

Népirtó nátriumhiány és káliumtúladagolás

(Megbízás nélküli ügyvitel keretében közérdekű kárelhárítás, lásd Ptk.)

NOBEL-DÍJAS MELLÉKVESEKÉREG KUTATÓK ÉLETTANI KÍSÉRLETEI IS BIZONYÍTJÁK, HOGY A HAMIS ELMÉLETEKRE ÉS AZOKAT „IGAZOLÓ” HAMIS STATISZTIKÁKRA ALAPOZÓ „STOP SÓ NEMZETI CSÓCSÖKKENTÉSI PROGRAMMAL” TUDATOSAN SOKSZOROZZÁK A RÁK- ÉS EGYÉB ÉLETRÖVIDÍTŐ BETEGSÉGEK GYAKORISÁGÁT.

A MEDICINA Orvosi Könyvkiadó (Budapest, 1976) „Technika a biológiában 8” c. kiadványában, „A biológia aktuális problémái” főcím alatt található „**A mellékvesekéreg biológiája**” c. fejezet. Aki írta, az akadémiai díjjal jutalmazott Dr. Szabó Dezső azokat az új mérési eredményeket ismerteti, amelyek alapján **Kendall, Reichstein és Hench 1950-ben Nobel-díjban részesültek** „a mellékvesekéreg-hormonok és szerkezetük és biológiai hatásuk” felfedezéséért. Az összefoglalás jellegű leírás emellett további **61 tudományos publikáció** mérési eredményeire is hivatkozik (zárójelben jelzem, hogy a könyvből idézett megállapítások a könyv mely oldalain találhatóak).

EZEK A NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK EGYBEHANGZÓAN BIZONYÍTJÁK AZT, HOGY A NÁTRIUMHIÁNYOS ÉS KÁLIUMDÚS DIÉTÁN TARTOTT EMBEREK ÉS PATKÁNYOK MELLÉKVESEKÉREG HORMONTERMELÉSÉVEL KAPCSOLATBAN A TUDOMÁNYOS KUTATÓK VISZONYLAG ÁTFOGÓ ÚJ VIZSGÁLATI EREDMÉNYEKKEL RENDELKEZNEK (134), AMELYEK SZERINT A NÁTRIUMHIÁNYOS VAGY KÁLIUMDÚS DIÉTÁN TARTOTT ÁLLATOKBAN (PATKÁNYOKBAN) ÉS EMBEREKBN IS MELLÉKVESEKÉREG-ELFAJULÁS KÖVETKEZIK BE, MIKÖZBEN A SZERVEZET ELEKTROLIT- HÁZTARTÁSÁNAK EGYRE SÚLYOSABB ZAVARAI TAPASZTALHATÓK. (168)

A későbbi, hosszabb távon is egészségkárosító, életrövidítő, ivartalanító stb. hatások, például konkrétan a következők:

- 1./ A mellékvese abnormálisan megnagyobbodik. (140)
- 2./ A szervezetben elégtelen a szőlőcukor-képződés, mely miatt elégtelen zsír- és cukorfelhasználás alakul ki. (167)
- 3./ **A különböző stresszhatások kivédésére a szervezet képtelenné válik. (167)**
- 4./ Csökken a nátrium kiválasztása, a káliumé fokozódik (167) elsősorban a vesesejteknel, de a verejtéksejteknel és az emésztőrendszer mirigysejtjeinél is (167-168). Ha ez hosszabb ideig tart, törvényszerűen az alábbi betegségek kialakulásához vezet:
- 5./ Idővel nátrium-hiány jön létre. (168)
- 6./ A nátriumhiány a szövetekben ozmózis-zavarhoz vezet, többlet-víz vándorol a sejtekbe. (168)
- 7./ Csökken a keringő vérmennyiség, a vér besűrűsödik, csökken a viszkozitása. (168)
- 8./ Romlik a keringés. (168)
- 9./ A vese vérellátásának a zavara miatt csökken a szűrési (méregtelenítési) teljesítménye. (168)
- 10./ Idővel elégtelenné válik a veseműködés. (168)
- 11./ A bőr és a nyálkahártyák kóros elváltozásai. (168)
- 12./ Mellékvesekéreg-károsodás. (168)
- 13./ Mellékvese daganatok, sejtburjánzások, esetenként rosszindulatúak is. (169)
- 14./ Halálos Addison-kór tünetei alakulnak ki. (168)

A hiányos nátrium pótlás és vagy kálium túladagolás miatti egészségromlás leggyakoribb tünetei:

15./ Magas vérnyomás. (169)

- 16./ Szívelváltozások. (169)

17./ Veseelváltozások. (169)

18./ Izomgyengesség. (169)

19./ Fokozott nátriumvisszatartás és fokozott káliumürítés. (169)

20./ A vér besűrűsödése miatti veseműködés romlás fokozza a renintermelést, renintermelő vesedaganatok jönnek létre. (169)

A nátriumhiányos és/vagy káliumdús táplálkozás nemi szervek fejlődési torzulásait, a nemi jelleg eltorzulást („pszeudohermafroditizmust”) is okoz, emiatt lett, lesz egyre több a homoszekszuális :

21./ Leánymagzatok nemi szerveinek a fejlődési zavarait, pl. szeméremajkak összenövését, klitorisz-megnagyobbodást. (169-170)

22./ Lánygyermeknél klitorisz-megnagyobbodást, idő előtti mentstruációt. (170)

23./ Felnőtt nőknél: klitorisz-megnagyobbodás, test- és arcszőrösödés, kopaszodás, érdes hang, a menstruáció elmaradása, terméketlenség, az emlők sorvadása. (170)

24./ Fiatal fiúknál korábbi pénisz-megnagyobbodást, korábbi erőteljes izomzat kifejlődést, a testnövekedés gyorsulását, a hónalj- és a szeméremszőrzet idő előtti megjelenését, korai szakáll- növekedést, hangmélyülést, hajritkulást okoz. (170)

25./ Pszeudohermafroditizmus tünetként fiúgyermeknél és férfiaknál emlő-megnagyobbodást okoz. (170)

26./ **Rosszindulatú daganatok (pl. emlőrák, prosztatatarák) növekedését serkenti. (170)**

AZ ORSZÁGOS RENDŐRFŐKAPITÁNYSÁG PANASZIRODA FELÉ TETT ÚJ FELJELENTÉS INDOKOLÁSA:

AZ ÜGGYEL FOGLALKOZÓ ÜGYÉSZEK ÉS (HAMIS) SZAKÉRTŐIK KÖZEL 20 ÉVE FOLYAMATOSAN „NEM BŰNCSELEKMÉNYNEK” MINŐSÍTIK EZT, A KONYHASÓHIÁNNYAL ÉS KÁLISÓVAL NÉPIRTÁST. A SÓKITERMELŐ CÉGEK ÉS AZ ÉLELMISZER BOLTOK TÖBBSÉGE, S AZ EZEKET „ELLENŐRZŐ” HAZAI HATÓSÁGOK SEM HAJLANDÓK ELÁRULNI A KÁLISÓVAL KEVERT SZABVÁNYSÉRTŐ ÉTKEZÉSI „SÓK” ÉS AZOKKAL KÉSZÍTETT ÉLELMISZEREK KONYHASÓ- ÉS KÁLIUMTARTALMÁT. EKÖZBEN AZ INTERNETEN IS ÉS EGYÉB PUBLIKÁÉCIÓKAL IS BÜNTETLENÜL RÁGALMAZZÁK AZ FENTI BŰNCSELEKMÉNYEK KIDERÍTŐIT, BIZONYÍTÓIT. SOKSZOR AZT IS TAGADJÁK, HOGY KÁLIUM- TARTALMÚ ÉTKEZÉSI SÓK IS FORGALOMBAN VANNAK! ILYENEK PL. A BONSALT ÉS A (BIOKÓSER!) BONOSAL, MINDKETTŐ SZINTE

TELJESEN KÁLISÓ. „KONYHASÓPÓTLÓ GYÓGYTÁPSZERKÉNT” A GYÓGYSZERTÁRAK KORÁBBAN KB 99%-OS KÁLISÓTARTALOMMAL REDI-SÓ-t ÁRUSÍTOTTAK. A LEGÚJABB NÉPIRTÓ TALÁLTMÁNY A VIVEGA, EZ 40% KÁLISÓT TARTALMAZ. AZ BENNE A TALÁLTMÁNY, HOGY A MÉRGEZŐ KÁLISÓ ROSSZ ÍZÉT FŰSZEREKKEL FEDIK EL. DE 20-50% KÁLISÓ VAN SZÁMOS EGYÉB HAZAI SZABVÁNYSÉRTŐ ÉTKEZÉSI SÓBAN IS. TÖBB OLYAN „SÓT” IS TALÁLTUNK, AMELYNÉL RÁTÖLTÖTTÉK A MÉRGEZŐ KÁLISÓT A KONYHASÓRA, ÉS A KÉTFÉLE „SÓT” ÖSSZE SEM KEVERTÉK!

*A fenti módszerrel előidézett betegségeket mindenféle más okokra vezetik vissza, miközben ezt a két fő okot, a nátriumhiány okozást és káliummérgezés okozást elhallgatják, vagy ellenkező hatásúnak tüntetik fel. Miniszteri, államtitkári szintről „elavultnak” hazudják az élettani optimum szerinti (fiziológiás mértékű) sópótlást, a vér-elektrolit nátrium : kálium : víz arányának megfelelő étkezést. Pedig a fiziológiás sópótlás helyességét a tengervíz, a magzatvíz és a vérérum és a fiziológiás infúziós Ringer- oldat ezekkel azonos, optimális nátrium és kálium dózisarányai is igazolják. **ISMERT ORVOSI TANKÖNYVEK SZERINT EKG TORZULÁS IS MUTATJA, HOGY EGÉSZSÉGES FELNŐTTNEK IS RONTJA A SZÍVMŰKÖDÉSÉT NAPI 3-4 GRAMMNÁL TÖBB KÁLIUM SZÁJON ÁT BEJUTTATÁSA, SÓT, 1 ÓRÁN BELÜL, PL. ITALLAL A VÉRBE JUTTATVA, MÁR 1-2 GRAMM KÁLIUM IS VESZÉLYESEN MÉRGEZHET!***

Verőce, 2014. június 06.

Tejfalussy András dipl. mérnök, méréstani szakértő (1-420415-0215)

AGROANALÍZIS TUDOMÁNYOS TÁRSASÁG gmk va., TUDOMÁNYOS RENDŐRSÉG PJT,

2621 Verőce, Lugosi u. 71., T/F: [+36-27-380-665](tel:+36-27-380-665) (tudomanyos.rendorseg.pjt@gmail.com,
T.:366202181408)

TECHNIKA A BIOLÓGIÁBAN

8 A BIOLÓGIA AKTUÁLIS PROBLÉMÁI

DR. KOCSÁR LÁSZLÓ:
Izotópok a biológiában

•
DR. GREGUSS PÁL:
Holográfiás módszerek a biológiai kutatásban

•
DR. SZABÓ DEZSŐ:
A mellékvesekéreg biológiája

•
DR. SELLYEI MIHÁLY
A kromoszómák morfológiája



A MELLÉKVESEKÉREG BIOLÓGIÁJA

Dr. SZABÓ DEZSŐ

BEVEZETÉS

A mellékvesekéreg-hormonok, szerkezetük és biológiai hatásuk felfedezéséért *Kendall*, *Reichstein* és *Hench* 1950-ben Nobel-díjban részesültek. Munkásságukat megelőzően a mellékvese-„zsír”-okról alig volt több ismeretes, mint hogy acetonban oldódnak, az ozmiumsavat redukálják és optikailag kettőtörők. A szteroidkémia legújabb eredményeit összefoglaló, napjainkban megjelent munkából [21] lemérhető az e téren elért rendkívül gyors haladás.

A sejtműködés szabályozásáról szerzett újabb általános ismeretek a szteroidtermelés szabályozásának jobb megismeréséhez vezettek. Ezek az ismeretek jórészt a közelmúltban nyert adatokra épülnek, ezért a néhány évvel ezelőtt a mellékveséről írt igen részletes összefoglaló tanulmányok [13, 25, 51] még nem tartalmazhatják azokat. *Liddle* [23] 1974-ben megjelent munkája már jórészt az újabb adatok alapján íródott, a szteroidtermelés szabályozását azonban főleg klinikai vonatkozásban tárgyalja.

A szteroidtermelést szabályozó mechanizmusok ismertetése nem korlátozódhat a mellékvesére. Következésképpen a hipotalamusz—hipofízis, valamint a renin—angiotenzin rendszer mint a glukokortikoid-, ill. mineralokortikoid-elválasztás szabályozói, úgyszintén a hormonreceptorok kérdése jelen tanulmány részeit képezik. Összefüggéseik megvilágításához, valamint a mellékvese kóros működésének vázlatos áttekintéséhez néhány tankönyvi adat ismertetése elengedhetetlen volt.

Napjainkban mind több félszintetikus és szintetikus szteroidszármazék kerül forgalomba, melyeknek kémiai és gyógyászati jelentősége vitathatatlan, az ezzel kapcsolatos részletkérdések tárgyalása azonban e tanulmány kereteit meghaladná.

A mellékvesekéreg biológiája összetett témakör. Fajspecifikus különbségek miatt számos részletkérdésre vonatkozóan csak szórványos adatokkal rendelkezünk. Viszonylag átfogó képünk van az ember és — a leggyakrabban vizsgált laboratóriumi állat — a patkány mellékveséjéről.

A MELLÉKVESEKÉREG FUNKCIONÁLIS MORFOLÓGIÁJA

Az emberi mellékvese páros endokrin mirigy, amely fejlődés, szerkezet és működés szempontjából két önálló részből; kéreg- és velőállományból áll. Az embrionális fejlődés 4—6. hetében a vékonybelek hashártyakettőzetének a hátsó hasfalán tapadó gyökéretől kétoldalt, az ősvese közelében alakul ki a kéregállomány telepe mint a középső csiralemez származéka.

Az emberi mellékvese sajátos fejlődési folyamatát aránylag régen megfigyelték. *Starkel és Wegrzynowski* [49] elsőként írta le az ún. *fetális zónát* az emberi embrionális mellékvesekéregben. A fetális zóna kezdetben gyorsan fejlődik, az embrionális élet negyedik hónapjában a mellékvese a vesével kb. egyenlő nagyságú. Ezt követően a növekedés üteme lelassul.

Más fajokban is — különösen egyes főemlősök embrionális fejlődésekor — az emberihez sokban hasonló fetális zóna alakul ki. Fénymikroszkóppal megállapítható, hogy a fetális zóna a definitív kéreg- és velőállomány között alakul ki, szinuszoidokban gazdag, sejteinek többsége acidofil, szudanoafilija gyenge. A születés előtti periódusban indul meg a fetális zóna regressziója és átalakulása, ami a születés után folytatódik. Ez a folyamat általában a mellékvese átmeneti megkisebbedésével és ezzel együttjáró súlycsökkenéssel párosul. A születés utáni napokban az emberi mellékvese kb. 50%-ot veszít súlyából. A különböző fajokban a fetá-

lis zóna sejteinek differenciálódásával, regressziójával, fiziológiai jelentőségével számos közlemény foglalkozik [15, 20, 22, 32].

A fetális zóna elnevezés meglehetősen általános, az irodalomban mégis húsznál több a szinoníma [50]. Az emberi embrióban észlelt fetális zónához hasonló struktúrát Rhesus-majmok magzataiban is megfigyeltek. A fetális zónára jellemző morfológiai sajátosságok — a születés utáni mellékvese-megkisebbedés kivételével — a macskánál is megtalálhatók [57]. A fetális zóna funkciójával kapcsolatos egyik elképzelés szerint a fetus—placenta egység produktuma szolgáltatja a terhesség során szükséges szteroidhormonok egy részét [9].

A fetális zónával rendelkező főemlősök újszülötteinek exkréumában a felnőttekétől eltérően 5-en-3 β -ol szteroid-szulfátok dominálnak. Anencefál magzatok mellékveséjében a fetális zóna csökevényes, ezek exkréumában az említett szteroidok nem találhatóak. Dexametazonnal kezelt Rhesus-majmok fetuszaiban az ACTH-elválasztás gátlását idézték elő, mely a fetális zóna regressziójához vezetett [8, 14, 35].

Ezekből az adatokból egyrészt arra lehet következtetni, hogy a hipofízisnek szerepe van a fetális zóna fenntartásában, másrészt, hogy az 5-en-3 β -ol szteroidszulfátokat a fetális zóna termeli. Megfelelő mennyiségű kortikoid-végtermék hiányában a hipofízis fokozottan termel ACTH-t, amely végső soron a fetális zóna hipertrófiájához vezet.

A fetális mellékvesében jelentős szulfokináz-aktivitást mutattak ki. A fetuszban a szteroidok főképp szulfátcsoporttal konjugálódnak. Feltehető, hogy ez megvédi a fetust az anya és a placenta ösztrogénjeinek nemkívánatos hormonhatásával szemben. Ha ugyanis az 5-en-3 β -ol szteroidok szulfatálódnak, a 3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz számára felhasználhatatlan szubsztráttá válnak.

A terhesség első harmadából származó emberi magzat hipofízissel együtt tenyésztett mellékvese szövetdarabkái kortikoid-termelésre már képesek [48]. A párhuzamosan végzett elektronmikroszkópos vizsgálatokból kiderült, hogy azok a sejtorganellumok (mitokondriumok, endoplazmás retikulum), amelyek a szteroid-

dok bioszintézisében szerepet játszó fontosabb enzimeket tartalmazták, mennyiségileg és differenciáltság tekintetében a felnőttkéhez képest elmaradtak.

Ezen adatokból nem az következik, hogy a mellékvesekéreg-sejtek optimális működése, más szóval a mindenkori szükségletnek megfelelő hormonelválasztás nem a kifejlett szerkezeti elemekhez kötött. A következtetés legfeljebb annyi lehet, hogy az *in vitro* szteroidhormon-termelésnek nem előfeltétele a teljesen differenciált sejtsztruktúra. Az adatok arra utalnak, hogy az embrionális szteroidogenezist más módon befolyásoló tényezők érvényesülnek *in vivo*, mint *in vitro* körülmények között [47].

Számos adat bizonyítja, hogy újszülött patkányok mellékveséi stressz hatására nem reagálnak a kortikoszteron-elválasztás fokozásával. Ezzel ellentmondónak tűnnek azok az adatok, amelyek szerint újszülött patkányban a hipotalamusz—hypofízis—mellékvese-rendszer funkcionális szempontból már a felnőttéhez hasonló.

Finomszerkezeti vizsgálatokból kiderült, hogy az újszülött patkányok mellékveséje hipofunkciós állapotnak megfelelő képet mutat. A szteroidszintézis csökkenésére utaló kristályszerű teste-
ket lehet megfigyelni, melyek hasonló gyakorisággal csak hipofizektómia vagy dexametazon-kezelés utáni állapotokban észlelhetők [52].

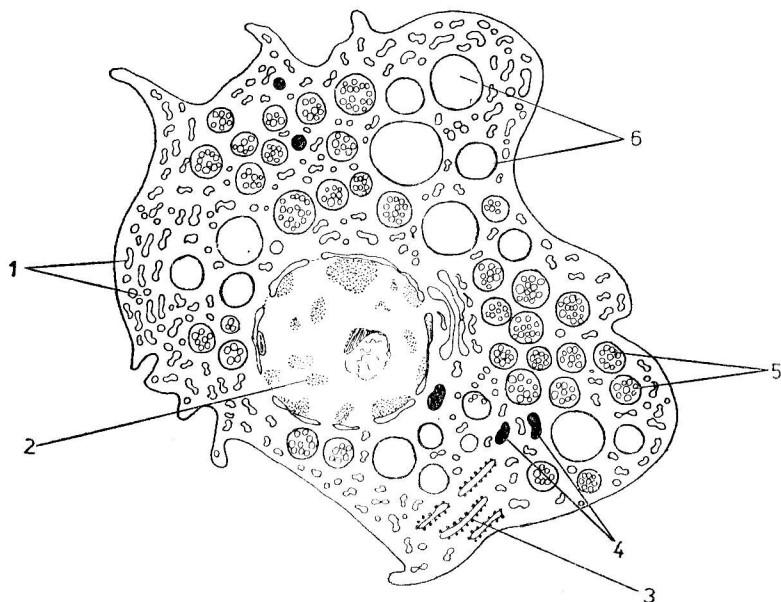
Schapiro és *mtsai* [34] újszülött patkányokban a jelzett kortikoszteron lelassult turnover-t mutatták ki. *Holt* és *Oliver* [18] patkányban a születés utáni órákban a plazma kortikoszteron-koncentrációját a következő napokban mért értékeknél 3,5-szer magasabbnak találta. A magas kortikoszteronszint feedback mechanizmus útján vezethet az ACTH-elválasztás visszaszorításához, ami a mellékvesekéreg hipofunkcióját vonja maga után.

Felnőtt egyedek mellékveséjében a kéregsejtek sajátos rendeződését már régen megfigyelték. A mellékvesekéreg zonális felosztását (zona glomerulosa, zona fasciculata, zona reticularis) *Arnold* [3] írta le.

A lényegében ma is érvényes, klasszikusnak számító felosztást követően hosszú idő telt el, amíg a mellékvesekéreg legfontosabb szteroidhormonjainak biológiai hatása és kémiai szerkezete is-

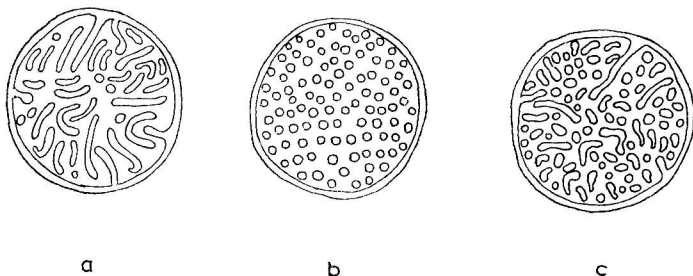
mertté vált. Ekkor vetődött fel az ún. „zonális teória”, mely szerint a zona glomerulosa mineralokortikoidokat, a zona fasciculata glukokortikoidokat, a zona reticularis androgén hormonokat termel. E teóriát nem cáfolták meg a korszerű morfológiai, biokémiai és élettani vizsgálati adatok, de kialakult az a nézet, hogy a merev, éles elkülönítés nem minden esetben helytálló.

Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal az elmúlt esztendőkből számos részletkérdést sikerült tisztázni. Az ide vágó közleményekből kitűnik, hogy legtöbbször az albino patkány és az ember mellékvesekéreg-sejtjeinek finomszerkezetét vizsgálták. Az emlősök mellékveséit többek között kéregállományuk lipidtartalma alapján csoportosítják. Sok lipidet tartalmaz pl. az ember, a majom, a macska mellékveséje; közepes mennyiségű lipid található pl. a patkányéban; igen kevés a lipid a hörcsög mellékveséjében. A három kérgi zona különösen jól megkülönböztethető a patkány mellékveséjében. Emberben a zona glomerulosa egyes sejtcsoportjai góccokban találhatóak. Nem ritka, hogy egyes területeken a zona glomerulosa és a zona fasciculata szokott sorrendje megcserélődik. A mellékvesekéregben a stróma és a parenchima funkcionális egységet képez. A mellékvesekéreg-kapillárisok szinusoid típusúak, melyeket fenesztált endotélsejtek bélelnek. Az endotél- és a parenchimasejtek között vékony bazális membránt lehet megfigyelni. A perientoteliálisan előforduló makrofágok többnyire lipidet és fagocitált anyagot tartalmaznak. A kéregsejtek általában szorosan összefeksznek, közöttük vékony intercelluláris rések figyelhetők meg. A parenchimasejtek felszínén helyenként mikrobolyhok láthatók, amelyek a perientoteliális résekbe betüremkednek. A mellékvesekéreg parenchimasejtjeiben az endoplazmás retikulum és a mitokondriumok nagyon jellegzetesek. Az embrionális periódus kivételével a parenchimasejtek gyakorlatilag alig tartalmaznak granuláris endoplazmás retikulumot. A kiterjedt agranuláris endoplazmás retikulum és a mitokondriumok kulcsszerepet játszanak a szteroidogenezis enzimatikusan szabályozott lépéseiben. A néhány sejtsorból álló zona glomerulosában a mitokondriumok belsejében nagyjából párhuzamosan rendezett csövecskék, tubulusok dominálnak. A kéregsejtek zömét



1. ábra. Patkány mellékvesekéreg-sejt vázlatosan ábrázolva

1; agranuláris endoplazmás retikulum (AER); 2; sejtmag; 3; granuláris endoplazmás retikulum (GER); 4; lizoszóma; 5; mitokondrium; 6: lipidcsepp



2. ábra. Mitokondrium-típusok

zona glomerulosában (a); zona fasciculatában (b); zona reticularisban (c)

tartalmazó zona fasciculatában a mitokondriumokban hólyagocskák, vezikulák figyelhetők meg. Ez a vezikuláris jelleg a szteroidtermelő sejtek morfológiai „védjegye” (1., 2. ábra). A zona reticularisban a mitokondriumok többsége tubulovezikuláris.

Egyes feltételezések szerint a mellékvesekéreg-mitokondriumok szerkezetében megfigyelhető zonális morfológiai különbségek részben enzimmérszletük, részben funkciójuk különbözőségével magyarázható. Ismeretes pl., hogy 18-hidroxi-szteroid dehidrogenázt csak a zona glomerulosa mitokondriumai tartalmaznak.

A parenchimasejtek lizoszómái kerek vagy ovális elektrodenz képletek, amelyeknek savanyúfoszfátáz-aktivitása igen intenzív. A lizoszómák és a lipidcseppek gyakran észlelt szoros szerkezeti kapcsolatából arra következtetnek, hogy a lizoszómáknak szerepük lehet a szteroidogenezis szabályozásában is [58].

Peroxidázreakcióval a lizoszómáknál kisebb, kataláztartalmú mikrotesticskéket, ún. peroxiszómákat mutattak ki. Funkcionális jelentőségük nem tisztázott.

Módosított fixálási eljárással a mellékvesekéreg-sejtekben is kimutattak mikrotubulusokat. Egyes megfigyelések szerint antimikrotubuláris szerekkel, pl. kolhicinnel, vinblastinnal a szteroidtermelés fokozható [62].

Az ACTH-kezelés és nem specifikus stressz hatására bekövetkező morfológiai változásokat igen sokan tanulmányozták. Egybehangzó megállapítások szerint a zona fasciculata és a zona reticularis hipertrófiája mindig bekövetkezik. A közlemények többsége szerint akut ACTH- vagy stresszhatás a lipidek megfogyatkozásához vezet.

Egyszeri ACTH-kezelés, úgyszintén egyszeri formalin- vagy endotoxininjekció hatására fiatal állatokban a lizoszómák, idős állatokban a lizoszómák és a lipofuscinszemcsék megszorodását figyelték meg. 2 hétig tartó kezelés után főképp a lipidcseppek száma emelkedett [54].

ACTH-kezelés után az endoplazmás retikulum burjánzását lehet megfigyelni. Kézenfekvő a magyarázat: a fokozott szteroidhormon szekréció az endoplazmás retikulum szteroidtermelésben részt vevő enzimeinek fokozott aktivitását vonja maga után.

A néhány szerző által megfigyelt nyitott határoló membránú mitokondriumokat bizonyos ideig a stresszállapot egyik morfológiai jellemzőjének tartották, de az utánvizsgálók többsége a jelenséget műterméknek véli. Régóta vitatott a mellékvese ún. világos és sötét sejtjeinek jelentősége. Megoszlanak a vélemények abban a tekintetben, hogy melyiket tekintik csökkent, melyiket fokozott működésűnek.

Hipofizektómia hatására a zona fasciculata és a zona reticularis gyorsan atrofizál. A zona glomerulosaiban csak hosszan tartó hipofizektomizált állapotban jön létre kiscokú morfológiai változás. Hipofizektómia hatására a lipidcseppek vakuolizálódnak, a lizoszómák megkevesbednek, a mitokondriumok elektron-denzitása fokozódik. Egyes megfigyelések szerint a zona fasciculata normális körülmények között vezikuláris mitokondriumainak egy része tubuláris alakul [19]. A hipofizektómia hatására bekövetkező változások nagy része reverzibilis, ACTH hatására megszüntethető. A zona glomerulosa hipertrófiáját többek közt nátriumhiányos vagy káliumdús diétán tartott kísérleti állatok mellékveséiben lehet megfigyelni. Dezoxikortikoszteron-kezeléssel a zona glomerulosa atrófiája idézhető elő.

Az utóbbi években az elektronmikroszkópos technikát számos korszerű metodikával kombinálták, s ezzel a mellékvesevizsgálatok is korszerűsödtek. A röntgensugár-analitikai elektronmikroszkóppal lehetővé vált a sejtek egyidejű finomszerkezeti és mikrokémiai vizsgálata. A mellékvese-kutatás terén jelentős lépés, hogy az említett módszerrel a mellékvesekéreg-sejtek káliumtartalmában zonális különbséget tudtak kimutatni [4, 59].

Elektronmikroszkópos citokémiai vizsgálatokkal a szteroidogenezisben feltehetően szerepet játszó enzimeket (pl. savanyúfoszfátáz, arilszulfatáz) mutattak ki különböző kéregsejt-organellumokban [31, 58].

A digitoninreakció elektronmikroszkópos adaptálásával 5-en-3 β -ol-szteroidok (pl. szabad koleszterin) citokémiai kimutatása vált lehetővé [27].

A szteroidogenezis különböző lépéseiben keletkező szteroid-előanyagok, közti- és végtermékek lokalizációját a tríciummal

jelzett szteroidprekurzorok nagyfeloldású autoradiográfias kimutatása alapozta meg.

A tripszinnel disszociált mellékvesekéreg-sejtek szövettényésztése a sejtek hormontermelését és életciklusát befolyásoló különböző tényezők vizsgálatát tették lehetővé.

Sokatigérőek azok az egyre érzékenyebb immuno-elektronmikroszkópos eljárások, amelyekkel az ACTH-termelő sejtek identifikálhatók. A módszer közvetve a mellékvese-kutatást szolgálja [30].

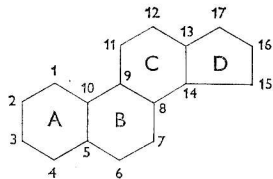
A SZTEROIDTERMELÉS BIOLÓGIAI ALAPJA

Biológiailag aktív szteroidok

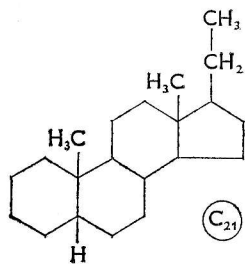
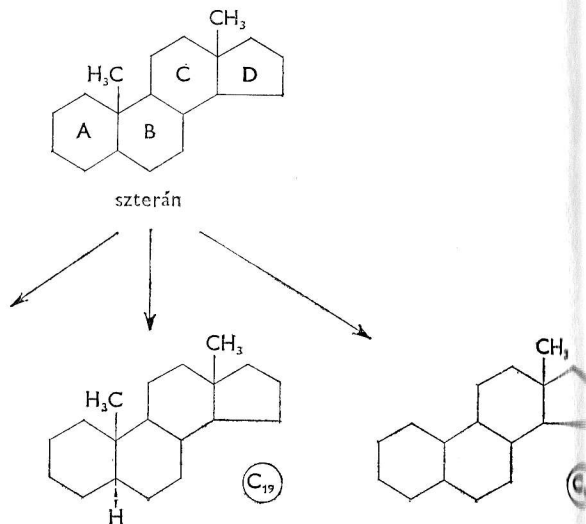
Brown-Sequard [7] klasszikus kísérletével elsőként bizonyította, hogy a mellékvese életfontos szerv, teljes eltávolítását a kísérleti állatok csak rövid ideig élik túl. Többen megkísérelték, hogy a mellékvesekéregből vizes kivonatot készítsenek, amellyel mellékvesefoszott állatokat szándékoztak életben tartani. Ezek a kezdeti próbálkozások sikertelenek voltak. Ma már tudjuk, hogy a mellékvesekéreg vizes kivonata csak igen nagy adagban hatásos. Bebizonyosodott, hogy a mellékvesekéreg-hormonok zsírolódó szerekben oldódnak.

Az elmúlt évek során számos biológiailag aktív kéreghormont izoláltak emberi és állati mellékveséből. A mellékvese bizonyos kéreghormonokat tekintélyes mennyiségben termel és választ el, de nem tárolja azokat. Ezzel szemben a koleszterint, a kéreghormonok fő prekurzorát, észterifikált formában nagy mennyiségben tárolja. A mellékvese, súlyához viszonyítva, minden egyéb szervnél több koleszterinésztert tartalmaz.

A szteroid-bioszintézisről információt szolgáltatott azok az *in vitro* kísérletek, amelyek során izolált mellékvesék perfúzióját végezték, s amelyekben mellékveseszleteket vagy -homogenátumokat radioaktív prekurzorokkal inkubáltak. Megjegyzendő, hogy az ily módon nyert szteroidok mennyiségi viszonyai nem teljesen



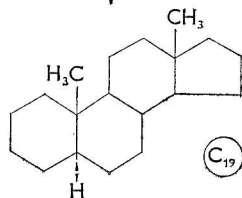
ciklopentano-perhidrofenantrén gyűrű



pregnán
(kortikoidok)

szubsztituens

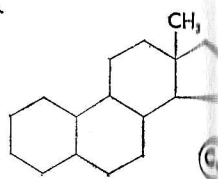
-
- OH
- =O
- kettőskötés



androsztán
(androgének)

előtag

-
- hidroxi
- keto
- delta *n*



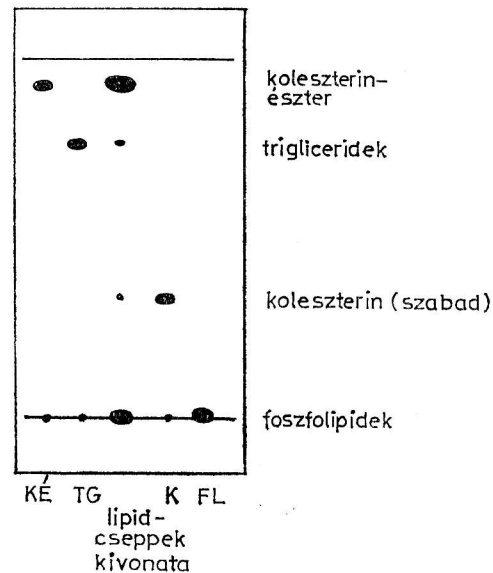
ösztrán
(ösztrogének)

képző

- án
- ol
- on
- én

3. ábra. A szteroid-nómenklatúra alapjai (Liddle [23] nyomán)

azonosak az élettani folyamatok során képződökökkel. Az izotóptechnika fejlődése tette lehetővé a biológiailag fontos kéreghormonok *in vivo* meghatározását. Jórészt ennek eredményeképpen sikerült az egyes hormonokat azonosítani, előanyagait, közti termékeiket és a bioszintézishez szükséges enzimeket meghatározni.

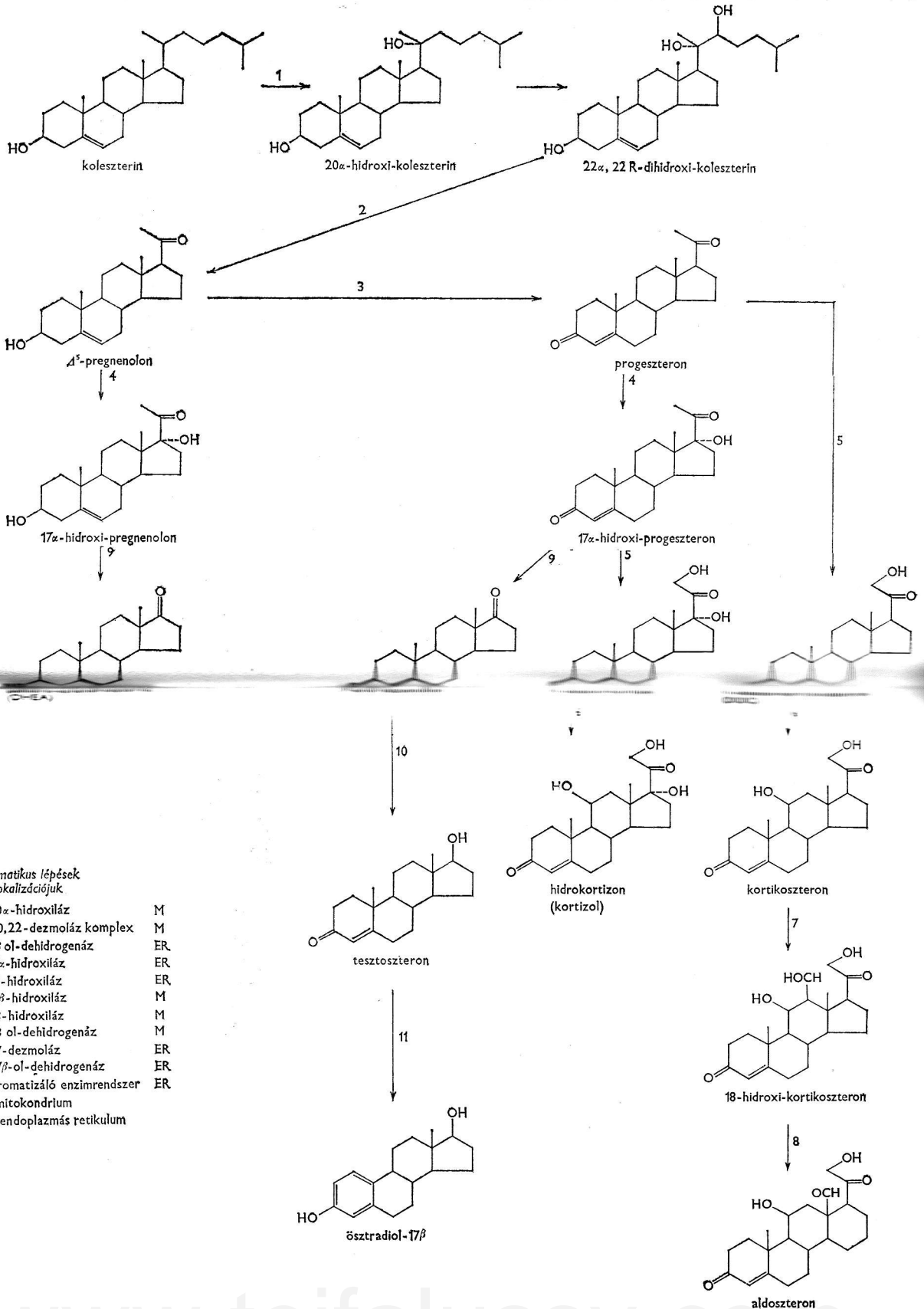


4. ábra. Mellékvesekéreg-sejtek lipidkivonatának vékonyréteg-kromatogramja

KÉ: koleszterinészter; TG: triglicerid; K: koleszterin (szabad); FL: foszfolipid

A mellékvesekéreg-hormonok — csakúgy, mint a szexuálhormonok — szteránvázas vegyületek, ciklopentano-perhidrofenantrén származékok (3. ábra).

Pregnán-szénhidrogénvázból származtathatók a C₂₁-szteroidok, pl. a kortikoszteroidok, beleértve a mineralokortikoidokat és glukokortikoidokat. Androsztán-szénhidrogénvázból származtat-



5. ábra. A mellékvese-szteroidok bioszintézisének fő lépései (Liddle [23] nyomán)

hatók a C_{19} -szteroidok, pl. az androgének. Ösztrán-szénhidrogénvázból származtathatók a C_{18} -szteroidok, pl. az ösztrogének.

A C_{21} -szteroidok fő képviselői az intermedier anyagcserében fontos szerepet játszó hidrokortizon (kortizol) és a kortikoszteron, valamint az elektrolit- és vízforgalom szabályozásában jelentős aldoszteron. A C_{19} -szteroidok androgén (férfi szexuálhormon) aktivitású vegyületek, amelyek főképp a herében és kisebb, de nem elhanyagolható mennyiségben a mellékvesekéregben szintetizálódnak. A C_{18} -szteroidokat a mellékvesekéreg-sejtek csak csekély mennyiségben termelik. Ezek ösztrogén (női szexuálhormon) aktivitású vegyületek, amelyeket főképp a petefészkek termel.

A koleszterin a szteroidhormonok kiindulási anyaga. A mellékvesekéreg-sejtek a koleszterint vagy szintetizálják, vagy a keringő vérből nyerik. Az acetátból történő bioszintézis többlépcsős folyamat, amelynek során többek közt acetyl-koenzim-A, mevalonsav, szkvalen, lanoszterin, zimoszterin, dezmoszterin keletkezik. Nem teljesen ismert, hogy az acetátból történő bioszintézis, ill. plazmából való koleszterin felvétel milyen arányban játszik szerepet az egyes fajokban, valamint a kortikoszteroidok bioszintézisét befolyásoló különböző funkcionális állapotokban.

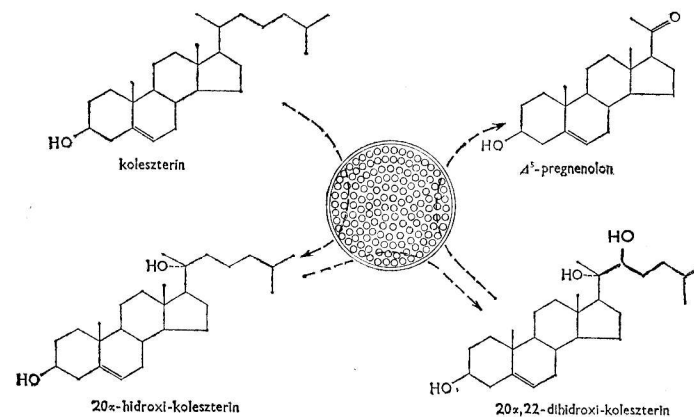
A legtöbb emlős mellékveséjében a lipidcseppek szolgálnak raktár gyanánt; ezek nagyobb részt a koleszterinnek zsírsavakkal alkotott észtereit, valamint foszfolipideket, kevés szabad koleszterint és csekély mennyiségű fehérjét tartalmaznak (4. ábra).

A szteroidogenezis részben a mitokondriumokban, részben az endoplazmás retikulumban végbemenő enzimatikusan szabályozott lépések sorozata (5. ábra).

A koleszterin pregnenolonná alakulása a mitokondriumokban végbemenő folyamat, amely hidroxiláló és hasító enzimrendszer (dezmoláz-komplex) összehangolt működésének eredménye (6. ábra). A C_{20} - és a C_{22} -atom hidroxilálódik; 20α , 22 -dihidroxi-koleszterin keletkezik. A 20α -hidroxiláció kulcslépés, amely a szteroidtermelés mérvét szabja meg (rate limiting step).

A koleszterin egy része 20α -hidroxi-koleszterinné, 17α , 20α -dihidroxi-koleszterinné, ezt követően 17α -hidroxi-pregnenolonná alakul, amely a dehidro-epiandroszteron (DHEA), ill. a hidrokortizon prekursorául szolgál.

A pregnenolon progeszteronná alakulásában a 3β -hidroxi-szteroid dehidrogenáz-izomeráz enzimrendszernek van szerepe. A C_3 -atom dehidrogenálása és a kettőskötés áthelyeződése pro-



6. ábra. A koleszterin-oldallánc hasításának feltételezett mechanizmusa

geszteronhoz vezet. A progeszteront a 17α -hidroxiláz enzimrendszer 17α -hidroxi-progeszteronná alakítja, mely tovább alakul 17α , 21 -dihidroxi-progeszteronná (11-dezoxi-kortizol) a 21 -hidroxiláz rendszer hatására. A 11β -hidroxiláz rendszer részvételével hidrokortizon (kortizol) keletkezik. A kortizon az előző vegyülettől abban különbözik, hogy a C_{11} -atom hidroxil helyett ketocsoportot tartalmaz.

A progeszteron más kortikoszteroid-hormonokká alakítása (kortikoszteron, aldoszteron) más enzimrendszer működéséhez kötött. A C_{21} -atom hidroxilációja a 11 -dezoxi-kortikoszteron (DOC) keletkezéséhez vezet. Ennek 11β -hidroxilációja a kortikoszteron bioszintézisét eredményezi. DOC-ból 18 -hidroxiláz hatá-

sára 18-hidroxi-11-dezoxi-kortikoszteron (18—OH—DOC), ebből 11β -hidroxilációval 18-hidroxi-kortikoszteron szintetizálódik.

A zona glomerulosában a pregnenolon aldoszteronra alakulása ugyancsak egy sor enzimatikusan szabályozott lépés eredménye. Három döntő fontosságú lépés különbözteti meg a hidrokortizon bioszintézisétől. A zona glomerulosában hiányzik a 17α -hidroxiláz, ezért nem képes 17α -hidroxiprogesteront képezni. Ez a magyarázata annak, hogy a zona glomerulosa hidrokortizont nem szintetizál. A zona glomerulosa kortikoszteront képez, amelynek azonban nagy része 18-hidroxiláz hatására 18-hidroxi-kortikoszteronra alakul, amelyből a 18-hidroxi-szteroid dehidrogenáz segítségével aldoszteron szintetizálódik. 18-hidroxi-szteroid dehidrogenáz csak a zona glomerulosában képződik, ez a magyarázata annak, hogy aldoszterontermelésre csak ez a zóna képes.

Az elektrolit- és vízháztartást szabályozó mineralokortikoidok csoportjába tartozó aldoszteronból a homeosztázis fenntartásához jóval kisebb mennyiségre van szükség, mint a glukokortikoidokból, amelyek az intermedier anyagcsere szabályozásában vesznek részt.

Ezen az élet fenntartása szempontjából elengedhetetlen szteroidokon kívül a mellékvesekéregben egyéb szteroidok is képződnek. Ezek fő képviselői az androgének és az ösztrogének. Ezek között mennyiségileg legjelentősebb a dehidro-epiandroszteron, amely a 17-dezomoláz hatására létrejövő 17α -hidroxipregnenolon származék. Aránylag sok dehidro-epiandroszteron termelődik, de csak kis mennyiségben képződnek klasszikus androgének és ösztrogének.

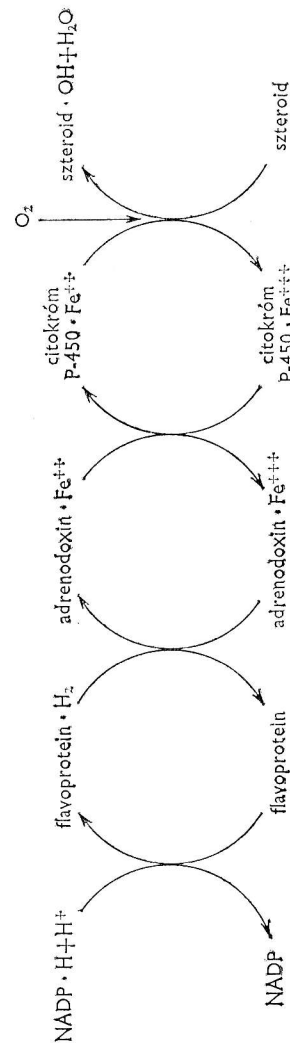
A szteroidhormonok koleszterinből kiinduló szintézise jórészt hidroxilációs lépésekből áll, melyek a $\text{steroid} + \text{NADP} \cdot \text{H} + \text{H}^+ + \text{O}_2 = \text{steroid-OH} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$ egyenlet szerint mennek végbe.

Omura és mtsai [26] a 11β -hidroxiláz rendszert izolálták és három alegységre bontották: flavoproteinre, kén- és vastartalmú fehérjére (adrenodoxin), hemoproteinre (citokróm P-450). A $\text{NADP} \cdot \text{H}$ a flavoprotein és az adrenodoxin segítségével redukálja a citokróm P-450-et, amely közvetlenül a molekuláris oxi-

pént aktiválja. A hidroxilációhoz csak a molekula egyik oxigénje használódik fel, a másik vízzé alakul (7. ábra). A folyamat a mitokondriumokban és az endoplazmás retikulumban feltehetően hasonló módon megy végbe.

Szulfatált szteroidok

Emlős-mellékvesében különböző szteroid-szulfátokat mutattak ki. Közös jellemzőjük, hogy valamennyi 5-en- 3β -ol szteroid-szulfát: koleszterin-szulfát, pregnenolon-szulfát, 17α -hidroxipregnenolon-szulfát, dehidro-epiandroszteron-szulfát. A szulfatált szteroidoknak nincs biológiai aktivitásuk, de átalakulhatnak aktív szteroidhormonokká. Valamely 5-en- 3β -ol szteroid-szulfát 4-en-3-keto szteroiddá alakulásakor a szulfátcsoport eltávolítása enzimatisz hidrolízis eredménye, ami szteroid-szulfátáz enzim hatására megy végbe. Az enzim kis mennyiségben található, aktivitása magas, hatását ACTH fokozza. Megállapították, hogy patkányban a plazma pregnenolon-szulfát- és dehidro-epiandroszteron-szulfát koncentrációja magasabb, mint ugyanezen szabad szteroidoké.



7. ábra. A mellékvesekéreg-sejtek mitokondriális szteroid-hidroxilációjának feltételezett mechanizmusa

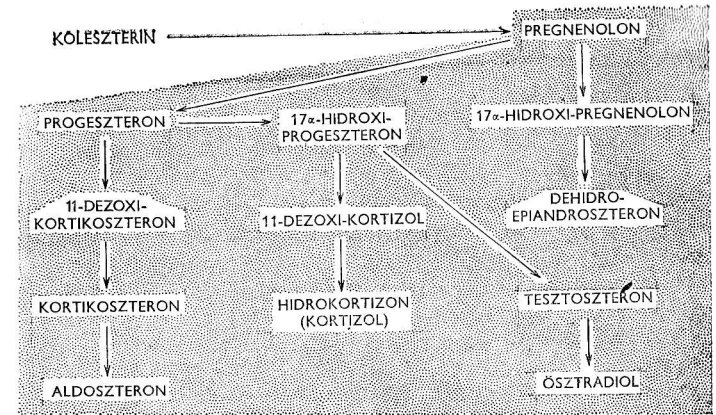
Kimutatták, hogy kis adag ACTH, amely még nem okoz ciklikus AMP felszaporodást, már fokozza a kortikoszteroid-termelést. Ennek alapján feltételezik, hogy a ciklikus AMP a szteroidhormon-termelés fokozásának nem obligát mediátora, mert szulfatált szteroid-prekursorokból ciklikus AMP nélkül is aktív kortikoszteroidok keletkezhetnek. Ezeknek mennyisége kevesebb, mint amelyek ciklikus AMP hatására szintetizálódnak, de hatásukkal számolni kell [10].

Enzimelégtelenség, szteroidszintézis-gátlás

A fiziológiás kortikoszteroid-szekréció előfeltétele a bioszintézis enzimatikusan szabályozott lépéseinek zavartalanlansága. Ha genetikus vagy egyéb okból valamelyik enzim termelésében zavar keletkezik, az adott lépésben a kortikoszteroid-termelés elakad, a termelendő származékokból hiány, prekursoraikból többlet keletkezik. Ha a glukokortikoid-szintézis elakad, kompenzatorikusan fokozódik az ACTH-elválasztás, ha a mineralokortikoid-szintézis akad el, a renin—angiotenzin termelés növekszik. A trop-hormonok fokozott stimuláló hatására a mellékvese az elakadt lépés előtti prekursorokból olyan nagy mennyiséget termelhet, hogy — jöllehet azok biológiai aktivitása fiziológiás mennyiségben nem számottevő — nagy mennyiségben káros hatást fejthetnek ki. Mínt hogy az elégtelenül működő mellékvesét viszonylag sok ACTH krónikusan stimulálja, jelentősen megnagyobbodik. A *veleszületett mellékvese-túltengést* recesszív gén által öröklődő enzim-rendellenesség okozza. Az enzimzavar helyétől függően hat tünetcsoportot különítenek el, amelyek háttérében a 20α -hidroxiláz, a 3β -hidroxiláz, a 17α -hidroxiláz, a 21 -hidroxiláz, a 11β -hidroxiláz, ill. a 18 -hidroxiláz szteroid dehidrogenáz elégtelen működése áll (8—13. ábra).

Mínt hogy egyes enzimek csak az aldoszteron, mások csak a hidrokortizon, megint mások mindkettő termelésében szerepet játszanak, elégtelen működésük esetében a tünetek ennek megfelelően alakulhatnak.

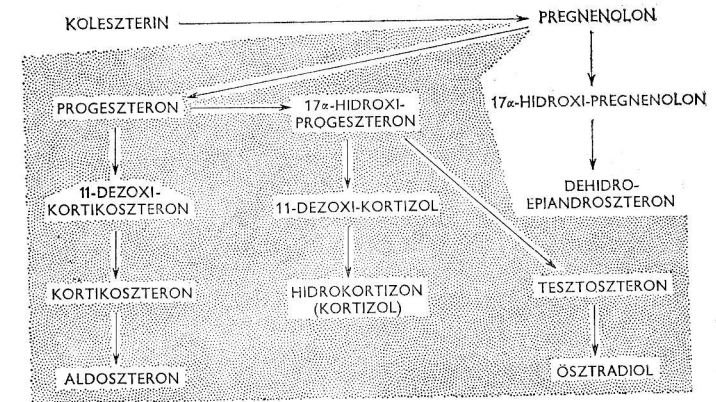
150



„MINERALOKORTIKOID” „GLUKOKORTIKOID” ANDROGENEK ÖSZTRÓGENEK

8. ábra. A koleszterin pregnenolonná alakulásának zavara

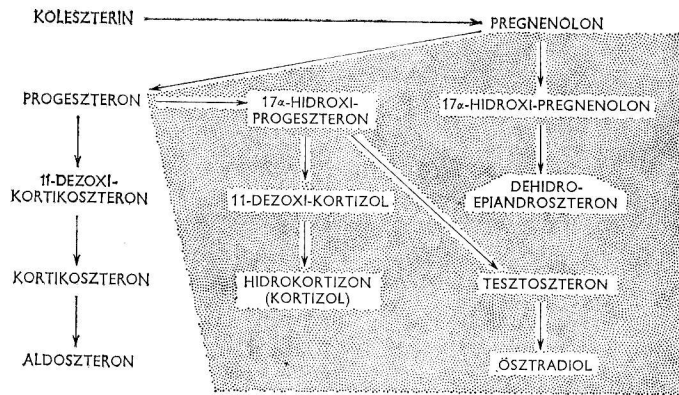
az árnyékolt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken, mialatt koleszterin szaporodik fel



„MINERALOKORTIKOID” „GLUKOKORTIKOID” ANDROGENEK ÖSZTRÓGENEK

9. ábra. 3β -hidroxiláz elégtelensége

az árnyékolt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken



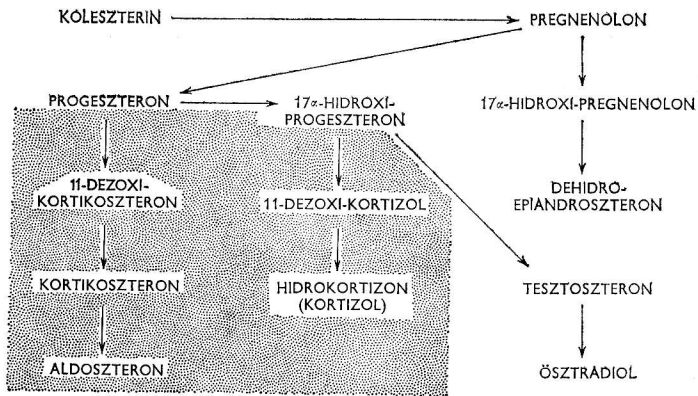
„MINERALOKORTIKOID”

„GLUKOKORTIKOID”

ANDRÓGÉNEK
ÖSZTRÓGÉNEK

10. ábra. 17 α -hidroxiláz elégtelenség

az árnyékolt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken



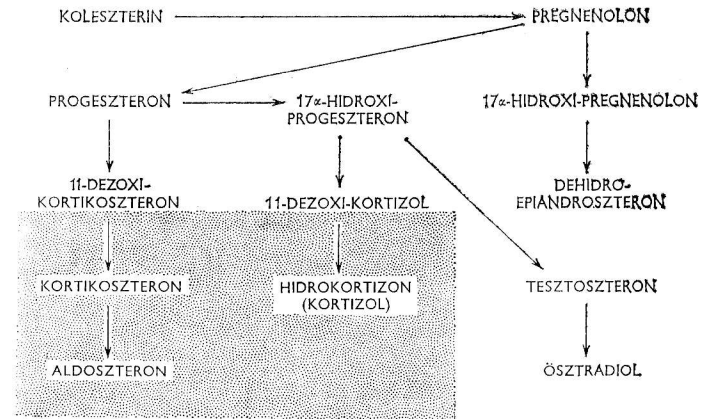
„MINERALOKORTIKOID”

„GLUKOKORTIKOID”

ANDRÓGÉNEK
ÖSZTRÓGÉNEK

11. ábra. 21-hidroxiláz elégtelenség

az árnyékolt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken



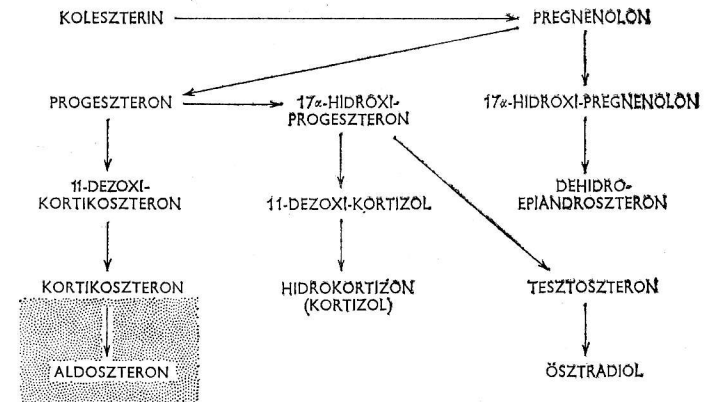
„MINERALOKORTIKOID”

„GLUKOKORTIKOID”

ANDRÓGÉNEK
ÖSZTRÓGÉNEK

12. ábra. 11 β -hidroxiláz elégtelenség

az árnyékolt területen feltüntetett szteroidok szintézise csökken



„MINERALOKORTIKOID”

„GLUKOKORTIKOID”

ANDRÓGÉNEK
ÖSZTRÓGÉNEK

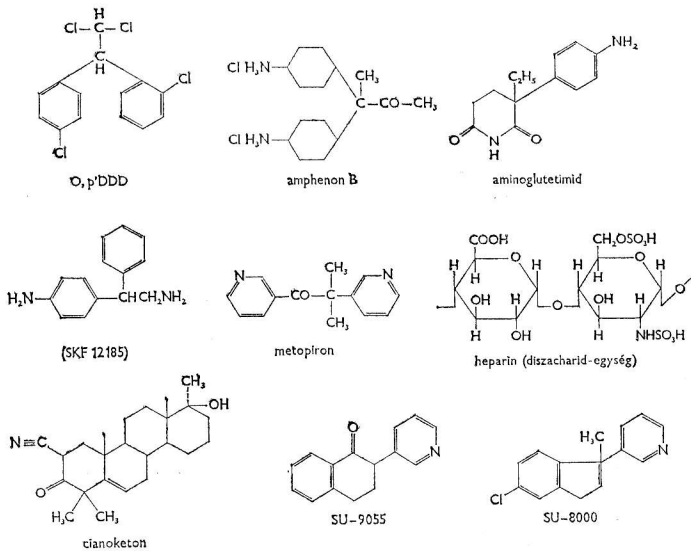
13. ábra. 18-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz elégtelenség

a 18 hidroxi-kortikoszteron képződésének zavara csökkent aldoszteron-szintézist eredményez

Bizonyos mellékvesekéreg-enzimek analógjai az ivarszervekben is megtalálhatók. Veleszületett elégtelenség esetében az ivarszervek működése is zavart szenvedhet. Bár normálisan az androgén és ösztrogén kortikoszteroidok képződése az ivarszervek szexuáliszteroidjaihoz képest nem számottevő, enzimelégtelenségben mennyiségi arányaik megváltoztatása zavarokhoz vezet.

A kortikoszteroidok közti és végtermékei normálisan nem halmozódnak fel jelentős mennyiségben. A koleszterinből induló szteroidogenezis enzimatikusan szabályozott lépéseit kémiai anyagokkal gátolni lehet.

A mellékvese-szteroidok szintézisében szerepet játszó enzimek bénítása a szteroidszекреció zavarával jár. Az így létrejövő állapotokban a szteroidprekursorok, a szteroid közti és végtermékek mennyiségi arányai megváltoznak. A mellékvese-szteroidok bioszintézisének mesterséges gátlásával jórészt hasonló jelenségeket



14. ábra. Szteroidbioszintézis-gátlók

lehet állatkísérletekben előidézni, mint amelyek emberben veleszületett mellékvese-enzimelégtelenség következtében alakulnak ki. Ezek jobb megértése azóta vált lehetővé, amióta ismerjük azokat a vegyületeket, amelyekkel a mellékvese-szteroidok szintézisének különböző lépései gátlhatók (14. ábra). Fiziológiásan a kortikoszteroidok előanyagai olyan gyorsan alakulnak közti és végtermékké, hogy azonosításuk és mennyiségi meghatározásuk nehézségekbe ütközik. Szintézisgátlókkal történő „lassításuk” a folyamatot követhetővé teszi. Egyes gátlószerekkel gyógyhatás is elérhető.

Aminoglutetimid. A koleszterin pregnenolonná alakulását gátolja. Elsősorban a 20 α -hidroxilázt bénítja, de gátló hatását a 11 β -, 18- és 21-hidroxilációra is kimutatták. A hiperkortizolizmus bizonyos eseteiben aminoglutetimid-kezeléssel javulást értek el.

Cianoketon. Az 5-en-3 β -ol szteroidok 4-en-3-keto szteroidokká alakulását a 3 β -hidroxi szteroid-dehidrogenáz bénításával gátolja. A pregnenolon nem alakulhat át progeszteronná, sem a többi 4-en-3-keto konfigurációjú hatékony származékká.

SU-9055 és SU-8000. 17 α -hidroxiláz bénítók, csökkentik vagy gátolják a hidrokortizon-termelést. Az aldoszteron-képzést ugyancsak gátolják. Fokozzák a nátriumürítést, primer és szekunder aldoszteronizmusban hatásosak lehetnek.

Metopiron (Metyrapone) és SKF 12185. A 11 β -hidroxiláció bénításával a 11-dezoxi-kortizol hidrokortizonná, valamint a 11-dezoxi-kortikoszteron kortikoszteronná alakulását gátolják. A Metopiron-teszt a hipofízis—mellékvese hormontartalékának vizsgálatára szolgál.

Heparin és heparinszerű vegyületek. Egyesek mint 18-hidroxiláz bénítók, más vegyületek nem teljesen ismert mechanizmus alapján gátolják az aldoszteron-szекреciót.

O, p'-DDD. Elsősorban a zona fasciculata és a zona reticularis sejtjeinek működését gátolja. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok és Cushing-szindrómás betegek kezelésében eredményeket értek el.

Amphenon B. A legrégebben ismert szteroidszintézis-gátlók egyike. A bioszintézis több lépését gátolja. Az aldoszteron, a hid-

rokortizon és a mellékvese ösztrogéntermelésének visszaszorítására használták, de számos mellékhatása miatt háttérbe szorult.

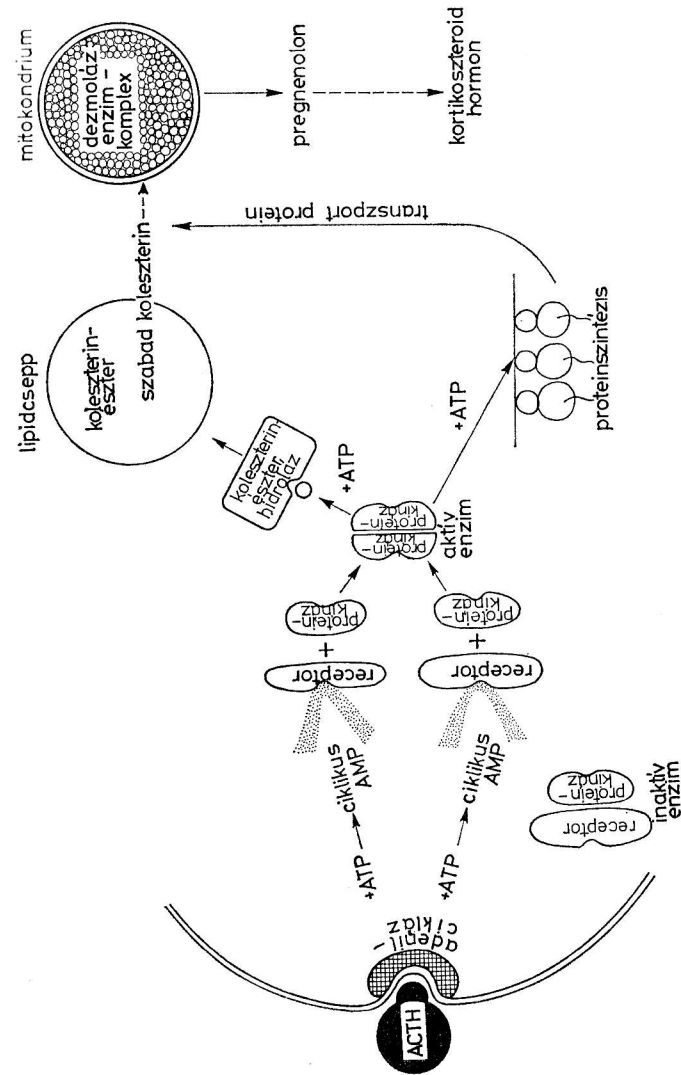
Cikloheximid. Általános fehérjeszintézis-bénító. A felsoroltaktól eltérő módon fejt ki gátló hatást. A cikloheximid a koleszterin pregnenolonná alakulását gátolja, valószínűleg úgy, hogy megakadályozza bizonyos „transzport protein” szintézisét, amely a koleszterin mitokondriumokba jutását segíti elő.

Elektronmikroszkóppal megfigyelhető, hogy cikloheximid hatására főképp a zona fasciculata mitokondriumai és lipidcseppjei körül koncentrikus lamellák alakulnak ki. A lipidcseppekben és a mitokondriumok körül koleszterin halmozódik fel. Aminoglutetimid hatására a lipidekkel kapcsolatos kép hasonló, a különbség főleg a mitokondriumokra vonatkozik. A mitokondriumok vakuolizáltak, koleszterin halmozódik fel bennük [53, 55].

A MELLÉKVESEKÉREG MŰKÖDÉSÉNEK SZABÁLYOZÁSA

A glukokortikoid-elválasztás szabályozása

A mellékvesekéreg növekedésének és szekréciós aktivitásának fő szabályozója az **ACTH**, amely az adenohipofízisben termelődik. A hormonok többségéhez hasonlóan az ACTH is az adenozin-3', 5'-monofoszfát (ciklikus AMP) közvetítésével fejt ki hatását (15. ábra). Az ACTH a mellékvesekéreg-sejtek felszínén elhelyezkedő receptorokhoz kapcsolódik, aktiválja az adenilcikláz-enzimet, amely az adenozin-trifoszfátot (ATP) ciklikus AMP-vé alakítja. A ciklikus AMP a proteinkinázt aktiválja. A proteinkináz két olyan alegységet tartalmaz, amelyek egymással kombinálva inaktívak. Az egyik alegység a ciklikus AMP receptoraként szolgál, a másik katalitikus hatást képes kifejteni. Amikor a ciklikus AMP a receptorhoz kapcsolódik, a receptoralegység a katalitikus-tól elkülönül, amely utóbbi az ATP foszfátcsoportjának bizonyos fehérjékre való átvitelét katalizálja. Az egyik fehérje a koleszterin-észteráz, hidrolitikus enzim. Defoszforilált inaktív formában van



15. ábra. Az ACTH feltételezett hatásmechanizmusa mellékvesekéregsejtekben

jelen a citoplazmában, foszforilálódással aktiválódik. A foszforilálódott aktív enzim a kortikoszteroid-hormonok előanyagát, a lipidcseppekben tárolt koleszterinésztereket hidrolizálja. Ennek eredményeképpen szabad koleszterin és szabad zsírsavak keletkeznek. Másfajta fehérje — újonnan szintetizált transzport protein — teszi lehetővé, hogy a koleszterin a mitokondriumokba bejusson. A szabad koleszterin a mitokondriumokba jut, amelyekben a koleszterin pregnenolonná alakul. A koleszterin pregnenolonná alakulása az a lépés, amely a hormonszintézis mérvét szabja meg (rate limiting step). Az ACTH szabályozó hatása jórészt itt érvényesül, mivel a pregnenolon utáni termékek bioszintézisében a kéregsejtek nagyfokú autonómiája érvényesül.

Az ACTH polipeptid hormon, amely 39 aminosavból épül fel. A különböző fajokban az első 24 aminosav sorrendje azonos. A molekula 25—39. aminosav közötti szakaszában fajtoktól függően kis különbségek vannak. Az ACTH biológiailag aktív „magját” az első 26 aminosav alkotja. Ennek biológiai hatása a teljes molekuláéval közel azonos. Ha ezt tovább rövidítik, biológiai hatása fokozatosan csökken. A 10 aminosavat tartalmazó fragmentum biológiai hatása a teljes ACTH-molekulánál már csak 0,002%-a.

Az ACTH biológiai tesztelésekor fontos megbizonyosodni arról, hogy a vizsgált állatban valóban a tesztelés céljából beadott ACTH váltott-e ki a reakciót és nem az állat által termelt endogén ACTH, amelynek termelését maga a kísérletes beavatkozás idézte elő. Ezért az ilyen típusú kísérleteket hipofizektomizált állatokkal célszerű végezni.

ACTH beadása után a következő jelenségek figyelhetők meg: az ACTH megakadályozza a mellékvese súlycsökkenését, ami hipofizektómia után egyébként bekövetkezne. Bizonyos idő elteltével a mellékvese megnagyobbodik. ACTH hatására fokozódik a plazma glukokortikoid-szintje, a mellékvese aszkorbinsav-tartalma csökken, a vizeletben nő a 17-hidroxi-kortikoszteroidok és a 17-ketoszteroidok ürítése.

Az ACTH hatására termelődő kortikoszteroidok a timusz involúcióját okozzák, a májban glikogén rakódik le és a keringő vérben csökken az eozinofil sejtek száma.

Ha a szervezetet megterhelő inger nem éri, a vér „nyugalmi” glukokortikoid-szintje csak szűk határok közt ingadozik. Az ingadozások ugyanis visszahatnak a hipofízisre és ott ellenkező irányú működésváltozást okoznak. Ebből következik, hogy minél magasabb a keringő vérben a glukokortikoid-koncentráció, a hipofízis annál kevesebb ACTH-t bocsát ki. Ez a visszajelentés (negatív feedback) olyan szervomechanizmus, amely a homeosztázist szolgálja.

Mivel az ACTH-nak nem csak hormonszokrécíót fokozó „trop”-hatása, hanem a mellékvesekéreg-sejtek növekedését fokozó „trof”-hatása is van, a glukokortikoidok hosszan tartó adagolása az ACTH-kibocsátás gátlásán keresztül mellékvesekéreg-atrófiát okoz.

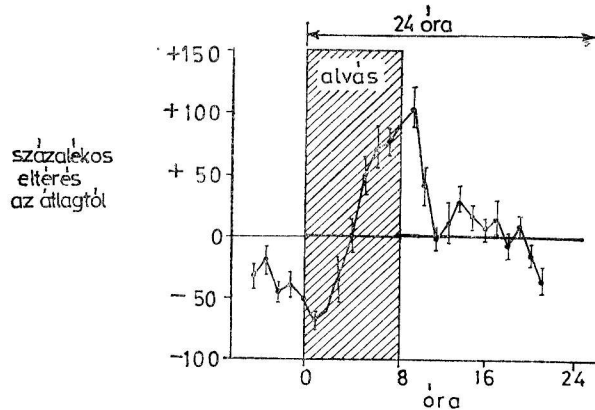
A glukokortikoidszint-változás napszakos ritmust követ, amelyet „biológiai óra” szabályoz. Egészséges egyénekben a reggeli órákban a vér ACTH-szintje magasabb, mint este. A ritmus és az alvás—ébredés szabályossága összefüggést mutat. Azoknál az egyéneknél, akik minden nap ugyanabban az időben fekszenek le és kb. 8 órát alszanak, az ACTH-glukokortikoid szekréció hasonló sémát követ. Az elalvás utáni 3. és 5. óra között a szekréció fokozódik, maximumát röviddel az ébredés után éri el. A hormonszint ezután hirtelen csökken, napközben szabálytalanul ingadozik, és a következő elalvás körüli időpontban éri el mélypontját (16. ábra).

Stresszállapotokban tekintet nélkül a napszakra és az aktuális hormonszintre, más szabályozó mechanizmusok működnek. *Selye* általános adaptációs szindróma koncepciójának megfelelően, valamely megterhelő ágens — „stresszor” — hatására „stresszállapot” jöhet létre, melyben a kiváltódó vészreakció a megterheléshez való alkalmazkodást szolgálja. A vészreakció megfelelő ingerekkel akkor is kiváltható és sztereotip módon zajlik le, ha az agykéreg és a talamuszt eltávolítják. A stresszor sokféle lehet (pl. műtét, lázkeltek, formaldehid-injekció, hideg hatás, áramütés, szorongás), de közös tulajdonságuk, hogy az ACTH-elválasztást serkentésével a glukokortikoid-elválasztást fokozzák. Ez képessé teszi a szervezetet arra, hogy a veszélyeztetett helyzethez alkalmazkodjék.

Az elmondottakból kiderül, hogy a hipofízis ACTH-elválasztás-

tását — többek közt — visszajelentő mechanizmus, a biológiai óra és a stresszorok szabályozhatják. Nem világos ezek után sem, hogy a felsorolt ágensek miképp aktiválják a hipofízist.

Ha a mediális bazális hipotalamusz és a hipofízis mellső lebenye közötti összeköttetést az érhálózat, ill. idegpályák átmetésével megszakítják, a stresszorok nagy részének ACTH-elválasztást serkentő hatása minimálisra csökkenhet. Feltételezik, hogy a



16. ábra. A plazma hidrokortizon-koncentrációjának napszakos ingadozása

hipotalamusz mediátor anyagot, „corticotropic releasing factor”- (CRF) termel, amely az eminentia mediana és a hipofízisnyél por tális érrendszerén keresztül a hipofízis mellső lebenyébe jutva szabályozza az ACTH-elválasztást. *Szentágothai és mtsai* [61]. *Halász és mtsai* [17] „hipofiziotrop” régiót, valamint az ezen terület működését módosító „release regulating system”-et különböztetnek meg. Ez magában foglalja azokat a struktúrákat is, amelyeket általában a stresszorok idegi afferens pályáinak neveznek. Számos kísérlet bizonyítja, hogy a különféle stresszorok különböző afferens pályák útján fokozzák a CRF- és az ACTH-elválasztást.

Elméletileg idegi és nem idegi csoportokra bontják azokat a pályákat, amelyek a stresszorok hatását az ACTH-elválasztást szabályozó hipotalamikus területekhez közvetítik. „Humorális”-nak nevezik azokat a nem idegi pályákat, amelyek a vér, ill. más testnedvek összetételének vagy más jellemzőjének megváltoztatása útján juttatják el az ACTH-elválasztást serkentő információt a CRF-t termelő sejtekhez.

Makara [24] kimutatta, hogy egyes stresszorok — pl. formaldehid kis adagja — olyan idegpályák közvetítésével fokozzák az ACTH-elválasztását, amelyek az ellenoldali gerincvelőfélben futnak a közti agy elé. Formaldehiddel végzett egyéb kísérleti eredményei azt példázzák, hogy egy stresszor ACTH-elválasztást serkentő hatását, nagy intenzitás esetén, más afferens pályák is közvetíthetik, mint kis intenzitás esetén. Lehetnek olyan stresszorok, amelyek idegi és „humorális” pályákat egyszerre vagy egymás után aktiválhatnak.

Stark és mtsai [44, 46] patkányokat két héten keresztül naponta ugyanazon megterhelésnek tették ki, és a 14. napon vizsgálták a megterhelés hatását a plazma kortikoszteron-szintjére. Megállapították, hogy két hét után egyes stresszorok (éterbelégzés, endotoxin- vagy formaldehid-injekció) ACTH-elválasztást fokozó hatása csökkent vagy megszűnt, míg másoké (elektromos áramütés és vazopresszin) változatlanul megmaradt.

Hasonlóan értelmezhető eredményeket kaptak azokban a kísérletekben, amelyekben két hétig tartó ACTH-kezelés után vizsgálták néhány stresszor hatását [41, 42, 43, 45]. Mindebből arra következtettek, hogy az ACTH-kezelés után egyes stresszorok ACTH-elválasztást fokozó hatása megszűnik, de pl. az endotoxin hatása megmarad. A kísérleti beavatkozás után egyes stresszorokkal jelentkező, másokkal viszont hiányzó gátlás arra utal, hogy a különféle stresszorok különböző idegi vagy „humorális” pályákat aktiválnak.

A hipotalamusz „bekapcsolásával” egységes hipotalamusz—adenohipofízis—mellékvesekéreg tengelyről kell beszélni. Egyedül így válnak érthetővé mindazon kísérleti adatok, amelyek a tengely megszakításakor bekövetkező funkcióváltozásokra vonatkoznak.

Az aldosteron-elválasztás szabályozása

Mai tudásunk szerint az aldosteron-elválasztást négy fő tényező szabályozza: az ACTH, a renin—angiotenzin rendszer, a plazma kálium- és nátriumkoncentrációjának változása. Alapvető különbség van tehát a glukokortikoidok és az aldosteron elválasztásának szabályozása között, mivel az utóbbit több tényező szabályozza, melyek egymással szoros kölcsönhatásban vannak; hol egyiknek, hol másiknak van fontosabb szerepe a szabályozásban, egyik a másikat helyettesítheti.

Az ACTH az aldosteron-termelést többnyire csak a fiziológiásnál nagyobb dózisban növeli, szerepe az aldosteron-elválasztásban a szervezetet ért nagyobb megterhelések alkalmával lép előtérbe [16].

A renin—angiotenzin rendszernek két fontos hatása van: hat a vérkeringésre és a mellékvese aldosteron-termelésére. Az aldosteron-termelést és a renin—angiotenzin rendszert negatív visszacsatolás köti össze. A plazmavolumen és a nátriumkoncentráció-változásokra a vesearteriola falában levő juxtaglomeruláris apparatus a renintermelés változtatásával reagál. A renin a vérben keringő angiotenzinogénből (α_2 -globulin) angiotenzin I-et (dekapeptid) hasít le, melyből a főleg tüdőben megtalálható konvertáló enzim hatására angiotenzin II (oktapeptid) keletkezik. Ez fokozza az aldosteron-termelést és érösszehúzó hatása folytán emeli a vérnyomást. Az aldosteron a vese disztális tubulusának hámsajtjeire hatva a nátriumfelszívódást fokozza, a térfogatnövekedés a negatív visszacsatolási kör bezárul.

A plazma-nátriumkoncentráció változásának hatása az aldosteron-termelésre elsősorban a renin—angiotenzin rendszeren keresztül érvényesül, a plazma-káliumkoncentráció változása azonban közvetlenül a mellékvesére hatva fokozza az aldosteron-termelést. A kálium különösen fontos szerepére mutat az a tény, hogy a zona glomerulosa sejtek káliumtartalma — elektronsugár-röntgen mikroanalízissel mérve — magasabb, mint a zona fasciculata sejté [4].

A fő szabályozó tényezőkön kívül időről-időre más, aldoste-

ron-elválasztást befolyásoló faktor hatása is felmerült. *Palkovits és mtsai* [28, 29] az STH-nak, *Sólyom* [39] a prolaktinnak, *Spät és mtsai* [40] a prosztaglandinnak tulajdonítanak szerepet az aldosteron-elválasztás szabályozásában.

Nem tisztázott, hogy a különböző hatások, amelyek az aldosteron-termelés fokozódásához vezetnek, ezt egy végső közös úton át érik-e el, vagy hatását mindegyik más mechanizmus útján fejti ki. A végső közös stimulusnak *Boyd és mtsai* [6] a zona glomerulosa sejtek káliumtartalmának emelkedését *Szalay és mtsai* [59, 60] az extracelluláris/intracelluláris káliumkoncentráció arányának emelkedését tartják.

A MELLÉKVESE-SZTEROIDOK FUNKCIÓJA

Mint a bevezetőben említettük, a mellékvesekéreg-hormonok, szerkezetük és biológiai hatásuk felfedezése *Kendall, Reichstein* és *Hench* érdeme.

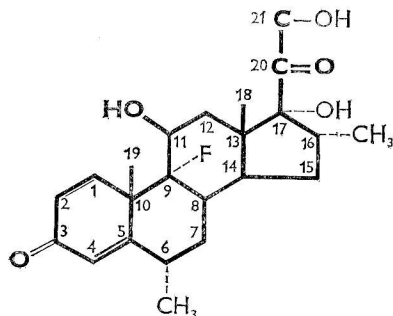
Compound A, B, F és E néven Kendall 4 anyaga: a 11-dehidrokortikoszteron, a kortikoszteron, a hidrokortizon (kortizol) és a kortizon; substance S néven pedig Reichstein anyaga: a 11-dezoxi-kortizol váltak ismertté.

Ugyancsak nagy jelentőségű volt az aldosteron felfedezése, mely *Simpson* és *mtsai* [36, 37] nevéhez fűződik.

A mellékvesekéreg-hormonok hatásukat tekintve glukokortikoidok, mineralokortikoidok vagy szexuálszteroidok. A glukokortikoidok és a mineralokortikoidok hatását nehéz élesen elválasztani. Besorolásuk domináns hatásuk alapján történik.

A glukokortikoidok biológiai hatása

A glukokortikoidok elsősorban a szénhidrát-anyagcserére fejtik ki hatásukat. Elősegítik a glukozképzést, a májban glikogén-szaporulatot okoznak, a vér cukorkoncentrációját emelik. A természetes szteroidok közül a hidrokortizon, a kortizon, a korti-



17. ábra. Szerkezet—hatás összefüggés a vastag vonalak és betűk a pregn-4-en, 11 β -ol-3,20-dion-t jelölik, amely az ember glukokortikoid aktivitású szteroidjainak közös jellemzője. Az egyes szubsztituenseket vékony vonalak és betűk jelölik

ben a kortikoszteron a leghatásosabb glukokortikoid.

A természetes glukokortikoidok számos szintetikus analógját állították elő, melyek közül pl. a dexametazon glukokortikoid-aktivitása a hidrokortizonét sokszorosán felülmúlja (1. táblázat és 17. ábra).

1. táblázat

Természetes és mesterséges szteroidok viszonylagos aktivitása

Szteroidok	Glukokortikoid-aktivitás	Míneralokortikoid-aktivitás
Hidrokortizon	1	1
Kortizon	0,7	0,7
Kortikoszteron	0,2	2
11-dezoxi-kortikoszteron	—	20
Aldoszteron	0,1	400
Prednizon	4	0,7
Prednizolon	4	0,7
Dexametazon	30	2
Triamcinolon	3	—

koszteron és a 11-dehidrokortikoszteron rendelkezik számottevő glukokortikoid-aktivással. Ezek közül leghatásosabb a hidrokortizon. A kortizon és a 11-dehidrokortikoszteron csupán potenciális aktivitással rendelkeznek, a szervezetben azonban hidrokortizonná vagy kortikoszteronná alakulhatnak. Egyes állatfajok, mint pl. a patkány, nem termelnek számottevő mennyiségű hidrokortizont, ezek-

A szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatáson kívül a glukokortikoidok más sajátossággal is rendelkeznek, amelyek biológiai jelentősége ugyancsak számottevő.

A glukokortikoidok gyorsítják a szervezet fehérjeinek, pl. az albuminnak lebontását. A máj kivételével gátolják a szövetek aminosav-felvételét és a fehérjeszintézist.

A glukokortikoidok hatására a májban fokozódik az aminosav-felvétel. A máj az aminosavból részben fehérjét szintetizál, részben dezaminálja azokat. Hosszú ideig ható nagy mennyiségű glukokortikoidok hatására a növekedés lelassul. Sajátos módon az utóbbi hatást növekedéshormon-kezeléssel nem lehet kivédeni.

A glukokortikoidokkal az ACTH-termelés és -elválasztás visszacsorítható.

Nagy mennyiségben huzamos ideig alkalmazott glukokortikoidokkal a gyulladáshoz és allergiás reakciók csökkenthetők. A lizoszómamembránok stabilizálásával bizonyos szövetkárosító enzimek kiszabadulása ellen nyújthatnak védelmet. A glukokortikoidok gátolják, hogy a kapilláris falon keresztül leukociták jussanak a károsított területre. Hatásukra a lép, a nyirokcsomók, a timusz megkisebbednek, az antitestképződés visszaszorul. A glukokortikoidok serkentik a hematopoézist. Az arcon, a nyakon és a törzsön elősegítik a zsírlerakódást, fokozzák a húgysavkiürülést. Hatásukra a keringő vérben csökken az eozinofil sejtek száma. Visszaszorul a fibroblasztok aktivitása.

Egészséges, nem stresszelt felnőttben a plazma kortizoltartalma a napszakos ritmusnak megfelelően 5–20 $\mu\text{g}\%$.

Hiperkortizolizmus. Rendellenes állapot általános megjelölése, amely kortizoltúlsúly következtében alakul ki.

Cushing-szindróma. Elsődleges oka a mellékvese glukokortikoid-termelő sejtjeinek túltengése, jó- vagy rosszindulatú daganata, mely fokozott glukokortikoid-termelést okoz.

Cushing-kór. Ezzel a megjelöléssel különböztetik meg azt az állapotot, amelyben a hipofízis ACTH-termelő sejtjeinek fokozott működése az elsődleges, a mellékvese glukokortikoid-túltermelése ennek következménye.

Ektópiás ACTH-szindróma. Ugyancsak az ACTH-túlsúly elsőd-

leges, ez azonban nem hipofízis eredetű, hanem pl. a hörgőből, hasnyálmirigyből kiinduló, ritkán előforduló ACTH-termelő daganat következménye.

Hiperkortizolizmusban a fő tünetek általában hasonlóak azokhoz, amelyek kortizol-túladagolás következtében jönnek létre. A betegek meghízhatnak, főképp az arcon, a nyakon és a törzsön rakódik le zsír, a bőrön kékeslila csíkozottság jelenik meg, a csontszövet ritkul, a vércukorszint és a vérnyomás emelkedik.

Normális körülmények között az ACTH-termelés visszaszorítása a glukokortikoid-szekréció csökkenéséhez vezet. Cushing-szindrómában a mellékvese ACTH-val szembeni érzékenysége megváltozik, a glukokortikoidokat termelő sejtek működése többnyire autonómmá válik. Ez azt jelenti, hogy a fokozott glukokortikoid-termelés okozta csökkent plazma ACTH koncentráció a kórosan működő kéregsejtekre nem hat vissza fékezően. Az ACTH-szint csökkenését bizonyítja, hogy egyoldali daganat esetében az ellenkező oldali mellékvese elsorvad [56].

A természetes glukokortikoidoknál kb. harmincszor aktívabb szintetikus vegyület a *dexametazon*. Egészséges egyéneknél kis adagjával (1 mg) az ACTH-termelés visszaszorítható és a glukokortikoid-termelés csökken.

Cushing-szindrómában kis vagy közepes dexametazon adag hatástalan. A magyarázat kézenfekvő: a fő mechanizmus, amelyen keresztül a dexametazon hatása érvényesül, az ACTH-szekréció visszaszorítása. Cushing-szindrómás betegnél az ACTH-szekréció már eleve visszaszorított, a mellékvese hormontermelése autonómmá vált.

Cushing-kórban a fokozott glukokortikoid-termelés nem a mellékvese autonóm működésének, hanem a hipofízis fokozott ACTH-termelésének következménye. Cushing-kórban a hipofízis fokozott ACTH-termelése általában közepes vagy nagy adag dexametazonnal visszaszorítható.

Ektópiás ACTH-szindrómában a hipofízistől független ACTH-„forrásra” — érthető módon — a dexametazonnak nincs hatása.

A mellékvese károsodása a kiváltó okra való tekintet nélkül elsődleges mellékvese-elégtelenséghez vezet. A fő klinikai tünete-

ket a glukokortikoid- és a mineralokortikoid-termelés csökkenése vagy megszűnése okozza.

A csökkent glukokortikoid-termelés következtében kialakul a glukózképzés zavara, mely elégtelen zsír- és cukorfelhasználással párosul. A különböző stresszhatásoknak kivédésére a szervezet képtelenné válik.

A hipofíziselégtelenség másodlagosan vezet a mellékvesekéreg csökkent működéséhez. Az ACTH hiánya a hidrokortizon-elválasztás jelentős csökkenéséhez vezet.

A 11β -hidroxilázt gátló Metopironnal a hipofízis ACTH-kapacitása vizsgálható. Metopiron hatására a kortikoszteroidok termelése a 11-dezoxi-kortizolnál és a 11-dezoxi-kortikoszteronnál elakad. Ha a hipofízis megfelelően működik, a hidrokortizonhiányra fokozott ACTH-elválasztással válaszol. Ez az említett két közti termék felszaporodásához vezet.

A mineralokortikoidok biológiai hatása

A mineralokortikoidok molekuláris szerkezete a glukokortikoidokétól csak csekély mértékben különbözik, biológiai hatásukban azonban lényeges az eltérés.

Simpson és mtsainak [36] a „sóviszartató hormon” izolálására vonatkozó első közleményei óta bebizonyosodott, hogy a természetesen előforduló mineralokortikoid-hormonok közül leghatásosabb az aldoszteron és a 11-dezoxi-kortikoszteron.

Kevésbé intenzív mineralokortikoid-aktivitással rendelkezik a 18-hidroxi-kortikoszteron, a kortikoszteron, a 18-hidroxi-dezoxi-kortikoszteron és a hidrokortizon.

Egyes glukokortikoidoknak, valamint androgén és ösztrogén hormonoknak is kimutatták csekély mineralokortikoid-hatásukat.

Aldoszteron hatására csökken a nátrium kiválasztása, a káliumé fokozódik. Az aldoszteron elsődleges hatása a vesetubulus hámsejtjeinek iontranszportjára érvényesül, de a verejtékmirigyekben és az emésztőrendszer mirigyhámsejtjeiben is megváltoztatja a nátrium/kálium koncentrációt.

Bár aldosteron hiányában is jelentős a nátrium-visszatartás és a kálium-kiválasztás, idővel nátriumdeficit jön létre. A kialakuló elektrolitzavar a szövetekben ozmózisavarhoz vezet. Az extracelluláris térből víz vándorol a sejtekbe. Dehidratáció következtében csökken a keringő vérmennyiség, a vér viszkozitása növekszik. A keringés romlik, majd a vese véráramlásának zavara a glomerulusfiltráció csökkenéséhez, végül a veseműködés elégtelenségéhez vezet. A mellékvese-károsodás miatti elégtelen kortikoszteroid-termelés következtében részben az ismertetett mechanizmus alapján alakulnak ki az *Addison-kóros* betegek tünetei. A felsoroltakhoz még a bőr és a nyálkahártyák fokozott pigmentációja járul. Ennek oka az, hogy a csökkent kortikoszteroidszint következtében nemcsak az ACTH-, hanem az MSH- (melanocytá stimuláló hormon) termelés is fokozódik.

Idejében adott megfelelő mennyiségű kortikoszteroidokkal a homeosztázis helyreállítható. A mineralokortikoidok túladagolása vagy termelődésük kóros fokozódása (hiperaldosteronizmus) ugyancsak a só- és elektrolit-háztartás zavarához vezet.

Égészséges felnőttek mellékveséje napi 50—150 µg aldosteront termel (2. táblázat). Magasabb aldosteron-mennyiség esetén *hiperaldosteronizmus*ról beszélünk. Primer aldosteronizmusban a plazma reninaktivitása alacsony, szekunder aldosteronizmusban magas.

2. táblázat

Normális felnőtt napi szteroidszekréciója és szteroidkiürítése

Szteroidok	Szekréció (mg/nap)	Kiürítés (mg/nap)
Hidrokortizon	12—30	
Kortikoszteroid	1—4	
Aldosteron	0,05—0,15	
11-dezoxi-kortikoszteroid	0,05—0,2	
Dehidro-epiandroszteroid	15—50	
17-hidroxi-kortikoszteroid		4—12
17-ketoszteroid		7—20

Primer aldosteronizmus (Conn-szindróma) esetén elsődleges a fokozott aldosteron-szekréció, melynek hátterében leggyakoribb a magányosan vagy többszörösen előforduló mellékvesekéregadenoma. Ritkább, ha a mellékvesekéreg normális sejtekből áll vagy kisfokú sejtburjánzás figyelhető meg. Nagyon ritka, ha rosszindulatú mellékvese-daganat a fokozott aldosteron-termelés oka.

A fő tünetek a mineralokortikoidok túladagolásának felelnek meg. A klinikai képet magas vérnyomás, szív- és vesecelváltozások, izomgyengeség jellemzi. Nátrium-visszatartás, fokozott kálium-ürítés, a plazma reninaktivitásának csökkenése, az aldosteron-elválasztás fokozódása a leggyakoribb laboratóriumi leletek.

*Szekunder aldosteronizmus*ban a renin—angiotenzin rendszer fokozott aktiválódása másodlagosan vezet az aldosteron-szekréció fokozódásához.

A renintermelés fokozódásának számos oka lehet. A vesén át folyó vérmennyiség csökkenése a renintermelés fokozódását eredményezi. Súlyos vérvesztés is okozhatja a vese vérellátásának csökkenését. Az extracelluláris folyadék mennyiség csökkenése, a plazmatérfogat csökkenése, a vénás pangás ugyancsak a vese vérellátásának csökkenéséhez, ezen keresztül fokozott renintermeléshez, majd fokozott aldosteron-szekrécióhoz vezethet.

Ritka esetekben a vese juxtamedulláris apparátusának hiperpláziája vagy renintermelő vesedaganat a másodlagos aldosteronizmus oka.

A szexuáliszteroidok biológiája

Normális körülmények között a mellékvesében az androgén és ösztrogén kortikoszteroidok termelődése az ivarmirigyekhez viszonyítva nem számottevő. A mellékvese androgénjeinek kóros túlsúlya azonban virilizációhoz vezethet. Felnőtt férfiaknál ez a jelenség nem mindig szembetűnő, de fiúknál és nőknél igen feltűnő lehet. A mellékvese eredetű kóros androgénprodukciónak leány magzatokban a sinus urogenitalisból fejlődő képletek fejlődési zavarát, klitoriszmegnagyobbást és a szeméremajkak összenövését

okozhatja. Ez a rendellenesség *pszeudohermafroditizmus* néven ismeretes. Gyermekeknél a mellékvese-androgének túlsúlya a klitoris, ill. a pénisz megnagyobbodását, erőteljes izomzat kifejlődését, a testnövekedés gyorsulását, a hónalj- és fanszőrzet idő előtti megjelenését és a szakáll növekedését okozza. Egyes esetekben akneképződés, a hang mélyülése és a haj ritkulása egészíti ki a körképet. Felnőtt nőknél a mellékvese eredetű virilizmus megnyilvánulásai: klitorismegnagyobbodás, test- és arcszőrösödés, kopaszodás, érdes hang, a menstruáció elmaradása, terméketlenség, az emlők sorvadása.

A mellékvesekéreg-daganatok egy része is virilizációt okozhat.

A mellékvese-ösztrogének túlsúlya ritkán okoz feminizációt, a másodlagos női nemi jelleg túlsúlyát. Ez felnőtt nőknél nem szembevető, annál inkább férfiaknál és gyermekeknél, ha az emlők megnagyobbodnak. Fiatal lányoknál idő előtti menstruáció indul meg.

A mellékvese-androgének és -ösztrogének fokozott termelődése nem mindig a másodlagos nemi jelleg dominanciájában nyilvánul meg. Bizonyos esetekben rosszindulatú daganatok (pl. emlőrák, prosztatarák) növekedését serkenthetik.

A SZTEROIDHATÁS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA

A kortikoszteroidok biológiai hatásában fontos azoknak a tényezőknek a szerepe, melyek a plazmában és a célszervekben a kortikoszteroidok specifikus kötődését szabályozzák. Ezek: a transzkortin, a specifikus kortikoszteroid-kötő fehérje és a szövetek kortikoszteroid-receptorai. A receptorok olyan makromolekulák, amelyeknek kötőhelyei bizonyos fajlagos molekulákat kémiaiilag „felismerni” képesek. A fajlagos molekulák kötődése a receptorhoz, válaszhoz vezető eseménysort indít meg [12]. A hormon—receptor kötés jellemzője, hogy időben megelőzi a kortikoszteroid mérhető hatásának kifejlődését és a receptor a hormon lebontási termékét nem köti.

A transzkortint valamennyi eddig vizsgált állatfaj plazmájában sikerült kimutatni. Emberben néhány hónappal, patkányban néhány nappal a születés után indul meg a transzkortin-termelés. A transzkortin α_1 -globulin, molekulásúlya 5000—6000. A kortikoszteroidot közel hatezerszer erősebben köti, mint az albumin [33]. Specifikusan köti a glukokortikoidokat, elsősorban a hidrokortizont és a kortikoszteront és néhány, de nem minden szintetikus kortikoszteroidot. Ez utóbbiak közül pl. a dexametazon nem kötődik.

Fiziológiás körülmények között a plazma hidrokortizon-tartalmának kb. 75%-a ekvimolekulárisan, reverzibilisen kötődik a transzkortinhoz, kb. 15%-a albuminhoz kötött; a plazma-hidrokortizon kb. 10%-a kötetlen.

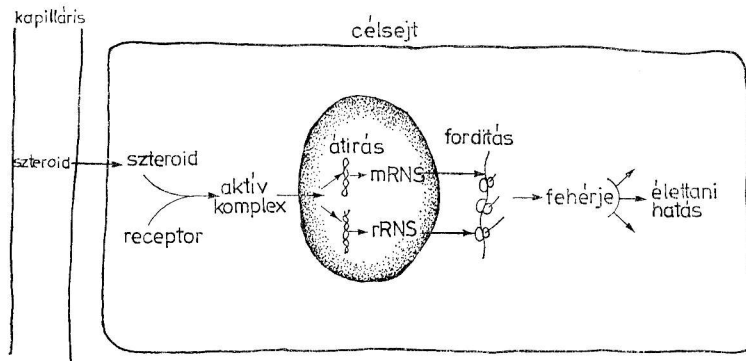
Egyes elképzelések szerint a transzkortin pufferhatást fejt ki és védi a szervezetet a gyors koncentrációváltozásokkal szemben. A terhesség végén a fokozott glukokortikoid-termelés ellenére a magas transzkortinszint pufferhatása következtében nem fejlődnek ki a mellékvese-túlműködés tünetei [38]. A pufferkapacitás limitált. Szélsőségesen fokozott hidrokortizon-termelésekor — pl. Cushing-szindrómában — a plazma kortikoszteroid-szintje állandóan magasabb a transzkortin kötési képességénél [5].

Adatok bizonyítják, hogy egyes stresszorok, hatásuk kontrollokban mért maximumának időpontjában vizsgálva, az ACTH-val kezelt állatokban nem okoznak plazma-kortikoszteronszint emelkedést. Ez azzal magyarázható, hogy a kezelés következtében alacsonyra vált transzkortinszint miatt az utolsó ACTH-injekció következtében elválasztott kortikoszteron jelentős hányada szabad, biológiailag aktív hormon, és ezért visszajelentő hatása még 24 órával később is fennáll [2].

Kimutatták, hogy az ACTH nem a mellékvese kortikoszteroid-elválasztásának fokozása útján, hanem közvetlenül csökkenti a transzkortinszintet. Az ACTH a mellékvesék eltávolítása után is csökkenti a transzkortinszintet, valószínűleg látszik, hogy az ACTH közvetlenül befolyásolja a transzkortin-termelést [1].

A szteroidhormonok fiziológiai hatásai eltérőek, a célszervek is különbözőek, ennek ellenére a szteroidok hatásmechanizmusát

egységes teóriával magyarázzák. Az egyes lépések a következők (18. ábra): a szteroid bejut a célsejtbe és a nagy affinitású receptorhoz sztereospecifikusan kötődik. A szteroid—receptor komplex aktiválódik, bejut a magba és a kromatinhoz kapcsolódik. A szteroid—receptor komplex és a genom közötti kölcsönhatás aktiválja vagy derepresszálja a transzkripciót vagy az RNS-szintézis átírási utáni szabályozását. A termelőző messzendező RNS és a ribo-



18. ábra. A szteroidreceptor-indukció feltételezett mechanizmusának vázlata

szomális RNS írja elő azoknak a fajlagos fehérjéknek a szintézisét, amelyeknek tulajdonságai a hormonok morfogenetikai és fiziológiai válaszait meghatározzák [11].

Receptorkötődés szempontjából bizonyos szteroidok között kompetitív antagonizmus áll fenn. Feltételezik, hogy a kémiaiilag különböző, de biológiai hatásukban hasonló szteroidok azonos receptorokon keresztül fejthetik ki hatásukat.

Az antiandrogén szteroidok kompetitív antagonisták, közvetlenül a receptorokra hatnak, ezáltal befolyásolják azoknak a szerveknek működését, amelyek az androgén hormonok hatása alatt állnak. Az igen erős antiandrogén hatású cyproteronnal és más antihormonokkal rosszindulatú daganatok kezelésében is értek el eredményeket. Bizonyos szintetikusan előállított szteroidok azzal

a képességgel rendelkeznek, hogy a természetes kortikoszteroidok elválasztását közvetve visszaszorítják vagy hatásukat felfüggesztik.

A dexametazon a hipofízis ACTH-elválasztását a természetes glukokortikoidoknál erősebben csökkenti. Az ACTH-elválasztást annyira visszaszorítja, hogy jogos ilyenkor „kémiai hipofizektómiáról” beszélni. Következésképpen a mellékvese glukokortikoid-elválasztása jelentősen csökken.

Az aldosteron hatását felfüggesztő spironolakton a célsejtek — elsősorban a vesetubulus-hámsejtek — receptoraihoz a mine-ralokortikoidoknál erősebb affinitással kapcsolódik.

IRODALOM

1. *Ács Zs.*: Transzkortin-receptor-kortikoszteroid hatás. Kandidátusi értekezés. Budapest 1974.
2. *Ács, Zs., Stark, E.*: The role of transcortin in the regulation of corticotrophin secretion. *J. Endocr.* 56, 317 (1973).
3. *Arnold, J.*: An investigation into the finer structure and chemistry of the adrenal. *Virchow's Arch. path. Anat.* 35, 64 (1866).
4. *Bácsy, E., Sz. Szalay, K., Pantó, Gy., Nagy, G.*: Distribution of potassium in rat adrenal zones studied by electronprobe X-ray microanalysis. *Experientia* 29, 485 (1973).
5. *Beisel, W. R., Di Raimondo, W. C., Forsham, P. H.*: Cortisol transport and disappearance. *Ann. Intern. Med.* 60, 641 (1964).
6. *Boyd, J. E., Mulrow, P. J., Palmore, W. P., Silvo, P.*: Importance of potassium in the regulation of aldosterone production. *Circ. Res. Suppl. I. Vols. XXXII. és XXXIII.* 1-39-45 (1973).
7. *Brown-Sequard, C. E.*: *Arch. Gen. Med.* 8, 385 (1856) Idézye: *Olmstead, J. M. D.* Charles-Edouard Brown-Sequard. *J. Hopkins Press, Baltimore* 1946.
8. *Challis, J. R. G., Davies, I. J., Benirschke, K., Hendrickx, A. G., Ryan, K. J.*: The effects of dexamethasone on plasma steroid levels and fetal adrenal histology in the pregnant rhesus monkey. *Endocrinology* 95, 1300 (1974).
9. *Diczfalusy, E.*: Endocrinological functions of the human foetoplacental unit. *Fed. Proc.* 23, 791 (1964).
10. *Dominguez, O. V., Loza, C. A., Morán, L. Z., Valencia, A. S.*: ACTH and sulfatase activity. *J. Steroid Biochem.* 5, 867 (1974).
11. *Edelman, I. S.*: Mechanism of action of steroid hormones. *J. Steroid Biochemistry* 6, 147 (1975).
12. *Ehrenpreis, S., Fleisch, J. H., Mittag, T. W.*: Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors. *Pharmacological Reviews* 21, 131 (1969).
13. *Eisenstein, A. B.*: *The Adrenal Cortex*, Little, Brown and Co., Boston 1967.
14. *Eneroth, P., Ferngren, H., Gustafsson, J. Å., Ivemark, B., Stenberg, Å.*: Excretion of steroid hormones in an anencephalic newborn infant. *Acta endocr. (Kbh.)* 70, 113 (1972).
15. *Fusita, H., Ihara, T.*: Electron-microscopic observations on the cyto-differentiation of adrenocortical cells of the human embryo. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 142, 267 (1973).
16. *Gláz, E., Vecsei, P.*: Aldosterone. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971.
17. *Halász, B., Pupp, L., Uhlárik, S.*: Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *J. Endocrinol.* 25, 147 (1962).
18. *Holt, P. G., Oliver, I. T.*: Plasma corticosterone concentrations in the perinatal rat. *Biochem. J.* 108, 339 (1968).
19. *Idelman, S.*: Ultrastructure of the mammalian adrenal cortex. *Int. Rev. Cytol.* 27, 181 (1970).
20. *Johannisson, E.*: The fetal adrenal cortex in the human. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 130, 7 (1968).
21. *Kovács K., Halmos M.*: Újabb eredmények a szteroidok kémiájában. Akadémiai Kiadó, Budapest 1975.
22. *Lauman, J. T.*: The adrenal gland in the human fetus, an interpretation on its physiology and unusual developmental pattern. *Pediatrics* 27, 140 (1961).
23. *Liddle, G. W.*: The Adrenals. (In: *Williams, R. H.*: *Textbook of Endocrinology*) Saunders Co., Philadelphia 1974.
24. *Makara, B. G.*: ACTH elválasztást serkentő sztrессzorok afferens pályáiról. Kandidátusi értekezés, Budapest 1970.
25. *McKerns, K. W.*: *Functions of the Adrenal Cortex*. North Holland Publ. Co. Amsterdam 1968.
26. *Omura, T., Sanders, E., Estabrook, R. W., Cooper, D. I., Rosenthal, O.*: Isolation from adrenal cortex of a non-heme iron protein and a flavo-protein functional as a reduced triphosphopyridine nucleotide-cytochrome P-450 reductase. *Arch. Biochem. Biophys.* 117, 660 (1966).
27. *Ökrös, I.*: Digitonin reaction in electron microscopy. *Histochemie* 13, 91 (1968).
28. *Palkovits M.*: A központi idegrendszer szerepe az aldosteron-termelés szabályozásában. Doktori értekezés, Budapest 1972.
29. *Palkovits, M., DeJong, W., Van der Wal, B., DeWied, D.*: The aldosterone secretory response to sodium restriction in chronically hypophysectomized corticotrophin-maintained rats as a function of duration and amount of growth hormone treatment. *J. Endocrin.* 50, 407 (1971).
30. *Petrali, J. P., Hinton, D. M., Moriarty, G. C., Sternberger, L. A.*: The unlabeled antibody enzyme method of immunocytochemistry. Quantitative comparison of sensitivities with and without peroxidase-antiperoxidase complex. *J. Histochem. Cytochem.* 22, 782 (1974).
31. *Rappay, Gy., Kondics, L., Bácsy, E.*: Intracellular distribution of arylsulphatase activity in adrenal cortical cells of the rat. *Histochemie* 34, 271 (1973).
32. *Ritter, W.*: Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde. *Virchows. Archiv. path. Anat. and Physiol.* 316, 590 (1949).
33. *Sandberg, A. A., Slaunwhite, W. R.*: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma II. Levels in various conditions and the effects of estrogens. *J. clin. Invest.* 38, 1290 (1959).
34. *Schapiro, S., Percin, C. J., Kotichas, F. J.*: Half-life of plasma corticosterone during development. *Endocrinology* 89, 284 (1971).
35. *Shackleton, C. H. L.*: Steroid excretion in the neonatal period: a

- comparative study of the excretion of steroids by human, ape and rhesus monkey infants. *J. Steroid. Bioch.* 5, 113 (1974).
36. *Simpson, S. A., Tait, J. F., Bush, I. E.*: Secretion of a salt retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *Lancet*, 2, 226 (1952).
 37. *Simpson, S. A., Tait, J. F., Wettstein, A., Neher, R., von Euw, J., Reichstein, T.*: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonderer hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 9, 333 (1953).
 38. *Staubwhite, W. R., Sandberg, A. A.*: Transcortin: a corticosteroid binding protein of plasma. *J. clin. Invest.* 38, 384 (1959).
 39. *Solyom, J.*: Anterior pituitary and aldosterone secretion. *Lancet* 1, 507 (1974).
 40. *Spät, A., Józán, S.*: Effect of prostaglandin E_2 and A_2 on steroid synthesis by the rat adrenal gland. *J. Endocr.* 65, 55 (1975).
 41. *Stark, E., Ács, Zs., Makara, G. B., Mihály, K.*: The hypophyseal-adrenocortical response to various different stressing procedures in ACTH-treated rats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 567 (1968).
 42. *Stark, E., Ács, Zs., Sz. Szalay, K.*: Further studies on the hypophyseal-adrenocortical response to various stressing procedure in ACTH treated rats. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* 36, 55 (1969).
 43. *Stark, E., Fachel, J.*: The effect of blood corticoid levels on ACTH-release caused by stress. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 19, 367 (1963).
 44. *Stark, E., Fachel, J., Makara, G. B., Mihály, K.*: An attempt to explain differences in the hypophysealadrenocortical response to repeated stressful stimuli by their dependence on differences in pathways. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 25, 251 (1968).
 45. *Stark, E., Fachel, J., Mihály, K.*: Pituitary and adrenal responsiveness in rats after prolonged treatment with ACTH. *Can. J. Biochem. Physiol.* 41, 1771 (1963).
 46. *Stark, E., Fachel, J., Mihály, K.*: Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion nach Wiederholung eines aspezifischen Reizes. *Endokrinologie* 49, 27 (1965).
 47. *Stark E., Gyévai A., Bukulya B., Szabó D., Szalay K., Mihály K.*: A corticosteroid termelés és finomszerkezet közötti összefüggés az embryonális mellékvesekéregben. *Orvostudomány* 24, 171 (1973).
 48. *Stark, E., Gyévai, A., Szalay, K., Ács, Zs.*: Hypophyseal adrenal activity in combined human foetal tissue cultures. *Can. J. Phys. Pharmacol.* 43, 1 (1965).
 49. *Starkel, S., Wegrzynowski, J.*: Beitrag zur Histologie der Nebenniere bei Feten und Kindern. *Arch. Anat. Entwicklungsgeschich.* 34, 214 (1910).
 50. *Sucheston, M. E., Cannon, M. S.*: Nomenclature of a developmental zone of the adrenal cortex of mammals. *Gen. and Comp. Endocr.* 11, 603 (1968).
 51. *Symington, T.*: Functional Pathology of the Human Adrenal Gland. Livingstone Ltd., Edinburgh 1967.
 52. *Szabó, D.*: Ultrastructural localisation of a crystalline substance in the adrenal zona fasciculata of the rat. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* 16, 121 (1968).
 53. *Szabó, D., Dzsiniich, Cs., Ökrös, I.*: Ultrastructural localisation of adrenal cholesterol by autoradiography and digitonin reaction after cycloheximide-induced inhibition of corticosterone synthesis. *Histochemie* 27, 43 (1971).
 54. *Szabó, D., Dzsiniich, Cs., Ökrös, I., Stark, E.*: The ultrastructure of the aged rat zona fasciculata under various stressing procedures. *Exp. Geront.* 5, 335 (1970).
 55. *Szabó, D., Gláz, E., Kelemen, J.*: Subcellular localisation of adrenal cholesterol by autoradiography and digitonin reaction after aminoglutethimide-induced inhibition of corticosterone synthesis. *Histochemistry* 38, 213 (1974).
 56. *Szabó D., Gyévai A., Gláz E., Stark E., Péteri M., Alánt O.*: Cushing syndromát okozó mellékvese-tumor szövettényezetének finomszerkezete és hormontermelése. *Morph. és Ig. Orv. Szemle* 15, 243 (1975).
 57. *Szabó D., Stark E., Kelemen J.*: A macska mellékvese fetalis zónájának finomszerkezete. *Biológia* 23, 101 (1975).
 58. *Szabó, D., Stark, E., Varga, B.*: The localization of acid phosphatase activity changes in lysosomes in the adrenal zona fasciculata of intact and hypophysectomized rats following ACTH administration. *Histochemie* 10, 321 (1967).
 59. *Sz. Szalay K.*: A zona glomerulosa extracellularis/intracellularis kálium koncentráció arányának lehetséges szerepe az aldosteron elválasztás szabályozásában. Kandidátusi értekezés, Budapest 1975.
 60. *Sz. Szalay K., Bácsy E., Stark E.*: Mellékvesesejt kálium- és nátriumtartalom kísérletes hyper- és hypoaldosteronizmusban. Meghatározás elektronsugár-röntgen mikroanalissel. *Orvostudomány*, 26, 43 (1975).
 61. *Szentágothai, J., Flerko, B., Mess, B., Halász, B.*: Hypothalamic control of the anterior pituitary An experimental-morphological study. Akadémiai Kiadó, Budapest 1968.
 2. *Temple, R., Wolff, J.*: Stimulation of steroid secretion by antimicrotubular agents. *J. Biol. Chem.* 348, 2691 (1973).