

Central regulation of reproduction and food-intake: functional asymmetry in the hypothalamus

Literature review

Tóth István<sup>1\*</sup>  
Kiss Dávid Sándor<sup>1</sup>  
Frenyó V. László<sup>1</sup>  
Zsarnovszky Attila<sup>2,3</sup>

I. Tóth<sup>1\*</sup>  
S. D. Kiss<sup>1</sup>  
L. Frenyó V.<sup>1</sup>  
A. Zsarnovszky<sup>2,3</sup>

1. Állatorvostudományi Egyetem  
Élettani és Biokémiai Tanszék  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\* e-mail: toth.istvan@univet.hu

2. Szent István Egyetem  
Mezőgazdaság- és Környezet-  
tudományi Kar, Állat-élettani és  
Állat-egészségtani Tanszék

3. Yale University School of Medicine,  
Division of Comparative Medicine

# A reprodukció és táplálékfelvétel centrális irányítása: a hipotalamusz aszimmetrikus működése

## Irodalmi összefoglaló

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban a szaporodásbiológiai és éhség-jóllakottság ciklus szabályozásának rövid összefoglalója után bemutatják az idegrendszerben párosan elhelyezkedő régiók eddig feltárt aszimmetrikus működését, különös tekintettel a hipotalamuszra. A táplálékfelvétel és szaporodásbiológia irányításában központi szerepet játszó hipotalamusz anatómiailag és funkcionálisan zsúfolt felépítést mutat. A szövettanilag szimmetrikus felépítés ellenére a hipotalamuszt egységes területként kezelik, ahol a két oldalon található, azonos idegsejtek azonos élettani feladatokat látnak el. A központi idegrendszer a gerincvelőtől haladva a magasabb agyi területekig egyre magasabb szintű specializációt mutat, és a funkciók félteke szerinti megoszlása egyre markánsabban jelentkezik. A jelen szemlében felvázolt jelenségek alapján a hipotalamusz a nagyagyhoz hasonló lateralizációt mutat.

### SUMMARY

**Background:** The hypothalamus is the highest centre and the main crossroad of numerous homeostatic regulatory pathways including reproductive and hunger-satiety cycles. Histologically, the left and right hypothalamic sides are symmetrical, still, it has been considered as an unpaired midline structure, in which the identical circuits of the two sides regulate exactly the same biological functions. However, it has been known for higher, morphologically also symmetric brain areas that usually the left and right sides have distinct physiological roles providing a solution for the “ergonomic” use of brain resources.

**Objectives:** The main goal of this article is to shortly sum up our present knowledge on the hypothalamic functions related to the regulation of food-intake and reproduction. Furthermore, the authors also review the asymmetric functions of the central nervous system, in which a special focus is put on the hypothalamus.

**Discussion and conclusion:** Functions of the central nervous system from the spinal cord to the cerebral cortex are more and more specified to certain functions, and functions show lateralization to different degrees. This evolutionary process of lateralization would provide a much more effective use of brain resources. Based on the presented data in this article, we can state that the hypothalamus, similar to the cortex, shows asymmetric functions, and it seems to be rightful to re-name the hypothalamic sides to hypothalamic hemispheres. This novel aspect on the hypothalamic hemispheres changes our current view on the regulation of female reproduction and food-intake, and provides new perspectives for the better understanding of these hypothalamus-driven physiological processes.

ÉLETTAN

A hipotalamusz egy, a központi idegrendszer (KIR) mélyén elhelyezkedő, viszonylag kis méretű, tükörszimmetrikus felépítésű agyterület. Méretéről az is tájékoztatást ad, hogy a felnőtt emberi agy megközelítőlegesen 1400 g-os tömegéből mindössze 4 g-ot tesz ki (44). Kis mérete ellenére csaknem minden homeosztatis funkció élettani szabályozásában kulcsszerepet játszik, úgymint a szaporodásbiológiai folyamatok, energia-homeosztázis (éhség-jóllakottságérzet, testhőmérséklet, energiamobilizás), hormonrendszer stb.

*A hipotalamusz egy, a központi idegrendszer mélyén elhelyezkedő, viszonylag kis méretű, tükörszimmetrikus felépítésű agyterület*

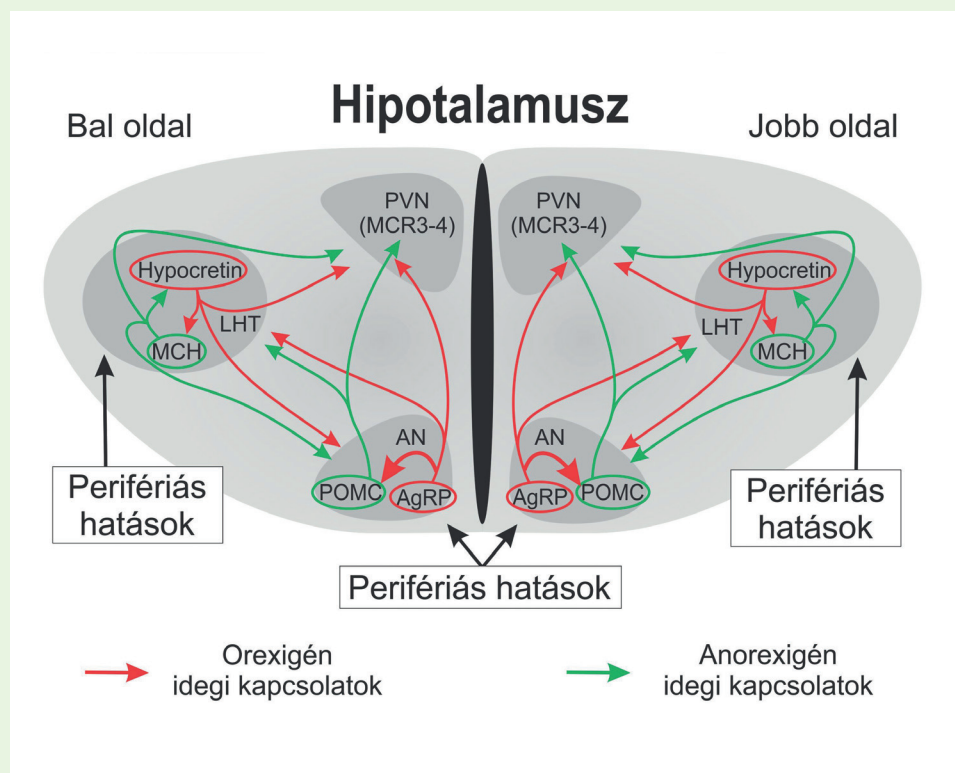
*Egyes funkciókat szabályozó magok a hipotalamusz mindkét oldalán megtalálhatóak tükörszimmetrikus elrendezésben*

Az azonos élettani funkciókat kiszolgáló idegsejtek csoportokba rendeződnek (ún. magokat alkotnak), amelyek a funkciótól függően egymással szoros kapcsolatban állnak, és hálózatokat hoznak létre. Ezen rendszerek egy sajátos és rendkívül összetett felépítést eredményeznek a hipotalamuszon belül, amelyben az egyes hipotalamikus funkciók egymást is befolyásolni képesek. Ismert pl. a tápláltsági állapot és a szaporodásbiológiai státusz kapcsolata tejelő teheneknél, de éppen úgy embernél is (pl. anorexia nervosa páciensek ciklicitási problémái, vagy éppen a vékony, általában sportoló lányok később bekövetkező pubertása).

A hipotalamusz másik nagyon fontos sajátossága, hogy az egyes funkciókat szabályozó magok a hipotalamusz mindkét oldalán (mintegy duplikáltumként) megtalálhatóak tükörszimmetrikus elrendezésben (1. és 2. ábra). Ezek a magok a korábbi tudományos nézet szerint teljesen egyformák, azaz

**1. ÁBRA.** A táplálékfelvétel és az energiaháztartásért felelős idegsejtcsoportok és azok kapcsolatai a hipotalamuszon belül (melanocortin rendszer)

**FIGURE 1.** Summary of connections within the hypothalamus regulating food-intake and energy balance (melanocortin system)



A vörös nyilak az táplálékfelvételt serkentő, orexigén kapcsolatokat, míg a zöld nyilak a táplálékfelvételt csökkentő, anorexigén kapcsolatokat jelölik

AN: nucleus arcuatus; LHT: laterális hipotalamusz; PVN: paraventricularis nucleus

Red arrows: orexigenic signals; green arrows: anorexigenic signals; AN: arcuate nucleus; LHT: lateral hypothalamus; PVN: paraventricular nucleus

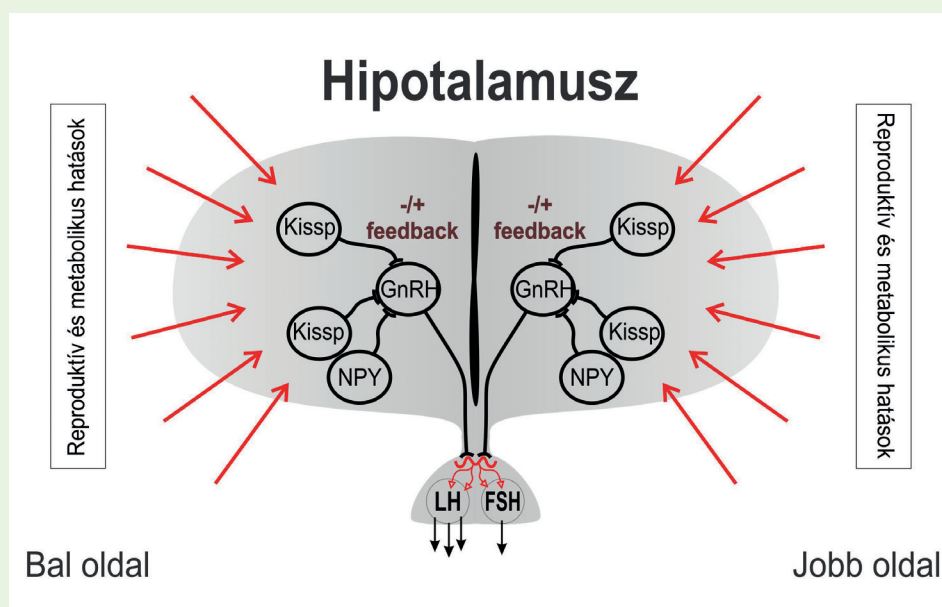
azonos a receptorkészletük, és azonos hatékonysággal, pontosan ugyanazon élettani folyamatokat képesek irányítani. Ez az érdekes biológiai sajátosság a hagyományosan kialakult nézet szerint funkcionálisan még leterheltebbé tenné a hipotalamuszt, hiszen ezen álláspont szerint minden egyes maghoz rendelt feladat irányítása egyidejűleg venné igénybe a jobb és bal oldalon megtalálható analóg idegsejtcsoportokat. Másrészt a szimmetrikus elrendeződésnek valószínűleg evolúciós jelentősége van: ha az egyik hipotalamikus félben valamely funkciót ellátó idegsejt megsérül (kémiai, mechanikai vagy biológiai okok miatt), akkor a másik térfél, immár önállóan képes tovább szabályozni a (sokszor létfontosságú) élettani folyamatot.

Az utóbbi évtized egyre több erre vonatkozó kutatási eredménye arra mutat, hogy a hipotalamusz jó eséllyel nem egyként és egyformán veti be a kétoldali analóg magjait az általa szabályozott funkciók irányításakor, hanem a hipotalamikus térfelek között, a funkciók tekintetében bizonyos munkamegosztás figyelhető meg. Ez utóbbit erősítik saját kutatási eredményeink is. A továbbiakban ezt az ún. hemiszférikus szinten zajló munkamegosztást tekintjük át saját és irodalmi adatok alapján. Előbb a hipotalamusz sokrétű feladatai közül a lét- és felfenntartás szempontjából legkiemelkedőbb funkciókat, az éhség-jóllakottsági ciklus irányítását, valamint a szaporodásbiológiai folyamatok szabályozásának működését foglaljuk össze, majd kitérünk e funkciók tekintetében megfigyelt hipotalamikus hemiszférikus munkamegosztásra.

**A legújabb kutatási eredmények arra utalnak, hogy a hipotalamikus térfelek között, a funkciók tekintetében bizonyos munkamegosztás figyelhető meg**

**2. ÁBRA.** A nemi működés hipotalamikus szabályozásának összefoglalója

**FIGURE 2.** Schematic summary of the hypothalamic regulation of reproductive processes



GnRH: gonadotropin-ürítető hormon tartalmú idegsejtek; Kissp, NPY: a GnRH-sejtek működését segítő szatellitrendszer részei (kisspeptin és neuropeptid Y tartalmú idegsejtek). A GnRH a véráramba kerül, és az agyalapi mirigy portális keringésén keresztül serkenti a hipofízéális gonadotrop hormonokat termelő sejteket (FSH: folliculus stimuláló hormon; LH: luteinizáló hormon)

GnRH: gonadotropin-releasing hormone containing neurons; Kissp, NPY: part of the GnRH-helping system (Kisspeptin and neuropeptide Y containing neurons). After reaching the anterior lobe of the pituitary, GnRH regulates (alternating negative and positive feedbacks) the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), the two major hormones driving follicular growth and ovulation

*Az egyik legfontosabb hipotalamikus funkció a táplálékfelvétel és az ezzel összefüggő energiahomeosztázis irányítása*

### A TÁPLÁLÉKFELVÉTEL ÉS ENERGIAHÁZTARTÁS HIPOTALAMIKUS SZABÁLYOZÁSA

A létfenntartás szempontjából talán az egyik legfontosabb hipotalamikus funkció a táplálékfelvétel és az ezzel összefüggő energiahomeosztázis megfelelő működésének irányítása. Ezen feladatokat szabályozó idegsejteket két fő csoportba sorolhatjuk: [1] a táplálékfelvételt serkentő (orexigén) neuronok és [2] a táplálékfelvételt gátló (anorexigén) neuronok. Ezek az idegsejtek egymással komplex kapcsolatban állnak, amely egy bonyolult hálózatot alakít ki a hipotalamuszon belül, amit melanocortin rendszernek nevezünk (1. ábra).

A melanocortin rendszer központja a hipotalamusz bazális részén, az agy felszínéhez közel elhelyezkedő nucleus arcuatus (AN), amelyben mind az orexigén, mind pedig az anorexigén idegsejtek egyaránt fellelhetők. A táplálékfelvételt gátló sejteket POMC-sejteknek hívjuk (a hipotalamikus neuronokat minden esetben az általuk termelt fő vagy főbb ingerületátvivő anyagokról – neurotranszmitterekről – nevezik el: POMC-sejt = proopiomelanocortint termelő neuron). Az AN-ben termelődő proopiomelanocortin a sejten belül több alegységre bomlik. A bomlástermékek közül a melanocytastimuláló hormon (MSH) eléri a nucleus paraventricularist (PVN), ahol serkenti a melanocortin receptorokat (MCR 1-4), ezzel csökkentve az éhségérzetet és a táplálékfelvételt (6, 19). Az AN a POMC-sejtek mellett a táplálékfelvételt serkentő sejteket is tartalmaz, amelyek fő neurotranszmitterei a neuropeptid Y, ill. Agouti-related protein (NPY/AgRP sejtek, „éhségsejtek”), amelyek egyrészt a nucleus arcuatuson belül, másrészt pedig a hatás helyén (PVN) egyaránt gátolni képesek a POMC-sejtek működését (29). Ez a fajta tónusos gátlás az NPY/AgRP aktiváció esetén meglehetősen hatékonyan képes a táplálékfelvételt serkenteni, miközben direkt visszacsatolás nem érzékeli a POMC-sejtek felől (nincs közvetlen kapcsolat). Ez a jelenség arra utal, hogy evolúciós szempontból az éhség érzete előnyt élvez, ugyanis így az állat nem csak akkor tud enni, amikor éhes, hanem akkor is, amikor a táplálék elérhető (ezzel felkészülve a nehezebb időszakokra). Másrésztől ez az anatómiai/szöveti sajátosság lehet az egyik oka a modern, civilizált társadalmakban oly gyakran előforduló kóros elhízásnak (15).

*Evolúciós szempontból az éhség érzete előnyt élvez, viszont ez lehet az egyik oka a modern, civilizált társadalmakban oly gyakran előforduló kóros elhízásnak*

Ahogy azt már említettük, a nucleus arcuatus a hipotalamusz ventrális részén az agy felszínéhez közel helyezkedik el ott, ahol a fenesztrált kapillárisok miatt a vér-agy gát kevésbé hatékony (40), így a perifériáról érkező hormonális (pl. ghrelin, leptin) és metabolikus (vércukor, szabadzsírsav stb.) jelek viszonylag könnyen, akadálytalanul juthatnak el a sejtekhez (4, 17, 28, 42). A perifériáról érkező humorális faktorok mellett az AN sejtjei az idegrendszeren belülről, többek között a hipotalamusz más területeiről is kapnak információt (1. ábra). A két legfontosabb terület ebből a szempontból a laterális és ventromediális hipotalamikus régiók (LH, VMH), amelyek szintén képesek a perifériáról érkező jelek érzékelésére, és a feldolgozott információt továbbítják a AN sejtjei felé (18, 45).

*Az éhség vagy éppen a jóllakottság érzetét a melanocortin rendszer aktivitása dönti el*

Összességében az éhség vagy éppen a jóllakottság érzetét a fent jellemzett komplex neuronkör, a melanocortin rendszer aktivitása dönti el: a perifériáról érkező információ együtt a centrális hatásokkal („étvágy”) befolyásolja az egyes sejtek aktivitását, ami végül az egész rendszer egyensúlyát változtatja meg. Amennyiben az anorexigén sejtek aktivitása kerül túlsúlyba, akkor az állat vagy az ember jóllakottságot érez, és ezzel együtt a táplálékkereső magatartás és a táplálék felvétele megszűnik. Másrésztől az ezzel ellentétes folyamat, amikor az orexigén neuronok aktivitása fokozódik, egyrészt gátolja az anorexigén sejteket, ezzel összhangban pedig fokozza az állat/ember aktivitását és figyelmét, hogy mihamarabb ételhez juthasson. Ez a folyamat is kiváló példa arra, hogy ezek a sejtek nemcsak a táplálékfelvétel és energiaháztartás szempontjából kiemelkedő jelentőségűek, hanem sok más élettani folyamatot is befolyásolnak. Ismert például, hogy az orexintartalmú idegsejtek a LH-ban befolyásolják az alvás-éb-

renlét ciklusát is (az orexin másik neve hipokretin, ami az alvással kapcsolatos funkciókra utal), az AgRP neuronokat pedig kapcsolatba hozták egyes hangulatzavarokkal („mood disorders”), pl. idegesség vagy az ún. obszesszív-kompulzív megbetegedéssel (OCD) is (16, 46).

### A SZAPORODÁSBIOLOGIAI FOLYAMATOK HIPOTALAMIKUS SZABÁLYOZÁSA

A hipotalamusz a létfenntartás mellett a fajfenntartással kapcsolatos folyamatok legmagasabb szintű szabályzója is. Ennek a legösszetettebb példája a nők és egyes nőtény állatok ciklikus nemi működésének biztosítása.

A nőivarú állatok nemi működésének irányítása az ún. hipotalamusz-agyalapi mirigy-gonád (hypothalamus-pituitary-gonad, HPG) tengelyen keresztül valósul meg, amelynek centrális része (hipotalamusz) a táplálékfelvétel irányításában részt vevő neuronkörökhöz hasonlóan szimmetrikus felépítést mutat (2. ábra). A HPG-tengely humorális és idegi kapcsolatok segítségével, egy pozitív és negatív visszacsatolási mechanizmussal szabályozza önmaga működését (3. ábra). A centrális és perifériás információk a hipotalamusz jobb és bal oldalán egyaránt megtalálható gonadotropin-ürítettő hormon- (GnRH-) tartalmú idegsejtekben integrálódnak (37, 38). Ezen sejtek működését a hipotalamuszon belül egy ún. szatellitarendszer egészíti ki, amely segít a perifériáról érkező reprodukív és metabolikus jelek feldolgozásában. A szatellitarendszer két legfontosabb komponense a hipotalamusz preoptikus területein és a nucleus arcuatusban található kisszeptin- és NPY-tartalmú idegsejtek (31, 35, 51). A GnRH-sejtek nyúlványai az agyalapi mirigy nyelében található kapillárisokon végződnek, ahol a GnRH a véráramba kerül, és az agyalapi mirigy portális keringésén keresztül eléri a hipofízális gonadotrop hormonokat termelő bazofil sejteket (follikulus stimuláló hormon, FSH; luteinizáló hormon, LH).

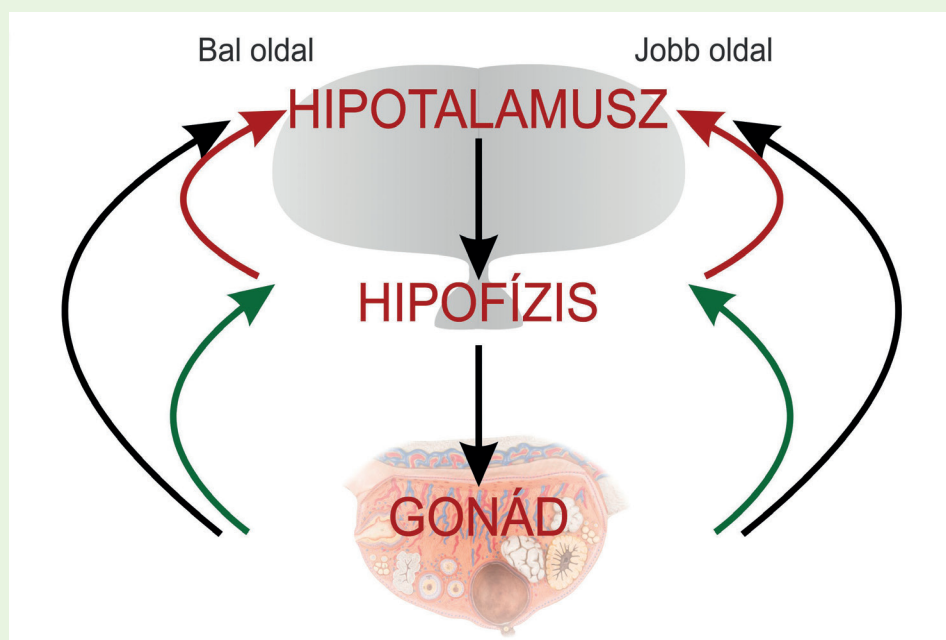
A ciklikus női nemi működés alapja a HPG-tengelyen belüli pozitív és negatív visszacsatolási folyamatok váltakozása, amelyet az ösztrogénszint perifériás ingadozása indukál (41). A ciklus során az ösztrogén folyamatosan negatív feedback hatással visszafogja a GnRH centrális termelődét. A ciklus egy pontján azonban a hirtelen megingó (előbb csökkenő, majd rögtön ezt követően emelkedő) ösztrogénszint képes a korábbi negatív feedbacket pozitívvá változtatni, aminek hatá-

*A hipotalamusz a fajfenntartással kapcsolatos folyamatok legmagasabb szintű szabályzója*

*A ciklikus női nemi működés alapja a HPG-tengelyen belüli pozitív és negatív visszacsatolási folyamatok váltakozása, amelyet az ösztrogénszint perifériás ingadozása indukál*

**3. ÁBRA.** A hipotalamusz-hipofízis-gonád tengely működése és a hosszúpályás, rövidpályás és ultrarövidpályás visszacsatolási mechanizmusok

**FIGURE 3.** The hypothalamus-pituitary-gonad axis with the feedback mechanisms (long, short, ultra-short feedbacks)



*A hímek reproduktív funkciói is HPG-tengelyen és a GnRH-sejteken keresztül valósul meg, de náluk csak a negatív feedback hatás van jelen*

*A szimmetrikus anatómiai felépítés ellenére a központi idegrendszer funkcionális szempontból aszimmetrikus*

*Nőkben általában kisebb mértékű az aszimmetria, a két oldal funkciómegosztás tekintetében kiegyensúlyozottabb*

sára hirtelen megnő a GnRH termelése és leadása, ún. GnRH-csúcs (a ló esetében több napig tartó GnRH-plató) alakul ki. A GnRH az agyalapi mirigyben stimulálja az LH leadását (LH-csúcs), ami következményesen kiváltja az ovulációt (27).

Nőivarú háziállatainkhoz hasonlóan a hímek reproduktív funkciói is HPG-tengelyen és a GnRH-sejteken keresztül valósul meg. A legfontosabb különbség az, hogy a hímek esetében nem figyelhető meg a pozitív-negatív visszacsatolás alternáló váltakozása, ehelyett csak a negatív feedback hatás van jelen, azaz az ivarzási szezonban folyamatos és viszonylagosan konstans GnRH- (és következményesen tesztoszteron-) szint jellemzi az állatokat a ciklicitás teljes hiányával (33).

## A KÖZPONTI IDEGRENSZER ÉS A HIPOTALAMUSZ ASZIMMETRIÁJA

A központi idegrendszer minden területén szimmetrikus felépítés figyelhető meg, ahol a jobb és bal oldal nagyfokú anatómiai és szövettani hasonlóságot mutat. Ennek ellenére a KIR-re funkcionális szempontból kétoldali (aszimmetrikus) működés jellemző. Ezek tudatában számos kutatás folyt annak felderítésére, hogy mi lehet a szervi funkcionális aszimmetria hátterében, azaz fellelhető-e az egyes funkciók térfelek szerinti megoszlása a központi idegrendszerben.

Viszonylag régen, 1861-ben, már leírták a nagyagyra jellemző funkcionális aszimmetriát (8). Ezt követően számos további kutatás bizonyította, hogy a nagyagyféltekék meghatározott folyamatok szabályozásáért felelősek, azaz az általuk szabályozott feladatok féloldali dominanciát mutatnak. Míg a gerincvelő esetében a csaknem teljes funkcionális lateralitás már régóta egyértelmű, a nagyagykéreg esetében is ismertek a féltekékhez kötött funkciók (úgy mint a beszéd vagy a mozgás irányítása), de más agyterületeken (pl. hippokampusz, habenula, talamusz) is leírták már az egyes funkciók aszimmetrikus megoszlását (1, 26, 30).

A nagyagy esetében a két agyfélteke, amelyek felületét emberekben a gyrusok teszik tagolttá, egymás tükörképeinek tűnhetnek, de ezt a téves benyomást anatómiai (az egyes lebenyek pontos mérete és alakja) mellett neurokémiai és funkcionális vizsgálatok is cáfolják (50). A nagyagyféltekék funkcionális lateralizációja számos – pl. emocionális, verbális és kognitív – funkcióban megnyilvánul, emellett eltérés figyelhető meg az érzékszervek (pl. szem, fül) által felvett ingerek tudatosulásának és rájuk az agyban kialakult válasz keletkezésének helyét tekintve is (2). Érdekesképpen megemlíthető, hogy számos tanulmány kimutatót valamilyen szintű nemekkel összefüggő különbséget a nagyagy aszimmetriáját illetően, azaz nőkben általában kisebb mértékű az aszimmetria, a két oldal funkciómegosztás tekintetében kiegyensúlyozottabb (24, 54).

A kortikális funkciók mellett más agyi területek esetében is kimutattak aszimmetrikus működést. Ilyen agyterület pl. a hipocampus, amely a kortikális lebenyekkel szorosan együttműködve játszik kiemelkedő szerepet az információk rövid távú memóriából hosszú távú memóriába való átültetésében és a térbeli navigáció koordinálásában. A hipocampus aszimmetriáját a strukturális tulajdonságaiban (a két oldalon található idegsejtek száma eltérő) és funkcionális vizsgálatokkal (egy-egy intracelluláris fehérjék és receptorok megoszlása) is tetten érhetjük (30).

A hipotalamusz tükörszimmetrikus felépítése ellenére, az előzőekben megemlített agyterületekhez képest, feltűnően kevés olyan információ áll rendelkezésre, amely ezen agyterület funkcionális aszimmetriájára utal. A neuroendokrin rendszert is több aszimmetriával foglalkozó tanulmány vizsgálta, különös tekintettel a HPG-tengelyre és a reprodukcióra (22). Az e témában megjelent első cikkek főleg az egyoldali ovariectomia, ill. egyéb, a HPG-tengely perifériás részeit érintő egy-

oldali manipulációk aszimmetrikusan jelentkező hatását írták le (20, 21, 23). Ezen korai eredményeket azóta kis számban ugyan, de több tanulmány is megerősítette. CRUZ és mtsai, ill. LOPEZ és mtsai pl. több kísérletben unilaterális beavatkozást végeztek a hipotalamuszon, amelynek következtében eltérő változásokat tapasztaltak a GnRH-szekréción és egyéb szaporodásbiológiai folyamatban (9, 10, 36). Ezt a gondolatmenetet folytatva CRUZ és mtsai kimutatták, hogy a hipotalamikus preoptikus területen található kolinerg rendszerek szintén aszimmetrikus módon képesek befolyásolni a petefészken található tüszők érését (11). Egyéb cikkek hemiorchidectomiás kísérletek (egyoldali here eltávolítása) segítségével a nőivarú állatokhoz hasonló aszimmetriát írtak le a hím állatok esetében is (3, 32).

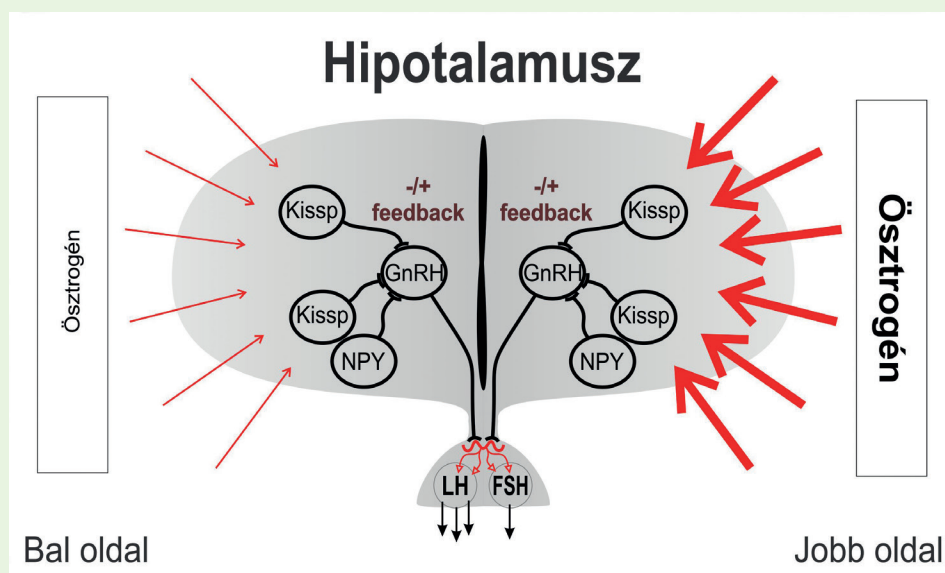
A fentiekkel összhangban a saját kutatócsoportunk kimutatta, hogy a hipotalamusz jobb és bal oldala között jelentősen eltérő metabolikus aktivitás mérhető, amely szintén a petefészkek ciklus hipotalamikus szabályozásában az aszimmetria jelenségével hozható összefüggésbe (47). A folyamatot tovább vizsgálva azt is megállapítottuk, hogy abban kiemelkedő szerepe van az ösztrogénnek (és valószínűleg a hozzá kapcsolódó egyéb petefészkek által termelt hormonnak), amely a hipotalamusz jobb oldalán jóval erősebb hatást képes kiváltani (48) (4. ábra). Figyelembe véve az ösztrogén kettős szerepét – nemi hormon és anorexigén hatás (43) –, ill. azon unilaterális idegrendszeri kapcsolatokat, amelyek a hipotalamusz egyik oldalát kötik össze más ismert aszimmetrikus működésű agyi területekkel (25, 39, 49), megalapozott az a feltevés, hogy a táplálékfelvétellel kapcsolatos hipotalamikus funkciók szintén lateralizált működést mutatnak. Ezt a jelenséget a hipotalamusz metabolikus vizsgálatával szintén sikerült megerősíteni. Az *ad libitum* etetett csoportokkal ellentétben, ahol a jobb oldali mitochondriumok aktivitása bizonyult nagyobbak, az ösztrogén hatására kialakult dominancia éheztesítés mellett az állatok egy részében a bal oldalra tolódott át (48). Azaz úgy tűnik, hogy a bal oldalon az orexigén idegsejtek és azok kapcsolatai, míg a jobb oldalon az anorexigén idegsejtek és azok kapcsolatai dominálnak (5. ábra).

**A hipotalamusz jobb és bal oldala között jelentősen eltérő metabolikus aktivitás mérhető**

**Úgy tűnik, hogy a bal oldalon az orexigén idegsejtek és azok kapcsolatai, míg a jobb oldalon az anorexigén idegsejtek és azok kapcsolatai dominálnak**

**4. ÁBRA.** A ciklikus női nemi működés irányítását végző hipotalamikus idegi kapcsolatok

**FIGURE 4.** Schematic summary of hypothalamic regulation of female reproduction

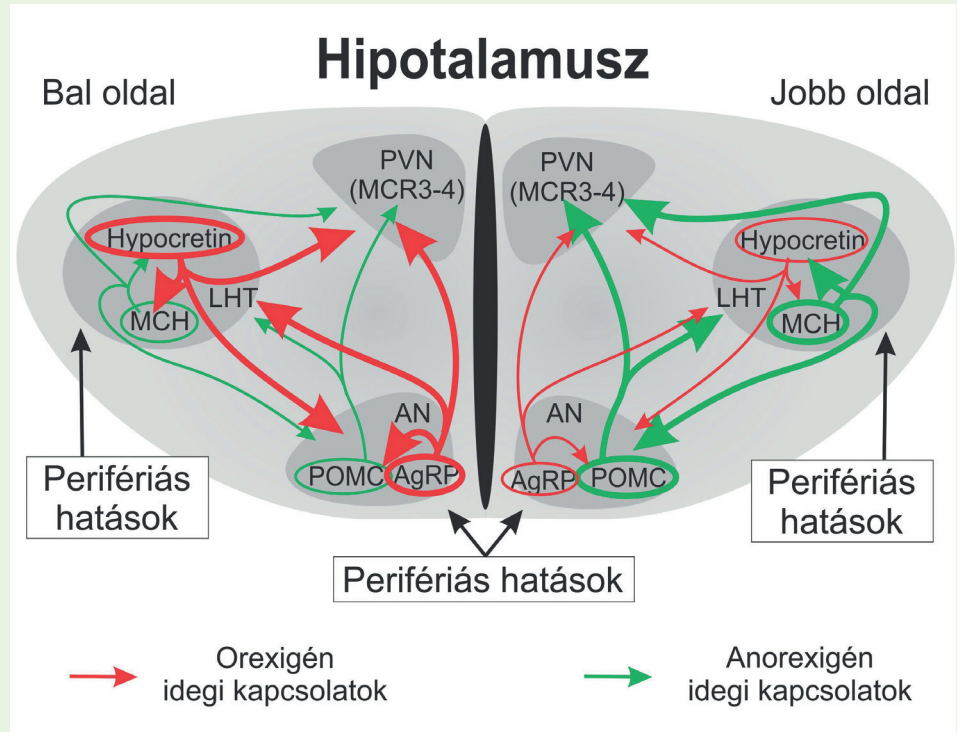


A perifériáról érkező fő nemi hormon, az ösztrogén, a jobb oldalon erősebb hatást vált ki, mint a bal oldalon

Estrogen causes right sided dominance by affecting the central part of HPG axis

**5. ÁBRA.** A melanocortin rendszer működése a jobb és bal oldali hipotalamikus féltekéken

**FIGURE 5.** Schematic summary of the activity of melanocortin system on the left and right hypothalamic sides



Noha mindkét oldal rendelkezik orexigén és anorexigén kapcsolatokkal, a bal oldalon az orexigén (táplálékfelvételt serkentő; piros nyilak), míg a jobb oldalon az anorexigén (táplálékfelvételt gátló; zöld nyilak) sejtek dominálnak

Orexigenic neurons seem to have a higher activity on the left side (red arrows), while anorexigenic neurons dominate on the right side of the hypothalamus (green arrows)

**Más hipotalamikus feladatok tekintetében is kimutattak lateralizált funkciómegosztást**

Ezen lét- és fajfenntartás szempontjából kulcsfontosságú funkciók mellett, jóval kisebb számban ugyan, de más hipotalamikus feladatok tekintetében is kimutattak lateralizált funkciómegosztást. Ilyen pl. a szív- és érrendszeri és a vérnyomás szabályozása (52, 53), a pajzsmirigyhormon-ürítető hormon (TRH) aszimmetrikus termelődése (7), az immunrendszer centrális irányítása (5, 14), vagy éppen a cirkadián ritmust irányító suprachiasmaticus mag lateralizált aszinkron működése (12, 13, 55).

## KÖVETKEZTETÉSEK

Az aszimmetrikus alakotani eltérések általános vonásai az állati szervezetnek, az egyszerűbb gerinctelenek testfelépítésétől egészen az emberi szervek elhelyezkedésig rengeteg helyen megfigyelhető. Különböző elméletek szerint a korai egyedfejlődés során kialakuló aszimmetriát a gerincesek esetében, beleértve az embert is, az embrionális sejtek csillóinak az óramutató járásával megegyező körkörös mozgása váltja ki (34). Ezzel függhet össze az agyi aszimmetria kialakulása is, bár az egyes funkciók térfelénkenti megoszlásának genetikai háttere még vitatott. Az azonban magabiztosan állítható, hogy a lateralizált funkciómegosztás egy megőrzött jellegzetessége a gerincesek agyának, ami arra utal, hogy ez evolúciós előnyökkel jár. Ilyen előny lehet pl. a hatékonyabb és pontosabb információfeldolgozás, ill. a jóval kedvezőbb energiafelhasználás is, mivel



az egyik félteke egy-egy különleges feladatra specializálása több szabadságot ad a másik féltekének egyéb feladatok végrehajtásához. A jobb-bal féltekék specializációja nem csupán humán jellegzetesség, azt az egész állatvilágban megfigyelhetjük.

Viszonylag régóta ismert, hogy a központi idegrendszer jobb és bal oldala eltérő élettani folyamatok szabályozásában vesz részt (pl. mozgás irányítása, beszéd). Hasonló aszimmetrikus jelenségeket a neuroendokrin hipotalamusz esetében is leírtak. A felsorolt funkcionális és metabolikus aszimmetriára utaló tanulmányok már több mint 40 éve rendelkezésre állnak, azonban a kutatók a hipotalamusz kutatása során annak működését azóta is szimmetrikusan kezelik, feltételezve, hogy a két oldalon található, azonos magokhoz tartozó idegsejtek azonos feladatokat látnak el. A kutatók ezen elképzelését azonban a fent felsorolt bizonyítékok birtokában felül kell vizsgálni. A központi idegrendszer a gerincvelőtől haladva a magasabb agyi területekig egyre magasabb szintű specializációt mutat, és a funkciók félteke szerinti megoszlása egyre markánsabban jelentkezik. Ez az evolúciós folyamat kedvezőbb energiafelhasználás mellett pontosabb és gyorsabb szabályozást tesz lehetővé. Az előbbieken bemutatott eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a hipotalamusz a nagyagyhoz hasonló lateralizációt mutat, amelynek mértékét és pontos jellegzetességeit egyelőre nem ismerjük. Mindazonáltal már az eddigi eredmények is felhívják a figyelmet arra, hogy a hipotalamikus aszimmetria pontos feltérképezése előfeltétele lehet az olyan kórtani tünetek diagnosztikájának és célzott kezelésének, amelyek a hipotalamusz működésének a rendellenessége miatt jöttek létre. Jelen álláspontunk szerint valószínűnek látszik, hogy noha a jobb és bal hipotalamikus térfél képes lehet ugyanazon perifériás jelekre reagálni, a kiváltott biológiai válasz a két oldalon eltérő mértékű, így egyes folyamatokban a hipotalamikus féltekéhez köthető dominancia alakul ki, amelyet figyelembe véve új távlatok nyílhatnak a legfontosabb lét- és fajfenntartó folyamatok kutatásában.

**A hipotalamikus aszimmetria pontos feltérképezése előfeltétele lehet az olyan kórtani tünetek diagnosztikájának és célzott kezelésének, amelyek a hipotalamusz működésének a rendellenessége miatt jöttek létre**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket szeretnénk kifejezni a témába vágó, online elérhető élettani hallgatói leckék készítőinek a téma hétköznapi szinten is érthető irodalmi áttekintéséért, melyből ötleteket merítve színesebbé tehattük a jelen munkánkat (az oldalak elérhetősége: <http://www.wiki.vetphysiol.hu/EmbrioAszimmetria>; [http://www.wiki.vetphysiol.hu/KIR\\_aszimmetria](http://www.wiki.vetphysiol.hu/KIR_aszimmetria)).

Ezen felül köszönjük az Állatorvostudományi Egyetem Élettani és Biokémiai Tanszék munkatársainak a szakmai segítséget.

## IRODALOM

1. AIZAWA, H.: Habenula and the asymmetric development of the vertebrate brain. *Anat. Sci. Int.*, 2013. 88. 1–9.
2. ANDREW, R. J.: Origins of asymmetry in the CNS. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2009. 20. 485–490.
3. BAKALKIN, G. A. – TSIBEZOV, V. V. et al.: Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus. *Brain Res.*, 1984. 296. 361–364.
4. BASKIN, D. G. – HAHN, T. M. – SCHWARTZ, M. W.: Leptin sensitive neurons in the hypothalamus. *Horm. Metab. Res.*, 1999. 31. 345–350.
5. BETANCUR, C.: Natural killer cell activity is associated with brain asymmetry in male mice. *Brain. Behav. Immun.*, 1991. 5. 162–169.
6. BIEBERMANN, H. – CASTAÑEDA, T. R. et al.: A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab.*, 2006. 3. 141–146.
7. BORSON-CHAZOT, F. – JORDAN, D. et al.: TRH and LH-RH distribution in discrete nuclei of the human hypothalamus: evidence for a left prominence of TRH. *Brain Res.*, 1986. 382. 433–436.
8. BROCA, P. P.: Loss of Speech, Chronic Softening and Partial Destruction of the Anterior Left Lobe of the Brain. *Bull. La Société Anthropol.*, 1861. 2. 235–238.
9. CRUZ, M. E. – JARAMILLO, L. P. – DOMÍNGUEZ, R.: Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of the cyclic rat. *J. Endocrinol.*, 1989. 123. 437–439.

10. CRUZ, M. E. – MORÁN, J. L. et al.: Differences in spontaneous ovulation in rats with unilateral lesion of the hypothalamus. *Brain Res. Bull.*, 1990. 24. 739–742.
11. CRUZ, M. E. – FLORES, A. – DOMÍNGUEZ, R.: The cholinergic system of the preoptic–anterior hypothalamic areas regulates the ovarian follicular population in an asymmetric way. *Endocrine*, 2014. 47. 913–922.
12. DE LA IGLESIA, H. O. – MEYER, J. et al.: Antiphase oscillation of the left and right suprachiasmatic nuclei. *Science*, 2000. 290. 799–801.
13. DE LA IGLESIA, H. O. – MEYER, J. – SCHWARTZ, W. J.: Lateralization of circadian pacemaker output: Activation of left- and right-sided luteinizing hormone-releasing hormone neurons involves a neural rather than a humoral pathway. *J. Neurosci.*, 2003. 23. 7412–7414.
14. DELRUE, C. – DELEPLANQUE, B. et al.: Brain Monoaminergic, Neuroendocrine, and Immune Responses to an Immune Challenge in Relation to Brain and Behavioral Lateralization. *Behav. Immun.*, 1994. 8. 137–152.
15. DIETRICH, M. O. – HORVATH, T. L.: Neuroendocrine Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol. Metab.*, 2012. 27. 268.
16. DIETRICH, M. O. – ZIMMER, M. R. et al.: Hypothalamic AgRP Neurons Drive Stereotypic Behaviors beyond Feeding. *Cell*, 2015. 160. 1222–1232.
17. ELIAS, C. F. – KELLY, J. F. et al.: Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 2000. 423. 261–281.
18. ELIAS, C. F. – SAPER, C. B. et al.: Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.*, 1998. 402. 442–459.
19. FAN, W. – BOSTON, B. A. et al.: Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 1997. 385. 165–168.
20. FUKUDA, M. – YAMANOUCHI, K. et al.: Hypothalamic laterality in regulating gonadotropic function: unilateral hypothalamic lesion and ovarian compensatory hypertrophy. *Neurosci. Lett.*, 1984. 51. 365–370.
21. GERENDAI, I. – HALÁSZ, B.: Hemigonadectomy-induced unilateral changes in the protein-synthesizing activity of the rat hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroendocrinology* 1976. 21. 331–337.
22. GERENDAI, I. – HALÁSZ, B.: Neuroendocrine Asymmetry. *Front. Neuroendocrinol.*, 1997. 18. 354–381.
23. GERENDAI, I. – ROTSZTEJN, W. et al.: Unilateral ovariectomy-induced luteinizing hormone-releasing hormone content changes in the two halves of the mediobasal hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, 1978. 9. 333–336.
24. GOOD, C. D. – JOHNSRUDE, I. et al.: Cerebral Asymmetry and the Effects of Sex and Handedness on Brain Structure: A Voxel-Based Morphometric Analysis of 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*, 2001. 14. 685–700.
25. GRUNDMANN, S. J. – PANKEY, E. A. et al.: Combination unilateral amygdaloid and ventromedial hypothalamic lesions: evidence for a feeding pathway. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005. 288. R702–7.
26. HARRIS, J. A. – GUGLIEMOTTI, V. – BENTIVOGLIO, M.: Diencephalic asymmetries. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1996. 20. 637–643.
27. HERBISON, A. E.: Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocr. Rev.*, 1998. 19. 302–330.
28. HOLST, B. – SCHWARTZ, T. W.: Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004. 25. 113–117.
29. HORVATH, T. L.: The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat. Neurosci.*, 2005. 8. 561–565.
30. HOU, G. – YANG, X. – YUAN, T. F.: Hippocampal asymmetry: differences in structures and functions. *Neurochem. Res.*, 2013. 38. 453–460.
31. HRABOVSKY, E.: Neuroanatomy of the human hypothalamic kisspeptin system. *Neuroendocrinology*, 2014. 99. 33–48.
32. INASE, Y. – MACHIDA, T.: Differential effects of right-sided and left-sided orchidectomy on lateral asymmetry of LHRH cells in the mouse brain. *Brain Res.*, 1992. 580. 338–340.
33. JIN, J.-M. – YANG, W.-X.: Molecular regulation of hypothalamus–pituitary–gonads axis in males. *Gene*, 2014. 551. 15–25.
34. LEVIN, M.: Left–right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech. Dev.*, 2005. 122. 3–25. doi: 10.1016/j.mod.2004.08.006
35. LI, S. – HONG, M. et al.: Role of neuropeptide Y in the regulation of gonadotropin-releasing hormone gene expression in the rat preoptic area. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1994. 26. 69–73.
36. LOPEZ, E. – CRUZ, M. E. – DOMÍNGUEZ, R.: Asymmetrical effects of the unilateral implant of pilocarpine on the preoptic–anterior hypothalamic area on spontaneous ovulation of the adult rat. *Arch. Med. Res.*, 1997. 28. 343–348.
37. MALIK, K. F. – SILVERMAN, A. J. – MORRELL, J. I.: Gonadotropin-releasing hormone mRNA in the rat: distribution and neuronal content over the estrous cycle and after castration of males. *Anat. Rec.*, 1991. 231. 457–466.
38. MERCHENTHALER, I. – GÖRCS, T. – SÉTÁLÓ, G. – PETRUSZ, P. – FLERKÓ, B.: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons and pathways in the rat brain. *Cell Tissue Res.*, 1984. 237. 15–29.
39. MITTLEMAN, G. – FRAY, P. J. – VALENSTEIN, E. S.: Asymmetry in the effects of unilateral 6-OHDA lesions on eating and drinking evoked by hypothalamic stimulation. *Behav. Brain Res.*, 1985. 15. 263–267.
40. MÜNZBERG, H.: Differential leptin access into the brain a hierarchical organization of hypothalamic leptin target sites? *Physiol. Behav.*, 2008. 94. 664–669.
41. NAFTOLIN, F. – GARCIA-SEGURA, L. M. et al.: Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge. *Reprod. Sci.*, 2007. 14. 101–116.
42. RIEDIGER, T. – TRAEBERT, M. et al.: Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci. Lett.*, 2003. 341. 151–155.
43. SANTOLLO, J. – ECKEL, L. A.: Estradiol decreases the orexigenic effect of neuropeptide Y, but not agouti-related protein, in ovariectomized rats. *Behav. Brain Res.*, 2008. 191. 173–177.
44. SAPER, C. B. – LOWELL, B. B.: The hypothalamus. *Curr. Biol.*, 2014. 24. R1111–R1116.
45. STERNSON, S. M. – SHEPHERD, G. M. G. – FRIEDMAN, J. M.: Topographic mapping of VMH arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. *Nat. Neurosci.*, 2005. 8. 1356–1363.
46. TAHERI, S. – ZEITZER, J. M. – MIGNOT, E.: The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002. 25. 283–313.

47. TOTH, I. – KISS, D. S. – GOSZLETH, G. – BARTHA, T. – FRENYO, L. V. – NAFTOLIN, F. – HORVATH, T. L. – ZSARNOVSZKY, A.: Hypothalamic sidedness in mitochondrial metabolism: New perspectives. *Reprod. Sci.*, 2014. 21. 1492–1498.
48. TOTH, I. – KISS, D. S. – JOCSAK, G. – SOMOGYI, V. – TORONYI, E. – BARTHA, T. – FRENYO, L. V. – HORVATH, T. L. – ZSARNOVSZKY, A.: Estrogen- and satiety state-dependent metabolic lateralization in the hypothalamus of female rats. *PLoS One*, 2015. 10.
49. VANETSIAN, G. – PAVLOVA, I.: Functional asymmetry of the frontal cortex and lateral hypothalamus of cats during an operant food-related conditioned reflex. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2004. 34. 703–710.
50. WATKINS, K. E. – PAUS, T. et al.: Structural Asymmetries in the Human Brain: a Voxel-based Statistical Analysis of 142 MRI Scans *Cereb. Cortex* 2001. 11. 868–877.
51. WOJCIK-GLADYSZ, A. – POLKOWSKA, J.: Neuropeptide Y – a neuro-modulatory link between nutrition and reproduction at the central nervous system level. *Reprod. Biol.*, 2006. 6 Suppl 2. 21–28.
52. XAVIER, C. H. – NALIVAICO, E. et al.: Functional asymmetry in the descending cardiovascular pathways from dorsomedial hypothalamic nucleus. *Neuroscience*, 2009. 164. 1360–1368.
53. XAVIER, C. H. – BEIG, M. I. et al.: Asymmetry in the control of cardiac performance by dorsomedial hypothalamus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2013. 304. R664–674.
54. YUCEL, M. – STUART, G. W. et al.: Hemispheric and Gender-related Differences in the Gross Morphology of the Anterior Cingulate/Paracingulate Cortex in Normal Volunteers: An MRI Morphometric Study. *Cereb. Cortex*, 2001. 11. 17–25.
55. ZHANG, L. – AGUILAR-ROBLERO, R.: Asymmetrical electrical activity between the suprachiasmatic nuclei *in vitro*. *Neuroreport*, 1995. 6. 537–540.

Közlésre érke.: 2016. szept. 5.