

ÖNÁLLÓ TANULMÁNYOK

NEUROPEPTIDEK, NEUROHORMONOK ÉS NEUROTRANZMITTEREK TOPOGRÁFIAI ELOSZLÁSA PATKÁNY HIPOTALAMUSZBAN

PALKOVITS MIKLÓS

Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Anatómiai Intézete, Budapest

Már régóta igazolást nyert, hogy a hipotalamusz neurohormonokban, neuropeptidekben és neurotranszmitterekben gazdag, némelyikben leggazdagabb a központi idegrendszerben. A módszerek finomodása lehetővé tette, hogy ma már nemcsak a hipotalamusz egészében, hanem annak egyes részeiben, sőt individuális sejtszomszomszágjaiban is végezhetünk neurokémiai méréseket.

A neurokémiai módszerek fejlődése szükségessé teszi a hipotalamusz topográfiájának a korábbinál részletesebb ismeretét. Sajnálatos, hogy nem alakult ki egységes nomenklatúra a hipotalamusz morfológiájában, továbbá a hipotalamusz feladarabolása meglehetősen arbitrálisan történik, ami megnehezíti a különböző szerzők által közölt adatok összehasonlítását. Az egységes szemlélet és gyakorlat kialakítása érdekében részletezzük a hipotalamusz felosztását patkányban.

A hipotalamusz felosztása, sejtszomszomszágjai és azok kivétele biokémiai mérések céljára

A hipotalamusz feladarabolása történhet friss és fagyasztott agyból, makszrokóposan vagy sztereomikroszkóp alatt. Friss agyból történő kimetszések ajánlatos fekete keménygumi-lemezen dolgozni.

A tágabb értelemben vett hipotalamuszhoz hozzászámítják a preoptikus areát és a corpus mamillarét is. Bár mindkettővel szoros topográfiai és neurális kapcsolatban áll, helyesebb azokat önállóan vagy inkább a limbikus rendszer részeként tárgyalni.

Patkányban a hipotalamusz felső határát a III. kamra teteje, oldalsó határát a tuber cinereum külső és a capsula interna belső szélén átmenő függőleges vonal képezi (1. ábra). A hipotalamusz magjai rosztrálisan a bregma-sík (egyben a commissura anterior kereszteződő részének közepén átmenő frontális sík) mögött 600 μ -nal kezdődnek (1A ábra). Makroszkóposan a hipotalamuszt a preoptikus areától a chiasma opticumot rosztro-kaudális irányban felező frontális síkú metszettel választhatjuk el. Kaudális határa szintén nem éles, mivel a corpus mamillare sejtszomszomszágjai rosztrál felé benyomulnak a kaudális

hipotalamusz sejtsoportjai közé. A teljes hipotalamusz súlya 200 g-os patkányban 18—19 mg.

A hipotalamusz elülső, középső és hátulsó részekre osztható (1. ábra). Az elülső hipotalamusz a bregma síkja mögött 0,6 mm-rel kezdődik és a chiasma opticum hátsó széléig tart (1,5 mm a bregma mögött); makroszkóposan is jól látható. Itt kezdődik a középső hipotalamusz. A középső hipotalamusz hátsó határát a hipofízisnyél szeparálódásának síkjában átmenő függőlegessel vonhatjuk meg. Ez 200 g-os patkánynál a bregma síkja mögött 3,5 mm-rel van (1. ábra). Az innen kezdődő hátulsó hipotalamuszt kaudálisan a corpus mamillare határolja. Az elülső hipotalamusz súlya 200 g-os patkányban 7,5 mg, a középsőé 7,3 mg, a hátulsóé 3,9 mg.

Mindhárom hipotalamusz-régió mediális és laterális részekre osztható. A két részt a fornixon átmenő szagittális metszéssel választhatjuk el, mely 200 g-os állatnál a középvonaltól 1—1,1 mm-re oldalt van (1. ábra). Az elülső hipotalamusz mediális részének súlya 3,3 mg, a középsőé szintén, a hátulsóé 1,9 mg. A laterális hipotalamuszok súlya 4,2 mg, 4,1 mg, valamint 2,0 mg.

A középső hipotalamusz mediális részét a kamrát felező vízszintes síkkal egy dorzális és egy ventrális részre oszthatjuk (1E ábra). Az utóbbi mediális-bazális hipotalamusz néven gyakran vizsgálat tárgya, mivel az endokrin hipotalamusz fontos sejtsoportjait (nucleus arcuatus és ventromedialis) és az eminencia mediánát foglalja magába. Súlya 200 g-os patkányban 1,6 mg.

Az eminencia mediána izolált kivétele friss anyagból mikroszkóp alatt történhet. Megemelve a hipofízisnyél csomkját finom ollóval, hátulról előre felé haladva az eminencia mediána kétoldalt kivágható, miközben az alulról megnyíló III. kamra támpontot ad a mélységi dimenziókról (Makara G. B., Budapest, személyes közlés). Kivehető az eminencia mediána igen finom, minden irányban éles szélű, hegyes csipesszel is. Ez esetben sztereomikroszkóp alatt az eminencia mediánát a csipesz két szára közé fogjuk, és enyhe nyomást gyakorolunk az agy bazális felszínére. A rugalmas agyszövet az eminencia mediánát visszanyomja a csipesz szárai közé, melyek záródásával az a hipotalamusztól izolálható.

Az eminencia mediána egyes rétegei patkányban méretüknél fogva nem különíthetők el. Borjú eminencia mediánában ez lehetséges (38). A mediális-bazális hipotalamuszsal együtt kivett eminencia mediánát frontális síkú metszésekkel felszeleteljük, és sztereomikroszkóp alatt finom késsel az eminencia mediánán belül nyolc területet tudunk elkülöníteni (2. ábra).

Az egyes hipotalamusz-régiókon belüli areákat és magokat, azok rosztkaudális kiterjedését az 1. táblázat tünteti fel.

Az egyes magok izolált kivételére a „lyukasztási” technika (53) látszik biztonságosnak és a leggyorsabbnak. Sztereomikroszkóp alatt 300 μ vastag fagyasztott metszetekből, a magok méretétől függően különböző átmérőjű lyukasztótűvel a hipotalamusz valamennyi sejtsoportja izoláltan kivehető.

1. táblázat

Hipotalamusz magjainak rosztro-kaudális irányú kiterjedése

Magok	Röv.	Bregma szintjétől (0) mért távolság μm-ban	
		rosztrális	kaudális
Elülső hipotalamusz	nucleus periventricularis	NPE	560–2290
	nucleus periventricularis magnocellularis	NPM	550–910
	nucleus supraopticus	NSO	380–2800
	nucleus suprachiasmaticus	NSC	600–1340
	nucleus paraventricularis	NPV	1300–2020
	nucleus hypothalamicus ant.	NHA	690–2030
Középső hipotalamusz	area retrochiasmatica	ARC	1380–1990
	eminentia mediana	EM	1930–3730
	nucleus subfornicalis	NSF	1360–2260
	nucleus arcuatus	NA	1700–4520
	nucleus ventromedialis	NVM	1780–3760
	nucleus dorsomedialis	NDM	2530–3540
	nucleus perifornicalis	NPF	2450–3300
Hátulsó hipotalamusz	nucleus praemamillaris dorsalis	NPMD	3650–3960
	nucleus praemamillaris ventr.	NPMV	3820–4220
	nucleus mamillaris praelat.	NPL	3860–4570
	nucleus hypothalamicus post.	NPO	3520–4250
	nucleus supramamillaris	NSM	4230–4800

A kivételi technika, a magok topográfiája, az orientációjukhoz szükséges támpontok máshol kerülnek részletezésre (53, 54). A „lyukasztási” technika alkalmazása nagyobb magok esetében friss agyon is történhet (36, 79).

A hipotalamuszban végzett neurokémiai vizsgálatok során gyakran kerülhet sor párhuzamosan a hipofízisben történő biokémiai mérésekre is. Szükséges lehet az egyes lebenyek izolálása is. Ez sztereomikroszkóp alatt egyszerű preparálással történhet. Az adenohipofízisről éles késsel együttesen választjuk le a pars intermediát és neurohipofízist (3. ábra). A neurohipofízist tüvel rögzítjük, és róla, ill. alóla finom késsel, állandó forgatás közben a pars intermediát leválasztjuk.

Mikromódszerek a hipotalamuszban végzett neurokémiai vizsgálatokhoz

A hipotalamusz sejtesoportjaiban történő biokémiai mérésre valamennyi módszer alkalmas, mely eléggé érzékeny 1 mg-nál kisebb agyszövetben való mérésre. Az újabban kidolgozott enzimizotópos módszerek, a radioimuno- és tömegfragmentográfiai módszerek erre a célra beváltak. Az egyes hipotalamusz

magok súlya 200 g-os patkányban 60—1000 μg között változik, nedves súlyuk mérése nehezen oldható meg. Legalkalmasabb a kivett minta protein-tartalmának meghatározása mikromódszerrel (46), és a kapott értékeket ng/mg proteinben adhatjuk meg.

Rövid idő alatt számos neurohormon, neurotranszmitter, ill. azok enzimjének a hipotalamuszon belüli eloszlását sikerült megállapítani. Az általában alkalmazott mikromódszereket a 2. táblázat tünteti fel.

2. táblázat

Módszerek különböző anyagok mérésére μg -nyi agyszövetben

Neurohormonok

LH-RH	ARIMURA, SATO, KUMASAKA, WOROBEC, DEBELJUK, DUNN, SCHALLY (1973)
TRH	BASSIRI, UTIGER (1972)
Szomatosztatin	ARIMURA, SATO, COY, SCHALLY (1975)
Oxitocin	GEORGE, STAPLES, MARKS (1976)
Vazopresszin	GEORGE, SHAPEN, PHILLIPS (1972)

Neurotranszmitterek és neuropeptidok

Noradrenalin és dopamin	HENRY, STARMAN, JOHNSON, WILLIAMS (1975) PALKOVITS, BROWNSTEIN, SAAVEDRA, AXELROD (1974) GAUCHY, TASSIN, GLOWINSKY, CHERAMY (1976) ZSCHAECK, RAMIREZ (1976)
Adrenalin	OSBORNE (1973) VAN DER GUGTEN, PALKOVITS, WIJNEN, VERSTEEG (1976)
Szerotonin	CATTABENI, KOSLOV, COSTA (1972) SAAVEDRA, BROWNSTEIN, AXELROD (1973)
Hisztamin	SNYDER, BALDESSARINI, AXELROD (1966) TAYLOR, SNYDER (1972)
Neurotenszin	BROWN, LAZARUS, LING, RIVIER, KOBAYASHI, VALE (1977)
Enkefalin	YANG, HOG, COSTA (1977) MILLER, CHANG, COOPER, CUATRECASAS (1978)
Substance P	POWELL, LEEMAN, TREGAR, NIALI, POTTS (1973)
GABA	TAPPAZ, BROWNSTEIN, KOPIN (1977)
Acetilcolin	GOLDBERG, McCAMAN (1973) McCAMAN, STETZLER (1977)

Enzimek

Tirozin hidr.	COYLE (1972)
DA-p-hidr.	MOLINOFF, WEINSHILBOUM, AXELROD (1971)
Tript.-hidr.	KIZER, ZIVIN, SAAVEDRA, BROWNSTEIN (1975)
PNMT	AXELROD (1972) SAAVEDRA, PALKOVITS, BROWNSTEIN, AXELROD (1974)
Glutamat. dec.	ALBERS, BRADY (1959)
Kol. acet. tran.	CHRIER, SHASTER (1967) BULL, ODERFELD-NOVAK (1971)
COMT	AXELROD, COHN (1971)
Hiszt.-N-metiltranszf.	TAYLOR, SNYDER (1972)
MAO	WURTMAN, AXELROD (1963) McCAMAN, McCAMAN, HURT, SMITH (1965)

Különböző hormonok, transzmitterek és enzimek koncentrációja a hipotalamuszban

Az egyes hipotalamusz magokban mért anyagok mennyiségi előfordulását a 3. táblázat, valamint a 4—27. ábrák mutatják. A táblázat összehasonlító értékelést tartalmaz, mivel a különböző anyagok koncentrációinak abszolút értékét korábban már összefoglaltuk (16, 55). A táblázat a hipotalamusz magokat a bennük levő anyagok koncentrációja vagy aktivitása szempontjából rangsorolja.

Neurohormonok (22—27. ábra)

Radioimmuno-módszerrel eddig 5 neurohormon eloszlását mérték a hipotalamuszban. Biológiai módszerrel a hipotalamuszban mért LH-RH és szomatosztatin (73), valamint kortikotropin-release aktivitást (45) a táblázatban nem tüntették fel.

A vizsgált neurohormonokra egységesen jellemző, hogy legmagasabb koncentrációban az eminencia mediánában fordulnak elő (3. táblázat). Míg a TRH és a szomatosztatin valamennyi vizsgált magban mérhető mennyiségben, de nem egyenletesen mutatható ki, addig LH-RH-t, oxitocint és vazopresszint csak a hipotalamusz egyes területein sikerült meghatározni. Vazopresszin és oxitocin koncentrációja a termelési helyükön, a magnocelluláris sejtesoportokban (nucleus supraopticus és paraventricularis) a legmagasabb (26, 27). A mediális-bazális hipotalamusz magjai (nucleus ventromedialis és arcuatus) gátló és serkentő hormonokban viszonylag gazdagok, de előkelő helyet foglal el ebben a nucleus periventricularis is.

Neurotranszmitterek (4., 6., 8., 10., 12., 14., 16. ábra) és neuropeptidek (20. és 21. ábra)

Ezek az anyagok (3. táblázat) általában magas koncentrációban mindent a hipotalamuszban megtalálhatók. Az eminencia mediána dopaminban igen gazdag, és hisztamin és neurotenzin tartalma is a legmagasabb a hipotalamuszban. Más anyagok koncentrációja tekintetében egyes hipotalamusz magok viszont már megelőzik. Kitűnik a nucleus dorsomediális és paraventricularis magas noradrenalin tartalma. Mindkét mag gazdag még szubsztansz P-ben, adrenalinban és GABA-ban is. Katekolaminokban és szubsztansz P-ben gazdag a nucleus periventricularis is. Feltűnő, hogy a mért anyagok viszonylag alacsony koncentrációban fordulnak elő a nucleus hypotalamicus anteriorban, mely első helyen áll viszont az enkefalintartalom tekintetében (35). A nucleus arcuatus magas szerotonin és dopamin tartalmán kívül jelentős mennyiségben tartalmazza a többi vizsgált neuropeptidet, ill. neurotranszmittert.

A neurotranszmitterek enzimjei (5., 7., 9., 11., 13., 15., 17., 18., 19. ábrák)

Az ismert neurotranszmitterek szintézisében és katabolizmusában szerepet vívő enzimek jelentős aktivitást mutatnak a hipotalamusz különböző magjaiban. Tekintettel arra, hogy csak egyes magokban és ott is csak kis számban találunk neurotranszmittereket szintetizáló sejteket, a magokban mért enzimaktivitások az idegvégződésekben zajló szintézist, ill. lebontást jelzik.

A vizsgált enzimek közül több, a tirozin hidroxiláz, feniletanolamin-N-metil transzferáz, kolin acetil transzferáz és a katekol-O-metil transzferáz atkivitása az eminencia mediánában a legmagasabb. Két-két enzim aktivitása a legnagyobb a nucleus periventricularisban (dopamin- β -hidroxiláz és hisztamin-N-metil transzferáz) és a nucleus dorsomedialisban (glutamát dekarboxiláz, 5-HT monoamin oxidáz). Általában magas enzimaktivitások figyelhetők meg ezen két magban, míg a többiben váltakozva fordulnak elő alacsony és magas értékek (3. táblázat).

Megbeszélés

A neurokémiai adatok értékes információt nyújtanak, de nem kérdéses, hogy csak hisztokémiai (főleg immunhisztokémiai) adatokkal együtt szolgálnak neuroanatómiai információként is. A koncentráció-, ill. aktivitásmérés nem ad feleletet arra, hogy a mért anyag intra- vagy extraneurális, és ha intraneurális, akkor az a perikarionban, axonban vagy idegvégződésben lokalizálható-e. Összevetve a rendelkezésre álló neurokémiai és immunhisztokémiai adatokat, az alábbi kérdéseket diszkutáljuk:

1. A hipotalamusz neuropeptidjeinek eredete. Milyen úton juthatnak be az extrahipotalamikus neuropeptidok a hipotalamuszba?

2. A „hipofizeotrof area” (30, 31, 32) új értelmezése, különös tekintettel az extrahipotalamikus neurohormonok létezésére.

3. Milyen szerepük lehet a hipotalamusz magjaiban előforduló neuropeptideknek?

ad 1.) Neurohormonok legmagasabb koncentrációban az eminencia mediánában fordulnak elő, olykor egy vagy két nagyságrenddel magasabb koncentrációban, mint az agy más területein. Általában a hipotalamusz is magasabb koncentrációban tartalmaz neurohormonokat, mint az agy más területei, melyek azonban ösztömögük nagysága miatt *in toto* több neurohormont tartalmazhatnak.

A hipotalamuszban és az eminencia mediánában levő neurohormonok azonban csak részben intrahipotalamikus eredetűek. Immuncitokémiai vizsgálatok arra mutatnak, hogy az LH-RH, TRH és szomatosztatin tartalmú sejtek többsége vagy extrahipotalamikus, vagy a hipotalamuszban csupán

3. táblázat

Neurohormonok, neuropeptidok, neurotranszmitterek és enzimjei eloszlása a hipotalamusz magjaiban koncentrációjuk sorrendjében

	Neurohormonok					Neurotranszmitterek és neuropeptidok								Enzimek												
	LH-RH (56)*	TRH (14)	Szomatostatatin (10)	Oxitocin (27)	Vazopresszin (26)	Noradrenalin (59, 75)	Dopamin (59, 75)	Adrenalin (74)	Szerotonin (66)	Hisztamin (18)	Neurotenszin (40)	Enkefalin (35)	Substance P (13)	GABA (70)	TH (65)	DBH (65)	Trip. H. (15)	PNMT (67)	GAD (71)	CHAT (12)	COMT (63)	HNM (63)	5HT-MAO (34)	(63)	tiramin-MAO (34)	
Nucleus periventricularis	—	3	3	—		3	5	1	12	8		2		3	1	6	8	3	13	2	1	4	6	2		
Nucleus hypothalamicus anterior	—	14	6	6	—	14	13	—	13	10		1	4	10	10	3	9	2	9	7	6	6	7	9		
Nucleus supraopticus	—	13	14	2	3	6	12	4	14	11			13	4	12	4	12	12	12	6	6	8				
Nucleus paraventricularis	—	6	10	3	4	2	5	3	11	13		5	1	6	2	11	2	6	8	4	2	12	3	6		
Nucleus suprachiasmaticus	—	8	7	—	5	9	8	—	3	3		11		8	9	4	11	10	10	11	5	7				
Area retrochiasmatica	—			5	2	4	3		8		4						15	5	12					9	7	
Eminentia mediana	1	1	1	1	1	7	1	5	9	1	1	14	7	1	5	8	1	13	1	1	10	5				
Nucleus arcuatus	2	5	2	4	6	11	2	6	1	4	3	10	6	5	8	13	4	11	11	8	11	3	5	1		
Nucleus ventromedialis	3	2	5	—	—	10	10	—	15	9	2	2	9	9	6	7	6	5	15	10	12	2	1	5		
Nucleus dorsomedialis	—	4	8	—	—	1	4	2	10	6		4	1	7	3	5	3	1	5	5	4	1	4	8		
Nucleus perifornicalis	—	7	13			8	11	—	2	14		7		4	14	1	7		7	12	9	9				
Nucleus praemamillaris ventralis	—	11	4			13	15	—	7	2		3		13	12	10	14	9	14				2	3		
Nucleus praemamillaris dorsalis	—	10	11			15	14	—	6	7		12		14	13	14	15	8	3				11	4		
Nucleus hypothalamicus posterior	—	9	12	—		12	9	—	5	5		5	8	11	11	9	13	7	2	9	8	11	8	10		
Medial forebrain bundle	—	12	9			5	7	—	4	12		3	6	2	7	2	9	4	4	3	3	10	10	11		

* Irod. zárójelben

rosztrálisan, a periventrikuláris nucleusban foglalnak helyet. Ezek az anyagok elméletileg az alábbi utakon át juthatnak be a hipotalamuszba:

a) *Idegpályák.* Ezt bizonyítják az immuncitokémiai módszerekkel kimutatott neurohormon tartalmú rostok, továbbá azok a megfigyelések, melyek szerint a hipotalamusz műtéti izolálása után a benne levő neurohormonok 75—85%-a eltűnik (9, 11, 17, 19, 58, 76).

b) *A liquor cerebrospinalison át (CSF).* Ismeretes, hogy a vér-agy-gáton, ill. a vér-liquor-gáton kívül levő ún. „circumventricularis” („kamrakörüli”) szervek mind a neurohormonokat (37), mind a neurotranszmittereket, ill. azok enzimjeit (64) magas koncentrációban tartalmazzák. Ez elméletileg jelentheti, hogy a fenti anyagok innen a központi idegrendszerből a liquorba juthatnak. Az eminencia mediána tanicitáinak révén viszont ezek az anyagok a liquorból visszajuthatnak az eminencia mediánába és a portális erek révén a hipofízisbe. Ezeknek a transzportlehetőségeknek funkcionális jelentőségét nem ismerjük.

c) *Erek útján.* A hipotalamusz érszerkezetének vizsgálatai igazolták (2), hogy sem a hipotalamusz, sem az eminencia mediána, sem a hipofízis nincs vaszkuláris kapcsolatban a központi idegrendszer egyetlen más területével sem. Az eminencia mediánából és rajta keresztül a hipofízisből azonban vaszkuláris úton anyagok juthatnak el a nucleus arcuatusba, de nem a hipotalamusz más területeibe. Az eminencia mediána portális érkacsaiból kialakult szubependimális fonatból ugyanis arteriolák futnak a nucleus arcuatusba, ahol annak kapilláris hálózatában végződnek (2). Ezen az úton visszaáramlásra van lehetőség a hipofízisből az eminencia mediánába, onnan a nucleus arcuatusba, amit igazol az a megfigyelés, hogy a hipofízisbe adott neuropeptid visszajut a központi idegrendszerbe (49). Ez az út fontos lehet a hipofízis hormonok visszajelentő mechanizmusában, de a hipotalamusz neuropeptidjei nem ezen az úton jutnak az egyes magokba. Ezt mutatja az is, hogy a hipotalamuszban kimutatott ACTH-ról és enkefalinról is kiderült, hogy nem hipofízis-eredetűek, ahogy feltételezték, hanem a központi idegrendszerben termelődnek, mivel koncentrációjuk az agyban hipofizektomia után sem változik (43, 41).

A fentiek alapján arra következtethetünk, hogy az extrahipotalamikus neuropeptidek valószínűleg neurális úton jutnak a hipotalamuszba és az eminencia mediánába.

ad 2.) Az extrahipotalamikus neurohormonok jelenléte a „hipofizeotrof areának” (30, 31, 32) a hipofízis neurohormonális szabályozásában vitt kizárólagos szerepe ellen szól. Bizonyított, hogy 1. az ismert neurohormonok zömmel vagy teljes egészében a „hipofizeotrof areán” kívül helyezkednek el; 2. a „hipofizeotrof area” műtéti izolálása után az ottlevő neurohormonok 75—85%-a eltűnik; 3. a „hipofizeotrop areán” kívüli területekről is futnak axonok az eminencia mediánába.

Ennek ellenére a „hipofizeotrof area” létezése tény, a beleültetett hipofízis tovább él, ugyanakkor az areán kívülre ültetve nem funkcionál. Ez a meg-

figyelés azonban nem azt jelenti, hogy a serkentő és gátló hormonok kizárólag a „hipofizeotrof areában” termelődnének, hanem csak azt, hogy a fenti területnek „trof” hatása van a hipofízis szövetére. Ezt magyarázhatja a „hipofizeotrof area” (area retrochiasmatica, nucleus arcuatus) speciális érellátása. Igazolt, hogy ez a terület az érellátását ugyanúgy, mint a hipofízis, az eminencia mediána speciális kapillárisaiból eredő ún. portális erekből kapja. A beültetett hipofízis transzplantátum, ha kontaktusba került ezzel az érstruktúrával, gyakorlatilag az *in situ* keringésének megfelelő vért kap. Nem tudjuk, hogy a „trof”-hatásban a vér összetételének vagy a kapillárisok speciális szerkezetéből adódó jobb vérellátásnak van-e nagyobb szerepe.

ad 3.) Az eminencia mediánában kimutatott hormonok és transzmitterek axonokban vagy axonterminálisokban foglalnak helyet, mivel az eminencia mediánában perikarionok csak elhanyagolható számban fordulnak elő. A hipotalamusz magokban csak kevés olyan neuron van, sőt a magok többségében nincs is, mely neurohormont vagy neurotranszmittert termel. A magokban mért értékek az idegvégződésekben levő neurohormont vagy neurotranszmittert reprezentálják. Ezt a feltételezést az immuncitokémiai vizsgálatok igazolják is. Mai szemléletünk alapján természetes, hogy a neurotranszmitterek az axonterminálisokban találhatóak, de kérdéses, hogy mi a szerepük a „neurohormonoknak” a szinaptikus végződésekben. Tény, hogy nem közvetlenül hormonális hatást fejtenek ki, hanem lokálisan hatva, egy másik neuronra fejtik ki hatásukat, amit elektrofiziológiailag igazolni is lehetett (61). Függetlenül attól, hogy tevékenységük miatt neurotranszmitternek vagy modulátornak (29) nevezzük őket, jelenlétük az idegvégződésekben azt jelenti, hogy ugyanazon anyag, hatás helyétől függően, lehet neurohormon és neurotranszmitter vagy modulátor is.

További kérdés, hogy vannak-e pl. csak neurohormonális TRH-t, vagy csak neurotranszmitter jellegű TRH-t termelő sejtek, vagyis olyanok, melyek vagy csak az eminencia mediána kapillárisaiban, vagy csak a hipotalamusz valamely perikarionján végződnek. Erre direkt bizonyítékaink nincsenek, de a hipotalamusz neuronjainak Golgi-impregnációs analízise, mely az axonkollaterálisok nagy számát, továbbá az axonok fejlett arborizációs eloszlását mutatják, arra engednek következtetni, hogy ugyanazon axon ágai az eminencia mediánába is és a hipotalamusz magokba egyaránt eljuthatnak és ott végződhetnek. Ez esetben illuzórikussá válik a neurohormon és neurotranszmitter szónak anyagra vonatkozó elkülönítő értelme, mely inkább az általa kiváltott hatásokat van hivatva jelölni.

Összefoglalás

A biokémiai módszerek finomodása lehetővé teszi a hipotalamusz különböző részeinek (elülső, középső, hátulsó — mediális és laterális), valamint sejtcsoportjainak szeparált neurokémiai vizsgálatát. A szerző ismerteti a hipo-

talamusz részeinek és magjainak egyes paramétereit, melyek azok izolált kivételéhez szükségesek. Összegezi azon biokémiai mérések eredményeit, melyek révén neurohormonok, neurotranszmitterek és enzimeik, valamint további neuropeptidok hipotalamuszon belüli eloszlása ismeretessé vált. A neurokémiai adatok hirtokában tárgyalja a neurohormonok hipotalamuszon belüli szerepét, különös tekintettel az extrahipotalamikus neurohormonokra.

IRODALOM

1. ALBERS, R. M. and BRADY, R. O.: *J. Biol. Chem.* **234**, 926—928 (1959).
2. AMBACH, G., PALKOVITS, M. and SZENTÁGOTHAJ, J.: *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* **24**, 93—118 (1976).
3. ARIMURA, A., SATO, H., COY, D. H. and SCHALLY, A. V.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **148**, 784—792 (1975).
4. ARIMURA, A., SATO, H., KUMASAKA, T., WOROBEC, R. B., DEBELJUK, L., DUNN, J. and SCHALLY, A. V.: *Endocrinology* **93**, 1092—1103 (1973)
5. AXELROD, J.: *J. Biol. Chem.* **237**, 1657—1660 (1962).
6. AXELROD, J. and COHN, C. K.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **176**, 650—654 (1971).
7. BASSIRI, R. M. and UTIGER, R. D.: *Endocrinology* **90**, 722—727 (1972).
8. BROWN, M., LAZARUS, L., LING, N., RIVIER, J., KOBAYASHI, R. M. and VALE, W.: *Clin. Res.* **25**, 147A (1977).
9. BROWNSTEIN, M. J., ARIMURA, A., FERNANDEZ-DURANGO, R., SCHALLY, A. V., PALKOVITS, M. and KIZER, J. S.: *Endocrinology* **100**, 246—249 (1977).
10. BROWNSTEIN, M., ARIMURA, A., SATO, H., SCHALLY, A. V. and KIZER, J. S.: *Endocrinology* **96**, 1456—1461 (1975).
11. BROWNSTEIN, M., ARIMURA, A., SCHALLY, A. V., PALKOVITS, M. and KIZER, J. S.: *Endocrinology* **98**, 662—665 (1976).
12. BROWNSTEIN, M., KOBAYASHI, R. M., PALKOVITS, M. and SAAVEDRA, J. M.: *J. Neurochem.* **24**, 35—38 (1975).
13. BROWNSTEIN, M. J., MROZ, E. A., KIZER, J. S., PALKOVITS, M. and LEEMAN, S. E.: *Brain Res.* **116**, 299—305 (1976).
14. BROWNSTEIN, M. J., PALKOVITS, M., SAAVEDRA, J. M., BASSIRI, R. M. and UTIGER, R. D.: *Science* **185**, 267—269 (1975).
15. BROWNSTEIN, M. J., PALKOVITS, M., SAAVEDRA, J. M. and KIZER, J. S.: *Brain Res.* **97**, 163—166 (1975).
16. BROWNSTEIN, M., PALKOVITS, M., SAAVEDRA, J. M. and KIZER, J. S.: In: *Frontiers in Neuroendocrinology*, L. MARTINI and W. F. GANONG (Eds.), Raven Press, New York, 4/I., 1—23 (1966).
17. BROWNSTEIN, M. J., PALKOVITS, M., TAPPAZ, M. L., SAAVEDRA, J. M. and KIZER, J. S.: *Brain Res.* **117**, 287—295 (1976).
18. BROWNSTEIN, M. J., SAAVEDRA, J. M., PALKOVITS, M. and AXELROD, J.: *Brain Res.* **77**, 151—156 (1974).
19. BROWNSTEIN, M., UTIGER, R. D., PALKOVITS, M. and KIZER, J. S.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **72**, 4177—4179 (1975).
20. BULL, G. and ODERFELD-NOVAK, B.: *J. Neurochem.* **18**, 935—941 (1971).
21. CATTABENI, F., KOSLOW, S. H. and COSTA, E.: *Science* **178**, 166—168 (1972).
22. COYLE, J. T.: *Biochem. Pharmacol.* **21**, 1935—1944 (1972).
23. CUELLO, A. C., HILEY, R. and IVERSEN, L. L.: *J. Neurochem.* **21**, 1337—1340 (1973).
24. GAUCHY, C., TASSIN, J. P., GLOWINSKI, J. and CHERAMY, A.: *J. Neurochem.* **26**, 471—480 (1976).
25. GEORGE, J. M., CAPEN, C. C. and PHILLIPS, A. S.: *J. clin. Invest.* **51**, 141—148 (1972).
26. GEORGE, J. M. and JACOBOWITZ, D. M.: *Brain Res.* **93**, 363—366 (1976).
27. GEORGE, J. M., STAPLES, S. and MARKS, B. M.: *Endocrinology* **98**, 1430—1433 (1976).
28. GOLDBERG, A. M. and McCAMAN, R. E.: *J. Neurochem.* **20**, 1—8 (1973).
29. GUILLEMIN, R.: *Rec. Prog. Horm. Res.* **33**, 1—28 (1977).
30. HALÁSZ, B. and PUPP, L.: *Endocrinology* **77**, 555—562 (1962).
31. HALÁSZ, B., PUPP, L. and UHLARIK, S.: *J. Endocr.* **25**, 147—154 (1962).

32. HALÁSZ, B., PUPP, L., UHLARIK, S. and TIMA, L.: *Endocrinology* **77**, 343—355 (1965).
33. HENRY, D. P., STARMAN, B. J., JOHNSON, D. G. and WILLIAMS, R. H.: *Life Sci.* **16**, 375—384 (1975).
34. HIRANO, M., UCHIMURA, H. and SAITO, M.: *Brain Res.* **93**, 558—563 (1975).
35. HONG, J. S., YANG, H.-Y., FRATTA, W. and COSTA, E.: *Brain Res.* **134**, 383—386 (1977).
36. JACOBOWITZ, D. M.: *Brain Res.* **80**, 111—115 (1974).
37. KIZER, J. S., PALKOVITS, M. and BROWNSTEIN, M. J.: *Endocrinology* **98**, 311—317 (1976).
38. KIZER, J. S., PALKOVITS, M., TAPPAZ, J., KEBABIAN, J. and BROWNSTEIN, M. J.: *Endocrinology* **98**, 685—695 (1976).
39. KIZER, J. S., ZIVIN, J. A., SAAVEDRA, J. M. and BROWNSTEIN, M. J.: *J. Neurochem.* **24**, 779—785 (1975).
40. KOBAYASHI, R. M., BROWN, M. and VALE, W.: *Brain Res.* **126**, 584—588 (1977).
41. KOBAYASHI, R. M., PALKOVITS, M., MILLER, R. J., CHANG, K.-J. and CUATRECASAS, P.: *Life Sci.* **22**, 527—530 (1978).
42. KOSLOW, S. H., CATTABENI, H. and COSTA, E.: *Science* **176**, 177—180 (1972).
43. KRIEGER, D. T., LIOTTA, A. and BROWNSTEIN, M. J.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **74**, 648—652 (1977).
44. KRIEGER, D. T., LIOTTA, A., SUDA, T., PALKOVITS, M. and BROWNSTEIN, M. J.: *Biochem. Biophys. Res. Com.* **76**, 930—936 (1977).
45. LANG, R. E., VOIGT, K.-H., FEHM, H. L. and PFEIFFER, E. F.: *Neurosci. Lett.* **2**, 19—22 (1976).
46. LOWRY, O., ROSEBROUGH, N., FARR, A. and RANDALL, R.: *J. Biol. Chem.* **193**, 265—275 (1951).
47. McCAMAN, R. E., McCAMAN, M. W., HUNT, J. M. and SMITH, M. S.: *J. Neurochem.* **12**, 15—23 (1965).
48. McCAMAN, E. R. and STETZLER, J.: *J. Neurochem.* **28**, 669—671 (1977).
49. MEZEY, É., PALKOVITS, M., DE KLOET, E. R., VERHOEF, J. and DE WIED, D.: *Life Sci.* **22**, 831—838 (1978).
50. MILLER, R., CHANG, K.-J., COOPER, B. and CUATRECASAS, P.: *J. Biol. Chem.* **253**, 531—538 (1978).
51. MOLINOFF, P. B., WEINSHILBOUM, R. and AXELROD, J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **178**, 425—431 (1971).
52. OSBORNE, N. N.: *Progress in Neurobiology*, G. A. KERKUT and J. W. PHILLIPS, (Eds.) Vol. 1/4, pp. 299—332 Pergamon Press, Oxford (1973).
53. PALKOVITS, M.: *Brain Res.* **59**, 449—450 (1973).
54. PALKOVITS, M.: *Anatomical Neuroendocrinology*, W. E. STUMPF and L. D. GRANT, (Eds.) pp. 72—80 Karger, Basel (1975).
55. PALKOVITS, M.: *Endocrinology*, Proc. Vth Int. Conf. of Endocrin., Vol. 1., Excerpta Medica, V. H. T. JAMES (Ed.), pp. 105—110. Amsterdam—Oxford (1975).
56. PALKOVITS, M., ARIMURA, A., BROWNSTEIN, M., SCHALLY, A. V. and SAAVEDRA, J. M.: *Endocrinology* **96**, 554—558 (1974).
57. PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M., ARIMURA, A., SATO, H., SCHALLY, A. V. and KIZER, J. S.: *Brain Res.* **109**, 430—434 (1976).
58. PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M. and KIZER, J. S.: *International Symposium on Cellular and Molecular Bases of Neuroendocrine Processes*, E. ENDRŐCZY, pp. 575—599. Akadémiai Kiadó, Budapest (1976).
59. PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M., SAAVEDRA, J. M. and AXELROD, J.: *Brain Res.* **77**, 137—149 (1974).
60. POWELL, D., LEEMAN, S. E., TREGEAR, G. W., NIALL, H. D. and POTTS, J. T.: *Nature (Lond.)* **241**, 252—254 (1973).
61. RENAUD, L. P., MARTIN, J. B. and BRAZEAU, P.: *Nature (Lond.)* **255**, 233—235 (1975).
62. SAAVEDRA, J. M., BROWNSTEIN, M. and AXELROD, J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **186**, 508—515 (1973).
63. SAAVEDRA, J. M., BROWNSTEIN, M. J. and PALKOVITS, M.: *Brain Res.* **118**, 152—156 (1976).
64. SAAVEDRA, J. M., BROWNSTEIN, M., KIZER, J. S. and PALKOVITS, M.: *Brain Res.* **107**, 412—417 (1976).
65. SAAVEDRA, J. M., BROWNSTEIN, M., PALKOVITS, M., KIZER, J. S. and AXELROD, J.: *J. Neurochem.* **23**, 869—871 (1974).
66. SAAVEDRA, J. M., PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M. J. and AXELROD, J.: *Brain Res.* **77**, 157—165 (1974).
67. SAAVEDRA, J. M., PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M. J. and AXELROD, J.: *Nature* **248**, 695—696 (1974).
68. SCHRIER, B. K. and SHUSTER, L.: *J. Neurochem.* **14**, 977—985 (1975).

69. SNYDER, S. H., BALDESSARINI, R. J. and AXELROD, J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* **153**, 544—549 (1966).
70. TAPPAZ, M. L., BROWNSTEIN, M. J. and KOPIN, I. J.: *Brain Res.* **125**, 109—121 (1977).
71. TAPPAZ, M. L., BROWNSTEIN, M. and PALKOVITS, M.: *Brain Res.* **108**, 371—379 (1976).
72. TAYLOR, K. M. and SNYDER, S. H.: *J. Neurochem.* **19**, 1343—1358 (1972).
73. VALE, W., RIVIER, C., PALKOVITS, M., SAAVEDRA, J. M. and BROWNSTEIN, M.: *Endocrinology* **94**, A128 (1974).
74. VAN der GUGTEN, J., PALKOVITS, M., WIJNEN, H. L. J. M. and VERSTEEG, D. H. G.: *Brain Res.* **107**, 171—175 (1976).
75. VERSTEEG, D. H. G., VAN der GUGTEN, J., DE JONG, W. and PALKOVITS, M.: *Brain Res.* **113**, 563—574 (1976).
76. WEINER, R. I., PATTOU, E., KERDELHUÉ, B. and KORDON, C.: *Endocrinology* **97**, 1597—1600 (1975).
77. WURTMAN, R. J. and AXELROD, J.: *Biochem. Pharmacol.* **12**, 1439—1440 (1963).
78. YANG, H.-Y., HONG, J. S. and COSTA, E.: *Neuropharmacology* **16**, 303—307 (1977).
79. ZIGMOND, R. E. and BEN-ARI, Y.: *J. Neurochem.* **26**, 1285—1287 (1976).
80. ZSCHAECK, L. L. and RAMIREZ, V. D.: *J. Neur. Trans.* **39**, 291—300 (1976).