

## A HUMÁN NÖVEKEDÉS ÉS ÉRÉS HORMONÁLIS HÁTTERE

B. Bodzsár Éva

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Budapest

**Bodzsár, É.B.:** *The hormonal background of human growth and maturation. This paper gives a summary review of such researches that report on the hormonal regulation of human growth, development and maturation. It deals first with the respective endocrine glands involved, then it describes the interplay of hormone production by which pubertal changes and maturation is brought about.*

**Keywords:** Neuroendocrine system; Mechanisms of regulation; Growth; Maturation.

### Bevezetés

Növekedésünk és érésünk nem egy egyszerű méret- vagy funkció-gyarapodás. Előrehaladásuk megszüntetve-megőrzés, a serkentő és gátló, a lebontó és építő, az érlelő és visszafejlesztő folyamatok kifinomult egyensúlyát igényli. A neuroendokrin rendszer megfelelő struktúrája, működése és szerveződése ebben is az egyik legfontosabb alaptényező (Bodzsár 1999).

A hormonok termelődése és a vérbe kerülése csak egy-egy fázisa annak a folyamatnak, melynek során az endokrin anyagoknak a szervezetünkre kifejtett hatása érvényesül. Az is elengedhetetlen, hogy a megcélzott szövetek kellően érzékenyek legyenek a hormon megjelenésére, vagyis az üzenet fogadására. A *célszöveteknek* ezt az *érzékenységet* számos tényező befolyásolhatja, mint pl. az ember kora, neme, a hormont megkötni képes biokémiai receptorok száma, a másodlagos hírvivők termelődése stb., melyek az élet során maguk is változnak, a szervezetünk működésében fellépő kóros folyamatok módosító hatásáról nem is beszélve.

A neuroendokrin rendszer által termelt hormonok egy igen jelentős része serkenti a sejtek növekedését és szabályozza az érett állapotú szövetek kifejlődését. A hormonokon kívül a *növekedési faktorok* néven összefoglalt vegyületcsoport szintén hatással van a növekedésre, mind önmagában, mind pedig a hormonokkal kölcsönhatásban, ezért ezekkel is itt kell foglalkoznunk.

E növekedési faktorokat a szövetek széles skálájának különböző speciális sejtjei termelik. Pl.: az ember máj- és kötőszöveti sejtjei választják el az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek) csoportját, amelyek a csont-, izom- és még számos más szövet sejtjeinek osztódását serkentik. Az IGF szintézist a hipofízis növekedési hormonja stimulálhatja. Mind a növekedési hormon, mind pedig az IGF-ek kellő mennyiségének egyidejű jelenléte szükséges a növekedés optimális menetéhez. A növekedési faktorok vagy — a hormonokhoz hasonlóan — célszövetükhöz a vérkeringés útján eljutva fejtik ki hatásukat (ezt a hatásmódot ezért *endokrin* útnak nevezik), vagy közvetlenül az őket termelő sejtekre hatnak vissza (*autokrin* hatás), de az is előfordul, hogy az ugyanahhoz a szövethez tartozó, de a termelő sejtől távolabb eső sejtek működését (*parakrin* hatás) képesek befolyásolni (Winter 1978, D'Ercole és Underwood 1986).

A hormonok és a növekedési faktorok kölcsönhatásai növekedésünk és fejlődésünk nagyon finom szabályozását teszik lehetővé. E szabályozó rendszer központi egysége a *hipofízis*, amelynek működését viszont a *hipotalamusz* tartja felügyelete alatt. A hipotalamusz hormonjai serkentik (stimulating hormones), illetve engedélyezik (releasing hormones) vagy (gátolják inhibiting hormones) a hipofízis hormonoknak a vérbe kerülését, hogy a keringés révén eljuthassanak a test legkülönbözőbb részén elhelyezkedő célszövetekig.

E tanulmány célja a humán növekedés és fejlődés endokrin hátterének felderítésre vonatkozó vizsgálatok eredményeinek összegezése.

### A hipotalamo-hipofízis rendszer

A prenatális és a posztnatális élet során végig szükséges, hogy a *növekedési hormon* (growth hormone, GH) és az egyéb növekedési faktorok jelen legyenek szervezetünkben, hogy testi fejlődésünk, növekedésünk megfelelően alakuljon. A GH-t a hipofízis elülső lebenye szintetizálja és szecernálja. A hipotalamusz GHRF (growth hormone releasing factor) nevű anyaga serkenti a GH szintézisét, és egyéb ágensekkel együtt annak a véráramba való jutását váltja ki (Barinaga et al. 1985). Egy másik hipotalamikus hormon, a GHRIH (growth hormone releasing-inhibiting hormone), amelyet *szomatosztatin* néven is ismerünk, a GH szekrécióját gátolja (Clemmons et al 1981, 1984). Testünk specifikus helyein a GHRIH gátolja a pajzsmirigyet serkentő hormon (thyroid-stimulating hormone, TSH), a hasnyálmirigy termelte glükagon és inzulin, de számos emésztőenzim vagy az emésztésben szerepet játszó sav szekrécióját is (Schally et al. 1977). Patkányokon végzett kísérletek (Plotsky és Vale 1985) azt mutatják, hogy a GHRF és a szomatosztatin szekréciója negatív korrelációban áll, ami viszont azt jelenti, hogy a növekedési hormon szekréciójának visszacsatolási szabályozása a hipotalamuszon belül játszódik le.

Szemben a már említett egyéb hipofízis hormonokkal, a GH nem egyetlen célszövetre fejt ki hatását, hanem a növekedést általánosan stimuláló hatása van. A növekedési hormonra szükségünk van a szövetek felépítésében résztvevő számos elem visszatartásához is (Cheek 1968). Kísérletekkel bizonyították, hogy a GH a hosszú csontok növekedését közvetlenül stimulálja és segíti az őszírisejteknek zsírisejteké váló átalakulását és az izomszöveti sejtek osztódását is (Isaksson et al. 1982, Morikawa et al. 1982, Nixon és Green 1984).

A növekedést serkentő anyagok egy másik fajtája a *szomatomedinek*, vagy IGF-ek (insulin-like growth factors inzulinszerű faktorok) csoportja. A növekedési hormonnak és az IGF-eknek a sejtosztódásban és a növekedésben játszott pontos szerepe és kölcsönhatása ma még vitatott. Az IGF-ek molekulaszervezetükben és biológiai hatásukban az inzulinhoz hasonlóak (Preece 1986). Maga az *inzulin* is ide tartozik, mert egyéb hatásain kívül serkenti a fehérjeszintézist, de a porcsejtek növekedését is. Közismert, hogy a GH fokozza a hasnyálmirigy inzulinszintézisét és növeli az IGF-ek szérumbeli koncentrációját. Bár eleinte úgy gondolták, hogy csak a máj bizonyos sejtjei tudnak IGF-eket termelni, ma már tudjuk, hogy a sejtek ennél szélesebb köre képes erre szervezetünkben, főleg a kötőszöveti eredetűek (Clemmons és Van Wyk 1984).

Az embernél két fő IGF-típus létezik: az *IGF-1* a posztnatális növekedést szabályozza, valószínűleg együttműködve a növekedési hormonnal, az *IGF-2* pedig a prenatális növekedés bizonyos eseményeinek irányításáért felelős. Az IGF-2 termelődésére a

placentáris eredetű *laktogén* van serkentő hatással; ez a hormon szerkezetében a növekedési hormonhoz és a prolaktinhoz hasonló.

A GH és az IGF-ek növekedésre kifejtett hatásairól szóló kísérleti és klinikai tapasztalatokat áttekintve Preece és Holder (1982) egy *kaszkád-mechanizmus* (a kaszkád szó egymástól függő zuhatagok sorát jelenti) léte mellett érvelnek. Eszerint a hipotalamikus GHRF stimulálja a hipofízis növekedési hormonjának felszabadulását, amely utóbbi aztán a vérkeringés útján eljutva a test minden szövetéhez ott az IGF-ek termelését fokozza, az IGF-ek pedig autokrin és parakrin úton a sejtek osztódását serkentik. Preece és Holder az IGF-eket a növekedést közvetlenül serkentő anyagoknak nevezik, mely állításukat számos endokrinológiai kóresettel is alátámasztják, főleg a Laron-törpeségben és az akromegáliában szenvedőkre vonatkozóan. Az *arányos törpeség* a növekedési hormon hiányának, ill. alacsony koncentrációjának tudható be, míg a *Laron-törpeség* az IGF-ek alacsony koncentrációja miatt alakul ki, mégpedig a GH normális vagy akár magas szintje mellett is. Az *akromegália* egy abnormális növekedési folyamat következménye, melyet az arc, a kezek, a lábfejek csontjainak egész életen át tartó lassú, folyamatos növekedése jellemez. Ez felnőttkorra gyakran igen torz formák kialakulásához vezethet. Az akromegáliás betegek növekedési hormonjának és IGF-jeinek szintje egyaránt meghaladja a normális értéket; azonban számos vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a klinikai súlyosság az IGF-ek szintjével korrelál szorosabban.

Annak ellenére, hogy a GH magában is képes a sejtek növekedésének stimulálására, bizonyos, hogy az IGF-eknek is fontos szerepük van a normális és abnormis növekedésben egyaránt. Green és kollégái (1985) egy „kettős-effektor” szisztémát ajánlottak a növekedési hormon és az IGF-ek hatás-koordinációjának modellezésére. E modell szerint a szövetek növekedése két fázisban játszódik le: *előbb* a csirarétegekből származó prekursorsejtek *differenciálódnak*, majd a már differenciált sejtek *hiperpláziás és hipertrófiás növekedése* indul meg. A sejtnövekedés bizonyára csak a frissen differenciálódott sejtekre korlátozódik, mivel az összes sejtnak ilyen általános növekedési válasza a szövetben kontrollálhatatlan összejt hiperpláziát is okozna, talán még rákos burjánzáshoz is vezethetne. A kettős-effektor elmélet szerint a sejtek differenciálódását a GH kontrollálja, míg a frissen differenciálódott sejtek szelektív osztódását a specifikus IGF-ek.

Kísérletes úton kimutatták, hogy a patkánytibia növekedési korongjában a GH a chondrocita összejtek fiatal chondrocitákká való differenciálódását stimulálja, ezek a chondrociták fogják alkotni a porcokat és majd a csontokat (Green et al. 1985). A fiatal chondrocitákban az IGF-1 magas koncentrációja feltételezhetően a sejtek mitotikus osztódását serkenti. Kiderült, hogy ez az IGF-1 helyben, a növekedési korongban termelődik és parakrin, ill. autokrin úton fejti ki hatását. Természetesen az emberi szervezetben is tanulmányozni kell ezeket a mechanizmusokat, mielőtt a modellt az emberre is érvényesnek fogadnánk el. Mivel a kettős-effektor modell számos eleme és a Preece és Holder-féle endokrin kaszkádmodell átfedik egymást, további vizsgálatokra van még szükség, hogy a GH-nak és az IGF-eknek a humán növekedésben játszott, független és interaktív szerepe egyaránt tisztázódjon.

A *magzati életsorán* a növekedési hormon szintje folyamatosan emelkedik, és a terhesség 35-40. hete körül éri el maximumát, amely szint jóval magasabb, mint bármikor később (Sizonenko és Aubert 1986). Azt, hogy a GH ebben az életkorban éri el csúcskoncentrációját a szérumban, két ok magyarázhatja. Az első, hogy a magzat

szervezete inkább a *placentáris eredetű laktogént* mintsem a GH-t hasznosítja „növekedési hormonnaként”. A második, hogy a magzati élet során a növekedési hormon szekrécióját fékező negatív visszacsatolási kör még nem igazán működöképes.

A *születés* után a növekedési hormon szérumszintje oly mértékben csökken, hogy körülbelül 1 hónapos korra már beáll a felnőttkorinak megfelelő szintre, és úgy tűnik, körülbelül 3 hónapos korra a GH szekrécióját szabályozó rendszer már minden tekintetben érett. Ettől kezdve az élet egész hátralevő részében a GH termelés a már jól ismert *napszakos pulzálásra* áll át, a legnagyobb intenzitású mindig az éjszakai szekréció. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy bár a növekedési hormon és az IGF-ek normális szintje egyaránt szükséges a normális serdülőkori növekedés fenntartásához, de maga a *serdülőkori lökés* közvetlenebbül kapcsolódik a tesztoszteron, illetve ösztadiol elválasztáshoz, mint a GH szekréciójának valamilyen látványos emelkedéséhez.

Az IGF-ek mellett — melyeket legalább részben a magának a növekedési hormonnak felszabadulása szabályoz — egyre többet ismerünk a különböző szövetek növekedési faktoraik közül is. Az ilyen faktorokról szóló tanulmányokat D'Ercole és Underwood (1986) tekintette át. Az EGF (epidermal growth factor hámnövekedési faktor) és az FGF (fibroblast growth factor, kötőszöveti faktor) valószínűleg az IGF-ekéhez hasonló szerepet tölt be, azaz a frissen differenciálódott epidermális, illetve fibroblaszt-sejtek osztódását stimulálja. A PDGF (platelet-derived growth factor, lemezke eredetű faktor) a véralvadás során szabadul fel a vérlemezkékből és fontos szerepe lehet mind a sérülésre adandó válaszreakciókban, mind az újonnan képződő sejtek differenciálódásában. A BDGF (bone-derived growth factor, csont eredetű faktor) feltehetően a porc- és a csontsejtek osztódását serkenti. Az NGF-nek (nerve growth factor, idegnövekedési faktor) nagy valószínűséggel nincs vagy csak csekély mitogén, a mitotikus osztódást serkentő hatása van, de az idegsejtek differenciálódásához szükségesnek látszik.

Ezekon kívül is van még számos növekedési faktor. Egy részük létét már igazolták, másokét csak feltételezik. Ezért is nevezzük ezeket csupán faktoroknak, mert soknak tisztázatlan még a biokémiai háttere. Azt, hogy az ilyen tényezők hogyan érvényesülnek vagy hatnak a növekedésre, még nem tudjuk pontosan, és az sem ismert, hogy vajon egyedi anyagok-e, vagy csupán az egymással szoros rokonságban álló autokrin és parakrin tényezők családjának a tagjai. A fejlődés olyan gyors ezen a területen, hogy említésük mégis elengedhetetlen. Az anyagcsere normális aktivitásához, a méhlepény és a magzat fennmaradásához, magához a megszületéshez és számos egyéb életfontosságú folyamathoz természetesen más hipofizeális hormonok is szükségesek, például a prolaktin, az MSH (melanocita stimuláló hormon), a vazopresszin, az oxitocin és az ezek felszabadulását serkentő (releasing), illetve gátló (inhibiting) hipotalamikus faktorok.

### A pajzsmirigy

A hipotalamusz által termelt TRH (thyrotropin releasing hormone, tireotropin felszabadulást kiváltó) lehetővé teszi vagy akadályozza a hipofízis által termelt TSH felszabadulását. A TSH pedig a pajzsmirigy működését befolyásolja, fokozza az anyagcserére ható tiroxinnak és trijód-tironinnak termelődését. Egy *három negatív visszacsatolási* hurkon, szabályozó körön keresztül (hasonlóan az összes hipotalamusz-hipofízis-célszövet tengelyű szabályozási mechanizmushoz) állítódik be a TSH-nak és a pajzsmirigy említett két hormonjának a szérumkoncentrációja. A rendkívül rövid visszacsatoló hurok a hipotalamuszon belül tartalmazza a TRH önvisszacsatolását (auto-

feedback). Ebben az esetben a növekvő TRH-szint közvetlenül csökkenti a hipotalamusz TRH-t termelő sejtjeinek aktivitását. A visszacsatolás másik lehetséges módja, hogy a TSH emelkedő szintje csökkenti a TRH felszabadítását egy másik, ugyanilyen rövid visszacsatolási hurkon keresztül. Végül, a vér tiroxin és trijód-tironin szintjének emelkedése is gátolhatja a TRH szekrécióját, ez a "hosszú" hurok. A visszacsatolás mindhárom útja egyidőben, egymás mellett is működhet; így válik lehetővé, hogy a pajzsmirigy hormonjainak vérárambeli szintje finoman szabályozható legyen.

Erre azért van szükség, mert a tiroxin és a trijód-tironin egyaránt nagyhatású anyagcsere-hormon, mindkettő elengedhetetlen mind normális hosszúsági növekedésünkhöz, mind megfelelő testarányaink kialakulásához, mind pedig a csontosodáshoz és a fogak kialakulásához. Csecsemő- és gyermekkorban a hiányuk (hypothyreosis növekedésbeli elmaradást és *mentális zavarokat* eredményezhet, extrém esetben a gyermekeknél a törpenövés egy speciális formája, a *kreténizmus* is kialakulhat. Úgy tűnik, hogy a pajzsmirigy hormonjai fontos szerepet játszanak agyunk enzimmrendszerének érésében és a *mielinizációban* is. Ez részben magyarázatul szolgálhat arra, hogy a csecsemőknél miért járhat a hypothyreosis mentális zavarokkal. A tiroxin már a 78 napos embrió pajzsmirigyében is kimutatható, mely életkortól kezdve a szérumban a tiroxin tartalma is emelkedik a prenatális élet során (Sizonenko és Aubert 1986). A születést követő második hétre a gyermekek vérében a tiroxinszintje eléri a felnőttéknél tapasztalt értéket. A pajzsmirigyhormonok szerepe a sejtosztódásban, a méretbeli növekedés folyamatainak szabályozásában is igazoltnak vehető, mivel vérünk normális tiroxin szintje kedvez a fehérjeszintézisnek.

A felnőttkorban jelentkező hypothyreosis lelassult anyagcserével társul, ami az akaratunktól függetlenül működő izmok csökkenő aktivitását eredményezi, ezzel együtt az akaratlagos izomzat gyengeségét is kiváltja, de még súlygyarapodást is okoz. A hyperthyreosis, a pajzsmirigy hormonjainak túlzott mértékű termelődése növeli az anyagcsere sebességét, a szív működés frekvenciáját, fokozza az ingerlékenységet, és a fokozottabb étvágy mellett is súlyvesztés következik be.

### A mellékvese

Az emberi egyedfejlődés *gyermekkori* szakaszában a hipotalamusz-hipofízis-gonád rendszer viszonylagos inaktivitása jellemző. Ez késlelteti a nemi érést és valószínűleg féken tartja a testi növekedést is. Ebben az életszakaszban az endokrin rendszer működésének egyetlen jelentős változása a mellékvesékben figyelhető meg. Ez az *adrenarché*nak elkeresztelt változás az, amelyről feltételezhető, hogy kapcsolatban áll a gyermekek egy részénél megfigyelt, a természetnövekedés sebességének felgyorsulásában megnyilvánuló, ún. *növekedési közép-lökéssel*. Az emlősök körében végzett eddigi vizsgálatok az adrenarchét csak az emberszerű majmoknál és az embernél mutatták ki (Cutler és munkatársai 1978). E vizsgálatok során különféle emlős fajoknál mérték három, a mellékvesében termelődő hormon (dehidro-epiandroszteron, DHA; dehidro-epiandroszteron-szulfát, DHAS; delta(4)-androszténdion, D<sup>4</sup>) szintjét. Megállapították, hogy e hormonok szintje a nemi érésüket már befejezett főemlősök plazmájában szignifikánsan magasabb, mint a többi emlősében; míg — kivéve az emberszabású majmokat — a szexuális érésüket még be nem fejezett és a már érett emlősök között nincs ilyen koncentrációbeli különbség. A szexuálisan érett csimpánzoknál a mellékvese hormonjainak plazmakoncentrációja pl. átlagosan 4,7-szer nagyobb, mint a négy évesnél

fiatalabbak csoportjában. Úgy tűnik, csak a csimpánzoknál és az embernél fejlődött ki az adrenarche mechanizmusa.

Az eddigi vizsgálatok alapján nagy valószínűséggel jelenthetjük ki, hogy a mellékvesehormonok magas szintje primáta jellegzetesség. Tudjuk azonban, hogy a mellékvese működésének aktivitása az életkor előrehaladtával az egyes primáta fajoknál eltérően alakul. Szemben a csimpánzokkal és az emberrel, pl. a bunder-majmokban a születés után minden életkorban relatíve magas a DHA, DHAS és D<sup>4</sup> vérplazma-koncentrációja, és — ellentétben a csimpánzzal vagy az emberrel — korán is érnek. Az adrenarchekort megelőzően a csimpánz és az ember ilyen adrenális hormonjainak koncentrációja viszonylag alacsony.

Pillanatnyilag nem teljesen ismert az emberi mellékveseandrogén termelésének a szabályozása. A kéreg zona reticularis rétegében lévő sejtek termelik a mellékvese eredetű androgéneket. Ez a réteg a *magzati* élet során viszonylag széles és fokozott aktivitású is, majd a születést követően átmenetileg sorvad. A *gyermekkor* során, egészen az adrenarche megjelenéséig, a mellékvese által termelt androgének szintje alacsony. Valamikor a 6 és 9 éves kor között kezd csak el szekréciójuk egyenletesen növekedni, ez tart egészen a 40 év körüli életkorig, majd ezt követően termelődésük állandó szintre áll be (Weirman és Crowley 1986).

A mellékvese-androgének termelésének szabályozásában esetleg az *adrenális glükokortikoid*s a hipofízis ACTH (adrenokortikotróp, mellékvesekéregre ható hormon) aktivitása is szerepet játszik. Egyes vélemények szerint a magzati élet késői periódusában a glükokortikoidok emelkedő vérkoncentrációja szerepet játszhat a mellékvese androgéntermelésének gátlásában (Anderson 1980). Az életkor előrehaladtával az *ACTH* serkentő hatása fokozatosan elnyomja a glükokortikoidok gátló hatását és ez okozhatja az adrenarche megjelenését.

Az *adrenarche élettani szerepe* még nem tisztázott. Az eddigi vizsgálatok a serdülő fiúknál a mellékvese androgénjeinek szintje, a szkeletális érettség és a test zsírtartalma között pozitív korrelációt találtak, és ez függetlennek bizonyult az ivarmirigyek által termelt tesztoszteron vérszintjétől (Katz et al. 1985). A csontozatilag érett leányoknál a mellékvese által termelt androgének koncentrációja arányos a zsírosságuk mértékével, és a törzsön a zsír bőr alatti felhalmozódásával jár együtt (Hediger és Katz 1986). Mindezek alapján az adrenarche azon endokrin események egyikének tűnik, amelyek az érésünket serkentik és befolyással vannak a felnőttkori testarányok, valamint a testösszetétel alakulására is.

Korábban azt gondolták a mellékvese androgén hormonjairól, hogy ezek inicializálják a gonádok fejlődését és érésüket is stimulálják, valamint hogy emiatt az adrenarche a gonadarchéhoz, vagyis a szaporítószerv-rendszer éréséhez vezető folyamatok egyik lépcsőfoka. Az e témával foglalkozó legújabb vizsgálatok azonban kimutatták, hogy e két esemény élettani szempontból független egymástól (Weirman és Crowley 1986). Egy gyermeknél a korán, illetve későn megjelenő adrenarchéhoz nem társul korai, illetve késői gonadarche. Néhány gyermeknél meg sem jelenik az adrenarche, nemi érésük mégis teljesen normálisan játszódik le, a megfelelő korban, serdülőkoruk idején.

## A gonádok

A hipofízisnek két — az ivarmirigyek hormontermelő aktivitását szabályozó (*gonadotrop*) — hormonja van: a *sárgatest-serkentő* (luteinizáló, LH) és a *tüszőérlelő* (follikulus stimuláló, FSH) hormon. Elsőként a női szaporítószerv-rendszer éréseire kifejtett hatásukat ismerték fel, ezért is kapták a petefészkek működésével kapcsolatos nevüket. Azonban ezeknek a hormonoknak jelentős a hatása a férfi szaporítószerv-rendszer éréseire, növekedésre, és a nemi éréseire ható, a herében termelt hormonok szekréciójára is. A hipofízis gonadotrop hormonoknak egyetlen közös felszabadító (releasing) hormonuk van, amit a *GnRH* (gonadotropin releasing hormone rövidítéssel) jelölnek (Schally et al. 1977).

*Nőkben* az FSH és az LH a petefészkek növekedését és az ezekben termelődő hormonoknak, az *ösztrogéneknek* felszabadítását serkenti. A férfiaknál az FSH a herecsatornácák fejlődését stimulálja, valamint iniciátora a spermatozoák képződésének. Az LH fokozza a herék hormontermelő aktivitását. A férfi nemi hormonok, az *androgének* az érett ivarsejt kialakulásához szükségesek, emellett hatással vannak a csont-, izom-, zsír- és még egyéb más szövetek növekedésére is.

Az ösztrogének, illetve androgének szérumbeli koncentrációja visszahat a GnRH, FSH és LH szekréciójára, általában negatív visszacsatoláson keresztül. Van azonban példa az ellenkezőjére is, mert a nőknél a menstruációs ciklus ovulációt megelőző fázisában az ösztrogének egy *pozitív visszacsatoláson* át befolyásolják a hipotalamusz és hipofízis működését. Ez az önmagát erősítő folyamat az LH-szint oszcillációjához vezet, és az LH koncentrációjának maximumai ovulációt váltanak ki.

A gonadotrop hormonok, ösztrogének és androgének mindenkori szintje jelentős befolyást gyakorol a humán fejlődésre. Az FSH és az LH igen korán, már a tizhetes *embrió* hipofízis állományában kimutatható (Sizonenko és Aubert, 1986). *Magzati* korban a még differenciálatlan gonádokból a fiúknál az FSH és az LH valószínűleg stimulálja a herék kialakulását, ezek androgénjeinek termelését és szekrécióját, különösen a *tesztoszteronét*. A prenatális időszak tesztoszteron jellegű anyagait nemcsak a magzati szövetek termelik. Ismert, hogy egy genotípusosan fiú magzat, amelynek hipotalamusza vagy hipofízise nem fejlődött ki, fenotípusosan is fiú lesz, azaz bár fejletlen formában, de hímivesszője és heréi alakulnak ki. Ezen alapszik az a feltevés, hogy e magzatokban a humán *chorio-gonadotropi*, a méhlepény egy hormonja stimulálta a herék differenciálódását és a tesztoszteron termelését. Ez a hormon azonban feltehetően az egészséges magzatok fejlődésében is szerepet játszik. Az FSH és az LH funkciója a leányok magzati életszakaszában még nem teljesen ismert.

*Születéskor*, és ezt követően két éves korig, az FSH, LH és a gonadális hormonok szérumszintje meghaladja a pubertáskor előtti életszakasz során mérhető bármikori szintet. Úgy gondolják, hogy mindez csak annak köszönhető, hogy a hipotalamusz-hipofízis-ivarszervek regulációs kör negatív visszacsatolásának érzékenysége még nem kellően fejlett a magzatonál (Grumbach et al. 1974). E visszacsatolás éréseinek késedelme kihathat a csecsemőkori és az azt követő későbbi növekedésre. A csecsemőkori vérszérum viszonylag magas ösztrogén/androgén szintje korrelációt mutat a gyermekkori gyorsabb testi, idegrendszeri, motorikus kontrollbeli és kognitív fejlődéssel. Az ivarmirigyek által termelt hormonok termelésének tempója és a növekedés sebessége két éves kor körül — amikor a negatív visszacsatolási kontroll már nagyon finoman működik — igen alacsony értékre áll be. *Serdülőkorban* egy újabb pozitív visszacsatolási kör bekapcsolódása is

kimutatható, amikor az ivarmirigyek hormontermelésének emelkedése a GnRH, az FSH és az LH megemelkedett szekréciójához vezet (Grumbach et al. 1974). Mivel ebben az életkorban a növekedés üteme felgyorsul, feltételezik, hogy e hormonok megemelkedett szekréciója a serdülőkori növekedési lökés egyik kiváltó tényezője (Prader 1984, Preece 1986).

### A pubertás hormonális szabályozása

A fiúknál a pubertás első endokrin jele a hipotalamikus GnRH, a hipofizeális LH és a here tesztoszteronjának éjszakai szekréció-emelkedése (Boyar et al. 1974, Judd et al. 1977, Grumbach 1978). A prepubertásban mért alapértékekhez viszonyítva az LH szintje kb. négyszeresére, a tesztoszteroné kb. ötszörösére emelkedik. Az elsődleges, illetve másodlagos nemi jellegek érése azután indul meg, amikor e hormonok szérumszintje már pulzáló jellegű napi ingadozást mutat. A serdülőkor középső és késői szakaszában, amikor a másodlagos nemi jellegek érésükben már előrehaladtak, az LH szintjének lökészerű ingadozásai már nemcsak az éjszakai, hanem a nappali periódusban is megjelennek (Boyar et al. 1972, Weitzman és munkatársai 1975). Ebben az életkorban, hasonlóan a felnőtt férfiakhoz, a tesztoszteron szintje éjjel-nappal magas.

Serdülő leányoknál nem egyértelműen igazolható az LH és az FSH szintjének a fiúkéhoz hasonló rendszeres éjszakai ingadozása (Boyar et al. 1973, 1974), viszont találtak náluk egy-egy nappali csúcsot (Jakacki et al. 1982). Az élettani eredmények egy része amellettszól, hogy a leányoknál is pulzáló GnRH és LH szekréció szükséges a normális gonadális ösztrogén szekrécióhoz (mint a fiúknál az androgénekéhez).

A *szekréció pulzáló jellegének fellépése* tehát elég megbízhatóan jelzi, mikor lépett át a szaporítószerv-rendszer hipotalamikus és hipofizeális szabályozása gyermekkori mintázatából a pubertáskoriba. Továbbra is kérdés viszont, honnan ered az elsődleges indító impulzus. Néhány kutató abból indult ki, hogy a gonadális hormonok alacsony gyermekkori szérumszintje az, ami ellene dolgozik a hipotalamusz engedélyező (releasing) mechanizmusainak, és ez nem teszi lehetővé a hipofízis serkentő hormonjainak szekrécióját (Grumbach et al. 1974). E nézet tehát magát a gonadális szekréciót tekinti elsődleges vagy indító jelnek. Más kutatók viszont azt vallják, hogy a hipotalamusz-hipofízis-gonád rendszerben a visszacsatolás útja, így a kezdeményezés sem változik az élet során (Jakacki et al. 1982). Ezért valószínűbb, hogy a GnRH, LH, FSH és — következményesen — a gonadális hormonok alacsony gyermekkori szérumszintje a szaporítószerv-rendszer valamilyen aktív, bár egyelőre ismeretlen mechanizmuson keresztül ható gátlását tanúsítja. Kb. 8–10 éves korban ez a *gátló mechanizmus* kikapcsol, és a rendszer csak ezután kezdheti meg a felnőttkori érett szint megközelítését. Eszerint tehát a pubertáskor kezdetéről nem a gonadális hormonszekréció megindulása, hanem inkább az erre ható serkentés felerősödése tájékozhat minket.

Bár nem ismerjük a GnRH, az LH és a gonadális hormonelválasztás gyermekkori gátlásának mechanizmusát és azt sem, miért fokozódik szekréciójuk a serdülőkorban, mégis néhány tanulmány arra utal, hogy ezekben — ha közvetetten is — a *tobozmirigy* is szerepet játszhat. A tobozmirigy számos vegyület előállításában és raktározásában vesz részt, ezek közül a *melatonin* az egyetlen, amelynek biológiai funkcióját valamennyire ismerjük (Tamarkin et al. 1985). Az *évszakhoz kötött szaporodású állatokban* a keringő melatonin szintje a napszakok hosszának éves változásaival korrelációt mutat, de ezzel függ össze a gonadális érettség kezdete vagy gátlása is. Az a feltételezés (Wurtman 1968),



hogy a *gyermeknek*él a melatonin a nemi érés folyamatait lassíthatja, azon a megfigyelésen alapszik, hogy a tobozmirigy tumoros megbetegedése gyakran a pubertás idő előtti megjelenésével jár együtt.

A melatonin-mechanizmus már korábban felvetődött gondolatát a melatonin-szint korfüggésének és napszaki ingadozásának vizsgálatával próbálták igazolni, de az eredmények eléggé ellentmondásosak. Silmannak és csoportjának (1979) annyiban sikerült a pubertás endokrin szabályozásában fiúknál a tobozmirigy szerepére vonatkozó feltételezéseket alátámasztani, hogy míg a melatonin vérszintje a korai gyermekkorban nappal viszonylag magas, ez a serdülőkor első és középső szakaszában viszonylag alacsony értékre esik vissza. A lányoknál a melatonin e napszakos ingadozása nem igazolódott, éjszakai ingadozást pedig egyik nem esetében sem tudtak kimutatni.

Az utánvizsgálatokat végző kutatók közül Lenko és munkatársai (1981) nem tapasztaltak sem a fiúknál, sem a lányoknál ilyen életkori eltéréseket a melatonin nappali szekréciójában. A helyzetet csak tovább bonyolította, amikor Waldhauser és munkatársai (1984) kórházban ápoltt fiúk és lányok vizsgálatánál az életkor előrehaladtával az éjszakai melatonin-termelés jelentős mértékű növekedését tapasztalták, míg a napszakos melatoninszint alakulásában az egészségeseknél ilyen összefüggésre nem sikerült rábukkanniuk.

Tetsuo és munkatársai (1982) gyermeknekél a melatonin abszolút vérszintje és az életkor között nem találtak kapcsolatot, de ha a melatonin (kg-ban mért) testtömegre vonatkoztatva fejezték ki, akkor ez az érték az életkor előrehaladtával csökkent. Ebből arra következtek, hogy a testtömeg, így a keringő vérmennyiség valamilyen küszöbértéke fölött az abban eloszló, viszont állandó mennyiségben termelődő melatonin már annyira felhígul, hogy nem képes tovább a nemi érést visszafogni. Tamarkin és munkatársai (1985) azonban sem az egészséges (normális érésű), sem a túl korán érő (*praecox*) gyermekek esetében nem találtak a szérum melatonin-szint ilyen életkorfüggésére bizonyítékot. A korábbi tanulmányokkal ellentétben, melyek napi egyszeri (nappali, vagy éjszakai) vérévétel elemzésein alapultak, Tamarkinék 2-3 órás időközönként vettek mintákat a gyermekektől 24 órán keresztül. Úgy tűnik, ez az eljárás a legalkalmasabb a melatonin napi profiljának megismerésére, vagy bármely olyan hormon termelésének vizsgálatára, melynek szekréciója szintén napi ingadozást mutat. E vizsgálatok során csak a melatoninszint korfüggő változásait vizsgálták és figyelmen kívül hagyták a *hőmérséklet változásának* hatását, ami pedig a nemi érés egyik biológiai szabályozó faktora lehet.

Ha a pubertás kezdetének oki tényezőit egyelőre nem ismerjük is, a hipotalamikus érettségnek a *gonádokban*, illetve a testi fejlődésben, a *nemi érésben* megjelenő következményeit már igen. A lányoknál a pubertás során a GnRH pulzáló szekréciójának felerősödése az LH- és az ösztradiolszint emelkedéséhez vezet, pl. a 7 éves korban mért 50 pmol/L-es ösztradiol koncentráció 15 éves korra több mint 400-ra emelkedik (Boyar et al. 1976, Preece 1986). Az ösztradiol és tesztoszteron szintjének emelkedése szoros korrelációt mutat a másodlagos nemi jellegek fejlődésével (Albright et al 1942, Preece et al. 1984). Így az olyan fiúknál, akiknél a herék és a hímvessző serdülőkori növekedése éppen csak elkezdődött, a tesztoszteron-szint átlagosan 7 nmol/L, de kb. 19 azoknál, akiknél az ivarszervek már elérik a felnőttnek megfelelő nagyságot és formát.

A serdülőkori *növekedési lökés* kialakulásának nemcsak a tiroxin és a növekedési hormon normális szintje a feltétele, de fiúknál szükség van a tesztoszteron szekréció pubertáskori emelkedésére is (Prader 1984, Preece et al. 1984). A tesztoszteronszint és a

testmagasság növekedési sebessége körülbelül 2 évvel a PHV előtt jelentős pozitív korrelációt mutat, körülbelül 3 évvel a PHV bekövetkezése után viszont jelentős negatív korrelációt. Ez arra utal, hogy míg a korai serdülőkorban a tesztoszteron egyik legfontosabb hatása a csontnövekedés serkentése, a késői serdülőkorban már az epifizisek fúzióját segíti elő, ez pedig a növekedés ütemét lassítja. Lehetségesnek tartják, hogy a pubertás vége felé a tesztoszteron a porc- és a csontsejtek növekedését valamilyen közvetlen úton is gátolja, hiszen a magasabb tesztoszteronszintet mutató fiúknál gyorsabban fejeződik be a serdülőkori növekedési lökés, mint azoknál, akikben ez a szint alacsonyabb (Preece et al. 1984).

Androgének, amelyekről kimutatták, hogy csontnövekedést stimulálják, a leányok szervezetében is termelődnek, éspedig az adrenális és ovariális eredetű ösztrogén androgénné alakítása révén. Ennek ellenére az olyan leányok, akiknél vagy ezek az androgének, vagy az androgénekre érzékeny szövetek (testicularis feminisatio) hiányoznak, mégis normális növekedési lökést mutatnak. Feltételezhetően a tesztoszteronhoz hasonlóan, az ösztradiol a kora pubertásban a csontok növekedését serkenti, míg a pubertás utolsó szakaszában gátolja a sejtek osztódását és az epifizisek záródását mozdítja elő.

A növekedésben és érésben szerepet játszó legfőbb endokrin mechanizmusok ismertetésének végére érve jól látható, mennyire sok tényezővel és azok milyen sok áttételen keresztül érvényesülő összjátékával kell számolnunk a felületes szemlélő számára olyan egyszerűnek és természetesnek tűnő folyamatok esetében is. Ismereteink fejlődését megnehezíti, hogy az emberre speciálisan jellemző sajátosságokat nem lehet minden további nélkül humán kísérletekkel tisztázni, mert ilyen jellegű beavatkozást csak az egészség helyreállítása érdekében tartunk etikailag megengedhetőnek. A nem kevés bizonytalanságot és vitatott pontot tartalmazó terület etikus módon történő további felderítése a kutatóknak még sok generációját fogja igen érdekes feladatok elé állítani.

\*

*Ez a tanulmány a Felsőoktatási Kutatás Fejlesztési Pályázat a (FKFP K 303/99) és az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA T 0030844/3, OTKA T 022599) támogatásával készült.*

### Irodalom

- Bodzsár, É. (1999): *Humánbiológia. Fejlődés, növekedés, érés*. Egyetemi Tankönyv. Eötvös-Pázmány Kiadó, Budapest, p. 262.
- Albright, F., Smith, P.H., Fraser, R. (1942): A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report on 11 cases with a digression on hormonal control of auxillary and pubic hair. *American Journal of Medical Science*, 204; 625.
- Anderson, D.C. (1980) The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist. *Lancet*, 2; 454–456.
- Barinaga, M., Bilezikjian, L.M., Vale, W.W., Rosenfeld, M.G., Evans, R.M. (1985): Independent effects of growth hormone releasing factor on growth hormone release and gene transcription. *Nature*, 314; 279–281.

- Boyar, R., Finkelstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman E., Hellman, L. (1972): Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *New England Journal of Medicine*, 287(12); 582-586.
- Boyar, R., Finkelstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E., Hellman, L. (1973): Twenty-four hour luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretory patterns in gonadal dysgenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 37; 521-524.
- Boyar, R.M., Rosenfeld, R.S., Kapan, S., Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Weitzman, E.D., Hellman, L. (1974): Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *Journal of Clinical Investigation*, 54; 609-618.
- Boyar, R.M., Wu, R.H.K., Roffwarg H., Kapen, S., Weitzman, E.D., Hellman, L., Finkelstein, J.W. (1976): Human puberty-24 hour estradiol patterns in prepubertal girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 43; 1418-1421.
- Cheek, D.B. (1968): *Human growth, body composition, cell growth, energy and intelligence*. Lea and Febiger, Philadelphia.
- Clemmons, D.R., Van Wyk, J.J. (1984): Factors controlling blood concentration of somatomedin-C. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 13; 113-143.
- Clemmons, D.R., Klibanski, A., Underwood, L.E., McArthur, J.W., Ridgway, E.C., Beitins, I.Z., Van Wyk, J.J. (1981): Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53; 1247-1250.
- Cutler, G.B. Jr., Glenn, M., Bush, M., Hodgen, G.D., Graham, C.E., Loriaux, D.L. (1978): Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. *Endocrinology*, 103; 2112-2118.
- D'Ercole, A.J., Underwood, L.E. (1986): Regulation of fetal growth by hormones and growth factors. In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth Vol. 1, 2nd edn*. Plenum Press, New York. 327-338.
- Grumbach, M.M. (1978): The central nervous system and the onset of puberty. In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth, Vol. 2*. Plenum Press, New York. 215-238.
- Grumbach, M.M., Roth, J.C., Kaplan, S.L., Kelch, R.P. (1974): Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach, M.M., Grave, G.D., Mayer, F.E. (Eds) *Control of the Onset of Puberty*. Wiley, New York. 115-166.
- Hediger, M.L., Katz, S.H. (1986): Fat patterning, overweight, and adrenal androgen interactions in black adolescent females. *Human Biology*, 58; 585-600.
- Isaksson, O.G.P., Jansson, J.-O., Gause, I.A.M. (1982): Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science*, 216; 1237-1238.
- Jackacki, R.I., Kelch, R.P., Sauder, S.E., Lloyd, J.S., Hopwood, N.J., Marschall, J.C. (1982): Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55; 453.
- Judd, H.L., Parker, D.C., Yen, S.S.C. (1977): Sleep-wake pattern of LH and testosterone release in prepubertal boys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44; 865-869.
- Katz, S.H., Hediger, M.L., Zemel, B.S., Parks, J.S. (1985): Adrenal androgens, body fat and advanced skeletal age in puberty: new evidence for the relations of adrenarche and gonadarche in males. *Human Biology*, 57; 401-413.
- Lenko, H.L., Laing, U., Aubert, M.L., Paunier, L., Sizonenko, P.C. (1981): Hormonal changes in puberty. VII. Lack of variation of daytime melatonin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54; 1056-1058.
- Morikawa, M., Nixon, T., Green, H. (1982): Growth hormone and the adipose conversion of 3T3 cells. *Cell*, 29; 783-789.
- Nixon, T., Green, H. (1984): Contribution of growth hormone to the adipogenic activity of serum. *Endocrinology*, 114; 527-532.
- Plotsky, P.M., Vale, W. (1985): Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of the rat. *Science*, 230; 461-463.

- Prader, A. (1974): Growth and development. In: Lobhart, A. (Ed.) *Clinical endocrinology*. Springer-Verlag.
- Preece, M.A. (1986): Prepubertal and pubertal endocrinology: In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth, Vol. 2* (2<sup>nd</sup> edn). Plenum Press, New York. 211–24.
- Preece, M.A., Cameron, N., Donmall, M.C., Dunger, D.B., Holder, A.T., Baines Preece, J.C., Seth, J., Sharp, G.M., Taylor, A.M. (1984): The endocrinology of male puberty. In: Borms, J., Hauspie, R., Sand, C., Susanne, C., Hebbelink, M. (Eds) *Proceedings of the IIIrd Congress of Auxology, Brussels, 1982*. Plenum Press, New York. 23–37.
- Preece, M.A., Holder, A.T. (1982): The somatomedins: A family of serum growth factors. In: O'Riordan, J.L.H. (Ed.) *Recent Advances in Endocrinology and Metabolism, Vol. 2*. Churchill Livingstone, Edinburgh. 47–72.
- Schally, A.V., Kastin, A.J., Arimura, A. (1977): Hypothalamic hormones: the link between brain and body. *American Scientist*, 65; 712–719.
- Silman, R.E., Leone, R.M., Hooper, R.J.L., Preece, M.A. (1979): Melatonin, the pineal gland and human puberty. *Nature*, 282; 301–302.
- Sizonenko, P.C., Aubert, M.L. (1986): Pre- and perinatal endocrinology. In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth, Vol.1* (2<sup>nd</sup> edn). Plenum Press, New York. 339–376.
- Tamarkin, L., Baird, C.J., Almeida, O.F.X. (1985): Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction? *Science*, 227; 714–720.
- Tetsuo, M., Poth, M., Markey, S.P. (1982): Melatonin metabolite excretion during childhood and puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55; 311–313.
- Waldhauser, F., Weiszenbacher, G., Frisch, H., Zeitalhuber, U., Waldhauser, N., Wurtman, R.J. (1984): Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1; 362–365.
- Weirman, M.E., Crowley, W.F. Jr. (1986): Neuroendocrine control of the onset of puberty. In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth, Vol. 2*. (2nd edn) Plenum, New York. 225–241.
- Weitzman, E.B., Boyar, R.M., Kapen, S., Hellman, L. (1975): The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Recent Progress in Hormone Research*, 41; 339–446.
- Winter, J.S.D. (1978): Prepubertal and pubertal endocrinology. In: Falkner, F., Tanner, J.M. (Eds) *Human Growth, Vol. 2*. Plenum, New York. 183–213.
- Wurtman, R.J. (1968): The pineal gland. In: Bloodworth, J.M.B (Ed.) *Endocrine Pathology*. Williams and Wilkins, Maltimore.

*Levelezési cím:* Bodzsár Éva  
*Mailing address:* ELTE Embertani Tanszék  
 H-1088 Budapest, Puskin u. 3.  
 Hungary