

AZ ADRENOCORTICOTROPH HORMON (ACTH) ELVÁLASZTÁST SZABÁLYOZÓ MECHANIZMUSOK*

STARK ERVIN

az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1975. IX. 26.

Jól ismert, hogy ha a szervezetet a legkülönbözőbb megterhelések érik, a hypophysisből ACTH kerül a keringésbe, aminek hatására a mellékvese fokozott corticoid elválasztással reagál. Az ACTH elválasztását szabályozó mechanizmus magyarázatára két időt álló elmélet alakult ki:

1. a corticoid feedback vagy autoregulációs szabályozás és a
2. neurohumorális szabályozás.

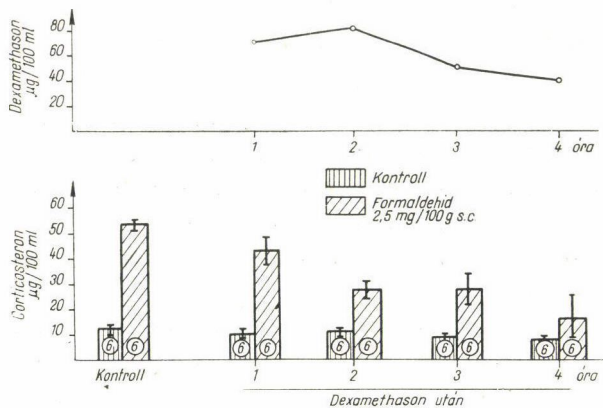
Az ACTH elválasztás negatív feedback mechanizmus útján való szabályozásának elmélete azon a felismerésen alapult, hogy a vér corticoid szintjének változása az ACTH elválasztást ellenkező irányban befolyásolja. Az elmélet megalapozói Sayers és Sayers (1948) szerint „nyugalmi” körülmények között a szövetek corticoid szükséglete alacsony, a glycocorticoidok szintje csak viszonylag szűk határok között ingadozik. Az ingadozások a hypophysisre közvetlenül vagy közvetve hatnak és ott ellenkező irányú működés változást okoznak. Stressz esetén megnő a szövetek corticoid igénye, csökken a corticoid szint a vérben, ill. a szövetekben, s ez fokozott ACTH elválasztáshoz vezet. Ez a mechanizmus a szervezet szükségletének megfelelő hormonális ellátottságot automatikusan biztosítja.

Az ACTH elválasztás autoregulációs elmélete hosszú időn át elfogadott volt; néhány kísérleti tény azonban ezen elmélettel nem volt összeegyeztethető; így pl. a megterhelést követően a plazma corticosteron szint mindig emelkedett, de az emelkedést megelőzően nem csökkent. Yates és munkatársai (1961) ezt az ellentmondást elegáns elmélettel igyekeztek feloldani. Elméletünk szerint stressz esetén a fokozott ACTH elválasztást nem a plazma corticoid szintjének csökkenése indítja meg, hanem a szövetek megnövekedett corticoid igénye, ami a központi idegrendszer corticoidra specifikusan érzékeny központjában virtuális corticoid hiányt jelez és ez indítja meg automatikusan az ACTH fokozott elválasztását.

Később azonban Smelik (1963) kimutatta, hogy az exogen corticoiddal előidézett magas plazma corticoid-szint nem gátolja meg az egyidejűleg alkalmazott stressz okozta ACTH elválasztást.

* Az 1974. XII. 3. székfoglaló előadás.

Saját kísérletsorozatunk megerősítette ezt a tényt (Stark és Facht, 1963). Mivel a patkány glycocorticoidja a corticosteron, hogy az exogen és endogen corticoidot külön mérhessük a plazmában, dexamethasonnal előkezelt állatokban megfelelő szeparálás után párhuzamosan mértük a dexamethason koncentrációját és a stressz okozta corticosteron szint változását a vérben patkányban. A corticosteron az ACTH elválasztás indikátorául szolgált.



1. ábra. Dexamethason szintje a plazmában és stressz okozta ACTH elválasztás dexamethason (250 ug/100 g i.p.) injekció után.

Mint az 1. ábra mutatja, a formalin még egy órával a dexamethason beadása után is jelentős corticosteron szint emelkedést idézett elő, annak ellenére, hogy a plasma dexamethason szintje igen magas volt. Az ACTH elválasztás gátlása fokozatosan, csak néhány órával a dexamethason beadása után alakult ki. E kísérleteket úgy értelmeztük, hogy az akut stressz okozta ACTH elválasztás fokozódása nem a negatív feedback mechanizmuson keresztül valósul meg, mivel a fokozott ACTH elválasztás még a feltételezett virtuális corticoid hiány kivédésével sem akadályozható meg.

Ennek ellenére bizonyos, hogy az ACTH elválasztás szabályozásának egyik fontos tényezője a corticoid feedback hatása.

A corticoidok negatív feedback hatásának érvényesülése függ a keringő corticoidok mennyiségétől, a megterhelő inger intenzitásától, az időtől, mely a beadását követően eltelik a stresszor alkalmazásáig, stb. Amit hangsúlyozni kívánok az az, hogy nyugalmi állapotban levő állatban az akut stressz okozta ACTH elválasztás fokozódása nem a negatív feedback mechanizmus útján jön létre.

Ha az akut megterhelésre bekövetkezett fokozott ACTH elválasztást nem a negatív corticoid feedback mechanizmus indítja meg, akkor milyen mechanizmus teszi ezt?

Az elmúlt 25 év alatt számos adat gyűlt össze, amelyek arra mutattak, hogy a stresszre bekövetkező fokozott ACTH elválasztásban a hypothalamusnak központi szerepe van.

Az 1950-es évek óta végzett igen nagyszámú vizsgálaton alapul az a hypothézis, hogy a hypothalamus egy az ACTH-termelését szabályozó anyagot a corticotrop releasing faktort (CRF) termel, és hogy a hypophysis hormontermelését szabályozó CRF a hypothalamust a hypophysissel összekötő speciális érrendszeren keresztül jut az adenohipophysisbe. (Harris, 1955, Harris és George, 1969). Ez az anyag a mediális basalis hypothalamus (az MBH) egy jól körülírt területén, a Halász (1968) által lokalizált hypophyseotroph areaban szabadul fel.

Sokkal kevésbé ismertek azonban azok a mechanizmusok, afferens pályák melyeken keresztül a legkülönbözőbb stresszorok stereotip módon bekövetkező fokozott ACTH elválasztáshoz vezetnek.

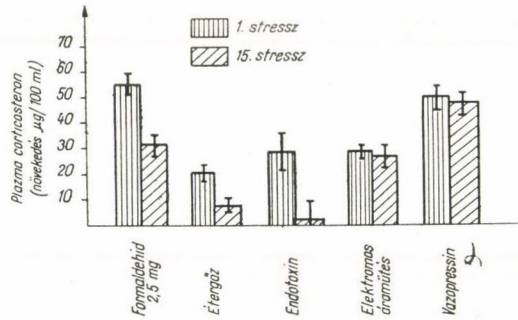
A stressz reakció afferens pályái alatt a következőkben mindazokat az információkat továbbító mechanizmusokat értjük, melyek a hypothalamus-hypophysis egységet aktiválva ACTH kibocsátáshoz vezetnek. Ezen információt továbbító mechanizmusok lehetnek idegingerület, a szisztémás keringésbe vagy liquorba jutott humorális mediátorok, vagy bármely más keringési, anyagcsere változás, melyek közvetlenül vagy közvetve, egymást indukálva érik el a hypothalamus-hypophysis egységet.

Fortier volt az első, aki a stressz okozta ACTH elválasztás szabályozásának kettős mechanizmusát tétélezte fel (Fortier, 1951). „*Neurotrophnak*” nevezte azokat az ingereket, amelyek csak akkor voltak hatásosak, ha a hypophysis kapcsolata a hypothalamussal megmaradt, vagyis amelyek a központi idegrendszer útján hatnak. „*Szisztémásnak*” azokat, melyek a hypothalamikus összeköttetésétől megfosztott hypophysist a szisztémás keringés útján képesek ACTH elválasztásra serkenteni.

A stresszoroknak neurotroph és szisztémás csoportra osztását később maga Fortier tette kritika tárgyává, mert egyrészt kísérleteiben az ACTH hatás vizsgálatára erősen vitatható kritériumokat (ascorbinsav depleció, lymphopenia) alkalmaztak, másrészt nem számoltak azzal az azóta felismert lehetőséggel, hogy a szisztémás keringés útján CRF juthat az átültetett hypophysishez.

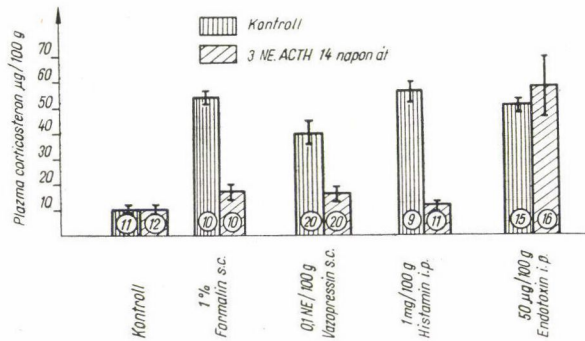
Az ACTH elválasztást különböző megközelítésekből tanulmányozva két olyan jelenséget észleltünk, melyek közvetve arra mutattak, hogy a különböző stresszorok különböző afferens pályák útján fokozzák az ACTH elválasztást.

Az első jelenséget akkor észleltük, amikor a patkányokat két héten keresztül naponta ugyanazon megterhelésnek tettük ki és az utolsó napon vizsgáltuk a megterhelés hatását a plasma corticosteron szintre (2. ábra). A sorozatos megterhelés után egyes stresszorok a corticosteron szintet nem,



2. ábra. Hypophysis-mellékvese reakció ismételt megterhelések után. Adagolás: formaldehid 2.5 mg/100 g s.c.; telítettétergőz 1 percig; typhus endotoxin 20 000 csíra/100 g i.p.; vasopresszin 1 N. E./100 g s.c.

vagy szignifikánsan kevésbé emelték, mint az első megterhelés után, míg más stresszorok ugyan olyan corticosteron szint emelkedést váltottak ki ismételt alkalmazásuk esetén is mint az első alkalommal (Stark és mtsai, 1965, 1968a).

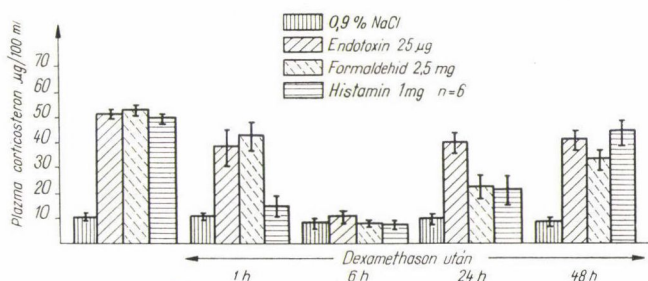


3. ábra. Hypophysis mellékvese reakció 14 napos ACTH kezelés után.

E vizsgálatok egyik lehetséges értelmezése az volt, hogy egyes stresszorok afferens pályái alkalmazkodnak, míg más stresszoroké nem, tehát különböző pályákon hatnak. Ugyanerre utaltak azok a kísérletek, amelyekben 14 napon át ACTH-val kezelt állatokban vizsgáltuk néhány stresszor ACTH elválasztást fokozó hatását (Stark és mtsai, 1968b). Az utolsó ACTH injekció után a plasma corticosteron szint jóval magasabbra emelkedett mint egy ACTH után, de 24 óra múlva kontroll szinten volt. Ebben az időpontban a histamin, formalin, lysin-vasopresszin nem idézett elő ACTH elválasztást, míg más stresszorok, mint pl. az endotoxin, igen (3. ábra).

Miután megállapítottuk, hogy a kezelt állatok hypophysise ACTH elválasztásra képes, mellékveséinek válaszképessége fokozott (Stark és mtsai,

1969), a corticoidok eliminációja nem változik (Ács és mtsai, 1969), a jelenség leginkább kézenfekvő magyarázatát abban láttuk, hogy az utolsó ACTH okozta magas plasma corticoid szint negatív visszajelentő hatása gátolja a CRF-ACTH elválasztást 24 órával később és ez a magyarázata, hogy egyes stresszorok után a CRF—ACTH elválasztása elmarad. Mivel magyarázható, hogy az endotoxin éppen olyan hatásos, mint a kontroll állatokban?



4. ábra. Különböző sztrezorok okozta ACTH elválasztás dexamethazon (250 µg i.p.) után
A dózisokat 100 g testsúlyra adtuk meg.

Yates (1967) vizsgálatai alapján felvetődött, hogy az endotoxin, nem corticoid inszenzitív pályákon hat-e. A kérdés eldöntésére dexamethazonnal előkezelt állatokban megvizsgáltuk az endotoxin, hisztamin és formalin hatását az ACTH elválasztásra.

Mint a 4. ábra mutatja, a dexamethazon után az endotoxin sem fokozta az ACTH elválasztást, tehát ez az anyag is corticoid szenzitív pályákon hat. Az ábrából az is leolvasható, hogy a dexamethazonnal kezelt állatokban különböző stresszorok gátlása nem azonos időpontban következik be és nem azonos időpontban szűnik meg. Mint látható, a hisztamin hatás már gátolt, amikor az endotoxiné még nem, 6 óra múlva mind a három stresszoré gátolt, de 24 óra múlva az endotoxin már éppen olyan ACTH elválasztás fokozódást eredményez, mint a kontrollban, míg a másik két stresszor hatás még mindig gátolt.

A megfigyelés természetesen számos kérdést vet fel: például el kellett gondolkoznunk azon, hogy nem arról van-e szó, hogy az egyes stresszorok intenzitásuktól függően a gátlást áttörik, míg mások nem.

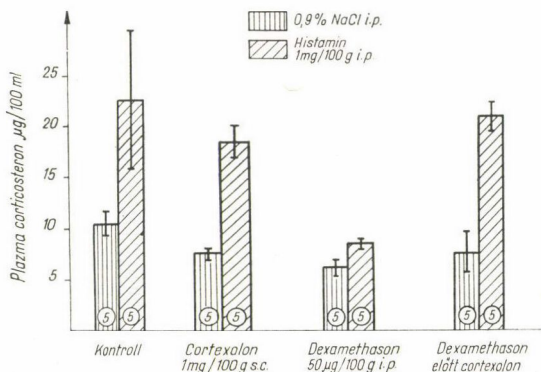
Mindent egybevetve arra a feltételezésre jutottunk, hogy az utolsó ACTH injekció okozta magas plazma corticoid szint nemcsak a hypothalamus CRF elválasztását, hanem a hypothalamushoz vezető afferens pályákat is gátolhatja, ez a gátlás különböző idő alatt szűnik meg; és egyes stresszorok pályái még gátoltak lehetnek, amikor más stresszoroké már nem.

Ez a magyarázat is magába foglalja azt a feltételezést, hogy a különböző stresszorok különböző pályákon érhetik el és aktiválhatják az ACTH

elválasztást. Ez a feltételezés természetesen indirekt, mondhatnám spekulatív és fontos része, hogy a glukokortikoidok hatásának helye a hypothalamuson kívül, az agy más területein is lehet.

Megpróbáltuk e feltételezés jogosságát kísérletileg alátámasztani.

Elterjedt az a felfogás, mely szerint a hormonok hatásában első lépés a fehérje természetű receptormolekulákhoz való kötődés. Bár ezt a peripheriás



5. ábra. Cortexolon hatása a histamin sztrezz dexamethasonnal való gátlására.

célszervek esetére sokan és sok támadáspontra igazolták, nem találtunk az irodalomban olyan kísérletes bizonyítékot, mely ezt az általánosítást a corticoid visszajelentés esetére is igazolta volna. Mi az igazolást két lépésben próbáltuk. Először vizsgáltuk felfüggeszthető-e a visszajelentő hatás olyan anyaggal, mely a corticoid és a receptor kapcsolódását kompetitíven megakadályozza, majd feltérképeztük, hogy az agyban merre és milyen corticoid receptor található.

Nemrég kimutatták, hogy a corticoidokat a thymus sejtek receptorairól egy corticoid „antagonista”, a cortexolon leszorítja.

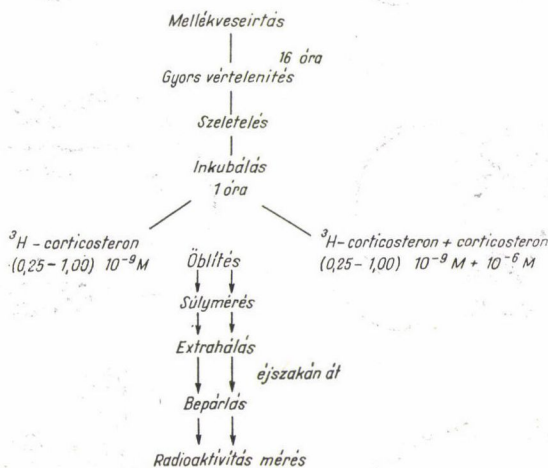
Ha a corticoid receptor és a dexamethason kapcsolódás gátlást eredményez, a cortexolon pedig a receptor és a dexamethason kapcsolódását megakadályozta, akkor az várható, hogy a cortexolon után adott dexamethason nem okoz gátlást.

Az eredmények (5. ábra) a feltételezéssel egybehangzóak. Dexamethazon injekció után adott hisztamin az ACTH elválasztást nem fokozza. Ha azonban a dexamethazont megelőzően cortexolont adtunk — és feltehetően megakadályoztuk a dexamethazon kötődését a receptorhoz — akkor a dexamethazon gátlás elmarad.

Ez a kísérlet valószínűsíti, hogy a glycocorticoidok visszajelentő hatásában is első lépés a receptor-hormon kapcsolat létrejötte.

Egycs elektrofiziológiai és implantációs módszerrel végzett korábbi fiziológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ACTH elválasztást a corticoidok

extra-hypothalamikusan, egyes központi idegrendszeri struktúrákon keresztül befolyásolják. Megvizsgáltuk tehát, hogy a központi idegrendszer területén a hypothalamusban és azon kívül hol található corticosteron kötő receptor. Szem előtt tartva, hogy corticoid receptoroknak azokat a makromolekulákat nevezzük, melyek a corticosteroidokat azok biológiai hatékonyságával arányos specifitással és nagy affinitással kötik és amelyek a sejten belül élettani körülmények között előforduló hormon koncentráción telíthetők, a vizsgálatokat *in vivo* és *in vitro* saturációs analízissel végeztük.



I. táblázat

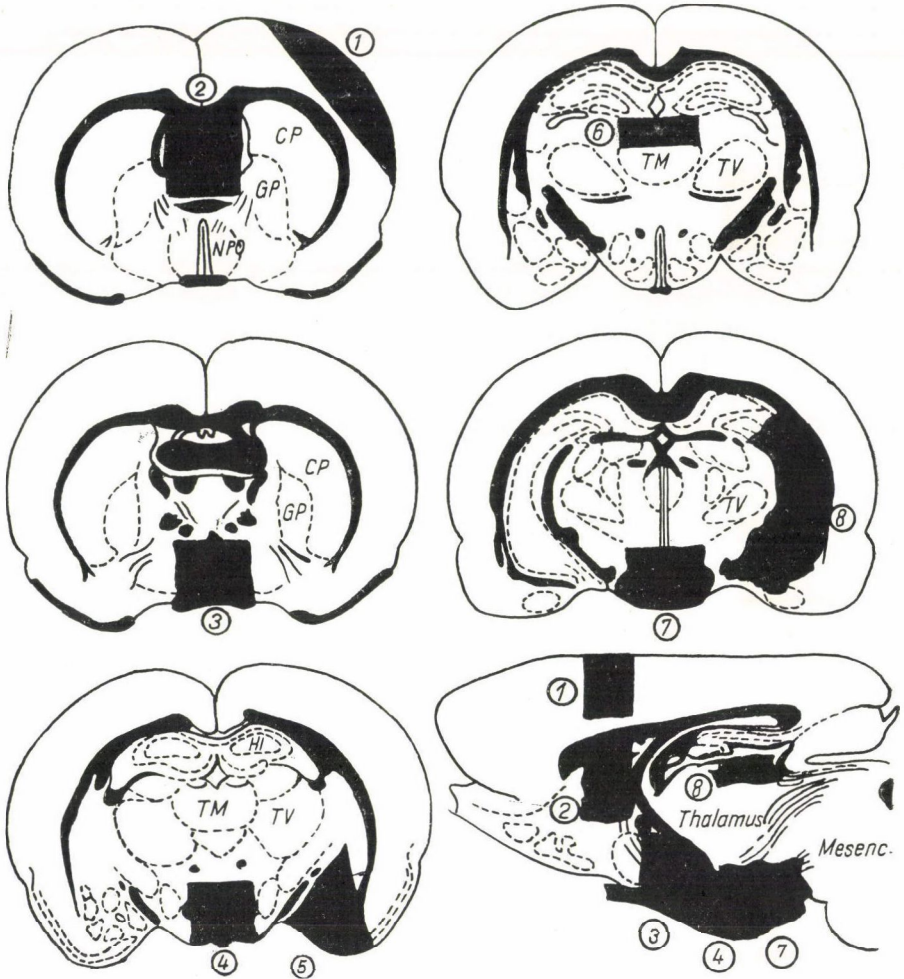
Az *in vitro* módszer (1. táblázat) lehetővé teszi, hogy kiszámítsuk a corticosteron kötőhelyek számát és a receptor-corticosteron kötés asszociáció állandóját.

A 6. ábra sematikusan mutatja, hogy mely területek corticosteron kötő receptorait vizsgáltuk. Nincs feltüntetve a hypophysis, melyet ugyancsak vizsgáltunk.

Vizsgálataink szerint a hypothalamus mediális és posterior, a hippocampus, a n. habenulae és a parietális agykéreg jelentős mennyiségű kortikoszteront kötött meg. A hypothalamus anteriorban, a septumban és az amygdalában nem találtunk specifikus kortikoszteront kötő receptort és nem találtunk a hypophysisben sem.

A hypothalamus mediálisban, a hippocampusban és a parietális agykéregben kimutatott kortikoszteroid kötés, az asszociációállandó és a kötőhelyek száma alapján megfelel a receptor kritériumainak. A hypothalamus posteriorban és a n. habenulacban a kötés gyengébb, ezek a feltételek nem teljesülnek, és így ezeken a területeken mért kortikoszteroid kötéset nem tekintjük specifikus receptornak (2. táblázat).

Mivel a hypophysis mint a visszajelentés helye ma is vitatott, gondol-



6. ábra. Központi idegrendszeri területek, melyeknek a kortikoszteroid receptorait vizsgáltuk. 1. parietális agykéreg; 2. septum; 3. hypothalamus anterior; 4. hypothalamus mediális; 5. amygdala; 6. n. habenulae; 7. hypothalamus posterior; 8. hippocampus

II. táblázat

A kortikoszteroid-receptor kötés asszociációállandója és a kötőhelyek száma a központi idegrendszer különböző területein

	Kötőhelyek száma $\times 10^{-9}$ mól/100 g szövet	Asszociációállandó ($\times 10^{-9}$ M $^{-1}$)
Hypothalamus mediális	0,92	0,95
Hypothalamus posterior	520,00	0,0008
Hippocampus	4,40	0,13
N. habenulae	44,60	0,0118
Parietális agykéreg	0,82	1,10

nunk kell arra a lehetőségre, hogy csak azok a hypophysis sejtek tartalmaznak corticoid receptort, amelyek ACTH-t termelnek. Az ACTH sejtek %-os arányát immunhisztokémiai módszerrel megvizsgáltuk. Az 1. sz. kép az adenohypophysis ACTH sejtjeit mutatja miután az MSH-val történő keresztreakció lehetőségét kizártuk. Normál hypophysisben sejtyszámolás alapján az ACTH sejtek vizsgálataink szerint az összes adenohypophysis sejtek 3,6—6,0%-nak mutatkozott. Ez az adat közelítően egyezik Costoff (1973) adataival, aki 2—4% ACTH sejtet talált. Lehetséges, hogy saturációs analízissel a sejtek kis száma miatt specifikus corticoid kötő receptort — ha ilyen egyáltalán van a hypophysisben — nem tudtunk kimutatni.

Adataink azt bizonyítják, hogy kortikoszteroid-receptorok nemcsak a hypothalamus mediálisban vannak, hanem azokban az extrahypothalamikus struktúrákban is, amelyek elektrofiziológiai, ill. implantációs módszerekkel végzett vizsgálatok alapján szerepet játszhatnak az ACTH-elválasztás szabályozásában.

Anélkül, hogy e vizsgálati eredmények számos (physiológiai) vonatkozását diszkutálnám, azt szeretném kiemelni, hogy az az elképzelés, hogy a corticoidok nemcsak a hypothalamus szintjén, hanem extra-hypothalamikus területeken is gátolhatják a CRF elválasztásban szerepet játszó afferens pályákat, nem csupán spekuláció.

Az a feltételezésünk tehát, mely szerint ACTH kezelés után a magas endogén corticosteron szint 24 órával később egyes stresszorok esetében gátlást eredményez, mások esetében nem, joggal implicálja azt a feltételezést, hogy egyes stresszorok más afferens pályákon jutnak a hypothalamus CRF termelő sejtjeihez mint mások.

Megkíséreltük közvetlenebb módon igazolni, hogy a különböző stresszorok valóban különböző afferens pályákon fokozzák-e az akut stressz okozta ACTH elválasztást.

E vizsgálataink kezdetekor abból a feltételezésből indultunk ki, hogy a stressz okozta akut ACTH elválasztás a fokozott CRF felszabadulás eredménye és hogy a CRF termelő sejtek az MBH-ban vannak. Elméletileg idegi és nem-idegi csoportra oszthatók azok a pályák, amelyek a stresszorok hatását a hypothalamus e területéhez közvetítik.

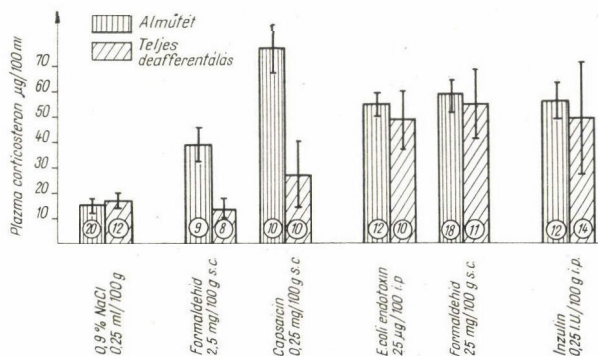
A továbbiakban neurálisnak neveztünk minden olyan stresszort, mely idegi pályákon keresztül éri el az MBH-t, humorálisnak azokat, amelyeknek alkalmazása után az ACTH elválasztást fokozó információ nem idegi, hanem pl. vér vagy liquor keringés útján jut a CRF-t termelő sejtekhez.

E megfontolásokból kiindulva megvizsgáltuk néhány stresszor ACTH-t fokozó hatását az MBH anterolateralis és teljes defferentálása után (Makara és mtsai, 1969, 1970). Miután a két beavatkozás után nyert eredmények lényegében azonosak voltak, a továbbiakban elsősorban azokról beszélek, melyeket az MBH teljes defferentálása után nyertünk.

A műtétet Halász és Pupp (1965) módszerével végeztük. A stresszre bekövetkező akut ACTH elválasztás fokozódást a műtétet követő 7—8 napon vizsgáltuk.

A vizsgálatok befejeztével a műtétek sikerét sorozatmetszeteken ellenőriztük. A szagittális metszeten (2. kép) a deafferentált hypothalamus szöveti képe látható.

A deafferentált hypothalamussal rendelkező állatokban a nyugalmi plasma corticoid szint nem különbözött a kontrolloktól. A kis dózísú formalin



7. ábra. Stressz reakció az MBH deafferentálása után 7—8 nappal.

és capsaicin nem okozott plasma corticosteron szint emelkedést, míg az endotoxin, nagy dózísú formalin, insulin ugyanúgy fokozta az ACTH elválasztást, mint az álműtött állatban (7. ábra).

E kísérleteket úgy értelmeztük, hogy a stresszorok egy csoportja az MBH-hoz befutó idegi pályák útján fokozza a CRF termelést, tehát *neurálisak*. Az ACTH fokozott elválasztása azért maradt el, mert a serkentő inger a pályák átvágása után nem jutott el az MBH-hoz. Az endotoxin, a nagy dózísú formalin, insulin ugyanolyan hatásosnak bizonyultak, mint az álműtött állatokban, hatásuk tehát *humorálisan* érvényesül.

A 3. táblázaton összefoglaltuk a stresszorok pályák szerinti felosztását.

Azt természetesen nem állíthatjuk, hogy a humorális stresszorok hatásában az idegi afferenseknek egyáltalában nincs szerepe. Lehet, hogy az intact állatban a humorális és idegi afferensek együttes hatására fokozódik az ACTH elválasztás. Azt azonban állíthatjuk, hogy az idegi afferenseknek ebben a reakcióban nincs meghatározó szerepük.

Eredményeink és az irodalmi adatok alapján nyilvánvaló, hogy az intact állatban egyformán ACTH elválasztás fokozódást okozó különböző megterhelések az MBH-ba befutó idegek átvágása után nem egyformán hatásosak. Egyesek hatása teljesen elmarad, ezek a neurálisak, másoké teljesen megmarad, ezek a humorálisak. Úgy véljük, hogy ezek az adatok felhasználhatók

III. táblázat

Stresszorok felosztása pályáik szerint

Idegi stresszorok	Humorális stresszorok
Zaj-vibrálás*	Éter
Műtéti stressz*	Bacteriális endotoxin*
Lábtörés*	Histamin*
Capsaicin*	Hypoglycaemia*
Fény	Hypoxia
Hang	Hypotensio
Psychés ingerek	ADH
Formaldehid*	Formaldehid*

* saját kísérletek alapján

a stresszorok CRF—ACTH felszabaduláshoz vezető afferens pályáinak jellemzésére.

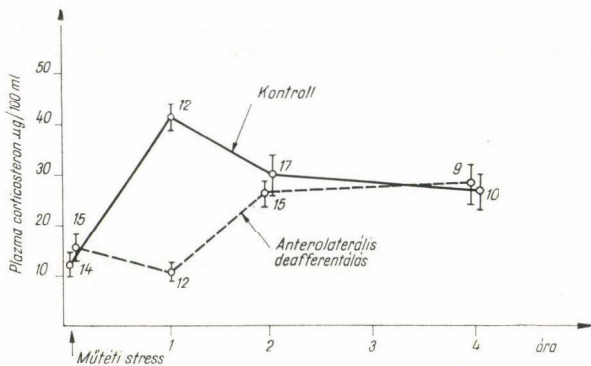
Az ismertetett vizsgálatokkal kapcsolatban természetesen számos kérdés vetődik fel. Megkísérlem, hogy ezek közül néhányra kísérleteink alapján válaszoljak.

1. Mivel Brodish (1964) műtéti stresszel végzett vizsgálata óta gyakran felmerül az a nézet, hogy a stressz reakció két fázisban zajlik le, azt is megvizsgáltuk, hogy az MBH deafferentálása után egy adott időpontban hatástalannak bizonyult stresszor nem vált-e ki fokozott ACTH elválasztást a vizsgálatnál későbbi időpontban.

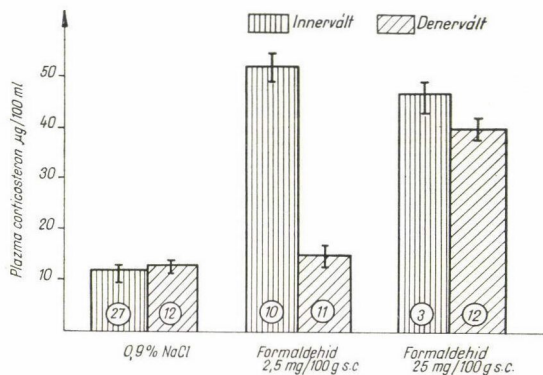
A műtéti stressz, hasonlóan Brodish észleletéhez, melyet hypothalamus laedált állatban talált, az anterolaterálisan deafferentált állatban sem idézett elő fokozott corticoid szint emelkedést az első órában, de két óra múlva szignifikánsan fokozta azt (8. ábra). Ugyanezt a kísérletet elvégezve a kis dózisu formalin beadását követően sem 30, sem 60, sem 120 perc múlva nem idézett elő fokozott ACTH elválasztást. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a műtéti stressz után — csakúgy, mint a kis dózisu formalin után — a gyors CRF elválasztást serkentő információt az MBH-hoz befutó idegpályák közvetítik, de a késleltetett fázis a műtéti stressz esetén más afferens pályán valósul meg mint a gyors fázisban. A két fázis azonban nem minden stresszorra jellemző (Stark és mtsai, 1970b, Stark, 1972).

2. A stresszorok egyes szerzők szerint bizonyos beavatkozások után (hypothalamus laesió, corticoid blockád, stb.) nem attól függően hatnak vagy sem, hogy afferens pályájuk különbözőek, hanem intenzitásuktól függően. Ezek a szerzők nem gondoltak arra, vajon az intenzitással nem változik-e az afferens pálya, melyen keresztül a stresszorok hatnak?

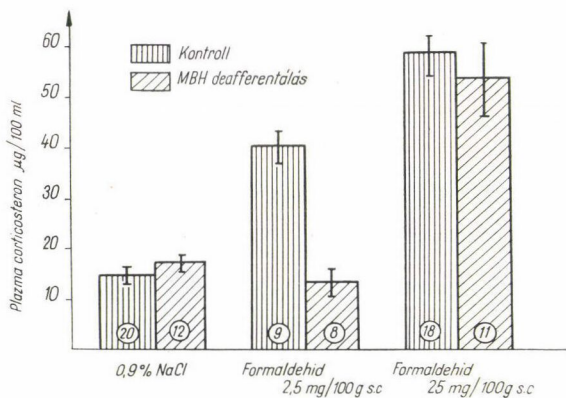
Egy rögzített időpontban vizsgáltuk a plazma corticosteron szintjét és növeltük a beadott stresszor (formaldehid és hisztamin) mennyiségét, melyet intenzitás növelésnek szoktak tekinteni (Mangili és mtsai, 1966).



8. ábra. Késleltetett stressz reakció az MBH anterolaterális deafferentálása után.

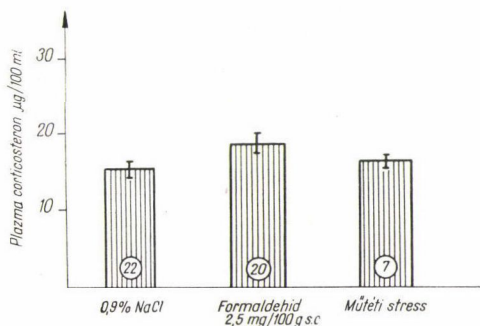


9. ábra. Különböző intenzitású inger hatása a végtag denerválása után.



10. ábra. Különböző intenzitású ingerek hatása az MBH deafferentálása után.

Az álműtött állatokban különböző adagú formaldehid injekciók corticosteron szintre gyakorolt hatása között szignifikáns különbség nincs. Ha azonban ugyan ezeket a dózisokat a végtag denerválása után (9. ábra), vagy az MBH teljes deafferentálásán átesett patkányok hátsó végtagjába injiciáltuk (10. ábra), azt észleltük, hogy csak a nagy dózis hatására következett be corticosteron szint emelkedés, s ez az emelkedés szignifikánsan nem különbözött



11. ábra. Műtéti stressz és formaldehid hatása az MBH eltávolítása után.

a kontroll állatokéitól. Ebből arra következtethetünk, hogy ha ugyanazon stresszor intenzitását növeljük, megváltozhat az afferens pálya, melyen keresztül fokozott ACTH elválasztáshoz vezet.

3. Vajon a formaldehid nagy dózisa vagy az endotoxin és insulin, melyek az MBH teljes deafferentálása után is hatásosak voltak, csak a CRF elválasztását fokozták-e, vagy pedig az MBH-t megkerülve képesek fokozott ACTH elválasztást előidézni?

A kérdésre az MBH-től megfosztott állatokon végzett vizsgálatoktól vártunk választ.

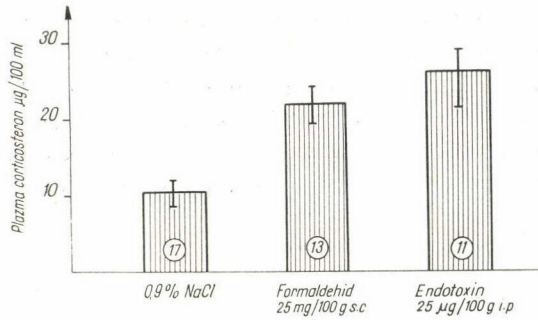
Üvegesővel a chiasma opticum és a corpus mamillare között elhelyezkedő hypothalamus részt a felette levő agyszövettel együtt kb. 4 mm szélességben eltávolítottuk (Makara és mtsai, 1971).

A 3. kép mutatja, hogy az MBH helyén vérömleny van. Az MBH eltávolítása után a hypophysishen bekövetkezett változás jól megegyezik a nyél átmetrészt követő ismert képpel.

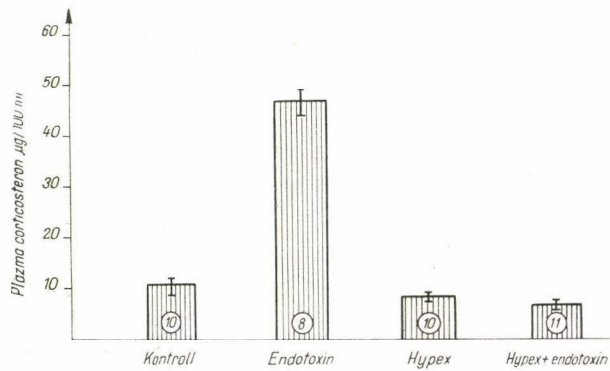
Az MBH-től megfosztott állatban a formalin kis dózisa, a műtéti stressz nem idézett elő ACTH szint emelkedést a plazmában (11. ábra).

A nagy dózisu formalin, az endotoxin szignifikánsan emelte, bár kisebb mértékben mint a normál állatban (12. ábra), amit a hypothalamus közvetítés hiánya, vagy az adenohypophysishen levő infarktus magyarázhat.

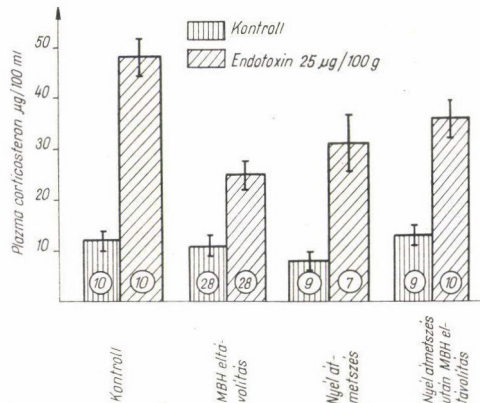
A 13. ábra mutatja, hogy az endotoxin a paraméterként használt plazma corticosteront az ACTH-n keresztül fokozta. E kísérletek szerint egyes stressz-



12. ábra. Formaldehid és endotoxin hatása az MBH eltávolítása után.



13. ábra. Endotoxin (25 µg/100 g ip) hatása hypophysectomia után.



14. ábra. Endotoxin hatása a hypophysisnyél átmetésére és az MBH eltávolítása után.

szorok a hypothalamus mediális területének és az eminencia mediának közvetítése nélkül is tudja fokozni a hypophysis ACTH elválasztását (Stark és mtsai, 1970a, Stark és mtsai 1973/74).

Ha szem előtt tartjuk kiindulási feltételezésünket, hogy a stresszorok CRF-en keresztül idéznek elő fokozott ACTH elválasztást, akkor az endotoxin, és a nagy dózsisú formalin hatásával kapcsolatban felmerül hogy,

1. a neurohypophysisből szabadítanak fel raktározott CRF-t, vagy ACTH-t, amire egyes irodalmi adatok (Mialhe-Voloss, 1958, De Wied, 1961) alapján gondolni lehet, vagy

2. a hypothalamikus CRF közvetítése nélkül is serkenteni tudják az ACTH elválasztást.

Megvizsgáltuk, hogy az MBH irtott állatban fokozza-e az endotoxin az ACTH release-t, ha nyélátmetzés után 4 héttel végezzük a kísérletet. Ismeretes, hogy nyélátmetzés után ennyi idővel a neurohypophysis kiürül, secretiós granulumai eltűnnek.

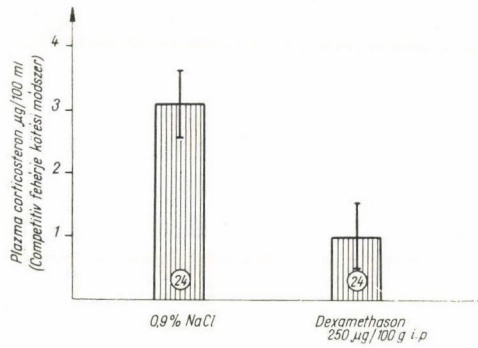
Ha az MBH eltávolítását megelőzően 4 héttel a hypophysis nyelet átmetsettük, az endotoxin akkor is jelentős ACTH elválasztás fokozódást idéz elő (14. ábra). Tehát az MBH eltávolítása után megfigyelt fokozott ACTH elválasztásban a neurohypophysis mint CRF vagy ACTH forrás aligha játszik szerepet (Marton, és mtsai, in press).

Ismeretes, hogy a stressz okozta ACTH elválasztás corticoiddal gátlható. Az a tény, hogy a corticoid visszajelentés helye a hypothalamus, általánosan elfogadott, de nyitott kérdés, hogy a hypophysis szintjén érvényesül-e a corticoid ACTH gátló hatása. Természetesen vetődött fel a kérdés, hogy a hypothalamusától megfosztott állat nyugalmi ACTH elválasztása, ill. a stressz okozta fokozott ACTH elválasztás gátlható-e dexamethazonnal. Kísérleteink szerint a dexamethazon mind a nyugalmi (15. ábra), mind a stressz okozta ACTH elválasztást (16. ábra) jelentősen gátolta az MBH eltávolítása után is. okozta

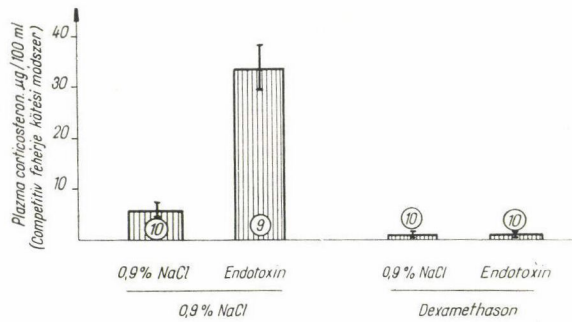
Tekintettel arra, hogy a hypothalamusától megfosztott állatokban az MBH mint a visszajelentés helye nem jöhet szóba, megvizsgáltuk, hogy a dexamethazon gátolja-e az ACTH elválasztást in vitro, tenyésztett orgánkultúrában. Az ACTH-t radioimmuno assay-vel, mértük az inkubációs folyadékban. Vizsgálataink szerint a tápfolyadékhoz tett 0,5 és 1,0 $\mu\text{g/ml}$ dexamethazon az ACTH alapsecretióját nem befolyásolja (17. ábra).

Ezen adataink és azon korábbi eredményeink, hogy a hypophysisben corticoid receptorokat kimutatni nem tudtunk, arra engednek következtetni, hogy a nyugalmi ACTH elválasztást szabályozó visszajelentés helye nem a hypophysis. Ez természetesen nem zárja ki, hogy a stressz okozta ACTH elválasztás esetében a hypophysis mint a visszajelentés helye, játszhat szerepet.

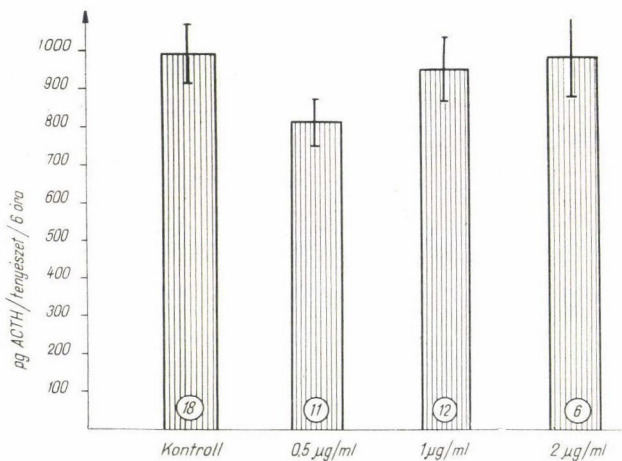
Az ismertetett kísérleti adatok után felvetődik az a lehetőség, hogy



15. ábra. Dexamethason hatása az MBH eltávolítása után.



16. ábra. E. coli endotoxin (25 µg/100 g ip) és dexamethason (20 µg/100 g) hatása az MBH eltávolítása után.



17. ábra. Dexamethason hatása a hypophysis szervtenyészetek ACTH elválasztására.

egyes humorális stresszorok serkenteni tudják az ACTH elválasztást a CRF közvetítése nélkül, esetleg közvetlenül az adenohypophysisre hatva. Ez a lehetőség — bár nem zárható ki — az endotoxin esetében nem valószínű, mert Ando és munkatársai (1964), valamint Allen és mtsai (1973) *in vitro* kísérleteiben az endotoxin nem fokozta a hypophysis szeletek ACTH elválasztását. Fel kell tételeznünk tehát, hogy egyes humorális stresszorok ACTH elválasztást fokozó hatásukat extra-hypothalamikusan felszabadított CRF vagy CRF-szerű anyagok útján fejtik ki, melyek a szisztémás keringés útján érik el a hypophysist.

Lymangrover és Brodish (1973/74) nemrég közölt adatai is hasonló következtetésre vezettek; nevezetesen, hogy egyes stresszorok az ACTH elválasztást fokozó gyors neurális mechanizmust követően egy szöveti CRF felszabadítás útján ható mechanizmussal is rendelkeznek.

Emlékeztetnék arra, hogy *neurálisnak* nevezünk minden olyan stresszort, mely az MBH CRF termelő sejtjeit közvetlen idegi pályákon érik el, *humorálisnak* azokat, amelyek nem idegi úton is képesek a hypothalamus-hypophysis egységet aktiválni.

Figyelembevée újabb kísérleteinket, valamint Lymangrover és Brodish (1973/74) adatait, elméleti megfontolásokon alapuló felosztásunkat ki kell egészíteni: a humorális stresszorok egy olyan alcsoportjával is számolni kell, amelyek az ACTH elválasztást a hypothalamikus CRF-től függetlenül fokozni képesek, feltehetően extrahypothalamikusan agyi vagy más szövetekből felszabaduló CRF és/vagy CRF hatású anyagok útján.

Az ACTH elválasztás szabályozásának különböző modelleken történt tanulmányozása során szükségesnek bizonyult, hogy megismerjük a megterhelések okozta fokozott ACTH elválasztáshoz vezető afferens pályák természetét.

Az ismertetett kísérletek kezdeti célja az volt, hogy minél közvetlenebb módszerekkel vizsgáljuk az ACTH-t serkentő afferens pályákat, vagyis, hogy megtölthető-e valós tartalommal a stresszorok pályáik szerinti elméleti felosztása. Az eredmények hangsúlyosan rámutatnak arra, hogy a sokféle ACTH elválasztást fokozó megterhelést nem szabad egyszerűen közös tulajdonságú nem-specifikus ingernek tekinteni még, az ACTH-mellékvese nem-specifikus reakciója szempontjából sem, mert nem-specifikus hatásuk csak annyiban közös, hogy egyszeri alkalmazásuk után, akutan, érintetlen állatban sztereotíp módon fokozott ACTH, ill. corticoid elválasztáshoz vezetnek.

A kísérletek rávezettek arra a felismerésre, hogy az ACTH elválasztás — legalább ideig-óráig — a medialis hypothalamus nélkül is folyik és egyes stresszorok az MBH távollétében is kiváltanak ACTH kidobást és az extra-hypothalamikusan corticoiddal gátolható. A pályák és a visszajelentés kapcsolatát vizsgálva specifikus glyocorticoid kötő receptorokat találtunk az agy néhány körülírt területén.

Alapul véve az elmondottakat valószínű, hogy a jövőben

1. elsősorban az idegi úton ható stresszorok segítségével lesz érdemes vizsgálni a CRF elválasztás szabályozásában szerepet játszó hypothalamikus transzmittereket és megkeresni a CRF termelő sejteket serkentő anyagokat.

2. A hormonreceptorok és a neurotranszmisszió kapcsolatának kutatásával viszont az ACTH elválasztást szabályozó ideghálózatban lezajló gátlás megértéséhez juthatunk közelebb.

3. A humorális stresszorok hatásmechanizmusának részletesebb vizsgálata esetleg a nem hypothalamikus, peripheriás szövetekből érkező mediátorok azonosítását eredményezheti, míg a közvetlen hypophyseális támadáspont lehetőség elemzése a peptid-hormonok termelésének és kibocsájtásának celluláris mechanizmusai felé vezet. Ezek a lehetőségek ma még tudásunk horizontján vagy azon túl vannak és további évek szorgos munkájával közelíthetők csak meg.

IRODALOM

- Ácsi Zs., Starki E., Hajtmani B.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **36**, 63 (1969).
- Allen, J. P., C. F., Greer, M. A., és Jacobs., I. J.: Stress-induced secretion of ACTH. In: *Brain Pituitary Adrenal Interrelationships*. (Ed. A. Brodich, E. S. Redgate Karger, Basel pp. 99–127. (1973.)
- Ando, S., Guze, L. B., és Gold., E. M.: *Endocrinology*, **74**, 894 (1964).
- Brodich, A.: *Endocrinology*, **74**, 28 (1964).
- Costoff, A.: *Ultrastructure of rat hypophysis Correlation with function*. Acad. Press. N. Y. 1973).
- De Wied, D.: *Endocrinology*, **68**, 956 (1961).
- Fortier, C.: *Endocrinology*, **49**, 782 (1951).
- Halász B., és Pupp, L.: *Endocrinology*, **77**, 553 (1965).
- Halász B.: The trophic dependence of the anterior pituitary on the diencephalon: The Hypohyseotropic area of the hypothalamus. In: *Hypothalamic control of the anterior pituitary*. (Szentágothai J., Flerkó B., Mess, B., Halász, B.): Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 110–155 (1968).
- Harris, G. W. és George, R.: Neurohumoral control of the adenohypophysis and the regulation of the secretion of TSH, ACTH and growth hormone. In: *The hypothalamus*. (Ed. Haymaker, W., Anderson, E., Nauta, W. J. H., Charles C. Thomas. Publisher. Springfield, Illinois, USA (1969.)
- Harris, G. W.: „Neural Control of the Pituitary Gland”. *Monographs of the Physiologica Society*. E. Arnold Ltd., London. 1955.
- Lymangrover, J. R. és Brodich, A.: *Neuroendocrinology*, **13**, 234 (1973/74).
- Makara, G. B., Stark, E., Palkovits, M., Révész, T., és Mihály, K.: *J. Endocr.*, **44**, 187 (1969).
- Makara, G. B., Stark, E., és Palkovits, M.: *J. Endocr.*, **47**, 411 (1970).
- Makara, G. B., Stark, E., és Mészáros, T.: *Endocrinology*, **83**, 412 (1971).
- Mangili, G., Motta, M., és Martini, L.: Control of adrenocorticotrophic hormone secretion. pp. 297–370 (1966) In: *Neuroendocrinology*. (Ed. Martini, L., Ganong, W. F.) Acad. Press, New York
- Marton, J., Stark, E., Makara, G. B., és Palkovits, M.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* (in press).
- Mialhe—Voloss, C.: *Acta endocr. (Kbn.)* **28** Suppl. **35**, 1 (1958).
- Sayers, G., és Sayers, M. A.: The pituitary-adrenal system. *Recent Progr. Hormon. Res.* **2**, 81 (1948).
- Smelik, P. G.: *Acta Endocrinol.*, **44**, 36 (1963).
- Stark, E., és Fachet, J.: *Acta Med. Sci. Hung.*, **19**, 367 (1963).
- Stark, E., Fachet, J., és Mihály, K.: *Endokrinologie*, **49**, 27 (1965).

- Stark, E., Fachet, J., Makara, G. B., és Mihály, K.*: Acta Med. Acad. Sci. Hung., **25**, 251 (1968a).
Stark, E., Ács, Zs., Makara, G. B., és Mihály, K.: Can. J. Physiol. Pharmacol., **46**, 567 (1968b).
Stark, E., Ács, Zs., és Szalay, K. Sz.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., **36**, 55 (1969).
Stark, E., Makara, G. B., Mészáros, T., és Ács, Zs.: Excerpta Medica Int. Congr. **210**, (1970a).
Stark, E., Makara, G. B., Palkovits, M., és Mihály, K.: Acta Phys. Acad. Sci. Hung., **38**, 43 (1970b).
Stark, E.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. **29**, 77 (1972).
Stark, E., Makara, G. B., Marton, J., és Palkovits, M.: Neuroendocrinology, **13**, 224 (1973/74).
Yates, F. E., Leeman, S. E., Glenister, D. W., és Dallman, M. F.: Endocrinol., **69**, 67 (1961).
Yates, F. E.: Physiological control of adrenal cortical hormone secretion.
In: The adrenal cortex. (Ed. Eisenstein, A. B.) Little, Brown Boston pp. 133. (1967).