

**A Magyar Tudományos Akadémia
Debreceni Akadémiai Bizottsága
Közleményei**

**Az APUD-rendszer jelentősége
az elméleti orvostudományban
és a klinikai gyakorlatban**

DEBRECEN, 1982.

644594

A Magyar Tudományos Akadémia
Debreceni Akadémiai Bizottsága
Közleményei

Az APUD-rendszer jelentősége az elméleti orvostudományban
és a klinikai gyakorlatban

A DAB ENDOKRINOLÓGIAI MUNKABIZOTTSÁGA
1982.JUNIUS 1-ÉN TARTOTT KONFERENCIÁJÁNAK
ELŐADÁSAI

SZERKESZTETTÉK:

LAMPÉ LÁSZLÓ ÉS MÓDIS LÁSZLÓ

DEBRECEN, 1982.

MTA
KIK



0 0000748704 0

861589

MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA

Kiadja:

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
DEBRECENI AKADÉMIAI BIZOTTSÁGA

Felelős szerkesztő:

Dr. GUNDA BÉLA

Felelős kiadó:

Dr. BOGNÁR REZSŐ

ISSN 0230-6530

ISBN 963 02 2131 4

Példányszám: 400 Terjedelem: 8 /A/5/ iv

DOTÉ Házinyomda: 2494/82.

F.v.: TELEK LÁSZLÓ

M. TUD. AKADÉMIA KÖNYVTÁRA
Könyvtár 4170 /1983

BEVEZETŐ

Dr. Lampé László
az Endokrinológiai Munkabizottság elnöke

A Debreceni Akadémiai Bizottság fontos célkitűzése az, hogy a legújabb tudományos információkat az érdekeltekkel megismertesse, továbbá, hogy az elméleti kutatások eredményeit minél közelebb hozza a klinikai gyakorlathoz.

Ez a törekvés vezetett bennünket akkor, amikor elhatároztuk, hogy az APUD rendszerről - egy új sejtbiológiai koncepcióról - kialakult ismereteket összefoglaljuk tudományos ülésen és az előadások anyagából készített dolgozatokban. A referensek saját szakterületükön kiváló ismerői az egyes részleteknek /morfológia, biokémia, fiziológia, patológia, klinikumok stb./ és igen szerencsésen ötvöződik az alapkutatások és a gyakorlati eredmények bemutatása.

Hiszem, hogy nemcsak ismereteink bővülését remélhetjük a konferenciától, hanem az elméleti kutatók és a klinikusok további gyümölcsöző együttműködését is.

A téma bevezetése

Dr. Székely György

Volt idő, nem is olyan régen, mikor a neurotranszmitterek neurotranszmitterek voltak és a hormonok hormonok voltak. Egyértelműen tudtuk definiálni, hogy a neurotranszmitterek idegsejtek közötti ingerület átvitelt szolgáló kémiai anyagok; a hormonokat pedig belső szekréciós mirigyek termelik és a véráramba jutva érik el a különböző szervek /többé vagy kevésbé/ specifikus receptorait. A két kategóriához a biológiai szabályozás két formáját is egyértelműen hozzákapcsoltuk. A neurotranszmittereket a gyors idegi szabályozások, egyszerűbb kifejezéssel a reflexek aktiválóinak tekintettük, mely akciók a msec-sec nagyságrendű időtartományban zajlanak le. A hormonok hosszan elhúzódó, órákig-napokig tartó lassu folyamatok szabályozói voltak. A neurális és humorális szabályozás néven vált közismertté a kétféle akció ilyen szembeállításával.

Nyilvánvaló, hogy a szembeállítás óriási időtartományt hagyott szabályozás nélkül, mintha a másodpercek és órák közötti időben biológiai folyamatok nem is történének. Ez a nagy hézag egyre nyilvánvalóbbá vált, ahogy a szabályozás technika ismeretei biológiában is alkalmazásra kerültek. Ahogy az elemek periódusos rendszerben üresen maradt helyek betöltésére vártak, ugyanúgy világossá vált, hogy egy harmadik szabályozó rendszer még hiányzik, ami kitöltheti a neurális és humorális szabályozó rendszer között tátongó űrt.

A két szélső kategória, neurális és humorális, egyértelmű elhatárolását a katekolaminoknak a központi idegrendszerben való lokalizálása zavarta meg először. Az adrenalin és nor-adrenalin ugyanis a mellékvese velőállománya révén a hormon kategóriába került, de még nem számított nagyobb formabontásnak, hogy egyúttal a lassu szabályozású szigerek idegeinek perifériás neurotranszmittere is. Sokkal jobban zavarta a képet, hogy a szerotonin, amit egy kötőszöveti sejttípus őrít a szöveti nedvekbe, mint centrális neurotranszmitter is szerepelhet. Az ismeretek gyorsan gyűltek, és kiderült, hogy nemcsak monoaminok, hanem peptidek és polipeptidek is lehetnek neurotranszmitterek és hormonok egyformán.

Mikor a bélbolyhok motilitását szabályozó régóta ismertolecisztokinint a gerincvelőben is megtalálták, a katagóriák válaszfalai szétestek. Elfogadottá vált, hogy bizonyos hormonokat idegsejtek is termelnek és ekkor neurotranszmitterek, és bizonyos neurotranszmitterek mirigyekben termelődnek és ekkor hormonok. Mind a neurotranszmitterek, mind a hormonok mint szöveti hatóanyagok /biogén faktorok/ szerepelhetnek, és mint ilyenek sejtek közötti helyi interakciókat közvetítenek az idegrendszeren kívül és ettől függetlenül is.

Ugy tűnik tehát, hogy meg lett a harmadik rendszer, ami kitölti az ürt és összemosza a határokat a neurális és a humorális szabályozó mechanizmus között. Valójában nem tekinthető önálló rendszernek, hanem integráns része egy kontinuumnak, ami az idegrendszertől az endokrin rendszerig tart. A biogén aminokat és peptideket termelő sejtek a crista neuralisból és az un. neurális placodból fejlődnek, amik az idegrendszer telepét elhatárolják a bőrektodermától az embrióban. Ujabban paraneuronoknak is nevezik ezeket a sejteket, amik két irányba vándorolnak a fejlődés során. Elárasztják a velőcsövet és az entoderma csövet. Így aztán egyformán megtalálhatók a központi idegrendszerben, a tápcsatorna teljes hosszában, a tüdőben, és egyre újabb lelőhelyeket találnak. Hogy a kép teljes legyen, egyes tumorok /eltévedt paraneuronok?, teratomák?/ is termelnek biogén peptideket.

Élettani hatásukban - ami még sok részletében tisztázatlan - betöltik azt a bizonyos középidejű szabályozó mechanizmust. Az életfolyamatok tekintélyes része ebben az időtartományban zajlik, és ebből adódik a biogén peptidek még alig felderített óriási kórtani jelentősége. Talán ez magyarázza, hogy alig van még egy olyan elméleti felismerés, amit a klinikai kutatások ilyen gyors reakcióval követtek volna. Még sok alapjelenység tisztázásra vár, de már a betegágy mellett tesznek fel további kérdéseket. A klinikai és elméleti kutatások kevés területen vannak ilyen kölcsönös megteremtő hatással egymásra, és ennek egy példája ez a kerekasztal konferencia is.

AZ "APUD-RENDSZER" /PARANEURONOK/ MORFOLÓGIÁJA

Dr.Petkó Mihály

Egy diffúz endokrin rendszer létezésére vonatkozó legkorábbi elképzeléseket a század elejének szakirodalmában lehet megtalálni. A rendszert felépítő "világos sejtek" első említése megelőzi Feyrter egységbe foglaló koncepcióját, de kétségtelenül Feyrter /3,4,5/ volt az, aki megalkotta magát a rendszert. Csaknem kizárólag a "paracrin" terminust használta a rendszer megnevezésére, ezzel jelezve, hogy a rendszerbe tartozó sejtek jó része közvetlenül az intercellularis üregbe bocsájtja szekrécióját és így direkte hat a környező sejtekre. Altmann /1/ vetette fel először azt a gondolatot, hogy közülük néhány sejt a neuroectodermából származó kemoreceptor lehet.

Ma már teljesen világos, hogy Pearse /12/ hipotézise a hormonális aktivitással bíró polypeptideket termelő sejtek természetére és eredetére vonatkozóan, amit ma APUD koncepcióként ismerünk, direkt folytatása a Feyrter által felvetett elképzelésnek. Az APUD koncepció 1966-ban született. Az APUD név egy kezdőbetűkből alkotott szó, a sejten belüli amin kezelés kezdő betűiből származik: "Amin and Precursor Uptake and Decarboxylation", amely tulajdonsággal majdnem minden APUD sejt rendelkezik.

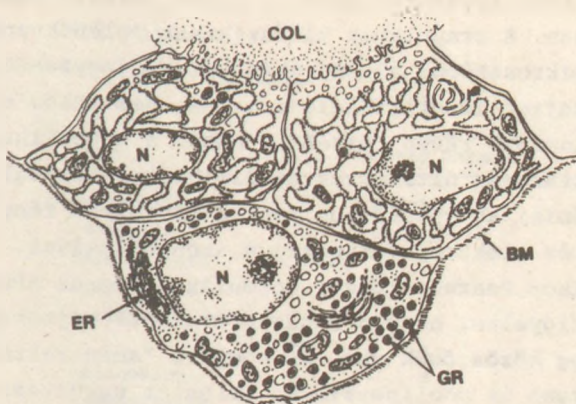
A rendszer tagjainak citokémiai jellemzői:

/Pearse, 1969/

- A 1. Fluorogen amin tartalom /catecholamin, 5-HT/,
annak
a/ primer felvétele
- P b/ secunder felvétele
- U 2. Amin precursor felvétel /5-HTP, DOPA/
- D 3. Aminosav dekarboxiláz tartalom
4. Magas karboxil vagy karboxiamid oldallánc tartalom /maszkírozott metachromasia/
5. Magas nem-specifikus eszteráz vagy kolineszteráz / esetleg mindkettő/ tartalom
6. Magas α -glicerofoszfát-dehidrogenáz tartalom
7. Specifikus immunfluoreszcencia

Finomszerkezeti jellemzőik: /1.ábra/

1. Kevés durva szemcsés endoplazmás retikulum
2. Sok sima, vesicularis típusu endoplazmás retikulum
3. Nagy számú szabad ribosoma
4. Elektrondenz, fixáció-labilis mitochondriumok
5. Mikrotubulusok, centrosomák
6. Finom fehérje mikrofibrillumok termelésének tendenciája
7. Különböző denzitásu, 100-200 nm átmérőjű szekréciós vesiculák.



1.ábra: APUD sejt /pajzsmirigy parafollicularis sejtje a kép alsó részében/ finomszerkezeti vázlata. N: sejtmag, ER: endoplazmás retikulum, G: Golgi apparátus, GR: granulum, BM: bazálmembrán, COL: colloid.

A rendszer tagjainak rutinszerű kimutatására szolgáló szövettani módszerek közül ma az argirofiliát /3/ és az ólomhaematoxylin festést /17/ tartják a legmegbízhatóbbnak fénymikroszkópos szinten /15/. Ezek pozitívítása mindig elegendő mennyiségű raktározó granulum jelenlétére utal. A raktározott termék, amin vagy peptid hiányában az in vitro APUD-FIF technika /parenteralisan bevitt amin precursor felvétele és dekarboxilálása után in vitro formaldehid indukált fluoreszcencia/ szolgál megbízható indikátorként, és könnyen kivitelezhető. Az amin-szintetizáló kapacitás jelenlétéről és típusáról a raktározási folyamattal kapcsolatban levő egyik vagy másik enzim /tirozin hidroxiláz, dopamin β -hidroxiláz, feniletanolamin-N-metiltranszferáz/ immuncitokémiai kimutatásával ugyancsak adatokat lehet nyerni. Ultrastrukturálisan az endokrin és neuroendokrin típusu raktározó granulumok jelenléte diagnosztikus jelentőségű mind a

normális APUD sejtekre, mind az ilyen jellegű tumorokra vonatkozóan. A granulomok klasszikusan jelentkeznek elektronmikroszkópos képen /1.ábra/. Megjegyzendő, hogy az APUD sejtek identifikációja ma már nem közös citokémiai jellemzőik révén történik, hanem a specifikus granulom raktározás ultrastrukturális bizonyításával és immuncitokémiaileg specifikus peptid tartalmuk fény, fluoreszcens és elektronmikroszkópos azonosításával.

Amikor Pearse először formulázta meg az APUD fogalmat, megfigyelte, hogy a rendszert alkotó sejteknek valószínűleg közös ősök van, és hogy az "amin raktározó mechanizmusa és cholineszteráz jelenlét együttesen" neurális eredetre, talán éppen crista neuralis eredetre mutat. Ma már tudjuk, hogy az ismert mintegy 40 APUD sejt közül csak 6-7 származik a crista neuralisból /I.táblázat/. További 16-ról tudjuk, hogy a neuroectodermából, vagy placodokból származik /II.táblázat/, és a maradékról ma azt tartjuk, hogy ősök egy, az embrionális epi- vagy ectoblastból származó és neuroendokrin fejlődésre determinált sejt /III.táblázat/ /14/. Sok sejt végtermékének természete azon mikrokörnyezeti faktoroktól fog függeni, melyeket a fejlődés folyamán, valamint végső környezetében tapasztal.

A velőcső, a crista neuralis és a placodok specializált ectodermája valamennyien az ectoblast egyetlen regiojából származnak. Ily módon az APUD fogalmat úgy határozhatjuk meg, hogy a rendszert alkotó valamennyi sejt a neuroendokrin-programozott ectoblastból származik, és az idegrendszer egy harmadik /endokrin vagy neuroendokrin/ divízióját alkotják, nélkülözhetetlenek a vegetatív és a somaticus divízió hatásainak modulálásához.

APUD sejtek I.

Crista neuralis eredetűek

szerv	sejt	peptid hormon
pajzsmirigy	C	calcitonin
UB mirigy	C	calcitonin
carotis test	1 típus	-
sympathicus	SIF	-
mellékvese velő	A	-
	NA	-
melanoblast		-
urogenitalis		
tractus	EC	-
	E	-

I.táblázat: APUD sejtek I. Crista neuralis eredetűek

Pearse elképzelését nagyon kedvezően fogadták, bár van néhány gyenge pontja /6/:

1/ Először is, a Pearse-féle sejt beosztás kizárólag a sejt amin termelő képességére épül. Ez olyan elmentmondáshoz vezethet, hogy a morfológiai, fejlődéstani és sejtbiológiai szempontból ésszerűen egy családba sorolt sejteket APUD és nem-APUD kategóriába lehet szétválasztani csupán azért, mert az egyik sejt precursor felvétele után formaldehiddel indukálható fluoreszcenciát mutat, a másik nem.

2/ Másodszor, Pearse csak endokrin sejteket sorol az APUD rendszerbe és tagadja olyan tipikus amin termelő sejtek idetartozását, mint néhány érzéksejt és a hiósejt.

3/ Harmadszor, a crista neuralis eredetet nem lehet minden esetben egyértelműen bizonyítani. Utóbbi közleményiben Pearse is inkább "neuroectodermális eredetről" beszél crista neuralis eredet helyett.

APUD sejtek II.

Placod vagy specializált ectoderma eredetűek

szerv	sejt	peptid hormon
hypothalamus	Npv	oxytocin
	Nso	vasopressin
	Ns.ch	
	Ndn/vm	TRF
	N arc	LHRH
	N ant/post	SRH
	N ant/post	CRH
	I periv.	SRIF
corpus pineale	P	LHRH
parathyroidea	Ch	parathyrin
hypophysis	ST	somatotropin
	PL	prolactin
	FSH	folilitropin
	LH	lutropin
	C	corticotropin
	M	melanotropin
placenta	T	thyrotropin
	endocrin	gonadotropin
		somato-mammotropin
		corticotropin

II.táblázat: APUD sejtek II. Placod vagy specializált ectoderma eredetűek

APUD sejtek III.

Neuroendocrin-programozott ectoblasticus
eredetűek

szerv	sejt	peptid hormon
pancreas	B	insulin
	A	glucagon
	D	somatostatin /SRIF/
	D ₁	/VIP/
	D ₂ /F/	pancreas poly- peptid /PP/
gyomor	G	gastrin, enke- phalin
	ECL	-
	A	glucagon
	D	somatostatin /SRIF/
	EC ₁	P substantia
bél	S	secretin
	I	CCK
	D	somatostatin /SRIF/
	D ₁ /H/	VIP
	EG	enteroglucagon
	EC ₁	P substantia
	EC ₂	motilin
	K	GIP
	N	neurotensin
	K	-
tüdő	K	-

III. táblázat: APUD sejtek III. Neuroendocrin-programo-
zott ectoblasticus eredetűek.

A Pearse-féle APUD rendszerben szereplő citokémiai szempontokkal szemben Fujita megpróbálta sejtből kategórizálni a rendszerbe tartozó sejtek neuron-szerű tulajdonságait és 1975-ben előterjesztette a "paraneuron" koncepciót. Eszerint paraneuronok azok a sejtek, amelyek általában és a hagyományok szerint nem számítanak neuronoknak, de strukturájuk, funkciójuk, anyagcseréjük és származásuk alapján neuron-szerűnek tekinthetők /6/.

1977-ben Fujita a következőkben adta meg a paraneuron kritériumait: paraneuron az a sejt, amely

1/ képes neurotranszmitterekkel azonos, vagy azokhoz hasonló anyagot, és olyan protein, vagy polypeptid szubsztanciát termelni, amely hormon hatásu,

2/ szinaptikus vesicula-szerű vagy neurcszekrécióhoz hasonló granulumokat tartalmaz,

3/ funkcióját tekintve recepto-szekréciós. A sejtmembránon elhelyezkedő receptorát érő adekuat stimulásokra szekrécióval válaszol,

4/ eredete közös a neuronokéval, vagyis neuroectodermális eredetű.

Néhány megjegyzés a paraneuron kritériumokhoz:

- A paraneuronok morfológiai kritériumához hozzátehetjük, hogy néhány paraneuronban kimutatták, és valószínűleg minden paraneuronban demonstrálható lesz, hogy a neuroszekretoros granulumoknak és szinaptikus vesiculáknak megfelelő szekretoros hólyagocskákat az ER-Golgi rendszer képezi, és rendszerint aminokat, ATP-t és egyéb adenin nukleotidokat tartalmaznak a proteinek és polypeptidek mellett.

- A paraneuronok harmadik, vagyis a funkcionális kritériumához hozzá lehet tenni, hogy minden paraneuron receptoszekretoros természetű. A paraneuronok esetében

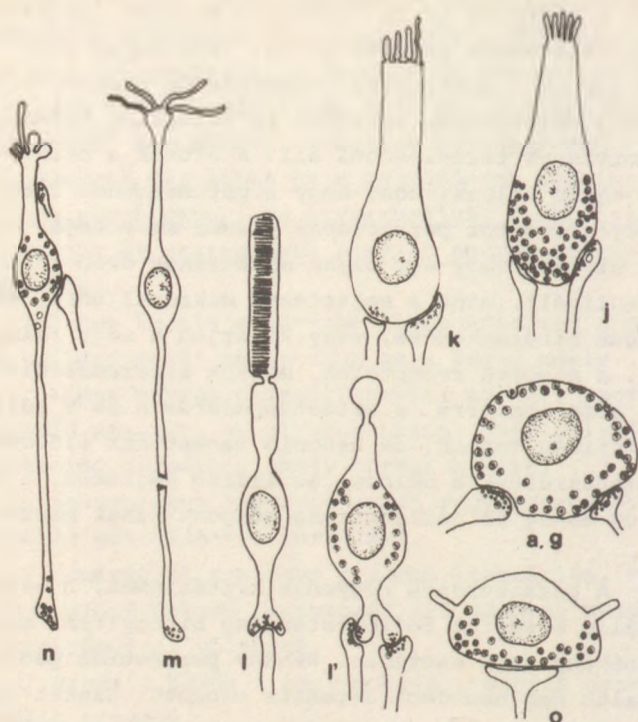
azonban a stimulus vétel funkciója magasan specifikus, úgyhogy valamennyi paraneuron un. "szenzoros sejt" és "kemoreceptor". Szekretoros természetük szekrétum granulum, vagy szinaptikus vesicula és releasing hormonok vagy transzmitterek termeléséből áll. Akárcsak a neuronok esetében, egyre valószínűbb, hogy a paraneuronok receptorai is a sejt receptor porciójának plazma membránján helyezkednek el, ami vagy egy olyan specifikus érző készülékben lokalizált, mint a sejtplazma mikrovillusai, ciliuma és bulbus kitüremkedése, vagy kiterjed a sejt felszínére. Pl. a glucose receptorok, melyek sztereospecifikusak az alfa-anomérre, a szigetapparat A és B sejtjeinek felszínén vannak, de hasonló receptorok előfordulását demonstrálták a bélben, az izérző sejteken, a hypothalamus éhség és jóllakottság központjainak neuronjaiban.

- A paraneuronok negyedik kritériumát, a neuroectodermális eredetet fejlődéstanilag bizonyítani nagyon nehéz néhány sejt esetében. Néhány paraneuron pedig egyáltalán nem neuroectodermális eredetű. Ezeket vagy "fals paraneuronokként" különböztetjük meg a valódi neuroectodermális eredetűektől, vagy feladjuk a paraneuronok negyedik kritériumát /6/. Ez idő szerint érdekesebbnek látszik megkísérelni minden paraneuron neuroectodermális eredetének megerősítését.

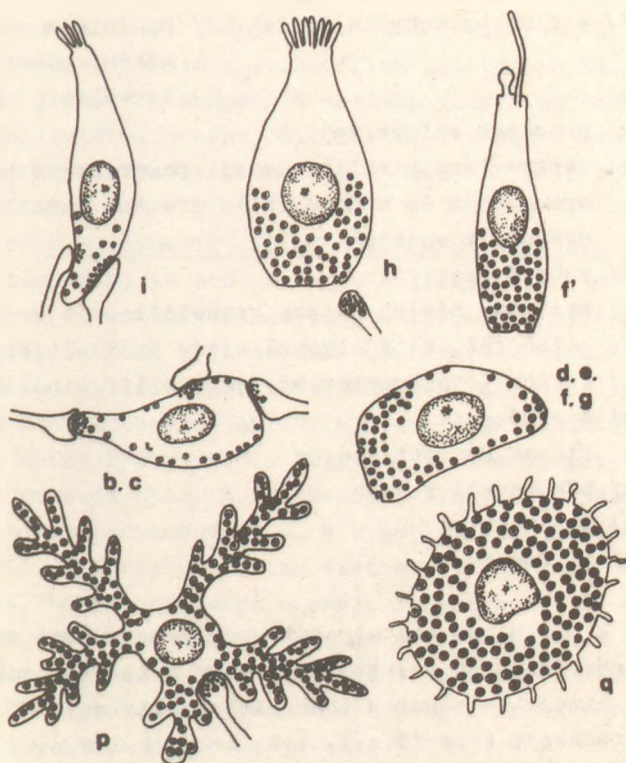
A paraneuron rendszer tagjai:

/Fujita, 1977. /2.ábra//.

- a/ mellékvese velő chromaffin sejtjei
- b/ vegetatív idegganglion SIF /small intensively fluorescent/ sejtje
- c/ carotis test fősejtje
- d/ pajzsmirigy parafollicularis /C/ sejtje



2.ábra: A paraneuron rendszer tagjainak vázlata Fujita /1977/ szerint. a: mellékvese chromaffin sejt, b: vegetatív ganglion SIF sejtje, c: carotis test fősejt, d: pajzsmirigy C sejt, e: mellék-pajzsmirigy fősejt, f: adenohypophysis sejt, f': prolactin sejt teleost lárvában, g: pancreas szigetsejt, h: gyomor-bél nyálkahártya, pancreas- és epevezeték basalisan granulált sejtje,



2.ábra: i: ízérző sejt, j: bronchus hám basalis granulált sejtje, k: belsőfül és oldalvonalszerv szőrsejtje, l: retina fotoreceptor sejtje, l': madarak pinealocytyája, m: szaglősejt, n: liquor contact neuron, c: Merkel sejt, p: melanocyta halakban, q: hizősejt.

- e/ mellékpajzsmirigy fősejt
- f/ elülső hypophysis sejtek; f'/prolactin sejt
néhány teleost-
lárvában
- g/ pancreas sziget sejtek
- h/ gastro-intestinalis mucosa, pancreas-vezeték,
epevezeték és urogenitális tractus basalisan
granulált sejtjei
- i/ izérző sejt
- j/ bronchus hám basalisan granulált sejtje
- k/ belső fül és oldalsó vonal szerv szőrsejtjei
- l/ retina fotoreceptor sejtjei és l'/ pinealocyta
- m/ szagló sejt
- n/ liquor contact neuron
- o/ bőr Merkel sejtje
- p/ melanocyta
- q/ hizósejt

A k,l,m,n. sejtek olyanok, amelyeket ugyan neuro-
noknak nevezünk, de ezeket mégis ebbe a listába soroljuk,
mert az átmenet a tipusos endoepithelialis sejtől a ti-
pusos érzékszervi sejt felé /d,e,f,g h i j k,l,m,n,o/, így
jobban szemléltethető /2.ábra/.

Néhány paraneuron rövid jellemzése:

A/ A mellékvese velő és a paraganglionok chromaf-
fin sejtjei a crista neuralisból erednek. Két közismert
hormont, noradrenalin /NA sejt/ és adrenalin /A sejt/
termelnek, és emellett egy harmadik, eddig ismeretlen
hatású polipeptidet, a chromogranint.

B/ Az emlős pajzsmirigy parafollicularis /C/ sejt-
jei az alacsony rendű gerincesek ultimobranchialis miri-
gyének sejtjeivel együtt APUD képességet mutatnak, a

crista neuralisból származnak. Az általuk termelt peptid-hormon, a calcitonin a vér calcium szintjének szabályozásában játszik szerepet. A mellékpajzsmirigy hormonával éppen ellentétes hatást fejt ki, vagyis csökkenti az emelkedett vér Ca szintet és a Ca csontba való beépülését segíti elő.

C/ A hypophysis elülső lebenyének sejtjeit /STH, prolactin, FSH, LH stb. termelő sejtek/ olyan endokrin sejteknek tekinthetjük, melyeknek idegekkel való kapcsolata a legkevésbé nyilvánvaló. Rendszerint nincs idegrost a sejt közelében. A "velőcső ventrális éle specializált neuroectodermájából" való eredésük feltételezhető, de ezt nehéz bizonyítani. Fujita a szenzoros paraneuronokhoz sorolja őket. Az összekötő "hiányzó láncszemet" a szenzoros paraneuronok és a hypophysis sejtek között egy teleost lárva prolactin sejtje szolgáltatja. Ez a sejt egy hosszú ciliumot bocsájt a hypophysist a szájüreggel összekötő csatornába, és a csatornában a sejt apicalis receptora által detektált ozmotikus változásokra válaszként prolactin granulumait a sejt basalis részén a hypophysis felé bocsájtja ki.

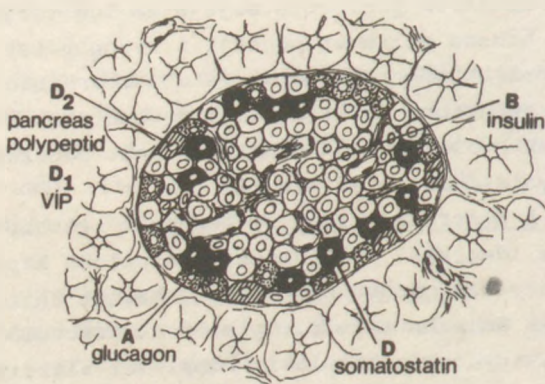
D/ A pancreas sziget sejteknek a legtöbb speciesben nincs idegekkel való direkt synapticus kapcsolata, de pl. kutyában, denevérből néhány sziget sejt számos axonnal és Schwann sejt citoplazmával kapcsolódhat közvetlenül, így neuro-insularis complexet alakítva ki.

Funkciójukat 4 vagy 5 polypeptid elválasztásán keresztül fejtik ki. Ezek közül kettőnek, az insulinnak és glucagonnak a biológiai aktivitása és szerepe a táplálkozási folyamat szabályozásában jól ismert. Van azonban egy harmadik insuláris hormon is, a somatostatin /SRIF/, melynek szerepét ma intenzíven kutatják, és egy negyedik, a pancreas polypeptid /PP/-nek nevezett anyag,

melynek szerepe eddig ismeretlen. Feltehetően VIP is előfordul néhány szigetsejtben /14/.

A somatostatin egy 14 aminosavból álló polypeptid hormon, melyet birka hypothalamusból izoláltak 1973-ban. Gátolja a növekedési hormon és a TSH felszabadítását, vagyis a gátló faktorok közé tartozik. Később kiderült róla, hogy erőteljesen gátolja az insulin és a glucagon secretiot is. 1975-ben immunhisztokémiai módszerekkel lokalizálták a patkány Langerhans-sziget széli sejtjeiben, az un. D sejtekben is.

Egyre valószínűbbnek látszik, hogy a szigetek anatómiailag úgy épülnek fel, hogy funkcionális egységként működjenek. Unger és Orci /18 és Unger és mtsai /19/ a Langerhans szigetek funkcionális alegységekre való osztását a következőképpen ajánlják /3.ábra/;



3.ábra: A pancreas Langerhans sziget szerkezeti felépítésének vázlata Unger, Dobbs és Orci /1978/ után módosítva.

1/ A szigetek perifériás részén egy "heterocelluláris cortex" található, mely igen sok glucagont termelő A sejtet /25 %/ és somatostatint termelő D sejtet /15 %/ tartalmaz. Ezek mellett insulint termelő B sejtek is előfordulnak, de csak igen kis számban. Ez az alegység ér- és idegelemekben gazdag. A szomszédos sejtek funkcionális komplexekkel kapcsolódnak egymáshoz és ezeken keresztül egymás tevékenységét befolyásolják. Ez a sziget akutabban, dinamikusabban reagáló része, ez a felelős az insulin és glucagon szint változásaiért. A heterocelluláris area "pacemakerként" funkcionálhat a sziget belseje számára, a sziget külseje felől érkező információkat a többi sejt felé továbbítva.

2/ A Langerhans-szigetek belsejében a főleg B sejtekből álló /60 %/ centrális, "homocelluláris alegység" foglal helyet. Ezek a B sejtek alig vannak kitéve a somatostatin gátló hatásának, ezért kevésbé dinamikusán, de állandóan végzik az insulin secretiot, biztosítva ezzel a folyamatos hormon szükségletet.

Az A sejtek által termelt glucagon a glucose májban való raktározását, a B sejtek termelte insulin a glucose mobilizálását segíti elő, míg a D sejtekben termelt somatostatin a táplálékkal bevitt glucose bélből való felszívódását gátolja. Ezen hatásokat a három hormon illetve sejttípus egymással szoros kölcsönhatásban fejti ki.

A sziget apparátus ilyen funkcionális értelmezése jól magyarázza a különböző diabetesekben kapott morfológiai eredményeket is. Insulin hiányos állapotnál /juvenilis diabetes/ a glucagont termelő A sejtek és a somatostatint termelő D sejtek megszorodását figyelték meg. Idős kori "hyperinsulinaemiás diabetesben" az insulint termelő B sejtek száma szaporodik meg, míg a D sej-

tek relativ redukcióját észlelték /19/.

E/ Gyomor-béltractus paraneuronjai:

A bél nyálkahártya basalisan granulált sejtjei, melyek a pancreas endokrin sejtek homológ partnerei és amelyek olyan peptid hormonokat termelnek, mint a gastrin, secretin, cholecystokinin-pancreozymín, somatostatin és VIP /vasoactiv intestinalis polypeptid/, valamint serotonint és egyéb monoaminokat, szét vannak szórva a bél nyálkahártya hámszövetében. Ezen sejteken nincsenek synapsisok, de úgy látszik, hogy a subepithelialis idegek afferens elemeit stimulálhatják a sejtek basisán felszabaduló termékek /serotonin, dopamin, P substantia/. Kémiai információk receptorait képviselik a bél lumenben: microvillosus receptor helyekkel rendelkeznek a sejt csúcán. Így a gastrointestinalis basalisan granulált sejtek szerkezetben és funkcióban az izlelő bimbók izérző sejtjeihez hasonlóak.

A gyomor /főleg a pylorus/ és a duodenum nyálkahártya hámszövetében ülő gastrint termelő /G/ sejtek terméke a gyomor nyálkahártya fő- és fedősejtjeire hatva a pepsin és a HCl elválasztását serkenti. A patkány gyomor nyálkahártyájában somatostatin és gastrin tartalmu sejtek fordulnak elő. Az antrum nyálkahártyájában a mirigyek basalis részében, a fundus területén az egész mirigycsőben megtalálhatók /2/. A gastrin a fedő sejteket HCl termelésre, a savat termelő nyálkahártyát histamin szintézisre és mobilizálásra serkenti. A somatostatin blokkolja a fedősejtek gastrinra adott válaszát, de nem blokkolja a histamin raktározó endokrin sejtek válaszát /2/. A somatostatin feltehetőleg paracrin módon fejti ki hatását a gyomor nyálkahártyájában.

A főleg a duodenumban található secretint termelő /S/ sejteket a duodenumba érkező chymus HCl tartalma

stimulálja és termékük, a secretin az exocrin pancreas secretioját serkenti.

A vékonybél egész hosszában előforduló entero-chromaffin /EC/ sejtek által termelt P substantia a vékonybelek simaizmának kontrakcióját stimulálja. Hatása éppen ellentétes az endorphinokéval, melyek ugyancsak megtalálhatók a béltractusban. A vasoactiv intestinalis polypeptid /VIP/ az erek kontrakcióját váltja ki. Rajtuk kívül cholecystokinint termelő /CCK/, somatostatint termelő /D/, enteroglucagont termelő /L/, gastrin inhibitor polypeptidet termelő /GIP és K/, és pancreas polypeptidet termelő /PP/ sejtek fordulnak elő a bél nyálkahártyában, melyeket nem részletezünk.

F/ Szenzoros természetű paraneuronok

Ide tartoznak: a szaglósejt, a belső fül és oldalonalszerv szőrsejtjei, a retina látósejtjei és az alacsony rendű gerincesek pinealocyttája, amely specifikusan fényre érzékeny. Az utóbbi sejt összeköttetést képez az emlősök pinealocyttájához, amely egy endokrin típusú paraneuron, melatonin, a serotonin egyik származékát termelvén.

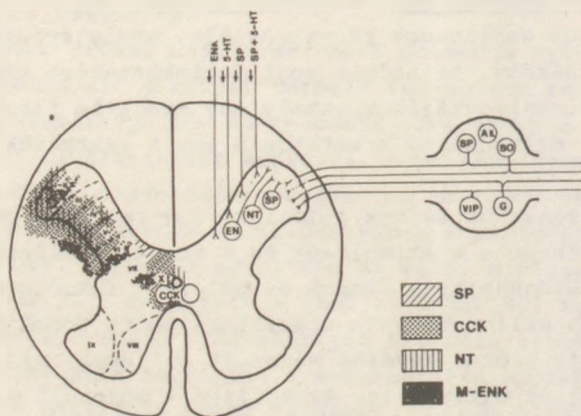
A szenzoros sejtek apicalis vagy receptor porciójának szerkezete a stimulusok és a vizsgált állatfajták szerint különbözik. A csapok és pálcikák fotoreceptor apparátusa a cilium magasan specializálódott formája. A szagló sejt szőrei kevésbé módosult ciliumok, míg a belső fül sejtek ciliuma egy kinocilium + módosult microvillumok rendezett sora.

G/ A hizósejt néhány alacsony rendű állatban /kétéltűek/ szintén hosszú dendritekkel bír. Az amin termelés /serotonin, histamin/ valamint ezen sejtek receptoszekretoros mechanizmusa azt mutatja, hogy neuroectodermális eredetük lehetséges. Bensőséges kapcsolatuk az

idegrostokkal normál szövetekben és a Schwann sejtekkel schwannomában ugyancsak kimutatott.

A belek és a központi idegrendszer közös neuropeptidjei

Az addig perifériás hormonokként, vagy lokális modulátorokként jellemzett, a gastrointestinalis rendszerben előforduló peptidek egész soráról derült ki, hogy a központi idegrendszerben is előfordulnak. Kiemelkedik ezen bél peptidek közül a P substantia, amely egyike a gerincvelőben lévő afferens szenzoros transzmittereknek /4. ábra/ és az agyban és gerincvelőben mindenütt megtalálható. Stimulálja a vékonybél simaizom kontrakcióját. Jelen van a bélben, a nyálmirigyekben és a központi idegrendszer legnagyobb részében.



4. ábra: A gerincvelőben előforduló fontosabb neuropeptidek megoszlásának vázlata /Hököfelt és mtsai, 1980; Gibson és mtsai, 1981; Vanderhaeghen és mtsai, 1982 leletei alapján/. SP: P substantia, CCK: cholecystokinin, NT: neuro-

tensin, M-ENK: metionin-enkephalin,
SO: somatostatin, G: gastrin, A II.:
angiotensin II., VIP: vasoactiv in-
testinalis polypeptid.

A másik ilyen anyag a neurotensin /4.ábra/, amely erős vasodilatator, kis dózisban az altatott állat fülének és végtagjainak kipirulását okozza, nagy dózisban nagyfoku cyanosist eredményez. Kimutatták különböző speciemek gastrointestinalis tractusában.

Az enkephalinokat ma az agy és a béltractus valódi endogen alkotórészeiként tartják számon. Jelen vannak az egész gastrointestinalis tractusban valamennyi eddig vizsgált állatnál és az embernél is. Valamennyi speciesben a plexus myentericus tartalmazza a legnagyobb koncentrációkat. Nem találtak enkephalinokat a vérben, ahol a felezési idejük osupán néhány másodperc. Jelen vannak viszont számos gastrointestinalis tractuson kívüli szövetben, mint pl. a vesében, májban /11/.

A somatostatin, mely a bélnyálkahártyában főleg subvillosusan fordul elő, jól körülírtan megtalálható a spinalis ganglionok sensoros neuronjainak sejttestében is /4.ábra/. Ezen neuronok végződésai a gerincvelő hátsó szarvának substantia gelatinosájában ugyancsak tartalmazza a somatostatint és a P substantiát, sőt ezek mellett még enkephalint és neurotensint is. Ezen sensoros neuronok distalis porcióiban és a bőrben lévő sensoros végzésekben szintén jelen van a somatostatin és a P substantia /9/.

A patkány gerincvelőben eddig mintegy 9 peptidet tudtak kimutatni /7,10,16,20/. Ezek: P substantia, neurotensin, cholecystokinin, met-enkephalin, oxytocin, neurophysin, adrenocorticotropin, thyrotrop releasing hormon és VIP. Főleg a gerincvelő hátsó szarvában vagy annak közelében lokalizálódnak idegrostokban, de néha

sejttestekben is /21/. Lokalizációjukban sok az átfedés. Így pl. a P substantia és a cholecystokinin nagyjából azonos területen oszlik meg /4.ábra; 7/. Cholecystokinin-t tartalmazó sejtcsoportot a canalis centralistól ventralisan is ki tudtak mutatni /21/.

Annak a kezdetben meglepő eredménynek, hogy a központi idegrendszerben olyan anyagok is előfordulnak, melyeket azelőtt csak a gyomor-bél rendszerben ismertek, az az egyszerű magyarázata, hogy a polypeptid hormonokat termelő idegsejtek és az endokrin sejtek közös, neuroectodermális eredetűek. A velőlemezről származnak és a központi idegrendszer szomatikus és autonóm rendszere mellett egy harmadik, neuroendokrin divízióját képezik, mind a központi idegrendszerben, mind a periférián előfordulnak /14/. A központi idegrendszerben is előforduló peptidhormonokat neuropeptideknek nevezik. Ma mintegy 20 neuropeptidet ismerünk. A neuropeptidek kutatása ma forrongó téma. Számos anyag létezését ismertük meg, de szerpük, hatásuk, hatásmechanizmusuk és jelentőségük megismerése még további kutatásra vár.

IRODALOM

1. Altmann, H.W.: Die parafollikuläre Zelle der Schilddrüse und ihre Beziehungen zu der gelben Zelle des Darmes. Beitr.path.Anat. 104, 420-454 /1940/
2. Alumets, J., Ekelund, M., El Munshid, H.A., Hakanson, R., Lorén, J., Sundler, F.: Topography of somatostatin cells in the stomach of the rat: possible functional significance. Cell Tissue Res. 202, 177-188 /1979/
3. Feyrter, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Ed.: J.A. Barth, Leipzig 1938.
4. Feyrter, F.: Über die These von den peripheren endokrinen Drüsen. Wien. Z.inn.Med. 27, 9-38 /1946/
5. Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen /parakrinen/ Drüsen des Menschen. W.Maudrich, Wien 1953.
6. Fujita, T.: Concept of paraneurons. Arch.histol.jap. 40, Suppl. p. 1-12. /1977/
7. Gibson, S.J., Polak, J.M., Bloom, S.R., Wall, P.D.: The distribution of nine peptides in rat spinal cord with special emphasis on the substantia gelatinosa and on the area around the central canal /Lamina X/. J.Comparative Neurology 201, 65-79 /1981/
8. Grincelins, L.: The argiophil reaction in islet cells of adult human pancreas studied with a new silver nitrate procedure. Acta Soc.Med.Upsal. 73, 271-294 /1968/
9. Ökfelt, T.: Immunohistochemical studies. In: Neurobiology of peptides. Neurosciences Res.Prog.Bull. 16, 238-244 /1978/

10. Hökfelt, T., Hohansson, O., Ljungdahl, A., Lundberg, J.M., Schultzberg, M.: Peptidergic neurons. Nature /Lond./ 284, 515-521 /1980/
11. Hughes, I., Snyder, S.H., Bloom, F.E.: Endorphins and enkephalins. In: Neurobiology of peptides. Neurosciences Res. Prog.Bull. 16, 231-238 /1978/
12. Pearse, A.G.E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. Veter.Rec. 79, 587-590 /1966/
13. Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryonic, physiologic and pathologic implications of the concept. J.Histochem.Cytochem. 17, 303-313 /1969/
14. Pearse, A.G.E.: Das diffuse endokrine /parakrine/ System: Feyrter's Konzept und seine moderne Geschichte. In: Peripheres, disseminiertes endokrines Zellsystem /APUD-System/: Schilddrüse. G.Fischer V. Stuttgart, 1978. pp. 2-6
15. Pearse, A.G.E.: APUD: Concept, tumours, molecular markers and amyloid. Mikroskopie /Wien/ 36, 257-269 /1980/
16. Pelletier, G., Leclerc, R.: Immunohistochemical localization of adrenocorticotrophin in the rat brain. Endocrinology 104, 1426-1433 /1979/
17. Solcia, E., Vassallo, G., Capella, C.: Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. Stain Technol. 43, 257-263 /1968/
18. Unger, R.M., Orci, L.: Functional subdivison of islets of Langerhans and possible role of D cells. Lancet 7947, 1243-1244 /1975/

19. Unger, R.M., Dobbs, R.E., Orci, L.: Insulin, glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. Ann.Rev.Physiol. 40, 307-343 /1978/
20. Vanderhaeghen, J.J., Lostra, F., J.De Mey, Gilles, C.: Immunohistochemical localization of cholecystokinin- and gastrin-like peptides in the brain and hypophysis of the rat. Proc.Natl.Acad. Sci. USA 77, 1190-1194 /1980/
21. J.J.Vanderhaeghen, C.Deschepper, F.Lostra, G. Vierendeels, J.Schoenen: Immunohistochemical evidence for cholecystokinin-like peptides in neuronal cell bodies of the rat spinal cord. Cell Tissue Res. 223, 463-467 /1982/

AZ APUD-RENDSZER FIZIOLÓGIÁJA

Dr.Szabó Béla

A legutóbbi évek felfedezése, különösen a citokémiai módszerek alkalmazásával, továbbá a sejtek membrán rendszereire vonatkozó ismereteink fejlődése alapjaiban megváltoztatták az életfolyamatok szabályozásáról alkotott korábbi elképzeléseinket /19/ /2/ /1/.

Eddig nem is sejtett szabályozási elveket kezdenek felismerni, sejtek szintjén és egész szervezetek homeosztázisában is. Bár az újonnan feltűnő mechanizmusok lényegét ezidő szerint csak sejteni lehet és éppen emiatt a tények kiegészítésére tulságosan is sok hipotézisre szorulunk, az már világosan megítélhető, hogy mind a neuronális, mind az endokrin szabályozásról alkotott klasszikus fogalmainkat revízió alá kell vennünk annyira, hogy várhatóan nemsokára a neuro-endokrin szabályozás témakörében egészen új nomenklaturával és definíció-rendszerrel kell megismerkednünk /18/ /6/.

Pearse, majd Fujita /19/ APUD illetve paraneuron koncepciója valószínűleg azért is talált igen széleskörű érdeklődésre, mert mindkettő uttörő vállalkozásnak számított az emberi gondolkodás elmaradhatatlan szükségletének, a szintézisre való törekvésnek a kielégítésére. Mindkét hipotézisben találhatók ellentmondások, és következetlenségek is, s ezért a rendszerező munka az újabb adatok megszerzésével folytatódik, mégis mind az

"APUD"-, mind a "paraneuron koncepció" elvitathatatlan érdeme, hogy kiválóan alkalmasnak látszanak eddigi ismereteink rendszerbe foglalására.

Az APUD és a paraneuron koncepció kialakulásának előzményei

Az APUD ill. paraneuron rendszerhez tartozó mellékvese velőállomány adrenalint termelő kromaffin sejtjeit és a tápcsatornában termelődő szekretint Tomomura 1901-ben ill. Bayliss és Starling 1902-ben fedezték fel. Az igazi fellendülés azonban a citofluorikémiai és a rádióimmunokémiai módszerek elterjedésével kezdődött /1/.

Egy másik momentum, amelyik szintén hozzájárult az új elképzelések kialakulásához, a sejtek külső felszínét borító plazmamembrán és a sejtek belsejét kitöltő különböző típusú membrán rendszerek szerkezetének és működésének a megismerése volt. A membrán kutatás éppen 10 évvel ezelőtt jutott arra a szintre, hogy a korábbi elképzeléseket összefoglaló Davson-Danielli modellt egy újabb, Singer és Nicolson által megszerkesztett változat cserélte fel /12/. Az új, ún. "fluid-mozaik" membrán modell sokkal dinamikusabb elődjénél és helyet ad arra, hogy megmagyarázzuk a membránrendszerek szerepét az élet-folyamatok szabályozásában.

Főleg a scanning elektronmikroszkópia és a freeze etching /fagyasztva repesztő/ technika alkalmazásával derült ki, hogy a sejtek felszíni membránjaiban nagyon sok, különféle feladatnak megfelelő, specializálódott szerkezet van. E differenciálódott membrán területek a törzs- és egyedfejlődés kezdetén és tetőfokán álló egysejtűekben ill. egész szervezetek sejtjeiben egyaránt megtalálhatók, s a sejtek működési állapotától függően rendeződnek, képződnek, ujraképződnek, stb.

A szövetek, koloniákat alkotó sejtek között a desmosomák biztosítják az adherenciát. A szoros kapcsolatok /tight junction/ a sejtek külső felszínén megjele-
nő, elhelyezkedésüket gyorsan változtató vonalszerűen megnyult kidudorodások, amelyek az intersticiális teret rekeszekre osztják a sejtek közötti teret valóságos la-
birintussá alakítják, s ezért az ott található szekrétu-
mok terjedését irányítják. Az exocrin mirigyek szekrétu-
mát ezek a szoros kapcsolatok terelik a kivezető cső
lumenébe.

A membrán kettős lipid rétegét áthidaló integráns
fehérje - komplexumok egyik része /connexon/ csatorna
rendszer /gap junction/ kialakítására képes az egymás-
sal érintkező szomszédos sejtek membránfelszínei között.
A gap junction a sejtek között valódi csatornát jelent,
amely 70-80 Å távolságot is áthidal és a 2000 dalton-
nál kisebb molekulaszulyu anyagok számára szabad, vagy ke-
véssé korlátozott diffúziós utat biztosít. A gap junction
egyben alacsony ellenállású elektromos összeköttetést
is jelent, s ezáltal az intercelluláris ingerületvezetés
eszköze is. A gap junctionban gyorsan működő kapuzó be-
rendezést fedeztek fel. A nyitást ill. zárást a helyi
kalcium koncentráció szabályozza úgy, hogy az általános
intracellularis Ca^{++} koncentrációnál $/10^{-7}$ mol/liter/ a
gap junction nyitva van, míg a 10^{-5} mol/liter fölé emel-
kedve bezárul. Az egymás szomszédságába kerülő sejtek
között kialakuló csatornaszám mind in vivo, mind sejtkul-
turákban a bazális ciklikus nukleotid koncentráció függ-
vénye /17/.

E specializált membrán szerkezetek alaposan megvál-
toztatták a citológiai szemléletet is, mivel megállapi-
tást nyert, hogy az életműködések legkisebb egysége a
szövetekben nem a sejt, hanem az egymással szoros kap-

csolatokat kialakító sejtek szinciciuma. A sejtek közötti kommunikáció jelbeszéd rendszere ismertté vált a legkülönbözőbb szövetekben.

A Langerhans szigetek endokrin működése

A Langerhans szigetsejteket is a paraneuron rendszerbe sorolták. Ezeknek az endokrin sejteknek a sajátossága, hogy hormonjaik nemcsak a célszervek sejtjein fejtik ki hatásukat a kapillarisokon keresztül a véráramba jutva, hanem a szigeten belül a sejtközi térbe jutott hormonok a szomszédos sejtek szekréciós aktivitását is befolyásolják. Valószínű, hogy az endokrin és parakrin szabályozás, bár összehangoltan, jól elkülönítve történik.

A Langerhans szigetek feladata a tápanyag homeosztázis biztosítása. Ez sok részletre kiterjedő szabályozási mechanizmust igényel, mert a szervezetben szüntelenül változik a felhasználás sebessége, de ugyanakkor a tápcsatornában megjelenő kínálat mennyisége is. Az idegrendszer normális működéséhez viszont elengedhetetlen hogy a változó körülmények mellett is a tápanyagok koncentrációja az extracelluláris térben konstans maradjon, vagy legalább is egy megengedett, viszonylag szűk intervallum határain túl ne ingadozzon.

Unger, Dobbs és Orci /8/ és sok más kutató véleménye szerint a szabályozásban legalább három, de nagy valószínűség szerint ennél jóval több pancreas eredetű polipeptid játszik szerepet. Ezek közül az inzulin szerepe közismert, csökkenti a glukóz koncentrációját az extracelluláris térben. A glukagon, ez a 29 aminosavból álló polipeptid a Langerhans szigetek A-sejtjeinek a terméke, amely alacsony extracelluláris glukóz koncentráció esetén a májból a raktározott cukrot kiszabadítja.

A raktárak ürülése esetén glukoneogenetikus hatásánál fogva főleg az izom fehérjetartalmának rovására feltölti a máj szénhidrát raktárait.

A szomatosztatint /SST/ először a hypothalamusban fedezték fel, /3/ majd később megtalálták a tápcsatorna különböző szakaszaiban. Később derült ki, hogy legfontosabb termelőési helyének a pancreas Langerhans szigeteiben a D-sejtek tekinthetők /4/ /5/. A SST a legkülönbözőbb támadási pontokon lassítja a táplálkozási funkciókat, így a legtöbb emésztőnedv elválasztását, valamint a gyomor és vékonybél motorikáját egyaránt gátolja.

Feltételezik, hogy élettani feladata a túlzott mértékű tápanyagmennyiségek felszívódásának megakadályozása, ill. az emésztés és felszívódás folyamatának szükség szerinti lassítása, elnyújtása, alimentáris hiperglikémia elleni védelem.

A pancreas endokrin működését vázlatosan az első ábra szemlélteti.

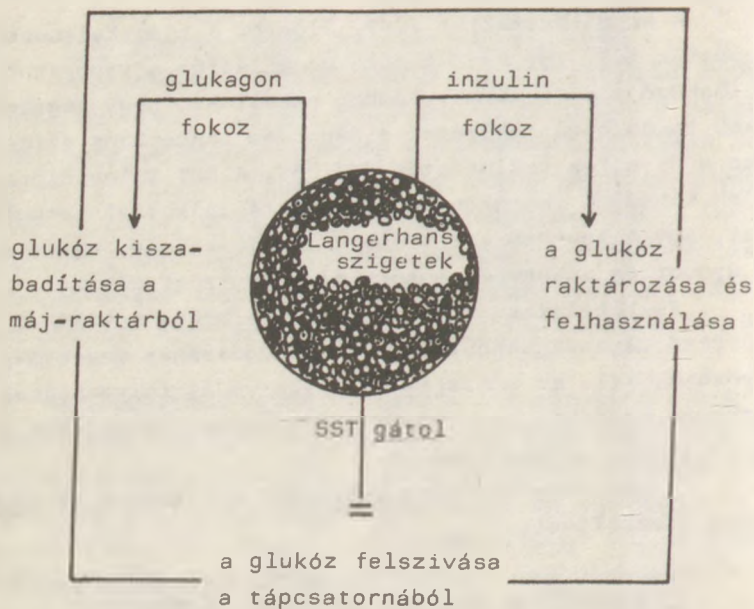
A Langerhans szigetek parakrin működése

A tápanyag homeosztázis fenntartásában legalább három de ennél valószínűleg több hormon keverékének van szerepe. A szabályozásban tehát nemcsak a hormonok vérben megjelenő koncentrációjának van jelentősége, hanem a különböző /A,B és D-típusu/ sejtek által termelt hormonok koncentrációjának az aránya is rendkívül fontos.

Ahhoz, hogy a sziget-apparátus a tápanyag homeosztázisát valóban célszerűen szabályozhassa, elengedhetetlen, hogy a szabályozáshoz szükséges információkat megszerezze, azonkívül pedig a szabályozó hatást gyakorló hormonkeveréket termelő sejtek között elengedhetetlenül fontos az intercellularis kommunikáció. A sejtek közötti jelbeszédnek kulcsát még nem fejtették meg teljesen, de a paraneuron működések megismerésével sok minden tisztázódott /9,13,16,17/.

EXTRACELLULÁRIS

TÉR



1.ábra

A Langerhans szigetek feltételezett szabályozó szerepe a tápanyagok /glukóz/ homeosztázisában

A szervezetben belüli tápanyag eloszlásról a szigetsejtek az odaáramló vér, az idegrendszer és más hormonok /főleg a bél mucosában termelődő hormonok/ révén informálódnak.

A korrekt információ felvétel szempontjából jelentősége van a szigetek anatómiai elhelyezkedésének az embrionális fejlődés során, a Langerhans szigetek eltávolodnak a bélcsatornától, s a pancreasban, egy bőséges vérellátású szervben szétszórtnak helyezkednek el. Ennek az anatómiai szituációnak az előnyös következménye, hogy a szisztémás keringés átlagos plazmakoncentráció-viszonyairól tájékozódhatnak a szigetsejtek.

A szigetekben belül is sajátosan rendeződtek a sejtek /11/. A nagyobb szigetek általában még kisebb lobulusokra tagolódnak, s ezek tekinthetők funkcionális egységeknek. A gömbölyű lobulusokat kívül héjszerű elrendezésben egy heterocelluláris zóna alkotja. Azért heterocelluláris, mert benne az A- a B- és D-sejtek vegyesen fordulnak elő. E sejtek membránjain nagy mennyiségben mutathatók ki tight junction és gap junction képződmények. Ezidő szerint még nem lehet tudni, hogy milyen citoplazmatikus anyagok kicserélődésének kell nagyobb jelentőséget tulajdonítani a sejtközi kommunikáció és a tápanyag homeosztázisának szabályozása szempontjából /15/. Az elektrofiziológiai vizsgálatok azonban kiderítették, hogy a szigetsejtek tónusos- és csúcspotenciál-változásai szinkronban történnek és a gap junction mint alacsony elektromos ellenállású hely a szinkronizációban fontos szerepet játszik /14,16/.

A Langerhans szigetek fő tömegét, több mint kétharmad részben az inzulint termelő, centrális elhelyezkedésű B-sejtek képezik. A külső heterocelluláris rétegnek pacemaker szerep tulajdonítható. E pacemaker sejtek szo-

ros kapcsolatban vannak vegetatív idegvégződésekkel, s körülveszik a glomerulus vérellátást biztosító afferens kapillaris kacsot, amelynek tápanyag koncentrációját érzékelik és így általános képet kapnak a tápanyag koncentrációról az extracelluláris térben /10/. Az afferens kapilláris kacs elágazásai a szigetek mélyébe hatolnak és az endokrin szerepet betöltő sejtek ezen ereknek a perikapilláris terébe juttatják szekréciós granulumaikat exocitózissal. A perikapilláris térben viszonylagosan magas hormon koncentrációknak kell kialakulni, hiszen az odajutó molekulák a vas efferens útján a szisztémás vérkeringésbe kerül és a szervezet teljes extracelluláris terében oszlik meg, de még mindig hatásos koncentrációban kell maradnia.

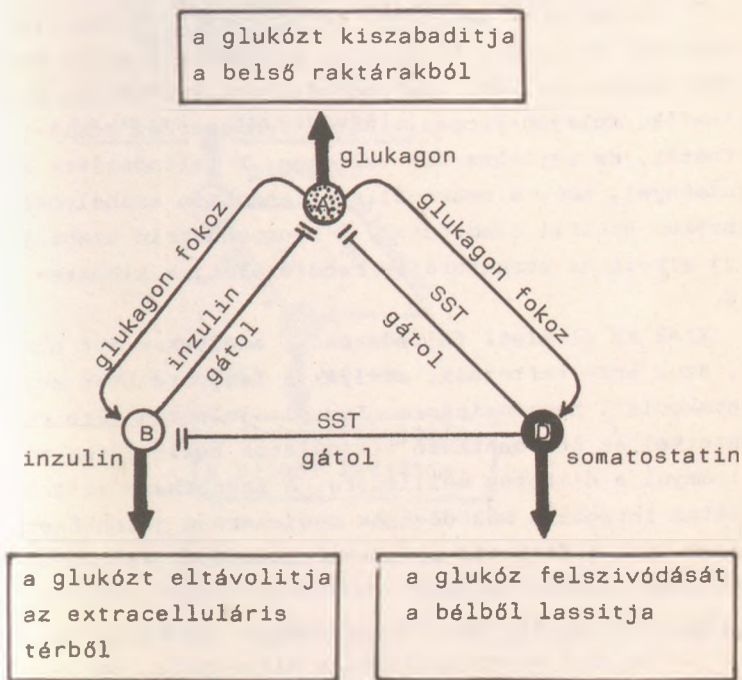
A tight junction, a sejtek közötti szoros kapcsolat irányítja az endokrin szerepre szánt hormonok útját a perikapilláris tér felé.

Feltételezik, hogy a heterocellularis "pacemaker zónában" felszabaduló hormonok a szoros kapcsolatok labirintusain át közvetlenül a kooperáló sejtek felszíni receptoraihoz jutnak, s a sejtek így tájékoztatják egymást kölcsönösen aktivitás- állapotukról. Elképzelhető, hogy e "sejtközzötti megbeszélések" eredményeként születik meg a "döntés" afelől, hogy egy-egy Langerhans sziget, ill. egy-egy lobulus milyen mennyiségű és keverékarányu inzulint - glukagont - SST-t juttasson a keringésbe /8/.

A sejtek közötti szoros kapcsolatoknak tulajdonítható, hogy az endokrin és parakrin funkciót betöltő hormontermelés nem zavarja egymást.

A ciklikus nukleotid rendszernek és a citoplazmatikus szabad Ca^{++} koncentrációnak viszont mind a gap junction áteresztő képességében, a membránok elektromos

polarizációjában, a pacemaker tevékenységben, mind az excitotikus granulumoknak, a hormonoknak a sejtből való kiszabadulásában juttatnak jelentőséget. A Langerhans szigetek endokrin és parakrin működései vázlatosan a 2. ábrán vannak feltüntetve.



2. ábra

A Langerhans szigetek A- B- és D-sejtjeinek feltételezett endokrin és parakrin működése

Következtetések:

Az utóbbi időben számos új hormont, hormonszerű vegyületet /polipeptidet/ fedeztek fel, amelyek termelőési helyei, receptor-helyei és biológiai hatásaik is tisztázódtak, vagy tisztázásuk folyamatban van /1/.

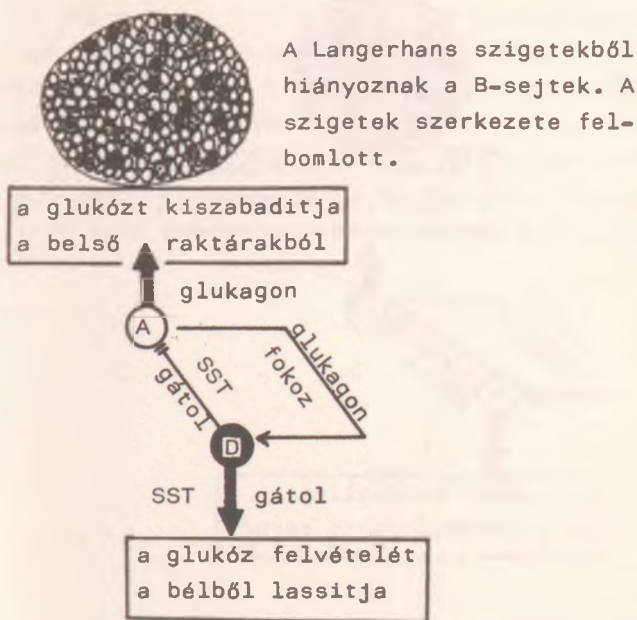
A klasszikus értelemben vett idegsejtek valamint endokrin sejtek közé sorolható számos sejtféleséget ismertünk meg, amelyek a klasszikus besorolás szerint akár az idegrendszerhez, akár az endokrin rendszerhez is besorolhatók, tulajdonképpen mindkét rendszerhez odailleszthetők, de egyikhez sem teljesen. E felfedezések következményei, hogy a neuronális és endokrin szabályozás klasszikus határai elmosódtak, a neuroendokrin szabályozás új elveit és strukturális rendjét látjuk kibontakozni.

Ezek az elméleti felfedezések, amelyekre itt utalunk, azok közé tartoznak, amelyek a leggyorsabban kerülnek gyakorlati hasznosításra. Így pl. jelentőségére való tekintettel az idevonatkozó vizsgálatok tekintélyes része irányul a diabetes mellitusra. A Langerhans szigetapparátus integrált működésének megismerése jelentősen közelebb vitt a diabetes patomechanizmusának és célszerű terápiájának megértéséhez.

Morfológiai vizsgálatok eredményei is igazolják, hogy a fiatalkori hipoinzulinémiás diabetesben nemcsak a B- sejtek számának megfogyatkozásával kell számolni, hanem a kórtünetek hátterében a szigetapparátus szerkezetségének felborulása, a sejtköztői kommunikáció és a pacemaker funkció megszűnése van.

Az időskori hiperinzulinémiás diabetesben a SST-t termelő D-sejtek funkciókiesésének és a következményes glukagon túltermelőedésnek van kóroki szerepe /3/a és 3/b ábra/.

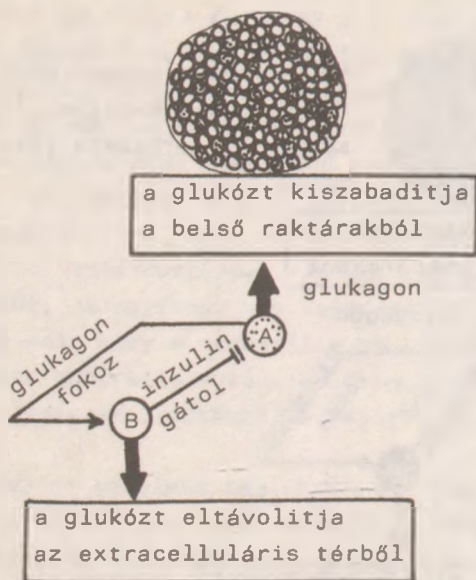
JUVENILIS DIABETES



3/a. ábra

A Langerhans sziget-apparátus kóros endokrin és parakrin működése juvenilis diabetesben. A szigetekből hiányoznak a B-sejtek, a teret A- és D-sejtek töltik ki. Az eredeti szerkezet fellazult, az inzulin parakrin hatásának hiányában magas a glukagon és SST produkció, ezek együttesen magas vércukorszint mellett lesoványodást eredményeznek.

HIPERINZULINÉMIA S DIABETES



3/b. ábra

A Langerhans szigetapparátus kóros endokrin és parakrin működése hiperinzulinémiás diabetesben. Hiányoznak a SST-t termelő D-sejtek. Az SST gátló hatásának megszűnése miatt magas a vér inzulin és glukagon tartalma. Fokozódik az alimentáris hiperglikémiás és elhízási hajlam. A magas vércukorszint exogén inzulinnal kevésbé befolyásolható.

Azáltal, hogy a hormon-koncentrációkat pontosan mérni lehet a vérplazmában és lehetővé vált a peptid hormonok szintetikus előállítása, a diagnosztika és terápia sok ígérettel gazdagodott a neuroendokrin betegségek területén. Így pl. a somatostatinnak és különböző változatainak szintézisétől és a szintetikumok alkalmazásától széles körben remélik egyes diabetes-formák, a kóros kövérség, az akromegália és több más, korábban nehezen vagy alig gyógyítható betegség kedvező befolyásolását /7/.

1. Yalow, R.S.: Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. Science 200, 1236-1245 /1978/
2. Petkő, M.: Az "APUD-rendszer" /paraneuronok/ morfológiája. /ld. ugyanebben a kiadványban/
3. Brazeau, P., W.Vale, R.Burgus, N.Ling, M.Butcher, J.Rivier, R.Guillemín: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive growth hormone. Science, 179, 77-79 /1973/
4. Luft, R., S.Efendic, T.Höckfelt, O.Johansson, A.Arimura: Immunohistochemical evidence for the localization of somatostatin-like immunoreactivity in a cell population of the pancreatic islets. Med.Biol. 52, 428-430 /1974/
5. Dubois, M.P.: Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 72, 1340-1343 /1975/
6. Schally, A.V.: Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. Science, 202, 18-28 /1978/
7. Unger, R.H.: Somatostatinoma. N.Engl.J.Med. 296, 998-1000 /1977/
8. Unger, R.H., R.E.Dobbs, L.Orci: Insulin, glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. Ann.Rev.Physiol. 40, 307-343 /1978/
9. Orci, L., A.Perrelet, M.Ravazzola, F.Malaisse-Lagae, A.E.Renold: A specialized membrane junction between nerve endings and B- cells in islets of Langerhans. Eur.J.Clin. Invest. 3, 443-445 /1973/
10. Fujita, T., Y.Yanatori, T.Murakami: Insulo-acinar axis, its vascular basis and its functional and morphological changes caused by CCK-PZ and coerulein. In: Endocrine Gut and Pancreas. Ed. T.Fujita. pp.347-357 Amsterdam: Elsevier 1976.

11. Orci, L., R.H.Unger: Hypothesis: Functional subdivision of the islets of Langerhans and the possible role of the insular D-cells. Lancet 2, 1243-44 /1975/
12. Singer, S.J., G.L.Nicholson: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science, 17, 720-729 /1972/
13. Orci, L., F.Malaisse-Lagae, M.Ravazolla, C.Ronllier, A.E.Renold, A.Perrelet, R.H.Unger: A morphological basis for intercellular communication between A- and B- cells in the endocrine pancreas. J.Clin. Invest. 56, 1066-1070 /1975/
14. Furshpan, E.J., D.D.Potter: Transmission at the giant motor synapses of crayfish. J.Physiol. /London/ 145, 289-325 /1959/
15. Kohen, E., C.Kohen, B.Thorell, D.H.Mintz, A.Rabinovitch: Intercellular communication in pancreatic islet monolayer cultures: a microfluorimetric study. Science, 204, 862-865 /1979/
16. Meissner, H.P.: Electrophysiological evidence for coupling between beta-cells of pancreatic islets. Nature /London/ 262, 502-504 /1976/
17. Loewenstein, W.R.: Junctional intercellular communication: The cell-to cell membrane channel. Physiol.Rev. 61, 829-913 /1981/
18. Kanno, T.: Physiology of paraneurons. Arch.histol.jap. 40, 13-29 /1977/
19. Fujita, T.: Concept of paraneurons. Arch.histol.jap. 40, 1-12 /1977/

NEUROCRISTOPATHIÁK - APUDOMÁK

Dr. Szokol Miklós

Amikor Pearse megalkotta az APUD-rendszer fogalmát a hatvanas években /15,16/, elsősorban a FIF-technikával /8/ kimutatható biogen amintartalom alapján sorolta be ebbe a rendszerbe az egyes sejtféleségeket. A sejtek biogen aminokat termelő képessége felvetette közös fejlődéstanai eredetüket. Először a neuralis lécből /16/, később általánosabban a neuroectodermából /19,22/ származtatták őket. Már a korai vizsgálatok rámutattak peptid hormon tartalmukra, endokrin tevékenységükre. Ennek figyelembe vételével Pearse /18/ az APUD-rendszer helyett a diffus neuroendocrin rendszer elnevezést javasolja. Számos morfológiai és functionális jel alapján úgy tűnik, a rendszer sejtjei besorolhatók a paraneuronok közé /9/.

Fejlődéstanilag nem minden sejtféleség származása tisztázott, több esetben az entodermalis eredet látszik inkább valószínűnek. Ennek ellenére pathológiai oldalról is felmerült, hogy neuroectodermalis elemekről van szó, mivel olyan elváltozások - többnyire tumorok - alkotórészét képezik, melyek több eleme biztosan a neuroectodermából, részben a neuralis lécből származik. A neuralis léc fejlődési zavarával, dysplasiájával, vagy tartós, oncogen, mutagen hatás alapján keletkezett tumoraival összefüggő kórképeket neurocristopathiáknak nevezzük /4/.

A neurocristopathiák

Egyszerű és összetett formáit különböztetjük meg
/I. táblázat/.

Neurocristopathiák kórosfocális táblázata

Egyszerű /monofocalis/ neurocristopathiák:

Hirschprung-kór
APUD-tumorsek tumerei

Komplex neurocristopathiák:

Recklinghausen-kór: perifériás
kp.-i idegműködési
viscerális } neurofibromatosis

Multiplex nyálkahártya-neuroma szindróma

/nyelv, ajak, száj; neurofibroma, pheochromocytoma
medullaris p.m. sz. /

Neurocutan melanosis

naevusok, leptomeningealis melanosis,
/melanoticus/ neurofibromák, melanomák

Multiplex endokrin neoplasia I. típus /MEN-I./

II. típus /MEN-II./ -

Sipple-szindróma

III. típus /MEN-III./

Számos társulások

I. táblázat

Az egyszerű formákban lényegileg egyetlen, többnyire monofocalis kórfolyamatról van szó, a komplex formákban több egyszerű forma kombinálódásáról, ún. neurocristio-pathiás szindrómák létrejöttéről. Az egyszerű neurocristo-pathiák közé sorolják a Hirschprung-kórt, amelyben a neuroblastok migratioja a nervus vagus mentén a craniocervicalis neurális lécből elmarad, ezért a béltractus hosszabb-rövidebb szakaszán a plexus myentericus sejtjei hiányoznak. A képhez obstructív uropathia is társul. Az egysze-

rű neurocristopathiák további kórképei tumorok, melyek az APUD-rendszer sejtféleségeiből épülnek fel.

A complex neurocristopathiák legismertebb formája a Recklinghausen-kór, a generalisált neurofibromatosis, melyben jellegzetes a bőr abnormális, foltos pigmentációja. Ha ilyen, 1,5 cm átmérőt meghaladó pigment-foltból hatnál több van, ~~tapintható~~ neurofibromák nélkül is felállítható a Recklinghausen-kór diagnosisa. A kórkép egyébként peripheriás, központi idegrendszeri és viscerális formákban jelentkezhet. A neurocristopathiák legszébb példája, mert zömmel a neuroectodermából származtatható sejtféleségek /Schwann-sejtek, ganglion-sejtek, melanocyták/ fordulnak elő benne, endo- és perineuralis kötőszöveti sejtek mellett.

A Recklinghausen-kórhoz közel áll a multiplex nyálkahártya-neuroma-szindróma, melyben a nyelv, ajkak, szemhéj területében találjuk az arckifejezést groteszkké torzító neurofibromákat. Ha a fej területén kívül is vannak tumorok, a kórkép a Recklinghausen-kór variánsa lesz. Nem ritkán észlelhető phaeochromocytoma és medullaris pajzsmirigy carcinoma társulása is.

A neurocutan melanosisban óriási, pigmentált bőr-naevusok /cellularis és kék naevusok/, leptomeningealis melanosis, neurofibromák, melanocytás neurofibromák jelentkeznek. Mind a bőrben, mind a központi idegrendszerben gyakran alakulnak ki malignus tumorok, elsősorban melanomák. Ez a szindróma utal leginkább a bőr és a lágyburkok melanoblasztjainak neuroectodermális eredetére.

Találkozunk továbbá olyan tumorokkal, illetve tumorok társulásával, melyek egyidejűleg több endocrinszervet érintenek. Ezeknek a tumoroknak a sejtjei többségükben a neuroectodermából származtathatók és rendel-

keznek az APUD-rendszer sejtjeinek tulajdonságaival is. Bár az endocrin szervekben prae- és paratumoros jelleggel hyperplasia is fennáll, ezeket a társulásokat multiplex endocrin neoplasziának /MEN/ nevezik, melynek három típusát különítik el. Ezek pathologiai jellemzőit az észlelhető klinikai tünetekkel együtt a II.táblázatban foglaltuk össze.

A multiplex endocrin neoplasia /MEN/ típusai

	A hyperplasia és az APUD-tumrok localisatioja	Klinikai tünetek
I. típus /MEN-I./	adenohypophysis mellékpejszmirigyek mellékvesék pancreas-szigetek bronchusok thymus	hypopituitarismus Cushing-syndrome acromegalia hyperparathyreoidismus Zollinger-Ellison-syndrome
II. típus /MEN-II./	pejszmirigy medullaris carcinoma bilateralis familiaris pheochromocytoma /50%-ban hyperparathyreoidismus/	hypercalcitonemia hypertonia /catecholaminek/ hyperparathyreoidismus Cushing-syndrome /ektópiás ACTH/
III. típus /MEN-III., azaz IIb-IIc./	pejszmirigy medullaris carcinoma bilateralis familiaris pheochromocytoma nyálkahártya neuromák vastag idegek a szemében Marfanoid-alkat anglioneuromatosis az emésztő tractusban	mint a MEN-II. típusnál, de hyperparathyreoidismus egészen ritka

II. táblázat

Az ún. Sundry-társulásokban a fentebb részletezett elváltozások nem fordulnak elő olyan szabályossággal, hogy szindrómáról beszélhessünk. Igen sok variáció lehetséges /pl. Hirschprung-kór neurofibromatosiszal, pheochromocytomával, stb./. Természetesen a neuralis lécs csak közös nevezője az elváltozásoknak, melyeket számos tényező /embryologiai, cytologiai, mutagen, metabolicus/

hozhat létre. A kórképekben résztvevő sejtek nem mindegyike származik bizonyítottan a neuralis lécből, mégis a pathológiai megfigyelések inspirálhatják a kutatást az APUD-rendszer és az idegrendszer pontos tisztázására.

Az APUDOMÁK

Áttérve az APUD sejtrendszer tumoraira, fontos szem előtt tartanunk, hogy olyan endocrin peptid-tumorkoról van szó, melyek egyes formái régóta ismertek, eredeti nevüket descriptiv morfológiai értelemben ma is használjuk. Közös névként az apudoma terminus technicust magyar szerzők, Szijj és mtsai javasolták 1969-ben /26/. Az apudomák kétféle, azaz biológiai és oncopathológiai értelemben definiálhatók /18/. Biológiailag ezek a tumorkok az APUD-sejt praecursorokból származnak, így neuro-endocrin irányban elkötelezettek. Az elkötelezettség azt jelenti, hogy vagy a hatféle APUD-amin, vagy a 35-féle ismert APUD-peptid valamelyikét, esetleg ezek kombinációit, ismert, vagy ismeretlen peptid-hormonokat, prae- és prohormonokat, illetve ezek fragmentumait képesek előállítani. Pathológiai értelemben az apudoma olyan tumor, amely rendelkezik a praecursor sejtek biológiai aktivitásával. Ezzel összefüggésben olyan meghatározott hisztológiai, hisztokémiai, immunhisztokémiai és finomszerkezeti sajátosságokkal rendelkezik, melyek diagnosztikus értékűek. Ezeknek a sajátságoknak a kimutatására, az apudomák identifikálására használt módszereket a III. táblázat foglalja össze.

Az anyagok identifikálásának módszerei

Szövetten: Ólomhaematoxylin-festés

Chromaffin-reakció

"Maszkált" metachromázia

Argyrophilia, argentaffin-reakció

Enzim citokémia: Nem-specifikus eszteráz

Kolinaszteráz

Alfa-glicerofoszfát dehidrogenáz

Amin citokémia: Formaldehid által indukált fluoreszcencia

/FIF/ az apud-aminokra /5-HT, noreadrenalin

adrenalin, dopamin,

tiramin, histamin/

APUD-FIF-technika az amin precursorokra

Immun-citokémia: Specifikus peptidok

Hidroxilázok /dopamin Béta-hidroxiláz

tirosin-hidroxiláz/

transzferázok /fenil-etanolamin-N-metil-

transzferáz/

Neuron-specifikus enoláz

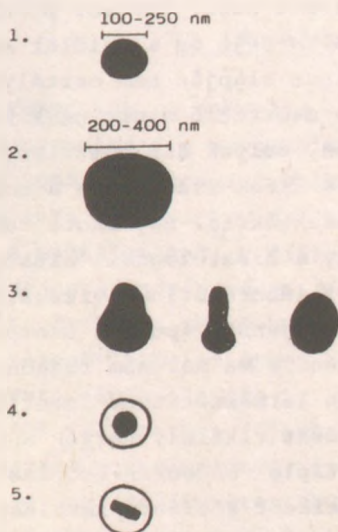
Ultrastruktúra: Neuroendocerin szemcsék képének analízise

III. táblázat

A szövettani módszerek közül az argyrophilia /12/ és az ólomhaematoxylin-festés /25/ a legmegbízhatóbb, ha van tárolt granulum a sejtekben. Ha nincs, a formaldehid által indukált fluoreszcenciával /FIF, APUD-FIF-technika/ az amin-kimutatás még sikeres lehet /8/. A tumor által termelt peptid-hormon a sejtekben immunhisztokémiaileg esetenként szintén kimutatható. Az aminok, vagy a peptid-hormonok jelenléte nem mindig igazolható, mert ezek a termékek jórészt nem mennek át tárolt formába, hanem rögtön secernálódnak a véráramba, ahol emelkedett szintjük diagnosztikus értékű. Intracellulárisan viszont nem érik el a jelenlegi módszerekkel kimutatható legkisebb mennyiséget. Ha a secretios termék nem mutatható ki semmilyen módszerrel, az amin és a hor-

mon-szintetizáló kapacitás, a szintézisben résztvevő enzimek, mint a tirozin-hidroxiláz, dopamin-béta hidroxiláz, feniletanolamin-N-metiltranszferáz immuncitokémiai-lag még demonstrálhatók. A neuron-specifikus enoláz jelenléte a tumor neuroektodermális eredete mellett szól /22/. A sikeres hisztokémiai, immunhisztokémiai vizsgálatok kulcsa az anyag helyes kezelése, a megfelelő módon és megfelelő ideig végzett fixálás.

Elektronmikroszkóposan ugyanazokat az endocrin, vagy neuroendocrin granulumokat találjuk meg a tumorsejtekben, mint a normális APUD-sejtekben. A szemcsék morfológiája sokszor önmagában diagnosztikus értékű, máskor viszont a granulum-analizist további módszerekkel kell kiegészíteni, hogy a kérdéses daganat apudoma jellegét igazoljuk. Az APUD-sejtek szemcséi öt típusba sorolhatók /1.ábra/:



1.ábra: APUD-granulumok típusai

- 1/ Kis, kerekded, egyenletesen elektron-sűrű szemcsék, 100-250 nm átmérővel,
- 2/ Nagyobb, kerekded, egyenletesen elektron-sűrű szemcsék, 200-400 nm átmérővel,
- 3/ Pleomorph /körte, harangnyelv és tojás alakú/ egyenletesen elektron-sűrű szemcsék,
- 4/ "Dens core" granulomok, a szemcsék közepén elektron-sűrű maggal, a peripherián, a határoló membrán alatt elektron-világos szegéllyel,
- 5/ Elektron-világos szemcsék, elektron-sűrű, kristályos maggal, kizárólag a Langerhans-szigetek B-sejtjeiben.

Az APUD-granulomok elkülönítése izozomáktól nehéz lehet, ha kevés van belőlük. Nagyobb számú granulom esetén a méret- és szerkezetbeli egyöntetűség lizozomák ellen, APUD-szemcsék mellett szól. További problémát jelent, hogy a 40-féle APUD-sejt és a belőlük kiinduló tumorkok az öt szemcse-típus alapján nem osztályozhatók. Gyakran éppen az aktív szekréció miatt csak kevés érett szemcse van a sejtekben, melyek diagnosztikus értékű csekély. Eltérő lehet a finom-szerkezete a normális és kóros szekréciós termékeknek is. Egy adott tumor esetén ritkán fordul elő, hogy a hisztológiai, hisztokémiai, elektronmikroszkópos és laboratóriumi vizsgálatok egyaránt pozitív eredményt adjanak, apudoma szempontjából.

A nehézségek ellenére ma már nem fogadható el, hogy egy tumor endocrin természetét ne ismerjük fel. Egyre többen sikerül azonosítani, melyek solitaer példányokként, vagy a multiplex endocrin neoplasiás szindrómák /MEN/ részjelenségeiként közlésre kerülnek.

Az apudomák körébe Pearse /18/ jelenleg az alábbi tumorféleségeket sorolja /IV.táblázat/:

Apudomák

- 1./ Carcinoid tumorok
- 2./ Pankreas szigetsejtes tumorok
- 3./ Phaeochromocytoma
- 4./ Sympathicus paraganglioma
- 5./ Parasympathicus paraganglioma /chemodectoma/
- 6./ Neuroblastoma
- 7./ Medullaris pajzsmirigy-carcinoma
- 8./ Hypophysis adenomák
- 9./ Pinealoma
- 10./ Kissejtes bronchuscarcinoma
- 11./ Melanoma

IV. táblázat

A carcinoid tumorokat, a pancreas szigetsejtes tumorait, a phaeochromocytomákat, a sympathicus és parasympathicus paragangliomákat /chemodectomákat/, a neuroblastomákat, a medullaris pajzsmirigy carcinomákat, a hypophysis adenomákat, a pinealomákat, a differenciálatlan kissejtes /zabszemsejtes/ carcinomákat /főleg a hörgőkben/, a melanomákat. Ezekbe a többé-kevésbé jól definiált, hagyományos kategóriákba az egyes tumorok besorolhatók a pusztán szöveti képük alapján is. Endocrin, neuroendocrin természetük felismerése jelent egy részüknél haladást a klasszikus pathológiához képest. A mellékpajzsmirigyek fő-sejtjei jellegzetes APUD-granulumokat tartalmaznak, peptid-hormonokat termelnek, egyes szerzők azonban cytokémiai sajátosságukat nem tartják elegendőnek arra, hogy a sejteket az APUD-rendszerbe, tumoraikat az apudo-

mák közé sorolják, más szerzők viszont elfogadják APUD-természetüket /10,28/.

A carcinoid tumorokat valamikor a vékonybél, appendix, coecum jellegzetes tumorainak tartották, melyeket az enterochromaffin /Kultschitzky/ sejtekből származtat-
ták. Az APUD-rendszer megalkotásával az enterochromaffin sejteket is ide sorolták. A gyomor-béltractusban és a pancreasban 18-féle, a hörgőkben 3-féle APUD-sejt van, így a carcinoid tumorok is igen sokfélék lehetnek. Bizo-
nyos alapvető biológiai, morfológiai, klinikai hasonlós-
ság azonban a tápcsatorna egyes körülírt szakaszaira lo-
calizálódó carcinoidok között fennáll, illetve különbsé-
gek vannak az egyes szakaszok tumorai között. Ezeket
foglalja össze az V. táblázat.

Carcinoid tumorok endokrinológiai localizációja szerint /szervezetre, a jellegzetesitől/

Localizáció	Szekréciós termékek	Klinikai szindrómák	Szekréciós asen- crin típus	Argentaffin	Argyrophil
Hidobél	gyalósó gyomor duodenum thymus, bronchus rin	5-hidroxi tripto- fan, hisztamin, ek- topias ACTH, gastr- otropin, AOTN, gastr- otropin	peptikus feké- lyek /Zollinger -Ellison-sy./ Oushing-sy. MEN-I.	his, karak, uniform	-
Kécsphél	fejcsomó illem appendix j. csőcsőfél	serotonin hormonok	malignus carcinoid szindrómák	nagy, pleo- morph	+
Védobél	b. csőcsőfél rectum	-	-	nagy, karak, uniform	-

V. táblázat

A pancreast, epehólyagot és a májat is beleértve, a carcinoid tumorok 95 %-a az emésztő-tractusra locali-
sálódik. A fennmaradó 5 % a hörgőkben, thymusban, az uro-

genitalis tractusban, sacrococcygealis teratomákban, esetleg a parotisban, emlőkben, bőrben található. Minden carcinoid tumor potenciálisan malignusnak tekinthető, bár növekedésük gyorsaságában mutatkoznak különbségek. A progresszió késői fázisában valódi malignus tumorként viselkednek, metastatisálnak. A hormon- és amin-secretio klinikai tünetei valószínűleg csak akkor jelentkeznek, ha a tumor tömege bizonyos nagyságot már elért.

Fontos felismerés a bronchusból kiinduló carcinoidok esetében, hogy a differenciált, korábban carcinoid típusu bronchus-adenomák mellett vannak kevésbé differenciált alakok, atipusos carcinoidok, illetve a differenciálatlan, kissejtes /zabszemsejtes/ carcinomák nagy része nem a hörgőhám basalis sejtjeiből, hanem APUD-sejtekből származik. Hasonló anaplasticus carcinoidokat sikerül időnként kimutatni a nyelőcső, gége, nyálmirigyek, gastrointestinalis tractus differenciálatlan carcinomái körében /10/.

A pancreas Langerhans-szigeteinek sejtjei között hét típust különítenek el. Az A-sejtek glukagont, a B-sejtek inzulint, a D-sejtek somatostatint, az F-ek un. pancreas-peptidet, az Ec-sejtek szerotonint, a D₁-sejtek vasoactiv intestinalis peptidet /VIP/ termelnek. A P-sejtek funkciója ismeretlen. Az egyes sejtfeleségekből eredő tumorer osztályozása /ld. VI. táblázat/ azonban nem könnyű. Előfordul ugyanis, hogy egy tumor többféle hormont /gastrint, cholecystokinint, glukagont, secretint/ termel. Ilyenkor lehetséges, hogy különböző sejt-populációk felelősek a különböző hormonok termeléséért /5/, de ezt nem lehet mindig bizonyítani.

Igy nem zárható ki, hogy egy tumorsejt képes többféle hormon termelésére, vagy máshol szintetizált hormon kerül a tumorba /1/.

A pancreas endocrin tumoral és klinikai következményei

/WHO, 1980./

A-sejtes tumor - glucagonoma /diabetes és dermatitis/

B-sejtes tumor - insulinoma /hipoglikémia/

D-sejtes carcinoid - gastrinoma /Zollinger-Ellison
szindróma/

VIP-oma-carcinoid /Verner-Morrison, vagy WDHA-szindróma/
- sejtes eredet tisztázatlan

Enterochromaffin /Ec/-sejtes carcinoid /ritka, a duodenumok
és acinusok Ec-sejtjeiből is/
- serotonint termelhet

VI. táblázat

A B-sejteket jellegzetes, kristályos magvu granulumaikról az insulinomákban viszonylag könnyen lehet identifikálni, ha nem túl intenzív a hormon szekréciója és van idő a tárolás alatti kristályosodásra. A többi tumor- és szigetsejt-féleség esetében a szemcsék elektronmikroszkópos vizsgálatának értéke változó. Az A-sejtek pl. jellegzetes "dens core" granulumokat tartalmaznak. Előfordul, hogy egy tumorsejtben két-, vagy többféle szemcse is látható. A normális és tumoros szigetsejtek tipizálásában haladást jelenthet az immunológiai módszerek elektronmikroszkópos szinten történő alkalmazása /10/.

Érdekesesek a pancreas endocrin tumoral által okozott klinikai tünetek. Az inzulinomák hypoglykémias roszullétekhez, a glukagonomák dermatitis-szel járó, mérsékelt diabeteshez, a gastrinomák pepticus fekélyekhez, Zollinger-Ellison-szindrómához vezetnek. A pancreas kole-
ra, vagy WDHA-szindróma /"Watery Diarrhoea Hypokalaemia

Achlorhydria"/ kiváltásában több produktum, így a vaso-activ intestinalis peptid /VIP/, a gastrin, a secretin és a glukagon vehet részt egyidejűleg /3,7,23,32/. Végeredményben tisztázatlan, hogy milyen normális sejtféleségből indul ki ez a /Verner-Morrison/ WDHA szindrómát okozó pancreas-tumor. Ezzel kapcsolatban érdekes, hogy a normális béltractusban sok VIP-termelő sejt van, VIP-omát viszont itt még nem irtak le.

Az APUD-rendszerbe soroljuk ma az un. chromaffin és nem chromaffin-szisztémát, melyekhez a mellékvesevelő és a paraganglionok tartoznak. A mellékvesevelőben és jellegzetes tumorában a phaeocromocytomában adrenalin és noradrenalin-termelő sejteket találunk, melyek elektronmikroszkóppal szemcsék alapján elkülöníthetők. A noradrenalin szemcsék kerekdedek, vagy megnyultak, közepesen elektronsűrűek, finoman partikulált állománnyal, a széli részeken igen keskeny, világos udvarral. A noradrenalin-tartalma szemcsékre az jellemző, hogy nagyobb vacuolumban kis, elektrondens granulum ül, tehát feltűnően széles, világos udvar veszi körül ezt a granulomot. /A "dens core" granulumok egy variánsának tekinthetők./ Az adrenalin-termelő tumorsejtek szemcséi a normálnál jóval nagyobbak lehetnek.

A foetalis életben a chromaffin-rendszer extraadrenalis részei fontosabbak, fejlettebbek mint később. Három éves korban érik el ezek a részek fejlődésük csúcát, ezután fokozatosan visszafejlődnek. Jelentős tömegben vannak paraaorticusan, a plexus coeliacus, a plexus mesentericus superior területében. Az arteria mesenterica inferior szomszédságában a Zuckerkandl-féle szerv fejlődik ki belőlük. Nevüket a ganglionokhoz való appositíójuk révén kapták. Jelentőségük az, hogy catecholamin termelésük révén az értónus fenntartásában vesznek részt, a

mellékvese és az autonóm idegrendszer teljes kifejlődéséig.

Az aorta-tesztel, a glomusz-aorticummal, juguláréval kapcsolatban is vannak paraganglionok, melyek nem vagy csekély mértékben chromaffinok. Ezek parasympathicus jellegűek. A sympathicus és parasympathicus paraganglionokból egyaránt kiindulnak tumorok, melyek morfológiai, biológiai és klinikai sajátosságait a phaeocromocytomákkal együtt a VII. táblázatban foglaltuk össze.

A phaeocromocytomák, sympathicus és parasympathicus paragangliomák jeleitől való megkülönböztetése

		Phaeochromocytomák	Sympathicus paragangliomák	Parasymp. paragangliomák /chemodectomák/
Morphológia	Sejtfélek	±	±	++
	Papillomasejtek	++	++	+
	Tubulosejtek	-	-	+
	Stromalis érszerkezet	++	+	-
	Glomus-erős érszerkezet	-	+	++
	Fleisner-granulomok /NM/	+++	++	+
	Uniform granulomok /NM/	+	++	+++
Histokémia	Kromaffinitás	+++	++	±
	VIP	+++	+++	+
Amin-tartalom	Adrenalin	+++	+	-
	Noradrenalin	+++	++	+
	Dopamin	+	+	+
	5-hidroxi-triptamin	±	-	+
Klinikai társulások	Nagy vérnyomás	+++	++	±
	Neurofibromatosis	+	+	-
	MGE-II.	+	+	-
	Ektopias ACTH-termelés	+	±	-

Jelektáblázat: - = nem fordul elő, vagy negatív

++ = rendszerint előfordul, vagy gyakran pozitív

+++ = rendszerint előfordul, vagy erősen pozitív

++++ = gyakran előfordul, vagy erősen pozitív

+++++ = Csaknem mindig pozitív, vagy igen erősen pozitív

VII. táblázat

A fenti tumorokhoz hasonló localisatióban fordul elő a neuroblastoma, mely igen malignus, egyes esetekben azonban ganglionneuromává, ganglionneurofibromává érik. Neuroszekretoros természetére utal, hogy a tumorsejtekben dens core granulomok fordulhatnak elő, továbbá hypertensióval, hasmenéssel társulhat. Ha metastasisai is vannak, a vizeletben mindig fokozott 4-hidroxi-3-metoxi-mandulasav /HMA/ ürítés lép fel.

A corpus pineale tumorainak sejtjei részben emlékeztetnek a tobozmirigy érett sejtjeire, részben ezeknél differenciálatlanabb sejtekből épülnek fel. Az előbbieket pinealocytomáknak, az utóbbiakat pinealoblastomáknak nevezzük. A pinealocytomák között előfordul néhány tumor, amely biogen amint tartalmaz, erei sinusoidális szerkezetűek. Ezeket az apudomáknak megfelelő daganatokat az irodalom ma még a corpus pineale chemodectomái néven említi /21/.

A pajzsmirigy medullaris carcinomája meglehetősen változatos szöveti szerkezetű lehet. Ritkán folliculusokat képez, solid sejt-fészkekből, kötegekből álló alakjai a carcinoid tumorokra, paragangliomákra, szigetsejtes tumorokra és differenciálatlan carcinomákra emlékeztetnek. A tumorsejtek funkcionális és strukturális sajátosságai megfelelnek a calcitonin-termelő parafollicularis, vagy C-sejteknek /27,30/. Gyakran amyloid depositumok figyelhetők meg a tumorban. Van genetikusan determinált formája is a sporadikus mellett, mely gyakran társul phaeocromocytomákkal /MEN II, MEN III/.

A hypophysis adenomákat ma még általában hisztológiai festések alapján /haemalaun-eosin, trichrom, PAS-Orange-G/ megkülönböztethető sejtfeleségek szerint osztályozzuk. Ezek a sejtfeleségek a normális hypophysisben is előfordulnak, ezek alapján beszélünk acidophil,

chromophob, basophil /mucoid/ és oncocyta adenomáról. Az említett festésekkel feltűntethető sejtféleségek nem egészen pontosan felelnek meg egymásnak számszerint. További differenciáltabb képet kapunk, ha az adenohypophysis fehérje- és glykoproteid-természetű hormonjait immunhisztologiailag localisáljuk. Hasznos kiegészítést nyújt az elektronmikroszkópos vizsgálat is. A hypophysis adenomákban előforduló sejtféleségeket és a tumorok klinikai következményeit a VIII. táblázatban viszonylag leegyszerűsítve foglaltuk össze /31/.

A hypophysis-adenomák struktúrája és klinikai következményei

H.S.	PAS-Orange G	Immunhisztokémia és elektronmikroszkópia	Klinikai következmények
Acidophil	Acidophil	Somatotroph sejtek	Akromegalia /gigantismus/
		Laktotroph sejtek	Galactorrhoea
Chromophob	Chromophob	Aggranularis kis sejtek	Nincs ismert következmény
	Mucoid	ACTH-MSH sejtek Thyrotroph sejtek Gonadotroph sejtek /FSH, LH/	Cushing-syndroma, melanoérmia Thyreotoxicosis ?
Basophil			
Oncocyta	Oncocyta	Oncocyta	Nincs ismert következmény

VIII. táblázat

Ehhez kiegészítésként érdemes megjegyezni, hogy a hormonálisan inaktiv, vagy activ tumorok egyaránt hypopituitarismushoz és expressiv termeléshez vezethetnek a hypophysis-nyél compressiója révén. Csak a peptid-/fehérje-/ hormonokat termelő /acidophil/ adenomákat soroljuk az apudomák közé.

A pigmentsejtes naevusok, melanomák biológiai, morfológiai, functionális sajátosságai, melyek alapján apudomáknak tekintjük őket, jól ismertek.

AZ ENDOCRIN-/APUD/-AMYLOID

Az APUD-sejteknek és az apudomáknak érdekes saját-sága, hogy területükben esetenként amyloid-természetű anyag despsitioja észlelhető. Sokáig nem ismerték el, hogy ez a primaer és secundaer amyloidtól különböző amyloid-féleség, melyet ma APUD-amyloidnak, vagy helyesebben endocrin eredetű amyloidnak nevezünk. Igen gyakran, szinte szabályszerűen fordul elő, a pajzsmirigy medulla-ris carcinomájában, meglehetősen gyakran insulinomák-ban, gastrinomákban, ritkábban corticotropinomákban, li-potropinomákban, somatotropinomákban, egészen ritkán phaeochromocytomákban, vipomákban, prolactinomákban, glukagonomákban és carotis-test-tumorokban /29/. Megtalálható ezen kívül normális és hyperplasiás mellék-pajzsmirigyekben is /2,13,14/.

Az endocrin amyloid hisztokémiaailag különbözik a primaer és secundaer amyloidtól. Az utóbbiak magas tiro-zin és triptophan-tartalmukkal tűnnek ki, melyek az en-docrin amyloidból hiányoznak. Pearse /17/ részletes ana-lizis során hasonlította össze az endocrin és secundaer amyloid hisztokémiai tulajdonságait /IX.táblázat/.

As APUD-amyloid és a secundaer /immun-/amyloid hisztokémiai megkülönböztetése /Pearse és társai 1978./

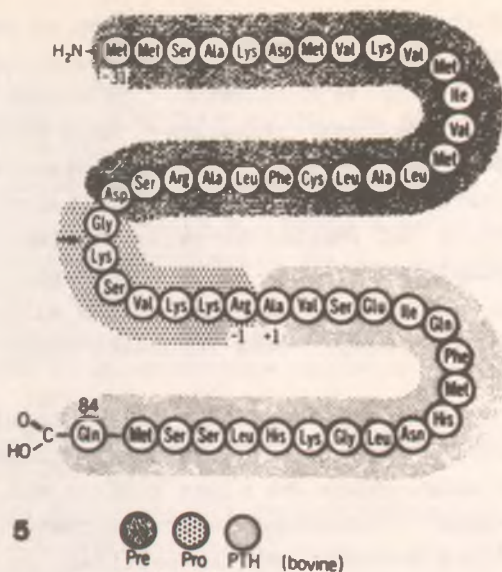
Reakció	Immunamyloid	Apudamyloid
Kongóvíztes-dichroizmus	+	+
Metil-ibolya /metachromasia/	+	+
Autofluorescentia	+ /E _{max} : 480nm/	-
Triptofán /DMAB/	+++	-
Tirosin /DC/	+++	-
Oldallánc - COOH	++	+++
Metachromasia - toluidínkék /pH 5/	gyengén +	gyengén +
Diszulfid	+	gyengén +, vagy -
Aldidkék /pH 2,5/	+	++
PAS-reakció	+	+

IX. táblázat

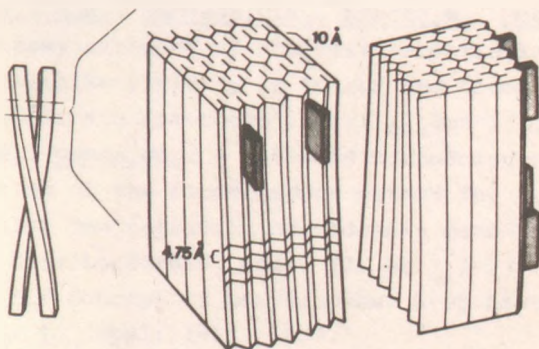
Az említettteken kívül az APUD-amyloidokra jellemzőnek találta, hogy savanyu csoportokat, elsősorban oldallánc-karboxil-csoportokat fokozott mennyiségben tartalmaz, de nem mutat autofluorescentiát. /A secundaer amyloid autofluorescentiájáért a triptophan oxidációs terméke, a N-formyl-kinurenin felelős./ Pearse úgy vélte, hogy az endocrin amyloid a prohormon molekula nem hormon része, vagy a hormonnal együtt termelődő, valamilyen polypeptid. Sletten /24/ részletesen analizálta a pajzsmirigy medullaris carcinoma amyloidját, amely immunkémiaiilag sem a primaer, sem a secundaer amyloid jellemző fehérjé-láncait nem tartalmazta. Pearse felhívta a figyelmet arra, hogy az amyloid-képzéssel társuló apudomák hormonjainak /insulinnak, glukagonnak, gastrinnak, parathyrinnek, lipotropinnak/ az aminosav-láncaiban bizonyos közös tulajdonságok vehetők észre. Mindegyikben van egy, különböző hosszúságú N-terminalis lánc, melyet egy peptidáz enzim két, szomszédos, bázikus aminosav /pl.glicin és aszparaginsav/ között hasít le. Így keletkezik a C-terminalis végen az activ hormon, továbbá a prae- és prohormon fragmentumok /2.ábra/.

Ezeknek a fehérje-fragmentumoknak a primaer struktúrája béta-lemez struktúra. Ismert viszont, hogy az amyloidok béta-lemez struktúrájú fibrillumokból állnak /3.ábra/.

/11/.



2. ábra: a parathormon molekula, továbbá prae- és prohormonja aminosavláncának részletei /Pearse 1980/.



3. ábra: spirális amyloid-fibrillumok és vázlatos béta-lemez konfigurációjuk, a hozzájuk kötődött kongóvörös festék-molekulákkal /Glennner 1980/.

Ez tápot adhat olyan feltevéseknek, hogy az endocrin amyloid-képzés lényeges követelménye potenciálisan béta-lemez struktúrájú fragmentumok jelenléte egy adott prae-, vagy prohormonban. Ismeretes, hogy különböző aminosavak béta-lemez struktúrákat képző potenciája eltérő, ilyen szempontból az aminosavak között hierarchia /sorrend/ állítható fel /metionin, valin, isoleucin, cystin, tyrosin, phenylalanin stb/. Az amyloid depositioval összefüggésbe hozható prae- prohormonokban előfordulnak olyan aminosavak, melyek béta-lemezeket képző potenciája erős /6/.

Az agy senilis plaquejaiban is előfordul amyloid, mely az endocrin amyloidhoz hasonló tulajdonságokat mutat /20/. A neuronokban sok olyan fehérje van, melyekből béta-lemez-képző fragmentumok származtathatók. Lehet, hogy ezek éppen neurotransmitter peptidek. Az APUD-sejtek és apudomák ezen amyloid-természetű termékeinek izolálása és biokémiai analizise a rendszerrel kapcsolatos, számos, nyitott kérdésre adhat választ.

1. Amherdt, M., Orci, L., Track, N.S., Lambert, A.E., Kanazawa, Y., Stauffacher, W.: An ultrastructural study of the islet cell tumour of the golden hamster. *Horm. Metab. Res.* 3, 252-261, 1971.
2. Anderson, T.J., Ewen, W.B.: Amyloid in normal and pathological parathyroid glands. *J. clin. Path.* 27, 656-663, 1974.
3. Barbezat, G.O., Grossman, M.I.: Cholera-like diarrhoea induced by glucagon plus gastrin. *Lancet* 1, 1025-1026, 1971.
4. Bolande, R.P.: The neurocristopathies. *Human Path.* 5, 409-430, 1974.
5. Bordi, C., Bussolati, G.: Immunfluorescence, histochemical and ultrastructural studies for the detection of multiple endocrine polypeptide tumours of the pancreas. *Virchows Arch. B. Zellpath.* 17, 13-20, 1974.
6. Chou, P.Y., Fasman, P.D.: Prediction of protein conformation. *Biochemistry /Wash./* 13, 222-245, 1974.
7. Cleator, I.G.M., Thomson, C.G., Sircus, W., Coombes, M.: Bio-assay evidence of abnormal secretin-like and gastrin-like activity in tumour and blood in cases of "choleraic diarrhoea". *Gut*, 11, 206-211, 1970.
8. Falck, B., Owman, Ch.: A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic mono-amines. *Acta Univ. Lundensis, Sect. II. No 7*, 1-23, 1965.
9. Fujita, T.: Concept of paraneurons. *Arch. histol. japon.* 40 Suppl. 1-12, 1977.

10. Chadially, F.N.: In: Diagnostic electron microscopy of tumours. Butterworths, London, Boston, 1980, pp. 88-102. Is it an APUDoma? What type of APUDoma is it?
11. Glenner, G.G.: The bases of the staining of amyloid fibers: their physicochemical nature and the mechanism of their dye-substrate interaction. Progr. Histochem. Cytochem. 13, 1-37, 1981.
12. Grimelius, L.: The argyrophil reaction in islet cells of human adult pancreas studied with a new silver nitrate procedure. Acta Soc. Med. Upsal. 73, 271-294, 1968.
13. Leedham, P.W., Pollock, D.J.: Intrafollicular amyloid in primary hyperparathyreoidism. J. clin. Path. 23, 811-817, 1970.
14. Lieberman, A., DeLellis, R.A.: Intrafollicular amyloid in normal parathyroid glands. Arch. Pathol. 95, 422-423, 1973.
15. Pearse, A.G.E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones /the APUD series/ and their relevance to thyroid and ultimobranhial C cells and calcitonin. Proc. Roy. Soc. Biol. 170, 71-80, 1968.
16. Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J. Histochem. Cytochem. 17, 303-313, 1969.
17. Pearse, A.G.E., Ewen, S.W.B., Polak, J.M.: The genesis of apudamyloid in endocrine polypeptide tumours: histochemical distinction from immunamyloid. Virchows Arch. B. Zellpath. 10, 93-107, 1972.

18. Pearse, A.G.E.: APUD: Concept, tumours, molecular markers and amyloid. *Mikroskopie /Wien/* 36, 257-269, 1980.
19. Pearse, A.G.E.: Islet cell precursors are neurones. *Nature* 295, 96-97, 1982.
20. Powers, J.M., Spicer, S.S.: Histochemical similarity of senile plaque amyloid to apudamyloid. *Virchows Arch.A.Path.Anat.Histol.* 376, 105-115, 1977.
21. Rubinstein, L.J.: Tumors of the central nervous system. In: *Atlas of tumor pathology. Second Series, Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington*, 1972. pp. 277-281.
22. Schmechel, D., Marangos, P.J., Brightman, M.: Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276, 834-836, 1978.
23. Sircus, W.: Peptide secreting tumours with special reference to the pancreas. *Gut* 10, 506-517, 1969.
24. Sletten, K., Westermarck, K.P., Natvig, J.B.: Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *J.exp.Med.* 143, 993-998, 1976.
25. Solcia, E., Vassallo, G., Capella, C.: Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. *Stain Technol.* 43, 357-363, 1968.
26. Szijj, I., Csapó, Zs., László, F.A., Kovács, K.: Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer* 24, 167-173, 1969.
27. Ulbricht, T.M., Kraus, F.T., O'Neal, L.W.: C-cell hyperplasia developing in residual thyroid following resection for sporadic medullary carcinoma. *Cancer* 48, 2076-2079, 1981.

28. Weichert, R.F.III.: The ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands: a unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secreting of peptide hormones by non-endocrine tumors. Am.J.Med. 49, 232-244, 1970.
29. Westermarck, P., Grimelius, L., Polak, J.M., Larsson, L.I., VanNoorden, S., Wilander, E., Pearse, A.G.E.: Amyloid in polypeptide hormone-producing tumors. Lab.Invest. 37, 212-215, 1977.
30. White, I.I., Vimadala, S.D., Catz, B., Van de Velde, R., La Ganga, T.: Occult medullary carcinoma of thyroid. Cancer 47, 1364-1368, 1981.
31. Williams, E.D.: Histological typing of endocrine tumours. International histological classification of tumours N^o 23 World Health Organisation, Geneva, 1980. pp. 13-56.
32. Zollinger, R.M., Tompkins, R.K., Amerson, J.R., Endahl, G.L., Kraft, A.R., Moore, F.T.: Identification of the diarrheogenic hormone associated with non-beta islet cells tumors of the pancreas. Ann.Surg. 168, 502-509, 1968.

AZ APUDOMÁK BELGYÓGYÁSZATI VONATKOZÁSAI

Dr. Szabó Tibor

Az 1950-es, 60-as években egyre több olyan klinikai közlemény jelent meg, amelyekben megfigyelték és igazolták, hogy különböző tumorok jól ismert hormonokat is képezhetnek, sőt "endokrin működésük" a legfőbb klinikai problémát okozhatják /pl. pajzsm.med. cc. + Cushing kór: paraneoplaziás endokrin szindróma/.

Más esetekben a jól ismert endokrin szerv sejtjei nemcsak a megszokott hormon/oka/t termelik, hanem más hormont is /pl. a pancreas glukagont = paraendokrin ek-tópiás szindróma/.

Olyan állapotokat is megfigyeltek, amelyekben egyszerre több, ismereteink szerint funkcionálisan nem összefüggő endokrin szerv adenomás vagy éppen neoplazmás elváltozása és fokozott hormontermelése okozta a megbetegedést /multiplex endokrin adenopathia vagy neoplázia, MEA ill. MEN/.

Mindezek nagyon megzavarták a már kialakult, de még mindig hézagos ismereteinket a neuroendokrin rendszer működéséről, hierarchiájáról, szabályozottságáról.

A továbblépést az adta meg, hogy a különböző területeken, elsősorban a celluláris ultrastruktúra morfológiai és funkcionális vizsgálataiban az egészen alacsony koncentrációjú /nM sőt pM/ peptidek mennyiségi meghatározásában, a protein szintézis molekuláris biológiá-

jában, az embryogenezis vizsgálatában elért eredmények, felfedezések jelentősen új összefüggések felismerését tették lehetővé.

Elsősorban Pearse nevéhez fűződik annak a koncepciónak a kialakítása /7-9/, amely szerint a központi idegrendszerben és egyes szervekben is olyan közös, neuroektodermális eredetű sejtek vannak, amelyek ultrastrukturális felépítése, anyagcseréje nagyban hasonlítanak egymáshoz: neurotransmittereket vagy módosult transzmitterként ható polipeptid hormonokat termelnek.

Közös tulajdonságként írta le, hogy ezeknek a sejteknek

1/ magas fluorogén Amin /katekolamin, serotonin/ tartalmuk van és/vagy

2/ ezek prekurzorjainak /DOPA, 5-HTP/ felvétele fokozott /amin Precursor Uptake/,

3/ kifejezett az aminosav Decarboxilációs készségük. Ezekén kívül a sejtek sok

4/ alfa-glicerofoszfát dehidrogenázt,

5/ nem specifikus eszterázt és/vagy cholinesterázt

6/ carboxil csoportot tartalmazó mellékláncokat,

7/ jellegzetes endokrin granulumokat tartalmaznak.

A felsorolt tulajdonságok alapján nevezte el ezeket a sejteket APUD-sejteknek és évek során egyre bővült ezeknek a sejteknek a száma. /Ettől az APUD rendszertől meg kell különböztetnünk a főtoplacentáris egység terhesség idején fiziológiásan működő, de kóros körülmények között pl. tumorokban továbbra is fennmaradó, vagy újra jelentkező hormon-glükoprotein és főtális peptid képzését: pl. humán choriogonin, humán placentáris laktogén, carcinoembryonális antigén, alfa-főtoprotein./

I. Eutopiás, orthoendokrin hormonképzés

Az APUD sejtek fiziológiás, természetes helyeiken fordulnak elő, sejtproliferációjuk során hormontultermelés és ennek klinikai következményei lépnek fel.

1. táblázat. Eutopiás hormonképzés

Az APUD rendszer sejtjei	hormon	tumor APUDOMA	kórkép
<u>Hipofízis</u>	ACTH, MSH	hp. tumor	Cushing kór
<u>Pajzsmirigy</u>			
C sejt	calcitonin	pm. medull. cc.	hypercalcaemia
<u>Mellékpajzsm.</u>			
fősejt	parathormon	adenoma	hyperparathyreoidizmus
<u>Mellékvese</u>			
velősejt	catekolamin	pheochromocytoma	hypertensio
<u>Pancreas</u>			
A sejt	glukagon		
B sejt	inzulin	inzulinoma	hyperinzulinizmus
D sejt	somatostatin		
D ₁ sejt	VIP	vipoma	Verner-Morrison /WDHA, 1955/ szindr.
<u>Gyomor</u>			
G sejt	gastrin		
A sejt	glukagon		
D sejt	somatostatin		
<u>Nyombél</u>			
I sejt	CCK-PZ		
<u>Vékonybél</u>			
EG sejt	enteroglukagon		
S sejt	secretin		
I sejt	CCK-PZ		
K sejt	GIP		
D ₁ sejt	VIP	vipoma	Verner-Morrison sz.
EC ₂ sejt	motilin		
<u>Gastrointest. traktus</u>			
EC sejt	serotonin	carcinoid	carcinoid szindr.
EC ₁ sejt	substance-P		

/Rövidítések: VIP: vasoaktiv intestinalis polipeptid,
CCK-PZ: cholecystokinin-pancreozymin, GIP: gastrikus
inhibitor polipeptid/

Az 1. táblázat első oszlopa tartalmazza azokat a szerveket, ill. sejtfeleségeket, amelyek belgyógyászati szempontból jelentősek és amelyeket jelenleg az APUD sejtszisztéma reprezentánsainak tekinthetünk. A második oszlopból kiderül az is, hogy ezek a sejtek, a katekolaminokon és serotoninon kívül, polipeptid hormonokat termelnek. Többnyire jól ismert hormonokról van szó, egyesek egyértelmű fiziológiai hatásáról, szerepéről, egyáltalán szükségességéről /pl. substance-P, enteroglucagon/ még hiányosak, ill. megoszloak az ismereteink.

A különböző hormonokat képző APUD sejtek benignus vagy malignus burjánzását nevezzük apudómáknak /1.3. oszlop/.

Az állapot természetesen hormon túlprodukcióval jár és különböző belgyógyászati endokrin megbetegedéseket okoz. A Cushing-kór, a primer hyperparathyreoidizmus, a pheochromocytoma hypertensioja, az inzulinóma hyperinzulinizmusa és a carcinoid okozta carcinoid szindróma jól ismert körképek.

Talán kevésbé ismert, hogy a pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjeiből kiinduló medulláris carcinomájában a kifejezett calcitonin termelés és következményes hypercalcaemia jelenti a primer megbetegedésen kívül a szervezet számára a legnagyobb veszélyt.

A vipómában fellépő Verner-Morrison szindrómát 1955-ben írták le, az extrém mértékű vazoaktív intestinális polipeptid /VIP/ termelés okozza. Jellemző tünetek a koleraszerű diarrhoea és ennek következményei /hypovolaemia, hypokalemia, neuropathia, stb./. A betegséget tünetei alapján WDHA szindrómának /Watery Diarrhoea, Hypokalaemia, Achlorhydria/ is nevezik.

II. Ektópiás apudómák

Két fajtáját különböztetjük meg:

a/ az APUD rendszer egyes sejtjeiben a megszokottól eltérő hormontermelés is észlelhető /paraendokrinia, paraendokrin szindróma, PES-1/;

b/ egyébként hormont nem termelő tumorokban excesszív hormonképzést észlelünk /paraneopláziás endokrin szindróma, PES-2/.

A paraendokrinia tehát azt jelenti, hogy egy bizonyos endokrin szerv meghatározott sejtje nem, vagy nemcsak a megszokott hormont, hanem ettől eltérő hormon/oka/t is termelhet. Ez a jelenség és terminus technikus nem tévesztendő össze a Feyrter-féle parakriniával, amelyben az endokrin sejt által termelt hormon nem a keringésbe kerül, hanem keletkezési helyének környezetében fejti ki hatását.

A rendszerhez tartozó sok sejtféleség /kb.40/ többféle kombinációban termelhet paraendokrin módon hormont és ennek megfelelően a legkülönbözőbb, változatos klinikai megjelenésű endokrin megbetegedéseket okozhatják. Ezekből egyes jellegzetes és klinikailag most már tisztázott és ismert változatokat tartalmaz a 2.táblázat.

2. táblázat

Ektopiás hormontermelés, egy /?/ hormont termelő
apudomák /példák/

tumor	termelt ektopiás hormon	kórkép /irodalom/
<u>Pancreas</u>		
G-apudoma	gastrin	<u>Zollinger-Ellison</u> <u>szindróma /1955/</u>
H vagy D ₁ apudoma	VIP	<u>Verner-Morrison</u> <u>szindróma /1958/</u>
<u>Zabsejtes tüdő cc.</u>	ADH	<u>Schwartz-Bartter</u> <u>szindróma /1955/</u>
	ACTH	<u>Cushing szindróma</u>
	calcitonin	<u>hypercalcaemia</u> <u>/Silva et al., 1973/</u>
<u>Bronchus carcinoid</u>	inzulin	<u>hyperinzulinizmus</u> <u>/Shames et al., 1968/</u>
	ACTH	<u>Cushing szindr.</u> <u>/Pearse et al., 1971/</u>
<u>Pajzsmirigy medull. carcinoma</u>	ACTH	<u>Cushing szindr.</u> <u>/Szilágyi et al., 1969/</u>

Igy kiemelhető a pancreas gastrinómája /G-sejt apudóma/, amely a Zollinger-Ellison szindrómát /multiplex ulcus duodeni, a gyomor kifejezett HCl szekréciója/, vagy vipómája, amely a Verner-Morrison /WDHA szindrómát okozza. /Az utóbbi kórképről már volt szó, újabban leírták a vipóma előfordulását vesében is, Hamilton 1980. /

A hormont termelő paraneopláziás kórképek /PES-2/ közül kiemelendő a Schwartz-Bartter szindróma /hyperadiuretinaemia, fokozott nátrium kiválasztás a vesében, következményes hyponatraemiás, hypotenziós hyperhidráció/, amelyet éppen zabsejtes tüdőcarcinómában írtak le a szerzők.

A pajzsmirigy medulláris carcinómája ACTH-t is termelhet. A rosszindulatú pajzsmirigy rákhoz társuló Cushing-kórt magyar szerzők írták le /Szijj és mtsai, 1969/ és a már akkor kialakult APUD koncepció és aetiológiai hipotézis alapján űk nevezték el az APUD rendszer sejtjeinek burjánzásával és fokozott hormontermeléssel járó kórképeket apudómáknak.

Az APUD rendszer sejtjei, de a neoplasztikus szöveti burjánzások is egyszerre több hormont is termelhetnek /3.táblázat/. Egyáltalán felvethető, hogy van-e olyan állapot, amelyben csak egyféle hormon túlprodukciója folyik, vagy rendszeresen több is termelődik, de azokból klinikailag csak egy hatásos, vagy csak egyet tudunk jelenlegi diagnosztikai lehetőségeinkkel meghatározni.

3. táblázat

Ektopiás és több hormont termelő apudómák /példák/

Apudoma	termelt hormonok	Irodalom
Pancreas	ACTH+gastrin	Pearse és Polak,1974
Zabsejtes tüdő cc. /pheochromoc.+ carcinoid/	katekolamin+ serotonin	Moriss,1980.
Bronchus cc.	inzulin+ glukagon	Kuger et al.,1964
Pajzsm. medull. carcinoma	ACTH+ calcitonin	Melvin et al.,1970

Mindenesetre pl. a pancreas idézett, ACTH-t és gasztrint termelő apudómájában csak az ACTH hatása érvényesült, Cushing-szindróma alakult ki a betegben, de a radioimmunassay-vel észlelt magas gasztrin szint nem okozott Zollinger-Ellison szindrómára utaló jeleket /az assay-vel meghatározott gasztrin immunológiailag aktiv, de biológiailag inaktív? Selejt vagy un. "silent" hormonról van szó?/.

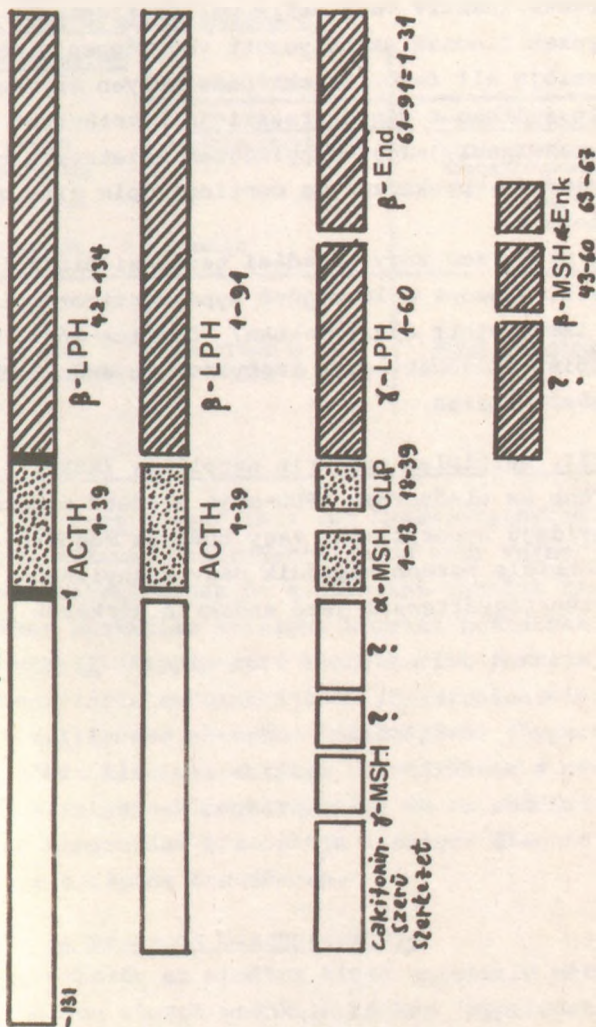
Feltűnő, hogy minden változatban /PES-1 vagy PES-2, egy vagy több hormont termelő apudóma/ igen gyakori a fokozott ACTH termelés és a következményes hypercorticismus.

Ez talán nem véletlen a legújabb molekuláris-biológiai eredmények ismeretében. Japán kutatóknak /Nakanishi és mtsai, 1980/ sikerült neuroektodermális eredetű sejtekből egy olyan mRNS-t izolálni, amellyel - reverz. transzkriptáz enzimet is használva - a megfelelő komple-

menter DNS-t /cDNA/ elő tudták állítani. Ez a DNS gén egy 265 aminosavból álló polipeptidet szintetizál, amelyet pre-proopiokortinnak neveztek el és többféle neuropeptid /hormon/, többek között az igen hatékony corticotropin /ACTH/ prekursorjának tekinthető /1.ábra/. Bomlása során képződnek az ACTH és béta-lipotropin hormonok, a további bomlás során pedig neuropeptidek /béta-endorfin, alfa-enkefalin/ és háromféle melanofor stimuláló hormon /MSH/ is.

1. ábra

PRE-PROOPIOCORTIN (265 AS)



A 265 aminosavból álló ACTH prekursor, a pre-proopiocortin szerkezete és bomlási termékei: hormonok és neuropeptidek.
 /Rövidítések: LPH: lipotropin, MSH: melanofor stimuláló hormon, CLIP: corticotropin like intermediate peptide, β-End: β-endorfin, Enk: enkefalin/

A központi idegrendszerben /hypothalamus! / elsősorban a neuropeptideknek, a hipofízisben az ACTH-nak van nagy szerepe, és elképzelhető, hogy a prekursor bomlásának mértéke inaktív vagy aktív polipeptidekre a különböző helyeken finoman szabályozott vagy éppen a gén teljes repressziója áll fenn. Az ektópiás helyen és/vagy differenciált sejtben a gén depressziója következhet be: szabályozatlanul, nagy mennyiségben keletkezik pre-proopiókortin mint prekursor és corticotropin mint vég vagy közti termék.

A prekursor vagy hasadási termékei biológiailag inaktívak, viszont a létrejövő hypercorticotropinaemia /a már ismertetett állapotokban/ Cushing-kórt, mint az ektópiás apudómák egyik leggyakoribb endokrin megbetegedését okozza.

III. Multiplex endokrin neoplázia /MEN-I és MEN-II/

Több és elsősorban APUD-sejt eredetű endokrin mirigy egyidejű hyperpláziás vagy tumoros megbetegedése miatt többféle hormon képződik nagy mennyiségben és szokatlan tünetegyüttessel járó endokrin kórképet hoznak létre.

4. táblázat

A MEN-I és MEN-II szindrómák

<u>Involválódott sejtek</u> <u>MEN-I</u>	termelt hormonok	
Gyomor G,EC sejtek	gastrin,serotonin	<u>Wermer szindróma</u> /ulcus pepticum, hypoglikemia, hyperparathyreoidiz- mus/
Nyom és vékonybél H,S,D sejtek	VIP	
Pancreas A,B,D sejtek	inzulin	
<u>MEN-II</u>		
Pajzsmirigy med. cc+pheochromocytoma	calcitonin+ katekolamin	<u>Sipple szindróma</u>

A MEN-I-et Wermer írta le: hyperparathyreoidizmus, hyperinzulinizmus, Zollinger-Ellison vagy Verner-Morrison szindrómák társulhatnak és a klinikai tünetek tarka kombinációkban szokatlan klinikai képeket hozhatnak létre.

A MEN-II /Sipple-kór/ leggyakoribb formája a pajzsmirigy medulláris carcinomájának /hypercalcaemia/ társulása a mellékvese pheochromocitómájával /hypertenzió/.

Mindkét klinikai entitás tisztázásban a megfelelő hormonok szintjeinek meghatározása és az endokrin szerv tumorának kimutatása biztosítja a helyes diagnózist és eligazít a terápiás teendőkben.

IV. Az apudómák diagnosztikája

Legtöbbször az apudóma által excesszív mértékben termelt hormon okozta endokrin kórkép /hypercorticismus, dilúciós hyponatraemia, stb./ okozza az első panaszokat, hívja fel a figyelmet a kiváltó okra.

Ebben a fázisban a legelső és diagnosztikailag igen hasznos lépés a szóbajövő hormon vérszintjének meghatározása. Sajnos a szóbajövő hormonok szintjei meghatározásának több nehézsége is van:

a/ egy részük igen alacsony koncentrációban /lo-loo pmol/l/ található meg a vérben /ACTH, glukagon, calcitonin, gastrin, aldosteron, stb./. Meghatározásuk igen költséges és jelenleg devizaigényes, ezért kivitelezésük radioimmunoassay-vel csak korlátozott mértékben és ritkán lehetséges;

b/ más hormonok /pl. VIP, vasopressin/ rutinszerű meghatározására ma sincsenek kereskedelmileg kapható un. RIA kiték.

Gyakori jelenség, hogy viszonylag magas hormonértékek mellett csökkent mértékű biológiai aktivitást észlelünk, a klinikai kép viszonylag enyhébb /termelő-dőtt hormon csak immunológiai teljes értékű?/.

A hormont termelő apudóma megtalálása adott esetben igen nehéz lehet, hiszen egészen kicsiny apudóma vagy apud-sejtes carcinoma is kifejezett endokrin működésű lehet és súlyos klinikai állapotot hozhat létre. A szokványos radiológiai lokalizációs eljárásokon kívül ma már a legújabb ikonográfiás /képmegjelenítő/ eljárások is mint pl. a sonográfia, radioizotópos gammakamerás lokalizálás vagy a kompjuteres tomográfia /CT/ is segíthetnek az apudómák megtalálásában.

Érdekes diagnosztikai, lokalizációs lehetőséget dolgoztak ki Goldenberg és mtsai /1978/. A tumor által termelt hormon vagy más vegyület elleni antitesteket radioizotóppal megjelzik és a keringésbe juttatják. Ezek az antitestek, szerencsés esetben, bedusulnak azokban a sejtekben, ahol a hormon termelődik és ez a hely egy külső sugárzásmérővel /scintigráf, gammakamera/ megkereshető.

Elsősorban az ektópiás és paraendokrin működésű apudomák korrekt diagnosztika csak akkor teljes, ha az el-távolított apudomában is igazolni lehet /hisztokémiai-lag, immunofluoreszcens módszerrel/ a hormon jelenlétét.

A teljes értékű diagnosztika tehát csak a komplex, klinikai és patológiai vizsgálatoktól várható. Egyéb esetekben csak feltételezésekre, csak nagy valószínűség-gel megállapított diagnózisokra vagyunk utalva.

A sokszor igen szokatlan és nehezen diagnosztizál-ható klinikai kép jellemzésére egy esetismertetést tar-tok a legjobbnak. /Az adatok rendelkezésre bocsátásáért ezuton is köszönetemet fejezem ki Dr.Rák Kálmán egyetemi tanárnak, a DOTE II.Belklinika igazgatójának és Dr.Misz Mária adjunktusnak./

H.Z.-né, 42 éves nőbetegnek 5 éve voltak makacs bronchitiszes panaszai. Ezért bronchoskopiás vizsgálatot is végeztek: bronchitis deformans volt a diagnózis. 1980 nyarán egyre gyengébbé vált, testszerte ödémák jelentkeztek, amelyek vizhajtó-rezisztensek voltak. RR: 160/105 Hgmm volt.

Ebben az állapotban került az MTK I.sz.Belgyógyá-szati osztályára, majd onnan - mivel a hypokalaemia, diffúz ödéma, egyre romló állapot valamilyen bonyolul-tabb endokrin kórképet sejtetett - 1980. november 5-én a DOTE II.sz.Belklinikájára: "Primer aldosteronizmus, Bartter syndroma, suprarenalis neoplazma, systémás meg-betegedés" gyanújával.

Felvételkor: kifejezetten gyenge, szinte járáské-ptelen. Dereka, gerince fáj. Gyakran köhög, köpetürítése is van.Fizikális státusában elsősorban a testszerte észlelhető ödéma, a 2 harántujjal bordaív alá érő, megna-gyobbodott máj, mérsékelt hirsutizmusa és a gerinc ér-zékenysége jelent kórosat. Tenziója: 160/80 Hgmm.

Fontosabb laboratóriumi leletei: Se Na: 148-152 mmol/l között, Se K: 2,1-2,5 mmol/l között, 3 felett sohasem észlelhető. Alk.foszf.: 350 U/l fölött, gamma-GT: 71 U/l, vércukor: 8,4.17 mmol/l között, a vizelet lugos vegyhatású. Plazma renin aktivitás: 0,39 ng/ml/óra /a norm.érték kb. harmada/, szérum cortisol: 2511 nmol/l /kifejezetten magas/. Nagyfoku osteoporosis a csontokban, mellkas rtg. neg. Az RR érték később 170/110-190/120 Hgmm értékeket is elért.

A beteg állapota a megfelelő kezelés ellenére is egyre romlott, terminálisan mko. pneumónia lépett fel és keringési elégtelenség tünetei között a beteg 1981. január 15-én exitált.

Az epikrizis diagnózisa: "Aldosteronoma? Sec. hyperaldosteronizmus. Tumorhoz társuló paraneopláziás syndroma. /Tu.suprarenalis, bronchus cc./ Cushing-syndroma? Cirrhosis hepatis. Bronchitis chronica /bronchiektasia/. Pneumonia l.u."

A boncolás során /többek között/ csökevényesen fejlett bal alsó tüdőlebeny egyik bronchusának falában kb. 15 mm átmérőjű szürkéssárga egynemű tömeget - carcinoid típusú bronchus adenoma talaján kifejlődött carcinomát, a májban multiplex, 2-10 cm átmérőjű metastasisokat, lipid szegény mellékvesét találtak.

Az eset jellemzően mutatja a jelenlegi helyzetet, a diagnosztikai nehézségeket.

1. A klinikus a hiányosnak vehető laboratóriumi adatok birtokában /még a Se ACTH és aldosteron vizsgálat feltétlenül szükséges lett volna/ helyesen vetette fel hogy a Conn /hyperaldosteronizmus/ és Cushing /hypercorticizmus/ szindróma egyaránt és egyidejűleg okozhatta a kórképet. A Bartter-szindróma kizárható volt.

2. Csak felveti, de bizonyítani nem tudja a hyper-funkciós endokrin állapot paraneopláziás eredetét.

3. A patológus megtalálja ugyan a kis bronchus carcinomát és a nagy metasztázisokat a májban, de ő az endokrin állapotra következtetni nem tud. Elmarad a tumoros szövet megfelelő vizsgálata arra vonatkozóan, hogy milyen hormont termelt a tumor. /termelt-e egyáltalán?/.

Összefoglalóan: az APUD-sejtrendszer koncepciója alapján

a/ érthetővé vált, hogy a hormont termelő specifikus sejt nem a megszokott helyén és mennyiségben termelheti a rá jellemző hormont /orthoendokrinia, ektópia/;

b/ egyes hormonok nemcsak a megszokott helyükön képződhetnek, hanem a legkülönbözőbb szervekben és más endokrin szervekben is /paraendokrinia, ektópia/;

c/ hormon termelődhet nemcsak magasan differenciált endokrin sejtekben, hanem a differenciáltság alacsonyabb fokán lévő, de neuroektodermális eredetűnek vehető malignus sejtekben is; /paraneopláziás endokrinia/;

d/ közös hormonprekursorokat hasonló biokémiai felépítettségű dedifferenciálódott és feltehetően de-represszáldott gént tartalmazó sejtek is termelhetnek.

Ezek az aetiológiai vonatkozású felismerések segítenek eligazodni a meglehetősen színes és sokszor nagyon nehezen megfogható, legtöbbször nehezen is diagnosztizálható klinikai endokrin körképekben. Másrészt szemléletünket is alapvetően befolyásolja az APUD koncepció, és beépítése korszerű endokrinológiai ismereteinkbe szükséges.

Az apudómák okozta betegségek ma még ritkán diagnosztizálhatók korrektül, egyértelműen, gyógyításuk is sok gondot okoz, a letális kimenetel, különösen a neo-

plazma okozta esetekben, legtöbbször nem is akadályozható meg. De felismerésük a holnap rutin klinikai diagnosztikai munkája lehet és akkor sikeresen birkózhatunk meg a gyógyítás problémáival is.

IRODALOM

1. Goldenberg, D.M., DeLand, F., Kim, E.: Use of radio-labelled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning.
N.Engl.J.Med. 298, 1384-1386, 1978.
2. Hamilton, I.: A renal vipoma
Brit.Med.J. 281, 1323-1324, 1980.
3. Kuger, R.H., Lochner Jan de, V., Eisenstrandt, A.M.:
Identification of insulin and glukagon in a bronchogenic metastasis.
J.clin.Endocrinol. 24, 823-831, 1964.
4. Melvin, K.E.W., Tashjian, A.H., Cassidy, C.E., Givens, J.R.: Cushing's syndrome caused by ACTH and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid.
Metabolism 19, 831-838, 1970.
5. Moriss, J.A.: Oat cell carcinoma, pheochromocytoma and carcinoid tumors- a multiplex APUD cell neoplasia. A case report.
J.Pathol. 131, 107-115, 1980.
6. Nakanishi, S., Teranishi, Y., Noda, M., Notake, M.,
Watanabe, Y., Kahidani, H., Jingami, H., Numa, S.:
The protein-coding sequence of the bovine ACTH-béta-LPH precursor gene is split near the signal peptide region,
Nature /London/ 287, 752-755, 1980.
7. Pearse, A.G.E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells
Vet.Rec. 79, 587-590, 1966.

8. Pearse, A.G.E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones /the APUD series/ and their relevance to thyroid and ultimobronchial C cells and calcitonin,
Proc.Roy.Soc. B 170, 71-80, 1968.
9. Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.
J.Histochem., Cytochem. 17, 303-313, 1969.
10. Pearse, A.G.E., Polak, J.M.: Neural crest origin of the endocrine polypeptide /APUD/ cells of the gastrointestinal tract and pancreas.
Gut 12, 783-788, 1971.
11. Pearse, A.G.E., Polak, J.M.: Endocrine tumors of the neural crest origin: neurolophomas, apudomas and the apud concept..
Med.Biol. 52, 3-18, 1974.
12. Shames, J.M., Dhurander, N.R., Blackard, W.D.:
Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases.
Am.J.Med. 44, 632-637, 1968.
13. Silva, O.L., Becker K.L., Primack, A., Doppman, J.,
Snider, R.H.: Ectopic production of calcitonin.
Lancet 2, 317, 1973.
14. Szijj, T., Csapó, Z., László, F.A., Kovács, K.:
Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism.
Cancer 24, 167-173, 1969.
15. Verner, J.V., Morrison, A.B.: Islet-cell tumor and syndrome of watery diarrhoea and hypokalaemia.
Am.J.Med. 25, 374-380, 1958.
16. Zollinger, R.M., Ellison, E.H.: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of pancreas. Ann.Surg. 142, 709-728, 1955.

AZ APUD-RENDSZER DAGANATAINAK SEBÉSZI KEZELÉSE

Dr.Csáky Gergely, Dr.Juhász Ferenc, Dr.Sápy Péter és
Dr.Balázs György

Az APUD-rendszer daganatainak eredményes sebészi kezeléséhez szükség volt többek között a preoperatív angiographiás lokalizációs diagnosztika, az immunhisztokémia és a hormon RIA módszereknek a kifejlesztésére. Ezek mellett fontos volt a multiplex endokrin neopláziák /MEN/ felismerése, a szűrővizsgálatokkal családkutatások végzése, valamint a preoperatív előkészítés, az intra- és postoperatív kezelés és gondozás elveinek és gyakorlatának a kidolgozása. Mivel ritka betegségekről van szó, ezért a törvényszerűségek megállapításához sok intézet anyagát kellett összesíteni. Csak így lehetett megbízható adatokat szerezni a tumorok malignitásáról, a túlélésről, valamint a műtéti kezelés radikalitásának a mértékéről.

Sebészeti szempontból ma még számos megválaszolatlan elvi kérdés van az apudomák kezelésében. Például nincs egységes álláspont az APUD-sejtből kiinduló hyperplasiának és tumornak a definícióját, ill. terápiájának a szükséges időpontját illetően. De nem egységesek a vélemények a tekintetben sem, hogy mikor ektópiás egy hormonálisan aktív tumor, ill. mikor beszélünk egy malignus primér apudoma hormonálisan aktív metastasisáról.

Ezek pedig meghatározzák a műtéti taktikát és a prognózist. Mivel az egyes szervek malignus apudomáinak agresszivitása és kórlefolyása különböző, és a kiegészítő /cytostatikus, ill. irradiációs/ kezelések relative hatástalanok, ezért a várható eredményekről csak hozzávetőleg nyilatkozhatunk.

Feltételezhetően a közeljövőben a különböző szervek apudomáiban egyre többféle hormont mutatnak ki, és egyre többféle apudoma kombinációt ismernek fel. A betegek kivizsgálásakor és a kezelésekor azonban már jelenleg is ajánlott néhány elv figyelembe vétele. Például: mivel egy adott szerv apudomája esetén nem lehet megmondani, hogy az familiáris jellegű-e, ezért az adott betegen és hozzátartozóin, az eddig megismert apudoma kombinációknak megfelelően, a szóba jövő szervek hormonanalýsét el kell végezni. Azoknak a betegeknek az utógondozásakor, akiknek MEN szindrómájuk van, a kérdéses szervek tumorainak és recidíváinak korai felismerése a provokált hormonteszt-ekkel már ma megoldható, és az idejében végzett műtéttel a prognózis javítható.

Egy beteg több szervének hormonanalýsise és radiológiai vizsgálata jelentős anyagi ráfordítást jelent, és ha ehhez hozzávesszük, hogy a családkutatás ennek az összegnek a hatványait teszi ki, akkor kételkedhetnénk az ezen betegségcsoportra szánt pénzösszeg jogosságában. Azonban tisztában kell lenni azzal, hogy csak megfelelő elméleti felkészültséggel és fejlettebb laboratóriumi háttérrel ismerhetők fel az apudomák, és az idejében végzett műtéttel csökkenthető a mortalitás.

A következőkben a különböző szervek apudomáinak sebészeti vonatkozásait tárgyaljuk, de nem térünk ki a hypophysis, a bronchus, a bőr és a genitáliák APUD-sejtjeinek a daganataira.

Carcinoid a gastrointestinális traktusban

Soga /24/ véleménye szerint ezek a tumorer hormonálisan aktív vagy potenciálisan aktív, ill. malignus vagy potenciálisan malignusak lehetnek. A hormonálisan aktív daganatok korábban, az inaktív csak egy bizonyos nagyság elérése után ismerhetők fel. Langhans és mtsainak /13/ /I.táblázat/ összeállítása szerint carcinoid az appendixen és a jejunum-ileumon kívül leggyakrabban a rectumban, valamint a gyomorban helyezkedhet el, utóbbiakban soliter és multiplex polypok formájában, amelyek már preoperative felismerhetők próbaexcisióval. Felfedezésük egyébként csak az általános tumortünetek /vérzés, stenosis, necrosis, invaginatio/ és az esetleges hormonális aktivitásuk révén remélhető. Hormonális okokra visszavezethető tünetek /flush, hasmenés, asztmás roham, pellagra-szerű bőrelváltozások, endocardialis fibrosis/ fellépésekor gondolhatunk carcinoidra, és ilyenkor 5 HIAA meghatározással igazolhatjuk feltételezésünket. Az 5 HIAA pozitívítást azonban csak előrehaladott májmetastasisok kialakulásakor észleljük, amikor a carcinoid metastasisai által termelt serotonin, kallikrein és bradykinin elkerülik a májban az enzimes lebontódást, mert a májvenákon keresztül közvetlenül a nagyvérkörbe jutnak. Ezért a carcinoid syndroma a carcinoid hordozóknak csak 5 %-ában, de májmetastasisok kialakulásakor már 25 %-ban megfigyelhető. Eddig az irodalomban kb. 4000 carcinoidról és ezek között 100 carcinoid syndromáról számoltak be /2/. A preoperatív lokalizációs diagnosztikában a szelektív mesenterica superior arteriographia, májmetastasisok kimutatására a hepatica communis arteriographia ajánlott /21/. A scintigraphia, az ultrahang, ill. a CT /computer tomographia/ általában eredménytelen az 1 cm-nél kisebb tumorer kimutatásában.

SZERVENKÉNT A CARCINOIDOK %-OS MEGOSZLÁSA A NAGYOBB GYÜJTŐSTATISZTIKÁKBAN
LANGHANS ÉS MTSAI /1979/

<u>Szerzők</u> <u>ÉV</u> <u>ESETSZÁM</u>	<u>SANDERS</u> <u>/1964/</u> 2579	<u>KAHLER</u> <u>/1967/</u> 509	<u>KUIPER</u> <u>/1970/</u> 72	<u>MARTIN</u> <u>/1970/</u> 52	<u>ORLOFF</u> <u>/1971/</u> 3000	<u>MORGAN</u> <u>/1974/</u> 135
GYOMOR	3,3	1,8	1,4	5,8	2,5	7,4
DUODENUM	2,5	1,0	2,8	-	1,3	8,9
JEJUNUM ILEUM	32,6	23,0	5,5 32,0	- 32,7	1,5 27,5	27,4
MECKEL DIVERTICULUM	1,1	-	1,4	-	1,0	-
APPENDIX	45,5	67,0	22,2	29,0	47,0	21,5
COLON ÉS COECUM	2,6	3,5	6,9	7,7	2,0	7,4
RECTUM	11,8	2,5	27,8	26,9	17,0	27,4
EPEHÓLYAG	0,2	0,2	-	-	0,2	-
MESENTERIUM	-	-	-	-	-	-
ISMERETLEN PRIMÉR TU.	0,4	1,0	-	1,9	-	-

I. táblázat

Az endoszkóppal elérhető helyről vett minta cytomorphológiai vizsgálatakor a mitosis hiánya és a jellemző cytoplasmaticus granulumok alapján felvethető a carcinoid diagnosisa, amelyet az argyrophil és argentaffin festési eljárásokkal megerősíthetünk.

Azonban ezen preoperatív vizsgálatok prognosztikai értéke csekély /15/. Műtét során a carcinoid lokalizációja, mérete és az invázió mértéke alapján már prognosztikus vélemény is adható. Általában az 1 cm-nél kisebb átmérőjű carcinoidok semimalignus tumorként kezelendők, mert metastasis csak 2 %-ban várható. Az 1-2 cm közöttieknél 50 %-os, a 2 cm átmérő felettieknél 85 %-os metastasis-képesséssel kell számolni. A műtéti kezeléskor két tényezőre figyelemmel kell lenni. Az egyik az, hogy egy szervben belül a carcinoidok multilokulárisok lehetnek és mellettük valódi carcinoma is előfordulhat. A másik, hogy a palliatív rezekció is lényeges javulást eredményezhet.

Carcinoid leggyakrabban az appendixben fordul elő, amelyet kapcsolt műtétként, vagy acut appendicitis miatt végzett appendektomiával távolítanak el. Az appendixben a carcinoid előfordulása 0,1-0,7 %. Általában az appendix csucsában helyezkedik el. Mivel a világirodalomban eddig csak 40 metastasist okozó appendix carcinoidról számoltak be, ezért elfogadható az az álláspont, hogy műtéti kezelésként az appendektomia elegendő. Amennyiben az appendix carcinoid 1 cm-nél nagyobb, az appendix bázisán helyezkedik el, betör a mesoappendixbe, ill. regionális nyirokcsomó metastasis észlelhető, akkor kell csak jobb oldali hemicolektomiát végezni /27/. Laparotomiával ismerhető fel a jejunumban és ileumban elhelyezkedő carcinoid, amely fogyás, diarrhoea, tapintható hasi tumor, ill. inkomplett és komplett ileus miatt kerül műtetre. A 2 cm-nél nagyobb átmérőjű tumorok 5 éves túlélése csak 5 %. A vastag- és végbélben, valamint a gyomorban a

carcinoidok multiplex adenomákként is felismerésre kerülhetnek /10/ és ilyenkor a szerv teljes eltávolítása szükséges. Godwin /7/ 100 kórház 20 évi carcinoidos anyagát feldolgozta és 2837 esetet elemzett. Megállapította, hogy az 5 éves túlélés gyomor, vékony- és vastagbél lokalizációkor 52-54 %, recto-sigma elhelyezkedéskor 83 %, míg appendix carcinoid esetén 99 %.

Összefoglalva a gastrointestinalis carcinoidok kezelését a következők állapíthatók meg. A korai rezekció ajánlott. A carcinoidok, mint benignus elváltozások kerülnek műtetre, de mint malignomák kezelendők. A carcinoid miatt műtött betegek altatásánál figyelemmel kell lenni a serotonin által kiváltható bronchospasmusra és hypotensiora, ezért szükség esetén már preoperative antiserotonin kezelés alkalmazható. Postoperative a 5 HIAA koncentráció emelkedés lokális recidiva és távoli áttétek kialakulását jelzi. Inoperabilis betegek cytostatikus kezelésekként Cyclophosphamid-Methotrexát, ill. Streptozotocin-5-fluorouracil kezelés kísérelhető meg /19/.

MEN 1. A pancreas endokrin jellegű tumorai

A MEN 1. csoportban a pancreasban gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, vipoma, ill. somastatinoma alakulhat ki, amely az esetek 65 %-ában hypophysis adenomával vagy tumorrall, 88 %-ában parathyreoidea hyperplasiával vagy tumorrall társulhat. A pancreas gastrinoma által előidézett Zollinger-Ellison szindrómára /ZES/ jellemző a gyomorban a recidiváló fekély, a vérzés és a perforáció. A peptikus fekélyeknek csak 1 %-a ZES, azonban a jellemző szekréciós paraméterek alapján gondolni lehet rá: a/ az éhgyomri szekrétió aciditása 100 maeq/l.
b/ az 1 órás éhgyomri leszívás savtartalma 15 maeq/l.
c/ $\frac{BAO}{MAO} = 0,6$ /28/. A preoperatív diagnózist a gastrin

RIA meghatározás biztosítja. A pancreas gastrinomának a pre- és intraoperatív lokalizációja, ill. eltávolítása csak nagyon ritkán sikerül, ezért nem a tumor rezekciójára kell törekedni, hanem a célszervet, a gyomrot kell eltávolítani. Gastrektomia előtt célszerű a parathyreoideát kivizsgálni és hyperparathyreosisban először a mellékpajzsmirigy műtétet kell elvégezni, amely már maga a ZES gyógyulásához, ill. javulásához vezethet. Therapiás lehetőségként szóba jöhet a H_2 -receptor blokkoló adása, amelynek biológiai felezési ideje azonban csak 100 perc, ezért tartós savszekréció gátlásra nem használható. A parathyreoideák és a gyomor műtėti előkészítésére azonban ajánlható. A pancreas gastrinomák 60 %-a malignus, és a felismeréskor ezek 80 %-ának már metastasisai vannak. Azonban nem a metastasisok, hanem inkább a fekélybetegség szövődményei vezetnek halálhoz. A pancreas gastrinoma felismerése és eltávolítása csak ritkán sikerül. Az okkult megjelenés esetén a pancreas teljes eltávolítása nem ajánlott. A részleges gyomorrezekció pedig fekélyrecidivához vezet. Ezért az egyetlen járható út a gyomor teljes eltávolítása, de még ilyenkor is csak 5,5 év az átlagos túlélés.

A pancreas glucagonomája ritka betegség, és 1979-ig csak 50 esetet közöltek le az irodalomban. A betegségre a gyanút a bőrön a vándorló nekrolitikus erythema kelti fel, és a diagnózist a serumban a glucagon koncentrációjának a meghatározása biztosítja /8/. A glucagonomák 50 %-a malignus. Palliatív rezekció után, ill. metastasisok kialakulásakor Streptozotocin kezelés kísérelhető meg.

A Verner-Morrison syndrome /WDHA, vipoma/ szintén ritka betegség, mert 1978-ig csak 75 esetet gyűjtöttek össze az irodalomból. A diagnózist a serumban a vasoac-

tiv intestinális polypeptidek /VIP/ koncentráció-emelkedésének a kimutatása biztosítja. A preoperatív lokalizáció angiographiával 50 %-ban sikerül. Lunderquist és mtsai /16/ a pancreas-vénák szelektív katéterezését is sikerrel alkalmazták. Műtét előtt ki kell zárni a bélgyulladásos megbetegedéseit, az irritábilis colon syndromát és a laxatívumokkal történő abusus lehetőségét. Műtési előkészítésre Indomethacin és szteroid adható, amelyek a prostaglandin és a VIP hatását mérsékelik és a panaszokat csökkentik. Mások a Metoclopramidot találták hatásosnak, amely a VIP koncentrációját csökkentette /14/. Műtét során, ha a vipoma kicsi, soliter és benignus, akkor enukleáció javasolt, ellenkező esetben a lokalizációtól függően pancreas rezekció. Amennyiben a daganat malignus, akkor is megkísérelhető a palliatív rezekció és utána a Streptozotocin kezelés.

Számolni kell azzal, hogy a tumor nem található a pancreasban, és ilyenkor az egész hasüreget át kell nézni: a duodenumfalat, a retroperitoneumot és a mellékvesét /3/. Negatív esetben létjogosultsága van a pancreas "vak"-rezekciónak, amely a mesenterialis erekig terjedhet.

Az eltávolított szövetmintát hormonspecifikus antiserumokkal lehetett vizsgálni, amelynek alapján bizonyítást nyert, hogy a pancreastumorok egyidejűleg különböző aktív hormonokat termelnek /12/. Ezért az immunhisztokémiai módszereket értékesebbnek tartják az elektronmikroszkópos vizsgálatoknál. A szövettani feldolgozás során a vipomák 40 %-a malignus, 40 %-a benignus volt és 20 %-ban hyperplasiát találtak. Teljes pancreas eltávolítás csak hyperplasia esetén jöhet szóba és akkor, ha a "vak"-rezekció után nem mulnak el a beteg panaszai /3/. Néhány beteg boncolásakor sem tumort, sem hyperplasiát nem találtak az emelkedett hormonszintek ellenére.

A pancreas insulinomájának preoperatív lokalizációja szelektív mesenterica superior és coeliaca arteriographiával 70-90 %-ban sikerül /6/, mivel a tumor 90 %-ban soliter, benignus és átmérője 1-5 cm között van. A tumor 10 %-ban multiplex lehet. Az occult formák, valamint a hyperplasiák intraoperatív lokalizációja rendkívül nehéz. Stefanini és mtsai /25/ 1967 insulinoma kezelésének elemzése után arra a következtetésre jutottak, hogy a lokalizáció nehézsége mellett a sebészeti technikai kérdések nem olyan lényegesek, mert csak akkor rossz az eredmények és emelkedik a műtéti mortalitás, ha nem sikerül a tumort pre- és intraoperative lokalizálni és az első beavatkozásnál eltávolítani. Sem az ultrahangos - sem a CT-ás vizsgálat nem hozott előrehaladást. Ujabban a percutan transhepatikus pancreasvéna katéterezésével a különböző helyekről vett vérmintákban az immunreaktív insulin koncentrációk különbségének meghatározásával érnek el jó eredményt, amely a vélemények szerint ki fogja küszöbölni a relative sok szövődémmel járó ún. pancreas "vak"-rezekciót /11/. Ugyanis, amikor nem identifikálható az insulinoma és a "vak"-rezekcióval a pancreas distalis 2/3 része eltávolításra kerül, a betegnek 30 % esélye van arra, hogy az insulinomája visszamarad a pancreas fejében és a hypoglycaemiája persisztál. Lényeges, hogy műtét során a pancreas minden részét látni és tapintani lehessen. Ehhez szükséges a gastrocolicus szalag átvágása, a duodenum Kocher szerinti mobilizálása, a bursa omentalis megnyitása, és a pancreasnak a hátsó fali peritoneumról történő leválasztása. Soliter, 3 cm-nél kisebb átmérőjű adenoma enukleációja nem jelent gondot, és nem kell tartani különösebb szövődémtől distalis pancreatektomia után sem. A 3 cm-nél nagyobb átmérőjű, és a pancreas fejében elhelyezkedő in-

sulinoma eltávolítására a Whipple műtét ajánlható, ill. annak módosítása, amelyet mi is végzünk, vagyis duodeno-pancreatektomia után egy kirekesztett Roux-kacccsal készítünk anasztomózt a ductus hepaticus communissal, a gyomorral és a pancreas maradékkal. Amennyiben a rendelkezésre álló diagnosztikus eszközökkel nem sikerül lokalizálni az insulinomát, vagyis amikor multiplex ill. occult formáról van szó, akkor Hermann /9/ a következőket javasolja: a pancreas distalis részének balról-jobbra történő rezekciója során a kivett mintából a pathologus gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálatot végez és ugyanakkor vércukor monitorozás történik. Ha az újabb és újabb szeletek eltávolítása után sincs változás, akkor a rezekciót a mesenterica superior törzséig folytatja, de első beavatkozásként nem végez teljes pancreas eltávolítást. Változatlan tünetek esetén szükség lehet a reoperációra és a pancreas teljes eltávolítására. A műtéti mortalitás enukleáció után 5 %, szubtotális pancreatektomia és Whipple-műtét után ennek kétszerese. A kivett insulinomák immunhisztokémiai feldolgozása során Klempa és mtsai /12/ azt tapasztalták /2.táblázat/, hogy a hormonspecifikus antiserumokkal történt kötődés után az insulinomában az insulinon kívül egyéb hormonok is kimutathatók voltak. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokkal nem sikerült hormonspecifikus szubmikroszkópos struktúrákat elkülöníteni. Eredményes műtét után "rebound" fenoménként hyperglycaemia észlelhető a 15-20. napig, amelynek insulin kezelése csak szubtotális, illetve totális pancreatektomia után szükséges.

HORMONELVÁLASZTÓ SEJTEK KIMUTATÁSA IMMUNHISZTOKÉMIAI MÓDSZERREL A
KLINIKAI TÜNETEK ALAPJÁN INSULINOMÁNAK TARTOTT TUMOROKBAN
KLEMPA ÉS MTSAI /1980/

	Insulin	Gastrin	Glucagon	PP	Somato- statin	VIP
Insulinoma /n=19/	19/19	1/19	3/19	5/19	4/19	0/19

II. táblázat

Stefanini és mtsainak /25/ elemzése szerint 10/2 insulino-
noma műtéti kezelésének eredményét a 3. táblázatban tűn-
tettük fel.

KÉSŐI EREDMÉNYEK 10/2 INSULINOMA MŰTÉTE UTÁN
STEFANINI ÉS MTSAI /1974/

Hypoglycaemia megszűnt /n=638/	63 %
Hypoglycaemia perzisztált vagy recidivált /n=162/	16 %
Diabetes alakult ki /n=101/	10 %
Műtéti mortalitás /n=111/	11 %

III. táblázat

A malignus insulinomák therapiájára Diazoxidot adnak.
Metastasisok kimutatásakor Tubercidint vagy Streptozoto-
cint ajánlanak, amelyet szelektív véna katéterezéssel
intrahepaticusan is be lehet juttatni.

A MEN 2. csoportban pheochromocytoma, medulláris pajzsmirigy-rák és mellékpajzsmirigy hyperplasia vagy adenoma együtt alakulhat ki. MEN 2.-ben a pheochromocytoma 21 %-ban fordul elő, és ezek 25 %-ában halálos szövődmények /hypertóniás krízis, agyvérzés, malignus metastasisok/ lépnek fel /23/. A hypertóniások 0,64 %-ában fordul elő pheochromocytoma, amelyet az esetek 1/3-ában azonban csak a boncoláskor ismernek fel /20/. A preoperatív diagnózis felállításához a vizeletben a vanilinmandulasav /VMA/, a catecholamin és a metanephrin kimutatása szükséges. A legkevesebb fals-negatív eredményt a metanephrin meghatározás adja. Farndon és mtsai /5/ ugyanakkor pozitív összefüggést találtak a VMA koncentrációja és a tumor nagysága között. Véleményük szerint, ha a VMA koncentrációja emelkedett, és a preoperatív lokalizáció nem sikerült, valamint műtét során normális nagy mellékvesét talál a sebész, akkor bilaterális elhelyezkedésre, illetve ektópiás formára kell gondolni. A biokémiailag bizonyított esetekben szelektív suprarenalis arteriographiával és CT-ával biztosítható a pontos lokalizáció, mivel a pheochromocytomák 90 %-ának átmérője 3 cm-nél nagyobb. Az i.v. pyelo-tomographia és az ultrahangvizsgálat többször fals negatív eredményt hoz. Ha angiographiával nem ábrázolódik tumor a mellékveséknek megfelelően, akkor a pelvikus és a thoracalis aortographia még eredményt hozhat, mert felnőtteken 10 %-ban, gyerekeken akár 25 %-ban lehet extraadrenális elhelyezkedésű a pheochromocytoma. Negatív aortogramm esetén a venographia, és a különböző vénákból vett vérmintákban a catecholamin koncentrációk különbsége alapján a tumor helye meghatározható /4/.

A preoperatív előkészítést 3-5 napig minden esetben alfa-receptor blokkolóval kell kezdeni, amely megszűn-

teti a catecholaminok okozta vasoconstrictiót. Hatására orthostatikus hypotonia és tachycardia, valamint arrhythmia fejlődhet ki, amelyet béta-receptor blokkolóval lehet megakadályozni. Egyedül béta-receptor blokkolót nem szabad adni, mert akkor generalizált vasoconstrictio és hypertonia alakul ki. Hasi feltárásból mindkét mellékvesét explorálni kell, mert a kétoldali előfordulásra 5-10 %-ban, familiáris előfordulásakor 50-70 %-ban lehet számítani. Általában a 10 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor eltávolításához thoraco-abdominális behatolás szükséges. Intraoperative vénás és artériás vérnyomás, valamint EKG monitorozás javasolt. Általában steroid narkózist vagy Enflurán gáz-narkotikumot használnak, és nagy szerepet tulajdonítanak az intraoperatív volumenpótlásnak. Műtét közben a hypertóniás krízis Regitinnel és Nitroprusszid nátriummal kivédhető. Arrhythmia esetén béta-receptor blokkoló adható és a cardio-versióra is fel kell készülni. Amennyiben a mellékvesék explorációja eredménytelen, kutatni kell az ektópiásan elhelyezkedő tumor után, amely gyakran a vese körül, az aorta osztlásánál található meg. Benignus elváltozáskor csak a tumort távolítjuk el a mellékvesével együtt, míg malignus pheochromocytoma esetén a vesét is fel kell áldozni. Amennyiben, a mellékvesétől távol chromaffin szövet mutatható ki, azt mint metastasist kell értékelni. Lehetőleg mind a primér tumort, mind a metastasist el kell távolítani, mert sikeres műtét után még évekig élhet a beteg /1/. Általában azonban a tüdőmetastasisok felfedezését követően 6 hónapon belül várható az exitus. A megfelelően előkészített és intraoperative kezelt beteg vérnyomása általában a postoperatív második naptól normalizálódik. Néhány esetben, a vesearteriák maradandó károsodása következtében mér-

sékelt hypertónia maradhat vissza. Recidív, ill. persistáló hypertónia a folyamat kiújulására, elégtelen műtétre, ill. metastasisok kialakulására utal. A műtét után fél évente, majd évente ellenőrző vizsgálatok ajánlottak: vérnyomás mérés, mellkas tomographia, vizelet VMA-metanephrin koncentráció meghatározás és CT. Inoperábilis esetekben tartósan adható alfa receptor blokkoló. Malignus pheochromocytomák és metastasisainak kezelésére sem a cytostatikus, sem a radiotherapia nem bizonyult eredményesnek.

A MEN 2. csoportban a pheochromocytoma mellett leggyakrabban medulláris pajzsmirigy carcinomát /MTC/ lehet kimutatni. A MEN 2a. csoportban ezekhez még normo, ill. hypercalcaemiás mellékpajzsmirigy hyperplasia ill. adenoma társulhat. Az összes pajzsmirigy tumor 2-7 %-a medulláris rák, és a medulláris carcinomák 50 %-ában lehet számítani familiáris előfordulásra /18/ és MEN 2. syndroma kifejlődésére. Adott esetben sem biokémiailag, sem szövettani módszerekkel nem lehet megkülönböztetni a sporadikus MTC-t a familiaristól, és utóbbit csak akkor lehet kizárni, ha az érintett beteget és összes családtagját nemcsak a MTC, hanem a pheochromocytoma és a mellékpajzsmirigy betegségek vonatkozásában kivizsgálták és eltérést nem találtak. A familiáris, és klinikai tüneteket nem okozó MTC felderítése calcitonin RIA módszerrel az utóbbi évek nagy eredménye. Ezzel az eljárással sikerült korán felismerni a C-sejt hyperplasiát, amely a MTC preinvazív formája és gyógyítása teljes pajzsmirigy eltávolítással történik. A familiáris szűrést 6 éves kortól tanácsos kezdeni. Minél hamarabb sikerül a műtét elvégezni, annál ritkábban észlelünk nyirokcsomó metastasist és annál jobb a túlélés. A jelenlegi 50 %-os 5 éves túlélést a familiáris formában remélhetően lényeg-

gesen javítani tudjuk. A preinvazív carcinoma, vagyis a C-sejt hyperplasia biztosan felismerhető a Pentagastrin provokációs calcitonin teszt-tel. Azokon a betegeken, akiknek a calcitonin koncentrációjuk emelkedett, mellékvese és mellékpajzsmirigy hormonkivizsgálást is kell végezni. A familiáris MTC-ák 50 %-ában kétoldali pheochromocytomára és 25 %-ában mellékpajzsmirigy hyperplasiára, ill. adenomára lehet számítani. A familiáris pheochromocytomák diagnosztizálásához VMA meghatározás, és ennek pozitívításakor szelektív mellékvese arteriographia szükséges. A mellékpajzsmirigy elváltozások kimutatására serum Ca és P, valamint parathormon meghatározás szükséges /29/. Amennyiben a vizsgálatok alapján pheochromocytoma igazolódik, először annak műtétjét kell elvégezni, mert a műtéttel kiváltott hypertóniás krízisnek fatális következménye lehet. Ezt követően kell explorálni a pajzsmirigyet és a mellékpajzsmirigyeket. Mindkét pajzsmirigy lebenyt el kell távolítani, mert a familiáris MTC kétoldali és multicentrikus. Minden megnagyobbodott regionális nyirokcsomót ki kell metszeni. Általában a C-sejt hyperplasia műtétekor már 50 %-ban található regionális nyirokcsomó metastasis. Ezt követően az összes megnagyobbodott mellékpajzsmirigyet excidálni kell, és ha ilyen nem észlelhető, akkor hyperparathyreosis fennállásakor 3 és 1/2 mellékpajzsmirigyet kell eltávolítani. A postoperatív hypoparathyreosis elkerülésére mellékpajzsmirigy autotranszplantáció végezhető. A leggyakrabban talált mellékpajzsmirigy elváltozás a pseudonoduláris hyperplasia. Mások még a thymus explorációját és szükség esetén eltávolítását is javasolják /17/, mert megfigyelték, hogy a MTC gyakran metastatizál a thymusba.

A postoperatív időszakban 6 hónaponként, majd évente provokált calcitonin teszt-et kell végezni, amely-

nek segítségével időben felismerhető az elégtelenül végzett műtét és a recidiva. Reoperáció előtt a szelektív vénás angiographia során a levett vérminták calcitonin koncentráció-különbségei alapján kísérletet lehet tenni a lokalizációra. Ezt követően műtét végzése ajánlatos, mert a palliatív rezekció után is lényeges javulás várható a klinikai tünetekben. A thyreoidektomia miatt pajzsmirigy-hormon kezelést kell végezni. TSH szuppresszióra nem kell törekedni, mert a MTC nem TSH dependens. Postoperatív radiotherapia végezhető, de kuratív hatása nem egyértelmű. Ezek mellett cytostatikus /Adriamycin, ill. Bleomycin/ therapia jön még szóba /26/. A diarrhoea kezelésére Bromocriptin és szerecsendió adható. Kérdéses, hogy a műtét után emelkedett serum calcitonin koncentráció alapján szükséges-e reoperációt végezni, ha klinikailag nem észlelhető recidiva. Ennek felvetése azért is fontos, mert előfordul, hogy radikális és kuratív műtét után sem normalizálódik a serum calcitonin tartalom. A szerzők többségének az a véleménye, hogy ilyenkor obszerváció ajánlható gyakoribb kontrollal. A provokációs calcitonin assay-vel kapcsolatban pedig meg kell említeni, hogy a teszt nagyon ritkán túl érzékenynek bizonyul. Lynn és mtsai /17/ 3 betegről számoltak be, akiken a pozitív lelet alapján teljes pajzsmirigy eltávolítást végeztek, de nemhogy tumort, még C-sejt hyperplasiát sem találtak. Silva és mtsai /22/ arra figyelmeztetnek, hogy a MTC-án kívül más esetekben is kimutatható hypercalcitoninaemia /4.táblázat/. A műtött betegeket életük végéig gondozni, és mindazon szerveket rendszeresen vizsgálni kell, amelyekben APUD-sejtek előfordulhatnak. Remélhetően a jövőben a calcitonin teszt-hez hasonló érzékenységu szűrővizsgálatokat dolgoznak ki a többi szerv vonatkozásában is, amelyekkel a különböző szervek abnormalitása idejében felismerhetővé válik, és ezzel a sikeresebb gyógyítás lehetőségét teremtyük meg.

1. Bronchus carcinoma
2. Egyéb lokalizációju carcinomák
3. Hypercalcaemia
4. Krónikus veseelégtelenség
5. Terhesség
6. Anaemia perniciosa
7. Zollinger-Ellison syndroma
8. Pancreatitis
9. Benignus tüdő betegségek

IV. táblázat

1. Abemayor, E., Harken, A.H., Koop, C.E.: Multiple sequential pulmonary resections for metastatic pheochromocytoma with long-term survival. Am.J.Surg. 140, 696-697, 1980.
2. Beaton, H., Homan, W., Dineen, P.: Gastrointestinal carcinoids and the malignant carcinoid syndrome. Surg.Gynecol.Obstet. 152, 268-272, 1981.
3. Cooperman, A.M.: Pancreatic cholera - the watery diarrhea syndrome. Surgical technique. In: Surgery of the pancreas, Ed.: Cooperman, A.M., Hoerr, S.O. Mosby, C.V. Company. Saint Louis. 1978.
4. Edis, A.J., Ayala, L.A., Egdahl, R.H.: Manual of endocrine surgery. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 1975.
5. Farndon, J.R., Davidson, H.A., Johnston, I.D.A., Wells, S.A.Jr.: VMA excretion in patients with pheochromocytoma. Ann.Surg. 191, 259-263, 1980.
6. Glickman, M.H., Hart, M.J., White, T.T.: Insulinoma in Seattle: 39 cases in 30 years. Am.J.Surg. 140, 119-125, 1980.
7. Godwin, J.D.: An analysis of 2837 cases. Cancer /Philad./ 36, 560-569, 1975.
8. Goldinger, G., Aeberhard, P.: Das Glukagonomsyndrom. Helv.chir.Acta 47, 199-204, 1980.
9. Hermann, R.E.: Insulinomas. Surgical technique. In: Surgery of the Pancreas. Ed.: Cooperman, A.M., Hoerr, S.O. Mosby, C.V. Company. Saint Louis. 1978.
10. Ihász, M., Balázs, M., Csillag, A., Szabó, K., Horkai, F.: A gastrointestinalis traktus carcinoid tumorainak sebészeti vonatkozásai. Orvoscépzés 57, 33-46, 1982.

11. Ingemansson, S., Kuhl, C., Larsson, L., Lunderquist, A.,
Nobin, A.: Islet cell hyperplasia localized by
pancreatic vein catheterization and insulin
radioimmuno-assay. Am.J.Surg. 133, 643-645, 1977.
12. Klempa, I., Helmstädter, V., Feurle, G., Röttger, P.:
Endokrine Tumoren des gastro-entero-pankreatischen
Systems. /Multiple endokrine Adenome aus anderer
Sicht/. Chirurg 51, 321-329, 1980.
13. Langhans, P., Clemens, M., Schlake, W., von Bassewitz,
D.B.: Karzinoid und Karzinoidsyndrom. Med.Klin.
74, 1721-1728, 1979.
14. Long, R.G., Bryant, M.G., Yuille, P.M., Polak, J.M.,
Bloom, S.R.: Mixed pancreatic apudoma with symptoms
of excess vasoactive intestinal polypeptide and
insulin: improvement of diarrhoea with metoclopramide
Gut 22, 505-511, 1981.
15. Lozowski, W., Hajdu, S.I., Melamed, M.R.: Cytomorphology
of carcinoid tumors. Acta Cytol. 23, 360-365, 1979.
16. Lunderquist, A., Ericksson, M., Ingemansson, S.,
Larsson, L.I., Reichardt, W.: Selective pancreatic
vein catheterization for hormone assay: endocrine
tumor of the pancreas. Cardiovasc.Radiol. 1,
117-124, 1978.
17. Lynn, J., Gamvros, O.I., Taylor, S.: Medullary carcinoma
of the thyroid. World.J.Surg. 5, 27-32, 1981.
18. Melvin, K.E.W., Tashjian, A.H., Jr., Miller, H.H.:
Studies in familial /medullary/ thyroid. Recent
Prog.Horm.Res. 28, 399-470, 1972.
19. Mengel, Ch.E., Gray, J.E.: Malignant carcinoid syndrome.
In: Current therapy. Ed. Conn, H.F., Saunders,
W.B.Company, Philadelphia-London-Toronto. 1980.

20. Modlin, I.M., Farndom, J.R., Shepherd, A., Johnston, I. D.A., Kennedy, T.L., Montgomery, D.A.D., Welbourn, R.B.: Phaeochromocytomas in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long term results. Brit.J.Surg. 66, 456-465, 1979.
21. Schmidtler, F., Spelsberg, F., Schmidt, K.R., Pfeifer, K. J.: Karzinoide des Verdauungstrakts. Münch.med. Wschr. 121, 597-600, 1979.
22. Silva, O.L., Snider, R.M.Jr., Moore, Ch.F., Becker, L.K.: Urine calcitonin as a test for medullary thyroid cancer. Ann.Surg. 189, 269-274, 1979.
23. Sizemore, G.W., Carney, J.A., Heath III, H.: Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: A 5-year experience /1971-1976/. Surg.Clin.North. Am. 57, 633-645, 1977.
24. Soga, J.: Carcinoids: Their changing concepts and a new histologic classification. In: Fujita, T.: Gastroentero-pancreatic endocrine system. Thieme-Verlag, Stuttgart. 1974.
25. Stefanini, P., Carboni, M., Patrassi, N., Basoli, A.: Beta islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1.067 cases. Surgery 75, 597-609, 1974.
26. Szántó J., Tarján Gy., Karika Zs., Petrányi J., Svastics E., Eckhardt S.: A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak kezelése. Magy.Onkol. 25, 247-252, 1981.
27. Syracuse, D.C., Perzin, K.H., Price, J.B., Wiedel, Ph. D., Mesa-Tejada, R.: Carcinoid tumors of the appendix. Ann.Surg. 190, 58-63, 1979.
28. Varró V., Náfrádi J., Schön I.: Gasztrin. Az Orvostudomány aktuális problémái. Medicina. Budapest. 30, 5-81, 1978.

29. Wolfe, H.J., Melvin, E.W., Cervi-Skinner, S.J.,
Al Saadi, A.A., Juliar, J.F., Jackson, C.E.,
Tashjian, A.H., Jr.: C-cell hyperplasia preceding
medullary thyroid carcinoma. N.Engl.Med. 289,
437-441, 1973.

AZ APUD RENDSZER NŐGYÓGYÁSZATI ENDOKRIN VONATKOZÁSAI

Dr. Balogh Ádám

A korábbi fejezetekből kitűnik, hogy az "APUD rendszer" egy viszonylag fiatal, sok tekintetben még nem tisztázott sejtbiológiai koncepció - a neuroendokrin szabályozás új elmélete. Pearse - aki ezt az elnevezést javasolta, a hisztokémiai-citokémiai beosztást követte. Fő kritériumának az amin prekursor felvétel és dekarboxilálás képességét azaz ennek megfelelő enzimrendszer meglétét tekintette. Később a japán Fujita /1976/ szélesebb sejtbiológiai alapon nyugvó rendszert javasolt az APUD systema helyébe: a "paraneuron" rendszert. Valójában nem vetette el az alapötletet csak bővítette. Mindkét szerző egyetértett abban, hogy az ide sorolható sejtcsoportok mintegy diffúz endokrin rendszert alkotnak. Közös tulajdonságuk, hogy neuroektodermális eredetűek és az ébrényi élet során vándorolnak a test különböző helyeire, miközben filogenetikailag messzire visszavezethető pluripotens tulajdonságukat, enzimapparátusukat megőrzik. Bármely helyen megtelepedve képesek biogén aminok szintézisére, tárolására és szekréciójára. Ezek a sejtek peptideket és proteineket is szintetizálnak és kiválasztanak. A szintetizált terméket granulomok formájában tárolják a sejtek és megfelelő stimulus, kiváltó inger hatására a követlen környezetükbe választják ki bioaktív termékeiket, amint azt a mellékvesévelő, a

hypophysis, hypothalamus, vagy a pancreas esetében elektronmikroszkópos képen láthatjuk.

Az APUD rendszerrel kapcsolatos újabb ismeretek nagy ütemben gyarapodnak, így egyre szélesebb érvényűnek tekinthető ez az elmélet. Számos területen kapcsolódik pl. a membrán-élettan újabb felismeréseihez, különösen a szekréciós mechanizmusban szereplő exocytosis révén /Nagasawa 1977/.

Milyen kapcsolatok utalnak az emberi reprodukció élettanában, kórtanában valamilyen diffúz rendszer meglétére? Egyik ilyen fontos jelenség a rokon peptidek jelenléte a szervezetben. Ismeretes a luteinizáló hormon /LH/ és a chorialis gonadotropin /hCG/ szerkezeti közelsége, mely együttjár immunológiai és biológiai rokonsággal is. Hasonló közelség állapítható meg a növekedési hormon /GH/ és a human placentaris lactogen, vagy chorialis somatomammotropin /hPL-hCS/ között, valamint az utóbbi és a prolaktin között. Ismeretes továbbá az ACTH és a placentaris corticototropin közeli rokonsága. Embriológiaiilag közös vonása pl. az adenohypophysis sejtjeinek, hogy mindannyian a "placod"-ból származnak.

A reproduktív endokrin rendszer sem mentes az APUDOMÁK-tól, vagy multiplex endocrin neoplasiáktól. Ezeknek mind az orthoendocrin, mind a paraendocrin formáját leírták és ezen a területen az elmélet gyakorlattá, klinikai realitássá válik.

A hypophysis adenoma által termelt hormonok közül a reproduktív endokrin működésre legnagyobb hatással a fokozott prolaktin-termelés van. Bár a prolaktin-szabályozás nem típusosan APUD-jellegű, hanem monoaminerg /pontosabban dopaminerg/ mechanizmus szerint működik, néhány kritérium alapján mégis köze van a mai, kitágított értelmezés szerint ehhez a rendszerhez. A hypophysis

acidophil adenomája prolaktint termel és a nőgyógyászati endokrin klinikumban jól ismert amenorrhoea-galaktorrhoea tünetegyüttest idézi elő. Diagnózisában a jellegzetes klinikai tünetek fontos támpontot jelentenek. Emelkedett, néha extrém magas 200-300 ng/ml feletti prolaktin-szint, mely Parlodellel /2-alfa brom-ergokriptin/ sem befolyásolható számottevően. Nagyobb prolaktin-termelő adenoma /prolaktinoma/ tipusos neurológiai tüneteket okozhat /látótérkiesés/ és oldalirányú rtg rétegfelvételen feltűnő a sella turcica deformitása.

A bél-carcinoid által termelt excessiv hCG és proszttaglandin a nő ciklusos endokrin szabályozását felboríthatják, vérzészavart, petefészek-tömlőt idézhetnek elő.

Hasonlóan az orthoendocrin hyperprolaktinémiához, a bronchus-carcinoid által termelt fölös prolaktin amenorrhoea - galaktorrhoea kórképét idézheti elő, hasonlóan ektopiás prolaktin szindróma kórképét írták le hypernephromás betegben /Rees és Ratcliff 1974/.

A pheochromocytoma által termelt bioaktív vegyületek között is találhatók, amelyek a reprodukció endokrin működést megzavarhatják, ilyenek a dopamin, FSH, és a hCG. Az ektopiás gonadotropin szindróma hepatoblastomához és más malignus daganathoz társulhat és fiukban pubertas praecox klinikai képét idézheti elő. A gonadok hyperfunkciója laboratóriumi vizsgálatokkal igazolható /vér tesztoszteron-szint emelkedik, következményesen a 17-ketoszteroid ürítése is a vízelettel, és dexametazonnal nem szorítható vissza/. A vér gonadotropin-szintje /elsősorban az LH/ erősen emelkedik. Lányokban a fokozott LH szint nem idéz korai pubertást.

Az APUDOMA-k kezelése elsősorban sebészi, mint azt az előttem előadó kifejtette, sokszor reménytelen azon-

ban, ha a daganat lokalizációja a radikális megoldást nem teszi lehetővé pl. intracranialis előfordulás esetén, vagy ha nagyfoku malignitás, gyors áttétképződés akadályozza meg a sikeres kezelést.

Az APUDOMÁ-k diagnózisában fontos szerep jutott a mikroanalitika viszonylag új módszereinek, az immuno-assayknek. Ezeknek a módszereknek fajlagossága a mérendő anyagok antigén-speciilitásán alapul, peptidekről, fehérjékről lévén szó; érzékenységük pedig az immunreakció markerjeinek /izotóp, enzim/ könnyű, pontos mérhetőségén.

Egyéb módszerek a human viszonyok tanulmányozására csak kevésbé alkalmasak. A neuroendokrinológia mai napon tárgyalt új jelentős eredményei többnyire hisztokémiai citokémiai módszerek segítségével születtek. Emberben ilyen vizsgálatokra anyagvétel - pl. a központi idegrendszer területéről alig kivitelezhető.

Minden esetre, a legrafináltabb módszer sem ér sokat, ha nem gondolnak a kórképre. Másrészt viszont arra is gondolnunk kell, hogy a perifériás vérben mért értékek biztos, hogy a termelődés helyén /pl. a hypothalamusban/ meglévő állapotokat csak áttételesen tükrözik.

A luteinizáló hormon releasing hormon /LH-RH/

Az APUD-rendszerben a reproduktív endokrinológiát a klasszikus meghatározásnak is megfelelő LH-RH képviseli. Klinikailag is jelentős voltát a következő tényeknek köszönheti:

a/ felfedezésével és funkcionális vizsgálatával az emberi reprodukció pontosabb megismerése vált lehetővé,

b/ új lehetőség nyílt a reprodukció zavarainak alaposabb feltárására,

c/ új utak nyíltak a reproduktív élettani folyamatok befolyásolására /pl.fogamzásgátlás/, valamint

d/ reprodukativ endokrin zavarok gyógyítására.

Egy gonadotropin releasing faktor létezését Harris és mtsai /1966/ óta többen igazolták kísérletes, többnyire indirekt módszerekkel. Az LH-RH immunocitokémiai lokalizálását először Leonardelli és mtsai /1973/ végezték el tengerimalac *eminentia mediana* axonvégződéseiben immunofluorescens módszerrel. Azóta, mint ezt Dubois /1976, 1980/ összefoglaló munkáiból és nagyszámu elemző jellegű közleményből tudjuk, az LH-RH-t minden vizsgált species hypothalamusában, vagy közvetlen közelében kimutatták. Az is kiderült ezen vizsgálatok során, hogy az LH-RH ellenes fluorescens antiszérum részben kötődött a catecholamin tartalmu rostokhoz is.

Különböző állatfajokban, elsősorban patkányban hisztokémiai és elektronmikroszkópos módszerekkel azonosítani tudták az LH-RH termelő neuronokat /perikaryonokat és axonokat a hypothalamusban /Sétáló és mtsai 1976, Hoffman és mtsai 1976, Flerkó és mtsai 1978/.

Az LH-RH rendszer ontogenezisét Paulin és mtsai /1977/, valamint Bugnon és mtsai /1977/ vizsgálták emberi magzatban és immunoreaktiv perikaryonokat mutattak ki a gesztáció korai időszakában, a 9. illetve 11. héten.

Ujabban /Khodr és Siler-Khodr-1978/ anti-LH-RH fluorescens immunsavó segítségével a human placentában is kimutattak nagy mennyiségű LH-RH-t, a cytotrophoblastban és a boholystromában. Az intenziv hormontermelés RIA segítségével is igazolható volt.

Immuncitokémiailag a hypophysis gonadotrop sejtjeinek felszínén LH-RH receptorokat tudtak kimutatni. Ugy tűnik az eddigi vizsgálatok alapján, hogy a hypophysis sejtjei endocytosissal felveszik az LH-RH-t. Hatásmechanizmusát az 1.ábra vázolja.

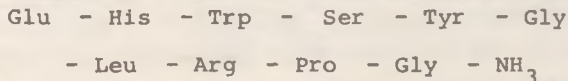
Sejtmembránhoz kötődik
adenyl - cyclase aktiválása



- a/ protein kináz aktiválás
HEL hormonszintézis
- b/ sejtmembrán permeabilitás
intracell. Ca^{++} felszaporodik
- c/ $\text{cAMP} + \text{Ca}^{++}$ hormon release

1. ábra: Az LH-RH hatásmechanizmusa

Sertés hypothalamusból izolálni tudták az LH-RH-t, megállapították, hogy szerkezetét tekintve decapeptid /2. ábra/.



2.ábra: Az LH-RH dekapeptid aminosav sorrendje

A sequentia ismeretében Schally és mtsai szintetizálták /1971/. Bár korábbi kísérletek arra engednek következtetni, hogy az LH és az FSH hypothalamikus szabályozását egymástól elkülöníthető mechanizmus szabályozza, később sem sikerült FSH-specifikus anyagot kimutatni. Ellenben a tisztított, vagy a szintetikus LH-RH az FSH szekréció fokozódását is előidézi, így egyre többen vallják, hogy

nincs külön stimuláló hypothalamikus hormonja a két gonadotropinnak.

Az LH-RH szerepét a gonadműködés több megközelítésben vizsgálhatjuk. Egyik megközelítés az endogén hormonszintek mérése különböző élettani állapotokban és az így kapott értékek viszonyítása a gonadotrop hormonszintekhez és gonad-hormonok szintjeihez. Másik lehetőség exogén LH-RH adását követően az LH, FSH és gonadális szteroidok mérése. Ezen az úton lehetővé válik bizonyos differenciálás, ha a sexuálendocrin működés zavarait kell diagnosztizálni.

Sok tekintetben tisztázatlan de kétséget kizáróan sokrétű kapcsolat áll fenn az LH-RH és pl. a TRH /thyrotropin releasing hormon/, valamint a gonadotrop hormonkiáramlás között /Franchimont 1972/. Eszerint TRH adásával bizonyos feltételek mellett FSH és LH kiáramlást lehet előidézni.

Az LH-RH mérését testnedvekben nem könnyű kivitelezni. A rendelkezésre álló bioassay eljárások nem elég érzékenyek, a radioimmun módszerek szintén problémásak, mivel az alacsony molakulasúlyú peptidek rossz antigének, csak haptenként használhatók ellenanyagtermelésre.

Az emberi perifériás vérben több szerző mérte az LH-RH szintjeit, nem rendelkezünk azonban nagy számokra alapozott értékhatárokkal. Ezekből a vizsgálatokból kiderül, hogy a ciklus közepén emelkedik az LH-RH vérszint kb. 20-25 pg/ml szintre. /Arimura és mtsai 1974/.

Jeffcoate és mtsai /1974/ adatai szerint a luteinizáló hormonhoz hasonlóan az LH-RH szekréciója is pulzációs módon, rövid időközökben egymást követő epizódokban történik. A vizelet-metabolitok elemzése arra mutat, hogy az LH-RH inaktiválás egyik fő módja a piroglutamil hisztidin fragmens lehasítása a molekula N-termináljáról /Redding és mtsai 1973/.

Az LH-RH hatás részletesebb elemzése exogén hormonbevitellel történhet, vizsgálva a következményes LH és FSH szintemelkedést a vérben. A bevitel történhet im., iv., illetve iv. infusios uton. Dózisa 5-100 µg volt az eddig elvégzett vizsgálatok szerint, az alkalmazás módjától függően. Megállapítást nyert, hogy míg az LH emelkedés egyenesen arányos az LH-RH adagjával, az FSH-nál ilyen egyértelmű összefüggés nem ismerhető fel.

Kóros állapotok, mint amenorrhoea, infertilitás eseteiben az LH-RH adása funkcionális próbának és terápiás eljárásként egyaránt végezhető.

A gyógyító gyakorlatban az LH-RH készítmények nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Szerepet játszott ebben az alkalmazás nehézkes volta - mely viszont a rövid in vivo felezési idővel kapcsolatos.

Nagy várakozás előzte meg a módosított hatású LH-RH analógokat. A molekuláris szerkezet változásával hosszú hatású agonista és antagonistá analogokat állítottak elő. Az utóbbiakat antikoncipiens célra szánták - de jelenleg még nem áll rendelkezésre elegendő adat hatékonyságukról.

Az LH-RH analógok alkalmazási módja sem tekinthető véglegesnek. Az intramuscularis injekció mellett a nasalis spray formájában történő alkalmazástól sokat várnak.

Az APUD rendszer megismerése jelentősen gyarapított ismereteinket az emberi reprodukció élettanában klinikánkon. Az általa közvetített új biológiai szemlélet a klinikai gyakorlatban is új diagnosztikus és gyógyító elvek, módszerek születését eredményezheti a közeli jövőben.

IRODALOM

1. Arimura,A., Kastin,A.J., Schally,A.V., Saito,M.,
Kumasaka,T., Yaoi,Y., Nishi,N., Okhura,K.: Immuno-
reactive LB-releasing hormone in plasma:
midcycle elevation in women.
J.Clin.Endocr.Metab. 38, 510-513, 1974.
2. Bugnon,C., Bloch,B., Fellmann,D.: Etude
immunocytologique des neurones hypothalamiques á
LH-RH chez le foetus humain.
Brain Res. 128, 249-262, 1977.
3. Dubois,M.P.: Mise en evidence par immunofluorescence
d'un decapeptide, le LH-RF, dans l'eminence
médiante.
Ann.Histochim. 21, 269-278, 1976.
4. Dubois,M.P.: Immunocytochemistry of polypeptide
hormones: a review.
Acta histochim. Suppl.-Band XXII, 141-177, 1980.
5. Flerkó,B., Sétáló,G., Vigh,S., Arimura,A., Schally,
A.V.: The luteinizing hormone-releasing hormone
/LH-RH/ neuron system in the rat and rabbit. In:
Neural Hormones and Reproduction.Scott,D.E.,
Kozlowski,G.P., Weindl,A., eds.: Karger, Basel
pp. 108-116, 1978.
6. Franchimont,P.: In: Frontiers of Hormone Research
vol. 1. Hall,R., ed.Karger, Basel pp. 22-31, 1972.
7. Fujita,T.: The gastro-enteric endocrine cell and its
paraneuronic nature. In: Chromaffin, Enterochro-
maffin and Related Cells. Coupland, R.E., Fujita,
T., eds., Elsevier, Amsterdam, pp. 181-208, 1976.
8. Harris,G.W., Reed,M., Fawcett,C.P.: Hypothalamic
releasing factors and the control of anterior
pituitary function.
Brit.Med.Bull. 22, 266-272, 1966.

9. Hoffman, G.E., Melnyk, V., Hayes, T., Bennett-Clarke, C., Fowler, R.E.: Immunocytology of LH-RH neurones. In: Neural Hormones and Reproduction. Scott, D.E., Kozlowski, G.P., Weindl, A., eds., Karger, Basel pp. 67-82, 1978.
10. Jeffcoate, S.L., Fraser, H.M., Holland, D.T., Gunn, A.: Radioimmunoassay of luteinizing hormone-releasing hormone /LH-RH/ in serum from man, sheep and rat., Acta Endocr. /Kbh./ 75, 625-635, 1974.
11. Khodr, G.S., Siler-Khodr, T.: Localization of LH-RF in the human placenta. Fertil.Steril. 29, 523-526, 1978.
12. Leonardelli, J. et al.: cit. Dubois, M.P.: Immunochemistry of polypeptide hormones: a review, Acta histochim., Suppl.-Band XXII, 141-177, 1980.
13. Nagasawa, J.: Exocytosis: the common release mechanism of secretory granules in glandular cells, neurosecretory cells, neurons and paraneurons. Arch.histol.jap. 40 /Suppl./ 31-47, 1977.
14. Paulin, C., Barry, J., Dubois, M.P., Dubois, P.M.: Immunofluorescence studies of the LH-RF producing cells in the human fetal hypothalamus. Cell Tiss.Res. 182, 341-345, 1977.
15. Pearse, A.G.E.: 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C"-cells and its possible significance in polypeptide hormone production. Nature 211, 598-599, 1966.
16. Pearse, A.G.E.: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. Vet.Rec. 79, 587-590, 1966.

17. Redding, T.W., Kastin, A.J., Gonzalez-Barcena, D.,
Coy, D.H., Coy, E.J., Schalch, D.S., Schally, A.V.:
The half-life, metabolism and excretion of
tritiated luteinizing hormone-releasing hormone
/LH-RH/ in man.
J.Clin.Endocr.Metab. 37, 626-630, 1973.
18. Rees, L.H., Ratcliff, J.G.: Ectopic hormone
production by non-endocrine tumours.
Clin.Endocr. 3, 263-265, 1974.
19. Schally, A.V., Arimura, A., Kastin, A.J., Matsuo, H.,
Baba, Y., Redding, T.W., Nair, R.M.G., Debeljuk, L.:
Gonadotropin-Releasing Hormone: one polypeptide
regulates secretion of luteinizing and follicle
stimulating hormone.
Science 173, 1036-1038, 1971.
20. Sétáló, G., Vigh, S., Schally, A.V., Arimura, A.,
Flerko, B.: Immunohistological study of the origin
of LH-RH containing nerve fibers of the rat
hypothalamus.
Brain Res. 103, 597-602, 1976.

TARTALOMJEGYZÉK

Dr.Lampé László: BEVEZETŐ.....	3
Dr.Petkó Mihály: AZ "APUD-RENDSZER" /PARANEURONOK/ MORFOLÓGIÁJA.....	7
Dr.Szabó Béla: AZ APUD-RENDSZER FIZIOLÓGIÁJA.....	31
Dr.Szokol Miklós: NEUROCRISTOPATHIÁK - - APUDOMÁK.....	47
Dr.Szabó Tibor: AZ APUDOMÁK BELGYÓGYÁSZATI VONATKOZÁSAI.....	71
Dr.Csáky Gergely, Dr.Juhász Ferenc, Dr.Sápy Péter és Dr.Balázs György: AZ APUD-RENDSZER DAGANATAINAK SEBÉSZI KEZELÉSE.....	91
Dr.Balogh Ádám: AZ APUD RENDSZER NŐGYÓGYÁSZATI ENDOKRIN VONATKOZÁSAI.....	113

