

Különnyomat  
az  
**ORVOSI SZEMLE**

1936. májusi számából.

---

---

KÖZLEMÉNY A M. KIR. FERENCZ JÓZSEF TUDOMÁNY-  
EGYETEM BELGYÓGYÁSZATI KLINIKÁJÁRÓL

Igazgató :

Dr. RUSZNYÁK ISTVÁN egy. ny. tanár.

**A HYPOPHYSIS KÉRDÉS MAI ÁLLÁSA**

Irta :

Dr. ARMENTANO LAJOS





A hypophysis physiológiai működésére vonatkozó ismereteink az utóbbi években jelentős változáson mentek át. Egyre jobban kezd tisztázódni az a bonyolult correlatió, amely az egyes belső secretiós mirigyek között fennáll s amelyben a hypophysisnek igen jelentős szerep jut. A hypophysis lebenyei nemcsak fejlődéstanilag, szövettanilag, hanem functió szempontjából is igen különböznek egymástól.

### A hypophysis hormonjai. (Biologiailag hatékony anyagok)

<i>Mellsőlebeny</i>	<i>Középsőlebeny</i>	<i>Hátsőlebeny</i>
1. Növekedési hormon.	1. Melanophor hormon.	Vasoprossin
2. Gonadotrop hormon.	2. Intermedin.	Oxytocin
3. Prolactin (lactogen hormon).		Antidiureticus hormon
4. Thyreotrop hormon.		
5. Interrenotrop (corticotrop) hormon.		
6. Parathyreotrop hormon.		
7. Anyagcsere hormonok:		
a) Contrainsularis (diabetogen) hormon.		
b) Zsíranyagcsere hormonok (lipoitrin, orophysin).		

Ebben a táblázatban láthatók összefoglalva a hypophysis egyes lebenyeiben található hormonok, illetőleg biologiailag hatékony anyagok. Ezeknek legnagyobb részét már is sikerült izolálni. Egyes hormonokról még ma sincs természetesen pontosan eldöntve, hogy különálló hormon-e, vagy pedig már egy eddig is ismert hormonnak képezi egyik fractióját. A legtöbb hormon szigoruan csak a hypophysis bizonyos lebenyéből állítható elő, viszont egyes hormonok mind a három lebenyben előfordulnak. (Ilyen pl. a melanophor hormon.) *Evans* szerint az elülső lebenyben öt hormon van: növekedési, gonadotrop, thyreotrop, lactogen és diabetogen hormon, míg a többiek különálló volta szerinte még nincs bizonyítva. Épügy megerősítésre szorulnak az *Anselmino* és

*Hoffmann, Raab* stb. által kimutatott anyagcsere hormonok, nem annyira a biológiai hatás, mint inkább ezen hormonok önállóságát illetőleg.

1. Növekedési hormon. A hypophysis elülső lebennyel végzett kísérletek emlős állatokon sokáig negatív eredménnyel végződtek, minthogy a kivonati anyagot perolalisan adták. *Evans* és *Long* 1921-ben olyan kivonati anyagot állítottak elő az elülső lebenyből, amelyet fiatal patkányoknak intraperitonealisan adva igen nagyfoku növekedést, sőt hosszabb ideig adagolva óriásnövést lehetett elérni. Hypophysis elülső lebeny transplantációja patkányok növekedését, amely a hypophysis eltávolítása után megállott, rögtön megindította. Békaporontyokon végzett kísérletekben végleg sikerült bizonyítani (elülső lebeny táplálva őket), hogy az elülső lebeny növekedési hormont tartalmaz: hosszúnövekedésük meggyorsult, sőt óriási békaporontyok fejlődtek ki. *Putnam, Teel* és *Benedict* mellsőlebeny kivonatot hosszabb időn át kutyákba fecskendezve akromegaliaszerű tünetek kifejlődését észlelték. *Reiss* és munkatársai nemcsak a normális sejtek, hanem a daganatok növekedésének gyorsulását észlelték a növekedési hormon hatására, hypophysectomisált állatba oltott tumorok pedig spontán visszafejlődtek. A hormon által előidézett növekedés nemcsak a csontra, hanem a belső szervekre is vonatkozik (splanchnomegalia) befolyásolja továbbá a fogak növekedését is. Hypophysis extirpatio után nemcsak kimarad a fogak növekedése, hanem nagyfoku regresszív elváltozások mutathatók ki. Mindezeket az elváltozásokat *Evans* extractummal meg lehet akadályozni. Ez utóbbi hatással kapcsolatban nincs még eldöntve, hogy az direct vagy a paratyreotrop hormon útján az epithel-testek által történik.

A növekedési hormon hatására a N-kiválasztás csökken, míg a vér maradék N tartalma emelkedik (*Thiell* és *Watkins*) *Evans* és munkatársai növekedési hormonnal óriásira növekedett kutyákban hyperglykaemiát és cukorvizelést észleltek *Houssay* és munkatársai is a növekedési hormonnal kutyákban hosszabb ideig adagolva

hyperglykaemián kívül glykosuriát és acetonuriát tudtak kimutatni. Ezen glykosuria alatt az állatok szénhidrat toleranciája csökkent, viszont az insulin resistenciájuk növekedett. Még kifejezettebb lett az *Evans*-hormonnak ez a hatása a pankreas részleges eltávolítása után, sőt egyes kutyákban a hormon kihagyása után is tartósan fenmaradt a cukorvizezés.

Hogy a növekedési hormon azonos-e az interrenotrop hormonnal, még nincs eldöntve. Az kétségtelen, hogy a növekedési hormon a hypophysis eltávolítása után megakadályozza a mellékvese kéregállományának atrophiját, sőt az állatok kachexiájának kifejlődését is, amelyet a mellékvese sorvadása idéz elő. A mellékvesétől megfosztott állatok azonban a növekedési hormon hatása dacára is elpusztulnak. *Tendelenburg* szerint a gonadotrop hormon gátolja a növekedési hormon termelését. *Zondek* is bizonyos antagonizmust észlelt az *Evans*-hormon és gonadotrop hormon között.

Az *Evans*-hormon thermolabilis, nem tartozik sem a lipidokhoz, sem a fehérjékhez, gyengén alkalikus kivonatokban kimutatható. Minthogy 50%-os alkohol kicsapja, a többi hormontól könnyen elkülöníthető.

2. **G o n a d o t r o p h o r m o n.** Klinikai megfigyelésekből már régóta ismeretes, hogy a hypophysis elülső lebenye és az ovarium között összefüggés van. Allatkísérletek is azt mutatták, hogy a hypophysis elülsőlebenyének kiirtása után az ivarmirigyek és ezzel kapcsolatosan a genitális szervek atrophijája lép fel. *Zondek* és *Aschheim*nek 1926-ban sikerült a terhes nők vizeletéből egy hormont előállítani, amely szerintük két részből áll: prolán A, amely a nemileg éretlen egereken a folliculusok érését idézi elő és a prolán B, amely a copus luteum képzését indítja meg (luteinizáló hormon) *Zondek* és *Aschheim* ezen hormonokat különálló, biológiailag különböző hatást mutató hormonoknak tekintették és ezen két hormon zavartalan működésében látják a nemi szervekben lejátszadó alaki és működésbeli cyklusos változások legfőbb okát. *Zondek* és *Aschheim* szerint

prolan A hatására az infantilis nőstény egerek vagy patkányok petefészke megnagyobbodik, hyperaemiás lesz, tele folyadékkal megtelt folliculusokkal, az uteruscsövek felfuvódnak, a hüvely az ivarzás állapotába kerül, tele epithel rögökkel stb. Prolan B hatására a petefészkek szintén megnagyobbodik, felületén különböző nagyságu, sárgaszintű kiemelkedések láthatók, amelyek a frissen képződő sárgatesteknek felelnek meg. Viszont az uteruscsövek vékonyak; épúgy nem változik meg a hüvely sem, amely infantilis állapotban marad. Mindkét hormon castralt állapotban hatástalan.

Ugyancsak *Zondek* és *Aschheim*, valamint *Smith* mutatták ki, hogy az elülső lebény transplantációja fiatal, fejletlen rágcsálókban korai ivaréretést idéz elő, sőt senilis állatokban is folliculus éretést és ivarzást lehet újra kiváltani; terhes állatokban a nyugalomban lévő ovarium működését újra meg lehet indítani, nagyobb hormon mennyiség hatására pedig terhes állatban a foetus elhalása és abortus következhetik be. *Zondek* és *Aschheim* a mellsőlebény kivonatainak megfelelő anyagokat a terhesek vérében is kimutatták és azonosoknak tartották a terhesek vizeletével nagy mennyiségben kiürülő prolannal.

A legutolsó évek vizsgálatainak eredményeképpen tudjuk, hogy a tüszőhormon (folliculin) és a corpus luteum hormonjainak (lutin) harmonikus együttműködése szükséges a menstruációs folyamat szabályos jelentkezéséhez. A folliculin, amely az elülsőlebény sexualis hormonjának hatására érésnek induló folliculusokban képződik, a méh nyálkahártyájának proliferációs fázisát idézi elő; hatása addig tart, amíg a folliculus megpattan. A corpus luteum hormonja, amely a granulosa-sejteknek luteinsejteké váló átalakulása után az utóbbiakból származik, a méh nyálkahártyájának secretiós fázisát váltja ki. *Végeredményben tehát a hypophysis az ivarmirigyek fejlődésének, azok működésének s bár indirect uton a menstruációs ciklusnak a szabályozója.*

*Zondek* és *Aschheim* szerint a vizeletben megjelenő prolan A és prolan B között qualitativ különbség van. Ezen a dualisticus felfogással

szemben *Evans* és munkatársai szerint a tüsző-érlelő és luteinizáló hatás csupán a hormon quantitativ különbségén alapul, vagyis csak ennek mennyiségétől függ, hogy a petefészkekben tüsző-érlelő vagy sárgatestképző hatás érvényesül-e. A terhes vizelei ugyanis, amely natív állapotban luteinizáló hatást fejt ki (ezen alapszik a *Zondek-Aschheim*-féle terhességi reactió) nyolcszoros higításban már csak úgy hat, mint a prolan A. Viszont csak a prolan A-t tartalmazó vizelet (*Zondek* szerint pl. a genitalis carcinomában szenvedő beteg vizelete) beconcentrálva luteinizáló hatásmű lesz. *Hamburgernek* azon ellenvetése, hogy elő lehet állítani extractumokat, amelyek csak prolan A vagy B. hatásúak, nem bizonyító, minthogy felvehető, hogy a különböző izolálási eljárások (Kaolin, pyridin oldat, steril olívaolaj) csupán a hormon mennyiségi viszonyaiban idéznek elő változást. *Horovitz* és munkatársainak direkt sikerült bizonyítani, hogy az általuk előállított készítménnyel folliculus érést épügy elő lehet idézni, mint luteinizatiót. Másrészt a prolan A és B szétválasztása sem *Reissnek*, sem más szerzőknek nem sikerült. Végeredményben tehát *a prolan egy egységes hormon, amelynek kis dosisa ovulatiót, nagyobb mennyisége pedig luteinizatiót vált ki*: ovulatiót azért nem, mert mielőtt a tüsző megérne, már luteinizálódik.

Hosszu vita folyik az irodalomban arról a problémáról is, hogy a terhes nő vizeletében megjelenő prolan azonos-e a hypophysis mellsőlebens gonadotrop hormonjával. Mai tudásunk szerint az elülsőlebens hormonja kétségkívül nem felel meg a vizeletben megjelenő hormonnak. Hypophysisétől megfosztott patkányban, kakasban a terhes nő vizeletéből készült prolan nem tudja helyettesíteni az elülső lebeuy kivonatot, illetőleg lényeges különbség van a kettő között. *Evans* szerint az elülső lebenyben van még egy anyag, amely aktiválja a placentában levő hormont; míg az elülső lebens kivonata egyedül is hatékony, addig az utóbbi csak ezen activáló anyaggal együtt képes megfelelő hatást kiváltani. *Collip*, *Seyle* stb. szerint is a hypophysisben van egy activáló illetőleg

synergizáló hormon, amellyel a prolan már hypophyseoprív állatban is előzékenyíti a tipikus elváltozásokat az ivarmirigyeken. Nevezett szerzők kísérleteikben azt találták, hogy hypophysisétől megfosztott patkányokban a petefészek ill. a here sorvadást csak mellőlebenszövet kivételével szüntette meg, míg vizeletprolan hatástalan volt. *Evans, Collip* felfogásának ellenszól az a körülmény, hogy az activatorok egészen más kémiai jellegűek szoktak lenni, míg itt a két hormon kémiai szempontból (inaktiválhatóság, absorpció, kicsapódás stb.) egymással egyenlő. Valószínűbbnek látszik az a felfogás, hogy a vizeletben a hormonnak már egy átalakulási terméke jelenik meg.

A hypophysis mellőlebenszövetének szerepe az állatok szaporodásának ugyancsak valamennyi fázisában bebizonyosodott. A hypophysisétől megfosztott nőstény patkányokban a tüszőérés és a sárgatestképződés megszűnik, gonadotrop hormonnal vagy hypophysis átültetésével a nemiszervek visszafejlődését meg lehet szüntetni, ovulációt elő lehet idézni, graviditás azonban nem következik be akkor sem, ha a gonadotrop vagy növekedési hormont tovább adagoljuk. A copulatio után 2 óra múlva eltávolítva a hypophysist, terhesség nem jön létre, bár az érésnek induló folliculusból sárgatest akadálytalanul fejlődik ki. Ha a hypophysis eltávolítása a copulatio után csak 7—9 (amerikai szerzők szerint 11—21) nap múlva történik, úgy a terhesség kiviselhető és normalisan folyik le a szülés, feltéve, hogy mindkét hormont tovább adagoljuk. Ellenkező esetben a foetus elhal, felszívódik illetőleg abortus következik be. A terhesség végén végzett hypophysectomia a terhesség tulhordásával jár, a szülés azonban normalisan folyik le.

Sokat foglalkoztak a szerzők a gonadotrop hormonnak a him gonadokra való hatás tanulmányozásával. Him állatban a hypophysis eltávolítása a nemiszervek sorvadását vonja maga után, viszont gonadotrop hormon adagolására az atrophizáló here regenerációja, az ondohólyagok újabb megnövekedése stb. következik be. Nagyon jellemző az infantilis állatokban prolan hatására az acce-



soricus mirigyekben végbemenő változás: a prostata, a gl. ampullares, de főleg az ondóhólyagok hatalmasan hypertrophisálnak. *Steinach* és *Kun* fiatal és senilis patkányokban a here megnagyobbodását és a hormonképzés fokozódását észlelték mellsőlebeny kivonat hatására. Mások viszont a here megnagyobbodása nélkül a hormonalis funkció fokozódását mutatták ki. A további kérdés annak megállapítása volt, hogy a herének melyik morfológiai részét befolyásolja a sexualhormon. Nemileg érett patkánynál a gonadotrop hormon vagy prolán a spermatogenezist nem gyorsítja, viszont hypophysisétől megfosztott állatban tovább is képes fenntartani. Infantilis állatnál e hormon hatására a herecsatornácskák fejlődése továbbhalad, de csak a spermatidák fejlődéséig jut el: sexualis koraérettség tehát nem érhető el, érett spermiumok nem képződnek. Öreg állatokban végzett kísérletek szintén negatív eredménnyel végződtek. Legtöbbször csak az interstitialis szövet (*Leyden-féle* köztisztejtek) tultengése jön létre. Nagyobb adagok (vagy hosszabb ideig adagolva a prolant) súlyos károsodást hoznak létre a germinatív részben: a herecsatornácskák sorvadnak, az epithelsejteken súlyos laesió mutatható ki stb.

A vizeletprolán egységes voltával szemben mindinkább az a vélemény kezd kialakulni, hogy a hypophysis mellső lebenyében két különböző sexual-hormon van: az egyik az ovarium ciklusos működését szabályozza (folliculus érés, majd luteinizatio), a másik direct luteinizáló hatásával bizonyos mértékig az elsőnek antagonistája. *Evans*, majd *Reiss* kimutatták, hogy a hypophysis mellső lebenyének alkalikus kivonatóval mind az elülső lebeny, mind a vizeletprolán folliculusérlelő hatását meg lehet gátolni, sőt a fokozott sárgatestképződés az ivarást is megszünteti. Ezen luteinizáló hormon kihagyása után azonban az ovariumban újra megindul a folliculusképződés. A hypophysis luteinizáló hormonja tehát megfelel mindazon kriteriumoknak, amelyek a hormonalis sterilisatio fogalmához szükségesek. A luteinizáló hormonnak ezen gátló hatása a him ivarszervekre is vonatkozik.

A gonadotrop hormon termelése a hypophysisben cyklosus módon történik (*Siebert*) s ezzel párhuzamosan az elülső lebeny felépítése is cyklosus változást mutat, valamint a vér és vizelet hormontartalma ennek megfelelően ingadozik. Az ivarzás közti állapotban a hypophysis több hormont tartalmaz, mint az ivarzás alatt. A terhesség alatt a hypophysisben e hormon ugyyszólván teljesen eltűnik. Ebből következtetett *Philipp* arra, hogy a prolan nem a hypophysisben, hanem a placentában képződik. Elesik azonban ez az érv akkor, ha figyelembe vesszük azt, hogy a hypophysis hormontartalma nemcsak a termeléstől, hanem a hormonleadástól is függ. *Zondek* és *Aschheim* kimutatták, hogy terhesség alatt ugyyszólván az egész szervezet el van árasztva e hormonnal. Nemcsak a vizeletben szaporodik meg óriási mértékben a hormon mennyisége, hanem kimutatható a fokozódása a bőrben, a nyál és verejtékmirigyek váladékában, anyatejben stb. Legnagyobb mérvű a kiválasztás a vizelet útján, a terhesség első két hónapjában (30.000 E-ig), még nagyobb molaterhességnél, chorionepitheliománál (200.000 E-ig). Ez utóbbi jelenségnek nagy diagnosticus jelentősége van. Fokozott még a kiválasztás genitális carcinómában szenvedő betegekben, férfi és női castrált egyénekben, pubertas, climax idején, egyes akromegáliában szenvedő betegben, bár itt akár teljesen hiányozhat is a hormontermelés. Ezekben az állapotokban azonban a hormonkiválasztás sohasem olyan mérvű, mint terhesség alatt: a normális 3—5 egéregységnek kb. 20—30-szorosa választódik ki. (*Zondek*.) A köldökszínór lekötése után rohamosan csökken a vizelet hormontartalma s a gyermekágy hatodik napján már sem a vizeletben, sem a vérben nem lehet kimutatni.

Ujabb vizsgálatok szerint a hypophysis és az ovarium reciprok viszonyban vannak egymással (*Dohrn* és *Hohlweg*; *Kraul* stb.), nemcsak a hypophysis szabályozza a nemi szervek működését és quasi annak motorjaként tekinthető, hanem az ovarium, illetőleg a folliculin is automaticusan, valószínűleg indirect uton, az idegrendszer útján a szükségletnek megfelelőleg szabályozza a hypo-

physis hormon elválasztását. *Hohlweg* és *Junkmann* ugyanis kísérleteik alapján a hypothalamusban lévő sexualis központot vesznek fel, amelynek izgalma fokozott gonadotrop hormontermelést válthat ki. Az ovarium és hypophysis ezen viszonyára mutatnak még az u. n. castratiós sejtek, amelyek a hypophysis mellső lebenyében castratio után megjelennek. *Martins* herekivonattal, *Dohrn* és *Hohlweg* tüszőhormonnal a castratiós sejtek fellépését meg tudták akadályozni.

A gonadotrop hormon thermolabilis, vízben oldható, erős savak, lugok elpusztítják, vas és  $H_2O_2$  hatására mennyisége erősen csökken. Könnyen adszorbeálódik, nem dializálható, könnyen kisózható. Valószínűleg az albumosek csoportjába tartozik. Molekulasulya 800—900 között van. (*Marschall*.)

3. Prolactin (lactogen hormon). Galam-bok hypophysisének mellső lebenyéből *Riddle*, *Bates*, *Dukshorn* egy új hormont különítettek el, amelyet prolactinnek neveztek. A prolactin emlős állatokban a tejsecretiót indítja meg. Juvenilis tengerimalacok emlőmirigyei folliculushormon adagolására normálisan kifejlődnek, de nem secernálnak. A secretió megindulása a prolactintól függ. Emlős állatok hypophysisét eltávolítva, a prolactin képes a tejelválasztást megindítani. Lactatio alatt a hypophysist eltávolítva, 24 óra alatt annak megszűnése következik be. Virginalis patkányoknak hypophysis mellsőlebeny kivonatot adagolva, az ovarium fejlődésén kívül az emlőmirigyek is erősen növekednek, de lactatio nem jön létre. Ha azonban az erősen luteinizáló ovariumot eltávolították, úgy a tejelválasztás megindult; hypophysismentes állatban ennek dacára sem következik be. A terhesség végén tehát a lactatio valószínűleg a corpus luteum hormon gátló hatásának megszűnésével egyidejűleg prolactin hatására lép fel.

A prolactin gyengén savanyu vagy alkalikus oldattal kivonható; a szárított por 100%-ig thermostabil, 60%-os alkoholban oldódik. Peroralisan hatástalan.

4. Thyreotrop hormon (thyreostimulin)

Már *Ellen* és *E. Smith* 1915-ben végzett kísérlete óta tudjuk, hogy a hypophysisnek bizonyos szerepe van a pajzsmirigy működésében, amennyiben hypophysis kiirtásra a békák pajzsmirigyje atrophizál, viszont mellsőlebens transzplantációval ezt meg lehet akadályozni. Az utóbbi években azután a szerők egész sora, különösen *Aron*, *Janssen*, *Loeser*, *Schittenhelm* és *Eisler*, *Loeb*, *Houssay* stb. mutatták ki, hogy a hypophysis mellsőlebensyében egy különálló, a többi hormontól isoldható hormon van, amely a pajzsmirigy aktivitását szabályozza. Ezen hormonnal állatokban (különösen a tengerimalac érzékeny) egészen tipusos, Basedow-hoz hasonló tüneteket: exophthalmust, tachycardiát stb. lehet létrehozni. Az állatok anyagcsereje erősen fokozódik, épügy a szövetek anyagcsereje is. A pajzsmirigy hypertrophizál s teljesen azt a képet mutatja, mint aminőt Basedowos strumánál szoktunk kapni. Az acinusok epithelsejtjei ültengenek, a folliculusok csaknem teljesen kiüritik colloid tartalmukat. Az ilyen pajzsmirigy hormon-, továbbá jódtartalma erősen csökken, a vérben ezzel szemben a jódtükör emelkedik, különösen az organikus kötött jódmennyisége szaporodik fel. A jódtükör emelkedése függ a thyreotrop hormon dosis nagyságától. A hyperjodaemia lezajlása után három nap mulva a vizeletben jódt jelenik meg.

A hypophysis eltávolítása után az anyagcsere csökken; pajzsmirigy kivétele után ez a sülyedés tovább fokozódik, viszont, ha először a pajzsmirigyét távolítjuk el s csak utána a hypophysist, akkor az anyagcsere további csökkenése nem következik be. Thyreotrop hormon hatása a nyaki sympathicusok átvágása után is megmarad, viszont a pajzsmirigy kivétele után hatástalan. *Warburg*, *Eitel* stb. szerint a hormon in vitro is hat a pajzsmirigyre. A felsorolt és számos más kísérlet bizonyítja tehát, hogy a thyreotrop hormon nem az idegrendszer utján, hanem közvetlenül hat a pajzsmirigyre, másrészt az anyagcsereére való hatása nem direct uton történik, hanem a pajzsmirigy működésének fokozásával. Hypophysectomia után bizonyos idő mulva csökken a vér jódtükre e hormon kiesése következtében. A thyreotrop hormon-

nal helyettesíteni lehet a hypophysis mellsőlebe-nyének trophicus hatását.

Aron és munkatársai nemcsak a vizeletben, hanem a liquorban és serumban is kimutatták e hormont. Érdekes, hogy a Basedowban szenvedő betegek vizeletében hiányzik, vérében pedig kevesebb thyreotrop hormon van, mint normalis egyénekében; ezzel szemben myxoedemás betegekben felszaporodott.

Ezen hormonnal kezelt egerek érzékenyebbek alacsonyabb oxygen partialis nyomásu levegővel szemben. Pajzsmirigy kivétele után ez az érzékenység megszűnik. A thyerotrop hormon emeli a him fehéregerek acetónitril resistentiáját, tehát positiv *Reid Hunt* reactiot ad. Az elmondottak alapján az is érthető, hogy hypophyseopriv békapórontyok metamorphosisa miért marad ki, viszont a kivonat adása után a thyreoidea fokozott növekedést mutat s a metamorphosis bekövetkezik.

A gonadotrop hormonhoz hasonlóan itt is egy bizonyos fokig a hatás kölcsönös: a pajzsmirigy is befolyásolja a hypophysist nemcsak morphologiai, de functio szempontjából is. Pajzsmirigy kivétele után a hypophysis tultengése következik be, főleg a fősejtek szaporodnak meg.

A thyreotrop hormont *Eitel és Loeser* embernek adagolva hyperthyreosisos tüneteket észleltek az alapanyagcsere (42%-os) fokozódásával. A diiodthyrosin, folliculin antagonisticus hatásu thyreotrop hormonnal.

A thyreotrop hormon hatásának mérésére a már említett biologiai (szövetteni elváltozások) reactiot használták fel. *Junkmann és Schöller* hormonegységnek azon legkisebb mennyiséget veszik fel, amely négy nap alatt a pajzsmirigyben kifejezett elváltozást hoz létre.

A thyreotrop hormont *Anderson, Evelyn Collip* 92%-os acetonnal, *Junkmann* vizes alkohollal vonták ki az elülső lebenyből. A hormon erősen thermolabilis, különböző colloidokhoz könnyen adsorbeálódik. *Junkmann és Schöller* szerint az albumosekhoz és peptonokhoz közelálló anyag.

5. *Interrenotrop* (corticotrop) hormon. A hypophysis és a mellékvese közötti összefüggésre

*Ascoli és Legnani* már 1912-ben fe'livta a figyelmet. Kutyák hypophysisének eltávolítása után fel-lépő dystrophia adiposogenitalissal kepcsolatosan a mellékvese kéregállományának nagyfoku atrop-hiája jön létre. *Houssay, Biasotti, Mazzocco, Sammartino* vizsgálatai szerint a mellékvese kéreg-állományában a zona reticularisban és fascicula-taban jön létre a sorvadás. *Collip, Andersen és Thompson*-nak sikerült a mellsőlebenyből előállítani egy anyagot, amely a hypophysis kiirtása után képes volt a mellékvese sorvadását megakadályozni. Másfelől hypophysis mellsőlebennyel kezelt egész-séges állatok mellékveséje (kéregállomány) túlteng, súlya is jelentékenyek megnő. Minthogy ezek az elváltozások hypophysis mellsőlebeny adagolására a többi belső secretiós mirigyek eltávolítása után is létrejönnek, fel kell tételezni, hogy specificus hatásról van szó. Nincs még azonban tisztázva, hogy ez az anya tényleg önálló hormon-e, bár a hypophysisnek *Cushing* által leirt basophil adenomájánál jelentkező tüneteknek az interrenalismus kórképével való azonos volta amelletl szól hogy a basophilsejtek által termelt specificus hormonnól van szó. A növekedési és interrenotrop hormon közötti összefüggést már említettük. *Thompson és Troppoli* prolannal kezelve a patkányokat szintén ki tudták mutatni a mellékvese kéregállományának túltengését. Valószínűleg a növekedési és gonadotrop hormon fractioi is tartalmaznak interrenotrop hormont.

A hypophysis mellsőlebeny kivonatnak neu-tralis ultrafiltratuma tartalmazza az interrenotrop hormont adrenalinotrop hatás nélkül, míg az ult-rafilterben visszamaradt anyag csak adrenalinotrop hatásu.

6. *Parathyreotrop hormon.* *Erdheim* már 1903 ban beszámolt azon meglepő észleletéről, hogy egy akromegaliás betegében az epitheltestek adenomaszerű burjánzása volt kimutatható. *Cushing* basophil adenomában szenvedő betegben észlette az epitheltestek megnagyobbodását, amelyet ösz-szefüggésbe hozott ezen betegséggel kapcsolatos csontelvátozásokkal. *Hoffmann és Anselmino* 1934-ben a hypophysis mellső lebenyéből egy olyan

kivonatot állítottak elő, amely patkányokban az epitheltestek kifejezett megnagyobbodását hozta létre. A mirigyekben szövettani elváltozásokat is észleltek: a világos fősejtek megszorodtak, míg az oxyphil sejtek eltűntek. Minthogy ezen anyag hatására az állatokban a vér Ca tükre emelkedik, felveszik, hogy a hypophysis mellsőleiben egy, a p rathyreoideákat aktiváló anyag (parathyreotrop hormon) van. Ezen anyagnak önálló hormon volta még megerősítésre szorul.

7. Anyagcsere hormonok. A, Contrainsularis (diabetogen) hormon. *Houssay Biasotlie* mutattak rá először, hogy a hypophysis elülső leiben van egy anyag, amely a kutyák pancreás-diabetesét fokozza. *Lucke* ezt a hormont contrainsularis hormonnak nevezte el. Ezen hormon hatására a vércukor emelkedik. Ez a hyperglykaemia *Lucke* szerint centralis uton a következőképen jön létre: A hormon hatására izgalomba jön a cukorközpont, ahonnan a sympathicus idegrostok útján a mellékvese izgalma fokozott adrenalint produkál, amely a májban mozgósítja a glykogent. Hogy ez a mechanizmus tényleg fennáll, bizonyítja az a tény, hogyha az említett pályát bármelyik pontján kikapcsoljuk, a hyperglykaemia nem jön létre. Így hatástalan ez a hormon, ha a mellékvese idegeit átvágjuk vagy ergotinnal a sympathicust kikapcsoljuk; épúgy hatástalan lesz akkor is, ha a cukorközpont érzékenységét valamilyen agytörzsnarkoticummal szüntetjük meg. Minden esetben a contrainsularis hormon hatása azonnal megszűnik és a vércukor leesik. Hypophysis eltávolítása után a vércukor esik, hypophysis készítménnyel a hypoglykaemia bekövetkezését meg lehet akadályozni. Direkt a liquorba juttatva a hormont, sokkal nagyobb hatást érünk el, mint intramuscularis vagy intravénás adagolással. Ez is központi hatás mellett szól. E hormonnal glykosuriát is elő lehet idézni, de valódi diabates létrehozni a legtöbb szerző állítása szerint nem lehetséges. Hogy a contrainsularis hormon elnevezés tényleg helyes, bizonyítja az is, hogy a pancreas diabeteses kutyák hypophysis kivétel után sokkal tovább élnek, súlycsökkenésük,

hyperglykaemiájuk, acetonuriájuk, valamint glykouriájuk is kisebb, mint a controll-állatoké, viszont ezen állatok pankreas-diabetese mellsőlebens kivonat adagolásra fokozódik. Hypophyseopriv kutyák insulinnal szemben rendkívül érzékenyek, sőt spontán hypoglykaemiák léphetnek fel, az állatok ebben el is pusztulhatnak. Még könnyebben jön létre ilyen állatokban hypoglykaemia éhezés alatt, phlorrhizinnel vagy kis adag insulinnal. Cukor-megterheléssel vagy más hyperglykaemizáló és glykouriát előidéző tényezőkkel (adrenalin, avitaminosis stb.) sokkal nehezebb bennük vércukor-emelkedést létrehozni. *Houssay* ezeket a jelenségeket azzal magyarázza, hogy hypophysis insufficiencia esetén az endogen fehérje sokkal nehezebben tud glykogenné átalakulni, különösen éhezés alatt. Azért élnek tovább a pancreas-diabetese kutyák hypophysectomiával, mert az állatok tolerantiája ilyen módon megnő. *Houssay* szerint tehát normálisan a hypophysis a cukorképzést fokozza, még pedig az endogen fehérjék rovására oly módon, hogy az endogen fehérjéknek szénhydráttá való átalakulását serkenti. Ez a hatás vonatkozik a májra és a szövetre egyaránt.

A diabetogen hormonnak az interrenotrop hormonnal való összefüggése még tisztázásra szorul, mert hiszen ismeretes, hogy a mellékvesének antagonistikus hatása van a szénhydratanyagcserében az insulin systemával.

B) Zsiryanyagcsere hormonok: *Lipoitrin*, *Orophysin*. A hypophysisnek jelentős szerepe van a zsír anyagcserében is. *Raab* vizsgálatai szerint az elülső lebenyben van egy anyag, amely a vér zsirtartalmát (petrolaetherkivonatát) csökkenti s amelyet lipoitrinnek nevezett el. A pituitrin különösen nagy mennyiségben tartalmazza ezt az anyagot, amelyről még ma sincs eldöntve, hogy különálló hormon-e. *Raabnak* a legtöbb hormontól sikerült elkülönítenie. Lipoitrin hatására a vér neutralis zsirtartalma csökken, ugyanakkor a máj zsirtartalma emelkedik. Ugy látszik tehát, hogy ez az anyag a zsirnak a májban való lerakódását segíti elő. *Raab* neuro-hormonalis regulatióra gondol, minthogy a lipoitrin nemcsak a hátsólebeny-



ben, hanem a tuber cinereumban, sőt a III. agygyomrocscs falában is ki tud mutatni. A tuber cinereumból ugyanis, mint központból a nyaki gerinvelőn keresztül mennének az impulsusok a májhoz. A lipoitrin csökkenti a vérben a ketontestek mennyiségét, a neutralis zsírral való peroralis megterhelés után fellépő lipaemiás görbét megváltoztatja, t. i. emelkedés helyett süllyedés következik be. A lipoitrin hőálló, viszont alkáliákkal szemben nagyon érzékeny.

*Raab* hangsúlyozza, hogy a lipoitrin nem azonos *Anselmino* és *Hoffman* anyagcsere hormonjával. Utóbbi szerzők ugyanis 1931-ben a mellsőlebe nyből egy új hormont állítottak elő, amelynek hatására nemcsak az állatban, hanem az emberben is a vér összaceton tartalma erősen emelkedik, különösen a  $\beta$ -oxyvajsavvé, az alapanyagcserét csökkenti, a fehérjék *specificus dynamicus* hatását pedig fokozza. Nevezett szerzők kísérletei szerint a hypophysis különösen a zsírbevétel illetve elégésekor termeli fokozott mértékben e hormont, míg a fehérjék vagy szénhidrátok elégésekor e hormon mennyisége nem fokozódik, ezért ennek a zsiranyagcsere szabályozásában igen nagy szerepet tulajdonítanak. *Magistris* megerősítette *Anselmino* és *Hoffman* vizsgálatait és ezt az anyagot orophysinnek nevezte el. Minthogy azonban e hormont a hátsólebe nyből is ki tudta mutatni, azonosnak tartja a lipoitrinnel. Mások viszont (*Junkmann* és *Schöller*, *Reiss*) nem erősítették meg *Anselmino* és *Hoffmann* eredményeit. Ezen zsiranyagcsere hormonok önállósága és jelentősége (különösen kóros körülmények között) még egyáltalában nincs tisztázva.

A középsőlebe ny hormonjai. *Melanophorhormon*. A középsőlebe nynek főleg a hidegvérű állatokban van jelentős szerepe. A középső és a hátsó lebe nyben előforduló melanophor hormon hatására normális és hypophysektomizált békaporontyokon sötét szineződés lép fel. Hypophysektomizált állatnak megszűnik az a képessége, hogy bőrszínével a környezet fényerősségéhez alkalmazkodjék. A melanophor hormon hatására nemcsak a bőr, hanem a mélyebb szövetekben lévő melanophorsejtek is kiterjeszkednek. Nap vagy

egyéb fényforrással megvilágosított békák ezen hormonnak nyirokzsákjukba való befecskendezése után sötét színt vesznek fel. Az azelőtt kerek melanophorsejtek csillagalakúak lesznek és fekete, egymással összefüggő, hálózatos réteget alkotnak. A melanophor hormon periferiásan hat, mert a sötét elszíneződés akkor is létrejön, ha izolált békacombot ezen hormont tartalmazó konyhasó oldattal áramoltatjuk át. *Jores*-nek sikerült a melanophor hormont az ember véréből is kimutatni. Szerinte valószínűleg szerepet játszik az ember pigmentanyagcseréjében. Állatokban ez a hormon segíti elő a szemnek a sötétben való adaptációját, sőt egy esetben emberben is sikerült ugyanezt kimutatni. Az ember hypophysise nagyon kevés melanophor hormont tartalmaz, ezenkívül csupán aszemben és a köztiagyban lehet kimutni. Sötétben élő állatok hypophysise, amelyek nagyfoku adaptációval rendelkeznek, sokkal több melanophor hormont tartalmaz. Egy béka hypophysise képes 20—40 béka pigmentációját létrehozni.

A melanophor hormon alkoholban könnyen oldódik, nehezen diffundál, savval szemben érzékeny, luggal szemben ellenálló.

2. *Intermedin*. *Zondek* marra hypophysisének középső lebenyéből még egy hormont állított elő, amely egyes halféleségek (pl. *Rhodeus amarus*, *Gasterus*, de különösen a *Phoxinus laevis*, *Nolle* szerint pedig szalamandrán is) spontán fellépő nászruha keletkezését indítja meg. Ez a jelenség abban áll, hogy a mellen, hason és a farszárny tapadási helyén biborvörös elszíneződés lép fel, amely az erythrophor sejtek expansiója által jön létre. Ezt a hormont *Zondek* intermedinnek nevezte el, amely a fürge csellére szigorúan fajlagos. Míg békában és más halakban a melanophorokra nem specificus anyagok is hatnak (chinin, curarin, cholin stb.) addig a fürge csellében csak az intermedin képes a leírt jelenségeket kiváltani. *Phoxinus* egységnek (P. E.) nevezi *Zondek* azon minimális mennyiséget, amely 3—5 *Phoxinus*-ban 4 óra alatt 4—9 mm. nagyságú biborvörös foltot képes előidézni. Az emberi hypophysis kb. 10.000 P. E. intermedint tartalmaz. E hormont a III.

agykamrájában is ki lehet mutatni, valószínűleg a hypophysisből az infundibulumon keresztül jut be a köztiagyba. Az ember vére literenkint kb. 50 P E-t tartalmaz. *Collin* szerint az intermedint a fősejtek termelik. *Jores* kísérletekkel igazolta, hogy a melanophor hormon és az intermedin nem azonosak.

*Giersberg* szerint a fűrge cselle lipophorpigmentek expansióját is hypophysis okozza.

*A hátulsó lebeny hormonjai*, (ill. biológiailag hatékony anyagai). A hypophysis hátulsó lebenyében a melanophor hormonon kívül legalább 3 különböző anyag van és pedig a vérnyomást emelő  $\beta$ -Hypophamin, vagy vas pressin (pittressin), a méh izomzatára ható  $\alpha$ -Hypophamin, vagy oxytocin és a diurézist gátló anyag. Hogy ez utóbbi különálló hormon-e, vagy pedig a vasopressin egyik tulajdonsága, nincs még pontosan eldöntve. *Kamm, Grotte és Rowe-nak sikerült olyan hormonderivatumhoz jutni, amely csak antidiureticus hatása volt.* Egy ideig a histamint is a hypophysis önálló hatékony anyagának gondolták, azonban a pontos farmakológiai vizsgálatok kiderítették, hogy a hypophysis hátulsó lebenykivonatnak és a histaminnak sok tekintetben éppen ellenkező hatása van, sőt ujabban kétségtelenül bebizonyították, hogy a hypophysis hátulsó lebenye histamin mentes. Állás, vagy helytelen feldolgozás mellett azonban könnyen képződik. A histamin természetesen sok zavart okozott a hátulsó lebeny hatásának tanulmányozásánál és az irodalomban található sok ellentmondó adat is rendszerint a használt készítmény histamin tartalmára vezethető vissza. A másik hiba forrást a konzerválásra használt chlorton okozta. A hátsó lebeny igen érdekes és még ma sem tisztázott farmakológiai tulajdonsága az egyes szerveknél fellépő immunitás, amely abban áll, hogy az első dosisra fellépő kifejezett hatás után a második vagy sokkal gyengébb, vagy egyáltalában semmiféle hatással nincs az illető szerve (Tachyphylaxia). Ez az immunitás azonban csak pár óráig tart. Különösen a méh, vese és a légzőszerveken nyilvánul meg. A másik sajtóságos tulajdonsága a hátulsó lebenykivonat-

nak, az, hogy a narkózis erősen befolyásolja, sőt akár megfordíthatja a hatását.

A hátulsó lebeny különösen azokra a szervekre hat, amelyeket az autonóm idegrendszer idegez be, viszont ezen hypophysis hatás nem egyezik sem a sympathicus, sem a parasympathicus hatással. Az bizonyos, hogy azokra a sejtekre hat, amelyek az idegek átvágása után is megtartják ingerlékenységüket.

A vasopressin az emlős állatok vérnyomását emeli (a madarak vérnyomását ellenben csökkenti). Nagyobb mennyiségű vasopressin akár 200 Hgmm. fölé emeli a vérnyomást, amely vérnyomásemelkedés kb. 1 1/2 óráig tart. A vérnyomás emelkedést legtöbb államban egy rövid ideig tartó súlyedés előzi meg. Ezalatt a pulsus kicsi lesz, gyorsul, sőt akár el is tűnhet, míg a vérnyomás emelkedés alatt a pulszszám gyérül. A vasopressin főleg az arterioláknak capillárisokba való átmeneti helyére hat. A vérnyomásemelkedés e helyeken tehát peripheriásan kiváltott érszűkület következtében jön létre, minthogy a központi idegrendszer kikapcsolása vagy a vasomotor ganglionoknak nicotinnal való bénítása után is fennáll. *Wolf és Harold* a pituitriinnak a pia véredényeire gyakorolt direkt hatását vizsgálva szintén megkapták a vasoconstrictiot. *Leindörfer, Heller és Kusumaki* kísérletei centralis hatás mellett szólnak, minthogy az intralumbalisan vagy intracisternalisan adott pitressin jobban fokozta a vérnyomást, mint az i. v. injectio. Döntők e szempontból *Pilcher és Sollmann* kutyákon végzett vizsgálatai: ha a lépet kikapcsoljuk a vérkeringésből, viszont az ideg összeköttetéseket megtartjuk, úgy vasopressin hatására nem jön létre érszűkület. A vérnyomás emelkedést megelőző súlyedésre vonatkozólag különbözők a vélemények: régebben histamin hatásának tulajdonították, amelyet a nem egészen friss készítmény tartalmaz, újabb azonban kimutatta, hogy ezen esés a coronaria szűkületének a következménye. (A coronaria szűkületét ephedrinnel, adrenalinnal meg lehet ugyanis szüntetni, s akkor a vérnyomás esése is kimarad) A vérnyomást kísérő bradycardia a vagus központ izgalma által jön létre, való-

szinüleg reflectoricusan, a n. depressor utján. A vérnyomás csökkenés alatti tachycardia compensatoricus jelenség.

A percvolumen vasopressin hatására különböző állapotban másképen viselkedik. A legtöbb állatban (nyul, kutya) a percvolumen erősen csökken, amely a szivizom gyengülése által jön létre. A tüdő véredényei erősen megtelnek vérrel akár a tüdőoedema is létrejöhet. A vasopressin a májzárát megtudja szüntetni vagyis a máj volumene csökken, a májvénák kitűrülnek. A portában szintén csökken a nyomás. Minthogy a nagyvérkőrből kitűrülő arteriás vért a máj nem veszi fel, a nagy vénákban kellene a vénásnyomásnak erősen emelkednie. Ez azonban nem következik be, sőt inkább csökken. E paradox jelenségnek az oka még ismeretlen.

Az egyes szervek volumenének a viselkedése különböző: a legtöbb szervnél a volumen csökkenése észlelhető (végtag, lép, máj, bél stb.) Az izolált szervek véredényei is megszűkülnek a hátsóleberny kivonat hatására.

Emberben a hatás hasonló, de a vérnyomás-emelkedés elérésére nagyobb dózis szükséges: kis adagra is már (i. v.) a bőr, főleg az arcon, halott-halvány lesz, amely a bőr capillarisk szűkülésének a következménye. v. *Gönczy és Kiss* egyidejűleg vizsgálva embéknél pituitrin hatására a systolés és a vénásnyomást, a legtöbb esetben mindkettőnek az emelkedését észlelték. A vérnyomás-emelkedést itt is brudycardia és gyakran sinusarhythmia kíséri. A histaminschockban erősen csökkent vérnyomást i. v. befecskendezés erősen emeli, épúgy a keringő vér mennyiségét is.

A vasopressinnek antidiuretikus hatása sokkal erősebb, mint az oxytociné. A hátsóleberny kivonat antidiureticus tulajdonságát emberben *von den Velden és Farini* fedezték fel: vizmegterhelés után gátolja a felvett vízmennyiség leadását. Azóta a kísérletek egész sora bizonyítja, hogy a vasopressin nemcsak egészséges emberben, hanem diabetes insipidusos betegben vagy mesterségesen polyuriássá tett állatban is erősen csökkenti a diuresist. A vasopressin antidiureticus hatása a dózissal szoros összefüggésben van: nagy dózis ki-

vonat akár 34 óráig csökkentheti, sőt teljesen elállíthatja a diuresist. Utána viszont secundär polyuria következik, úgy hogy a két nap alatt kiválasztott vizeletmennyiség nem változik. A vasopressin antidiuretikus hatását isotoniás ureum vagy KCl oldat alig csökkenti, míg ezeknek hypertoniás oldata megszünteti. Ha a vízmegeterhelést NaCl oldattal végezzük, úgy az antidiureticus hatás kisebb lesz. A higanyos húgyhajtók és a purintestek diureticus hatását a vasopressin megakadályozhatja, viszont ezek is képesek compenzálni az antidiureticus hatást, épúgy szőlőcukor oldat is, bár kisebb mértékben. Tiszta víz ellenben hatástalan, sőt nagy mennyiségű víz és vasopressin egyidejű adagolása olyan súlyos zavart idéz elő a víz és az oldott molekulák között, hogy az ilyen állapotok „vizmérgezés“ következtében tonicus-clonicus görcsök közepette elpusztulnak.

A hátsólebeny kivonat antidiureticus hatásmechanismusára vonatkozó elméletek két főcsoportra oszthatók: az első centralis, a második peripheriás hatást vesz fel. Ez utóbbi ismét két irányu: a szerzők egy nagy csoportja szerint a vasopressin direct a vesére, a második szerint a szövetekre, tehát extrarenalisan fejt ki hatását. A centralis hatás elméletének *Molitor* és *Pick* a képviselői. Szerintük az antidiureticus anyag a köztiagyban lévő centrumra hat, amely a vízanyagcserét szabályozza. Elméletüket a következő érvekkel támogatják: az intralumbalisan adott kivonati anyag erősebben hat, mint a subcutan injectio, viszont decerebrált állatnál gyengébben. Az az érdekes jelenség, hogy sok, főleg a köztiagyra ható narcoticum hatására a vasopressin antidiureticus hatása ellenkező diuresist fokozó hatásba megy át, szerintük szintén amellet szól, hogy ezen vízközpont izgalmát a narcoticumok kikapcsolják.

*Janssen* és *Compere* kísérletei azonban megcáfolják ezt az elméletet. *Janssen* kimutatta, hogy a hátsólebeny kivonat akkor is megtartja antidiureticus hatását, ha előzőleg mindkét vagust és a gerincvelőt a nyaki vagy a háti segmentumban átvágta. Idegeitől teljesen megfosztott vesék mellett is megmarad ez a hatás. *Compere* kutyának

egyik veséjét normalis állat carotis-jugularis keringésével, a másikat pedig hypophysistomizált állatával kötötte össze. Az a vese, amely a hypophysis nélküli kutyától kapta a vért, polyuriás és hypochlorurtás lett. Ezek a kísérletek tehát azt bizonyítják, hogy a hypophysis nem az idegrendszer, révén hanem hormonalis uton fejt ki hatását.

*Starling és Verney* vizsgálatai amellett szólnak, hogy a hypophysis hormonalis uton direct a vesére hat. Tüdő-szív-vese praeparatumban a vesék egész hig vizeletet secernálnak, mint a diabetes insipidusos betegek: már igen kis mennyiségű hátsólebeny kivonat elegendő ahhoz, hogy a vizelet mennyisége csökkenjen és a concentratioja emelkedjen. Minthogy e kísérletben a szövetek mennyisége igen kicsiny, extrarenalis faktor alig vehető fel, annál is inkább, minthogy *Janssen* kísérleteiben átvágott gerincvelő mellett a jobb vese arteriájába beadott hátsólebeny kivonat a jobb vesében hamarabb szüntette meg a diuresist, mint a balvesében. A kérdés már most az, hogy hogyan hat ez a kivonati anyag a vesére. *Burgess, Harvey, Marschall* különböző módszerekkel (kreatinin, xylose, sulfátok kiválasztást nézve) vizsgálva a glomerulus-filtratiót és a tubularis resorptiot pitressin hatására azt találták, hogy a pitressin által csökkenti a diuresist, hogy a tubularis rendszerben főleg a *Hentle*-kacsokban fokozza a resorptiot.

A második támadási pont lehetősége volna a vízanyagcsere megváltozása a vér és a szövetek között. *Peterson és Hughes* azt találták, hogy ductus thoracicus fistulás kutyákban hátsólebeny kivonat hatására a nyirokáramlás rövid ideig tartó szünetelése után hosszabb ideig tartó csökkenés következett be. Az antidiureticus hatás oka ezen elmélet szerint abban volna keresendő, hogy a víz kicserélődése a vér és a szövetek illetőleg nyirokerek között akadályozott volna. Ezen elmélet támogatására hozzák fel még azt a tényt is, hogy pituitrin hatására a víznek és a benne oldott (morphin, cukor stb.) felszívódása a gyomorbélhuzamból sokkal lassabban történik. Érdekes, hogy az intradermalisan adott NaCl vagy szőlő-

cukor-oldat pituitrin hatására sokkal hamarabb szivódik fel. *Roboz* nagy dosis hypophysin adagolásra nagyfoku hydraemiát talált. Ezek a kísérletek tehát ismét amellet szólnak, hogy a szövetekből a víz mobilizálódik, azonban a vese a már említett mechanizmusnál fogva nem képes kiválasztani. A vér és a szövetek között fennálló állítólagos vízanyagcserezavar okát sokan a vér fehérjefraksiók colloidosmoticus nyomás megváltoztatásában keresték. *Malkin* és mások szerint a pituitrin csökkenti a colloidosmoticus nyomást. *Baráth* igen magas colloidosmoticus nyomást talált a diabetes insipidusos betegekben. Ezzel szemben *Bonsmann* és mások a diuresis gátlás tetőpontján sem a vér fehérje vérvében, sem a colloidosmoticus nyomásban semmiféle eltérést nem tudtak kimutatni

Az antidiureticus hatás után bekövetkező fokozott diuresist *Nelson* és *Words* azzal magyarázzák, hogy a hátsólebeny kivonat hatására annyira fokozódik a Cl kiválasztás, hogy a vese nem tud már jobban concentrálni és így kénytelen sok vizet is kiválasztani. A vasopressin hatására ugyanis a vizelet molecularis concentrációja erősen nő. Főleg a vizelet Cl tartalma emelkedik erősen különösen akkor, ha elegendő vízmennyiség áll a szervezet rendelkezésére. Cl-szegény étrenden tartott kutyák is fokozott Cl kiválasztással reagálnak: ezeknél is kb. 10%-al emelkedik a vizelet Cl tartalma. Viszont NaCl megterhelés után a vizelet Cl concentrációját tovább emelni nem sikerül. A Cl-on kívül a Na, K, Mg, Ca, P kiválasztás is erősen emelkedik. A fokozott Cl kiválasztás mechanizmusa szintén nincs még pontosan tisztázva. Itt is renális és extrarenális faktor szerepelhet. *Starling* és *Verney* kísérletei szerint ismét csak a vesének van döntő szerepe. A már vázolt kísérletekben ugyanis az igen alacsony Cl értékek minimális hátsólebeny kivonat hatására jelentékenyen emelkedtek, még pedig jobban, mint aminő a vizelet mennyiség csökkenésének megfelelt volna. A szövetek csökkent Cl megkötő képességére utalnak viszont *Miura* kísérletei: t. i. kivett vesék mellett is emelkedett a vérsérum Cl tartalma a



hátsólebeny kivonat hatására. A sókkal szemben az organicus anyagok kiválasztása lényegesen nem változik meg, csupán az éhezés alatt csökken erősen a N-kiválasztás hypophysis extractumok adására.

Végeredményben tehát azt mondhatjuk, hogy a vasopresin antidiureticis hatását minden valószínűség szerint peripheriásan fejt ki: bár a vér és a szövetek között a vízanyagcserében bizonyos eltolódások létrejöhetnek, azonban legfontosabb szerepe mégis a vesének van, ahol a fokozott tubularis resorptio hozza létre a vizeletmennyiség csökkenését.

A hypophysis hátsólebeny kivonatnak, minden valószínűség szerint a vasopressinek, fontos hatása van még a sima izomrostokat tartalmazó üreges szervekre is: így a belekre, epehólyag, ureterre stb. A gyomor-bélhuzamra vonatkozó irodalmi adatok tele vannak ellentmondással, amit a már említett histamin és chloreton okoznak. A chloreton ugyanis csökkenti, a histamin pedig fokozza a bélmozgásokat. A legújabb vizsgálatok azonban kimutatták, hogy biztosan histamin mentes kivonati anyagok is fokozzák a kivágott bél tonusát és ingamozgásait. Ez a hatás annál erősebb, mennél lennebb fekvő bélszakaszra történik. Mig pl. az ilyen kivonati anyag a nyul jejunumára alig hat, az ileumon tekintélyes összehúzódást vált ki: a colon szintén erősen contrahálódik, itt azonban megelőzi ezt egy rövid ideig tartó ellazulás. Nagyobb koncentrációban az ilyen kivonati anyag (1. 10000) már bénítólag hat.

Az epehólyag a hátsólebeny kivonat hatására szintén összehúzódik. Embernél pl. az epesipolyon keresztül lefolyó epemennyiség kislefolyó csökkenés után emelkedik. Az epelefolyás fokozódása nem a fokozott epetermelés, hanem az epehólyag contractiója következtében áll elő. Az epelefolyás tétpontján ugyanis az epe sötét és bilirubinban gazdagabb. (B epe) Atropin felfüggeszti ezt a hatást. Az isolált állati epehólyagra való hatás függ annak teltségi állapotától: míg üres állapotban megszünteti az epehólyag rhythmicus mozgását, a telt epehólyag összehúzódik.

A hughyólyag izomzatára ugylátszik szintén direct hatása van, mert a kivágott hólyag épügykiürül, mint az élő állatban. Az ureterek összehuzódását egy hosszú ideig tartó mozgás-szünet követi.

A bronchusok izomzatára gyakorolt hatás még bizonytalan, mert itt a histamin bronchospasmust okozó hatása különösen gátolja a hypophysis hátsólebeny kivonat hatásának mcgítélését. *Abel* semmiféle változást nem észlelt, izolált bronchus-izmok sem reagáltak reá. A hátsólebenynek az ember bronchusaira gyakorolt görcsoldó hatása ismeretes. Azok a légzési zavarok, amelyek állatkísérletekben észlelhetők, részint az agy circulations zavarában, részint a vagus centripetális pályájának izgalmában keresendők. Myulnál jól megfigyelhető a légzésnek a vérnyomással párhuzamos ingadozása. A vérnyomás csökkenése alatt a légzés kimarad, a vérnyomás emelkedés tetőpontján periodicus légzés lép fel.

A harántcsikolt izmokra a hypophysisnek semmiféle hatása nincs. Az izomösszehuzódásokban esetlegesen mutatkozó eltérések a vérellátás zavarában keresendők.

A hypophysis hátsólebenyének másik kivonati anyaga: az oxytócín a méh izomzatára ugyszólván electiv hatást gyakorol. A méh izomzat tonusára és contractióira erősen serkentőleg hat azon emlős állatban is, amelynek a méhe pl. histaminra abnormalisan, tehát elernyedéssel reagál. Ez a hatás független a méh állapotától: nem gravid uterus épügy reagál, mint a terhes. Az oxytocinnak izolált uterusra gyakorolt hatása már különbözökép folyhat le: lényeges szerepét játszik az állat kora, a méh functionalis állapota stb. Juvenilis tengerimalac méhe kevésbé reagál, mint idősebb állaté, amelyben a tonicus contractiók és a rythmicus összehuzódások is sokkal erősebbek lesznek. Kifáradt patkány-uterus megszűnt contractioit az oxytócín képes újból megindítani. Terhes uterus pedig nagyobb nyomást tud kifejteni. Az oxytocinnak ez a hatása tisztán peripheriás, minthogy a kivágott méh is igen érzékeny vele szemben. Tulélő tengerimalac uterusá

több milliós hígításban is összehuzódással válaszol: nincs még egy anyag, amellyel szemben a méh izomzata ilyen érzékeny volna. Az a kérdés, hogy az oxytocin magára az izomrostokra vagy pedig a méh idegeire hat, nincs még tisztázva, bár az a körülmény, hogy a méh idegeinek átvágása után hosszabb idő múlva is még érzékeny, amellett szól, hogy direct az izomsejtekre hat. Minthogy a hátsólebens kivonatot izolált uterusból mosás útján el lehet távolítani anélkül, hogy a készítmény érzékenységét elvesztené, a méh kiválóan alkalmas a hátsólebens hatásfokának megállapítására.

Az oxytocin hatására állatban a terhesség első felében rendszeren nem jön létre abortus, míg a második felében többször megismételt hátsólebens kivonát hatására a terhesség megszakad. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a terhesség első felében a corpus luteum hormonja érzéketlenné teszi a méhet az oxytocinnal szemben, míg a terhesség vége felé a corpus luteum működése mindinkább csökken. A chinin viszont sensibilálja a méhet a hátsólebens kivonatokkal szemben.

A hypophysis hátsólebens kivonatnak a szénhidrát anyagcserére hasonló hatása van, mint az elülső lebensnek. Emberben és állatban egyaránt a dosistól függő vércukor emelkedéshez vezet, amely kb. 2—3 óra alatt lezajlik és utána akár órákig tartó hypoglykaemiás stádium következik. A hyperglykaemia nem szokott glykosuriához vezetni, csak nagy dosis i. v. befecskendezésekor lép fel cukorvizezés. Ezt a hatást főleg a vasopressin (pitressin) idézi elő, minthogy az oxytocin e tekintetben sokkal gyengébb hatású.

A vasopressin és az insulin antagonisticus hatást fejtenek ki, amennyiben a vasopressin képes az insulin vércukor csökkentő hatását meggátolni. Hogy a vércukor emelkedés milyen uton jön létre, még nem teljesen tisztázott. Az bizonyos, hogy a máj glykogenjének a mobilizációja útján, minthogy kivett máj mellett az insulin antagonisticus hatása hiányzik, továbbá máj és Basedowos, betegeknek, akiknek a mája kevesebb glykogent

tartalmaz, pituitrin hatására a vércukor emelkedés sokkal kisebb: másrészt a vércukor emelkedés tetőpontján az izomglykogenje nem változik. Vítás azonban még az a kérdés, hogy a glykogen mobilizatio direct a májra való hatás következménye-e, ahogyan azt *Thaddea* gondolja, vagy a mellékvese fokozott adrenalin termelése utján. *Clark* kísérleteiben ergotamin nem tudta megakadályozni sem a vércukor emelkedését, sem az insulin antagonisticus hatását: más kísérletekben viszont a mellékvese kiirtása vagy a nyaki gerincvelő átvágása után a vércukor emelkedés kimaradt. A secundär hypoglykaemia lényege sincs még tisztázva: valószínű, hogy fokozott insulin productio következménye, minthogy a hypoglykaemiás stadiumban vett vér normalis állatba befecskendezve szintén vércukor csökkenést idéz elő. Viszont számos szerző szerint a hátsólebeny kivonat az adrenalin glykogenlyticus képességét csökkenti.

A szénhydrat anyagcserével kapcsolatosan említendőek meg *Anselmino* és *Hoffmann* vizsgálatai. Ezen szerzők a hypophysisből egy új, pancreotrop hormont állítottak elő, amely a Langerhans-szigetek túlfengését hozza létre. Ezen hormon csökkenti az adrenalin hyperglykaemiát illetőleg hatására két óra mulva vércukor sülyedés következik be. Minthogy pancreasától megfosztott állatra e hormon hatástalan, szerintük a vércukor esése fokozott insulin termelés eredménye. Ezek a kísérletek pontos utánvizsgálást igényelnek, minthogy eddig még egyedülálló az irodalomban.

A vérben levő ionok összetételében a hypophysis a legtöbb szerző szerint lényeges változást nem hoz létre. A serum Cl tartalmára vonatkozó vizsgálatok ellentétes eredményeket szolgáltatottak. *Fromherz* nyulaknál a vér Cl csökkenését észlelte. *Hoffmann* és *Anselmino* hypophysis elülső lebeny kivonat adagolásra kutyánál a vér Ca tükrének hosszabb ideig tartó emelkedését észlelték, amit az epitheltestek hyperfunctiojával magyaráznak, minthogy e kivonati anyag patkánynál az epitheltestek kifejezett megnagyobbodását, a világos fősejtek megszaporodását idézte elő.

*Uhlman* a hypophysist tekinti a Brom-

anyagcsere szabályozójának, minthogy a hypophysis tartalmaz a szervezetben a legtöbb Br.-ot.

A vörösvértestszám és a haemoglobin tartalom megcsökkenése a már említett hydraemia következménye. A vér alvadási idejét azonban a hypophysis hátsólebeny kivonat megrövidíti. Hogy ez specificus hatás e, az nincs eldöntve.

A hátsólebeny hormonjai alkaliakkal szemben rendkívül érzékenyek, másrészt nagyon könnyen absorbeálódnak (Talcum, PbS stb.) Ez a két körülmény előállításukat nagyon megnehezíti. *Stehle*-nek is csak olyan extractumot sikerült előállítani, amelyben 100 E. vasopressin mellett 6 E. oxytocin van. Gyengén savi közegben (p. 4—5 között) viszont sterilizálhatók és éveig eltarthatók, Erősebb savak szintén elpusztítják. Állás közben hatékonyságukat gyorsan elveszítik, minthogy proteolyticus fermentek elbontják. Trypsin szintén elbontja, míg a pepsin hatástalan. A hátsólebeny hatékonyságának megállapítására az oxytocinnak a méh izomzatára kifejtett effectus szolgál. Internationalis egység alatt értjük azt a hatást, amelyet 0.5 mg. *Voegtlin* szárazpor a kivágott, fiatal, tengerimalac méhizomzatára gyakorol.

A hypophysis különleges helyzete szükségessé teszi annak a tárgyalását is, hogy hova kerülnek az általa termelt hormonok. Erre vonatkozólag három ut áll rendelkezésére: 1. a haemátogen (haemokrinia), 2. a nervosus (neurokrinia) és 3. a ventriculusokba ill. a liquorba való leadás (hydrencephalokrinia.) Minthogy az elülsőlebeny rendkívül dúsán van érrel ellátva, minden valószínűség szerint az elülsőlebeny direct a vérpályába adja le hormonjait, bár *Popa* és *Filding* vizsgálatai szerint itt is meg van a lehetőség arra, hogy a hormonok a hypopysist körülvevő vénásrendszeren keresztül a köztiagyba jussanak, de eljuthatnak ide a p. intermediában levő hasadékokból a hypophysis nyelén keresztül is. *Herring* volt az első, aki histologiai vizsgálatai alapján rámutatott arra, hogy a középső lebenyben képződő inretum az infundibulumon keresztül az agygyomrocsba kerülhet. A hormonoknak a liquorba való jutását azután számos szerző elfogadta és a meginduló

vizsgálatok arra irányultak, hogy a liquorban a középső és hátsólebens hormonjait ki tudják mutatni. *Tredelenburg* és *Miura* bebizonyították, hogy a liquor, bár kis mennyiségben, de tartalmaz pl. oxytocint. Hogy ez a kis mennyiség közvetlenül hypophysisből származik, arra bizonyíték még nincs, mert pl. a hypophysis eltávolítása után egy bizonyos idő múlva a liquorban ismét megjelenik az oxytocin, amely úgy látszik a hypothalamusból ill. a tuber cinereumból keletkezik. (esetleg a p. tuberalisból) mert ezen részletekből készített kivonatoknak a hypophysis eltávolítása után 126 nap múlva is meg van a contractio hatásuk a méh izomzatára. Viszont *Miura*, *Jánossy* és *Horváth* kísérletei azt bizonyítják, hogy az oxytocin a hypophysisből kerül a liquorba és nem a vérpályából, t. i. a suboccipitalis liquorral egyszerre vett lumbaliquor sokkal gyengébben hatott az uterusra. A hátsólebens hormonja azonban bekerülhet közvetlenül is a vérpályába, amint azt az anti-diureticus hormonra vonatkozólag *Vernye* szép kísérletei bizonyítják: *Starling* tüdő-szív-vese készítményben a polyuria megszűnik, ha egy másik tüdő-szív-vese-fej praeparatumból kapja a vért, viszont hypophysis nélküli fej-készítmény nem képes a polyuriát megszüntetni.

A liquor hormontartalma kóros körülmények között megváltozhat: *Jánossy* és *Magoss* diabetes insipidusos beteg liquorában nem tudták oxytocint kimutatni. *Hoffmann* és *Anselmino* nephropathia gravidarum és eclampsianál nemcsak az oxytocikus, hanem a vasopressicus hatás fokozódását találták, ha a beteg vérnyomása 180 Hgmm fölé emelkedett. Sőt az ilyen betegek véréből az anti-diureticus hormont is előállították s ennél fogva az eclampsia okának a hátsólebens fokozott működését tartják annyira, hogy ezt a körképet „pituitoxicosisnak“ nevezték el. *Kylin* szerint nemcsak eclampsianál (5-szöröse becontrálva a liquort) hanem essentialis hypertoniánál is megszorodik a liquor hormon tartalma: ezzel szemben *Hoyle* hypertoniások liquorában hypophysis hormonokat egyáltalában nem tudott kimutatni.

*A köztiagy és a hypophysis egymáshoz való*

*viszonya.* A hypophysis és a köztiagy igen szoros kapcsolatban vnn egymással. Az újabb vizsgálatok kiderítették, hogy a hypothalamusból az u. n. tractus hypothalamo-hypophysariusban idegrostok mennek a nucleus supraventricularisból a nucleus supraopticusához, majd innen a hypophysis hátsó lebenyéhez melanopor hormon elválasztásra vonatkozólag, be van bizonyítva, hogy békánál a köztiagy ezen rostok által szabályozza a hátsólebeny működését. Állatkísérletek alapján valószínű, hogy a iöbbi hormon elválasztás szabályozása is ezen az uton történik. *Camus* és *Roussy* kísérletei óta ismeretes, hogy a III. agykamara fenekének sérülése (a tub. cinereumtól a corp. mamillare-ig) polyuriához vezet akkor is, ha a hypophysis teljesen ép marad, sőt akkor is, ha a hypophysist előzőleg eltávolították. Ez elleneszo a fenti feltevésnek és ezért keletkeztek az elméletek, amelyek szerint ez a vízközpont az idegrendszer utján szabályozza a szervezet vízforgalmát. Kiderült azonban, hogy a hypothalamus sértése után fellépő polyuria akkor is létrejön, ha előzőleg a vesét idegeitől teljesen megfosztjuk illetőleg ha a nyaki vagy háti gércincvelőn kívül a vagusokat is átvágjuk. (Ez utóbbi kísérlet kizárja annak a lehetőségét, hogy a köztiagy az idegrendszer utján a szövetek vízmegkötő képességét változtatja meg. (Minthogy *Trendelenburg* és *Sato* kimutatták, hogy a hypophysis eltávolítása után a hypothalamus is képez oxytocint ill. antidiureticusan ható anyagot, valószínűleg úgy áll a dolog, hogy a hypothalamus sértése a tub. cinereumban illetőleg a p. tuberalisban compensatoricusan tovább képződő hormonelválasztást akadályozza meg és ezért jön létre a polyuria a hypophysis előzetes eltávolítása után is.

A hypophysis sokirányu működésénél fogva érthető, hogy sokáig életfontos szervnek tartották, annál is inkább, minthogy az állatok a hypophysis eltávolítása után rövidebb-hosszabb idő mulva apituitarismus vag kahexia hypophyseopriva tünetei között elpusztultak. *Gemelli*, *Gushing*, *Aschner*, *Camus* és *Roussy*, valamint számos utánvizsgáló azonban bebizonyította, hogy az állatok növeke-

dési, vizanyagcsere stb. zavartól eltekintve életben maradnak. Ma már a hypophysis eltávolítására különböző állatoknál igen sokféle pontosan leírt módszer áll rendelkezésünkre: nasalis, temporalis, transsphenoidalis, oralis stb. Mindezen módszerekkel sem sikerült azonban eddig a p. tuberalist is eltávolítani, aminek pedig fontos compensatoricus szerepe van a hypophysis eltávolítása után, úgyhogy még nyitva áll az a kérdés, hogy a hypophysis és a p. tuberalis teljes eltávolításával összeegyeztethető-e az élet fenntartása.

Habár a legújabb állatkísérletek azt mutatják, hogy a hypophysis nem feltétlenül szükséges az állat életben tartásához, az emberben a hypophysis működésének teljes vagy részleges kiesése következtében súlyos elváltozások jönnek létre. Az elmondottakból kitűnik, hogy a hypophysisnek — mint a központban lévő szervnek — tényleg vezérszerepre van a belső secretiós mirigyek correlatiojában és más fontos működésén kívül activálója a többi belső secretiós mirigynek.

Az utóbbi évek nagy felfedezései reményt nyújtanak arra, hogy azok a kérdések is megoldásra kerülnek, amelyeket eddig — itt nem részletezhető okok folytán — nem lehetett tisztázni.

---