

A NEUROHYPOPHYSIS INGERLÉS HATÁSA AZ ACTH ELVÁLASZTÁSRA

FELLINGER ERZSÉBET, az orvostudományok kandidátusa
STARK ERVIN az MTA levelező tagja és MAKARA B. GÁBOR

Közlésre érkezett: 1978. XII. 13.

Napjainkban sokakat foglalkoztató probléma a hypothalamusnak a hypophysis-mellékvesekéreg rendszert szabályozó szerepe. Az irodalomban széles körben elfogadott az a feltételezés, hogy a kortikoliberint (corticotrophin releasing factor, CRF) szintetizáló sejtek a mediális bazális hypothalamusban (MBH) lokalizálhatók, és nyúlványaikból az eminentia mediánában szabadul fel a kortikoliberin, mely azután a portális érrendszeren keresztül éri el az adenohipophysist (összefoglaló: Szentágothai és mts. 1968).

A hypothalamusban a kortikoliberin aktivitás az eminentia medianában a legnagyobb, de jelentős aktivitás van a nucleus paraventriculárisban, nucleus supraopticusban, nucleus suprachiasmaticusban és nucleus arcuatusban is. (Lang és mts. 1976; Krieger és mts. 1977).

A központi idegrendszerből származó számos anyag, közöttük a vazopresszin, ACTH kidobást eredményez a kortikoliberin tartalmú nyers kivonathoz hasonlóan (de Wied és mts. 1969.). Genetikusan vazopresszin hiányos patkányokban a hypothalamus kortikoliberin tartalma a normál állatokhoz viszonyítva jelentősen kisebb (Krieger és mts. 1977). Mivel a kortikoliberint kémiailag még nem azonosították, évek óta vitatják, hogy esetleg maga a vazopresszin lenne az a faktor, amely az ACTH felszabadulás szabályozásában szerepet játszik. Ennek a feltételezésnek ellent mondanak azok az adatok, melyek szerint a vazopresszin *in vivo* az adenohipophysisbe fecskendezve, *in vitro* pedig adenohipophysis tenyészetéhez adva nem vált ki ACTH kidobást, míg eminentia medianába, neurohypophysisbe és az MBH-ba adva szignifikáns kortikoszteron szint emelkedést okoz. (Hiroshige és mts. 1968a; Hedge és mts. 1966). Ezt azzal magyarázzák, hogy a vazopresszin egy hypothalamikus, illetve neurohypophyseális kortikoliberin felszabadításán keresztül fejti ki hatását a hypophysis elülső lebenyére (Hedge és mts. 1966; Hiroshige és mts. 1968b.).

Az eminentia medianán kívül a hypophysisnyélben és a neurohypophysisben is van jelentős mennyiségű kortikoliberin (Yasuda és mts. 1977, Kárteszi és mts. 1978). Miután mai ismereteink szerint a neurohypophysisben döntő többségben olyan idegrostok végződnek, melyek a hypothalamus magno-

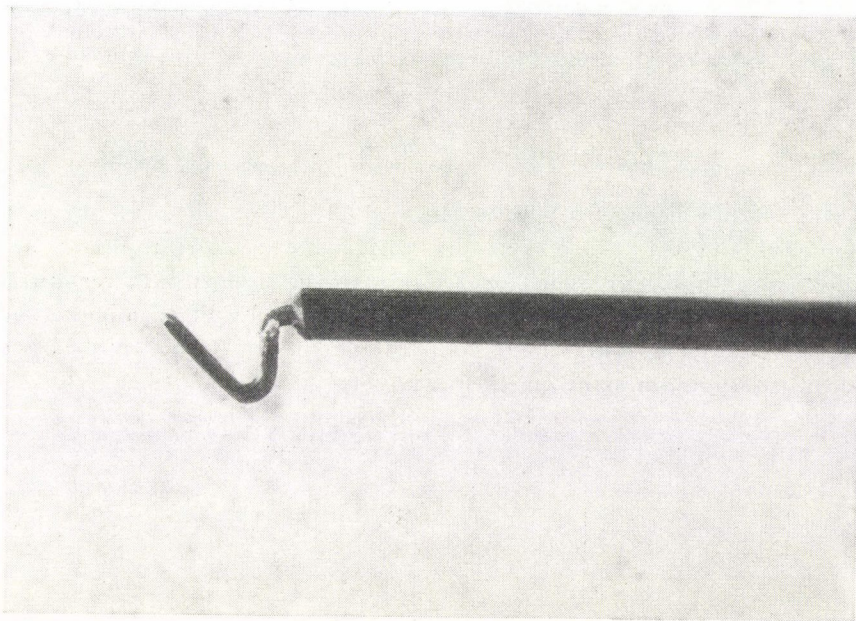
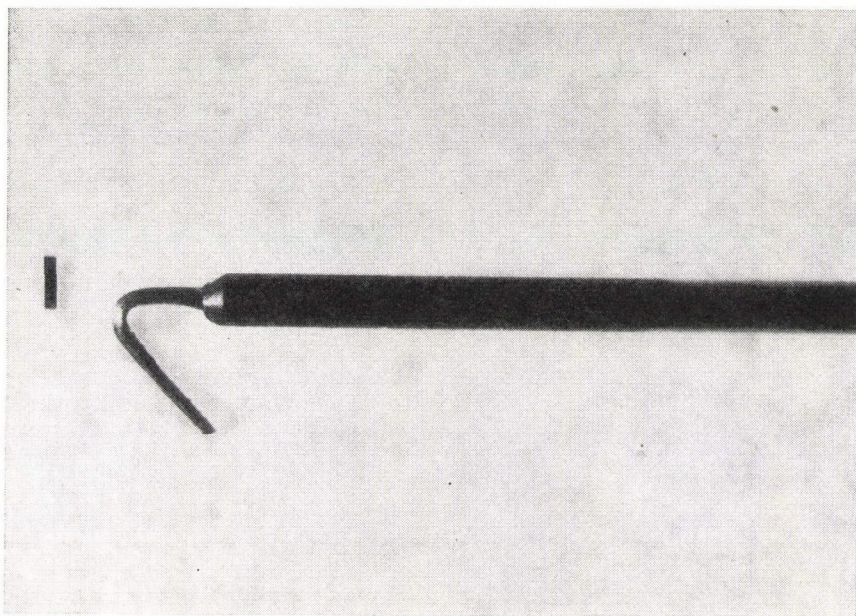
cellularis neuroszekréciós sejtsoportjaiban erednek (Sherlock és mts, 1975), felmerül annak a lehetősége, hogy a kortikoliberin a neurohypophysisben olyan axonokban van, amelyek a nucl. supraopticusban és a nucl. paraventricularisban, esetleg a járulékos neuroszekréciós sejtekben erednek, és a tractus hypothalamo-hypophysealist követve érik el a neurohypophysist. Kísérleteinkben ezen lehetőséget támogató vagy cáfoló bizonyítékokat kerestünk.

Anyagok és módszerek

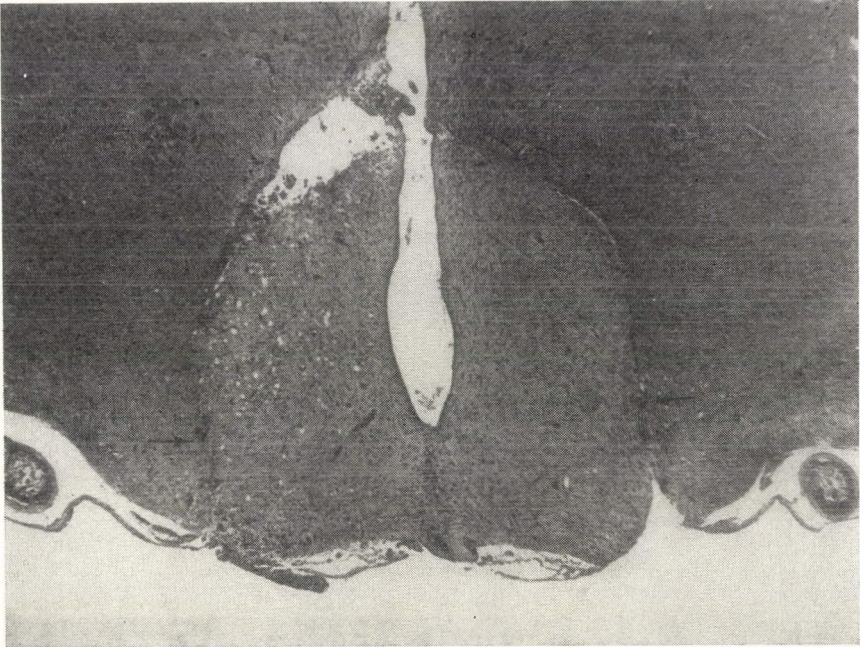
Kísérleteinkben 180–300 g súlyú, CFY törzsből származó nőtény patkányokat használtunk. A mediális bazális hypothalamust 1.8 mm sugarú és magasságú késsel (Halász és Pupp, 1965) a korábban leírt módon (Makara és mtsai 1978) előlről-oldalról körülmetsettük; a hátsó idegi kapcsolatok épen maradtak. A nucl. paraventricularis sértésére az 1. ábrán látható kést használtuk, amelyet az agycélzó készülékbe rögzítve, a patkány fejének 11 fokos döntése mellett, a bregma mögött 1,8 mm-rel a középvonalban 7,0 mm-t a koponyatető alá süllyesztettünk, majd ott megforgattuk. A műtét után 7–9 nappal a patkányokat Dunn és Critchlow (1973) sémája szerint dexamethasonnal, morfinnal és nembutállal kezeltük, hogy a hypophysis-feltárás manipulációjának az ACTH elválasztást serkentő hatását megelőzzük. A hypophysis parapharingeális megközelítésből tártuk fel, és a szem ellenőrzése mellett a hypophysis elülső vagy hátsó lebenyébe ingerlő elektródokat vezettünk. Ingerlésre egymástól 0,5 mm-re rögzített, Insl-X-el szigetelt 00-ás rovarmű párokat használtunk. Az elektromos ingerlést oszcilloszkópos ellenőrzés mellett, a feltárás vége után 30 perccel kezdtük el. Három percen át adtunk $\pm 200 \mu\text{A}$ -es, $2 \times 0,5$ msec széles, bifázisus 60 Hz-es négyszög impulzus sorozatokat; 10 sec ingerlés 10 sec szünettel váltakozott.

A kísérlet végén az elektródokra néhány másodpercre +4,5 V feszültséget kapcsolunk, és az ingerlés helyét berlini kék reakcióval tettük láthatóvá. A nucl. paraventricularis sértését, az MBH körülmettését és az ingerlés helyét frontális síkú szövettani metszeteken ellenőriztük. Paraffin beágyazás után 50μ -onként vett 10μ vastag metszeteket hematoxilin-eosinnal vagy krotonaldehid-fuchsinnal (Brinkmann és Bock, 1970) festettük. Csak olyan állatokból származó mérési eredményeket értékeltünk, amelyekben a körülmettsést végző kés egész pályája során biztosan leért az agyalapig, ill. amelyekben a nucl. paraventriculáris teljesen elpusztult.

Az elektromos ingerlés előtt közvetlenül és vége után 20 perccel a v. femoralisból vért vettünk, és a plazma kortikoszteron szintjét Guillemin és munkatársai (1958) módszerével megmértük. Az adatokat variancia analízissel értékeltük.



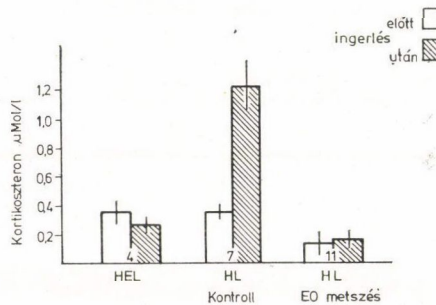
1. ábra. Kések a nucl. paraventriculáris sértéséhez.
A: nagy sértéshez, B: kis sértéshez



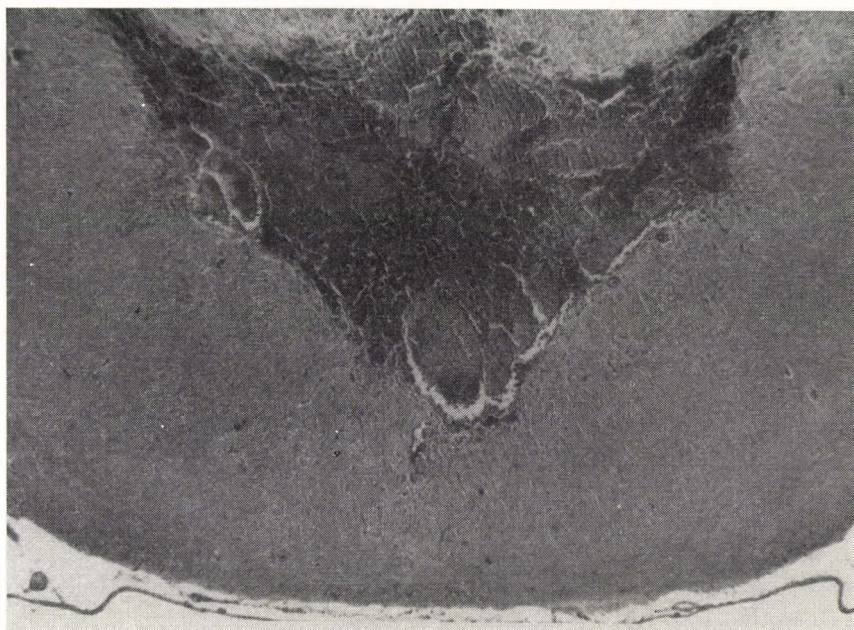
3. ábra. Elülső-oldalsó metszés (EO) az MBH körül. A nyilak a metszésvonalra mutatnak. Frontális síkú metszet, krotinaldehidfukszin-sa vanyú kármin festés

Eredmények

Dexamethason-morfin-pentobarbitál előkezelés után a hypophysis parapharyngeális feltárása után is alacsony volt a plazma kortikoszteron szintje. A hypophysis elülső lebenyének ingerlése az ingerlés előtt vett vérmintákhoz képest nem befolyásolta a kortikoszteron szintet. Ezzel szemben a neurohypophysis elektromos ingerlését 20 perc múlva az ACTH kidobásra utaló plazma kortikoszteron szint emelkedés követte (2. ábra).



2. ábra. Plazma kortikoszteron szint a neurohypophysis elektromos ingerlése előtt és után 20 perccel. Az oszloppárok alján az állatok száma van feltüntetve. HEL: ingerlő elektródok a hypophysis elülső lebenyében. HL: elektródok a hypophysis hátsó lebenyében



4. ábra. Nagy sértés elpusztította a nucl. paraventriculárist

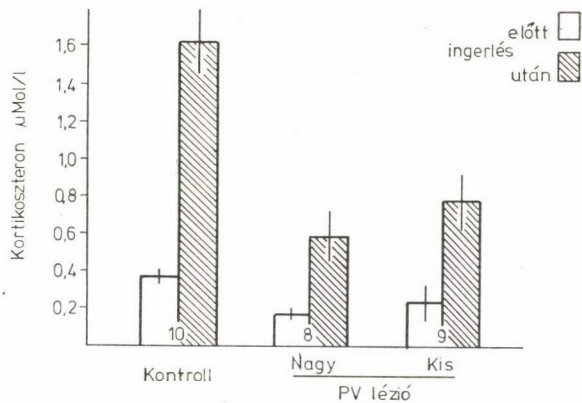
Az MBH elülső-oldalsó körülmetszése a chiasma opticum hátsó szélé táján kezdődött és a középvonaltól 1,2–2,0 mm szélességben futott hátra (3. ábra). A nucl. paraventricularis a körülmetszett terület előtt volt, vagy elpusztult. Az area retrochiasmatica lateralis bazalis részében futó rostok átvágása minden állatnál teljes volt, a műtött állatokban a neurohypophysis atrófiás volt, a metszeteken neuroszekrénum alig látható. A neurohypophysisbe szúrt elektródokkal végzett ingerlés az MBH elülső-oldalsó körülmetszése után 7–9 nappal nem okozott szignifikáns plazma kortikoszteron szint változást, szemben az intakt kontrollokon megfigyelhető hatással (2. ábra).

A nucl. paraventricularis léziója után 7–9 nappal a neurohypophysis kissé sorvadt volt, a neuroszekrénum tartalom csökkentnek tűnt. A nagy léziók (4. ábra) a nucl. paraventricularison kívül rendszerint megsértették a fornixot, a subthalamus egyes részeit; előre elérték a commissura anteriort, hátra pedig a nucl. dorsomediálist.

A kis léziók a nucl. paraventricularison kívül csak annak közvetlen környezetét sértették (5. ábra). A paraventricularis sértés után 7–9 nappal az elektromos ingerlés hatására a plazma kortikoszteron szint az ingerlés előtti értékhez viszonyítva szignifikánsan emelkedett, de ez az emelkedés szignifikánsan kisebb volt, mint az álműtött vagy intakt patkányokban megfigyelt emelkedés (6. ábra).



5. ábra. Kis sértés a nucl. paraventricularis helyén



6. ábra. A neurohypophysis elektromos ingerlésének hatása a plazma kortikoszteron szintre a nucl. paraventricularis (PV) sértése után

Megbeszélés

A neurohypophysis elektromos ingerlésével jelentős plazma kortikoszteron szint emelkedést lehet kiváltani, amelyet az ACTH elválasztás fokozódásának tulajdoníthatunk. Ez arra utal, hogy a neurohypophysisben kortikoliberint tartalmazó idegrostok vannak, és ezen rostokból a kortikoliberin in vivo ingerléssel felszabadítható; a felszabadult anyag eljut az ACTH-t termelő elülső

lebeny sejtekhez, valószínűleg az eminentia mediana és a hypophysisnyél portális érrendszerének közvetítésével (Ambach és mts. 1976; Page és Bergland, 1977).

Eredményeink jól összeegyeztethetők Hiroshige és mts. (1968 a, b) adataival, mely szerint a neurohypophysis kivonata *in vivo* az adenohypophysisbe fecskendezve serkenti az ACTH elválasztást.

Az ingerléssel felszabadított kortikoliberin kétféleképpen serkentheti az ACTH elválasztást. A neurohypophysisben felszabaduló anyag vagy a rövid portális erekben juthat a hypophysis elülső lebenyébe, vagy pedig a hypophysisnyél és eminentia mediana érfonatának a neurohypophysis ereivel való összeköttetésein keresztül juthat a portális keringésbe és onnan a hypophysis elülső lebenyének keringésébe. Lehetséges azonban az is, hogy neurohypophysisben végződő rostok kollaterálisokat adnak az eminentia mediana és a nyél primér portális ereinek környékére, és az ingerlés okozta idegingerület antidrom haladva aktiválja ezeket a kollaterálisokat, és így a kortikoliberin az eminentia medianában közvetlenül is a portális erekbe ürülhet.

Az MBH elülső-oldalsó körülmetszése meggátolja a neurohypophysis elektromos ingerlésével előidézhető plazma kortikoszteron szint emelkedést. Ez az adat alátámasztja azt a feltételezést, hogy a neurohypophysisben végződő kortikoliberin tartalmú idegrostok a körülmetszett MBH területen kívül levő idegsejtekből erednek, vagy legalábbis lefutásuk során keresztezik a metszés vonalát. Ezen következtetéssel teljesen egybehangzó adatokat kapunk az MBH elektromos ingerlésével: az MBH elülső-oldalsó körülmetszése megakadályozta az ingerléssel normális körülmények között kiváltható plazma kortikoszteron szint emelkedést (Makara és mts. 1978). Megjegyezzük, hogy az MBH elülső-oldalsó körülmetszése a klasszikus neuroszekretoros magvakból eredő minden axont megszakított ott, ahol azok az area retrochiasmaticus oldalsó részén közös diffúz kötegbe rendeződnek.

A körülmetszés után az eminentia medianából és a hypophysisnyélből a kortikoliberin aktivitás gyakorlatilag eltűnt (Makara és mts. 1979, *in press*) és a jelen adatok alapján valószínűnek tűnik, hogy a műtét után 7–8 nappal a neurohypophysis kortikoliberin tartalma is jelentősen csökken. Ezt azonban még további kísérletekben kell tisztázni.

A hátsó lebenyben végződő kortikoliberin tartalmú idegrostok eredetére közvetlenebbül utal az a kísérletünk, amelyben nucl. paraventricularis sértése után a neurohypophysis elektromos ingerlésével előidézett plazma kortikoszteron szint emelkedés jelentősen mérséklődött. Nem észleltünk viszont gátlást, ha a részleges sértés a nucl. paraventricularis magnocellularis neuroszekréciós sejtjeinek egy részét nem ronsolta el (nem közölt megfigyelések). Ebből arra következtethetünk, hogy a neurohypophysis kortikoliberin tartalmú rostjainak jelentős része a nucl. paraventricularisból vagy annak közvetlen környékéről ered, de egy másik része viszont más területről (nucl. supraopticus?) jön.

A nucl. paraventricularis neuroszekrétumot tartalmazó idegsejtjeinek az ACTH szabályozásában való részvételére utal az a morfológiai adat is, hogy az eminentia mediana zona externájában levő, mellékveseirtás után 2—3 héttel megszorodó, vazopresszin és neurofizin tartalmú, Gömöri-pozitív idegrostok eltűnnek a nucl. paraventricularis egyoldali sértése után (Vandesande és mts. 1977; Stillman és mts. 1977; Bock és Jurna, 1978).

A neurohypophysisnek az ACTH elválasztás szabályozásában való részvételét vizsgáló kísérletek ellentmondásos eredményre vezettek. Egyes szerzők szerint a neurohypophysis eltávolítását követően néhány héttel a patkányok hypophysis-mellékvesekéreg reakciója egyes ingerekre, mint pl. adrenalin befecskendezés (Itoh és mts. 1964), lizin-vazopresszin injekció (Arimura és mts. 1965), psychés stresszorok (Smelik, 1962) szignifikánsan csökkent. Mások szerint a neurohypophysis irtást követően nem változik a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer reaktivitása (Nichols 1961; Miller és mts. 1974; Greer és mts. 1975).

Ezen adatok értékelésénél nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy a neurohypophysis eltávolítása után viszonylag gyorsan kialakul egy ún. miniatúr neurohypophysis (Moll, 1957; Billenstein és Levéque, 1955; Fendler, 1970) azaz a regenerálódó neuroszekréción rostok hamarosan nagy számban vesznek körül a portális érrendszer primér kapillárisait, és az újonnan kialakuló ektópiás neurohemális rendszer nemcsak morfológiailag, hanem funkcionálisan pótolhatja vagy átveheti a neurohypophysis feladatainak egy részét. Stutinsky (1955) szerint a neurointermedier lebeny kiirtása után a regenerálódó neuroszekréción rostok az elülső lebenybe is belenőhetnek, és így közvetlen hatást is fejthetnek ki. Ezért a krónikus neurohypophysis irtás hatástalansága még nem zárja ki azt, hogy ezen struktúrának a *normál* állapotban szerepe lehet a hypophysis-mellékvesekéreg rendszer szabályozásában úgy, hogy a kortikoliberin rendszer egy részét tartalmazza.

A neurohypophysis kiirtása után rövid idővel az esetleges hiányt nem pótolja semmi (Oliver és mts. 1977). A neurointermedier lebeny akut eltávolítása után a súlyos stressz okozta magas plazma ACTH szint jelentős csökkenését észlelték, amit úgy is értékelhetünk, hogy a neurohypophysis kortikoliberinjének távollétében a hypophysisnyél és az eminentia mediana nem tudja az ACTH elválasztást olyan mértékben fokozni, mint a normális állapotban (Oliver és mtsai, 1977).

Jelen adataink jól összeegyeztethetők azzal a korábban leírt feltételezésünkkel (Kárteszi és mts. 1978), mely szerint az ACTH elválasztás szabályozása szempontjából az eminentia mediana, a hypophysisnyél és a neurohypophysis egy neurohemális egységként fogható fel, amely közös kortikoliberin tartalmú rostrendszert tartalmaz. Miután a teljes rendszer kortikoliberin tartalmának mintegy 1/4-e van a neurohypophysisben (Kárteszi és mts. 1978), ezért ennek eltávolítása csak akkor eredményezne döntő változást, ha egyes

esetekben a neurohypophysis kortikoliberin tartalmú rostjai egyedül, az eminentia és a nyél rostjai nélkül vennének részt az ACTH elválasztás szabályozásában. Ha a neurohypophysis az infundibulum többi részével együttesen működik, akkor az várható, hogy a többi rész (az eminentia mediana és a hypophysisnyél) rostrendszere könnyen helyettesíteni tudja az eltávolított részt.

Összefoglalás

Intakt állatokban a neurohypophysis elektromos ingerlése szignifikáns kortikoszteron szint emelkedést vált ki. A mediális bazális hypothalamus (MBH) elülső-oldalsó körülmetszése gátolja a neurohypophysis ingerlésével kiváltott kortikoszteron szint emelkedést. A nucleus paraventricularis kiirtása után 7 nappal az elektromos ingerlés hatására a plazma kortikoszteron szint szignifikánsan emelkedik ugyan, de az emelkedés jelentősen kisebb mértékű, mint a kontrollokban.

Adataink arra utalnak, hogy a neurohypophysisben kortikoliberin-szerű anyagot tartalmazó idegrostok vannak, melyek képesek az ACTH elválasztást befolyásolni, és ezeknek egy része a nucleus paraventricularisból vagy környékéről származik.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy — szemben a ma széles körben elterjedt nézettel — a neurohypophysisnek is szerepe lehet az ACTH elválasztás szabályozásában.

IRODALOM

- Ambach, G., Palkovits, M. és Szentágothai, J.: *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* **24**, 93 (1976).
 Arimura, A., Yamaguchi, T., Yoshimura, K., Imazeki, T. és Itoh, S.: *Japan. J. Physiol.* **15**, 278 (1965).
 Billenstien, D. C. és Leveque, T. F.: *Endocrinology* **56**, 704 (1955).
 Bock, R. és Jurna, I.: *Cell Tiss. Res.* **185**, 215 (1977).
 Brinkmann, H. és Bock, R.: *J. Neuro-Visc. Relat.* **32**, 48 (1970).
 DeWied, D., Witter, A., Versteeg, D. H. G. és Mulder, A. H.: *Endocrinology* **85**, 561 (1969).
 Dunn, J. és Critchlow, V.: *Endocrinology* **93**, 835 (1973).
 Fendler, K., Vermes, I., Stark, A., Endrőczy, E. és Lissák, K.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **37**, 175 (1970).
 Greer, M. A., Allen, C. F., Panton, P. és Allen, J. P.: *Endocrinology* **96**, 718 (1975).
 Guillemain, R., Clayton, G. W., Smith, J. D. és Lipscomb, H.: *Endocrinology* **63**, 349 (1958).
 Halász, B. és Pupp, L.: *Endocrinology* **77**, 553 (1965).
 Hedge, G. A., Yates, M. B., Marcus, R. és Yates, F. E.: *Endocrinology* **79**, 328 (1966).
 Hiroshige, T., Kunita, H., Yoshimura, K. és Itoh, S.: *Jap. J. Physiol.* **18**, 179 (1968a).
 Hiroshige, T., Kunita, H., Ogura, C. és Itoh, S.: *Jap. J. Physiol.* **18**, 609 (1968b).
 Itoh, S., Nishimura, Y., Yamamoto, M. és Takahashi, H.: *Jap. J. Physiol.* **14**, 177 (1964).
 Kárteszi, M., Stark, E., Makara, G. B., Fazekas, I. és Rappay, G.: *Endocr. Exp.* **12**, 204 (1978).
 Krieger, D. T., Liotta, H. és Brownstein, M. J.: *Endocrinology* **100**, 227 (1977).
 Lang, R. E., Voigt, K. H., Fehm, H. L. és Pfeiffer, E. F.: *Neurosci. Letters* **2**, 19 (1976).
 Makara G. B., Stark, E. és Palkovits, M.: *Neuroendocrinology* **27**, 109 (1978).
 Miller, R. E., Yueh-Chien, H., Wiley, M. K. és Hewitt, R.: *Neuroendocrinology* **14**, 233 (1974).
 Moll, J.: *Z. Zellforsch.* **46**, 686 (1957).

- Nichols, B. L.: *Yale J. Biol. Med.* **33**, 415 (1961).
- Page, R. B. és Bergland, R. M.: *Amer. J. Anat.* **148**, 345 (1977).
- Saffran, M., Schally, A. V. és Benfey, G. B.: *Endocrinology* **57**, 439 (1955).
- Sherlock, D. A., Field, P. M. és Raisman, G.: *Brain Res.* **88**, 403 (1975).
- Smelik, P. G., Gaarenstroom, J. H., Konijendijk, W. és DeWied, D.: *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* **11**, 295 (1962).
- Stillman, M. A., Recht, L. D., Rosario, S. L., Seif, S. M., Robinson, A. G. és Zimmerman, E. A.: *Endocrinology* **101**, 42 (1977).
- Stutinsky, F.: *C. R. Assoc. Anat.* **42**, 1256 (1955).
- Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B. és Halász, B.: *Hypothalamic control of the anterior pituitary: an experimental-morphological study*, Akadémiai Kiadó, Budapest (1968).
- Vandesande, F., Dierickx, K. és DeMey, J.: *Cell Tiss. Res.* **180**, 443 (1977).
- Yasuda, N. és Greer, M. A.: *Endocrinology* **98**, 936 (1976).
- Yasuda, N., Greer, M. A., Greer, S. E. és Panton, P.: *J. Endocrinol.* **75**, 293 (1977).