

EXTRAHYPOTHALAMICUS AGYI STRUKTÚRÁK LAESIÓJÁNAK TESTICULARIS MŰKÖDÉSRE KIFEJTETT HATÁSA PATKÁNYBAN – KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ ASZIMMETRIÁRA

Banczerowski Péter¹, Gerendai Ida²

¹Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia, Neuroendokrin Kutatócsoport, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés – Vizsgálataink célja az extrahypothalamicus struktúrák hereműködésre kifejtett hatásának tanulmányozása volt, különös tekintettel a jobb és a bal oldali beavatkozások oldalfüggő hatására.

Anyag és módszer – Felnőtt hím patkányban az insularis cortex, valamint az amygdala roncsolását, továbbá az insularis cortex idegi kapcsolatainak részleges átmetszését végeztük a jobb és a bal oldalon, valamint a két agyféltekét összekötő corpus callosumot metszettük át, és vizsgáltuk a beavatkozások hatását a here szteroidogenezisére, a szérumszorosztosztionkoncentrációjára, valamint a szérumszorosztosztionkoncentrációjára, valamint a szérumszorosztosztionkoncentrációjára, valamint a szérumszorosztosztionkoncentrációjára, valamint a szérumszorosztosztionkoncentrációjára.

Eredmények – A jobb oldali insularis kéreg roncsolása után csökkent a szérumszorosztosztionkoncentrációja és mindkét here szteroidogenezise (a bal here esetén szignifikánsan). A bal oldalon végzett hasonló sértés nem befolyásolta ezeket a paramétereket. A szérumszorosztosztionkoncentráció szignifikánsan emelkedett mind a jobb, mind a bal oldali laesio után. Ez a hatás kifejezettebb volt a jobb oldali roncsolást követően. Az amygdala felett húzódó idegrostok megszakítása jobb vagy bal oldali paramedián sagittális metszés által ellentétes hatással volt a herék szteroidogenezisére: a jobb oldali metszés növelte, a bal oldali beavatkozás csökkentette a szérumszorosztosztionkoncentrációt. A szérumszorosztosztionkoncentrációját csak a bal oldali metszés befolyásolta (csökkentette). A szérumszorosztosztionkoncentrációjában nem volt változás.

Mind a jobb, mind a bal amygdala laesiója után a herék *in vitro* szérumszorosztosztionkoncentrációja és a szérumszorosztosztionkoncentráció szignifikánsan csökkent. A szérumszorosztosztionkoncentráció csökkenése csak a bal oldali sértés esetén volt megfigyelhető. A corpus callosum átmetszése a bal oldalon orchidectomiasalt állatnál a megmaradt (jobb) here szteroidogenezisének szignifikáns emelkedését okozta. Bal oldali hereirtott állatok esetében mind a callosotomia, mind az álműtét a szérumszorosztosztionkoncentrációt emelte.

Következtetés – Kísérleti eredményeink arra utalnak, hogy a vizsgált extrahypothalamicus agyi struktúrák és beavatkozásaink befolyásolják a here endokrin működését, és ez a hatás részben a hypothalamicohypophysetesticularis rendszeren keresztül, másrészt közvetlen idegi úton jön létre. A szabályozórendszer egyes komponensei funkcionális aszimmetriát mutatnak.

Kulcsszavak: amygdala, insularis cortex, callostomia, szérumszorosztosztion, luteinizáló hormon, idegi szabályozás, aszimmetria

EFFECT LESIONS OF EXTRAHYPOTHALAMIC BRAIN STRUCTURES ON TESTICULAR FUNCTIONS IN RATS WITH SPECIAL EMPHASIS ON ASYMMETRY

Banczerowski P, MD, PhD; Gerendai I, MD, DSc
Clin Neurosci/Ideggyszle 2004;57(3-4):69-80.

Introduction – The aim of our studies was to investigate the involvement of extrahypothalamic brain structures in the control of testicular functions with special emphasis on the effect of right- and left-sided structures.

Material and method – We performed lesion of the insular cortex, the amygdala, interrupted part of nerve fibers to and from the insular cortex, and cut the major commissural pathway of the brain the corpus callosum in adult male rats and studied the effect of the interventions on testicular steroidogenesis, serum testosterone and gonadotrop hormone concentrations.

Results – Following lesion of the insular cortex on the right side serum testosterone level and steroidogenesis of the testes decreased (in the case of the left testis the difference was significant). Similar lesion on the left side did not change the parameters studied. Both right- and left-sided lesion induced a significant increase in serum LH concentration. The effect was more pronounced after right-sided lesion.

Interruption of nerve fibers above the amygdala by a paramedian sagittal knife cut on the right or on the left side resulted in opposite effect on testicular steroidogenesis: right-sided intervention increased while left-sided one reduced testosterone secretion. Only left-sided cut influenced (decreased) serum testosterone level. There was no changes in LH concentration.

Both right- and left-sided lesion of the amygdala induced a significant decrease in basal testosterone secretion *in vitro* of both testes and in serum testosterone level. However, serum LH concentration decreased only after left-sided surgery.

Interruption of the corpus callosum in animals with left-sided orchidectomy induced a significant rise in steroidogenesis of the remaining (right) testis. Both sham surgery and callosotomy combined with left orchidectomy resulted in a significant increase in serum FSH level.

Conclusion – Results of our studies suggest that extrahypothalamic brain structures and interventions influence endocrine functions of the testis through the hypothalamo-hypophysetesticular axis and by a direct neural route. Certain components of the regulatory system exhibit functional asymmetry.

Keywords: amygdala, insular cortex, callostomia, testosterone, luteinizing hormone, neural control, asymmetry

Levelező szerző/Correspondence: Dr. Banczerowski Péter
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, H-1145 Budapest, Amerikai út 57.
Telefon: (1) 251-2999, fax: (1) 251-5678, e-mail: bancpet@ethernet5.oiti.hu
Közlésre érkezett: 2003. február 27. Elfogadva: 2003. június 23.

A gonádfunkciók legfontosabb szabályozója a hypothalamohypophysialis gonadotropin-releasing hormon (GnRH) és a luteinizáló hormon (LH)/folliculusstimuláló hormon (FSH) alkotta rendszer (GnRH-LH/FSH). A neuroendokrin szabályozás mellett finomszabályozó-mechanizmusok is szerepet játszanak. Ezek közé tartozik a here közvetlen, idegi úton történő szabályozása. Az eltelt évtizedekben számos kísérleti megfigyelés erősítette meg e mechanizmus jelentőségét a gonádműködés finomszabályozásában¹⁻¹⁰. Több kísérleti adat¹¹⁻¹⁷ és klinikai megfigyelés utalt arra, hogy temporolimbicus struktúrák is szerepet játszanak a gonádműködés szabályozásában, és e rendszeren belül kiemelkedően fontos az amygdala szerepe.

Klinikai vizsgálatok szerint a reprodukív endokrin rendszer különböző zavarai gyakoribbak a temporalis lebeny epilepsziás betegek esetében, mint az átlagpopulációban. Temporalis epilepsziában szenvedő férfiak esetében hyperprolactinaemia, hypogonadotrop hypogonadismus és hypergonadotrop hypogonadismus jelentkezhet¹⁸, míg nőknél a polycystás ovarium szindróma és a hypogonadotrop hypogonadismus gyakoribb előfordulását írták le¹⁹. Mivel az amygdala közvetlen kapcsolatban áll a hypothalamus GnRH-szekréción szabályozó területeivel²⁰, a temporalis lebenyi rohamok felboríthatják a hypothalamohypophysialis GnRH-LH/FSH rendszer limbicus rendszer általi modulációját. Ezt az elképzelést támasztják alá azon klinikai adatok, amelyek szerint a temporalis lebeny epilepsziás férfiak esetében a GnRH pulzati szekrécója megváltozik²¹.

Az elmúlt közel két évtizedben azt figyelték meg, hogy a szabályozásban részt vevő idegi struktúrák egy része funkcionálisan aszimmetrikus. A neuroendokrin rendszer aszimmetriájára vonatkozó első megfigyelések között említhető, hogy mind hím, mind nőtény patkányban a jobb hypothalamusfélben magasabb a GnRH-koncentráció, mint a bal oldalon^{2, 10}. A biokémiai aszimmetrián túl számos adat utal az endokrin hypothalamus funkcionális aszimmetriájára^{4, 5, 8, 22-24}. Kísérletes és klinikai adatok szerint a gonádműködés szabályozásában részt vevő temporolimbicus és agytörzsi területek egy része szintén funkcionális aszimmetriát mutat. A jobb és a bal temporalis lebeny között morfológiai²⁵, biokémiai²⁶, funkcionális²⁷ és etiopatológiai^{28, 29} jelentőséggel bíró aszimmetriát figyeltek meg. Temporalis epilepsziában szenvedő férfiak esetében, akiknél az EEG-elváltozások a jobb oldali lebenyben jelentkeztek, gyakran figyeltek meg alacsony szérumszteron-szintet és reprodukciós diszfunkciót¹⁸. Az LH-pulzusok frekvenciájának

változása az EEG-vel észlelhető kóros aktivitás oldalosságának függvénye volt: jobb oldali elváltozás esetén fokozódott, míg bal oldali paroxysmalis kisülések esetén csökkent az LH-pulzusok frekvenciája²¹. Temporalis lebeny epilepsziás nők esetében a korai follicularis fázisban a normális értéktől eltérő (alacsonyabb vagy magasabb) LH-szinteket mértek³⁰. Polycystás ovarium szindróma esetén a bal oldali, hypogonadotrop hypogonadismus esetén pedig a jobb oldali temporalis lebenyi fókuszt előfordulása volt a gyakoribb³¹.

Vizsgálatainkkal információt kívántunk szerezni arról, hogy két extrahypothalamicus struktúra, nevezetesen az insularis cortex és az amygdala egyik oldali sértése befolyásolja-e a herék működését, és van-e a hatásban különbség a jobb és a bal oldali agyterület sértése között. Választásunk azért esett az insularis cortexre, mert a vírusjelöléssel történő pályakövetéses eljárás során³² a here felől vírussal fertőzött idegsejteket lehetett kimutatni, többek között az azonos oldali insularis kéregben. Az amygdalára több okból esett a választásunk. Elsősorban azért, mert több kísérletes megfigyelés is utalt arra, hogy ezen agyterület sértése hatással van a gonádok működésére. Azt azonban szisztematikusan senki nem vizsgálta előttünk, hogy van-e különbség a herék szteroidogenezisében a jobb és a bal oldali amygdalásértést követően. Az amygdala vizsgálata mellett szólt az is, hogy a magnak közvetlen kapcsolata van a GnRH-neuronokkal, és a here felőli vírusjelölés után ezen az agyterületen is jelentkeztek vírussal fertőzött sejtek. Az insularis cortex sértése hatásának ismeretében megvizsgáltuk, hogy egy olyan agyi beavatkozás, amely többek között megszakította e kéregterület kapcsolatainak zömét, miként hat a here működésére. Végül az is érdekelt minket, hogy a két agyféltekét összekötő commissuralis rostrendszer, a corpus callosum átmetszése befolyásolja-e a herék működését, és ha igen, jelentkezik-e különbség a jobb és a bal oldali szerv viselkedésében.

Anyag és módszer

Kísérleteinkhez felnőtt hím Sprague–Dawley patkányokat használtunk. Az állatokat ellenőrzött megvilágítási (6 h–18 h) és hőmérsékleti (22±1 °C) viszonyok között tartottuk. A műtéti beavatkozásainkat csoportonként 5–10 állatnál végeztük altatásban, amihez vagy hexobarbitalt (50 mg/ttkg, intraperitoneálisan), vagy ketamint és xylazint (80 mg/ttkg, illetve 15 mg/ttkg együttesen, intramuscularisan) alkalmaztunk.

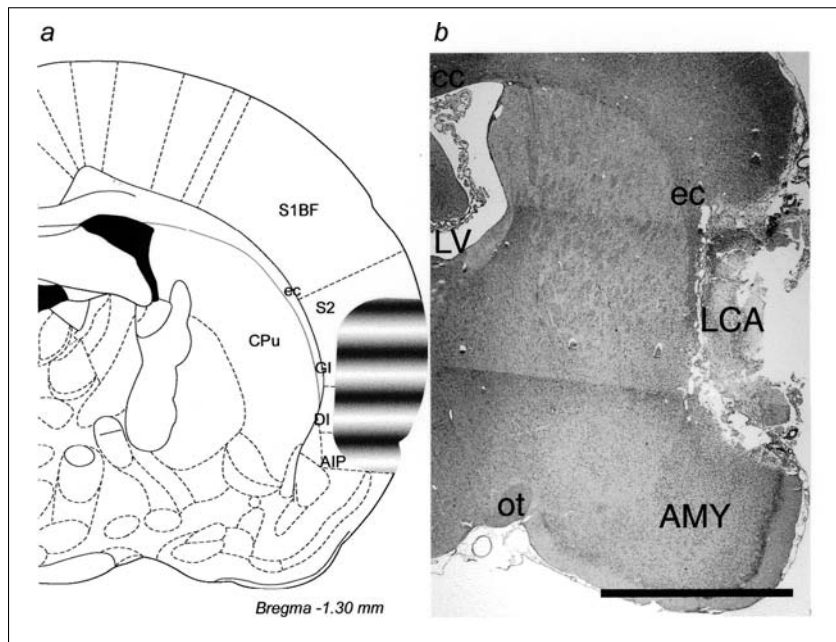
MŰTÉTEK

*Az insularis cortex
féloldali termolaesiója*

A fej stereotaxiás készülékbe történő rögzítését követően stereotaxiás atlasz³³ alapján meghatározott koordinátáknak megfelelően a jobb, illetve a bal oldali temporalis lebenyi insularis cortexet előzőleg felforrósított, majd a corticalis felszínhez érintett acéleszköz segítségével hőhatásnak tettük ki. A roncsolás az agranularis, a dysgranularis, valamint a granularis insularis cortexre és a másodlagos szomatoszenzoros kéreg alsó területének egy részére terjedt ki (1. ábra).

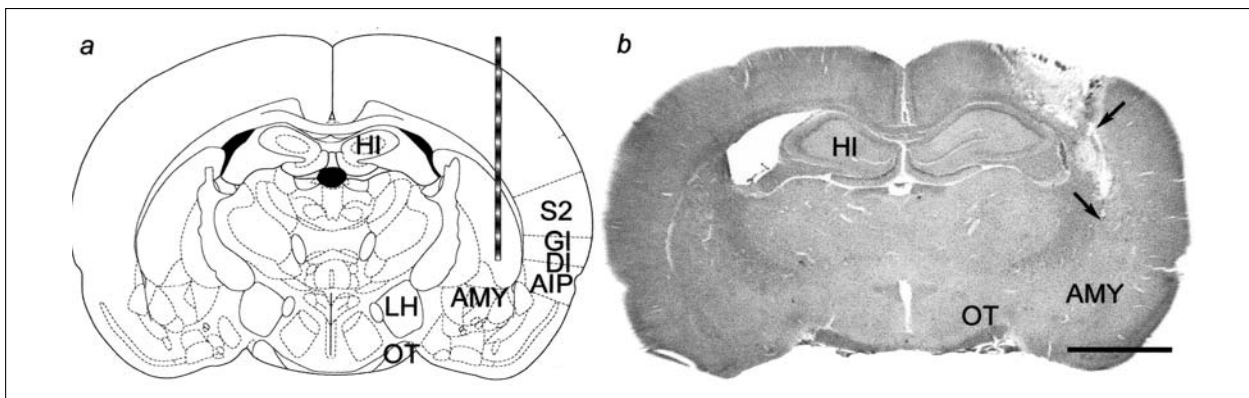
*Az amygdala feletti paramedián
sagittalis metszés*

A fej stereotaxiás készülékbe történő rögzítését követően stereotaxiás atlasz³³ alapján meghatározott koordinátáknak megfelelően paramedián sagittalisan kést süllyesztettünk az agy állományába a commissura anterioról a harmadik kamra közepsíkjáig terjedően, az amygdala felett (2. ábra).



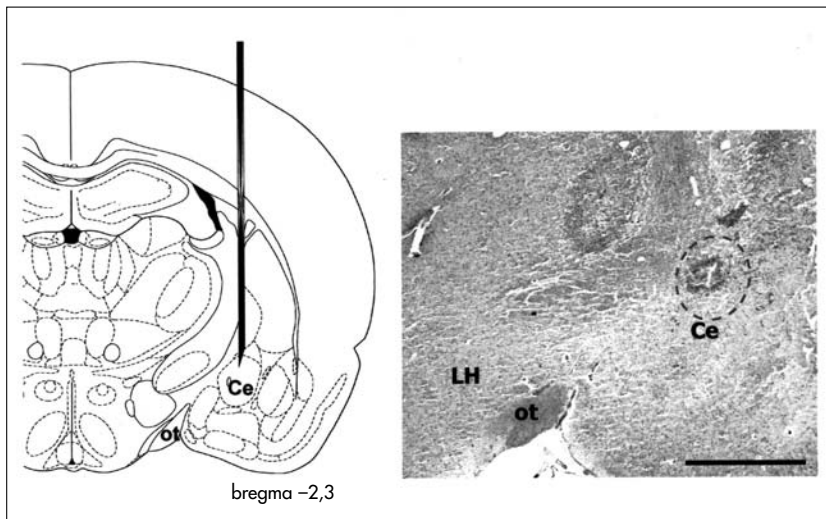
1. ábra. Az insulariskéreg-sértés sematikus és szövettani ábrázolása frontális síkban. **a** A sematikus rajzon a sávozott terület a laesio helyzetét és kiterjedését mutatja. **b** A laesio szövettani képe frontális síkban készült metszeten (skála: 500 µm)

AIP: agranularis insularis cortex; AMY: amygdala; cc: corpus callosum; CPu: putamen nucleus caudatus; DI: dysgranularis insularis cortex; ec: capsula externa; GI: granularis insularis cortex; LCA: laesio, LV: ventriculus lateralis; ot: tractus opticus; S1BF: elsődleges szomatoszenzoros cortex, Barrel-mező; S2: másodlagos szomatoszenzoros cortex



2. ábra. A paramedián sagittalis metszés **a** sematikus ábrázolása a frontális síkban, és **b** szövettani képe. A nyilak a metszés helyzetét és kiterjedését mutatják (skála: 200 µm)

AIP: agranularis insularis cortex; AMY: amygdala; DI: dysgranularis insularis cortex; GI: granularis insularis cortex; HI: hippocampus; LH: laterális hypothalamus; OT: tractus opticus; S2: másodlagos szomatoszenzoros cortex (skála: 200 µm)



3. ábra. A káinsav beadása. **a** A sematikus ábra a neurotoxin injektálásának helyét ábrázolja. **b** A mikrofotó a káinsav által létrehozott amygdalalaesiót (szaggatott vonalon belüli terület) mutatja frontális síkban készült szövettani metszeten (skála: 1000 μ m)

Ce: centrális amygdala; LH: laterális hypothalamus; ot: tractus opticus

Káinsav intraamygdaloid adása

A fej stereotaxiás készülékbe történő rögzítését követően stereotaxiás atlasz³³ alapján meghatározott koordinátáknak megfelelően neurotoxin káinsav injektálását végeztük a jobb, illetve a bal oldali amygdalába. A káinsav fokális és másodlagosan generalizáló epilepsziás rosszulleteket váltott ki (**3. ábra**).

Callosotomia

A fej stereotaxiás keretbe történő rögzítését követően stereotaxiás atlasz³³ alapján meghatározott koordinátáknak megfelelően három különböző metszéből, két rozsdamentes acél huzalból speciálisan kialakított kés segítségével a corpus callosumot átmetsztettük. Az átmetszés magába foglalta a genu, a truncus és a splenium corporis callosi teljes terjedelmét (**4. ábra**).

Álműtétek

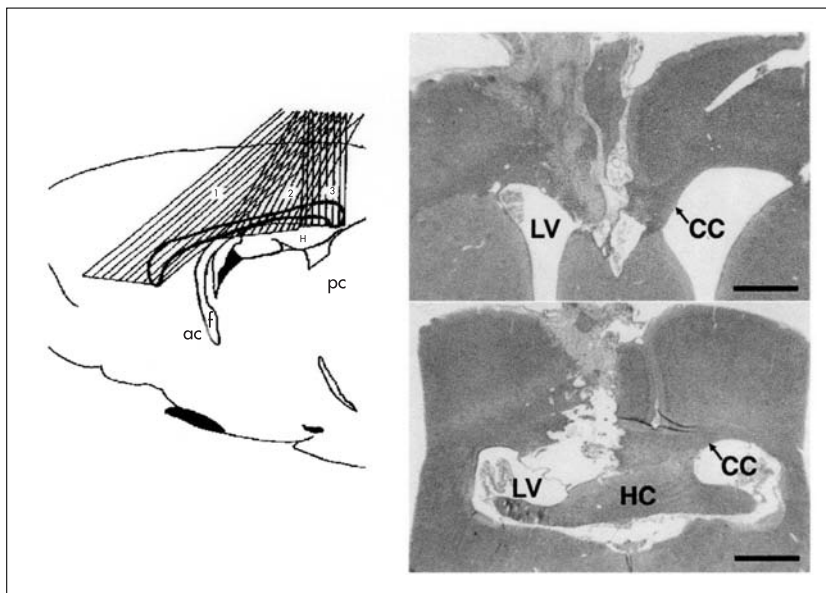
A koponyát és a dura matert megnyitottuk, illetve az amygdalába fiziológias sóoldatot injektáltunk.

Féloldali orchidectomia

A scrotum bemetszését követően a heréket ellátó ereket és idegképleteket, valamint a ductus deferenst lekötöttük, majd a heréket eltávolítottuk.

VIZSGÁLATOK, MÉRÉSEK, FELDOLGOZÁS

Az állatokat hét nap túlélési idő után áldoztuk fel dekapitációval. A szérumból az LH, az FSH és a tesztoszteron koncentrációjának meghatározása radioimmunoassay (RIA) módszerrel történt³⁴. A herék *in vitro* tesztoszteronszekréciójának meghatározásához az inkubált herék által a táp-



4. ábra. A corpus callosum átmetszése. **a** A sematikus ábrán a számmal jelzett sávzott területek a kések pozícióit mutatják. **b** A felső mikrofotó az agy frontális síkban készített szövettani metszeten mutatja a genu corporis callosi átmetszését. **c** Alul egy másik frontális metszeten a truncus corporis callosi átmetszése látható (skála: 1 mm)

ac: commissura anterior; CC: corpus callosum; f: fornix; H: hippocampus; HC: commissura hippocampi; LV: ventriculus lateralis; pc: commissura posterior

folyadékba leadott tesztoszteron mennyiségét mértük RIA-val. Az agyakat a feláldozáskor eltávolítottuk, fixáltuk és beágyaztuk. Frontális vagy horizontális sorozatmetszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilin-eozinnal festettünk.

A statisztikai feldolgozást ANOVA alkalmazásával végeztük, amit a Student–Newman–Keuls-teszt követett. Két csoport összehasonlítása esetén kétmintás t-próbát használtunk, $p < 0,05$ valószínűség esetén a különbséget szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

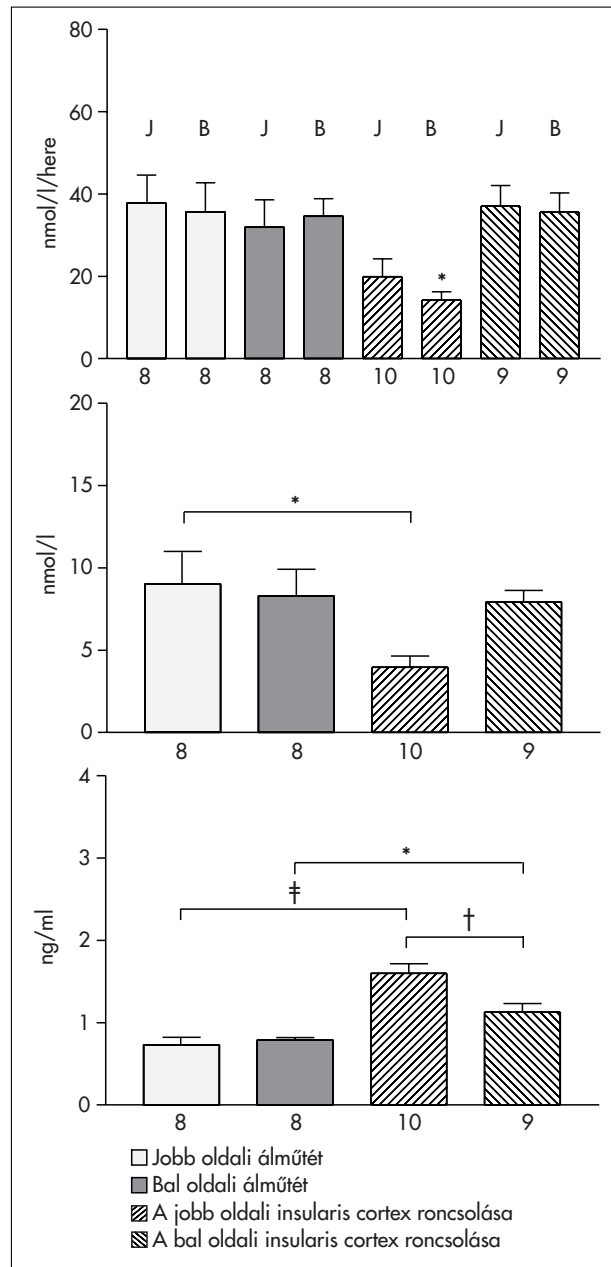
HATÁS A HYPOPHYSEOTESTICULARIS RENDSZERRE

Az insularis cortex roncsolása

A jobb oldali insularis cortex roncsolása után mindkét here *in vitro* bazális szteroidtermelése csökkent. A jobb oldali laesio után a csökkenés a bal here esetében szignifikáns volt ($p < 0,05$) mind a jobb oldali álműtött, mind a bal oldali insularis cortex roncsolásán átesett állatok bal oldali heréinek szteroidtermeléséhez képest. A jobb oldali insularis cortex roncsolásán átesett állatok szérumsztesztoszteron-koncentrációja szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb volt a jobb oldalon álműtött állatokénál. A bal oldali insularis cortex roncsolása nem befolyásolta az *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciót és a szérumsztesztoszteronszintjét. [Bazális tesztoszteron-szekréció esetében: $F: 3,189$, szabadsági fok a csoportok között (df1): 7, szabadsági fok a csoportokon belül (df2): 62; a szérumsztesztoszteron-koncentrációja esetében: $F: 3,298$, df1: 3, df2: 28.] A szérumsztesztoszteron-koncentrációja mind a jobb, mind a bal oldali insularis cortex roncsolása esetében a megfelelő álműtött csoporttal összehasonlítva szignifikánsan nőtt ($p < 0,001$ a jobb oldali laesio és jobb oldali álműtét, illetve $p < 0,05$ a bal oldali laesio és bal oldali álműtét esetén). Az LH-szint növekedése kifejezettebb volt a jobb oldali insularis cortex roncsolásán átesett állatok esetében, így szignifikáns különbség ($p < 0,01$) volt észlelhető a jobb és a bal oldali insularis cortexlaesión átesett állatok között ($F: 17,74$, df1: 3, df2: 31) (5. ábra). Az insularis cortex roncsolása nem befolyásolta a szérumsztesztoszteron-szintjét^{35, 36}.

Az amygdala feletti paramedián sagittalis metszés

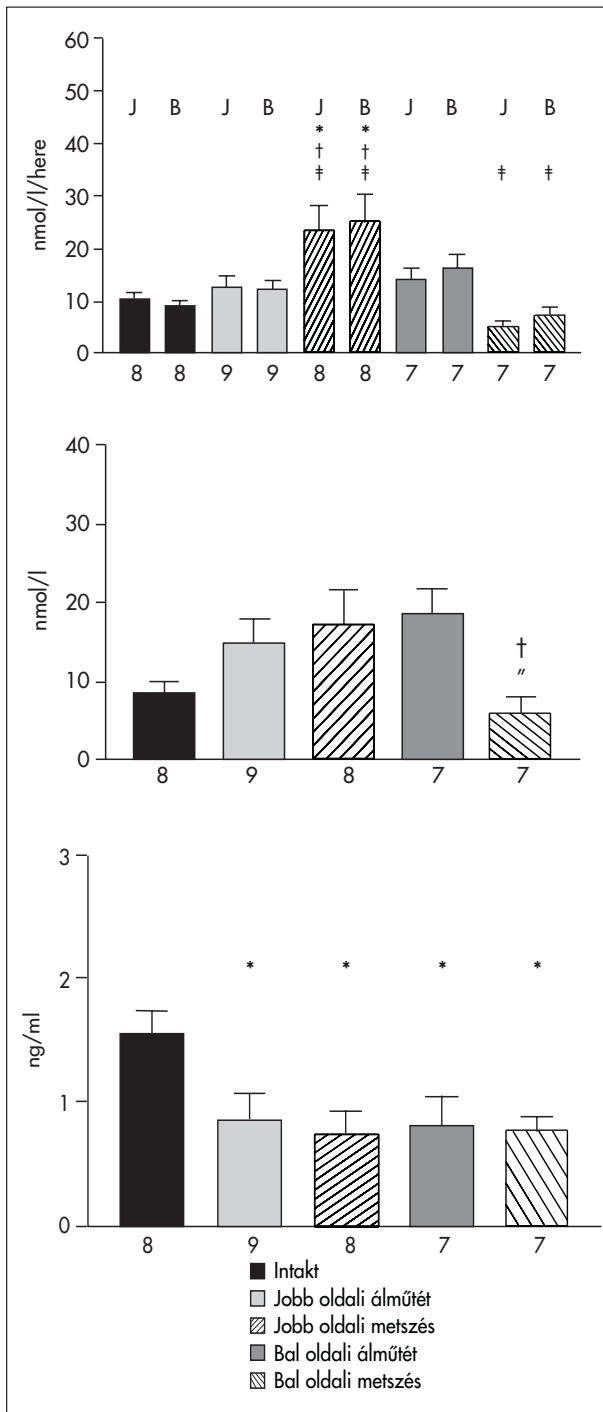
A jobb és a bal oldali paramedián sagittalis metszést követően az állatok heréinek *in vitro* bazális tesztoszteron-szekréciója között szignifikáns különbséget találtunk ($p < 0,01$). A jobb oldali metszés



5. ábra. A jobb vagy a bal oldali insularis cortex laesiojának hatása a vizsgált hormonszintekre: **a** a jobb és a bal here *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciójára **b** a szérumsztesztoszteronkoncentrációjára, **c** a szérumsztesztoszteron-LH-szintre. Átlag±szórás, az oszlop alatti szám az állatok számát jelöli

J: jobb here; B: bal here; *: $p < 0,05$; †: $p < 0,01$; ‡: $p < 0,001$

mindkét here szteroidtermelésének szignifikáns növekedését ($p < 0,05$) eredményezte az intakt kontrollállatok, valamint a jobb oldali álműtéten átesett állatok heréinek szteroidtermeléséhez képest. Ezzel szemben a bal oldali metszés mindkét here *in vitro* bazális tesztoszteronszekrécióját szignifikánsan



6. ábra. A jobb vagy a bal oldali paramedián sagittális metszés hatása **a** a jobb és a bal here *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciójára, **b** a szérumban tesztoszteronkoncentrációjára, valamint **c** a szérumban LH-szintjére. Átlag±szórás, az oszlop alatti szám az állatok számát jelöli

*Szigorú különbség ($p < 0,05$) az intakt kontrollcsoporttal képest.
 †Szigorú különbség ($p < 0,05$) a szérumban tesztoszteronkoncentrációja esetében a bal oldali álműtéttel képest az *in vitro* bazális tesztoszteronszekréció esetében a jobb oldali álműtét csoporttal képest.
 ‡Szigorú különbség ($p < 0,01$) a jobb és a bal oldali metszéshez képest.
 §Szigorú különbség ($p < 0,05$) a jobb oldali metszéshez képest.

($p < 0,05$) csökkentette az intakt kontroll- és a bal oldali álműtéten átesett csoportok heréinek szteroidtermeléséhez képest ($F: 5,127, df1: 9, df2: 68$). A jobb oldali metszésen átesett állatok szérumban tesztoszteron-szintje hasonló volt a jobb oldali álműtött állatokéhoz. A bal oldali metszés azonban a szérumban tesztoszteronszintjének szignifikáns csökkenését ($p < 0,05$) eredményezte a bal oldali álműtéten és a jobb oldali metszésen átesett állatok szérumban tesztoszteron-szintjéhez viszonyítva ($F: 3,139, df1: 4, df2: 34$). A jobb és a bal oldali insularis cortex részleges deafferenciációján, valamint az álműtéten átesett állatok szérumban LH-szintje szignifikánsan csökkent ($p < 0,05; F: 3,607, df1: 4, df2: 33$) (**6. ábra**). Az insularis cortex részleges deafferenciációja nem befolyásolta a szérumban FSH-szintjét³⁷.

Káinsav intraamygdaloid injekciója

Azoknál az állatoknál, amelyeknél a jobb vagy a bal oldali amygdalába káinsavat injektáltunk, mindkét here *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciója szignifikánsan kisebb ($p < 0,01$) volt az álműtött állatokénál ($F: 6,456, df1: 7, df2: 52$). A káinsav féloldali, amygdalába történő befecskendezését követően a szérumban tesztoszteronkoncentrációja szignifikánsan csökkent ($p < 0,05$) az álműtött állatokéhoz képest ($F: 3,339, df1: 3, df2: 24$). A bal oldali amygdalába történő káinsavinjekció mind a bal oldali álműtött, mind a jobb oldalon káinsavval kezelt állatokhoz képest a szérumban LH-koncentráció szignifikáns csökkenését eredményezte ($p < 0,05; F: 1,611, df1: 3, df2: 25$) (**7. ábra**). A jobb és a bal oldali intraamygdaloid káinsavinjekció nem befolyásolta a szérumban FSH-szintjét³⁸.

Callosotomia

A callosotomián és a bal oldali orchidectomián átesett állatok megmaradt (jobb oldali) heréjének *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciója szignifikánsan nagyobb volt az intakt kontrollállatok jobb oldali heréjének ($p < 0,001$), valamint az álműtéten és bal oldali orchidectomián átesett állatok megmaradt (jobb oldali) heréjének ($p < 0,01$) szteroidtermeléséhez képest. Az álműtét vagy callosotomia és a jobb oldali orchidectomia nem befolyásolta a megmaradt (bal oldali) here szteroidtermelését. Mindazonáltal a callosotomián és a bal oldali orchidectomián átesett állatok esetében a megmaradt jobb oldali here *in vitro* bazális tesztoszteronszekréciója szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,001$) a callosotomián és jobb oldali orchidectomián átesett állatok megmaradt (bal oldali)

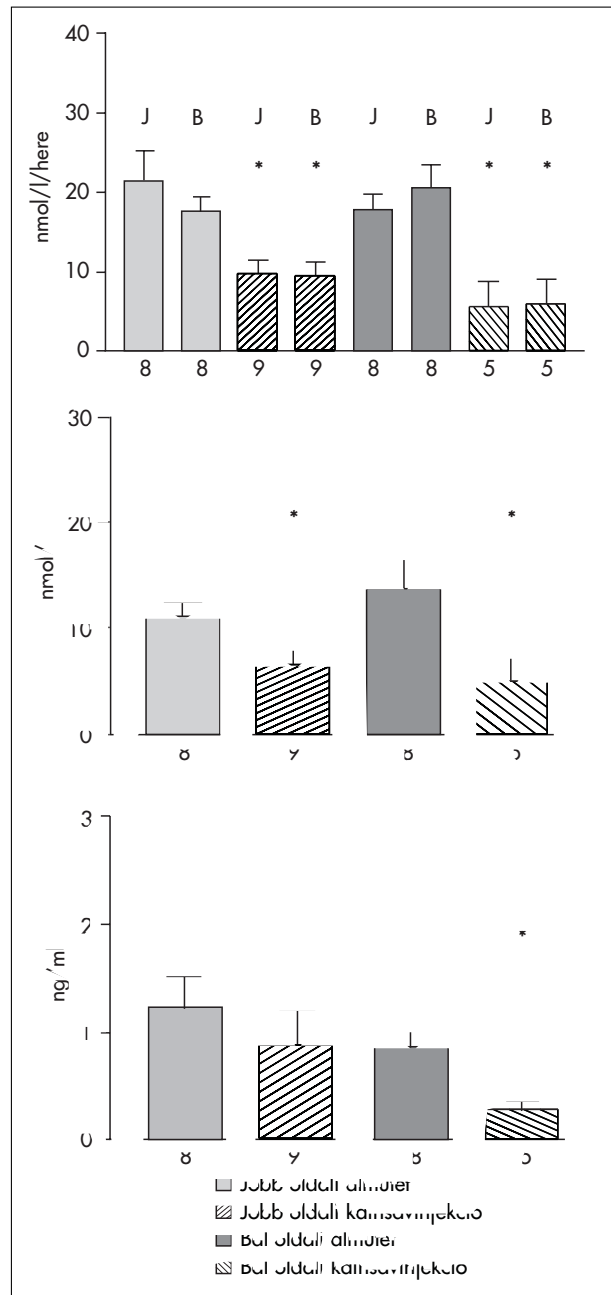
heréjének szteroidszekréciójánál (F: 14,87, df1: 2, df2: 26). A szérumszteronkoncentrációja minden vizsgált csoportban szignifikánsan kisebb volt ($p < 0,05$), mint az intakt kontrollállatok esetében (F: 4,086, df1: 4, df2: 44). Az álműtött és a callosotomián átesett hemikasztrált csoportok szérumszteronkoncentrációja enyhén – nem szignifikánsan – csökkent az intakt kontrollcsoportéhoz képest (F: 0,9392, df1: 4, df2: 42). A jobb oldali orchidectomián átesett, álműtött és callosotomisált állatok esetében a szérumszteronkoncentrációja az intakt állatoknál észleltéhez hasonló volt. Ezzel szemben a bal oldali orchidectomia és álműtét vagy callosotomia az intakt kontrollállatoknál mérthez képest a szérumszteronkoncentrációja szignifikánsan emelkedését váltotta ki (álműtét+bal oldali orchidectomia vs. intakt: $p < 0,05$, illetve callosotomia+bal oldali orchidectomia vs. intakt: $p < 0,05$). Az álműtött és a jobb, illetve a bal oldali orchidectomián átesett állatok szérumszteronkoncentrációja közötti különbség szignifikáns volt (álműtét+jobb oldali orchidectomia vs. álműtét+bal oldali orchidectomia: $p < 0,05$). A callosotomián és jobb vagy bal oldali orchidectomián átesett csoportok szérumszteronkoncentrációja közötti különbség ugyancsak szignifikáns volt (callosotomia+jobb oldali orchidectomia vs. callosotomia+bal oldali orchidectomia: $p < 0,05$; F: 4,932, df1: 4, df2: 39) (8. ábra)^{36, 39}.

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy extrahypothalamicus beavatkozásaink befolyásolták a herék szteroidogenezisét, a szérumszteronkoncentrációját és LH-koncentrációját. Álműtét vagy callosotomia bal oldali orchidectomiával kombinálva szignifikánsan emelte, míg hasonló agyi beavatkozások jobb oldali hereeltávolításon átesett állatok esetében nem befolyásolták a szérumszteronkoncentrációját.

A különböző extrahypothalamicus struktúrák sértése során különböző laesiós technikákat alkalmaztunk. A különböző típusú beavatkozások kiválasztásakor azt mérlegeltük, hogy a központi idegrendszer adott területének mely komponenseit kívánjuk károsítani. Az idegrostok átvágásához (callosotomia, az insularis kéreg afferens és efferens kapcsolatainak megszakítása) egyenes metszést végeztünk. Abban az esetben, ha egy bizonyos agyterület funkcionális jelentőségét kívántuk vizsgálni, az adott terület teljes roncsolását végeztük (az insularis kéreg laesiója). Kísérletes temporális epilepszia indukálására pedig neurotoxinnal károsítottuk az amygdalát.

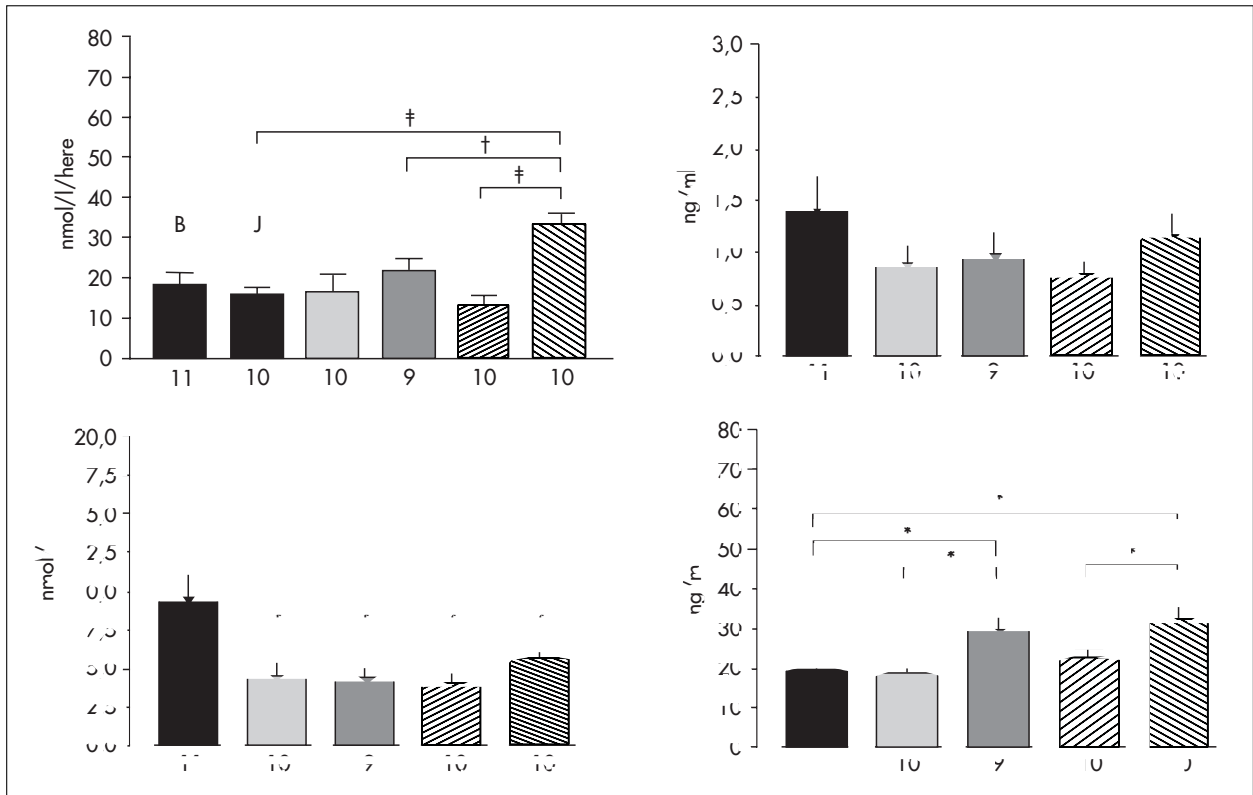
Észleleteink összhangban vannak azon megfi-



7. ábra. Az amygdalába történő jobb vagy bal oldali káinsavinjekció hatása: **a** a jobb és a bal here *in vitro* bazális szteroidszekréciójára, **b** a szérumszteronkoncentrációjára, valamint **c** a szérumszteronkoncentrációjára, valamint **c** a szérumszteronkoncentrációjára. Átlag±szórás, az oszlop alatti szám az állatok számát jelöli

* Szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) az *in vitro* bazális szteroidszekréció és a szérumszteronkoncentrációja esetében az álműtött, míg a szérumszteronkoncentráció esetében az álműtött és a jobb oldalon káinsavval kezelt csoportokhoz képest

gyelésekkel, amelyek az extrahypothalamicus agyterületek gonádműködés-szabályozásában játszott szerepére utalnak, és egyértelműen arra engednek következtetni, hogy ezen telencephalicus struktúrák



8. ábra. A callosotomia vagy az álműtét és a jobb vagy a bal orchidectomia hatása: **a** a megmaradt herék és az intakt kontrollállatok heréinek *in vitro* bazális tesztoszteronszékreciójára, **b** a szérumban tesztoszteronkoncentrációjára, **c** a szérumban LH-szintjére és **d** a szérumban FSH-szintjére. Átlag±szórás, az oszlop alatti szám az állatok számát jelöli

A csillagok a szignifikáns eltérés mértékét mutatják a jelzett csoportok között, a szérumban tesztoszteronszintje esetében az intakt kontrollhoz képest. * $p < 0,05$, † $p < 0,01$, ‡ $p < 0,001$

részt vesznek a hypophysis gonadotrop hormonjainak és a herék szteroidszékreciójának szabályozásában^{11, 40}.

Megfigyeléseink szerint az extrahypothalamicus beavatkozások hatása rendkívül változatos volt, és az esetek egy részében attól függött, hogy a beavatkozás melyik oldali agyterületen történt. Nem ritkán a here szteroidszékreciójának változása és a szérumban LH-koncentrációja nem azonos irányban változott (**1. táblázat**).

Az amygdala sértésének szteroidszékrecióra kifejtett hatására vonatkozóan nem észleltünk aszimmetriát. Mind a jobb, mind a bal oldalon végzett amygdalalaesio szignifikánsan csökkentette mindkét here tesztoszteronszékrecióját, függetlenül az amygdalalaesio oldalától. Ezzel szemben az insularis kéreg sértésének hatásait tekintve aszimmetriát tapasztaltunk. Csak az insularis cortex jobb oldali roncsolásának volt gátlóhatása a testicularis szteroidogenezisre, ami arra utal, hogy a jobb oldali insularis cortex domináns szerepet játszik a herefunkciók szabályozásában. A jobb oldali insularis cortexlaesio a here szteroidogenezisét gátló hatása csak a bal oldali szervre vonatkozóan okozott

szignifikáns változást. Az insularis kéreg felhaladó és az onnan kifelé vezető idegrostok átmenetileg másképpen befolyásolta a herek tesztoszteronszékrecióját, mint a kérgi roncsolás. A jobb oldali metszés fokozta, míg a hasonló, bal oldalon végzett beavatkozás csökkentette mindkét here szteroidogenezisét. A tesztoszteronszékrecióra vonatkozó adataink a jobb oldali insularis kéreg predomanciáját, az ezen agyterülethez haladó, amygdala feletti rostoknak a herefunkciók szabályozására kifejtett ellentétes hatását (jobb oldali rostok: gátló; bal oldali rostok: serkentő), valamint mind a jobb, mind a bal oldali amygdala szteroidogenezisére gyakorolt serkentőhatását igazolják.

A tesztoszteronszékreció és a szérumban LH-koncentrációjának összefüggése a különböző extrahypothalamicus területeken végzett beavatkozás után változatos képet mutat, amit tovább színez a jobb és a bal oldali műtétek hatásában tapasztalható különbség. A kánsav mind a jobb, mind a bal oldali intraamygdaloid injekcióját követően a csökkent *in vitro* bazális tesztoszteronszékreció és szérumban tesztoszteron-szint mellett szérumban LH-szint-csökkenés csak a bal oldali beavatkozás esetén jelentkezett.

1. táblázat. Az insulariskéreg-laesio és a paramedián sagittalis metszés, valamint az amygdalalaesio hatása a bazális tesztoszteronszekrécióra és a szérumban a tesztoszteron-, LH- és FSH-koncentrációjára

	Insulariskéreg-laesio				Paramedián sagittalis metszés				Amygdalalaesio			
	Jobb		Bal		Jobb		Bal		Jobb		Bal	
	J here	B here	J here	B here	J here	B here	J here	B here	J here	B here	J here	B here
Bazális T-szekréció	-	↓	-	-	↑	↑	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Szérumban T-koncentráció		↓		-		-		↓		↓		↓
Szérumban LH-koncentráció		↑↑↑		↑		-		-		-		↓
Szérumban FSH-koncentráció		-		-		-		-		-		-

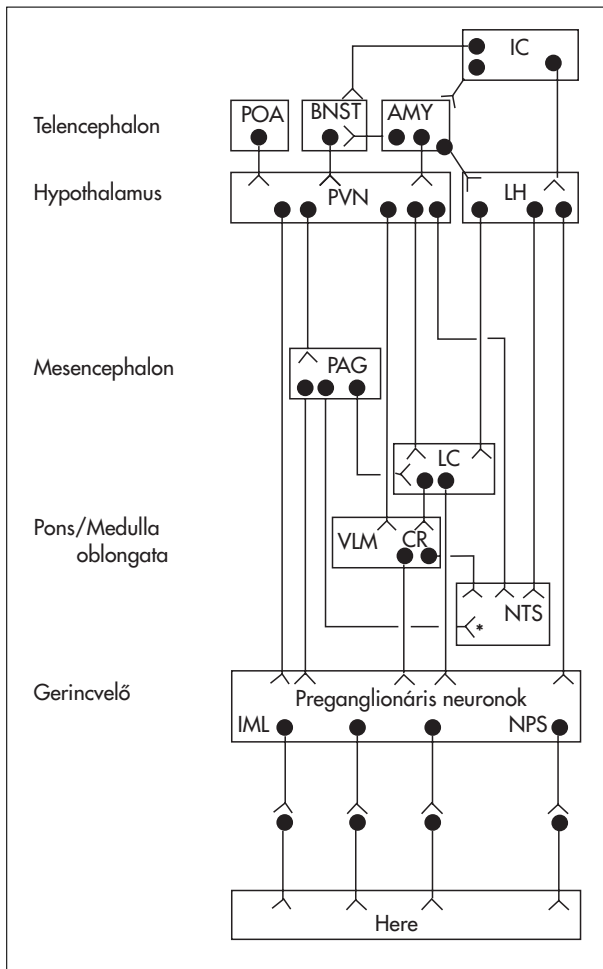
J: jobb; B: bal; T: tesztoszteron; A nyílak száma azt jelzi, hogy a növekedés vagy csökkenés milyen értékig szignifikáns az azonos oldali álműtött csoporthoz viszonyítva: ↑ vagy ↓: p<0,05; ↓↓: p<0,01; ↑↑↑: p<0,001; -: értékelhető változás nem tapasztalható az álműtöttekhez viszonyítva.

A szérumban LH-szintek ilyen módon való alakulása miatt felmerül, hogy a jobb és a bal oldali amygdalalaesio után megfigyelt csökkent tesztoszteronszekrécióért más-más mechanizmus lehet felelős. A bal oldali beavatkozás után jelentkező hormonális változások a hypogonadotrop hypogonadismusra jellemzőek. Ezzel szemben a jobb oldali beavatkozást követően észlelt, változatlan LH-szint mellett jelentkező csökkent szteroidogenezis a hypophysistól független, idegi úton közvetített hatásra utal. Az insularis kéreg roncsolása vagy az amygdala felett végzett paramedián sagittalis metszés másképpen befolyásolta a vizsgált paramétereket, mint az amygdala sértése. Az insularis cortex jobb oldali laesiója a szérumban LH-koncentrációban és a tesztoszteronszekrécióban ellentétes változásokat idézett elő: a szérumban LH-szint emelkedett, míg a tesztoszteronválasztás csökkent. A jelenségnek többféle magyarázata lehetséges. Feltehető, hogy a kérgi roncsoláson átesett patkányok esetében a tesztoszteronszekréció fő stimulátora, az LH nem képes megfelelően serkenteni a Leydig-sejtek szteroidogenezisét. Más magyarázat szerint az insularis cortex – főként a jobb oldalról – a herékhez serkentő-, a GnRH-neuronok, illetve a GnRH-elválasztást moduláló egyéb agyi területekhez azonban gátlóimpulzusokat küld. Más szóval, az insularis cortex a rendszer különböző szintjein ellentétes hatást fejt ki. Az insularis kéreghez haladó, illetve az onnan kiinduló, a jobb vagy a bal oldali amygdala felett futó rostok átmetszése másként hatott a here szteroidogenezisére, mint az insularis cortex fél oldali roncsolása. A jobb oldali kérgi roncsolás a tesztoszteronválasztást csökkentette, amivel emelkedett LH-koncentráció járt, míg a bal oldali beavatkozás szignifikáns növekedést hozott létre a szérumban LH-koncentrációjában, de nem befolyásolta a szteroidogenezist. Az észlelt eltérés valószínű magyarázata, hogy a para-

medián sagittalis metszés során az insularis kérget csak részben deafferentáltuk, így a kéreg és az amygdala közötti idegi összeköttetés jó része ép maradt.

A megmaradt here szteroidogenezise és a szérumban gonadotrophormon-szintjének változása jobb vagy bal oldali orchidectomisált állatnál a corpus callosum átmetszése után elsősorban a herék aszimmetriájára, illetve a hereeltávolítás oldal- és függő FSH-válasz különbözőségére utal. Ezen túlmenően, e kísérletben is megfigyelhető a megmaradt here tesztoszteronszekréciójának LH-szekréciótól független alakulása. A callosotomia bal oldali orchidectomiával kombinálva a megmaradt (jobb oldali) here szteroidogenezisének szignifikáns emelkedését eredményezte. A szérumban LH-koncentrációja azonban nem különbözött a többi kísérleti csoportban észlelt értékektől.

Mindezen megfigyeléseink a szóban forgó extrahypothalamicus struktúráknak a here szteroidogenezisére gyakorolt hatását mutatják. Az ismertetett kísérleti eredmények egy részében a vizsgált extrahypothalamicus területek és beavatkozások feltehetően a hypothalamohypophysealis rendszeren keresztül befolyásolták a herék működését. A vizsgált extrahypothalamicus területek részvétele a GnRH-gonadotrop tengely működésében az alábbiak szerint képzelhető el: Az amygdala és a hypothalamus különböző sejtcsoportjai (area preoptica medialis, elülső hypothalamus, nucleus ventromedialis, nucleus paraventricularis, nucleus premammillaris, laterális hypothalamus) között gazdag, kétirányú neurális kapcsolat található⁴¹, és az amygdala a hypothalamus GnRH-szekréciót szabályozó struktúráival való összeköttetés által kapcsolódik be a hypothalamohypophyseogonadális tengely működésének szabályozásába^{17, 20}. Az insularis kéreg nem áll közvetlen kapcsolatban a GnRH-neuronokkal. Ez az agyterület valószínűleg az amygdalával, esetleg más agyi struktúrákkal (bed nucle-



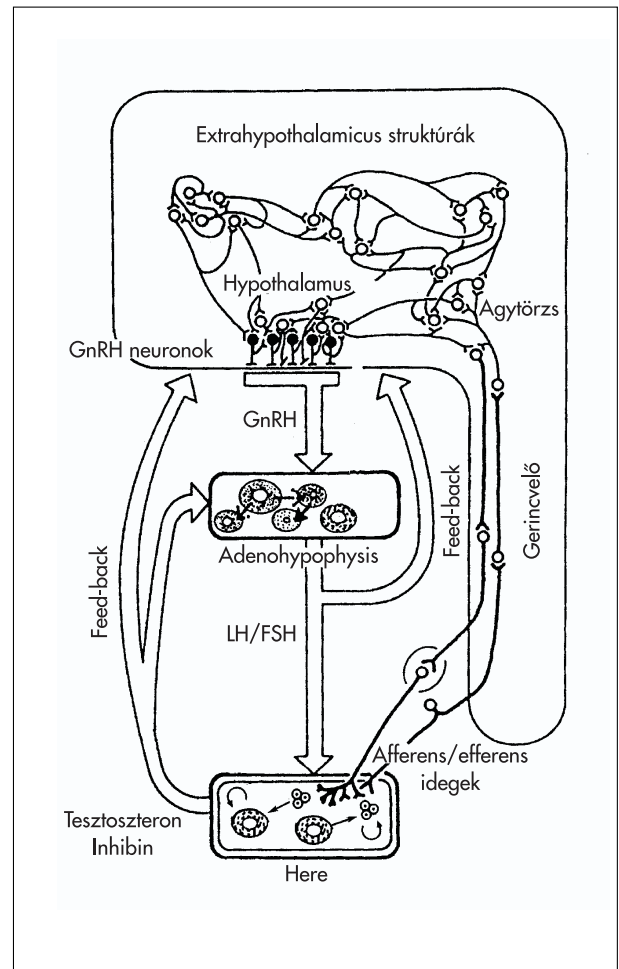
9. ábra. Az egyszerűsített sematikus ábra az idegrendszer hereműködés-szabályozásában feltehetően szerepet játszó struktúráinak idegi kapcsolatait szemlélteti

AMY: amygdala; BNST: bed nucleus striae terminalis; CR: caudalis raphe-magok; IC: insularis cortex; IML: intermediolaterális sejtoszlop; LC: locus coeruleus; LH: laterális hypothalamus; NPS: nucleus parasympathicus sacralis; NTS: nucleus tractus solitarius; PAG: substantia grisea centrális; POA: preopticus area; PVN: nucleus paraventricularis; VLM: medulla ventrolateralis

*A nucleus tractus solitariival kapcsolatban álló szenzoros vagusrost

us striae terminalis, laterális hypothalamus) való idegi összeköttetései révén^{42, 43} befolyásolja a gonadotrop hormon szekrécióját, illetve a here működését (9. ábra).

A kísérleti eredmények más része a fentiekől eltérő – hypophysistól független – mechanizmus lehetőségét veti fel. Számos, fiziológiai kísérletből származó adat áll rendelkezésre a gonádok gonadotrop hormonoktól független idegi szabályozásáról. A fenti, idegi szabályozás fiziológiai szerepére vonatkozó megfigyeléseken túl újabb, a transzneurális víruskövetési módszer segítségével nyert adatok neuromorfológiai bizonyítékot is szolgáltatottak a here supraspinalis beidegzésére



10. ábra. A központi idegrendszer-adenohypophysis-heré rendszer működésében szerepet játszó szabályozó-mechanizmusok egyszerűsített sematikus ábrája. Az adenohypophysisen és a herén belüli nyilak a lokális szabályozást jelzik

FSH: folliculusstimuláló hormon, GnRH: gonadotropin-releasing hormon, LH: luteinizáló hormon

vonatkozóan. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy mind az amygdala, mind az insularis kéreg transzszinaptikus úton részt vesznek a here efferens beidegzésében. A gerincvelői neuronokhoz közvetlenül projiciáló neuronok, illetve a nucleus tractus solitarius és a vizsgált agyterületek között többszörös átkapcsolódás van. A nucleus paraventricularis hypothalami leszálló rostjai révén monoszinaptikus kapcsolatban áll a gerincvelői szimpatikus preganglionaris neuronokkal⁴⁴⁻⁴⁶, de ugyanakkor tetemes mennyiségű afferens és efferens rost húzódik a mag és a limbicus agyterületek, így az amygdala között is^{47, 48}. A nucleus paraventricularis és az insularis kéreg közötti közvetlen idegi kapcsolatról nincs

tudomásunk. Ezzel szemben mind az amygdala, mind az insularis kéreg projiciál a laterális hypothalamushoz. Ez utóbbi területről eredő rostok szintén a gerincvelő intermediolaterális neuronjain végződnek⁴⁹. A másik lehetséges út az amygdala, illetve rajta keresztül az insularis kéreg és a here között, a nucleus tractus solitarii közbeiktatásával képzelhető el. A zsigeri érzőmag és az amygdala között vannak reciprok idegi kapcsolatok⁴¹. Természetesen számos egyéb, bonyolultabb, a neuronhálózat több komponensét is magába foglaló variáció lehetséges a szóban forgó extrahypothalamicus területek és a here közötti idegi útra vonatkozóan (**9. ábra**).

Az észleletek egyértelműen az extrahypothalamicus struktúrák funkcionális aszimmetriájára utalnak. A szteroidogenezisben az insularis kéreg féloldali roncsolása után tapasztalható változások a jobb oldali insularis kéreg predominanciájára utalnak. Az insularis kéreg amygdala felett futó afferenseinek és efferenseinek átmetszése után a tesztoszteronszekréció alakulása nem utal dominanciára, de olyan funkcionális aszimmetriát jelez, amelynek következtében a jobb és a bal oldalon futó rostok átmetszése ellentétesen befolyásolják a here működését (a jobb oldaliak gátlók, a bal oldaliak serkentők). Az előbbiekhöz hasonlóan a jobb és a bal oldalon végzett amygdalaroncsolás a szérumszint

LH-szint vonatkozásában volt különböző hatású (a bal oldali laesio az LH-szintet csökkentette, a jobb oldali beavatkozás hatástalan volt).

Vizsgálataink során funkcionális aszimmetria mutatkozott a here szintjén is. Az insularis kéreg jobb oldali laesiója csökkentette ugyan mindkét here szteroidogenezisét, azonban a hatás csak a bal oldali gonád esetében volt szignifikáns. A callosotomiát követően, a féloldali orchidectomiát követő kompenzatorikus hatásként jelentkező fokozott szteroidszekréció csak a bal oldali hereeltávolításra átesett állat esetében (a jobb here megmaradt) volt szignifikáns. Hasonló jelenséget tapasztaltunk a szérumszint FSH-szintek vonatkozásában is. A callosotomia ugyan nem befolyásolta a kompenzatorikus FSH-emelkedést, de a féloldali orchidectomiára adott FSH-válasz mind az álműtött, mind a corpus callosum átmetszése utáni csoportban csak akkor következett be, ha a bal here került eltávolításra. A fenti megfigyelések – az irodalmi adatokkal összhangban – a jobb here funkcionális predominanciájára utalnak.

Jelenlegi ismereteink szerint a klasszikusnak tekinthető neuroendokrin-endokrin rendszer – összhangban az idegi és a lokális finomszabályozó-mechanizmussal –, továbbá a szabályozórendszerek közötti kölcsönhatás együttesen felelős a hereműködés szabályozásáért (**10. ábra**).

IRODALOM

1. Gerendai I, Halász B. Hemigonadectomy-induced unilateral changes in the protein-synthesizing activity of the hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroendocrinology* 1976; 21:331-7.
2. Gerendai I, Rotsztejn W, Marchetti B, Kordon C, Scapagnini U. Unilateral ovariectomy-induced luteinizing hormone-releasing hormone content changes in the two halves of the mediobasal hypothalamus. *Neurosci Lett* 1978;9:333-6.
3. Gerendai I. Lateralization of neuroendocrine control. In: *Geschwind N, Galaburda AM* (eds.). *Cerebral dominance. Biological foundations*. Cambridge: Harvard Univ Press; 1984. p. 167-78.
4. Nance DM, White KP, Moger WH. Neural regulation of the ovary: evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control. *Brain Res Bull* 1983;10:353-5.
5. Fukuda M, Yamanouchi K, Nakano Y, Furuya H, Arai Y. Hypothalamic laterality in regulating gonadotropic function: unilateral hypothalamic lesion and compensatory ovarian hypertrophy. *Neurosci Lett* 1984;51:365-70.
6. Nance DM, Bhargava M, Myatt A. Further evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control of the ovary. *Brain Res Bull* 1984;13:651-5.
7. Gerendai I, Rácz K. Differences in the RNA-synthesizing activity between the two sides of the hypothalamic arcuate neurons following unilateral orchidectomy. *Acta Biol Acad Sci Hung* 1975;26:229-31.
8. Nance DM, Moger WH. Ipsilateral hypothalamic deafferentation blocks the increase in serum FSH following hemicastration. *Brain Res Bull* 1982;8:299-302.
9. Mizunuma H, DePalatis LR, McCann SM. Effect of unilateral orchidectomy on plasma FSH concentration: evidence for a direct connection between the testes and CNS. *Neuroendocrinology* 1983;37:291-6.
10. Bakalkin GY, Tsibezov VV, Sjutkin EA, Veselova SP, Novikov ID, Krivosheev OG. Lateralization of LH-RH in rat hypothalamus. *Brain Res* 1984;296:361-4.
11. Yamada T, Greer MA. The effect of bilateral ablation of the amygdala on endocrine function in the rat. *Endocrinology* 1960;66:565-74.
12. Smith SW, Lawton IE. Involvement of the amygdala in the ovarian compensatory hypertrophy response. *Neuroendocrinology* 1972;9:228-34.
13. Carillo AJ, Pepler RD. The effect of amygdaloid and hippocampal lesion on compensatory ovulation and pro-estrus gonadotropin levels in the rat. *Endokrinologie* 1980; 75:147-53.
14. Koikegami H, Yamada T, Usui K. Stimulation of the amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex with special reference to its effects on uterine movements and ovulation. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1954;8:7-31.
15. Velasco ME, Taleisnik S. Release of gonadotropins induced by amygdaloid stimulation in the rat. *Endocrinology* 1960;64:132-9.
16. Zolovick AJ. Effects of lesions and electrical stimulation of the amygdala on hypothalamic-hypophyseal regulation. In: *Eleftheriou BE* (ed.). *The Neurobiology of the amygdala*. New York: Plenum Press; 1972. p. 745-62.
17. Kaada B. Stimulation and regional ablation of the amyg-

- daloid complex with reference to functional representations. In: *Eleftheriou BE (ed.)*. The neurobiology of the amygdala. New York: Plenum Press; 1972. p. 205-81.
18. *Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N*. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:347-50.
 19. *Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N*. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-6.
 20. *Renaud LP*. Influence of amygdala stimulation on the activity of identified tuberoinfundibular neurones in the rat hypothalamus. *J Physiol (London)* 1976;260:237-52.
 21. *Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Levesque LA, Ives J, Blume HW, et al.* Abnormal pulsatile secretion of luteinizing hormone in men with epilepsy: relationship to laterality and nature of paroxysmal discharges. *Neurology* 1990;40:1557-61.
 22. *Moran JL, Cruz ME, Dominguez R*. Differences in the ovulatory response to unilateral lesions in the preoptic and anterior hypothalamic area performed on each day of the estrous cycle of adult rats. *Brain Res Bull* 1994;33:663-8.
 23. *Cruz ME, Jamarillo LP, Dominguez R*. Asymmetric ovulatory response induced by a unilateral implant of atropine in the anterior hypothalamus of cyclic rat. *J Endocrinol* 1989;123:437-9.
 24. *Kawakami M, Hayashi R, Kubo K, Nagasse M, Uekura T*. Involvement of ovarian innervation in steroid secretion. *Endocrinology* 1981;109:136-45.
 25. *Galaburda AM, LeMay M, Kemper T, Geschwind N*. Right-left asymmetries in the brain. *Science* 1978;199:852-6.
 26. *Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, Gainotti G*. Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in right and left human temporal lobes. *Neurology* 1981;31:799-805.
 27. *Walsh K*. Neurophysiology: A clinical approach. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978.
 28. *Flor-Henry P*. Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. *Ann NY Acad Sci* 1976;28:777-95.
 29. *Sherwin I*. Psychosis associated with epilepsy: significance of the laterality of the epileptogenic lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:83-5.
 30. *Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, et al.* Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994;44:306-10.
 31. *Herzog AG*. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43:1907-10.
 32. *Gerendai I, Tóth IE, Boldogkői Z, Medveczky I, Halász B*. Central nervous system structures labeled from the testis using the transsynaptic viral tracing method. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1087-95.
 33. *Paxinos G, Watson C*. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego/London: Academic Press; 1997.
 34. *Csernus V*. Antibodies of high affinity and specificity for radioimmunological determination of progesterone, testosterone and estradiol-17beta. In: *Görög S (ed.)*. Advances in steroid analysis. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1982. p. 171-7.
 35. *Banczerowski P, Csaba Zs, Csernus V, Gerendai I*. Lesion of the insular cortex affects luteinizing hormone and testosterone secretion of rat. Lateralized effect. *Brain Res* 2001;906:25-30.
 36. *Gerendai I, Banczerowski P*. Asymmetry of the neuroendocrine reproductive system. *Endokrynologia Polska-Polish Journal of Endocrinology* 2002;23(2):191-201.
 37. *Banczerowski P, Csernus V, Gerendai I*. Unilateral paramedian-sagittal brain cut extending from the level of the anterior commissure to the midlevel of the third ventricle above the amygdala affects gonadal function in male rat: lateralized effect. *Acta Biol Hung* 2003;54(1):79-87.
 38. *Banczerowski P, Csaba Zs, Csernus V, Gerendai I*. Lesion of the amygdala on the right and left side suppresses testosterone secretion but only left-sided intervention decreases serum luteinizing hormone level. *J Endocrinol Invest* 2003;26:429-34.
 39. *Banczerowski P, Csaba Zs, Csernus V, Gerendai I*. The effect of callosotomy on testicular steroidogenesis in hemiorchidectomized rats: A pituitary-independent regulatory mechanism. *Brain Res Bull* 2000;53:227-32.
 40. *Gerendai I, Csaba Zs, Vokó Z, Csernus V*. Involvement of a direct neural mechanism in the control of gonadal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:299-305.
 41. *Price JL, Russchen FT, Amaral DG*. The limbic region II: The amygdaloid complex. In: *Björklund A, Hökfelt T, Swanson LW (eds.)*. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5: Integrated systems of the CNS. Part I. Elsevier Science Publishers BV; 1987. p. 279-388.
 42. *Cechetto DF, Saper CD*. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: *Loewy AD, Saper KM (eds.)*. Central regulation of autonomic function. New York: Oxford Univ Press; 1990. p. 208-23.
 43. *Yasui Y, Breder CS, Saper CB, Cechetto DF*. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1991;303:355-74.
 44. *Buys RM*. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, mebulula oblongata and spinal cord. *Cell Tissue Res* 1978;192:423-35.
 45. *Sofroniew MV, Weindl A*. Extrahypothalamic neurophysin-containing perikarya, fiber pathways and fiber clusters in the rat brain. *Endocrinology* 1978;102:334-7.
 46. *Liuten PGM, Horst GJ, Karst H, Steffens AB*. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res* 1985;329:374-8.
 47. *McDonald AJ*. Projections of the intermediate subdivision of the central amygdaloid nucleus to the bed nucleus of stria terminalis and medial diencephalon. *Neurosci Lett* 1988;85:285-90.
 48. *Moga MM, Saper CB*. Neuropeptide-immunoreactive neurons projecting to the paraventricular nucleus in rat. *J Comp Neurol* 1994;346:137-50.
 49. *Swanson LW*. The hypothalamus. In: *Björklund A, Hökfelt T, Swanson LW (eds.)* Handbook of chemical neuroanatomy, Vol. 5, Part I. Integrated systems of the CNS. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 1-124.