak. Sorrendben az eminentia mediana után a legtöbb LH-RH pozitív rostot és végződést a III. agykamra elülső falában levő circumventricularis szerv, az organon vasculosum laminae terminalis (OVL) tartalmazza. E szerv szerkezete az eminentia medianához rendkívül hasonló, felszínesen idegvégzések és közelükben sűrű hajszálérhálózat jellemzi. Az OVL Wenger Tibor (1976a, b, Wenger és mtsai 1978) intézeti észleletei és irodalmi adatok (Piva és mtsai 1978) alapján valószínűleg fontos szerepet játszik nőstény patkányban a ciklikus gonádműködés szabályozásában. Erre utal többek között az, hogy az immunreaktív LH-RH mennyisége patkány OVL-ben a hüvelyi ciklussal párhuzamosan változik. Az immunhisztokémiai képen a proösztroz napján van a legtöbb LH-RH a szervben (Sétáló és mtsai 1976). Ugyanezt mutatják Wenger és Leonardelli (1980) radioimmunoassay-jel nyert adatai is (4. ábra). Utóbbiak szerint a hüvelyi ciklussal összefüggő változások mellett az OVL és a medialis basalis hypothalamus LH-RH tartalmában napi ingadozások is megfigyelhetők, s ezek a két helyen megközelítőleg hasonlóan alakulnak. Az OVL régió elektromos ingerlése



4. ábra A medialis basalis hypothalamus (MBH) és az organon vasculosum laminae terminalis (OVL) LH-RH tartalmának alakulása hím patkányban és nőstény állatban a hüvelyi ciklus különböző napján 8 és 22 óra között. P: proösztroz, E: ösztroz, D1: diösztroz első napja, D2: diösztroz második napja

ovulációt vált ki (Kawakami és mtsai 1973). Wenger még nem közölt megfigyelései szerint a szerv roncsolása után pedig 10—14 napig a patkányok nem ovulálnak, s ezt követően is csak szabálytalan ciklusok jelentkeznek. A hypophysis gonadotroph funkciója még 5 héttel a beavatkozás után sem normális.

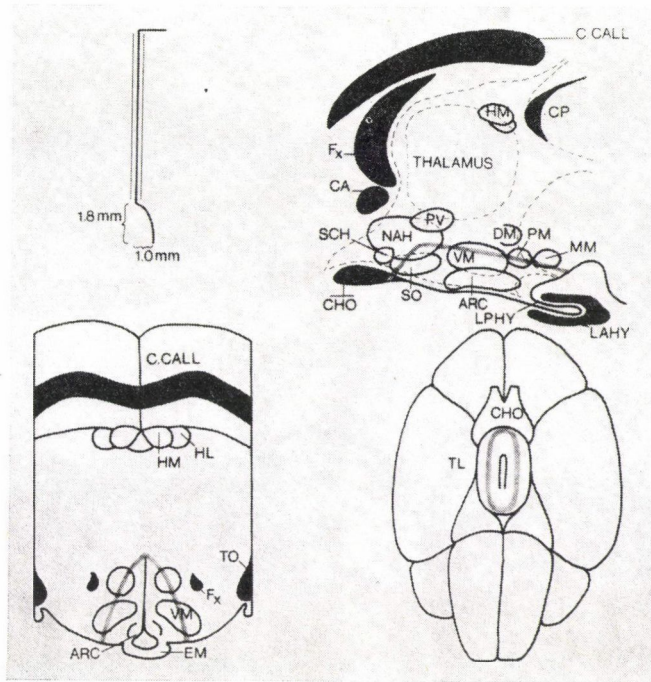
Az OVLT-n kívül LH-RH pozitív rostok előfordulnak a septum pellucidumban, a bulbus olfactoriusban, a mamillaris magokban, TRH pozitív rostok a septum pellucidumban, az alsó agytörzsben, a gerincevelőben, szomatosztatin rostok az OVLT-ben, a septumban, az amygdalában, az alsó agytörzsben, a gerincevelő hátsó szarvában. Szomatosztatin pozitív sejtek a hypothalamus említett periventricularis területén kívül a spinalis dúcban, sőt a pancreasban és a bélfalban is.

Az LH-RH, a TRH és a szomatosztatin kiterjedt előfordulása a központi idegrendszerben arra enged következtetni, hogy ezen anyagok nemcsak hypophysiotroph hormonok, hanem feltehetően neurotranszmitterek, illetve neuro-modulátorok is.

A hypophysis mellső lebeny működését szabályozó idegi struktúrák

A központi idegrendszer hypophysis mellső lebenyre való hatása mechanizmusának kutatásával egyidőben, az ötvenes évek elejétől sokan, köztük mi is különböző agyi beavatkozásokkal, elsősorban elektromos ingerléssel és elektrolytikus roncsolással keresték, hogy melyek azok az agyterületek, amelyek az egyes hypophysis hormonok elválasztását befolyásolják. Nagyon sok ilyen irányú vizsgálat történt. Az összegyűlt hatalmas adattömegből (lásd Szentágothai és mtsai 1968, Jeffcoate és Hutchinson 1978) egyértelműen kiderül, hogy különböző hypothalamikus és limbikus, valamint alsó agytörzsi struktúrák ingerlése és roncsolása jelentős változást eredményez a hypophysis működésében. E vizsgálatok eredeti célja az volt, hogy felderítsék az egyes troph hormonokat szabályozó agyi központokat. Ilyen centrumokat azonban ezideig nem sikerült találni. Ez a későbbiekben ismertetésre kerülő szerkezeti sajátosságok ismeretében azt hiszem nem is meglepő.

A hatvanas évek elején új megközelítést választottunk annak tanulmányozására, hogy milyen idegi struktúrák szabályozzák a mellső lebeny működését, s ezeknek mi a szerepe. Miután intrahypothalamikus hypophysis implantációs vizsgálataink azt mutatták, hogy csak a medialis basalis hypothalamus képes a beültetett mellső lebeny szerkezetét és működését fenntartani, munkatársammal Pupp Lajossal eljárást dolgoztunk ki (Halász és Pupp, 1965) ezen hypothalamikus terület összes idegi kapcsolatainak megszakítására úgy, hogy az izolált terület az ép hypophysisnyélen keresztül a hypophysisel érintetlen összeköttetésben maradjon (5. ábra). Kis eszközt szerkesztettünk, melynek



5. ábra A medialis basalis hypothalamus idegi kapcsolatainak megszakítására szerkesztett eszköz (fent balról) és a segítségével készített kísérleti preparátum sémás rajza (fent jobbról sagittális, lent balról frontális metszet, lent jobbról agyalap felül tekintve). Halványabb vonal jelzi a metszésvonalat. ARC: nucleus arcuatus, CA: commissura anterior, CCALL: corpus callosum, CHO: chiasma opticum, CP: commissura posterior, DM: nucleus dorsomedialis, EM: eminentia mediana, Fx: fornix, HL: nucleus habenulae lateralis, HM: nucleus habenulae medialis, LAHY: adenohypophysis, LPHY: neurohypophysis, MM: nucleus mamillaris medialis, NAH: nucleus hypothalamicus anterior, PM: nucleus premamillaris medialis, PV: nucleus paraventricularis, SCH: nucleus suprachiasmaticus, SO: nucleus supraopticus, VM: nucleus ventromedialis, TL: temporalis lebeny, TO: tractus opticus

egyik végén bajonett alakú kis kés van. Az eszközt az agycélzőkészülék célzó részére erősítjük, s az állat koponyatetején előzetesen fúrt nyíláson keresztül felülről süllyesztjük az agyba, rendszerint a két agyfélteke közötti hasadékon és a III. agykamrán keresztül haladva.

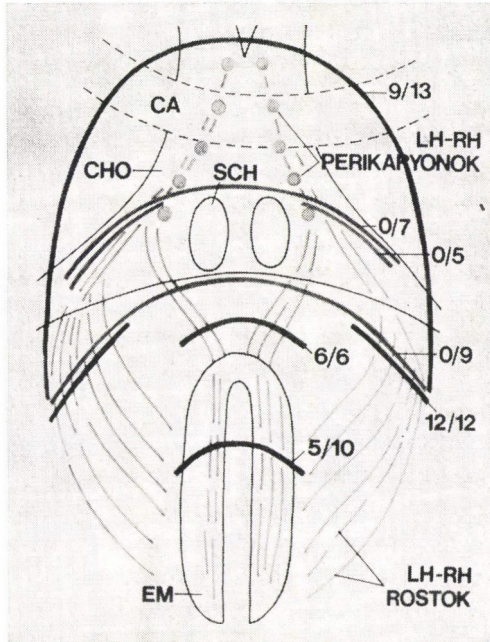
Módszerünk nemzetközi viszonylatban széles körben elterjedt. Az eljárást, melyet eredetileg patkányra dolgoztunk ki, kétéltűektől majmokig nagyon sokféle állatra alkalmazták és alkalmazzák jelenleg is.

Patkányban megvizsgáltuk valamennyi hypophysis mellső lebeny hormon elválasztását a medialis basalis hypothalamus összes idegi kapcsolatainak megszakítása után. Ezekben a kísérletekben a suprachiasmaticus terület az izolált areában nem volt benne. Az észleletek reális értékeléséhez tudnunk kell, hogy minden hypothalamikus kapcsolat nélkül a trof hormonok, kivéve a prolaktint, ürülése a mellső lebenyből minimálisra csökken. 30 hypophysis implan-

tátum a vese tokja alatt például nem képes fiatal patkányok normális növekedését biztosítani (Gittes és Kastin 1966).

Rátérve a medialis basalis hypothalamus izolált patkányokban tett észleleteinkre, kimutattuk (Halász és Pupp 1965, Halász és Gorski 1967), hogy az ilyen állatokban a herék és az ondóhólyag súlya alig csökken és a herék szöveti szerkezete normális. Ugyanakkor a petefészkek és a méh súlya kisebb mint a kontrolloké, az állatok több héttel a műtét után sem képesek ovulálni, egyik oldali petefészkek kiirtását nem követi a másik oldali kompenzatorikus hipertrofiája és hiányzik a kasztrációt követő LH szekréció fokozódás is. Ha figyelembe vesszük, hogy a hypothalamustól elválasztott hypophysisből csak igen kis mennyiségű LH és FSH szabadul fel, akkor említett megfigyeléseinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a medialis basalis hypothalamus izolálása után az LH és az FSH alapszekréciója ugyan a normális alá süllyed, de nem drasztikus mértékben, ugyanakkor a hormonok ciklikus elválasztása valamint bizonyos hypophysis válaszreakciók teljesen hiányoznak. Itt jegyzem meg, hogy szemben patkánnyal, nőstény majomban a medialis basalis hypothalamus képes önmagában fenntartani a ciklikus gonad funkciót (Knobil 1974). Köves Katalinnal végzett további patkánykísérleteinkben (Köves és Halász 1970) kerestük azt az agyi területet, mely elengedhetetlenül szükséges a ciklikus LH és FSH elválasztáshoz, s ezáltal az ovulációhoz. Különböző részleges deafferentációkat végeztünk (6. ábra). Viszonylag széles ívmetszés a chiasma opticum hátsó szélénél, illetve közvetlenül a nucleus suprachiasmaticus előtt, a teljes deafferentációhoz hasonlóan, az ovulációt felfüggesztette. A preoptikus area előtt, annak két oldalán és felette ejtett egyidejű metszés esetén viszont az állatok nagyrésze ovulált, bár hüvelyi ciklusuk igen szabálytalan volt. Ez a megfigyelés egyrészt jelzi azt, hogy a preoptikus area képes az ovulációhoz szükséges LH-t és FSH-t felszabadítani, másrészt arra utal, hogy e terület önmagában képtelen a szabályos ciklikus LH és FSH ürülést biztosítani, ehhez idegi kapcsolatokra van szüksége. Ennek ismeretében könnyen magyarázható a Köves által különböző helyen és kiterjedésben ejtett metszés hatása az ovulációra (még nem közölt megfigyelések). A 6. ábrából kitűnik, hogy az LH-RH pályarendszert megszakító metszések közül csak azon beavatkozások függesztik fel az ovulációt, melyek e pályát teljes egészében megszakítják.

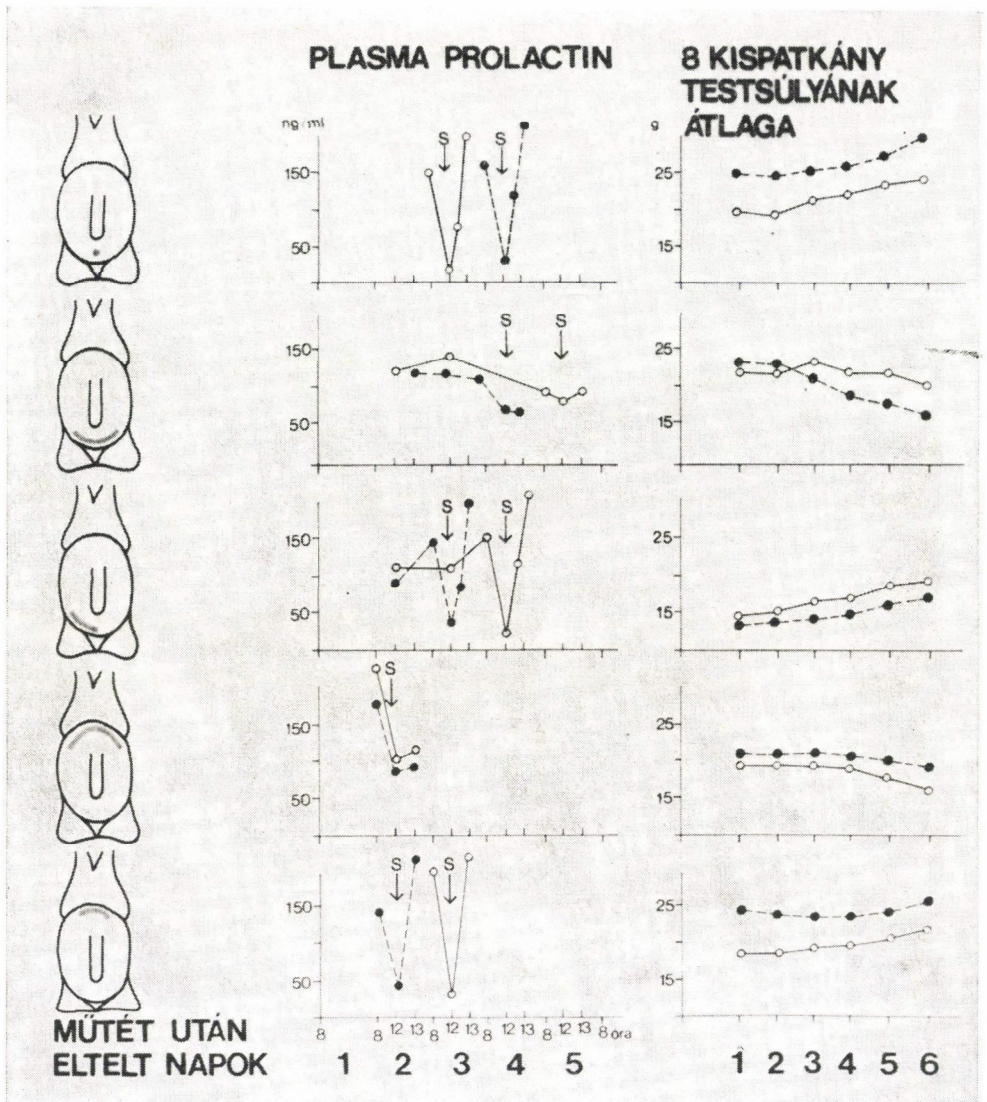
Áttérve a prolaktinra, nem laktáló állatban a hormon alapszekréciójában a deafferentációt követően változás nem tapasztalható (Kurcz és mtsai, 1969), a szérum és a hypophysis prolaktin szintje a kontrolléval azonos. Viszont laktáló állatban a beavatkozás a prolaktin elválasztást és ezzel összefüggésben a laktációt súlyosan károsítja. Az ilyen módon operált szoptató anyák kicsinyeinek testsúlya az anya hypophysisének elégtelen funkciója miatt a műtét után állandóan csökken. Nagy György az intézetben jelenleg vizsgálatokat végez a szopási stimulus által kiváltott prolaktin ürülés mechanizmusában szereplő közvetítő pálya felderítésére. Beépített kanülön keresztül vérmintát vesz az



6. ábra Az eminentia medianában végződő LH-RH pályarendszert különböző helyen megszakító, illetve e pályarendszer előtt ejtett metszések (vastag vonalak) hatása az ovulációra (ovuláló állatok száma/a csoport állatszám). Hypothalamusra agyalap felől rátekintve. CA: commissura anterior, CHO: chiasma opticum, EM: eminentia mediana, SCH: n. supra-chiasmaticus

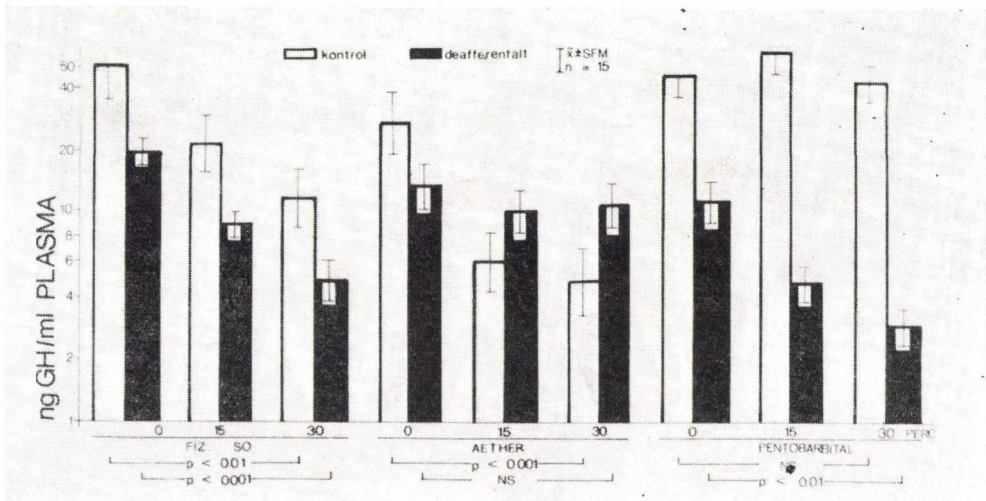
anyától reggel 8-kor, ezt követően az anyát 4 órára elválasztja a kicsinyeitől (ennek a periódusnak a végén újabb vérmintát vesz), majd visszahelyezi az anyát. A kicsinyek ekkor azonnal elkezdenek szopni, 1/2–1–2 órával a szopás megkezdése után az anyától újabb vérmintavétel történik. Álműtöttben a 4 órás elkülönítés végére a plazma prolaktin szint csökken, mely a szopási stimulus hatására hirtelen megemelkedik, jóval a kiindulási érték fölé (7. ábra). A hypothalamus hátsó összeköttetésekének kétoldali megszakítása felfüggeszti ezt a prolaktin válaszreakciót, egyik oldali beavatkozás nem. Ugyanez érvényes az elülső összeköttetések megszakításának hatására. Ezen adatok alapján feltételezzük, hogy a gerincevel felől a hypothalamusba hátulról belépő pálya nem azonnal tér be a medialis basalis hypothalamusba, hanem először feltehetően a medialis előagyi kötegben előre felé húzódik, s úgy fordul vissza. E feltételezést alátámasztja az is, hogy folyamatban levő kísérleteink előzetes adatai szerint azonos oldalon ejtett féloldali elülső és hátsó metszés a prolaktin szekréciót nem zavarja meg, viszont az ellentétes oldali féloldali metszések igen.

A tárgyalt hormonokhoz hasonlóan a növekedési hormon elválasztás sem normális a medialis basalis hypothalamus teljes deafferentációja után. A hor-



7. ábra Különböző hypothalamikus deafferentációk (ábrán halvány vonalak) hatása a szopási stimulus által kiváltott prolactin felszabadulásra laktáló patkányban és a kispatkányok testsúlyának alakulására. S: szopási stimulus, ezt megelőzően reggel 8–12 óráig a kölykök anyjuktól el voltak választva

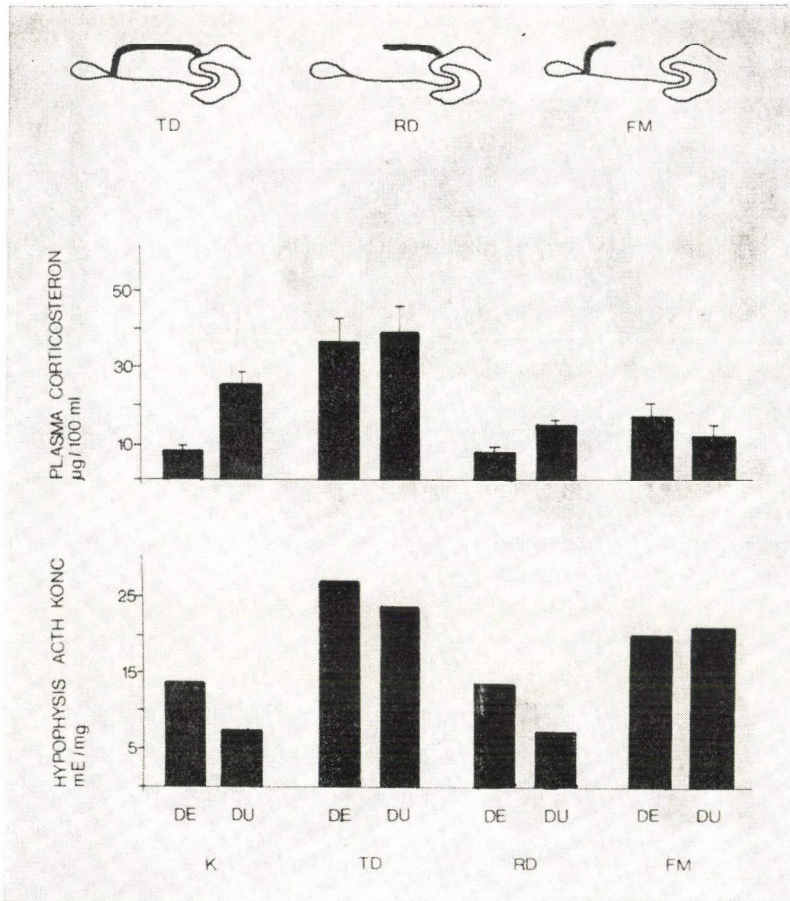
mon alapszekréciója a szóbanforgó körülmények között viszonylag megtartott. Deafferentált fiatal patkányok az álműtött kontrolloktól a növekedésben csak kismértékben maradnak el és a vérplazma növekedési hormon szintje alacsonyabb ugyan, mint a kontrolloké, mégis sokkal magasabb, mint a hypophysis



8. ábra Ismételt vérvétel, éter, ill. pentobarbital hatása a vérplazma növekedési hormon (GH) szintjének alakulására kontroll és medialis basalis hypothalamus deafferentált állatban

izolált állatoké (Halász és mtsai 1971). A hypothalamus deafferentált patkányokban a különböző beavatkozásokra a növekedési hormon válaszreakció azonban már nem azonos az álműtöttekben létrejövővel. Az arteria carotis communisba beépített kanülön keresztül vérmintákat véve azt tapasztaltuk (Molnár és mtsai 1979), hogy az ismételt vérvétel megterhelő hatására a kontroll és a deafferentált állatokban egyaránt csökken a plasma növekedési hormon szint, viszont éterre és pentobarbitalra a válasz ellentétes (8. ábra). Kontrollban éterre tovább csökken, deafferentáltban nincs változás, kontrollban pentobarbitalra a vérvétel stressz effektusa nem mutatkozik, viszont a deafferentált állatokban igen, ezekben pentobarbitalra a növekedési hormon szint csökken.

A hypophysis ACTH és TSH elválasztása a medialis basalis hypothalamus idegi kapcsolatainak megszakítása után a többi hormonéhoz hasonlóan alakult (Halász 1969). E hormonok alapszekrécója is többé-kevésbé megtartott, viszont a finom szabályozás és a különböző behatásokra létrejövő válaszreakciók az operált állatokban alteráltak. Ennek illusztrálására csak egyetlen példát említek. Kimutattuk (Halász és mtsai 1967), hogy az ACTH szekrécója jól ismert napi ritmusa a medialis basalis hypothalamus deafferentált állatokban nincsen meg (9. ábra). Részleges deafferentációkkal megállapítottuk, hogy az ezen funkció szempontjából kritikus struktúrák, pályák a medialis basalis hypothalamust rostral felől érik el.



9. ábra A plazma kortikoszteron és a hypophysis ACTH koncentráció reggel 8 (DE) és délután 4 órakor (DU) kontroll (K) patkányban és olyan állatokban, amelyekben a medialis basalis hypothalamus összes idegi kapcsolatainak megszakítása (TD), illetve az összeköttetések egy részének a felfüggesztése (RD, FM) történt (Fent a sémás rajzok a metszésvonalat vastag vonallal jelzik) (Halász, 1969)

A szabályozó idegi struktúrák organizációja

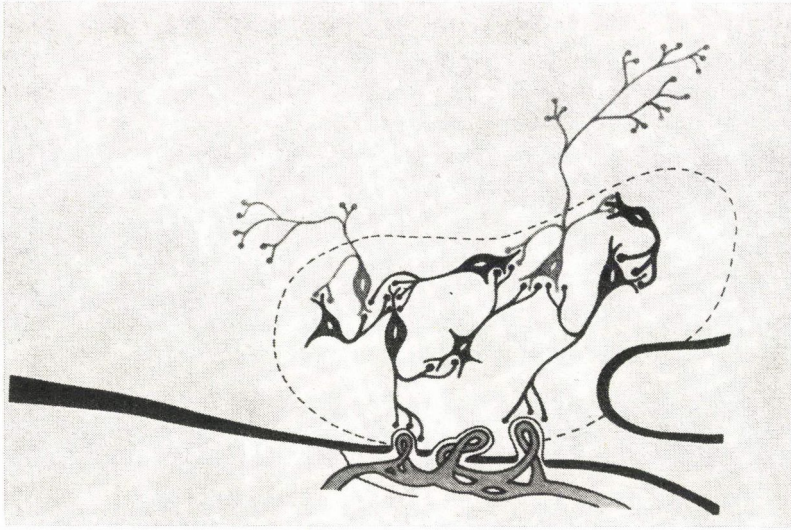
Rátérve szerkezeti sajátosságokra, Szentágothai 1962-ben leírta, hogy medialis basalis hypothalamikus neuronok axonjai az eminentia mediana felületes zónájában végződnek. Az így viselkedő neuronok összességét tractus tubero-infundibularisnak nevezte el. Előbbivel összhangban Réthelyi Miklóssal kimutattuk (Réthelyi és Halász 1970), hogy az eminentia mediana és a hypophysisnyél felületes zónájában végződő rostok főtömege a medialis basalis hypothalamusban ered. Eredetileg feltételeztük, hogy az eminentia medianá-

ban végződő valamennyi rost a hypothalamus említett részében levő neuronokhoz tartozik. Ezt azonban az újabb irodalmi adatok (Cuello és mtsai 1973, Ajika és Hökfelt 1975, Záborszky és mtsai 1977, Záborszky és Palkovits 1978) és intézeti megfigyeléseink (Nagy és Réthelyi 1979) nem igazolták. Sőt ellenkezőleg bizonyítást nyert, hogy kisebb számban ugyan, de ezen régió kívüli idegsejtek nyúlványai is végződnek az eminentia mediana felületes zónájában.

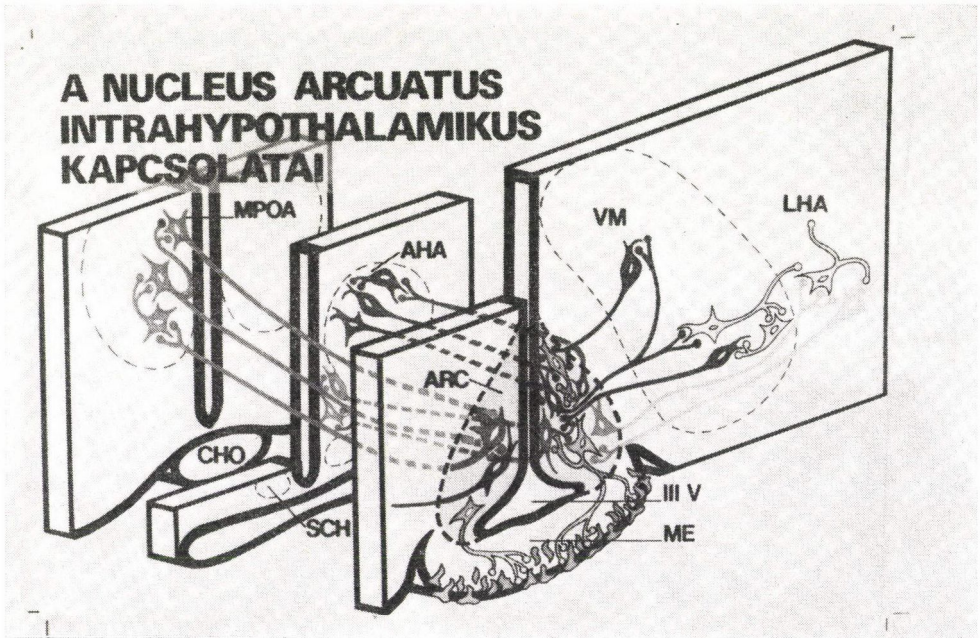
Figyelembe véve előbbi morfológiai tényt, valamint azt, hogy a szóbanforgó hypothalamikus terület idegi kapcsolatainak megszakítása után a hypophysis mellső lebeny hormonok alapszekréciója, ha nem is normális, de a minden hypothalamikus befolyást nélkülöző, elégtelen hypophysis funkcionál sokkal jobb, feltételezzük, hogy a medialis basalis hypothalamus, ide számítva a suprachiasmikus terület megfelelő részletét is, képezi a hypophysis működés szabályozásának közvetlen szintjét, e szintnek legalábbis nagy részét. Elképzelésünk szerint az ezen areán kívül eső, a troph hormon elválasztást szabályozó limbikus rendszer, alsó agytörzs legnagyobb része a medialis basalis hypothalamusra hat, azon keresztül befolyásolja a mellső lebenyt.

Vizsgáljuk meg ezek után kissé közelebről a szabályozó idegi struktúrák szerkezeti felépítését, különösen a medialis basalis hypothalamusét. Utóbbinak egyik idegsejtcsoportja a nucleus arcuatus. Az axonok viselkedése alapján a magban 3 féle sejtet lehet megkülönböztetni (10. ábra). Az egyik az eminentia medianában, a másik a magon belül, a harmadik típus pedig más sejtcsoportban végződik. Réthelyi Miklós irányításával Sült Tamás és Péter Antal mint TDK tagok részletesebben elemezték ezt az idegsejtcsoportot. Vizsgálataikból kiderült, hogy patkány nucleus arcuatusában 80.000 neuron van, átlagosan 1200 szinapszis fordul elő neurononként, a magban előforduló összes szinapszisek száma közel 100 millió. Ennek körülbelül a fele magon belüli, intranuclearis kapcsolat. Saját nem közölt adatok, valamint irodalmi közlés (Léránth és mtsai 1975) alapján valószínű, hogy ez a többi sejtcsoportra is érvényes. Az intranuclearis összeköttetések mellett a medialis basalis hypothalamuson belüli sejtcsoportoknak számos más hypothalamikus maggal van kapcsolata, s ezek többségében reciprok kapcsolatok. Ennek illusztrálására ismét a nucleus arcuatum emlitem példaként (11. ábra). E mag összeköttetéseinek nagyrészt munkatársaim (Bodoky és Réthelyi 1977, Köves és Réthelyi 1976) mutatták ki. Ezen kapcsolatok egy részének létét elektrofiziológiai észleletek alapján előtünk mások már korábban feltételezték (Dyer és Cross 1972, Makara és Hodács 1975).

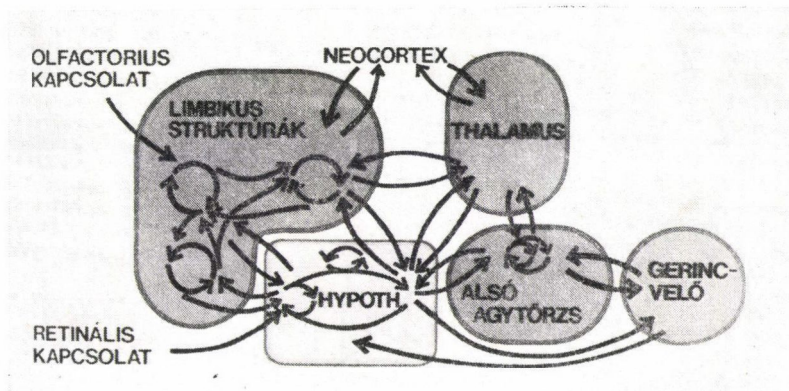
Az viszonylag régóta ismert, ha nem is részleteiben, hogy a hypothalamusnak afferens kapcsolatai vannak a hypophysis mellső lebeny működését befolyásoló limbikus struktúrákkal és az alsó agytörzsszel. Az utóbbi évek kutatási eredménye, hogy ezek az összeköttetések is kétirányúak. Jól ismert, hogy a limbikus rendszeren és az alsó agytörzsen belül, valamint ezek között is gazdag kapcsolat rendszer van (lásd Halász 1978). Mindez arra enged következtetni, hogy a hypophysis mellső lebeny működésének szabályozásában részt vevő



10. ábra A n. arcuatusban levő idegsejtek végződés szerinti típusai



11. ábra A nucleus arcuatus neuronjainak intrahypothalamikus kapcsolatai. AHA: area hypothalamica anterior, ARC: nucleus arcuatus, CHO: chiasma opticum, LHA: area hypothalamica lateralis, ME: eminentia mediana, MPOA: area preoptica medialis, SCH: nucleus suprachiasmaticus, VM: nucleus ventromedialis, III V: harmadik agykamra



12. ábra Sémás rajza a szabályozó idegi struktúrákon belül és azok között feltehetően létező neuronhálózati köröknek

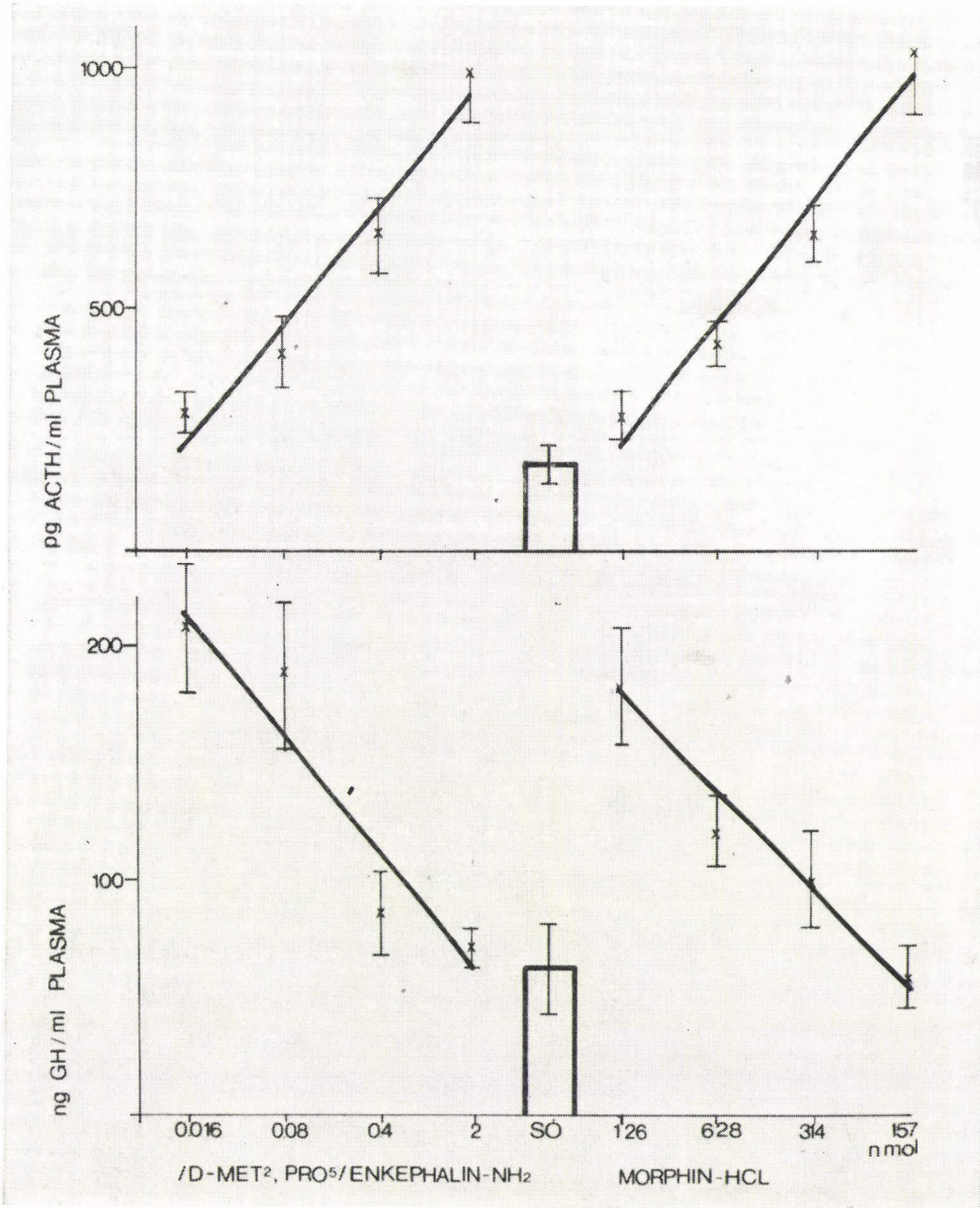
struktúrák minden szintjén neuron hálózati köröket kell feltételeznünk (12. ábra): az egyes sejtesoportokon belül, a sejtesoportok között, hypothalamikus, limbikus és alsó agytörzsi struktúrák között. Ezek a körök egymással sokszorosán kapcsolódnak.

A vázolt szerkezeti sajátosságok ismeretében azt hiszem az lenne meglepő, ha az egyes troph hormonok működését szabályozó centrumok keresésére irányuló eddigi kutatások eredményesek lettek volna. Nagyon valószínűtlen, hogy legyenek szelektíven és specifikusan csak egy troph hormon működését szabályozó központok. Sokkal valószínűbbnek tűnik, hogy diffúz, az interakcióknak szinte elképzelhetetlen tömegével működő, sokszorosán összekapcsolt, humorális és neurális csatornákon keresztül folyamatosan beérkező információt feldolgozó, azokra reagáló, összetett rendszerrel állunk szemben.

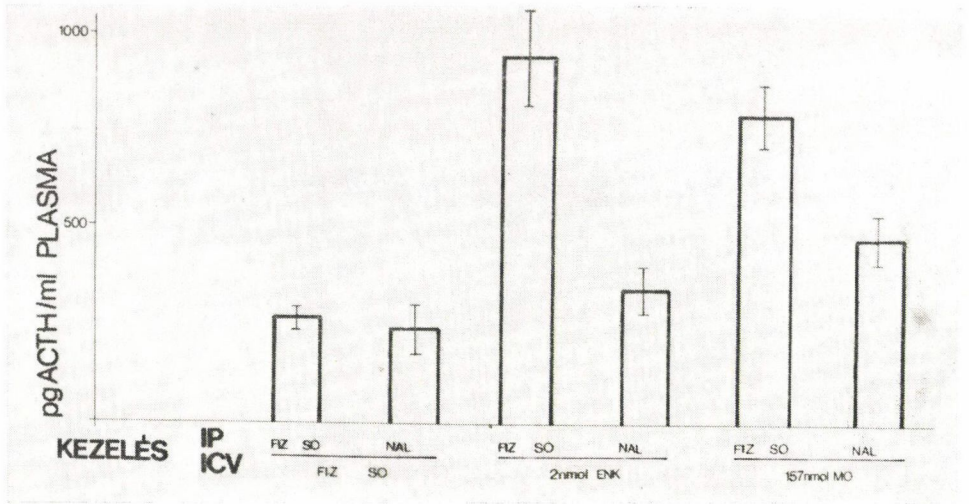
Endogén opioidok — hypophysis mellső lebeny működés

Az idegsejtek kommunikációjában szerepet játszó közvetítő anyagok, neurotranszmitterek kutatása területén az utóbbi időben, különösen a legutóbbi években robbanásszerű fejlődés következett be. A klasszikusnak nevezhető neurotranszmitterek (acetilkolin, dopamin, adrenalin, noradrenalin, szerotonin) mellett igen sokféle, elsősorban peptid természetű anyagot, így a P szubsztanciát, a neurotensint, az endogen opioid peptideket (endorfinokat, enkefalinoikat), különféle hormonokat (ACTH-t, prolaktint, növekedési hormont, bélhormonokat stb.) mutattak ki a központi idegrendszer neuronjaiban (lásd Palkovits 1978, Hökfelt és mtsai 1980). Ezekben különösen gazdag a hypothalamus, ezen belül is kiemelkedik annak medialis basalis része. Egyre növekszik

azon közlések száma, melyek arra utalnak, hogy ezek, legalábbis ezek közül nagyon sok, valószínűleg szerepet játszik az idegsejtek közti kommunikációban, azaz neurotranszmitter vagy neuromodulátor (Snyder és Innis 1979). A biztosan vagy feltehetően ilyen funkciót betöltő anyagoknak a hypothalamus medialis basalis területében való jelenléte már önmagában is felhívja a figyelmet arra, hogy ezek szerepet játszhatnak a mellső lebeny működésének szabályozásában. Egyre szaporodik azon közlemények száma, melyek ezt a feltételezést támogatják; a szóbanforgó anyagok szinte kivétel nélkül módosítani képesek ilyen vagy olyan irányban a troph hormonok elválasztását (Meites és mtsai 1979, Vijayan és mtsai 1979a, b, Tache és mtsai 1979, Gold és mtsai 1979, Shepard és mtsai 1979). A sokféle vegyület közül munkatársaimmal Marton Jenővel, Molnár Judittal, Köves Katalinnal, Nagy Györggyel és Lukáts Olgával az opioid peptidek közül az enkefalinok hatását vizsgáltuk. Megemlítem, hogy enkefalin immunreaktív sejtek a hypothalamusban (n. paraventricularis, n. arcuatus, n. ventromedialis, nn. premamillares), a n. caudatusban, a substantia grisea centralis mesencephaliban, a nyultvelői raphe magokban, rostok számos helyen, többek között csaknem valamennyi hypothalamikus magban található. Mivel a met-enkefalin és a leu-enkefalin a szervezetben rendkívül gyorsan inaktíválódik, vizsgálatainkat a Gyógyszerkutató Intézetben Bajusz Sándor és mtsai (1977) által szintetizált szuperaktív enkefalin analóggal, a (D-met², pro⁵)-enkefalinamiddal végeztük. Tanulmányoztuk a szer ACTH, növekedési hormon, LH, FSH valamint prolaktin szekrécióra kifejtett hatását. Az analóg, éber állatnak előzetesen beépített kanülön keresztül intracerebroventricularisan adva, emeli a vérplazma ACTH és növekedési hormon szintjét (13. ábra), vagyis ACTH és növekedési hormon felszabadulást idéz elő. Az ACTH esetében az effektus mértéke dózis függő, a növekedési hormonra vonatkozóan nagyfokú release-t csak a kisebb dózisok okoztak, a nagyobbak kevésbé vagy egyáltalán nem. Az opiát antagonistá naloxonnal az effektusok kivédhetők (14. ábra) (még nem közölt észleletek). Nőstény patkányban az enkefalin analóg 16 nmol-os adagja proösztrusz kora délutánján adva az esedékes ovulációt gátolta (15. ábra). Az ilyen patkányokban a proösztrusz délutánjára jellemző vér LH és FSH szint emelkedés nem következett be. Az enkefalin analóggal létrehozott gonád funkció gátlást naloxon kivédte (még nem közölt észleletek). Everett és Sawyer munkásságából (1950) jól ismert, hogy a proösztrusz kora délutánján adott pentobarbital gátolja a 24 órán belül esedékes ovulációt. A pentobarbital-lal létrehozott ovuláció blockot fel tudtuk függeszteni naloxonnal. (16. ábra) Az opiát antagonistá önmagában fokozta az LH felszabadulást és a szerrel kezelt állatok petevezetékében több petesejt volt mint a kontrollokban (Halász és mtsai 1979). Utóbbi megfigyelések, összhangban irodalmi adatokkal (lásd Meites és mtsai 1979) arra utalnak, hogy az endogen opioid peptidek valószínűleg gátolják az LH és az FSH felszabadulását. Az enkefalin analóg a vér prolaktin szintjét emeli. Még nem közölt megfigyeléseink szerint a medialis basalis hypothala-

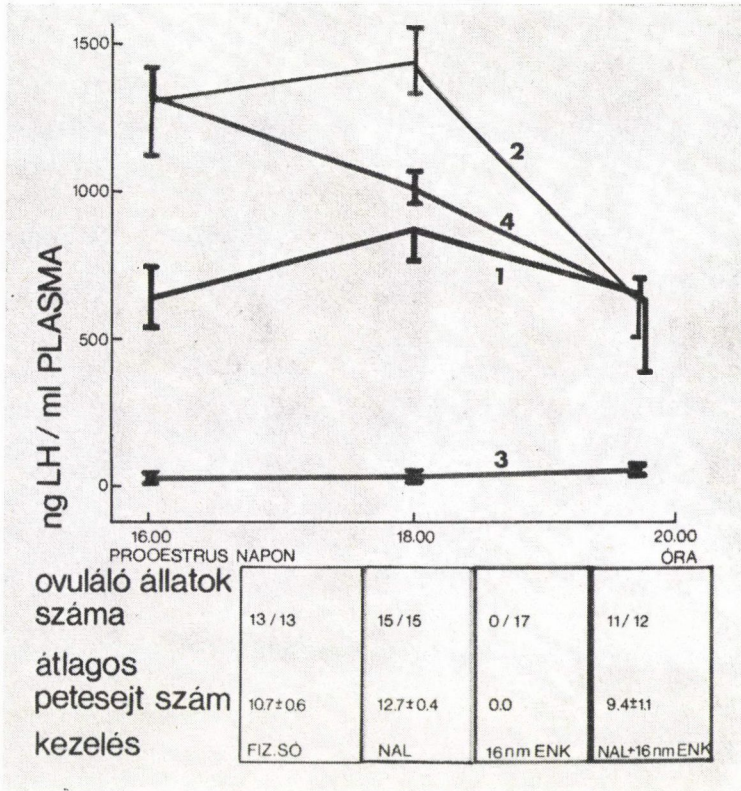


13. ábra (D-Met², Pro⁵)-enkefalinamid és morfin különböző adagjainak hatása (15 perccel a beadás után) éber patkány plazma ACTH és növekedési hormon (GH) szintjére. n = 6



14. ábra (D-Met², Pro⁵)-enkefalinamid (Enk), morfin (Mo) és naloxon (NAL, 1,5 mg/kg) hatása a vérplazma ACTH szintjére. n = 6

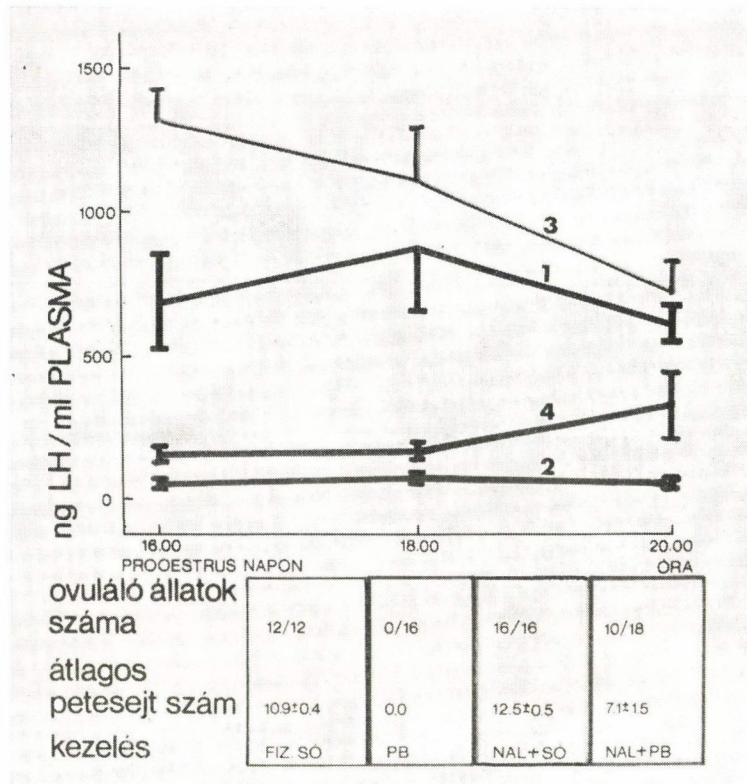
mus deafferentált állatban az enkefalinamid prolaktin és növekedési hormon release okozó hatása nem jön létre, ami arra enged következtetni, hogy a szer nem a deafferentált arcára, az abban levő tubero-infundibularis dopaminerg elemekre, sem nem közvetlenül a hypophysisre hat, hanem az areán kívüli struktúrákra. Hogy melyekre, azt további vizsgálatokkal kell eldönteni. Jelenleg tanulmányozzuk az enkefalinamid vér prolaktin szintet emelő hatásának mechanizmusát. Ezen kísérleteinkben, melyekben munkatársaimon kívül részt vesz Vizi E. Szilveszter Egyetemünk Gyógyszertani Intézetéből, irodalmi adatokból kiindulva azt vizsgáljuk, hogy a szer dopaminerg vagy szerotoninerg struktúrák közvetítésével hat-e. Eddigi megfigyeléseink szerint a dopamin és a noradrenalin szintézisét gátló alfa-metil-p-tirozin előkezelés (200 mg/kg 12 órával az opioid peptid előtt adva) az enkefalin analóg vér prolaktin szintet emelő hatását nem befolyásolta. Rezerpin és alfa-metil-p-tirozin kombinált előkezelésben részesült állatokban (1 mg/kg rezerpint adtunk 24 órával és 60 mg/kg alfa-metil-p-tirozint 6 órával az enkefalinamid adása előtt) a vér prolaktin szintjét az enkefalinamid csak mérsékelten emelte. Miután az említett kombinált előkezelés hat mind a dopaminerg, a noradrenerg és a szerotoninerg struktúrákra, a továbbiakban egy dopamin agonista szerrel, apomorfinnal végeztük az előkezelést (3 mg/kg i. p. 20 perccel az enkefalin analóg előtt). Az apomorfinnal előkezelt állatokban az enkefalinamid egyáltalán nem emelte a vér prolaktin koncentrációját. A dopamin receptor antagonistá haloperidol (1mg/kg i. p. 3 órával előbb adva) csak részlegesen gátolta az enkefalin analóg által



15. ábra Proösztusz korá délutánján (13.30 h-kor) adott fiziológias só (1), (D-Met², Pro³)-enkefalinamid (ENK, 3), naloxon (NAL, 2; 10 mg/kg), illetve a kettő kombinációja (NAL + ENK, 4) hatása a vérplazma aznap délutáni LH szintjének alakulására, az esedékes ovulációra, valamint a petesejtek számára a petevezetékben

kiváltott prolaktin effektust. Ezen megfigyeléseink összhangban az irodalmi adatokkal (lásd Meites és mtsai 1979) támogatják azt az elképzelést, hogy az enkefalinok, legalábbis részben, a dopamin release gátlásával hatnak a prolaktin felszabadulásra.

Már említettem, hogy a jelenleg ismert neurotranszmitter vagy neuro-modulátor funkciót bizonyítottan vagy feltételezetten betöltő sokféle anyag közül a legtöbb befolyásolja a hypophysis mellső lebeny működését. Reális annak feltételezése, hogy a klasszikus neurotranszmitterek éppen úgy, mint az újabban felismert, zömében peptid természetű neurotranszmitter vagy neuro-modulátor jelöltek, fiziológias szerepet játszanak a hypophysis működését szabályozó idegi folyamatokban. Nem kétséges, hogy a különféle neurotranszmitterekkel és neuromodulátorokkal működő idegelemek tagjai azon feltételezett neuronális hálózati köröknek, amelyekről korábban szoltam. Azonban



16. ábra Proösztusz kora délutánján (13.30 h-kor) adott fiziológiás só (1), pentobarbital (PB, 2; 40 mg/kg), 13.00 és 13.30 h-kor adott naloxon (NAL, 3; 10 mg/kg), illetve pentobarbital és naloxon együttes hatása (4) a vérplazma aznap délutáni LH szintjének alakulására, az esedékes ovulációra valamint a petesejték számára a petevezetékben

hogy a mellső lebény szabályozásában részt vevő különböző transzmitterekkel és neuromodulátorokkal működő idegelemek közül melyik elem milyen más elemekkel kapcsolódik, az nem ismert. A jövő egyik feladata ez. Ebben a munkában, melyhez egyebek mellett az elektronmikroszkópos immunhisztokémia elengedhetetlenül szükséges, mi is részt kívánunk venni.

Hormon feed-back

A troph hormonok elválasztásának idegi szabályozásával foglalkozó kutatásokból azonban nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a központi idegrendszer hat az endokrin mirigyekre, hanem utóbbiak hormonjai is hatnak az idegrendszerre. Kiderült, hogy a már korábban is ismert hormonális visszacsatolás,

a perifériás endokrin mirigy hormonok hypophysisre való feed-back hatása, legalábbis részben, nem közvetlenül a mellső lebenyre történik, hanem központi idegrendszeri struktúrákra. Hormon érzékeny idegelemek létezésére világviszonylatban az első exakt kísérletes adatot Flerkó és Szentágothai (1957) szolgáltatották. Az eltelt közel negyedszázad alatt felderítették a szteroid kötő idegelemek agyi lokalizációját, igazolták szteroid hormon receptorok idegsejtekben való jelenlétét. Már sok mindent tudunk arról, hogy a hormonnak a receptorhoz való kötődését követően mi történik a sejten belül (McEwen és mtsai 1972). Most röviden csak arra szeretnék rámutatni, hogy fiatal korban a szexuális szteroidok hatással vannak bizonyos idegi struktúrák, így például a preoptikus area organizációjára. Raisman és Field (1971) a preoptikus areában levő, nem amygdala eredetű idegvégződésnek egyes típusainak számszerű megoszlásában szexuális dimorfizmust észlelt, melyet fiatal korban tesztoszteron vagy annak hiánya határoz meg. Matsumoto és Arai (1979) japán kutatók adatai arra utalnak, hogy patkányban a születés után több napon keresztül adott ösztrogén gyorsítja a szinaptogenezist a nucleus arcuatusban. A hormonnal kezelt 30 napos patkányokban annyi szinapszist találtak, mint a nem kezelt felnőttben.

Hypophysis hormonok is valószínűleg hatnak a hypothalamusra. Szentágothaival közösen ezt a lehetőséget elsőként mi vetettük fel az ACTH-ra vonatkozóan 20 évvel ezelőtt (Halász és Szentágothai 1960). Az endokrin mirigyek által termelt hormonok visszahatásain kívül, mint arról már megemlékeztem, hormonokat termelő idegsejtek is vannak a központi idegrendszerben, ami a hormonok neurotranszmitter, vagy neuromodulátor szerepét veti fel.

Neurális kapcsolat a hypothalamus és a perifériás endokrin mirigyek között

A perifériás endokrin mirigyek nemcsak humorális úton, hormonokkal hatnak a hypothalamo-adenohypophysealis rendszerre, hanem feltehetően neurális úton is. Úgy tűnik, hogy tisztán idegi kapcsolat is van a perifériás endokrin mirigyek és a hypothalamus között. Ez egyelőre a gonadokra és a mellékvesére vonatkozóan látszik nagyon valószínűnek. Ilyen kapcsolat létezésére 20 évvel ezelőtt Szentágothaival tettük az első észleletet (Halász és Szentágothai 1959), nevezetesen azt, hogy egyik oldali mellékvese eltávolítása után a hypothalamus két oldali nucleus ventromedialisában az idegsejtek magja ellentétesen változik, az egyik oldalon a sejtmagok megduzzadnak, a másikon pedig zsugorodnak. Az utóbbi évtizedben Gerendai Ida munkatársam behatóan foglalkozott a gonadok és a hypothalamus közötti idegi kapcsolat kérdésével. Többek között azt tapasztalta, hogy féloldali gonadektomia után a jelzett leucin fehérjébe való beépülésének mértéke a kétoldali nucleus arcuatus között

szignifikánsan eltér, hasonló eltérés a n. dorsomedialisben nem mutatkozik (Gerendai és Halász, 1976). Gerendai Ida eljárást dolgozott ki a petefészek lokális farmakológiás denervációjára. Kis kapszulát szerkesztett, melybe neutrális kenőcsbe elkevert 6-OHDA-t tesz, s belehelyezi a petefészeket. A szervhez haladó képletek a kapszulán kialakított nyíláson keresztül a petefészekkel érintetlen kapcsolatban maradnak. Gerendai és mtsai (1978) megfigyelései szerint a petefészek említett módon való kezelése esetén a másik oldali ovárium eltávolítását követő jól ismert kompenzatorikus hipertrofia nem fejlődik ki. Ez a hipertrofia akkor sem jön létre, ha a thoracalis 10. szelvény magasságában féloldali gerincevelő átmetszés történik a kivett petefészekkel ellentétes oldalon. Azonos oldali átmetszés az effektust nem befolyásolja. A medialis basalis hypothalamus egyik oldali kapcsolatainak megszakítása, ha ez a kivett petefészekkel azonos oldalon van, nem fejlődik ki a hipertrofia, ellentétes oldali beavatkozás ebből a szempontból hatástalan (Gerendai és Halász 1978). Unilateralis ovariectomia nélkül egyik petefészek 6-OHDA-val való kezelése a másik petefészek megnagyobbodását eredményezi. Ezen adatok a petefészek és a hypothalamus közötti kétirányú kapcsolatra utalnak. Engeland és Dallman (1975, 1976) közlései alapján hasonló kapcsolatot kell feltételeznünk a mellékvese és a hypothalamus között.

A kutatási eredmények gyakorlati hasznosítása

Befejezésül szeretnék röviden rámutatni arra, hogy a központi idegrendszer-hypophysis mellső lebeny rendszer szerkezeti és működési sajátosságainak felderítése területén az utóbbi évtizedekben nemzetközi méretekben megtett fejlődés nemcsak értékes előrehaladást jelent annak a bonyolult szabályozó rendszernek a megismerésében, amely az élő szervezet fennmaradásában, környezethez való alkalmazkodásában és a fajfenntartásban döntő szerepet visz, hanem ezen túlmenően hatása már a gyakorlati életben is jelentkezik, és várhatóan mutatkozni fog a nem túl távoli jövőben. A hypothalamikus neurohormonok már bevonultak az orvosi diagnosztikába, és egyes esetekben terápiás célra is eredményesen alkalmazták őket. Az idegsejtek közti kommunikációban biztosan vagy feltételezetten résztvevő anyagok megismert széles skáláját figyelembe véve, valószínűleg nincs messze az az idő, amikor ezekkel az anyagokkal vagy antagonistáikkal több kóros idegműködést, illetve ezzel összefüggésben az agyfüggelékmirigy bizonyos hormon elválasztási zavarait, továbbá kóros szexuális működéseket hatásosan és kedvezően befolyásolni lehet. Az emberi vonatkozásokon túl a szaporodás és a tejelválasztás neuroendokrin mechanizmusainak a feltárása területén megtett előrehaladás az állattenyésztésben és a tejtermelésben is hasznosítható eredményekkel kecsegtet.

Köszönetnyilvánítás

Végezetül szeretnék hálás köszönetet mondani valamennyi munkatársamnak lelkiismeretes, odaadó, értékes munkájáért. Mindazon intézeti kísérleti megfigyelés, amelyről beszámoltam, döntően az ő tevékenységük eredménye. Lelkes munkájuk, együttműködésük nélkül a mai előadásra sem került volna sor. Nagyon köszönöm a Magyar Tudományos Akadémiának, az Akadémia Természettudományi II (biológiai) Főosztályának a kutatásainkhoz nyújtott támogatást.

IRODALOM

- Ajika, K. és Hökfelt, T.: *Cell Tissue Res.* **158**, 15 (1975).
- Bajusz, S., Rónai, A. Z., Székely, J. J., Gráf, L., Dunai-Kovács, Zs. és Berzétei, J.: *FEBS Letters* **76**, 91 (1977).
- Bodoky, M. és Réhelyi, M.: *Exp. Brain Res.* **28**, 543 (1977).
- Cuello, A. C., Weiner, R. I. és Ganong, W. F.: *Brain Res.* **59**, 191 (1973).
- Dyer, R. G. és Cross, B. A.: *Brain Res.* **43**, 254 (1972).
- Engelard, W. C. és Dallman, M. F.: *Neuroendocrinology* **19**, 352 (1975).
- Engelard, W. C. és Dallman, M. F.: *Endocrinology* **99**, 1659 (1976).
- Everett, J. W. és Sawyer, C. H.: *Endocrinology* **47**, 198 (1950).
- Flerkó, B. és Szentágothai, J.: *Acta endocr. (Kbh)* **26**, 121 (1957).
- Gerendai, I. és Halász, B.: *Neuroendocrinology* **21**, 331 (1976).
- Gerendai, I. és Halász, B.: *Trends in Neurosciences* **1**, 87 (1978).
- Gerendai, I., Marchetti, B., Maugeri, S., Amico Rexas, M. és Scapagnini, U.: *Neuroendocrinology* **27**, 272 (1978).
- Gittes, R. F. és Kastin, A. J.: *Endocrinology* **78**, 1023 (1966).
- Gold, M. S., Redmond, D. E. Jr. és Donabedian, R. K.: *Endocrinology* **105**, 284 (1979).
- Halász, B. és Szentágothai, J.: *Z. Zellforsch.* **50**, 297 (1959).
- Halász, B. és Szentágothai, J.: *Acta Morph. Hung.* **9**, 251 (1960).
- Halász, B. és Pupp, L.: *Endocrinology* **77**, 553 (1965).
- Halász, B. és Gorski, R. A.: *Endocrinology* **80**, 608 (1967).
- Halász, B., Slusher, M. és Gorski, R. A.: *Neuroendocrinology* **2**, 43 (1967).
- Halász, B.: The endocrine effects of isolation of the hypothalamus from the rest of the brain. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Eds.: W. F. Ganong és L. Martini) Oxford University Press, New York, pp. 307–342 (1969).
- Halász, B., Schalch, D. S. és Gorski, R. A.: *Endocrinology* **89**, 198 (1971).
- Halász, B.: in: *Pharmacology of the Hypothalamus* (Eds.: B. Cox, J. Morris és A. Weston) Macmillan Press Ltd, London, pp. 5–30 (1978).
- Halász, B., Marton, J., Köves, K., Nagy, Gy., Vizi, E. Sz., Bajusz, S., Molnár, J. és Lukáts, O.: in *Recent Results in Peptide Hormone and Androgenic Steroid Research* (Ed.: F. László) Akadémiai Kiadó, Budapest pp. 67–73 (1979).
- Harris, G. W.: *J. Anat. (Lond.)* **81**, 343 (1947).
- Hökfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, A., Lundberg, J. M. és Schultzberg, M.: *Nature* **284**, 515 (1980).
- Jeffcoate, S. L. és Hutchinson, J. S. M.: *The Endocrine Hypothalamus*, Academic Press, London, New York, San Francisco (1978).
- Kawakami, M., Kimura, F. és Kouno, T.: *Endocr. Jap.* **20**, 335 (1973).
- Knobil, E.: *Rec. Progr. Horm. Res.* **30**, 1 (1974).
- Köves, K. és Halász, B.: *Neuroendocrinology* **6**, 180 (1970).
- Köves, K. és Réhelyi, M.: *Exp. Brain Res.* **25**, 529 (1976).
- Kurcz, M., Halász, B. és Nagy, I.: in *Polypeptide Hormones* (Eds.: Góth, E. és Fövényi, J.) Proc. Congr. Hung. Soc. Endocr. Metab. Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 299–303 (1969).
- Léránth, Cs., Záborszky, L., Marton, J. és Palkovits, M.: *Exp. Brain Res.* **22**, 509 (1975).
- Makara, G. B. és Hodács, L.: *Brain Res.* **84**, 23 (1975).
- Matsumoto, A. és Arai, Y.: *Cell Tissue Res.* **198**, 427 (1979).
- McCann, S. M. és Porter, J. C.: *Physiol. Rev.* **49**, 240 (1969).

- McEwen, B. S., Zigmond, R. E. és Gerlach, J. L.: in *Structure and Function of the Nervous Tissue*. vol. 5. Academic Press, Inc. New York—London, pp. 205—291 (1972).
- Meites, J., Bruni, J. F., Van Vugt, D. A. és Smith, A. F.: *Life Sci.* **24**, 1325 (1979).
- Molnár, J., Marton, J. és Halász, B.: in *Proceedings International Symposium Neuroendocrine Regulatory Mechanisms* (Ed. J. Belic) Belgrade, pp. 147—151 (1979).
- Nagy, L. és Réthelyi, M.: *Acta Morph. Hung.* **27**, 281 (1979).
- Palkovits, M.: *Acta Morph. Hung.* **26**, 211 (1978).
- Piva, F., Carlini, M. R., Limonta, P. és Martini, L.: in *Hormones and Brain Development* (Eds.: G. Dörner és M. Kawakami) Elsevier North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, pp. 409—415 (1978).
- Raisman, G. és Field, P. M.: *Science* **73**, 731 (1971).
- Reichlin, S., Sapirstein, R., Jackson, J. M. D., Boyd, A. E. és Patel, Y.: *Ann. Rev. Physiol.* **38**, 389 (1976).
- Réthelyi, M. és Halász, B.: *Exp. Brain Res.* **11**, 145 (1970).
- Röhlich, P. és Halász, B.: *Cell Tiss. Res.* **191**, 513 (1978).
- Schally, A. V., Arimura, A., Bowers, C. Y., Kastin, A. J. és Savano, S.: *Rec. Progr. Horm. Res.* **24**, 497 (1968).
- Sétáló, G., Vigh, S., Schally, A. V., Arimura, A. és Flerkó, B.: *Acta Biol. Hung.* **27**, 75 (1976).
- Sétáló, G., Flerkó, B., Arimura, A. és Schally, A. V.: *Int. Rev. Cytol. Suppl.* **7** 1—52 (1978).
- Shepard, M. C., Kronheim, S. és Pimstone, B. L.: *J. Neurochem.* **32**, 647 (1979).
- Snyder, S. H. és Innis, R. B.: *Ann. Rev. Biochem.* **48**, 755 (1979).
- Szentágothai, J.: in *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary* (J. Szentágothai, B., Flerkó, B., Mess és B. Halász) Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 19—105 (1962).
- Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B. és Halász, B.: *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary*, Akadémiai Kiadó, Budapest, (1968).
- Tache, Y., Brown, M. és Collu, R.: *Endocrinology* **105**, 220 (1979).
- Vale, W., Grant, G. és Guillemin, R.: in *Frontiers in Neuroendocrinology* (Eds. W. F. Ganong és L. Martini) Oxford University Press, London, pp. 375—413 (1973).
- Vijayan, E., Samson, W. K., Said, S. I. és McCann, S. M.: *Endocrinology* **104**, 53 (1979a).
- Vijayan, E., Samson, W. K. és McCann, S. M.: *Brain Res.* **172**, 295 (1979b).
- Wenger, T.: *Brain Res.* **101**, 95 (1976a).
- Wenger, T.: *Neuroscience Letters* **2**, 29 (1976b).
- Wenger, T., Kerdelhué, B. és Halász, B.: in *Hormones and Brain Development* (Eds.: G. Dörner és M. Kawakami) Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp. 417—421 (1978).
- Wenger, T. és Leonardelli, J.: *Neuroendocrinology* **31**, 331 (1980)
- Záborszky, L., Brownstein, M. J. és Palkovits, M.: *Acta Morph. Hung.* **25**, 175 (1977).
- Záborszky, L. és Palkovits, M.: *Acta Morph. Hung.* **26**, 49 (1978).