



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Kovács L. Gábor

# NEUROPEPTIDEK AZ ADAPTÁCIÓ SZOLGÁLATÁBAN



Terintetes Nagy 97

személyi szabályainak 32. és a leg szót:  
újraújra választott tag, a külső kivétel  
szabályába tartozó dolgozat felolvasását,  
személyes megnevezés esetén beüldö  
legfelelő egy év alatt széklet foglalt; külsőben meg

széklet megnevezésén.  
Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la  
gátolható a határidőt megtartani: de hallgat  
elűzni a szabály meg nem tartatását, amelyet  
mint összes szabályzatunkat szőlőseink tekintet  
következéseire figyelmeztetünk J. Aladein  
széklettel.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az  
1861. igt. választott székletfoglalás által meg nem erős  
tett <sup>rendes</sup> tagok nevei a kivételből kitöröltesse, az 1861-  
és 65-ig választott a szabályokra emeltesse, je  
vőre pedig a titokzáró hivatal oda utasítsa, hogy  
evidenciában tartás végett az újon választottakat,  
míg széklet nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye.

853  
1865

Jan. 26. 1865.  
Zollner Mór  
Lugany Béla  
Hollán Ernő

Kemény László  
Königsberg László  
Jóshörmey  
r. tag Jolly János utaz  
Gyengyfalva

Kovács L. Gábor

NEUROPEPTIDEK AZ ADAPTÁCIÓ SZOLGÁLATÁBAN

SZÉKFOGLALÓK  
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott  
akadémikusok székfoglalói

Kovács L. Gábor

NEUROPEPTIDEK AZ ADAPTÁCIÓ  
SZOLGÁLATÁBAN



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2005. március 22-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-734-1

© Kovács L. Gábor

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia  
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke  
Felelős szerkesztő: Kindert Judit  
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Az alkalmazkodás az élőlényeknek az a tulajdonsága, amely lehetővé teszi, hogy felépítésüket, élettani folyamataikat és viselkedési mintázataikat genetikai képviseletük növelésére használják a fajtársakkal való vetélkedés során azzal, hogy maximalizálják az adott viselkedéssel járó nyereségek és veszteségek arányát. A környezethez történő alkalmazkodás egyik kulcsa az, hogy adaptációs rendszerünk nyitott genetikai programmal rendelkezik, ezért képes a környezeti kínálat szerint átprogramozni a funkcióikat. Az elmúlt három évtizedben az adaptáció neurobiológiai mechanizmusait, ezen belül különösen a neuropeptidek szerepét vizsgáltam munkatársaimmal. Kísérletes vizsgálataink kiterjedtek a környezethez történő alkalmazkodás elemzésére, a neuroendokrinrendszer működésében, illetve az alkohol-hozzászokás folyamataiban beállott változások tanulmányozására, felhasználva molekuláris genetikai módszereket (pl. polimorfizmusok elemzése). Alkalmaztuk a neurobiokémia számos vizsgálóeljárását (agyi fehérjék, ingerületátvivő anyagok, a vér összetevőinek elemzése), végeztünk celluláris szintű vizsgálatokat (receptorok, agyi régiók elemzése, lokális mikroinjekciók, kémiai és elektromos léziók). Kiterjesztettük vizsgálatainkat a komplex viselkedés tanulmányozására is (tanulás, kábítószer- és alkohol-hozzászokás elemzése). Vizsgálataink egy részét kísérleti egereken és patkányokon végeztük, más részéhez – a megfelelő etikai engedélyek birtokában – emberi vérmintákat használtunk fel.

A neuropeptidek az idegrendszer működésének az alapjait képezik. Nagy molekulatömegű prekursorfehérje formájában szintetizálódnak, majd poszttranszlációs hasítás útján nyerik el végső aminosav-szekvenciájukat. Általában egy prekuzormolekulából többfajta neuropeptid is felszabadul. Szá-

mos biokémiai folyamat szabályozza, ellenőrzi a prekursorfehérjéből keletkező neuropeptidek mennyiségét, biológiai aktivitásuk erősségét, molekulaméretét, formáját, a derivatizáció fajtáját. Ennélfogva egy-egy prekuzormolekulából különböző, akár egymással ellentétes hatású, olykor a prekuzornál sokkal szelektívebb neuropeptid születhet [1, 2]. A neuropeptidek termelése specifikus egy adott sejtre. Egy idegsejten belül együtt megtalálhatók neuropeptidek és klasszikus ingerületátvivő anyagok (kolokalizáció). A neuropeptidek maguk is vagy ingerületátvivő anyagként, vagy a klasszikus transzmitterek anyagcseréjét módosító neuromodulátor-anyagként szerepelnek. A legtöbb neuropeptid vonatkozásában az agyban specifikus receptorok mutathatók ki.

## I. NEUROPEPTIDEK SZEREPE AZ ADAPTÍV MAGATARTÁSI FOLYAMATOKBAN

### I.1. Az agyalapi mirigy hátsólebeny-eredetű neuropeptidjeinek hatásai az adaptív magatartási folyamatokra: állatkísérletes megfigyelések

A vasopressin (emberben: lysin<sup>8</sup>-vasopressin, LVP; patkányban: arginin<sup>8</sup>-vasopressin, AVP) és az oxitocin (OXT) a többi neuropeptidhez hasonlóan nagyobb prekuzormolekula formájában szintetizálódik a hypothalamusban elsősorban a nucleus paraventricularisban és a nucleus supraopticusban. Bonyolult poszttranszlációs folyamatok zajlanak a hypothalamusból a hipofízis-hátsólebenybe történő axonolis transzport során. Végeredményben AVP, neurophysin II és C-terminal glycopeptid, illetve OXT és neurophysin I keletkezik. Az AVP és az OXT aztán a megfelelő ingerekre a keringésbe kerül. A fenti, jól ismert funkciójú rendszeren kívül azonban az elmúlt évtizedekben az is ismeretessé vált, hogy a parvocellularis magokból vasopressinerg idegrosztok projiciálnak az eminentia mediana és az agykamrák falába, a limbikus rendszer számos eleméhez, az agytörzs és a gerincvelő területére is. Ezek a hosszú

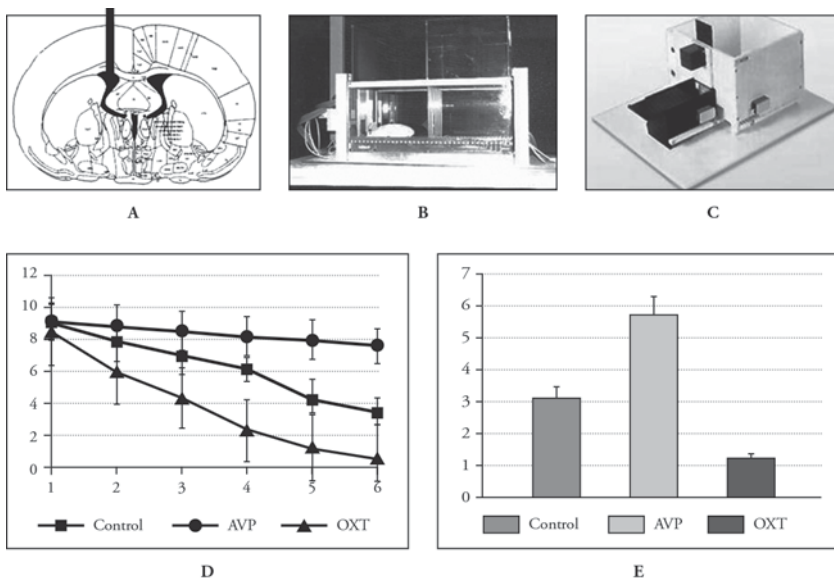


peptiderg rostok az idegrendszer működésének számos paraméterét befolyásolják (tanulás, memória, agresszív, szociális, anyai és szexuális magatartás, a cardiovascularis rendszer és a hőháztartás szabályozása). Kísérleti állatokban, az idegrendszerben felszabadult vasopressin további speciális metabolikus átalakuláson mehet keresztül [3, 4], és az így keletkezett neuropeptid-származékok teljesen specifikus szerepet tölthetnek be.

AVP-kezeléssel hosszan tartó javulás figyelhető meg adaptív magatartási reakciókban. A fenti hatások elemzése arra a következtetésre vezetett, hogy a neuropeptid serkenti a tanulási és memóriafolyamatokat [5]. A legutóbbi évek kutatási eredményei tisztázták, hogy a központi idegrendszer nemcsak a kívülről beadott vagy endogén úton a perifériáról, illetve a likvorkeringéssel odakerülő hormonok egyik célszerve, hanem számos peptidhormon termelésének a helye is. A „brain-born” peptidek egy része az agyban anatómiailag definiálható pályarendszerekben mutatható ki. A neuropeptid fiziológiás körülmények között is kimutatható a likvorban és az agyban – extrahypothalamicus területeken is – gazdag vasopressinerg rosthálózat található. A vasopressin fenti hatásai közvetlen központi idegrendszeri támadásponttal jönnek létre, tehát függetlenek a periférián tapasztalható „klasszikus” anti-diuretikus és presszormechanizmusoktól. Ennek megfelelően az agykamrákból a periférián hatásos dózissnak mintegy ezredrésze szükséges csak azonos magatartási effektus kiváltásához (*i. ábra*). Az utóbbi megfigyelés megerősítette, hogy a vasopressin fiziológiásan is szerepet játszhat az adaptív magatartási folyamatok szabályozásában. Ugyanerre következtethetünk abból is, hogy specifikus vasopressin elleni antiszérum befecskendezése az agykamrákba tanulási és memóriazavar eredményez [6]. Tanulási és memóriazavar mutatható ki hereditár diabetes insipidusban szenvedő patkányokban is (Brattleboro-patkánytörzs homozigóta egyedeiben [7]), ahol bizonyítható, hogy a vasopressin szintézise zavart, és az agyi vasopressinerg rostrendszer sem fejlődik ki [8]. A neuropeptidek

specifikus szerepét igazolja az a megfigyelés is, hogy a diabetes insipidusban szenvedő állatok magatartási zavarai normalizálhatók vasopressinkezeléssel [7].

Az OXT-kezelés az AVP-kezeléssel ellentétesen hatott mind az aktív, mind pedig a passzív elhárító magatartási vizsgálat során (1. ábra), és ez felveti annak a lehetőségét, hogy az adaptív magatartás a neurohypophysis neuropeptidek kiegyensúlyozott kontrollja alatt áll.



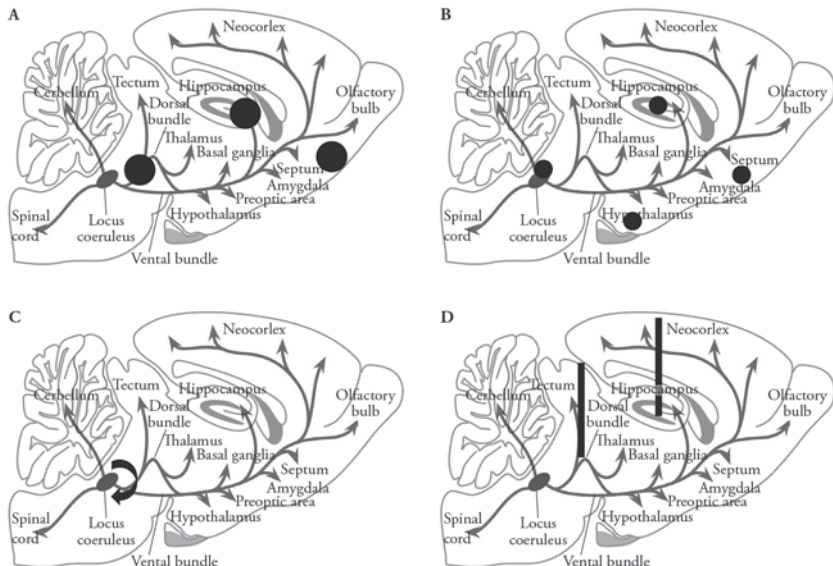
1. ábra. Arginin<sup>8</sup>-vasopressin (AVP) és oxitocin (OXT) hatása az adaptív magatartásra kísérleti patkányokban
- A) Az agyi kamrába ültetett krónikus kanil típusos helye az utólagos szövettani ellenőrzés során
  - B) Az aktív elhárító magatartás tanulmányozására szolgáló ún. „shuttle-box”
  - C) A passzív elhárító magatartás tanulmányozására szolgáló kísérleti berendezés
  - D) Az agyi kamrarendszerbe adott AVP gátolja, az OXT serkenti az aktív elhárító magatartás kioltási fázisát (eredeti közlemény [9])
  - E) Az agyi kamrarendszerbe adott AVP növeli, az OXT csökkenti azt az időt, mielőtt a kísérleti állat a korábban büntetett sötét részbe belép (eredeti közlemény [9])

További kísérleteinkben azokat a központi idegrendszeri struktúrákat kívántuk tanulmányozni, amelyek a neurohypophysis hormonok (oxitocin és vasopressin) fenti hatásaiért felelőssé tehetőek. Krónikus kanült implantáltunk különböző agyterületekbe, és a peptideket az éber, szabadon mozgó állatok agyába közvetlenül a tanulás után adtuk [9]. A dorsalis hippocampusba (gyrus dentatus) bilaterálisan adott 25-25 pg AVP a passzív elhárítási látencia jelentős növekedését eredményezte. Azonos dózisu OXT-kezelés hatására jelentősen csökkent a passzív elhárítás (2. ábra B) ábrarész). A dorsalis septumba (nucleus septalis dorsalis) adott AVP és OXT hatására jelentősen növekedett az elhárítási látencia. Vizsgálatainkból arra következtetünk, hogy a két neuropeptid (OXT és AVP) ellentétes hatását az adaptív magatartási folyamatokra egyes limbikus-köziagi struktúrák közvetítik [9]. A két neuropeptid ellentétes hatásáért felelős központi idegrendszeri struktúrákra korábbi irodalmi adatot nem találunk. Feltételezzük, hogy a vizsgált limbikus-köziagi struktúrák érzékenyen reagálnak az endogén úton (likvorkeringéssel vagy peptiderg terminalisok útján) odakerülő neuropeptidre is. Bár a lokálisan adott neuropeptid-diffúzióval, vascularis vagy likvorkeringéssel eljuthatott más agyterületekre is, valószínű, hogy a hatásosnak talált agyterületek felelősek a magatartási változásokért.

Tanaka és munkatársai [10] kimutatták, hogy az AVP módosítja a noradrenalin-anyagcserét egyes limbikus-köziagi és agytörzsi magokban. Többek között a neuropeptid fokozta a noradrenalin-anyagcsere sebességét a dorsalis septalis magban, a gyrus dentatusban, a nucleus parafascicularisban, a dorsalis raphe magban és az agytörzsi struktúrák közül a locus coeruleusban és a nucleus tractus solitariiben. Az izolált agyi magokban talált catecholamin anyagcsere-változások [10] jól egyeztek a peptidhatásért felelős limbikus-köziagi struktúrákkal [9]. Az agyi catecholamin-anyagcsere körülírt változásai mutathatók ki vasopressin intracerebrális mikroinjekciója után, azokba a limbikus-köziagi struktúrákba adva a neuropeptidet, amelyekből a magatartási hatások is kiválthatók [9]. Összefoglalva megállapítható, hogy az AVP-

kezelés befolyásolja az agyi catecholamin-anyagcserét perifériás [11, 12], intraventricularis [10] és intracerebralis [9] kezelés után. Az érintett agyterületek többségében a peptid fokozza a noradrenalin-anyagcserét.

A locus coeruleusból kiinduló és az előagyat innerváló coeruleo-telencephalikus (dorsalis noradrenerg) pálya a permanens memória rögzüléséhez feltétlenül szükséges. Megkísérliünk választ adni arra a kérdésre, hogy a körülírt változások a limbikus-köziagi magok noradrenalin-anyagcseréjében kapcsolatban állnak-e a peptid hatásával az adaptív magatartási folyamatokra. Lehetséges-e, hogy az AVP elsődlegesen az agyi catecholaminerg rendszereket befolyásolja, és a peptid ismertetett hatásai ennek következményei? Abból a feltételezésből indulunk ki, ha a peptid a központi idegrendszeri catecholaminerg mechanizmusok közvetítésével fejt ki hatását, akkor a catecholaminerg rendszerek aktivitásának gátlása, roncsolása meg kell, hogy akadályozza a neuropeptid hatását. A dorsalis noradrenerg pályát bilaterálisan 10-10 µg 6-hydroxydopamin (6-OHDA) mikroinjekcióval roncsoltuk, majd 10 nappal a műtét után vizsgáltuk a passzív elhárító magatartást. A vizsgálat során az állatok nagy dózisu AVP-t kaptak közvetlenül a tanulás után vagy 1 órával a 24 óras elhárítási látencia mérése előtt. A peptid mennyisége mintegy ötvenszerese volt a minimálisan effektív dózisnak, abból indultunk ki azonban, ha szupramaximális dózis hatásait gátolni vagy legalábbis mérsékelni tudjuk a noradrenerg pályarendszer roncsolásával, nagyobb biztonsággal következtethetünk az adott pálya jelentőségére, mint a neuropeptid kis dózisai esetén. A tanulás után adott AVP hatását mutatja 6-OHDA-val roncsolt, illetve az álműtött állatokon a 2. ábra C) része. AVP-kezelés nem serkentette a passzív elhárító magatartást olyan állatokban, ahol a dorsalis noradrenergias köteget 6-OHDA-val roncsoltuk. A műtét utáni 21. napon ellenőriztük a noradrenalin-tartalmat. A 6-OHDA-val kezelt állatokon jelentősen alacsonyabb noradrenalin-szintet találtunk a locus coeruleusban és a gyrus dentatusban. Világosan kitűnik, hogy a dorsalis noradrenerg pálya kritikus fontosságú az AVP hatásának közvetítésében az adaptív magatartási folyamatokra [13].



2. ábra. AVP hatása az adaptív magatartásra: a hatás idegrendszeri helyei és mechanizmusa

- A) Rendkívül kis mennyiségű AVP és OXT mikroinjekciója a hippocampus, nucleus raphe dorsalis, illetve a septum területére ugyanolyan eredményesen módosítja az adaptív magatartást, mint ugyanezen neuropeptidnek nagyobb dózisban az agyi kamrarendszerbe juttatva (eredeti közlemény [13])
- B) AVP-kezelés hatására fokozódik a noradrenalin-anyagcsere egyes körülírt agyterületekben, mint például a hippocampus, a septum, a hypothalamus egyes magjai, illetve a locus coeruleus (eredeti közlemény [10])
- C) A felszálló dorsalis noradrenergias köteg kémiai roncsolása (6-OH-dopamin: a roncsolás helye nyílal jelölve) megakadályozza az AVP hatásait az adaptív magatartásra (eredeti közlemény [11, 13])
- D) Az AVP egyes idegrendszeri bomlástermékei az AVP-nél mintegy 3 nagyságrenddel hatékonyabbak a hippocampusba injektálva (eredeti közlemény [14])

A neurohypophysis neuropeptidok idegrendszeri hatásainak elemzése során viszonylag korán fény derül arra, hogy az adaptív magatartás módosítása a kilenc aminosavból álló peptidok egyes fragmenseivel is bekövetkezik, azaz élesen szétválik a peptidok perifériás endokrin hatása (mind a kilenc aminosav jelenléte elengedhetetlen) és az idegi hatások sokasága (fragmensek

is létrehozzák az effektust). A biológiailag aktív fragmensek egy része az idegrendszerben képződik a neurotranszmitterként felszabaduló hátsólebens-neuropeptidekből. Összehasonlítottuk [14] a [Cyt<sup>6</sup>]AVP-(5-9), a [Cyt<sup>6</sup>]AVP-(5-8), illetve az AVP hatásait az adaptív magatartási reakciókra közvetlen agyi mikroinjekciókat követően. A neuropeptid fragmensei rendkívül kis mennyiségben (8 pg) is aktívak voltak, különösen a dorsalis és ventralis hippocampus (gyrus dentatus) és a nucleus raphe dorsalis területére adva. Legérzékenyebbnek a ventralis hippocampus bizonyult [14]. Összefoglalva, a neurohypophysis eredetű neuropeptidok fragmenseivel (más kísérletekben ezen fragmensek szerkezetileg módosított analógaival) végzett kísérletek alapján feltételezzük, hogy a neuropeptidok központi idegrendszeri lebomlása során aktív metabolitok képződnek. A képződött metabolitok egy része a kiindulási peptiddel azonos irányban befolyásolja az adaptív magatartási mechanizmusokat, egyes fragmensek azonban lényegesen erősebben hatnak, mint a hormonálisan aktív nonapeptid (2. ábra, D) rész).

## 1.2. Neuropszichológiai eltérések humán familiális neurohypophysealis diabetes insipidusban

A humán familiális neurohypophysealis diabetes insipidus (FNDI) nagyfokú szomjazással, nagy folyadékbevitellel és hyponatraemiával jellemezhető kórfolyamat. A betegség oka az, hogy a vasopressin prohormon génjének heterozigótamutációja következik be a 20. kromoszómán. A mai napig több mint 50 fajta mutációt írtak le, amely klinikailag FNDI kialakulásához vezet [15]. Egy kivétellel mindegyik autosomális domináns öröklésmenetet követ. A betegség az élet első hónapjaiban vagy éveiben progresszíven alakul ki [16]. A tünetek késleltetett, fokozatos megjelenése arra enged következtetni, hogy a vasopressin termelése zavart, annak ellenére, hogy a heterozigóta betegek másik génje egészséges. Sokszor az érintett gyermekekben a betegség felismerése is késik, mert kezdetben a csökkent étvágy, a fogyás, a növekedés lelassulása elfedheti a valós klinikai képet [17].

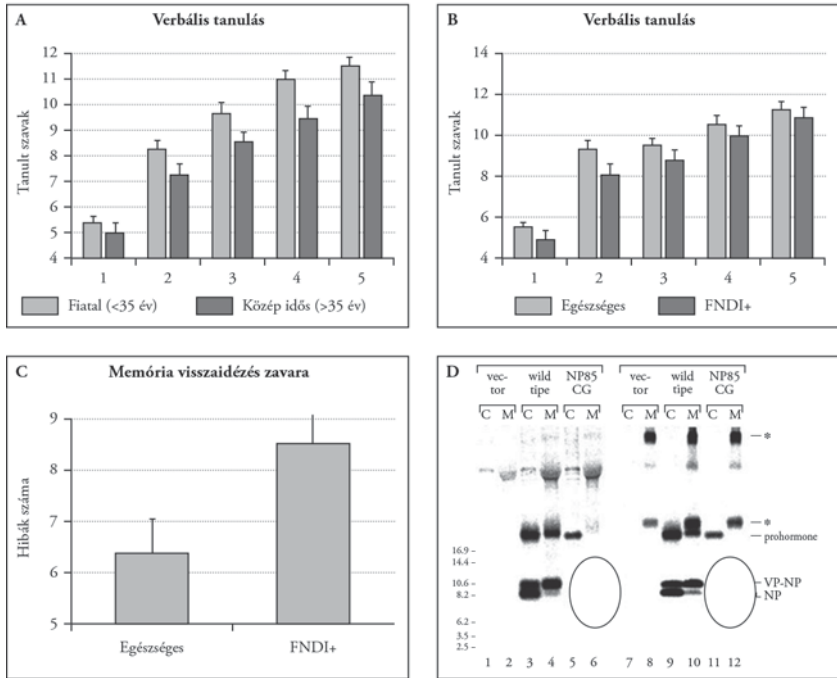
Az előző fejezetrészben leírtak alapján egyértelmű, hogy a vasopressin nemcsak a periférián rendelkezik hormonális hatásokkal, hanem többfajta idegrendszeri folyamatra is mélyrehatóan hat. Ezért megvizsgáltunk [18] számos neuropszichológiai paramétert egy nagy holland család FNDI-ben szenvedő tagjaiban (15 férfi és 8 nő), illetve ugyanezen család egészséges (20 férfi és 17 nő) tagjaiban, valamint 11 önként jelentkező nem családtagban (2 férfi, 9 nő). Valamennyi vizsgálati egyénben molekuláris genetikai elemzést is végeztünk, és megállapítottuk, hogy az FNDI-ben szenvedő családtagok mindegyike T/G mutációban szenved a vasopressin prohormon gén (*Cys116Gly*) 2110. nukleotidjában (116-os kodon). A vizsgált egyének átlagos életkora  $32 \pm 12$  év volt. Összesen 63-féle neuropszichológiai tesztet elemeztünk valamennyi vizsgálati egyénben, ismételt ülésekben. Ezek felölelték a motiváció, a premorbid intelligencia, a megosztott figyelem, a visuomotorikus és konceptuális nyomon követés, a mentális flexibilitás, a motoros sebesség, a perceptuális interferencia, a válaszgátlás, a szelektív figyelem, a kitartó figyelem, a vizuális nyomon követés és a motoros sebesség mérését. A vizsgálatokat nem lehetett az általános elfogadott elvek szerint vak kísérletben elvégezni, mert a vizsgálati ülések többórás időtartama alatt az FNDI-ben szenvedő betegek hatalmas mértékű vízfogyasztása és igen gyakori vizeletelése a vizsgálatokat végző pszichológusok számára amúgy is nyilvánvalóvá tette, hogy a családtagok közül kik a diabetes insipidusban szenvedő betegek.

A verbális tanulási teszt érzékenyen észlelte a 35 év alatti, illetve az ezen életkor feletti vizsgálati egyének közötti különbséget (a fiatalabbak könnyebben tanultak), és ugyancsak észlelte a magasan kvalifikált, illetve a közepesen képzett egyének közötti különbségeket is, tehát a vizsgálóeljárás elvileg is és specifikusan az általunk alkalmazott populációban is alkalmas finom különbségek kimutatására. Ennek ellenére az FNDI-ben szenvedő, illetve az egészséges családtagok között csak marginális különbségek voltak, az FNDI-pozitív egyének csak minimálisan teljesítettek rosszabbul. Ezzel szemben világos, statisztika-

ilag is alátámasztható különbség volt a memória-visszaidézés folyamataiban. Az FNNDI-ben szenvedő betegek jelentősen több hibát vétettek a visszaidézés során, mint az egészséges családtagok vagy a kontrollcsoporté. Ugyancsak kimutathatóan lomhább volt az FNNDI-ben szenvedő betegek kitarító figyelme, és érdekes módon, az FNNDI-ben szenvedő betegekben alacsonyabb volt az agoraphobia és a düh mértéke is.

Összefoglalva, az FNNDI-ben szenvedő betegekben mérhető neuropszichológiai eltérések általában enyhék, egyes mérőparaméterek vonatkozásában (pl. memória-visszaidézés zavara) azonban határozottan kimutathatók [18]. Az eltérések enyhe mértékének nemcsak az lehet a magyarázata, hogy az endogén vazopresszin – pontosabban annak hiánya az FNNDI-pozitív betegekben – csak mérsékelt szerepet játszik a fenti folyamatokban. A jelenségnek más ésszerű neurobiológiai magyarázata is lehet. Azt biztosan tudjuk, hogy az FNNDI-pozitív betegekben a neurohypophysisbe rostokat küldő magnocellularis vasopressinerg rendszer sérült, hiszen ezért jelennek meg a diabetes insipidus klinikai tünetei. Ennek a sérülésnek a hátterében a vasopressin prekurzormolekulájának zavart, lelassult lebomlása, valamint a felhalmozódott prekurzor neurotoxikus hatása áll (3. *ábra D* rész). Azt azonban nem ismerjük pontosan, hogy a neurotoxikus hatás ugyanígy roncsolja-e a parvocellularis magokból az agyállomány felé tartó vazopressinerg rostokat. Ha ezek a rostok ellenállóbbak a neurotoxikus degenerációra, mint a magnocellularis rostok, a vazopresszin-„hiány” mértéke az idegrendszerben sokkal kisebb lehet, mint a periférián. Ez magyarázhatja a viszonylagosan enyhe idegrendszeri tüneteket is. Mindenesetre, mai ismereteink szerint ez az első embereken végzett tanulmány, ahol az egyén szintjén történtek párhuzamos mérések a genetikai és a neuropszichológiai eltérések kimutatására (3. *ábra*).





3. ábra. Neuropszichológiai eltérések familiáris diabetes insipidusban

- A) A 15 kérdésből álló memória-kérdőívől az egymást követő 5 ülés során verbálisan megtanult szavak száma. A teszt érzékeny különbséget tesz a fiatal és a középidős vizsgálati egyének között, a fiatalok jobban tanulnak (eredeti közlemény [18])
- B) A memória-kérdőív teljesítése során a familiáris diabetes insipidusban szenvedő betegek teljesítménye kismértékben elmarad az azonos korú, egészséges családtagok teljesítményétől (eredeti közlemény [18])
- C) A familiáris diabetes insipidusban szenvedő betegek memória-visszaidézése jelentősen több hibával jár együtt, mint az egészséges családtagoké (eredeti közlemény [18])
- D) A familiáris diabetes insipidusban szenvedő betegek PC1/PC2 sejtjeiből származó minták típusos elektroforetikus képe. Az NP85C→G mutáns mintákban (5, 6, 11, 12 számú minta ovális vonallal határolt területe): hiányzik a prohormonból származó „kiérett” hormon és a neurophysin. Felhalmozódik ezzel szemben a neurotoxikus prohormon. M: medium; C: sejtizátum (eredeti közlemény [17])

## 2. NEUROPEPTIDEK HATÁSA AZ ALKOHOL-HOZZÁSZOKÁS KAPCSÁN KIALAKULÓ ADAPTÁCIÓRA

### 2.1. Alkohol, alkoholizmus, alkoholelvonás

Az alkohol a világon leggyakrabban használt élvezeti szer. Tartós fogyasztása lelki és fizikai függőséget okozhat, ezen keresztül egyes esetekben akár életveszélyt is eredményezhet. Gyógyszertani és genetikai bizonyítékok egyaránt alátámasztják, hogy az alkohol „fluidizálja” a sejtmembrán fizikai szerkezetét, különösen a koleszterinben szegényebb sejtekben. Molekuláris szinten az alkohol kölcsönhatásba lép a sejtmembrán foszfolipidrétegével, ezen keresztül növeli annak fluiditását. Ezáltal egyes körülírt agyi struktúrák lipidszerkezete károsodhat, különösen egyes neurotranszmitter-receptorok és ioncsatornák környezetében. A krónikus alkoholistákban így kiterjedt idegrendszeri károsodások is kialakulhatnak. A krónikus alkoholisták az átlaghoz képest jelentősen gyakrabban kénytelenek igénybe venni az egészségügy szolgáltatásait. Ennélfogva a világ azon részén, ahol az alkohol fogyasztása kulturális és vallási szempontból elfogadott, az alkoholizmus az adott társadalom legnagyobb méretű szociális, orvosi és gazdasági problémáját okozza.

Az alkoholizmus kialakulásában igen jelentős adaptív komponensek mutathatók ki. Az idegtudományi kutatások fejlődése az alkoholizmus kezelése területén is változásokat hozott. A gyógyszerelés fejlődése részben preklinikai, részben klinikai kutatásokon alapul. A preklinikai kutatások elsősorban kísérleti állatok magatartási és élettani változóit vagy egyes sejt kultúrák viselkedését próbálják újfajta gyógyszeres kezeléssel befolyásolni, ezzel mintegy alapot teremtve a klinikai tanulmányoknak. A preklinikai kutatások egyik eredménye az a felismerés, hogy az alkohol nemcsak az egyes idegsejtek membránját, de az idegsejtek közötti kommunikációt is módosítja. Különlegesen fontos az alko-

holizmus kialakulása szempontjából az alkohol hatása a jutalmazó, megerősítő jellegű hatásokat közvetítő idegi struktúrákra. Ezen idegi struktúrák előzetes funkciózavarai különösen érzékennyé tehetik az adott egyént az alkoholizmus kialakulására.

Az alkoholfogyasztás általában hasonló hatásokat vált ki emberben és kísérleti állatokban [20]. Az alkohol pozitív megerősítő és anxiolitikus hatással rendelkezik, ezen keresztül vezet az alkoholkereső magatartáshoz. Genetikai predispozíció, stressz, az egyed gyógyszerelési előtörténete, szociális kontextusok mind-mind módosíthatják az alkohol iránti vágyat, és ezen keresztül az egyébként kontrollálható alkohol iránti kereső magatartás akár erőszakossá, kompulzívá is válhat. Ilyen addiktív állapotban elnyomhatatlan az ember ingere, vágya arra, hogy alkoholt fogyasszon, és ennek megfelelően alakítsa magatartását, életvitelét is. Fokozatosan kialakul az alkoholfüggőség kórállapota. Az alkohol-hozzászokás egyik jellemzője a lelki függőség, amelyben az alkohol megerősítő, pozitív élményeket hordozó hatásának van a legnagyobb jelentősége. A szomatikus vagy más néven fizikai dependencia a másik jellemző, amelyben az alkoholelvonás során az agyban végbemenő adaptív változások kellemetlen, elhárítandó, averzív jellegű szomatikus hatásokat hoznak létre. A kellemetlen elvonási tünetek elnyomása, megakadályozása válik az alkohol bevitelének legfontosabb motiváló tényezőjévé. Az alkoholista ennek érdekében mindent elkövet, beleértve akár bűncselekményeket is.

Az elvonási tünetek általában 6–8 órával az utolsó alkoholbevétel után kezdődnek. Alkoholfüggő betegek egy részében az elvonási szindróma mindvégig enyhe marad. A kezdeti tüneteket álmatlanság, nyugtalanság, hányinger jellemzi. Az enyhe alkoholelvonás kapcsán számos egyéb enyhe vegetatív tünet is megjelenhet. Az alkoholfüggő betegek másik csoportjában rendkívül súlyos, esetenként akár halálos elvonási tünetek is kialakulhatnak. Súlyosabb alkoholelvonás körülbelül az alkoholista betegek 10%-ában fordul elő. Ezekben

a betegekben a légzés szaporulata, tremor, rendkívüli mértékű verejtékezés, majd görcsök jelenhetnek meg. Az elvonási görcsök generalizált, egész testre kiterjedő konvulzióban vagy tónusos-klónusos görcsök formájában jelennek meg. Az alkoholelvonási görcsök 90%-a az elvonás kezdetét követő 48 órán belül megjelenik. A klinikai adatok azt mutatják, hogy a korábban lezajlott elvonási tünetek – különösen az ismételt elvonási görcsök – fokozzák a későbbi elvonások kapcsán bekövetkező görcsök súlyosságát, tehát a legtöbb betegnél egyre súlyosabban jelenik meg az alkoholelvonási görcs [21].

A delirium tremens az akut alkoholelvonás legsúlyosabb szövődménye, amelynek jellemzője – a korábban vázolt tünetek megjelenése mellett – a hallucináció, a mentális konfúzió és a diszorientáció. A delirium tremens általában 1–4 nappal az akut alkoholelvonási tünetek megjelenése után kezd kialakulni, és nagyobb számban fordul elő azon betegeknél, akik hosszú ideig voltak az alkohol befolyása alatt. A deliráló betegek 5–25%-át ma is elveszítjük. A halálozás rizikóját csökkentheti, ha korán diagnosztizáljuk a beteget, illetve ha idejekorán megfelelő gyógyszeres kezelést kap.

A komplikált, súlyos alkoholelvonási tünetek, különösen a delirium tremens előrejelzése rendkívül fontos az alkoholizmus kezelése és a beteg élete szempontjából is. A delirium tremens rizikótényezőjének számít, ha a beteg életében korábban több elvonási periódusa volt, ha detoxifikáció esett át, ha előzőleg alkohol indukálta görcsei vagy pedig delirium tremens rohamai voltak a betegnek [21]. Mindezek ellenére az alkoholelvonási tünetek súlyosságát szabályozó kórélettani és neurobiológiai folyamatokat nem ismerjük. Jelen vizsgálatainkban az ANP szerepét tanulmányoztuk az elvonási tünetek súlyosságára. Vizsgálatainkat részben – preklinikai tanulmányok formájában – alkoholfüggő állatokon, részben pedig klinikai beteganyagon végeztük.

## 2.2. A víz- és elektrolithomeosztázis zavarai alkoholelvonás során

Jól ismert az irodalomban, hogy az alkoholelvonást az elektrolit- és a vízhomeosztázis súlyos zavarai követik, ez ugyanúgy igaz kísérleti állatokra és emberre is [22]. A plazma ozmolalitásának fő meghatározója a nátrium és a kálium, az urea és a glukóz. Az elvonás korai fázisában a vérplazma ozmolalitása igen gyakran emelkedik, majd visszacsapásszerűen csökken. Ahogy az alkohol eltűnik a szervezetből, a plazma ozmolalitása és a vér nátriumkoncentrációja abnormálisan alacsony szintre csökken. A delirium tremens tüneteinek megjelenését hipokalémia szokta megelőzni.

A homeosztáziszavarok jó része visszafordítható absztinenciával, akár a legsúlyosabb zavarok is rendeződhetnek 2–4 hetes alkoholabsztinencia kapcsán. A vizelettel kiválasztott víz és nátrium mennyisége az elvonás alatt lassan emelkedik. Az absztinencia ideje alatt az 5. naptól vízterheléssel kimutatható az alkoholista beteg fokozott volumenterhelése. Ennek következtében nagyon gyakran veseműködési zavarok is jelentkeznek alkoholelvonási tünetek alatt. Számos tanulmány azonban arra is rámutat, hogy ha ritkán is, de maradhatnak fenn hosszan tartó vagy akár állandó jellegű víz és nátrium-kálium zavarok krónikus alkoholista egyéneknél. Az AVP általában alacsony az elvonás korai szakaszában, néhány óra múlva azonban magas szintre emelkedik, és 4–10 nap után normalizálódik csak. Egyes irodalmi adatok arra utalnak [22], hogy korreláció van a plazma AVP-tartalma és az elvonási tüneteknek a súlyossága között, más tanulmányok azonban [23] ezt nem tudták megerősíteni.

Az alkoholelvonás során drámai változások állnak be a folyadék- és elektrolithomeosztázisban, különösen delirium tremens alatt. Ezen folyadéktér- és elektrolitváltozások közvetlenül befolyásolhatják az idegrendszer és a cardiovascularis rendszer működését, és összefüggésben állhatnak a konvulzióval az elvonás alatt. Extrém patológiai körülmények között olyan

mértékűek lehetnek az elektrolitváltozások – különösen a nátriumkoncentráció változása –, hogy közvetlenül agykárosodást tud okozni alkoholelvonás során (central pontin myelinolysis). Ebből eredően a hormonális reguláció, a folyadékháztartás regulációja, mint például a plazmarenin-aktivitás, az aldosteron és az ANP mérésének klinikai és elméleti fontossága szerepet játszhat abban, hogy megértsük azokat a kórélettani mechanizmusokat, amelyek delirium tremens alatt kialakulnak. Vizsgálatainkat alkoholfüggő betegeken végeztük. Ezen betegek 60%-ában az elvonás első néhány napját követően kialakult a delirium tremens. Miután azonban a delirium tremens viszonylag lassan alakult ki, tulajdonképpen a kórházi felvétel napján nem lehet prognosztizálni azt, hogy a betegnél a delírium is komplikálni fogja-e az elvonási tüneteket. Fontos hangsúlyozni, hogy az utóbbi esetben a beteg közvetlen életveszélyben van. Érdekes különbséget regisztráltunk azon betegek között, akiknél a delírium 2–3 nappal később kialakult, szemben azokkal, akiknél az elvonási reakció súlyos volt ugyan, de később sem alakult ki delírium. A későbbiekben deliráló betegeknek már a korai fázisban – amikor a beteg kórházba került – a plazma ANP-szintje jelentősen magasabb volt, mint azon betegekben, akiknél a későbbiekben delírium nélkül zajlott a súlyos elvonás. Ezen utóbbi betegeknek a plazma ANP-szintje mindvégig normális maradt. Miután a magas ANP valószínűleg az extracelluláris hypervolaemia miatt jött létre, a volumenexpánzió miatti pitvari feszülés juttatja a keringésbe az ANP-t. Azoknak a betegeknek, akik hypervolaemiával és az ebből eredő magasabb ANP-koncentrációval kerülnek kórházba, nagyobb esélyük van arra, hogy a delirium tremens tüneteit produkálják. Mindezek alapján arra következtetünk, hogy a krónikus alkoholisták alkoholelvonási fázisában – a korai fázisban, amikor még a delíriumot más tünetekkel megbecsülni, diagnosztizálni nem lehet – a plazma ANP-koncentrációjának mérésével diagnosztikai eszköz van a kezünkben arra, hogy korai rizikóbecslést végezzünk [19, 24, 25]. A korai rizikóbecslést korai adekvát terápia követheti.

### 2.3. Atrialis natriuretikus peptid (ANP) funkcionális szerepe a kísérletes alkoholelvonással kapcsolatos adaptációra

Az elmúlt 20 esztendőben, amióta a szívben termelődött natriuretikus és diuretikus anyagokat felfedezték, rendkívüli mennyiségű irodalmi adat gyűlt össze ezen a területen. Ezen adatok alapján ma kijelenthetjük, hogy szívünk belső elválasztású szerv. Két, 17 aminosavból álló peptidnek különös jelentősége van. Az egyik az ANP, a másik az agyi natriuretikus peptid (BNP). Ennek a peptidcsaládnak a harmadik tagja a C típusú natriuretikus peptid (CNP), amelyet sokkal inkább az endoteliumhoz kötünk, semmint a szívhez [26]. Az ANP-t a szív pitvara, míg a BNP-t a szív kamrarendszere termeli. A BNP-nek egyre növekvő értéke van a szívelégtelenség diagnosztikájában. A natriuretikus peptidek a plazmában keringenek. Az ANP stresszfolyamatokban játszik szerepet, gátolja a CRF termelődését, az ACTH felszabadulását. A másik oldalról viszont a CRF közvetlenül ingerli a szívben az ANP felszabadulását. A sejtfelszínen található a natriuretikus peptidreceptorok. Ismerjük az NPR<sub>1</sub> és NPR<sub>2</sub> típusú receptorokat. Az NPR<sub>3</sub>- („clearance”) receptor a natriuretikus peptidek keringésből történő kiürülését segíti elő. A natriuretikus peptidrendszer az agyban is megtalálható, és a komplett ANP-molekulán kívül az agyban az ANP néhány N-terminális fragmense (ANP<sub>4-28</sub>, ANP<sub>5-28</sub>) önállóan is kimutatható. A hypothalamus, a septum, a mesencephalon, az agykéreg és a thalamus azok az agyi régiók, ahol az ANP kimutatható. Ugyanígy kimutatható az agyban a BNP és a CNP is. Az ANP, BNP és CNP koncentrációja különböző fajokban igen eltérő lehet. Valószínű, hogy az idegrendszerben a cardiovascularis homeosztázisban vesznek részt [27].

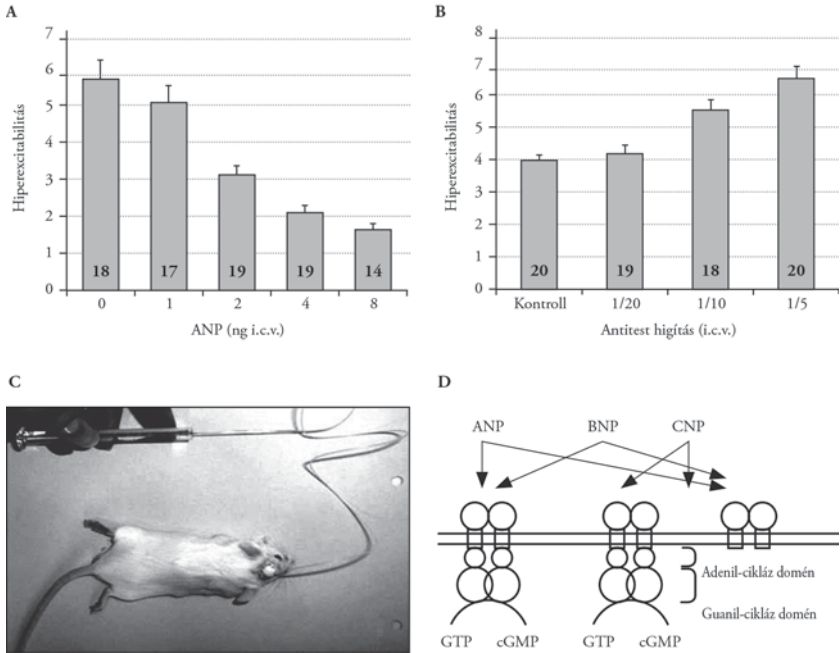
Az alkoholelvonást kóreltani körülmények között fokozott idegi ingerlékenység, hiperexcitabilitás kíséri. Az elvonási hiperexcitabilitás nagyon sok tünete hasonlóan zajlik emberekben és kísérleti állatokban, ennek egyik vezető formája a konvulzió, a görcsök kialakulása. Az alkoholelvonás indukálta gör-

csök során nem mutatható ki olyan görcsfókusz, mint epilepsiában. Freund [28] több évtizeddel ezelőtt kimutatta, hogy alkoholfüggő egerekben az elvonási tünetek kapcsán a hiperexcitabilitás meghatározott tünete sorozata, tünet-egymásutánisága jelenik meg. A görcsök egészen enyhe tünetekkel kezdődnek, majd fokozatosan tremorrá, aztán tónusos-klónusos görcsökké, nemritkán halálos légzésbénulássá fajulnak kísérleti egerekben. Ennek megfelelően Goldstein [29] érzékeny mérőrendszert dolgozott ki, amelyben alkoholfüggő egerek elvonási hiperexcitabilitását skálaszerűen meg lehet ítélni. Saját kísérleteinkben növekvő dózisu ANP-t injektáltunk egerekben az oldalsó agykamrába, és azt tapasztaltuk, hogy az ANP-dóztól függően gátolta az idegrendszer hiperexcitabilitásának megjelenését az elvonási periódusban. Érdekes, hogy nem alkoholfüggő, tehát alkoholnaiv kísérleti egerekben az ANP semmiféle nyugtató hatását nem sikerült kimutatni. Az ANP-kezeléssel ellentétben, ha az agy saját endogén ANP-készletét semlegesítjük (az agyi kamrarendszerbe olyan specifikus antiszérumot juttatunk, amely képes a saját ANP megkötésére), pontosan ellentétes változásokat tapasztalunk, azaz az alkoholfüggő állapotok elvonási hiperexcitabilitása a bejuttatott antiszérum töménységével arányosan egyre súlyosbodott. Ez arra enged következtetni, hogy az agyban található saját endogén ANP is részt vesz az idegrendszer ingerlékenységének szabályozásában az elvonás során [30, 31].

#### 2.4. Neuroadaptáció a glutamáterg transzmitterrendszerben: az ANP kölcsönhatása

A glutamát az agy egyik legáltalánosabb excitátoros idegi ingerületátvivő anyaga. Ez a transzmitter az idegsejtek elektromos aktivitását növeli különböző receptorfehérjéken keresztül. Mai ismereteink alapján az N-metil-D-aszpartát-(NMDA) receptorokat tekinthetjük az alkoholhatás az egyik fő közvetítőjének. Kezdetben az alkohol gátolja a glutamát hatását az NMDA-receptorokon, és ennek következtében a gátlás után homológ „up” reguláció következik be mind a receptorszámban, mind a receptorkötés erősségében. Az alkohol elvonása so-





4. ábra. Atrialis natriuretikus peptid (ANP) hatása az alkoholelvonási reakció súlyosságára kísérleti egerekben

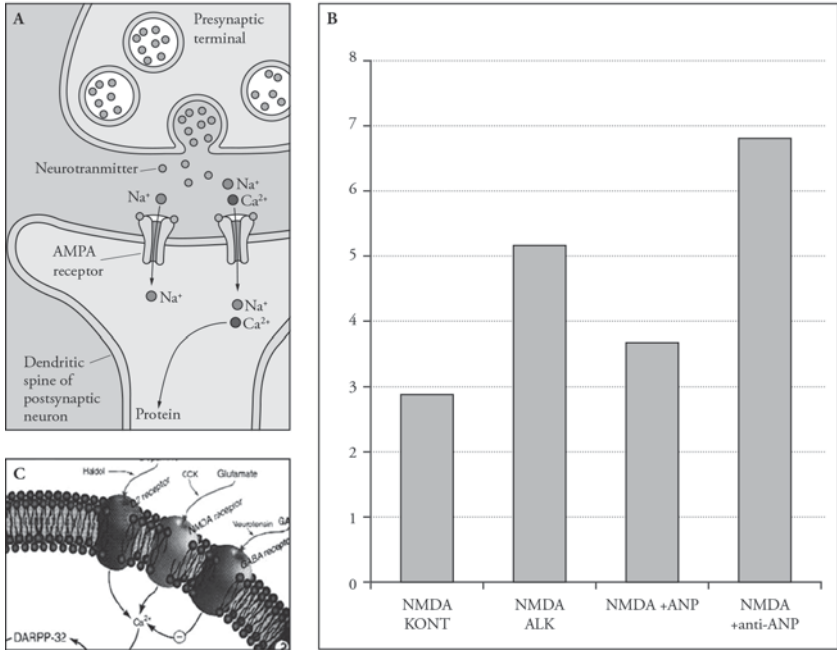
- A) Az agyi kamrába adagolt emelkedő mennyiségű (1–2–4–8 ng) ANP csökkenti az alkoholelvonással együtt járó görcsök intenzitását alkoholfüggő egerekben (eredeti közlemény [30, 31])
- B) Az agyi kamrába adagolt csökkenő hígítású (1/20, 1/10, 1/5 arányú) ANP elleni antiszérum fokozza az alkoholelvonással együtt járó görcsök intenzitását alkoholfüggő egerekben (eredeti közlemény [30, 31])
- C) Mikroinjekció az agyi kamrarendszerbe
- D) Az ANP, BNP és CNP szerkezetének vázlata

rán aztán a glutamáttranszmisszió felszabadul az alkohol tónusos gátlása alól, a hirtelen regenerálódó ingerületátvitel nem a normális érzékenységgű, hanem a hyperszenzitív receptorokkal találkozik, és ez robbanásszerű elvonási tüneteket eredményezhet. Tehát az alkoholelvonás tüneteit tulajdonképpen jelentős mértékben a glutamátrendszer hiperaktivitása hozza létre [30, 31, 32].

Számos tanulmány mutatott rá arra a tényre, hogy az alkohol agyi károsodást okozhat [33]. Valószínű, hogy az alkoholelvonási tünetek kialakulása kapcsán az idegsejtek jobban károsodnak, mint az alkoholbeviteli periódusban. Tehát valószínűleg az alkoholelvonás jobban károsítja az agyat, mint maga az alkohol, mert a túlzott idegi izgalom („overexcitatio”) közvetlenül károsítja az érintett idegsejteket, amelyek ilyen görcsös állapotban hatalmas mértékű kisüléseket mutatnak.

A korábban leírt kísérleti adatok miatt érdekesnek tűnt megvizsgálni azt, hogy az idegrendszerbe közvetlenül beadott (exogén) ANP, illetve az agyban élettani körülmények között megtalálható endogén ANP semlegesítése vajon módosítja-e az NMDA-receptorok izgalmát? Pontosabban módosítja-e azt a súlyosabb izgalmi állapotot, amely az alkoholelvonás fázisában mutatható ki. Az elvonási hiperexcitabilitást jellemzi, hogy az alkoholelvonási fázisban az ugyanolyan dózisu glutamát-receptor-izgató NMDA sokkal súlyosabb izgalmi tüneteket produkál kísérleti egerekben, illetve alacsonyabb dózisban adagolt NMDA is súlyos görcsöket vált ki. Ezt az alkoholelvonás során mérhető többlet-hyperexcitabilitást a kamrarendszerbe adott ANP csökkentette, az ANP elleni ellenszérum viszont fokozta. Ez arra enged következtetni, hogy az endogén ANP-nek szerepe van annak a glutamát-erg hiperexcitabilitási többletnek a kialakításában, amely a kísérleti egereket az alkoholelvonás során jellemzi.

Összefoglalva, az alkoholhoz történő hozzászokás, a tolerancia és az alkohol-függőség kialakulása komplex magatartási folyamatok, amelyek kialakulásában és fenntartásában az adaptáció jelentős szerepet játszik. Kísérleti eredményeink azt mutatják, hogy az agyban található ANP módosíthatja a neuronális membránok excitabilitását az alkoholelvonás során. Arra a következtetésre jutottunk, hogy az ANP – amely vagy neuromodulátorként, vagy neurotranszmitterként hat a központi idegrendszerben – enyhíti az alkoholelvonás tünetegyüttesét. Erre mutat az is, hogy ha az agy saját ANP-készletét neutralizáljuk specifikus antiszérummal, akkor az elvonással együtt járó hiperexcitabilitás még súlyo-



5. ábra. Atrialis natriuretikus peptid (ANP), illetve ANP elleni antiszérum hatása a glutamaterg idegsejtek közvetítésével létrejövő (NMDA-indukált) görcsökre alkoholfüggő egerekben

A) Glutamaterg szinapszis és a postszinaptikus NMDA-receptor vázlata

B) NMDA-kezelés tónusos-klónusos görcsöket okoz egészséges kontroll- (NMDA KONT) egerekben is, ez a hatás azonban jelentősen erősebb alkoholfüggő (NMDA ALK) kísérleti egerekben az elvonás időszakában. Az alkoholfüggő állapotokban észlelt fokozott görcskészség csökkenthető ANP-kezeléssel (NMDA + ANP), illetve tovább fokozható az agy endogén ANP-készletének csökkentésével (ANP elleni antiszérum adása; NMDA+antiANP; eredeti közlemény [19])

C) Az NMDA-receptor vázlatos elhelyezkedése az idegsejt membránjában

sabban fog kialakulni a krónikus alkoholista állapotban. A neuropeptid interakciója a glutamaterg ingerületátviteli mechanizmusokkal jelentős tényező lehet a neuropeptid adaptív hatásaiban a krónikus alkoholista szervezetben [19, 30, 31].

### 3. KÖVETKEZTETÉSEK

Az elmúlt évtizedekben a neuropeptidok kutatása hatalmas léptekkel haladt előre. Ennek ellenére a legutóbbi időkig a központi idegrendszer egyetlen betegségének kialakulását, lefolyását vagy gyógyítását sem sikerült egy adott neuropeptid hiányával vagy funkciójának zavarásával összekapcsolni. A ma már klasszikusnak tartható hisztokémiai módszerek mellett a molekuláris biológiai vizsgálóeljárások jelentik a módszertani előrelépést. Ezen eljárások segítségével számos neuropeptid-receptort azonosítottak az agyban. A neuropeptidok szerkezethatás-elemzése segítségével sokfajta, olykor nagy fokban szelektív receptorantagonistát állítottak elő. Újabb előrelépést jelentett, hogy az agy-vér gáton áthaladni képes második generációs fragmentumok ismertté váltak, megnyitva ezzel a peptidokkal történő szisztémás gyógyszerelés elvi lehetőségét. Szintén terápiás konzekvenciával is kecsegtetnek azok a próbálkozások, amelyekben oligonukleotid „antisense” próbákkal gátolják egy adott neuropeptid mRNS-ének translációját. Nem utolsósorban, a transzgenikus kísérleti állatok tanulmányozása jelenthet újabb előrelépést (összefoglalóan [1, 2, 34]).

A neuropeptidok szerepe az adaptációra nem specifikus abban az értelemben, hogy ezen peptidoknak a tanulási folyamatok befolyásolása vagy az alkoholfüggő szervezet élettani paramétereinek megváltoztatása messzemenően nem az egyetlen ismert feladata. Valamennyi neuropeptidnek jól körülírható endokrinaktivitása van, amelyet vagy az agyalapi mirigy szintjén, vagy egyes perifériás szerveken fejtenek ki. Az „endokrin” neuropeptidok felszabadulása specifikus ingerekre következik be (pl. vasopressin elválasztása szomjazásakor, OXT elválasztása a szoptatás során vagy a cholecystokinin elválasztása az éhezés és a jóllakottság folyamataiban). Ismerünk azonban olyan eseteket is (pl. szorongás, félelem), amikor a neuropeptid kizárólagosan az agy irányában szabadul fel [35]. A jelen tanulmányok is alátámasztják azt az alapelvet [34], miszerint ugyanazon neuropeptidok klasszikus hormonális és idegrendszeri ha-

tásai szétválhatnak, és az adaptációt rövidebb láncú, szelektívebb neuropeptid-fragmensek is hatásosan befolyásolhatják. Olyan kisebb fragmensek, amelyeknek már egyáltalán nincs klasszikus hormonális hatása. Saját kísérleteink is ezt a gondolatsort támasztják alá, hiszen az AVP hatásánál sokkal szelektívebbnek és hatáserősebbnek találtuk a tanulási folyamatok elemzése során a neuropeptid egyes – ismereteink szerint csak az agyban található – fragmenseit [14].

A neuropeptidek egyik fő funkcionális jelentősége hatásuk komplexitásában rejlik. A neuropeptidek mellett ugyanabban a neuronban megtalálhatóak a klasszikus ingerületátvivő anyagok, de gyakran egynél több neuropeptid is kimutatható ugyanazon szinaptikus végződésben. A legtöbb figyelmet a biogén aminókkal (noradrenalin, dopamin, szerotonin), az acetilkolinnal, illetve a glutamáttal történő kolokalizáció vonzotta. Végző soron azt tartjuk, hogy a neuronok az ingerületátvivő anyagok meghatározott összetételű „koktélját” bocsátják közvetlen környezetükbe, ezáltal a következő idegsejtre gyakorolt hatásuk roppant összetett információt hordozhat mind a hatás modalitását, erősségét és időviszonyait tekintve. Saját vizsgálatainkban eklatáns példa erre a vasopressin kölcsönhatása a dorsális noradrenergiás köteg noradrenalin-anyagcseréjével a tanulás során vagy az ANP hatása a glutamáterg neuronokkal az alkohol elvonása során [9, 11, 13, 19].

A neuropeptidek kutatása két dogmát is megdöntött az idegrendszer működését illetően. A Dale-hipotézis értelmében sokáig azt tartottuk, hogy az idegsejt egységes abban az értelemben is, hogy egy sejt valamennyi végződésén ugyanaz (és egyetlen) transzmitter szabadul fel. A neuropeptid és a klasszikus transzmitter összetételű „koktél” ezt a hipotézist biztosan hatályon kívül helyezte. A másik dogma magával a neuropeptid-termeléssel és -felszabadulással kapcsolatos. A legutóbbi időkig azt tartottuk, hogy a neuropeptideket a neuronális sejttestekben a riboszómák termelik, és pótlásuk az idegvég-

zódésekben csak és kizárólagosan axonális transzporttal lehetséges. Egyes neuropeptidekkel kapcsolatosan ma bizonyított a nagy affinitású szinaptikus felvétel ténye, tehát a klasszikus transzmitterekhez hasonlatosan újra tudja hasznosítani a neuron az egyszer már megtermelt peptidet. Ma még csak néhány adat áll rendelkezésünkre, az is lehetséges azonban, hogy az idegsejtek a neuropeptid-szintézist kódoló mRNS-t is transzportálni tudják a sejttestből az idegvégződések felé. Pontosan az általunk is vizsgált vasopressin és OXT vonatkozásában merült ez először fel.

Összefoglalva, a neuropeptidek szerepét a központi idegrendszer adaptív folyamataiban kevésbé ismerjük. Annyi bizonyosnak látszik, hogy az emlős-idegrendszerben nincs egyetlen specifikus neuropeptid, amely a tanulással vagy az alkohol-hozzászokással kapcsolatos adaptív folyamatokat szabályozná. Sokkal inkább egész „neuropeptid-zenekar” működik közre, amelyben különböző kémiai összetételű, lokalizációjú és eltérő eredetű neuropeptidek harmonikusan és plasztikusan együttműködnek egymással is és klasszikus ingerületátvivő anyagokkal is.

# IRODALOMJEGYZÉK

1. Hokfelt, T.–Bartfai, T.–Bloom, F.: Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol.* 8, 2003, 463–472.
2. De Wied, D.–Kovács, G. L.: Neuropeptides and neuropeptide receptors in learning and memory processes. In: Riedel, G.–Platt, B. (eds): *From Messengers to Molecules: Memories are Made of These*. Landes Bioscience / Kluwer Academic / Plenum Press, Georgetown–New York, 2004, 256–285.
3. Burbach, J. P. H.–Kovács, G. L.–De Wied, D.–Van Nispen, J. W.–Greven, H. M.: A major metabolite of arginine8-vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. *Science* 221, 1983, 1310–1312.
4. Burbach, J. P. H.: Action of proteolytic enzymes on lipotropins and endorphins: biosynthesis, biotransformation and fate. In: De Wied, D.–Gispén, W. H.–Van Wimersma Greidanus, Tj. B. (eds): *Neuropeptides and Behaviour: CNS Effects of ACTH, MSH and Opioid Peptides*. Pergamon Press, Oxford, 1986, 43–76.
5. De Wied, D.–Diamant, M.–Fodor, M.: Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Front. Neuroendocrinol.* 14, 1993 251–302.
6. Van Wimersma, T. B.–Dogterom, J.–De Wied, D.: Intraventricular administration of antivasopressin serum inhibits. *Life Sci.* 15, 1975 637–643.
7. Bohus, B.–Greidanus, T. B.–De Wied, D.: Behavioral and endocrine responses of rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro strain). *Physiol. Behav.* 14, 1975, 609–615.
8. Buijs, R. M.–Swaab, D. F.: Immuno-electron microscopical demonstration of vasopressin and oxytocin synapses in the limbic system of the rat. *Cell Tissue Res.* 204, 1979, 3553–3565.
9. Kovács, G. L.–Bohus, B.–Versteeg, D. H. G.–De Kloet, E. R.–De Wied, D.: Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. *Brain Res.* 175, 1979, 303–314.
10. Tanaka, M.–de Kloet, E. R.–de Wied, D.–Versteeg, D. H.: Arginine8-vasopressin affects catecholamine metabolism in specific brain nuclei. *Life Sci.* 20, 1977, 1799–1808.
11. Kovács, G. L.–Bohus, B.–Versteeg, D. H.: The effects of vasopressin on memory processes: the role of noradrenergic neurotransmission. *Neurosci.* 4, 1979, 1529–1537.
12. Telegdy, G.–Kovács, G. L.: The effect of vasopressin and oxytocin on behavioral processes and brain neurotransmitter metabolism in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 111, 1981, 429–433.
13. Kovács, G. L.–Bohus, B.–Versteeg, D. H.: Facilitation of memory consolidation by vasopressin: mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle? *Brain Res.* 172, 1979, 73–85.
14. Kovács, G. L.–Veldhuis, H. D.–Versteeg, D. H.–De Wied, D.: Facilitation of avoidance behavior by vasopressin fragments microinjected into limbic-midbrain structures. *Brain Res.* 371, 1986, 17–24.

15. Rittig, S.–Siggaard, C.–Ozata, M.–Yetkin, I.–Gregersen, N.–Pedersen, E. B.–Robertson, G. L.: Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to substitution of histidine for tyrosine(2) in the vasopressin moiety of the hormone precursor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2002, 3351–3355.
16. Mahoney, C. P.–Weinberger, E.–Bryant, C.–Ito, Mika–Jameson, J. L.–Masafumi, I.: Effects of aging on vasopressin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to the delta E47 neurophysin mutation. *J. Clin. Endocr. Metab.* 87, 2002, 870–876.
17. Nijenhuis, M.–Van den Akker, E. L. T.–Zalm, R.–Franken, A. A. M.–Abbes, A. P.–Engel, H.–De Wied, D.–Burbach, J. P. H.: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in a large kindred: effect of the onset of diabetes insipidus on growth in children and cell biological defects of the mutant vasopressin prohormon. *J. Clin. Endocr. Metab.* 86, 2001, 3410–3420.
18. Bruins, J.–Kovács, G. L.–Abbes, A. P.–Burbach, J. P.–van den Akker, E. L.–Engel, H.–Franken, A. A.–de Wied, D.: Minor disturbances in central nervous system function in familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Psychoneuroendocrinol.* 1, 2006, 80–91.
19. Kovács, G. L.: Natriuretic peptides in alcohol withdrawal: central and peripheral mechanisms. *Curr. Med. Chem.* 23, 2003, 2559–2576.
20. Cole, J. C.–Littleton, J. M.–Little, H. J.: Effects of repeated ethanol administration in the plus maze; a simple model for conditioned abstinence behaviour. *Psychopharmacol.* 142, 1999, 270–279.
21. Brown, M. E.–Anton, R. F.–Malcolm, R.–Ballenger, J. C.: Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol. Psychiat.* 23, 1988, 507–514.
22. Trabert, W.–Caspari, D.–Bernhard, P.–Biro, G.: Inappropriate vasopressin secretion in severe alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr. Scand.* 85, 1992, 376–379.
23. Emsley, R. A.–Potgieter, A.–Taljaard, J. J.–Coetzee, D.–Joubert, G.–Gledhill, R. F.: Impaired water excretion and elevated plasma vasopressin in patients with alcohol-withdrawal symptoms. *Q. J. Med.* 64, 1987, 671–678.
24. Bezzegh, A.–Nyuli, L.–Kovács, G. L.: Alpha-atrial natriuretic peptide, aldosterone secretion and plasma renin activity during ethanol withdrawal: a correlation with the onset of delirium tremens? *Alcohol* 8, 1991, 333–336.
25. Kovács, G. L.–Bezzegh, A.–Nyuli, L.: Disturbances of volume regulation in chronic alcoholics: a correlation with the excitability of the central nervous system. *Prog. Brain Res.* 91, 1992, 81–84.
26. de Bold, A. J.–Borenstein, H. B.–Veress, A. T.–Sonnenberg H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28, 1981, 89–94.



27. Imura, H.–Nakao, K.–Itoh, H.: The natriuretic peptide system in the brain: implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front. Neuroendocrinol.* 13, 1992, 217–249.
28. Freund, G.: Alcohol withdrawal syndrome in mice. *Arch. Neurol.* 21, 1969, 315–320.
29. Goldstein, B. D.: Relationship of alcohol dose to intensity of withdrawal signs in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180, 1972, 203–215.
30. Kovács, G. L.: The role of atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal: a peripheral indicator and central modulator? *Eur. J. Pharmacol.* 405, 2000, 103–112.
31. Kovács, G. L.: Atrial natriuretic peptide modulates N-methyl-D-aspartate-induced hyperexcitability in ethanol-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 401, 2000, 343–347.
32. Samson, H. H.–Harris, R. A.: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 1992, 206–211.
33. Lovinger, D. M.–Crabbe, J. C.: Laboratory models of alcoholism: treatment target identification and insight into mechanisms. *Nat. Neurosci.* 8, 2005, 1471–1480.
34. De Wied, D.: The neuropeptide concept. *Prog. Brain Res.* 72, 1987, 93–108.
35. Engelmann, M.–Wotjak, C. T.–Ebner, K.–Landgraf, R.: Behavioural impact of intraseptally released vasopressin and oxytocin in rats. *Exp. Physiol.* 85, 2000, 125–130.



Erdy János  
Bochtovich Ruffözse

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon  
Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:  
Mindem sijnomán választott tag, a külső kövétel  
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,  
vagy személyes meg nem jelenhetés esetén beüldé  
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg  
választása meg nem működően:

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la  
kolé gátolhatna a határidőt megtartani: de hallga  
tag elvérsni e szabály meg nem tartatását, amlyet  
tesz, mint örves szabályzatunkat erőlköndé terintetes  
át söröségteleu.  
Judithányba koratir tehát, hogy egyelőre a  
határidőt s sörfoglalás által meg nem  
határidőket, az 186

...mállo szabályainak 32. §-a egy szót:  
 ...journan választott tag, a hűtlő kivétel  
 ...tályába tartozó dolgot felolvasásával,  
 ...elyes meg nem jelenhetés esetén beüldö  
 ...felelt egy év alatt szét foglalt; különben meg  
 ...a meg nem misztion.  
 ...Lehetetlen esetek, melyekben hívott vidéken la  
 ...toltatnak a határidőt megtartani: de ha ha  
 ...vészi a szabály meg nem tartását, amíg  
 ...mint önszét szabályzatokat erőltetve, beüldö  
 ...szekurácyára figyelemre kemény J. Aladár  
 ...rőségtele.  
 ...Indokolásba hozatik tehát, hogy egyelőre a  
 ...igt választott szétfoglalt meg nem  
 ...<sup>rendes</sup> tagok nevára nérvényből kitöröltesse, az 1861  
 ...szig választottak a szabályokra emeltesse, az 1861  
 ...re pedig a titolnoki hivatal oda utasítsa, hogy  
 ...videntiaiban tartás végett az újdon választottakat,  
 ...míg szét nem foglaltak, a sorozatba fel ne vegye.

Jan. 26. 1865.  
 Zalkaj Mór  
 Szeged  
 Hollán Ernő

853  
 1865  
 Kemény László  
 Köntner László  
 Jolly Frank stg  
 ...

