

SZENTÁGOTHAI JÁNOS PROFESSZOR PÉCSI KUTATÓCSOPORTJÁNAK ÉS PÉCSI TANÍTVÁNYAINAK NEUROENDOKRIN-KUTATÁSAI

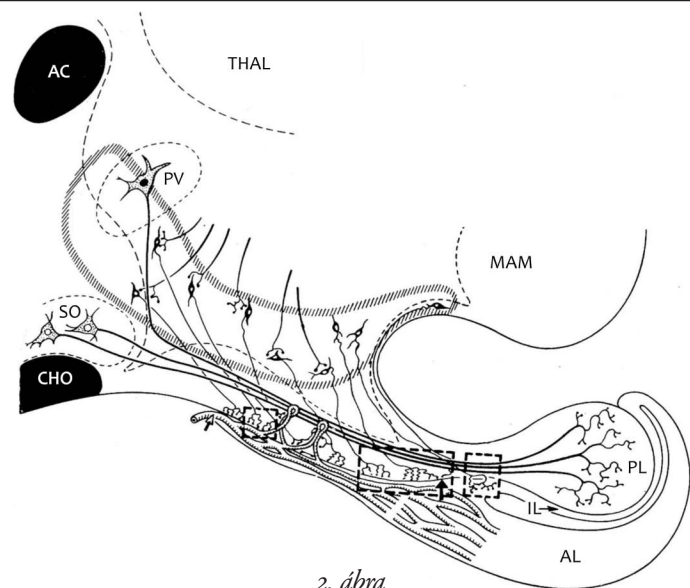
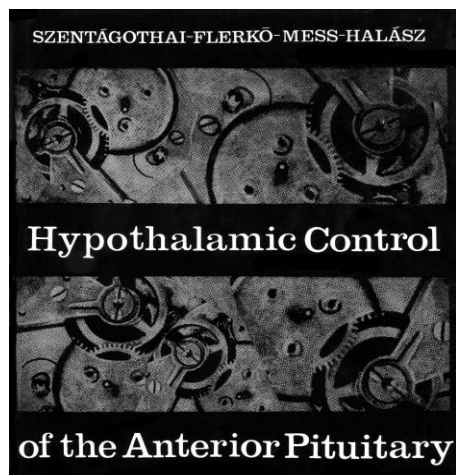
Halász Béla

az MTA rendes tagja, professor emeritus,
Semmelweis Egyetem Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet
halasz.bela@med.semmelweis-univ.hu

Szentágothai János professzor a Pécsi Orvostudományi Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetének igazgatójaként (1946–1963) egy rendkívül aktív, produktív, nemzetközileg jól ismert és elismert neuroendokrin kutatócsoportot szervezett, mely nagyon jelentősen járult hozzá a neuroendokrinológiának mint önálló diszciplínának a kifejlődéséhez. Szentágothai kezdeményezésére ő és három tanítványa, Flerkó Béla, Mess Béla és Halász Béla írt egy angol nyelvű mo-

nográfiát (*Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary*), melynek első kiadása 1962-ben jelent meg az Akadémiai Kiadó gondozásában, hét évvel Geoffrey W. Harris (London) első monográfiájának megjelenése után, amely az agyfűggelékmirigy idegi szabályozásával foglalkozó első összefoglaló munka volt. Szentágothai és szerzőtársai monográfiája nagyon sok, a kutatócsoport által tett eredeti megfigyelést tartalmaz (1. ábra), melyek zöme nemzetközi szaklapokban jelent meg. A monográfia igen jelentős nemzetközi érdeklődést váltott ki, és nemzetközi szintű elismeréssel járt.

A neuroendokrin rendszer a belső elválasztású (endokrin) mirigyek (agyfűggelékmirigy, pajzsmirigy, mellékvese, ivarmirigyek) és az idegrendszer bonyolult, kétirányú kapcsolatát és kölcsönhatásait jelenti. Az idegrendszeri struktúrák közül a köztiagy agyalapi része, a hipotalamusz az egész neuroendokrin rendszer kulcsfontosságú régiója, mely egyebek között termeli azokat a peptideket, melyek az agyfűggelékmirigy mellső lebenyében termelődő hormonok elválasztásait alapvetően befolyásolják.



2. ábra

Anatómiai megfigyelések

A monográfiában Szentágothai a hipotalamusz szerkezetéről részletes leírást adott, és elsőként vetette fel, hogy a hipotalamuszt a mediális bazális hipotalamuszban elhelyezkedő ún. tubero-infundibuláris pálya köti össze az agyfűggelékmirigy mellső lebenyének portális érrendszerével (2. ábra). Ezt a feltételezést Halász Béla és munkatársai megfigyelései messzemenően alátámasztották.

Hipofízis mellső lebeny szövetet patkány hipotalamuszba implantálva elsőként ők demonstrálták, hogy az előbbiekkal összhangban, a mediális hipotalamusz képes a transzplantált szövet normális szerkezetét és működését fenntartani. Ezt a területet hipofiziotróf areának nevezték el. Az area a sagittális síkban egy megközelítőleg félhold alakú területnek felelt meg, mely a látóideg-keresztződés növényében kezdődött, és a preamilláris növényben végződött. Elöl az agyalaptól a paraventriculáris sejtcsoportig, hátul csak közvetlenül a hipofízisnél eredése feletti területre terjedt

ki (3. ábra). Réthelyi Miklós professzor és munkatársai kimutatták, hogy az eminentia mediana és a hipofízisnél felületes zónájában, ahol a feltevések szerint a hipofiziotróf anyagok szabaddá válnak, döntően a hipofiziotróf area neuronjai végződnek. Az említett megfigyelések arra utaltak, hogy a hipofízis mellső lebenyére ható hormont felszabadító és gátló hipotalamikus peptidek a hipofiziotróf areában termelődnek. Ezzel kapcsolatosan azonban felmerült a kérdés: vajon a hipofiziotróf area csupán a közös végső pálya-e, amely megfelelő jelekké konvertálja és továbbítja más hipotalamikus és extrahipotalamikus struktúrák befolyását az agyfűggelékmirigyhez, avagy ez az area a hipofízis mellső lebenyére önmaga is szabályozó befolyást gyakorol?

A kérdés vizsgálatára Halász Béla és munkatársai az agycélzó készülékre erősíthető bajonett alakú kis kést szerkesztettek, melynek alkalmazásával a hipofiziotróf areát körüljárva izolálni tudták a környezetétől, érintetlenül hagyva az area kapcsolatát az agyfűggelékmirigyvel (4. ábra). Az eljárás lehetőséget adott

a hipofiziotróf area idegi kapcsolatai egy részének megszakítására is.

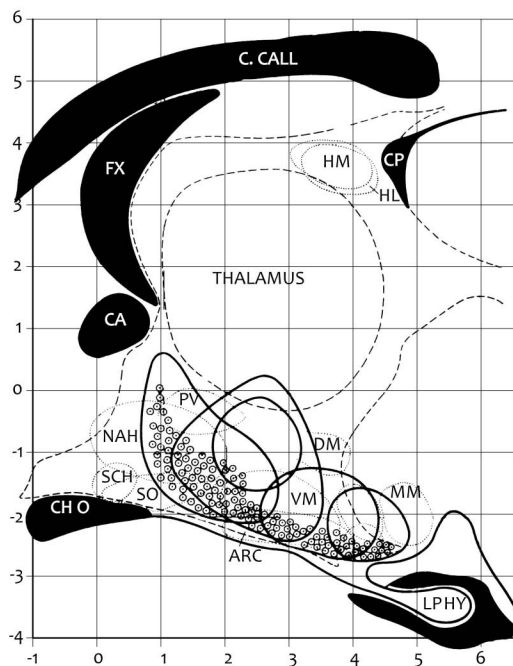
Az eljárás alkalmazásával Halász Béla és munkatársai számos megfigyelést tettek. A vizsgálatok jelentős részében neves külföldi laboratóriumok kutatói is részt vettek.

A hipofiziotróf area idegi összeköttetések felfüggesztése után az agyfűggelékmirigy mellső lebenyének szöveti szerkezete nem változott; a herék súlya és szöveti szerkezete megtartott volt; a petefészkek nem sorvadtak el, azonban bennük csak tüszők fordultak elő, esetleg régi sárgatestek; nemlaktáló állatban a hipofízis prolaktintartalma és az emlő szöveti szerkezete nem változott; a hipofízis ACTH-tartalma és a perifériás vér kortikoszteronszintje nem csökkent, sőt emelkedett; a TSH-szekréció alapvetően nem károsodott; fiatal patkányok szinte zavartalanul növekedtek, bár hipofízisükben kevesebb növekedési

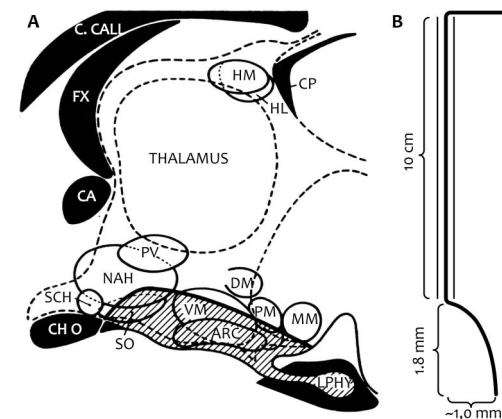
hormon volt; féloldali mellékveseirtást követően a másik mellékvese az ACTH-szekréció fokozódásának jeleként kompenzatorikusan hipertrofizált; tiouracil hatására fokozódott a TSH-elválasztás, kifejlődött a golyva, bár nem érte el azt a fokot, mint a kontrollban; ha mindkét gonadot eltávolították, létrejöttek a hipofízisben a kasztrációs elváltozások (megjelentek a vakuolizált bazofil sejtek, emelkedett az LH-tartalom).

E vizsgálatok eredményei szerint a hipofiziotróf area idegi afferensek nélkül képes az agyfűggelékmirigy mellső lebenyére ható anyagokat termelni és leadni.

A hipofiziotróf area azonban a hipofízis mellső lebeny normális működését önmagában nem tudta biztosítani. Ezt mutatta az, hogy az areaizolt állatok nem ovuláltak; és abban az esetben is csak minimális mennyiségű tej elválasztására voltak képesek, ha oxito-



3. ábra



4. ábra

cinnal kezelték őket; az ACTH elválasztásában nem volt meg az intakt patkányra jellemző napi ritmus, a hipofízis ACTH és a vér kortikoszteron-tartalma délelőtt és délután egyaránt magas volt.

A kutatócsoport kimutatta, hogy patkányban az ovulációt kiváltó idegi folyamat a hipofiziotróf areán kívül eső preoptikus areából indul ki. Feltehetően itt gerjesztődik az az idegi impulzus, amely a hipofiziotróf areából luteinizáló *hormon releasing* faktort mobilizál, melynek hatására a hipofízisből az ovulációhoz szükséges mennyiségű LH szabadul fel.

Megfigyelték, hogy az ACTH-szekréció napi ritmusáért felelős afferens rostok a hipofiziotróf areát előlről érik el.

Észleléseikre támaszkodva feltételezték, hogy a hipofízis mellső lebeny idegi szabályozásának két szintje van.

Az első szintet a hipotalamusz mediális bazális területe, a hipofiziotróf area képviseli. Feltehetően ez termeli a hipofízis mellső lebeny számára nélkülözhetetlen *troph hormon releasing* és *inhibiting* faktorokat, s felelős a *troph hormonok* alapszekréciójának fenntartásáért, valamint a hipofízis néhány egyszerű

reakciójáért (kasztrációs válasz féloldali mellékveseirtásra, vagy bizonyos stresszre bekövetkező ACTH, illetve tiouracil hatására létrejövő TSH-szekréció-fokozódás).

A második szinthez a csoport a hipofiziotróf areán kívül eső szabályozó struktúrákat (egyéb hipotalamikusan területek, limbikus rendszer, középagy stb.) sorolta. Elképzelése szerint e szint a felelős a mellső lebeny ritmikus funkcióinak (ovuláció, az ACTH-elválasztás napi ritmusa) fenntartásáért, és szabályozza a mirigy reakcióinak nagy részét. Itt történik a külső környezetre és a szervezet belső viszonyaira vonatkozó mindazon információk integrálása (kivéve az első szint által feldolgozott információ), amelyek a hipofízis működését befolyásolják. Feltételezték, hogy a második szint a releasing és inhibiting faktorok termelésének és leadásának modulálásával hat a mellső lebenyre, vagyis az első szinten keresztül fejt ki hatását.

A nemi működések idegi és hormonális szabályozásával kapcsolatos eredmények

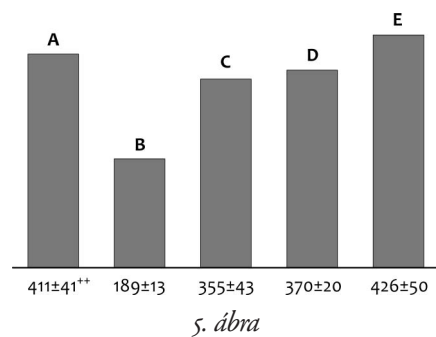
Szentágothai és Flerkó professzorok munkatársaikkal a kísérleti adatok alapján nemzetközi viszonylatban elsőként vetették fel, hogy

a hipotalamusz elülső régiójában a látóideg-kereszteződés és a paraventrális idegsejtcsoport között ösztrogénérzékeny idegsejtek vannak. A feltevés alapját az a megfigyelésük képezte, hogy petefészekszövet ebbe a hipotalamikusan régióba implantálva csökkentette a méh súlyát. Más szövet ugyanezen régióba implantálva, illetve petefészekszövet más hipotalamuszterületbe transzplantálva hasonló effektust nem eredményezett (5. ábra). Megjegyzendő, hogy e kutatócsoport transzplantált elsőként petefészekszövetet az agyba. Előbbiekén túl e kutatócsoport azt is kimutatta, hogy nemcsak ösztrogénérzékeny, hanem androgénérzékeny idegsejtek is vannak az elülső hipotalamuszban, és a szexuálszteroidok gonadotróf hormon elválasztásra való visszahatásában ezen ösztrogén-, illetve androgénérzékeny idegsejteknek szerepük van. Flerkó professzorék közölték azt is, hogy az elülső hipotalamikusan area roncsolása konstans ösztruszt és polifollikuláris petefészek kifejlődését okozza. Elsőként mutatták ki, hogy patkányban a perinatális androgén hatás jelentősen csökkenti az ösztrogénérzékeny idegsejtek ösztrogénkötő képességét, és ennek jelentősége az ún. *androgén-sterilizáció* patomechanizmusában van, nevezetesen annak a jelenségnek a hátterében, hogy egyetlen, a születést követő néhány napon belül adott androgéninjekció teljes élettartamra ovulációra képtelenné teszi a nőstény patkányt. Elsőként lokalizáltak a hipotalamuszban a tüszőérett hormonsejtekre szabályozó idegi mechanizmust. Flerkó professzor munkacsoportja a továbbiakban a luteinizáló hormon-releasing hormon és más hipofiziotróf hormon-termelő idegsejtek és a belőlük kiinduló agypályák immunhisztológiai módszerrel történő lokalizálásával foglalkozott, és tett nemzetközi viszonylatban is fontos megállapításokat.

A mellévesekéreg és a pajzsmirigy hormonális és idegi szabályozásával kapcsolatos eredmények

Szentágothai kutatócsoportja a világon elsőként mutatta ki, hogy a glukokortikoidok hipotalamusz-hipofízis mellső lebenyre való *feedback* hatásainak közvetítésében a hipotalamusznak szerepe van. Mess Béla professzor kimutatta, hogy a pajzsmirigy által termelt tiroxin közvetlenül hat az agyfűggelékmirigy TSH-elválasztására.

Mess és munkatársai behatóan vizsgálták a pajzsmirigy működését hipotalamusz-sérítéssel előidézett elhízott (6. ábra) és lesóványodott állatban. Elsők között tanulmányozták továbbá a hipotalamusz-TSH-pajzsmirigy reláció fejlődési vonatkozásait. Ezzel kapcsolatosan több értékes megfigyelésről számoltak be: A TSH nem esszenciális a pajzsmirigy embrionális fejlődéséhez; a TSH gátolja az embrionális DNS szintézisét; a TSH stimulálja a pajzsmirigysejtek durva endoplazmatikus retikulumának fejlődését és differenciálódását, aminek a fejlődése kapcsolatban van a pajzsmirigy jódakumulációjával; TSH jelenlétében a pajzsmirigy az aminosavakat hormonjaiba építi be, TSH nélkül a pajzsmirigy epithelialis sejtei citoplazmájának fehérjéibe. Az embrionális hipofízis mellső lebeny szövete

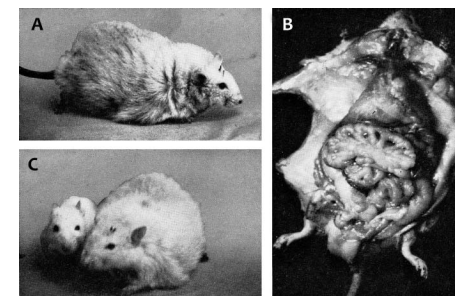


hipotalamikusan kapcsolat nélkül képes TSH-t termelni és leadni olyan mennyiségben, ami szükséges a pajzsmirigyműködés beindulásához. A hipotalamikusan kapcsolat a portális keringés kialakulását követően szükséges.

Mess professzor több éven át végzett vizsgálatok alapján felvetette, hogy az epitalamikusan tájék a TRF-et termelő neuronok működésének egyik modulátora. Ő ugyanis azt észlelte, hogy a habenula magvak és környékük roncsolása esetén a vér TSH-szintje emelkedik, a pajzsmirigy szöveti szerkezete enyhén aktivitásfokozódás jeleit mutatja, és kis adag propiltiouracil golyvakeltő hatása részlegesen blokkolt. Más vizsgálókkal egyetemben megállapította továbbá, hogy a habenularoncsolt állat pajzsmirigye az intakt állaténál fokozottabban reagál hideg hatásra. A habenula tájék TSH-szekréció szabályozásban játszott esetleges szerepére utalnak mások észleletei is, akik azt tapasztalták, hogy a terület ingerlésekor a pajzsmirigy J³¹-akkumulációja változik.

Belső feedback felvetése

Szentágothai és Halász megfigyelte, hogy a hipotalamusz mediális bazális területébe beültetett agyfűggelékmirigy mellső lebeny szövet csökkenti a mellévesekéreg középső zónájában lévő sejtek aktivitását, ami arra utal, hogy az ilyen lokalizációjú hipofízis implantátum által termelt ACTH csökkenti az állat saját hipofízisének ACTH-elválasztását. Ezen megfigyelés alapján elsőként vetették fel az ún. *belső feedback* létezését, vagyis hogy a hipofízis mellső lebenyének hormonja visszahat az őt stimuláló hipotalamikusan troph hormon-releasing faktorra, az ACTH esetében a CRF-termelésre és -leadásra (7. ábra). A feltevést az intézetben végzett, a hipofízis portális keringésével kapcsolatosan Török Béla professzor által tett megfigyelés is alátámasztotta.

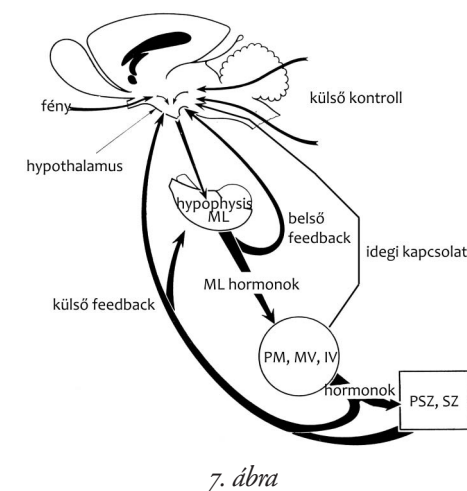


6. ábra

Török ugyanis leírta, hogy a hipofízis portális érrendszer kapilláris hurkainak a hipotalamuszhoz közeli részében a vér felfelé, a hipotalamusz felé áramlik, s ezzel adva van annak a lehetősége, hogy a hipofízis mellső lebenyében termelődő hormon (például ACTH) közvetlenül bejusson a hipotalamuszba, és ott hasson az őt stimuláló releasing factor (az ACTH esetében a corticotropin releasing factor) termelésére.

Idegi kapcsolat a mellévesekéreg és a köztiagy, valamint az ivarmirigyek és a köztiagy között

Szentágothai János és Halász Béla elsőként közölt olyan megfigyelést, amely arra utalt,



hogyan a mellékvesekéreg és a köztiagy egyik sejtcsoportja között idegi kapcsolat van. Ezzel kapcsolatos észlelést az, hogy az egyik oldali mellékvese eltávolítását követően a műtött oldalon a hipotalamusz nukleusz ventromediálisában az idegsejtek magja kisebb lett, míg az ellentétes oldalon megduzzadt. Féloldali beavatkozásra fellépő ellentétes irányú változás pedig csak idegi úton jöhet létre. Ezt követően Halász Béla munkatársa, Gerendai Ida professzorasszony behatóan foglalkozott az ivarszervek és a hipotalamusz közötti idegi kapcsolat kérdéskörével. Elsőként közölte, hogy féloldali gonadektomia után a jelzett leucin fehérjébe való beépülésének mértéke a hipotalamusz egyik kétoldali sejtcsoportjának tagjai között szignifikánsan eltér (Gerendai – Halász, 1976). Gerendai Ida eljárást dolgozott ki a petefészek lokális farmakológiai denervációjára. Megfigyelései szerint az egyik petefészek denervációja esetén a másik oldali petefészek eltávolítását követő jól ismert kompenzatorikus hipertrófia nem fejlődik ki.

A perifériás endokrin mirigyek és a hipotalamusz közötti idegi kapcsolat morfológiai

igazolása csak a közelmúltban történt meg Gerendai Ida és munkatársai részéről (Gerendai et al., 1998). Az ivarmirigyek központi idegrendszeri kapcsolatának felderítése céljából neurotrop vírust fecskendeztek a petefészekbe, és néhány nap elteltével az agyat és a gerincvelőt feldolgozva, keresték bennük a vírusfertőzött idegsejteket. Ilyeneket kimutattak mind a gerincvelő, mind az agy különböző részeinek (nyúltvelő, híd, középagy, hipotalamusz) körülírt területeiben, idegsejtcsoportjaiban, ami jelzi a jelölődés szelektív voltát. Hasonló megfigyelést tettek vírusnak a herébe történt beadását követően. Olyan régiók sejtei jelölődtek, melyek mai ismereteink szerint fontos szerepet játszanak a vegetatív működések szabályozásában. A csoport ezen megfigyeléseivel elsőként mutatta ki, hogy az agy és az ivarmirigyek között idegi kapcsolat van (7. ábra), s feltérképezték a kapcsolat szempontjából szóba jövő agyi régiókat.

Kulcsszavak: *neuroendokrin rendszer, hipofiziotrófarea, hipotalamusz, hormonális szabályozás, idegi szabályozás, belső feedback*

Brain and Spinal Cord from the Ovary Using Viral Transneuronal Tracing Technique. *Neuroendocrinology*. **68**, 244–256.

Szentágothai János – Flerkó B. – Mess B. – Halász B. (1972): *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary. An Experimental-morphological Study*. Akadémiai, Budapest, 3rd Edition Reprinted 1972.

IRODALOM

Gerendai Ida – Halász Béla (1976): Hemigonadectomy Induced Unilateral Changes in the Protein-synthesizing Activity of the Rat Hypothalamic Arcuate Nucleus. *Neuroendocrinology*. **21**, 331–337.

Gerendai Ida – Tóth E. I. – Boldogkői Zs. – Medveczky I. – Halász B. (1998): Neuronal Labeling in the Rat

SZENTÁGOTHAI JÁNOS ÉS A KISAGYKUTATÁS

Hámori József

az MTA rendes tagja,
Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövetani és Fejlődéstan Intézet
hamori.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

Az UNESCO minden évben egy kiemelkedő tudóst nevez meg az „év emberének”. 2012-ben tudományos teljesítménye elismeréseként a száz éve született Szentágothai János lett az „év embere”. A kiváló anatómus tudományos munkássága, az idegrendszer funkcionális szerkezetének kutatása során igen kiterjedt témakörben ért el világviszonylatban is kiemelkedő eredményeket. Szentágothai az idegrendszeri szerkezetekben mindig a szerkezetben rejlő működést, s megfordítva, az idegi működések alapjául szolgáló struktúrát kutatta. Érdeklődése széles körű volt: az agykéreg, a látórendszer, az agytörzs, a gerincvelő és a kisagy funkcionális szerkezetének kutatása során ért el máig érvényes eredményeket. Szentágothai és munkatársai a kisagy neurális szerkezetének elemzése során elért eredményei jelentős mértékben járultak hozzá ezen agyrész működésének tisztázásához.

Kisagy

A cerebellum vagy „kisagy” neve ellenére igen fontos régiója az agynak. Érdekes megemlíteni, hogy ez a viszonylag kis méretű, kis volumenű (1. ábra) agyi régió az összes idegsejtek mintegy felét, kb. százmilliárd idegsejtet tartalmaz. Ez is arra utal, hogy „kicsinysége”

ellenére sok fontos funkciót lát el. Ezek közül már régen ismert a motoros funkciók koordinációjában játszott szerepe. Ma már tudjuk, hogy a kisagy a motoros koordináción kívül számos más tevékenységben is részt vesz, például a motoros tanulási folyamatban, sőt a kognitív, a beszéddel, tudati jelenségekkel kapcsolatos működésekben is. Az emberi kisagy, jóllehet nem életfontosságú, mégis *sine qua non* minden emberi tevékenység számára a már említett motoros működésektől kezdve a beszéd, egyes tudati tulajdonságokon keresztül egészen az intellektuális képességekig (Eccles et al., 1967).

A cerebellum törzsfelődésileg az agy egyik legősibb, morfológiailag pedig talán a legjellegzetesebb állománya (Hámori, 2012). A kisagykéreg szerkezete ugyanis a halaktól az emberig, azaz az elmúlt 450 millió év során alig változott. A kisagy makroszkópos anatómiája a törzsfelődés során ugyan jelentősen módosult, de ez is inkább mennyiségi, mint minőségi változás volt: a fejlődés során történt térfogat-növekedés ugyanis a kéreg szaporulatát a kisagyi magvak [a kisagynak a kéreg mellett a másik, fontos állománya (1. ábra)] hasonló fejlődése kísérte. Így az arány e két fő komponens, a kéreg és a kéreg alatti kisagy