Országos Közegészségügyi Intézet Budapest

A NEURO-ENDOCRIN RENDSZER SZEREPE AZ ENDOTOXIN KIVÁLTOTTA ZSÍRSAVMOBILIZÁCIÓBAN

SAJGÓ MIHÁLYNÉ és KERTAI PÁL, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1972. XII. 7.

1. Bevezetés

1.1. A klinikusok már régebben megfigyelték, hogy különböző fertőző betegségekben a savó lipidtartalma nő. (*Nishishita* 1949, *Banarjee* és *Nath-Bhaduri* 1959, *Beisel* és *Fiser* 1970) *Gallin* és mtsai összehasonlító vizsgálatokat végeztek Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokkal, illetve influenza vírussal fertőzött betegek savóival és azt találták, hogy a savó lipidszintjének emelkedése elsősorban a Gram-negatív baktérium fertőzésekre jellemző (1969). Munkájuk végeztével azt ajánlják, használják fel a szérum lipidtartalmának meghatározását a fertőző megbetegedések elkülönítő diagnózisában.

1.2. A fertőzés okozta elváltozások kísérleti állatokban is jól reprodukálhatók. *Farshtchi* és *Lewis* (1968) nyulaikat anthrax és tularaemia baktériumokkal, illetve pneumococcusokkal fertőzték. Ismét a Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzés bizonyult a leghatásosabbnak: az összlipid frakciókon belül a szabad zsírsavszint tizenhétszeresére, a triglicéridszint tizenegyszeresére nőtt. *Gallin* és mtsai (1960) nyulakat Escherichia colival és Staphylococcus aureussal inficiálták. Az előbbi kórokozó már 3 óra múlva emelte a szérum szabad zsírsavtartalmát és 24 óra múlva a többi lipid frakcióét, míg a Staphylococcus korai elváltozását nem okozott és 24 óra múlva is mindössze két frakciót emelt. *Fiser* és mtsai (1972) Pneumococcusszal és Salmonella typhi muriummal fertőztek majmokat. A savó lipid frakciói a fertőzés különböző stádiumában különböző módon viselkedtek, de a minket leginkább érdeklő Salmonella fertőzést a savó szabadzsírsav, trigilicerid és az α-lipoproteid tartalmának növekedése kísérte. A fenti megfigyelések és kísérletek tehát egyöntetűen azt bizonyítják, hogy a Gram-negatív baktériumokkal történő fertőzés a szérum lipidszintjének emelkedését váltja ki és a változásban valamennyi lipid frakció érdekelt. Különösen érdekes, hogy a szabad zsírsav emelkedés a fertőzés egyik legkorábbi tünete.

1.3. A jelenség magyarázatát nagymértékben megkönyítette, hogy *Hoff* 1929-ben — tehát még a rendszeres klinikai megfigyelések és állatkísérletek előtt — elölt baktériumokkal kísérleti állatokban a savó lipidszintjének változását figyelte meg. Ennek alapján végezte kísérleteit egy apathogén lázkeltő „pyrifer" néven forgalmazott gyári készítménnyel emberekben és kutyákon *Schrade* (1942). Megállapította, hogy az i.v. injekció, után pár óra

múlva — kutyák esetében 3 óra múlva — csökken a plazma össz-zsír foszfatida- és cholesterin-tartalma. Ez a megállapítás a későbbiekben tévesnek bizonyult. A *Schradet* követő szerzők ugyanis egyértelműen azt találták, hogy Gram-negatív baktériumok szűrlete vagy endotoxinja 24—48 óra múlva fokozza a patkány, nyúl, illetve kutya savó össz-zsír, triglicerid, szabad zsírsav, összcholesterin és phosphylipidszintjét (*Seifter* és mtsai 1953, *Seifter* és *Baeder* 1956, *Hutcherson* és mtsai 1958, *Le Quire* és mtsai 1959, *Kováts* és mtsai 1959, 1960, *Reök* és mtsai 1960, *Hirsch* és mtsai 1962, 1964, *Benkő* és mtsai 1966). Külön érdekes a szabad zsírsav viselkedése, amelynek mennyisége már az injekció után 1—3 órával fokozódott (*Hirsch* és mtsai 1964). Fokozott a reakció éhező állatokban (*Le Quire* és mtsai 1959), míg többszöri endotoxin előkezelés (*Hutcherson* és mtsai 1958, *Le Quire* és mtsai 1959), illetve hyaluronidaze adagolás (*Seifter* és mtsai 1953) a jelenséget gátolja. A lipidanyagcsere változásai azonban nem korlátozódnak a savóra. *Hirsch* és mtsai (1964) nyulakban a máj zsírtartalmának változását vizsgálták Escherichia coli, illetve Serratia marcescens befecskendezése után. Az előbbi endotoxin minden esetben, míg az utóbbi az esetek egy részében 24 óra múlva fokozta a máj zsírtartalmát. Az eredményeket *Hirsch* úgy foglalta össze, hogy az endotoxinok előbb a máj zsírtartalmát emelik, majd a hatás elmúltával a felhalmozott lipidek a véráramba ömlenek. Erre az erősen vitatható álláspontra a későbbiekben még visszatérünk.

Ezzel megoldódott a Gram-negatív baktérium fertőzés lipaemiát okozó hatásának magyarázata: a hatást az endotoxinok váltják ki. (Itt kell megjegyezni, hogy néhány kórokozónál egyéb faktorral is kell számolni. *Vaughan* és mtsai 1970-ben tisztított cholera toxinnal már $3{,}5 \times 10^{-9}$ g/ml koncentrációban fokozni tudták a zsírsejtek lipolizisét. Ez azt jelenti, hogy a cholera okozta szérum lipidszint emelkedésért — amelyet már *Nath Bhaduri* is jól ismert (1969) — legalább két anyag, a lipopolysaccharida endotoxin és a fehérje cholerotoxin felelős.) Az a tény, hogy a lipaemiát a Gram-negatív baktériumok endotoxinja váltja ki, nyomban felveti a következő kérdést. Milyen módon váltják ki az endotoxinok ezt a hatásukat?

1.4. Dolgozatunkban erre a kérdésre igyekeztünk választ adni. Kísérleteinkben, amelyeket az alábbiakban részletesen ismertetünk, abból indultunk ki, hogy az endotoxin hatás adipokinetikus hatás, vagyis *Rudman* definíciója szerint olyan effektus, amely kezdetben a zsírsavszint emelkedésével, majd ezt követően a máj és vese zsírtartalmának növekedésével, még később a savó triglicerid tartalmának fokozódásával jár (*Rudman* 1963). Mivel a három biokémiai jelenség mindig együtt jár és sorrendjük is meghatározott, elegendőnek látszott ezek közül egyet kiválasztani — erre a szabad zsírsavszint látszott a legmegfelelőbbnek — és ennek, mint indikátornak segítségével mérni az endotoxin hatására bekövetkező adipokinezist. Eközben kísérleti állatokon különböző endokrinológiai és idegrendszeri műtéteket hajtottunk végre és

zsírszövetükkel „in vitro" kísérleteket végeztünk. A létrejövő válaszreakció megváltozásából viszont a vizsgált idegrendszeri struktúra, vagy endokrin mirigy szerepére következtettünk az endotoxin kiváltotta adipokinezisben.

2. *Módszer*

Kísérleteinkhez több, mint 400 db 2,0—3,0 kg-os hím nyulat használtunk. A *Boivin—Mesrobeanu* (1951) módszerével előállított Salmonella typhi és Serratia marcescens endotoxin preparátumokat dr. Újhelyi Károly osztályvezető bocsátotta rendelkezésünkre, amiért ezen a helyen is köszönetet kell mondanunk. Az endotoxinok 1×10^{-3} LD_{50}/kg mennyiségét i.v. fecskendeztük be. A vérmintákat ugyancsak a v. auricularisból vettük.

A műtéti beavatkozások közül a gerincátvágást a C_7—Th_1, illetve a Th_{9-10} között végeztük Evipan narcosisban. A műtét után az állatokat gondos utókezelésben részesítettük, kölönös gondot fordítva a hőmérsékletük állandó szinten tartására, etetésükre, valamint a végbél kiürítésére. A hypophysisirtás *Keresztes* (1965) módszerével történt. Az in vitro kísérletekhez az interscapularis és epididymiális zsírszövetet használtuk, amelynek 30—40 mg-os darabjait Warburg-edénybe helyeztük. Egy edénybe összesen 150—200 mg zsírszövet jutott. Az inkubálást 3% albumint tartalmazó bikarbonátos Ringerben végeztük pH: 7,4-en, 37 °C-on, kísérletenként 1, illetve 3 óra hosszat. Inkubálás után a felszabadult szabad zsírsavat a közegből határoztuk meg.

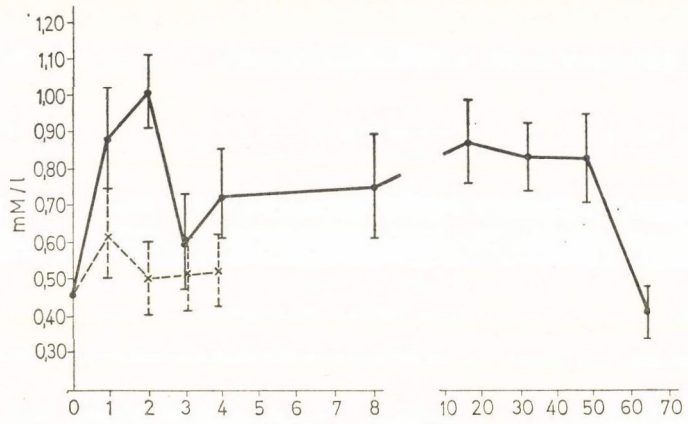
Azokban a kísérletekben, amelyekben a hypophysis, vagy a hypothalamus lipolyticus aktivitását vizsgáltuk, a következő módon jártunk el. A nyulakat decapitáltuk és hypophysisüket, illetve a hypothalamus körülírt régióját eltávolítottuk. A kísérletek egy részében a hypophysis elülső és hátsó lebenyét szétválasztottuk, ennek részletesebb ismertetésére a kísérleti részben még visszatérünk. Mind a hypophysist, (illetve a hypophysis részeket), mind a hypothalamust homogenizáltuk és a kísérleti részben ismertetendő mennyiségekben az inkubátumhoz adtuk.

A hypophysis elülső lebenyének secretióját úgy vizsgáltuk, hogy a kellően kimosott és lemért darabkákat 3 ml Ringerben inkubáltuk, majd 1 óra után az elegyet lecentrifugáltuk. A felülúszó 0,1 ml-ét olyan edénykébe mértük, amely — a fentebb ismertetett kísérletekhez hasonlóan — zsírszövetet tartalmazott. A secretum mennyiségét 0,1 ml mennyiségű inkubátum lipolitikus aktivitásával fejeztük ki.

Mind a savókban, mind az inkubátumokban a szabad zsírsav mennyiségét *Mosinger* (1965) módszerével határoztuk meg.

3. Kísérleti eredmények

3.1. Első vizsgálatainkban arról kívántunk meggyőződni, hogy az endotoxin kiváltotta szabad zsírsav-mobilizáló hatás reprodukálható-e saját nyulainkban, saját endotoxinunkkal és ha igen, az milyen mértékben váltódik ki. A vizsgálatot úgy végeztük, hogy 1×10^{-3} LD_{50}-et i.v. befecskendeztünk és a befecskendezést követő 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48 és 60. órában vérmintát vettünk. Az ábrából látható, hogy a mobilizáció a 2. órában éri el a maximumát (1. ábra).

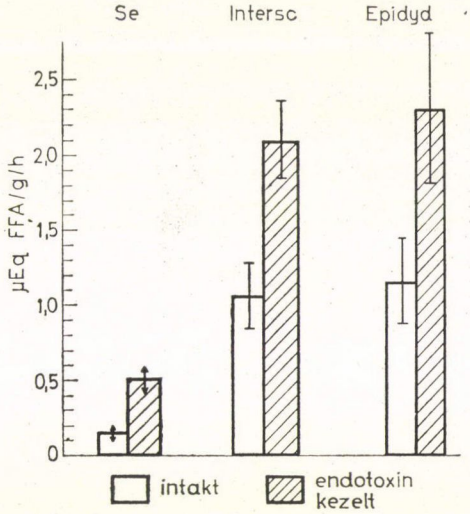


1. ábra. A nyúlszérum szabad zsírsav szintjének változása Salmonella typhi endotoxin hatására. mM/1 *Jelölések:* ———— endotoxin után; 10^{-3} LD_{50} i.v. - - - - - deszt. víz után 0,1 ml/kg i.v. (abszcisszán az idő órákban)

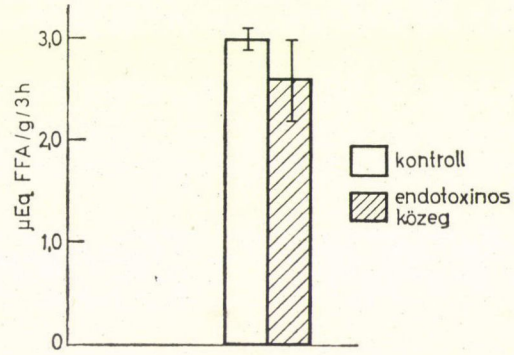
3.2. A következő kérdésünk az volt, miért emelkedik a szérum zsírsav tartalma? Nyilvánvalónak látszott, hogy a zsírszövetből történik zsírsavmobilizáció, de ezt be is kellett bizonyítani. Kontroll, illetve egy órával előbb endotoxint kapott nyulainkból eltávolítottuk az interscapularis és epididymiális zsírszövetet és meghatároztuk az in vitro termelt zsírsavat. Kiderült, hogy az endotoxin beadása után mind az interscapularis, mind az epididymiális zsírszövet zsírsavtermelése jelentékenyen megnőtt. A szérum szabadzsírsav tartalmának fokozódása tehát valóban a zsírszövetből történt fokozott mobilizáció eredménye (2. ábra).

3.3. Az eredmények kiszámítása után első gondolatunk az volt, hogy az endotoxin molekula a zsírsejtek lipáz aktivitását fokozza és ezért áramlik a szabad zsírsav a vérpályába. Ezt a kézenfekvő gondolatot el kellett vetni, mert csakhamar kiderült, hogy a kezeletlen nyúl izolált zsírszövetéhez adott endotoxin teljesen hatástalan (3. ábra). Ezért feltételeztük, hogy az endotoxin nem a zsírszövetre, hanem a zsírsavmobilizációt végző neuroendokrin rendszerre hat.

3.4. Az idegrendszer szerepének bizonyítására kísérleti nyulaink egyik csoportjánál álműtétet végeztünk Evipan narcosisban. A nyakcsigolyák táján felvágtuk a bőrt, szétkampóztuk az izmokat, a processus spinosust eltávolítottuk, majd a sebet újra visszavarrtuk, 24 óra múlva vért vettünk. A szérum szabad zsírsav átlag 1,01 mM/l-re emelkedett, tehát ugyanannyira emelkedett,



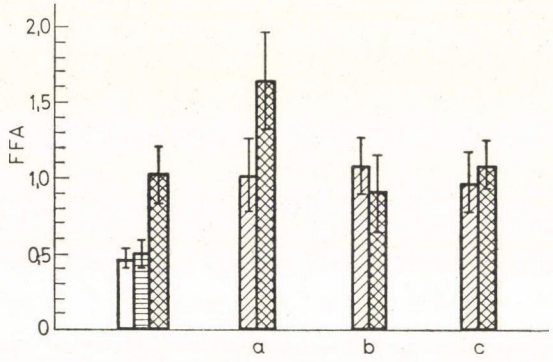
2. ábra. 10^{-3} LD_{50} S. marcescens endotoxin beadása után 1 órával eltávolított interscapularis és epididimyalis zsírszövet in vitro zsírsav termelése. *Jelölések:* □ kezeletlen, ▨ kezelt, Se: a szérum szabad zsírsav koncentrációja mM/l, FFA: felszabadult zsírsav, intersc: interscapularis zsírszövet, epidyd: epidydimiális zsírszövet



3. ábra. Nyúl zsírszövet zsírsav-termelése in vitro endotoxint nem tartalmazó (üres oszlop), illetve endotoxint tartalmazó közegben (vonalkázott oszlop)

mint az endotoxinnal kezelt nyulaké endotoxin után 120 perc múlva. Ha az álműtött nyulaknak a műtét után 22 óra múlva, a vérvétel előtt 2 órával endotoxint adtunk, további 60%-os emelkedést tapasztaltunk. Valódi műtét — tehát gerincátvágás után — 24 óra múlva éppen úgy megemelkedett a szabad

zsírsav a szérumban, mint álműtét után. Az endotoxin beadása után azonban a további emelkedés elmaradt, sőt — igaz, hibahatáron belül — csökkenést tapasztaltunk. A gerincátvágás tehát kivédi a szérum szabadzsírsav emelkedését. Hogy ez a hatás a zsírszövet elmaradt reakciójára vezethető vissza, azt a következő kísérletünk bizonyítja. A nyulak cervicalis gerincvelejét átvágtuk és 72 óra múlva endotoxint fecskendeztünk be i.v. Az egy óra múlva eltávolított zsírszövet nem termelt fokozott mértékben zsírsavat (4. ábra).



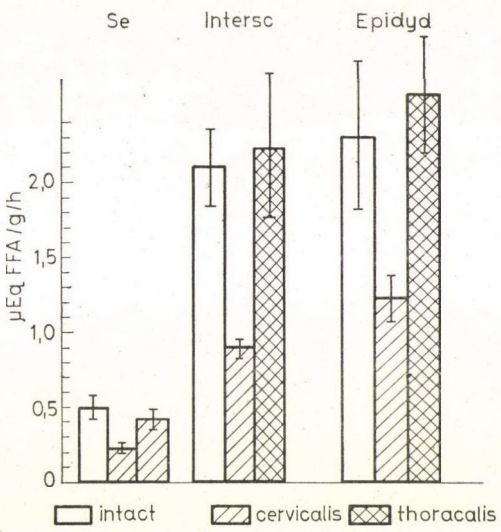
4. ábra. 24 órával előbb végzett álműtét, gerincátvágás és hypophysis-irtás hatása az endotoxin kiváltotta zsírsav-mobilizációra szérumban. *Jelölések:* kezeletlen kontroll, érték deszt. víz után 120 perc múlva, endotoxin után 120 perc múlva, *a)* álműtét után kezeletlen, álműtét után, 120 perccel a vérvétel előtt endotoxin kezelés, *b)* gerincátvágás után kezeletlen, gerincátvágás után, 120 perccel a vérvétel előtt endotoxin kezelés, *c)* hypophysis irtás után kezeletlen, hypophysis irtás után, 120 perccel a vérvétel előtt endotoxin kezelés

3.5. A kísérlet eredményének megörültünk, mert úgy tűnt, hogy egyszerűen kibogozható mechanizmussal állunk szemben. Az endotoxin a symphathico-adrenalis rendszerre hat és a zsírsejteket innerváló idegrostok impulzusai fokozzák a lipolízist.

Csakhamar kiderült, hogy ez korántsincs így.

Nyulaink egy csoportjában alsó gerincvelő átmetszést végeztünk, azaz a gerincvelőt a Th 9—10 között vágtuk át. A thoracalis gerincvelő átvágás után ugyanis az interscapularis zsírszövet innervatiója intakt marad, míg az epididymialis zsírszövethez futó efferens rostok nem kapnak többé supracervicalis impulzusokat. Úgy okoskodtunk, hogyha az endotoxin a központi idegrendszeren keresztül fejtené ki hatását, akkor az interscapularis zsírszövetben fokozódni kellene a szabad zsírsavképződésnek, míg az epididymiális zsírszövetben nem. Az eredmény azonban mást mutatott. Mind a két zsírszövet fokozottan termel zsírsavat. Ez az észlelésünk viszont azt bizonyítja, hogy a központi idegrendszer reakciója nem a zsírsejteket beidegző rostokon keresztül érvényesül, hanem valamilyen adipokinetikus humorális faktor útján (5. ábra).

A következő problémánk az lesz, hogy megtaláljuk ezt a hormont. Ha áttekintjük a lipolitikus hormonok terjedelmes listáját, azonnal kiderül, hogy ez nem lesz könnyű feladat. A catecholaminok és a glukagon éppúgy szóba jöhetnek, mint a hypophysis ACTH, STH, TSH, α és β MSH hormonjai, a β és γ lipotropinok, az arginin-vasopressin, vagy a különböző eddig még fel nem derített szerkezetű lipolizist előidéző frakciók. Ezért kísérleteinkben lépésről-lépésre kellett megvizsgálni a catecholaminok, a glukagon és a hypophysis szerepét az endotoxin kiváltotta zsírsavmobilizációban.



5. ábra. Endotoxin hatása cervicalis és thoracalis gerincátvágott nyulak zsírszövetének in vitro zsírsav termelésére és szérumának szabad zsírsav szintjére. *Jelölések:* Se: a szérum szabad zsírsav koncentrációja mM/l, FFA: felszabadult zsírsav, intersc: interscapularis zsírszövet, epidyd: epidydimiális zsírszövet

3.6. A *catecholaminok* szerepe mellett szól, hogy az endotoxin intoxikáció számos tünete utánozhatja a catecholaminok hatását, hogy a catecholaminok in vitro fokozzák az egér, a patkány, a hörcsög, a kutya és az ember zsírszövetének zsírsavleadását, végül az, hogy nyúlban in vivo a catecholaminok zsírsavat mobilizálnak *(Rudman* és *Di Girolamo* 1967). Ellene szól, hogy a catecholaminok — ellentétben a fent felsorolt fajokkal — a nyúl és tengerimalac zsírszövetre hatástalanok, továbbá az, hogy a catecholaminok a zsírsejtek β-receptoraira hatnak, míg az előző endotoxinos kísérleteinkben a β-receptor blokkolók hatástalannak bizonyultak *(Tuzson* és *Kertai* 1968). Az ellentmondó adatok birtokában elsőnek az *in vivo* hatás érzékenységét kívántuk ellenőrizni. Nyulainkat három csoportra osztottuk, az első csoportnak fiz. konyhasó oldatot, a másodiknak 0,02 mg/kg adrenalint, a harmadik-

nak 0,06 mg/kg adrenalint adagoltunk i.v. és az induló, valamint a 2 óra múlva levett vérminták savójában szabad zsírsavat határoztunk meg. Az eredmények egyöntetűen azt mutatták, hogy az adrenalin egyik dózisban sem okozott zsírsav mobilizációt. Ezért a catecholamin hipotézist elvetettük és teljes érdeklődéssel a glukagon felé fordultunk (I. táblázat).

I. táblázat

0,02 mg/kg és 0,06 mg/kg adrenalin i.v. hatása a szérum szabad-zsírsav szintjére
(Az értékeket mM/l-ben fejeztük ki)

	Csoport-szám	0 óra	0 óra
Fiz. konyhasóoldat	4	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,03
0,02 mg/kg adrenalin	5	0,38 ± 0,05	0,42 ± 0,07
0,06 mg/kg adrenalin	5	0,37 ± 0,07	0,45 ± 0,10

3.7. A *glukagon* szerepe mellett és ellen ugyancsak egyaránt vannak érvek. Mellette szól, hogy szerepét egyszer már bebizonyítottuk az endotoxin kiváltotta hyperglykaemiában (*Fóris* és *Kertai* 1966) és joggal feltételezhető, hogy a zsírsavmobilizációban is részt vesz. Ellene szól viszont, hogy a sertés glukagon — amely annyira hatásos a patkány zsírszövetre — teljesen hatástalan, ha nyúl zsírszövettel inkubálják. Mérlegelve az érveket és ellenérveket úgy döntöttünk, hogy megismételjük a cukoranyagcsere vizsgálatánál végzett kísérleteinket azzal a különbséggel, hogy vércukor helyett zsírsavat határozunk meg. A kísérlet kivitelezésekor nyulainkat 4 csoportra osztottuk. Két csoport 10 mg/kg kobaltkloridot kapott, majd 2 óra múlva fiz. konyhasó, illetve $1+10^{-3}$ LD_{50} mennyiségű endotoxin oldatot. A harmadik és negyedik csoport kobaltklorid helyett fiz. konyhasót kapott, ezt követte a fiz. konyhasó illetve az endotoxin befecskendezése. Az eredmény — a kis állatszám ellenére is — frappánsnak bizonyult: a zsírsavszint emelkedése a súlyos α sejtkárosodás ellenére is létrejött. A glukagonnak tehát — ellentétben az endotoxin okozta hyperglykaemiával — a zsírsavszint emelkedésben nem sok szerepe lehet (II. táblázat).

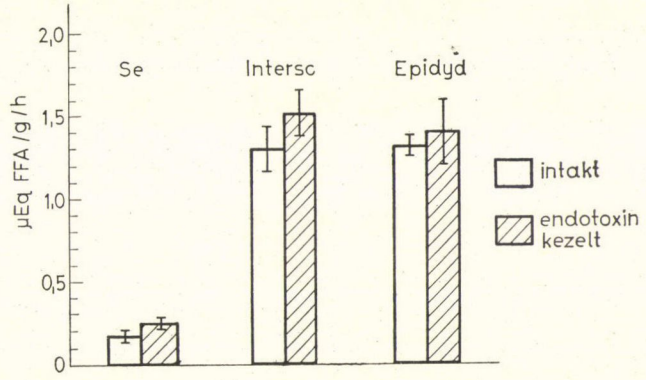
3.8. A catecholaminok és a glukagon jelentőségének kizárása után hátra volt a *hypophysis* szerepének bizonyítása vagy kizárása. Első kísérletünkben in vivo megfigyelést végeztünk, arra voltunk kíváncsiak, kiváltja-e az endotoxin befecskendezése a hypophysis irtott nyúl zsírsavszintjének emelkedését. Azt találtuk, hogy a hypophysectomia mint műtét 24 óra múlva egymagában is emeli a szérum szabadzsírsav tartalmat, de az endotoxin ezt tovább fokozni már nem képes. A hypophysectomisált nyúlban az endotoxin hatástalan (4. ábra).

II. táblázat

10 mg/kg kobaltklorid adagolás hatása az endotoxin kiváltotta szabad-zsírsav mobilizációra

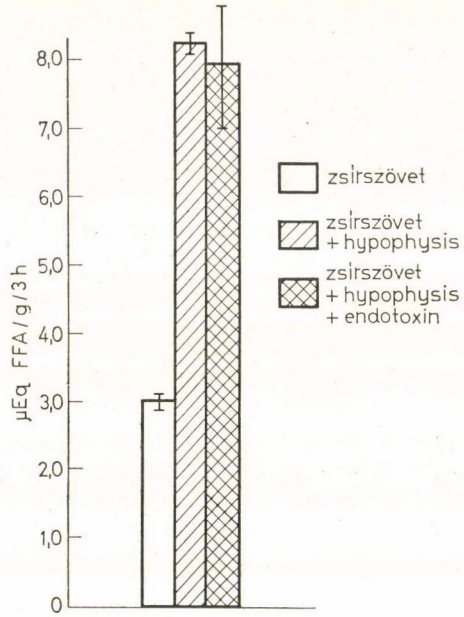
	Vércukor mg %			Szabad-zsírsav mM/l		
	0 óra	2 óra	4 óra	0 óra	2 óra	4 óra
Fiz. konyhasó, majd 2 óra múlva újabb fiz. konyhasó i.v.	120±10	102±8	98±6	0,40±0,03	0,34±0,02	0,36±0,03
Fiz. konyhasó, majd 2 óra múlva 1×10^{-3} LD_{50} endotoxin i.v.	124±11	100±6	160±10	0,35±0,04	0,30±0,03	1,48±0,09
10 mg/kg kobaltklorid, majd 2 óra múlva fiz. konyhasó i.v.	126±8	166±12	130±7	0,42±0,07	0,41±0,08	0,41±0,06
10 mg/kg kobaltklorid, majd 2 óra múlva 1×10^{-3} LD_5- endotoxin i.v.	109±7	159±7	133±10	0,39±0,04	0,42±0,07	1,34±0,10

3.9. Az eredményt egy újabb kísérlettel erősítettük meg. Az endotoxinnal kezelt hypophysectomisált nyulak zsírszövetének zsírsavtermelését, endotoxinnal nem kezelt, ugyancsak hypophysectomisált nyulaktól eltávolított zsírszövet zsírsavtermelésével hasonlítottuk össze. Az in vitro kísérletek mindenben alátámasztották in vivo megfigyelésünket: az endotoxinnal kezelt hypophysectomisált nyulak zsírszövetének zsírsavtermelése nem különbözött kezeletlen, ugyancsak hypophysectomisált társaikétól (6. ábra).



6. ábra. Endotoxin hatása hypophysis irtott nyulak szérumának zsírsav koncentrációjára és zsírszövetének in vitro zsírsav mobilizációjára. *Jelölések:* kontroll, endotoxin kezelt, Se: a szérum szabad-zsírsav koncentrációja mM/l, FFA: felszabadult zsírsav, intersc.: interscapularis zsírszövet, epidyd.: epidydimiális zsírszövet

3.10. A következő kísérletsorozatban a nyúlból eltávolított zsírszövetet endotoxinnal inkubáltuk 0,017 mg/3 ml homogenizált hypophysis jelenlétében, illetve anélkül. Arra számítottunk, hogy az endotoxin a hypophysis lipolytikus anyagát felszabadítja és a zsírszövet zsírsav leadása fokozódni fog. Nem így történt. A hypophysis jelenléte egymagában is fokozta a zsírszövetből történő zsírsav mobilizációt, de az endotoxin jelenléte nem fokozott tovább: az endotoxin direkt hypophysaer támadáspontja nem volt bizonyítható (7. ábra). Ezzel a kör bezárult. Azt már az előbbi kísérletekből megállapítottuk,



7. ábra. Nyúl zsírszövet zsírsav termelése hypophysis, illetve hypophysis és endotoxin jelenlétében. *Jelölések:* zsírszövet zsírszövet + hypophysis zsírszövet + hypophysis + endotoxin

hogy az idegrendszer nem közvetlenül mobilizálja a zsírsavat, hanem valamilyen hormontermelő szerven keresztül. Most pedig kiderült, hogy a hypophysis felelős az endotoxin kiváltotta zsírsavmobilizációért, ugyanakkor az endotoxin a hypophysisre közvetlenül nem hat. Ebből a két kísérletsorozatból tehát egyértelműen az következik, hogy az endotoxin zsírmobilizáló hatása a központi idegrendszeren keresztül történik úgy, hogy az valamilyen úton-módon a hypophysis zsírsav mobilizáló faktorának felszabadulásához vezet.

Újabb két kérdésre kellett válaszolni. Melyik lebeny adipokinetikus faktoráról van szó? Hogyan tevődik át a központi idegrendszer ingerülete a hypophysisre?

Vizsgáljuk először az első kérdést.

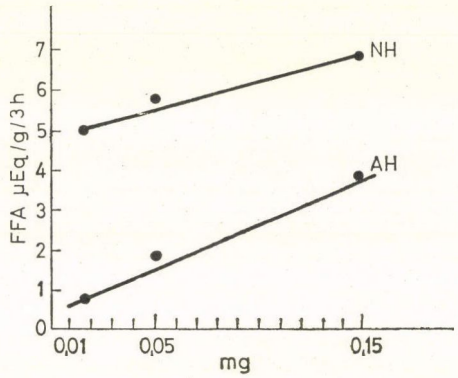
3.11. Mint fentebb már említettük, a nyúl zsírszövet nyúl hypophysis jelenlétében fokozottabban szabadít fel zsírsavat. Ez az eredmény — bármilyen furcsán hangzik is — az első ilyen adat a világirodalomban. Azt ugyanis már eddig is tudtuk, hogy a sertés, juh, szarvasmarha, vagy emberi hypophysisek vagy azok kivonatai fokozzák a nyúl zsírszövet zsírsav mobilizációját, ezek azonban pharmacologiai adatok. Az a tény, hogy a nyúl hypophysis is hatásos, már fiziológiai bizonyíték.

A jelenség finomabb analíziséhez külön vizsgáltuk az elülső és külön a hátsó hypophysis lebeny lipolytikus aktivitását. A homlok-lupe alatt biztosan elülső, illetve hátsó lebenynek bizonyult részeket izoláltuk, míg a közbülső részt nem használtuk fel. Itt kell megjegyeznünk, hogy az OKI Morfológiai Osztályának segítségével szövettani vizsgálatokat is végeztünk, melyekből kiderült, hogy a makroszkóposan elülső lebeny szövettanilag is, egységesen biztos elülső lebeny. A hátsó lebenyben azonban részben a középső lebeny, részben — elkerülhetetlenül — az elülső lebeny részei is ott voltak. A hátsó lebeny tehát olyan keverék-sejtpopulációnak fogható fel, amely túlnyomórészt neuronokból és gliaszövetből, míg kisebb részben a középső lebeny, illetve az adenohypophysis sejtjeiből áll. Az izolált hypophysis lebenyeket Ringer oldatban homogenizáltuk, majd úgy hígítottuk, hogy a 3 ml-es albuminos közeg az elülső lebeny 0,017, 0,05, illetve 0,15 mg-ját, míg a hátulsó lebeny 0,006, 0,017, 0,05, illetve 0,15 mg-ját tartalmazza. (Meghatároztuk a hypophysis nedves szövet fehérjetartalmát is és azt megközelítőleg 20 g%-osnak találtuk. Hígításaink így 0,4 μg/ml, 1,1 μg/ml, 3,3 μg/ml, illetve 10 μg/ml hypophysis fehérjének feleltek meg.) A különböző koncentrációjú hypophysis homogenizátumokat a zsírszövettel 3 óra hosszat inkubáltuk, majd a közeg szabad zsírsavtartalmát meghatároztuk. Az eredményeket olyan koordináta rendszerben ábrázoltuk, melynek abszcisszáján a koncentrációkat, ordinátáján a 3 óra alatt termelt zsírsav μEq/g zsírszövetben kifejezett mennyiségét tüntettük fel. Mint az ábrából látható, a homogenizátum koncentrációja és a zsírszövet válasza között kifejezett összefüggés észlelhető. Feltűnő az is, hogy a hypophysis hátsó lebenyének lipolytikus aktivitása felülmúlja az elülső lebeny lipolytikus aktivitását (8. ábra).

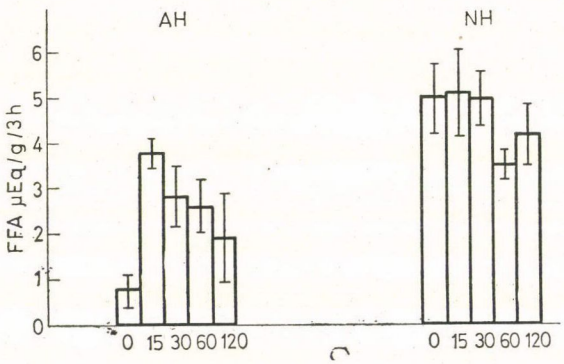
3.12. A következő kísérletsorozatban endotoxinnal kezelt nyulak hypophysisét távolítottuk el az 1×10^{-3} LD_{50} i.v. befecskendezése után 15 perccel. Az elülső és hátsó lebeny homogenizátumait kezeletlen nyulak zsírszövetével inkubáltuk. Kiderült, hogy az elülső lebeny aktivitása az endotoxin hatására jelentősen megnőtt, míg a hátsó lebeny aktivitása változatlan marad. Ezután a kezelt nyulak hypophysisét az endotoxin befecskendezése után különböző időpontokban távolítottuk el és az elülső és a hátsó lebeny homogenizátumait kezeletlen nyulak zsírszövetével inkubáltuk. Azt találtuk, hogy az elülső lebeny aktivitásának maximumát a befecskendezést követő 15. perc-

ben érte le, majd ettől kezdve fokozatosan csökkent. A hátsó lebeny aktivitása ez alatt az idő alatt ebben a kísérletben sem változott (9. ábra).

3.13. Ekkor a hypophysis secretióját kezdtük vizsgálni in vitro körülmények között. A kellően kimosott és lemért darabkákat 3 ml Ringerben 1 óra hosszat inkubáltuk, majd az elegyet lecentrifugáltuk. A felülúszó 0,1 ml-ét olyan zsírszövethez mértük, melyet előzőleg 2,9 ml albuminos Ringerben szuszpendáltunk. A secretum mennyiségére a 0,1 ml mennyiségű szuperna-



8. ábra. Különböző koncentrációjú hypophysis elülső (AH), illetve hátsó lebeny (NH) homogenizátumok hatása a zsírszövetből felszabaduló zsírsav mennyiségére



9. ábra. Endotoxinnal előkezelt nyulak adenohypophysise (AH) és neurohypophysise (NH) lipolytikus aktivitásának időbeni változása. (Az abszcisszán az idő percekben)

tans lipolytikus aktivitásából következtettünk. A kísérletek tanulsága szerint (3. táblázat) az endotoxinnal kezelt nyulak hypophysise 15 perc múlva még alig választ el több lipolytikus faktort, mint a kontroll nyulak hypophysise, de 30 perc múlva a szupernatans lipolytikus aktivitása már jelentősen megnőtt. Úgy tűnik, a lipolytikus faktor szintézisének megindításához 15 percnyi idő kell, míg a szekréció elindulása csak 30 perc elteltével válik mérhetővé.

III. táblázat

Normál, és endotoxinnal kezelt nyulak hypophysis-secretumának lipolytikus aktivitása

Kísérleti csoport	Kísérletek száma	Felszabadult zsírsav μEq/g/2 óra
Normál hypophysis elülső lebeny secretum	6	1,1 ± 0,5
15'-cel előbb endotoxinnal kezelt nyulak hypophysis elülső lebenyének secretuma	3	1,8 ± 1,0
30'-cel előbb endotoxinnal kezelt nyulak hypophysis elülső lebenyének secretuma	3	3,2 ± 0,7

3.14. Mielőtt kísérleteinket tovább folytattuk volna, egy fontos kérdést kellett tisztáznunk. A 3.10-el jelölt kísérletsorozatból azt a következtetést vontuk le, hogy az endotoxinok nem hatnak direkt úton a hypophysisre, a 3.11.-ből azt, hogy a hátsó lebeny lipolytikus aktivitása felülmúlja az elülsőét, végül a 3.12.-ből azt, hogy az endotoxinok nem változtatják meg a hátsó lebeny aktivitását. Nyilvánvaló, hogy mikor az endotoxint a *teljes* hypohysissel inkubáltuk, elsősorban a *hátsó* lebeny aktivitását mértük (amiről most már tudjuk, hogy az endotoxin befecskendezésére még in vivo sem reagál), és a változásban érdekelt elülső lebeny változásait nem is regisztrálhattuk. Így jogos a vád, hogy az endotoxin in vitro hatástalanságának tényét (3.10.) egy rosszul kivitelezett kísérlet eredményéből vontuk le. Ezért a következő kísérletsorozatunkban az endotoxint a hypophysis elülső lebenyéhez adtuk és figyeltük a hatást. A IV. táblázat adatai szerint az endotoxin az izolált *elülső* lebenyre is hatástalan.

IV. táblázat

A hypophysis elülső lebenyének lipolytikus aktivitása endotoxin nélkül, illetve 10 μg S. marcescens endotoxin jelenlétében

Kísérleti csoport	Kísérletek száma	Felszabadult zsírsav μEq/g/2 óra
A hypophysis elülső lebenyének lipolytikus aktivitása	7	1,8 ± 0,34
A hypophysis elülső lebenyének lipolytikus aktivitása 10 μg Serratia marcescens endotoxin jelenlétében	6	1,8 ± 0,44 P > 5%

Foglaljuk ismét össze eddigi eredményeinket. Az endotoxinok — az idegrendszer közbejöttével — 15 perc múlva fokozzák a hypophysis lipotrop hatású anyagának tartalmát, 30 perc múlva serkentik annak leadását, egy óra múlva fokozzák a zsírszövet zsírsavtermelését és 2 óra múlva fokozzák a savó zsírsavszintjét. Ez az időrendbeli összefüggés is arra utal, hogy a savó

szabad zsírsavszintjét végeredményben a hypophysis elülső lebenyének működésváltozása módosítja.

3.15. Most forduljunk a másik érdekes kérdés felé. Hogyan tevődik át a központi idegrendszer ingerülete a hypophysisre úgy, hogy a mirigy erre az ingerre egy lipolitikus anyag elválasztásával válaszoljon?

A kérdés tanulmányozására normál nyulak hypophysisének és hypothalamusának lipolitikus aktivitását hasonlítottuk össze olyan nyulak hypophysisének és hypothalamusának lipolytikus aktivitásával, melyek 15 perccel előbb endotoxint kaptak. Az eredmények összeállításakor több szokatlan tényre kellett felfigyelni. Először arra, hogy a nyulak hypothalamusa — a hypophysisnél jóval gyengébben — maga is lipolytikus aktivitású. Ez a lipolytikus aktivitás azonban endotoxin befecskendezésére nem változik és úgy viselkedik, mint a hátsó lebeny. A másik érdekesség az, hogy a hypophysis és a hypothalamus együttes jelenléte nem fokozza olyan mértékben a zsírszövet lipolitikus aktivitását, mint azt első rátekintésre várnánk. Kontroll nyulaink esetében pl. 3,4 μEq/g/3 órának kellene lenni a két szerv együttes hatásának (ehelyett csak 2,7 μEq/g/3 óra), míg a kontroll hypothalamus és az endotoxinos hypophysis együttes hatása mindössze 4 μEq/g/3 óra a várt 5,3 μEq/g/3 óra helyett. Ez azt jelenti, hogy a hypothalamusnak nemcsak lipolytikus aktivitása van, hanem egy gátló faktort is tartalmaz, amely a hypophysis elülső lebenyének aktivitását csökkenti. Számításaink szerint, amelyet az egymintás t-próbával végeztünk, a várt (számított) és a kapott hatás közti különbség valóban szignifikáns. Egész más a helyzet az endotoxinnal kezelt nyulak hypothalamusával. Ez a normál hypophysist nem gátolja (a számított 3,1 μEq/g/4 óra helyett 3,3 μEq/g/3 óra), és ugyancsak nem fejt ki gátló hatást az endotoxinnal kezelt nyulak hypophysisére sem (a számított 5,0 μEq/g/3 óra helyett, 4,8 μEq/g/3 óra), ami statisztikai számításaink szerint sem szignifikáns. Az endotoxin tehát gátolja a hypothalamus lipotropin-gátló faktorának felszabadulását (V. táblázat).

3.16. Kísérleteink áttekintésekor még egy kérdés maradt megválaszolatlan. Mint ismeretes a hypothalamusból számos mediátor anyag mutatható ki: noradrenalin, dopamin, serotonin, acethylcholin, gamma-aminovajsav. Felmerül a kérdés, melyik az a mediátor, amelyik endotoxin hatásra gátolja a hypothalamus-gátló faktorának felszabadulását?

Kísérleti rendszerünkben a hypophysis, a hypothalamus, valamint a hypophysis és hypothalamus együttes aktivitását vizsgáltuk különböző mediátorok azonos koncentrációjú oldatának jelenlétében. Sem a Serratia marcescens endotoxin, sem a serotonin, sem az acethylcholin, sem a gamma-aminovajsav nem tudták felfüggeszteni a hypothalamus gátló hatását. Az adrenalin és a dopamin gátló hatást már befolyásolták ($P > 10\%$), de kifejezett felfüggesztő hatást csak a noradrenalinnál tapasztaltunk ($P \geqslant 10\%$). 10 μg noradrenalin jelenlétében ugyanis a hypophysis és hypothalamus együttes

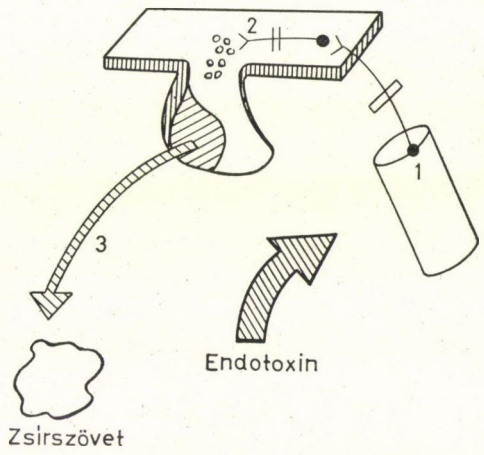
V. táblázat

Kontroll, illetve endotoxinnal előkezelt nyulak hypothalamusának hatása kontroll, illetve endotoxinnal előkezelt nyulak hypophysisének lipolytikus aktivitására in vitro kísérletben

(A szabad-zsírsav értékek μEq/g zsírszövet/3 óra értékben vannak kifejezve)

		Knntroll nyulak hypophysise	Endotoxinnal kezelt nyulak hypophysise
		1,8 ±0,34 n = 7	3,7 ±0,5 n = 10
Kontroll nyulak hypothalamusa	1,6 ±0,11 n = 7	2,7[a] ±0,40 n = 7	4,0[b] ±0,20 n = 7
Endotoxinnal kezelt nyulak hypothalamusa	1,3 ±0,07 n = 7	3,3[c] ±0,40 n = 5	4,8[d] ±0,40 n = 5

[a] a számított értékhez viszonyítva $P < 5\%$.
[b] a számított értékhez viszonyítva $P < 5\%$.
[c] a számított értékhez viszonyítva $P > 5\%$.
[d] a számított értékhez viszonyítva $P > 10\%$.



10. ábra. Az endotoxin feltehetően a nyúltvelői lipolytikus központra hat (1.). Az afferens pályák a hypothalamusba vezetnek és gátolják a hypophysist gátló neurosecretum felszabadulását (2.). A gátlás következtében a hypophysis elülső lebenyéből lipolytikus anyag szabadul fel (3.), amely zsírsav-kiáramlást okoz

aktivitása megfelelt, sőt valamivel többnek is bizonyult a várt (előre számított) hatásnál. Úgy tűnik, az endotoxin jellegzetes hypothalamo-hypophysaer hatását a noradrenalinon keresztül hozza létre (VI. táblázat).

VI. táblázat

A Serratia marcescens endotoxin, valamint különböző mediátorok hatása nyulak hypophysisének és hypothalamusának lipolytikus aktivitása in vitro kísérletben

(A szabad-zsírsav értékek μEq/g zsírszövet/3 óra értékben vannak kifejezve*)

A kísérleti rendszerhez adott aktív anyag	Kísérlet száma	A hypophysis lipolytikus aktivitása	A hypothalamus lipolytikus aktivitása	A hypophysis + hypothalamus lipolytikus aktivitása	Megjegyzés
—	7	1,8 ± 0,34	1,6 ± 0,11	2,7 ± 0,40	$P < 5\%$
10 μg Serratia marcescens e.	6	1,8 ± 0,44	1,8 ± 0,15	2,4 ± 0,44	$P < 5\%$
10 μg adrenalin	5	1,9 ± 0,77	1,5 ± 0,40	2,6 ± 0,26	$P > 10\%$
10 μg noradrenalin	5	1,7 ± 0,42	1,5 ± 0,20	3,8 ± 0,40	$P \gg 10\%$
10 μg DOPAMIN	4	2,1 ± 0,70	1,5 ± 0,18	2,9 ± 0,20	$P > 10\%$
10 μg acethylcholin	6	2,2 ± 0,20	1,6 ± 0,31	2,8 ± 0,26	$P < 5\%$
10 μg serotonin	5	2,4 ± 0,74	1,6 ± 0,17	2,6 ± 0,30	$P < 5\%$
10 μg —aminovajsav	6	2,7 ± 0,80	1,4 ± 0,25	2,4 ± 0,26	$P < 5\%$

* A szignifikancia a várt (számított) értékekhez viszonyul.

4. *Megbeszélés*

Kísérleteinkből az alábbi következtetéseket vonhatjuk le. Az intravénásan befecskendezett endotoxin hatására szabad zsírsav szabadul fel. A jelenséghez az idegrendszer és a hypophysis egyaránt szükséges. Az idegrendszer részei közül véleményünk szerint a köztiagy játssza a legfontosabb szerepet, amely physiológiás körülmények között gátolja a hypophysis lipolytikus aktivitását. Endotoxin hatására a gátló hatás elmarad és a hypophysis fokozott mértékben választja el a lypolytikus hatású humorális faktort.

Vizsgáljuk meg, hogy eredményeink mennyire egyeznek eddigi ismereteinkkel.

Az endotoxinok zsírsavmobilizáló hatása és az idegrendszer közti összefüggés gondolata már néhányszor felbukkant az irodalomban. Erre annál is inkább gondolhattak, mert régebbről ismeretes volt a sympathico-adrenalis rendszer zsírmobilizáló szerepe (*Beznák* és *Hasch* 1937, *Havel* 1939, *Mueller* és *Horowitz* 1962, *Paoletti* 1963, *Rudman* 1963, *Felt* és mtsai 1963, *Nestel* 1964, *Weiss* és *Maickel* 1964, *Kabal* és *Ramey* 1965, *Cernohorsky* és mtsai 1966) egy cervicalis gerincvelőben elhelyezkedő, zsírmobilizációt végző sympathicus központ jelenléte (*Goldfien* és mtsai 1966) és azt is tudták, hogy az endotoxinok i.v. befecskendezése catecholaminokat mobilizál (*Egdahl* 1959). Ezért sorolta joggal *Kováts* (1967) az endotoxin kiváltotta hyperlipidaemiát a jellegzetes sympathico-adrenalis hatások közé. Ezt az álláspontot képviselik *Schmahl* és mtsai (1969) is, akik kimutatták, hogy az α-receptor bénítók erőteljesen, a β-receptor bénítók gyengébben, de ugyancsak gátolják az endotoxinok zsírmobilizáló hatását. Kísérleteinkből azonban kiderült, hogy az eredmények ilyen értelmezése korántsem biztos. Az endotoxinok zsírsavmobilizáló hatása éppen nyulakban a legkifejezettebb, holott nyúl zsírszövet-

ben catecholaminok jelenlétében nem fokozódik a lipolyzis. Az is érthetetlen, hogy a zsírsavmobilizációt az α-receptor bénítók gátolják, míg a β-receptor bénítók hatása gyengébb, vagy egyenesen hatástalanok (*Tuzson* és *Kertai* 1968, *Schmahl* és mtsai 1969). Végül a sympathico-adrenalis rendszer közvetlen hatása ellen szólnak a thoracalis gerincvelőátmetszéses kísérleteink is.

Ezután került sor az endocrin-rendszer szisztematikus vizsgálatára. Irodalmi elődeink között elsőnek kell megemlítenünk Seiftert és munkatársait, akik a mellékvesekéregnek (*Seifter* és mtsai 1953, *Seifter* és *Baeder* 1956), illetve a hypophysis LM (lipidmobilizáló) hormonjainak tulajdonítottak (*Seifter* és *Baeder* 1956) jelentős szerepet. Ez utóbbit egy évvel később elő is állították sertés hypophysis hátsó lebenyéből (*Seifter* és *Baeder* 1957). Saját kísérleteink alapján a hátsó lebenynek nem tulajdonítunk jelentőséget, hiszen mint láttuk, a hátsó lebeny nem vett részt az endotoxin kiváltotta lipolytikus aktivitás fokozódásban. Ugyanígy figyelmen kívül hagyhatjuk az α- és β-MSH-t, mert adenohypophysis preparátumaink a szövettani metszetek tanúsága szerint nem tartalmaznak középső lebenyrészeket. Az elülső lebeny hormonjai közül az FSH, LTH és LH nem rendelkezik adipokinetikus aktivitással. A TSH-nak már van ilyen hatása, de csak tengerimalacban, patkányban, egérben és kutyában, míg nyúlban, hörcsögben és sertésben nem (*Rudman* 1963). A növekedési hormon már nyúlban is hatásos, de késői reakciót okoz és a válasz jelentősen eltér az endotoxin kiváltotta zsírsavszint növekedés természetétől (*Jeanrenaud* 1968). Az ACTH szerepét előző kísérleteinkben már kizártuk (*Sajgóné* és *Kertai* 1970). Számba jöhet viszont a H-frakció (*Hirsch* 1966), a peptid I. (*Astwood* 1961), az L'-frakció (*Birk* és *Li* 1964), a β-lipotropin (*Li* és mtsai 1965, *Lohmar* és *Li* 1965, *Cseh* és mtsai 1968, *Graf* és *Cseh* 1968, *Graf* és mtsai 1971), a γ-lipotropin (*Chretien* és *Li* 1967, *Graf* és mtsai 1969, 1970, 1971) illetve egy ismeretlen humorális faktor. Tekintettel arra, hogy a β és γ lipotropin kivételével a többi faktor léte bizonytalan és azonosításuk is meghaladja technikai lehetőségeinket, nem kísérleteztünk tovább, hanem a hypothalamus-hypophysis relációt kívántuk tisztázni.

Az utóbbi években a világirodalomban több alapvető közlemény látott napvilágot mind a hypophysis lipolytikus anyagainak elkülönítésére, mind a hypophysiotrop hormonok kimutatására, mind a hypothalamus lipolytikus anyagának bizonyítására. Különösen felfigyeltünk arra az észlelésre, hogy *Straub* és mtsai 1969-ben — megerősítve *Kádas* és *Nagy* 1965-ös vizsgálatait — a hypothalamusból lipolytikus aktivitású kivonatot készítettek (*Kádas* és *Nagy* 1965, *Straub* 1969). Velük egyidőben *Redding* és *Schally* marha, sertés, illetve emberi hypothalamusból izolált egy kb. 3—4000 molekulasúlyú polipeptidet, amely zsírsavat mobilizált és nem volt azonos sem az ismert hypophysis eredetű lipolytikus hormonokkal, sem a catecholaminokkal, sem a releasing-faktorokkal (*Schally* és *Redding* 1969). Hasonló vizsgálatokról számolt be *Rudman* 1970-ben, kiegészítve azzal a megfigyeléssel, hogy a corpus

pineale is tartalmaz lipolytikus anyagot. Az ismertetett közlemények fényében gondoltunk arra, hogy a központi idegrendszer valamilyen neurosecretumon (hypophysiotrop-hormonon, vagy mediátor anyagon) keresztül ad ingerületet a hypophysis elülső lebenyéhez.

Mint a fentiekből kiderül, a hypothalamus valóban rendelkezik lipolytikus aktivitással, de ami ennél is fontosabb, a hypophysis felé nem serkentő, hanem gátló anyagot választ el. Gátló hatású anyagot eddig hármat állítottak elő a hypothalamusból. A PIF-et (*Pasteels* 1963), a MIF-et (*Kastin* 1969) és a növekedési hormon elválasztását gátló faktort (*Krulich* és mtsai 1968). A hypophysis elülső lebenyének lipolytikus aktivitását gátló faktort mind ez ideig nem írtak le. Ennek a faktornak a jelentőségére csakis az endotoxin vizsgálatok alkalmával derülhet fény.

Foglaljuk össze az endotoxinoknak szabad zsírsavat mobilizáló hatásának mechanizmusát, mely kísérleteink alapján elég bonyolultnak tűnik.

Feltételezésünk szerint az endotoxinok támadáspontja a Goldfien által leírt és a cervicalis gerincvelőben elhelyezkedő zsírsavmobilizáló központ. Innen futnak az afferens rostok a hypothalamus felé és végkészülékükön noradrenalint (*Wurtman* 1970) szabadítanak fel. A felszabadított noradrenalin azonnal leállítja a hypothalamus gátló faktorának secretióját és így a hypophysis elülső lebenye — felszabadulva a gátló hatás alól — fokozottan választ el egy lipolytikus faktort. A hypothalamus és a hypophysis hátsó lebenyének lipolytikus aktivitása az endotoxin okozta zsírsavmobilizációban nem játszik szerepet.

Mindez természetesen csak elmélet, de a leírt jelenségekre maradéktalan választ ad. Akár beválik a teória, akár nem, az bizonyos marad, hogy az endotoxinok zsírsavmobilizáló hatása bonyolult hatás, amelyben az idegrendszer és a hypophysis egyaránt érdekelt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A Gram-negatív baktériumok endotoxinjai adipokinetikus hatást fejtenek ki. Kísérleteinkben ennek a hatásnak első lépését — a szabad zsírsav felszabadulását — vizsgáltuk és a következőt állapítottuk meg.

1. Az endotoxinok nem fejtenek ki direkt hatást a zsírszövetre, hanem a neuroendokrin rendszer útján.

2. Az endotoxin kiváltotta zsírsavmobilizációban a catecholaminoknak és a glukagonnak nincs, vagy csak alárendelt szerepük van.

3. A nyulak hypophysisének elülső és hátsó lebenye, valamint hypothalamusa egyaránt jelentős lipolytikus aktivitással bír.

4. Endotoxin befecskendezése után a hátsó lebeny és a hypothalamus lipolytikus aktivitása nem változik, míg az elülső lebenyé megnő és a fokozott secretio in vitro is jól észlelhető.

5. A hypothalamusból — a lipolytikus faktoron kívül — egy olyan inhibitor faktor is kimutatható, mely az elülső lebeny lipolytikus aktivitását gátolja. Ez a gátló hatás nem mutatható ki az előzetesen endotoxinnal kezelt állatokban.

6. Nem mutatható ki a gátló hatás noradrenalin jelenlétében sem.

7. Feltételezésünk szerint az endotoxin támadáspontja a központi idegrendszer, melynek afferens rostjai a hypothalamusban noradrenalint szabadítanak fel. A noradrenalin beállítja a hypothalamus gátló faktorának secretióját és így a hypophysis elülső lebenye — felszabadulva a gátló hatás alól — fokozottan választ el egy lipolytikus faktort.

Befejezésül köszönetet mondunk Csépli Évának, Drinóczy Alajosnak, Lővey Mártának, Mayer Irmának és Tuschek Györgyinek a kísérlethez nyújtott értékes segítségükért.

IRODALOM

Astwood, E. B., Barrett, R. J. és *Friesen, H.:* Proc. Natl. Acad. Sci. US. **47,** 1525 (1961).
Banarjee, S. és *Bhaduri, N. J.:* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **101,** 340 (1959).
Biesel, W. R. és *Fiser, R. H.:* Amer. J. Clin. Nutr. **23,** 1069 (1970).
Benkő, S., Varga, L., Csanády, M., Durszt, F., Tiboldi, T. és *Medgyesi, Gy.:* Acta Med. Acad. Sci. Hung. **22,** 87 (1966).
Beznák, A. és *Hasch, Z.:* Magy. Orv. Arch. **38,** 125 (1937).
Birk, Y. és *Li, C. H.:* J. Biol. Chem. **239,** 1048 (1964).
Boivin, A. és *Mesrobeanu, L.:* Compt. Rend. Soc. Biol. Med. **145,** 351 (1951).
Cernohorsky, M., Cepelik, J., Lincová, D. és *Wenke, M.:* J. Pharm. Pharmacol. **18,** 188 (1966).
Chretien, M. és *Li, C. H.:* Canad. J. Biochem. **45,** 1163 (1967).
Cseh, G., Gráf, L. és *Góth, E.:* Fed. Eur. Biochem. Soc. Letters **2,** No. 1 (1968).
Egdahl, R. C.: Clin. Res. **7,** 158 (1959).
Farshtchi, D. és *Lewis, V. J.:* J. Bacteriol. **95,** 1615 (1968).
Felt, V., Vrebersky, V. és *Benes, P.:* Experientia **19,** 315 (1963).
Fiser, R. H., Denniston, J. C. és *Breisel, W. R. :* J. Inf. Diseases **125,** 54 (1972).
Fóris, G. és *Kertai, P.:* Kis. Orvostud. **18,** 1 (1966).
Gallin, J. J., O'Leary, W. M. és *Kaye, D.:* Clin. Res. **17,** 367 (1969).
Gallin, J. J., O'Leary, W. M. és *Kaye, D.:* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **133,** 309 (1970).
Goldfien, A., Gullixson, K. S. és *Gargrove, G.:* J. Lipid Res. **7,** 357 (1966).
Gráf, L. és *Cseh, G.:* Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **3,** 175 (1968).
Gráf, L., Baráth, E., Cseh, G. és *Sajgó, M.:* Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **5,** 305 (1970).
Gráf, L., Baráth, E., Cseh, G. és *Sajgó, M.:* Biochim. Biophys. Acta **229,** 276 (1971a).
Gráf, L., Cseh, G. és *Medzihradszky-Schweiger, H.:* Biochim. Biophys. Acta **175,** 444 (1969).
Gráf, L., Cseh, G. és *Sajgó, M.:* Proc 4^{th} Congr. Hung. Soc. Endocrinol. Metab. Budapest 1969 Akadémiai Kiadó, Budapest p. 185 (1971b).
Havel, R. J. és *Goldfien, A.:* J. Lipid. Res. **1,** 102 (1959).
Hirsch, R. L., Mc Kay, D., Ireland, R. és *Skraly, R. :* Fed. Proc. **21,** 274 (1962).
Hirsch, R. L., Mc Kay, D. G., Travers, R. J. és *Skraly, R. K. :* J. Lipid Res. **5,** 563 (1964).
Hirsch, R. L., Rudman, D. és *Travers, R.:* J. Lipid Res. **7,** 182 (1966).
Hoff, F.: Z. ges. exp. Med. **67,** 615 (1966).
Hutcherson, J. D., Le Quire, V. S. és *Hamilton, R.:* Anatomical Rec. **130,** 317 (1958).
Jeanreneau, B.: Ergebnisse der Physiologie **60,** 57 (1968).
Kabal, J. és *Ramey, E. R.:* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **119,** 708 (1965).
Kádas, L. és *Nagy, D.:* Endocrinologie **48,** 1 (1965).
Kastin, A. J.: Proc. 47^{th} Meeting of the Endocrine Society New York, 98 (1965).
Keresztes, M.: Kis. Orvostud. **17,** 477 (1965).
Kováts, T. Gy.: „Endotoxin susceptibility and endotoxin hypersensitivity", Studia Medica, Szeged (1967).

Kováts, T. Gy., Reök, A., Lázár, Gy. és *Takáts, J.:* Kis. Orvostud. **11,** 615 (1959).
Krulich, L., Dhariwal, A. P. A. és *McCann, S. M.:* Endocrinology **83,** 783 (1968).
Le Quire, V. S., Hutscherson, J. D., Hamilton, R. L. és *Gray, M. E.:* J. Exptl. Med. **110,** 293 (1959).
Li, C. H., Barnafi, L., Chretien, M. és *Chung, D.:* Nature **208,** 1093 (1965).
Lohmar, P. és *Li, C. H.:* Biochim. Biophys. Acta **147,** 381 (1967).
Mosinger, F.: J. Lipid Res. **6,** 157 (1965).
Mueller, P. S. és *Horowitz, D.:* J. Lipid Res. **3,** 251 (1962).
Nestel, P. J.: Clin. Invest. **43,** 77 (1964).
Nishishita, S.: Japan J. Exptl. Med. **19,** 97 (1941).
Paoletti, R.: in Proc. I. Int. Pharmacol. Meeting, Stockholm 1961. edit. E. C. Homing New York **2,** 29 (1963).
Pasteels, H. L.: Compt. Rend. Acad. Sci. **253,** 3074 (1961).
Redding, T. W. és *Schally, A. V.:* Proc. 3nd Intern. Congr. Endocrinol. Mexico D. F., Excerpta Med. Congr. Ser. **157,** 95 (No. 204) (1968).
Reök, A., Lázár, Gy. és *Kováts, T. Gy.:* Kis. Orvostud. **12,** 225 (1960).
Rudman, D.: J. Lipid Res. **4,** 119 (1963).
Rudman, D. és *Di Girolamo, M.:* Adv. in Lipid Res. **5,** 35 (1967).
Rudman, D., De Rio, A. E., Garcia, L. A., Barnett, J., Bixler, Th. és *Hollins, B.:* Endocrinology, **87,** 27 (1970).
Sajgó, C. és *Kertai, P.:* in „Polypeptide Hormones" edit. Fövény, J., Góth, E., Akadémiai Kiadó, Budapest p. 219 (1970).
Schmahl, F. W., Ohlemutz, A. és *Huth, K.:* Verh. Detch. Ges. Inn. Med. **75,** 900 (1969).
Schrade, W.: Z. ges. exp. Med. **110,** 518 (1942).
Seifter, J., Baeder, D. H., Beckfield, W. J., Schrama, G. P. és *Ehrich, W. F.:* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **83,** 468 (1953).
Seifter, J. és *Baeder, D. H.:* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **95,** 318 (1956).
Straub, K., Voigt, K. H., Faulhaber, J. P. és *Pfeiffer, E. F.:* Horm. Metab. Res. **1,** 197 (1969).
Tuzson, J. és *Kertai, P.:* J. Pharmacol. **20,** 226 (1968).
Vaugham, M., Pierce, N. F., Greenough III. W. B.: Nature **226,** 658 (1970).
Weiss, B. és *Maickel, R. P.:* Pharmacologist **6,** 172 (1964).
Wurtmann, R. J.: in „Hypophysiotropic Hormones of the Hypothalamus: Assay and Chemistry" edit. Meites, J., The Williams Wilkins Co. Baltimore (1970).