

1. Bevezetés

Napjainkban már általánosan elfogadott tény, hogy a nemi hormonok morfogenetikus és aktivizáló hatásokat fejtenek ki mind a fejlődő, mind a kifejlett központi idegrendszer szteroid érzékeny régióiban, fiziológias és kísérletes körülmények között is. Ezen tulajdonságaik alapján a szexuál szteroidok lényeges szerepet töltenek be a plasztikus idegrendszeri folyamatok szabályozásában. Hormon indukálta szinaptikus átrendeződések zömmel az agy azon területein figyelhetők meg, amelyek részt vesznek a neuroendokrin és reprodukív funkciók modulálásában, de a jelenséget leírták már a kognív funkciókért felelős agykérgi struktúrákban és a hippocampusban is.

Vizsgálataink a nemi hormonok, köztük elsősorban az ösztadiol hatására bekövetkező plasztikus változások lezajlásának módjára és a hatás specifikus jellegének tanulmányozására, azaz a változásban résztvevő posztzinaptikus sejtek azonosítására és a különböző típusú szinapszisok denzitásának meghatározására irányultak. Ezt a célt szem előtt tartva egy olyan modell rendszert kerestünk, melyet fiziológias körülmények között plasztikus átrendeződés jellemez, ami kísérletes, kontrollált körülmények között is megbízhatóan reprodukálható. Ennek alapján esett a választásunk a hipotalamusz bazális részén elhelyezkedő, a harmadik agykamra ventrális részét körülhatároló nucleus arcuatus-ra. A nucleus arcuatus a nemi hormonok indukálta szinaptikus változások egyik legintenzívebben tanulmányozott rendszere. Szexuálisan dimorf, az axo-szomatikus szinapszisok száma nőstény patkányokban nagyobb, mint hímekben. Felnőtt nőstény patkányok nucleus arcuatus-ában, fiziológias körülmények között, az axo-szomatikus szinapszisok száma ciklikusan változik az ösztadiol koncentrációjának a függvényében. Ez a változás kísérletesen is előidézhető, ha ovariektomizált állatokat 17β -ösztadiollal kezelünk. Korábban kimutattuk, hogy a hormon hatása specifikus, mert csak a GABAerg axo-szomatikus szinapszisok száma csökken szignifikánsan, az immunonegatív axo-szomatikus szinapszisok száma nem változik. A változás nem érintette az axo-dentritikus szinapszisokat sem, de a serkentő, túske szinapszisok térfogati denzitása jelentősen megemelkedett. Ezen adatok alapján azt tűztük ki célul, hogy megvizsgáljuk, ez a különböző típusú szinapszisok szintjén fellépő specifikusság megjelenik-e fiziológias körülmények között is, azaz felnőtt, normálisan ciklizáló nőstényekben. Másfelől a

változásban résztvevő posztszinaptikus sejtek meghatározására az immunohisztokémiai módszerrel (tirozin hidroxiláz (TH) festés) jól azonosítható tuberoinfundibuláris dopaminerg neuronokat választottuk ki, mert korábban már kimutatták, hogy az ösztradiol által előidézett szinaptikus átrendeződésben elsősorban az eminencia mediana-ba vetülő hipofizeotróf neuronok érintettek.

Az utóbbi években egyre több kísérlet irányul a központi idegrendszerben, a perifériás endokrin mirigyektől függetlenül, szteroid prekursorokból szintetizálódó neuroszteroidok, főleg az ösztrogén prekursor dehidroepiandroszteron (DHEA) plasztikus hatásainak megismerésére. A hippocampusban már leírták, hogy felnőtt, ovariectomizált patkányokban DHEA kezelés hatására, a CA1 régió piramis sejteinek apikális dendritjein lévő tüske szinapszisok denzitása a 17β -ösztradiol kezelésnél tapasztaltakhoz hasonlóan változik. A kezelés által előidézett denzitás növekedés azonban nem következett be, amikor az intacerebrális ösztrogén bioszintézis kulcsenzimét, az aromatázt, reverzibilisen letrazollal gátolták. Erre alapozva kísérleteinket kiterjesztettük a DHEA indukálta axo-szomatikus plasztikus változások hatásmechanizmusának tanulmányozására is, felnőtt, ovariectomizált patkányok nucleus arcuatus-ában.

2. Anyagok és módszerek

- hüvelykenet vizsgálat
- gonadektomizálás
- 17β -ösztradiol, DHEA, DHEA+letrazol kezelés
- intracardinalis perfúzió, fixálás
- preembedding immunohisztokémia (TH festés)
- dehidratálás, beágyazás aralditba
- ultravékony metszetek készítése
- posztembedding immunohisztokémia (GABA festés)
- elektronmikroszkópikus vizsgálatok (Diszektor módszer)
- statisztikai analízis (ANOVA)

3. Eredmények és következtetések

Az ovariectomizált, 17β -ösztadiollal kezelt állatokban megfigyelt szinaptikus átrendeződések specifikussága fiziológias körülmények között is fennáll, azaz felnőtt, normálisan ciklizáló nőstényekben. Az ösztroz ciklus során bekövetkezett plasztikus folyamatok követték az ösztradiol plazmabeli koncentrációjának a változásait. A GABAerg axo-szomatikus szinapszisok száma jelentős csökkenést mutatott a proösztroz fázis reggele és délutánja között. A különbség még az ösztroz fázis alatt is szignifikáns volt, majd a szinapszisok száma fokozatosan emelkedett a metösztroz és a diösztroz fázis alatt. A változás nem érintette az axo-dendritikus GABAerg szinapszisokat, míg a proösztroz délutánján a GABAerg innervációval nem rendelkező dendrituske szinapszisok száma szignifikánsan megemelkedett. Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a szinaptikus plaszticitás specifikusságában az asztroglia is fontos szerepet játszanak. A gliális nyúlványoknak az ösztroz ciklus folyamán kialakuló átrendeződése azonban korántsem nyújt teljes magyarázatot a szinaptikus változások szelektivitására. Valószínűsíthető, hogy folyamat elsősorban csak az alacsony stabilitással rendelkező szinapszisokat érinti.

A DHEA kezelés során, a már korábban leírt 17β -ösztadiol által indukált változáshoz hasonló eredményt kaptunk. Ennek megfelelően a hormonális kezelést követően a GABAerg axo-szomatikus szinapszisok számának jelentős csökkenését figyeltük meg, az immunonegatív szinapszisok száma nem változott. A DHEA és az aromatáz enzimet gátló letrozol együttes alkalmazása során, az axo-szomatikus szinapszisok száma megegyezett a kontroll, ovariectomizált állatokéval. A DHEA azáltal, hogy számos bioaktív androgén és ösztrogén hormon prekursora többféle módon vehet részt a plasztikus folyamatok kialakításában és szabályozásában. A letrozollal folytatott kísérleteink alapján azonban arra a következtetésre jutottunk, hogy nőstény állatokban, a magban, az aromatizáció játszik meghatározó szerepet a DHEA által létrehozott szinaptikus plaszticitásban, hasonlóan, mint a hippocampusban.

Az ösztadiol kezelés által kiváltott, a TIDA neuronok szinaptikus kapcsolataiban létrejött változások nemi különbséget mutattak. Ovariectomizált állatokban a TH-immunopozitív neuronokon végződő GABAerg szinapszisok száma szignifikánsan

lecsökkent, míg kasztrált hímekben a nem jelölt neuronokkal szinaptizáló GABAerg végzések száma emelkedett meg. Ezen adatok egy része tehát alátámasztja azt a hipotézist, hogy a hormonálisan szabályozott szinaptikus átrendeződés képezi az adenohipofízisos ciklusos szabályozásának morfológiai alapját.

Eredményeink igazolják, hogy az ösztradiol és a DHEA hatása a nucleus arcuatus-ban nem általános, azaz az általuk kiváltott plasztikus szinaptikus változások nem egyforma módon és mértékben érintik a különböző típusú szinapszisokat és neuronokat.