

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**AZ ÉHEZÉS ÉS AZ ELHÍZÁS
HŐSZABÁLYOZÁSRA KIFEJTETT
HATÁSAI**

Doktori (PhD) értekezés

Solymár Margit

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Barthó Loránd

Programvezető: Prof. Dr. Pintér Erika

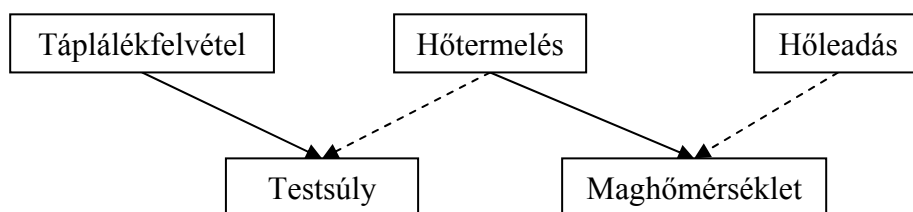
Témavezető: Prof. Dr. Szelényi Zoltán

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Pécs, 2011**

1. BEVEZETÉS

Jelen dolgozat témája az éhezés és az elhízás során kialakuló energetikai szabályozás vizsgálata. Fejlődő országokban a kóros soványság/éhezés, a fejlett társadalmakban viszont az elhízás jelent fontos közegészségügyi problémát. Nemzetközi felmérések szerint 2010-ben közel egymilliárd ember éhezett világszerte (ENSZ). Az elmúlt 25 évben az Amerikai Egyesült Államokban az elhízás gyakorisága 75%-kal növekedett (Flegal et al., 2002). A Központi Statisztikai Hivatal 2009-es Egészségfelmérése szerint Magyarországon a 15 év feletti lakosság több mint felének (53,7 százalékának) az optimálisnál magasabb a testsúlya, minden ötödik felnőtt pedig elhízott.

Az elhízás és a kóros soványság, illetve a hőegyensúly megváltozása (hipotermia, hipertermia, láz) is az energiaháztartás egyensúlyának megváltozását jelentik. Az energiaháztartás szabályozásának tényezői kölcsönhatásban állnak egymással, melynek központi eleme az anyagcsere (energiaforgalom, vagyis hőtermelés) (1. ábra). Az energetika komplex szabályozásában, perifériás idegi és humorális afferens tényezők mellett, a centrális transzmitterek/mediátorok is jelentősek. Energetikai egyensúly esetén a testsúly és a maghőmérséklet egy normális tartományon belül marad. A testsúly szabályozásáért hosszú távon a táplálékfelvétel és az anyagcsere/hőtermelés, míg a maghőmérséklet szabályozásáért rövid távon az anyagcsere/hőtermelés és a hőleadás felelős.



1. ábra: Az energetikai szabályozás komponensei és összefüggései (→: stimulálás, ----> : gátló hatás)

Hosszú távon az egyensúly eltolódása tehát elhízáshoz, vagy kóros soványsághoz vezet. A rövidtávú energiaegyensúly a homeoterm fajokra jellemző (madarak, emlősök). A központi idegrendszeri aktív változások a testhőmérséklet szabályozott eltolódásához (láz, anapirexia) vezetnek, a szabályozás elégtelensége az ellenregulációs, vagyis a kompenzációs deficit miatt passzív hipertermiát vagy hipotermiát okoz. Az energiaegyensúly tényezői a testtömegre és a maghőmérsékletre is hatnak. Nevezetesen, a hőszabályozás változásai a testsúlyszabályozásra is hatással vannak, jellemző példaként a hideg környezetben fokozódik a táplálékfelvétel. Ennek fordítottja az, amikor a táplálékfelvétel elsődleges megváltozása az anyagcserén keresztül a testhőmérsékletre is hatással van. Éhezésben a táplálékfelvételi változások engergetikai eltéréseket indítanak el, hatásuk a hőmérséklet szabályozásában is látható; ilyenkor csökkent anyagcsere mellett hipotermiára való hajlam figyelhető meg. A hőtermelésnek, energiaforgalomnak tehát részben a tónusos tápláltsági, részben (rövidebb távon) az aktuális táplálékfelvételi állapothoz kell igazodnia, másrészt rövid távon egyensúlyban kell lennie a hőleadással.

2. CÉLKITŰZÉSEK, TERVEZETT VIZSGÁLATOK

Az egerek kis testtömegükből adódóan relatíve nagy testfelszínnel rendelkeznek, és így nagyobb maghőmérséklet-változásokkal reagálnak, mint a patkányok, így ideális alanyai maghőmérsékleti kutatásoknak. Korábban leírták, hogy az egerek különböző hosszúságú éhezésre a nappali maghőmérséklet csökkenésével reagálnak, miközben a maghőmérsékletük az éjszakai periódusban megközelítőleg normális marad (Williams et al., 2002; Overton és Williams, 2004; Gelegen et al., 2006). A teljes éhezés alkalmazása ideálisnak tűnik ahhoz, hogy megismerhessük azokat a lehetséges stratégiákat, amelyeknek segítségével felveszik a harcot az életet fenyegető hipotermia ellen, és mégis energiát spórolnak.

A táplálkozási állapottól függő energetikai változások megfigyelésére éhezési protokoll alkalmazásával heterotermiát indukáltunk szabadon mozgó egereken, és a maghőmérsékletet biotelemetriás módszerrel monitoroztuk. Az éhezéssel kiváltott heterotermia alatt a didergéses és a nem-didergéses hőtermelés vizsgálatát ezek specifikus gátlóinak alkalmazásával teszteltük (mephenesin és guanethidin). Emellett az ópiát-mechanizmus hőtermelésben játszott szerepét ópiát antagonistá naloxon

adagolásával vizsgáltuk. A didergés, a nem-didergéses hőtermelés és az ópiát-mechanizmus ismert módon szerepet játszik a hideg elleni védekezésben (Gordon, 1993). Hipotézisünk szerint a fenti gátló anyagok alkalmazása mellett a termogenezis csökkentésével befolyásolhatjuk a hipotermia mértékét, valamint újratápláláskor a maghőmérséklet emelkedésének a dinamikáját is.

A TRPV1 ioncsatorna éhezésben betöltött szerepének tisztázására TRPV1-KO és vad típusú egerek maghőmérsékletét biotelemetriás módszerrel monitoroztuk a teljes éhezési periódus előtt, alatt, és az újratáplálást követően. Az éjszakai normotermia fenntartásához szükséges, a fizikai aktivitás segítségével termelt hő megfigyelésére az állatok fizikai aktivitásának változásait is nyomon követtük az éhezés során és az újratáplálást követően. Bár az éhezésre adott átmeneti hipotermiás válasz ismert (Williams et al., 2002; Overton és Williams, 2004), az éjszakai normotermia feltételezett energetikai hátterét eddig még nem vizsgálták. A lokomotoros aktivitás megfigyelése - reményeink szerint - fényt deríthet a fizikai aktivitás hőszabályozásban betöltött szerepére, ami korábbi állatkísérletek alapján vitatott (Gordon, 1993; Girardier et al., 1995).

Teljes éhezést alkalmaztunk zsírdús diétán tartott, elhízott egerek esetén is, és a maghőmérsékletet az elhízás alatt, éhezés alatt, majd az újratáplálás során is monitoroztuk. Kíváncsiak voltunk arra, hogy az éhezés által indukált maghőmérsékleti válasz hasonlóan alakul-e elhízott egerekben, mint a kontroll, normál tápon tartott egerek esetén; valamint, hogy az éhezés végén az elhízott egerek testtömege hasonló tartományban van-e, mint a kontroll egerek esetén. Információt szándékoztunk nyerni arról is, hogy milyen hosszú éhezést tolerálnak az egerek úgy, hogy újraetetéskor visszanyerik eredeti testtömegüket, és jellemző cirkadián ritmusukat a maghőmérséklet és a lokomotoros aktivitás tekintetében.

A CNTF-nek a testtömeg-szabályozásban és a hőszabályozásban betöltött szerepének vizsgálata céljából centrális CNTF infúziót alkalmaztunk zsírdús diétán tartott, elhízott egerekben. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a CNTF a várt tartós testtömeg-csökkentő hatása mellett hogyan változtatja meg az elhízott egerek nokturnális energetikai ritmusát, milyen hatást fejt ki az éjszakai, ill. a nappali maghőmérsékletre, és ezek a hatások tartósan fennmaradnak-e.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kísérleti állatok és tartásuk

A kísérletekhez C57BL/6 vad típusú hím és nőstény és TRPV1 KO hím egereket használtunk. Az egereket egyenként, kb. 3-5 cm magasan forgáccsal bélelt műanyag aljú ketrecekben tartottuk, ahol - az éhezési periódusok kivételével - a rágcsálótáp és csapvíz *ad libitum* rendelkezésre állt. A standard rágcsálótáp használata mellett egyes állatcsoportok esetén TestDiet 58Y1 (IPS Product Supplies Ltd., London, UK) típusú, az energiát 60%-ban zsírban tartalmazó tápot is használtunk. Az állatszobákban 12-12 órás sötét-világos periódusokat használtunk, a világos periódus reggel 6 órakor kezdődött. A környezeti hőmérséklet az állatszobában 23-24 °C (hűvös környezet) illetve 27-28 °C (éppen termoneutralitásuk tartományára felett, csak a háromnapos éhezés esetén) volt. A kísérletek előtt az állatokat a napi testtömegméréshez előzetesen hozzászoktattuk. Az állatok tartása és a különböző beavatkozások elvégzése az alapvető állatkísérletes etikai normák szerint, a Pécsi Tudományegyetem Állatkísérleti Etikai Bizottságának engedélyével (BA 02/2000-20/2001 és BA 02/2000-13/2006) történt.

3.2. Műtétek

A műtéteket intraperitoneálisan (ip) adott ketamin+xylazol [Calypsol (Richter) + Rometar (Spofa)] keverékkel (78 + 13 mg/kg, ip) indukált narkózisban végeztük. Fertőzések megelőzésére 0,2 mg ip gentamycint adtunk. A narkózis a műtét típusától (ip rádiotelemetriás transzmitter implantáció, minipumpa beültetés, icv kanül implantáció) függetlenül azonos volt. Műtét után általában minimum egy teljes hetet vártunk bármilyen következő beavatkozásig (éheztetés, újabb műtét: pl. ip transzmitter implantáció után icv kanül beépítése).

3.3. Biotelemetria

Az állatok maghőmérsékletét és horizontális lokomotoros aktivitását folyamatosan, telemetriás módszerrel regisztráltuk. A műtétileg ip implantált rádiotelemetriás transzmitter (ER-4000 modell VMFH, Minimitter, Sunriver, OR)

jeleit és az adatokat, a gyártó szoftverének (VitalView) segítségével számítógépen tároltuk és esetenként Actiview szoftverrel analizáltuk. Öt percnként történt minden esetben az adatgyűjtés. A hasüregbe helyezett transzmitter a maghőmérsékletről és a horizontális mozgási aktivitásról küldött jeleket.

3.4. A teljes éhezés időtartama

Kísérleteinkben a táplálékmegevonás legalább egy héttel a radiotransmitter ip implantációját követően, reggel 9:00 órakor kezdődött, és 23-24 °C-on (hűvös környezetben) 48 órán át, illetve 27-28 °C-on 72 órán keresztül tartott. A hosszabb (72 órás) éheztetés lehetővé tette az állatok energetikai változásainak hosszabb idejű megfigyelését anélkül, hogy a testsúlyvesztés mértékét jelentősen súlyosbította volna. Egy másik kísérletsorozatban 24-26 °C-on az egerek éheztetése 40 órán át tartott.

A zsírdús diétán tartott, elhízott állatok esetében a teljes éheztetés hosszabb időtartama alatt is az állatok maghőmérsékletét folyamatosan monitoroztuk. Korábbi kísérleteink eredményeit felhasználva a teljes éhezést addig tartottuk fent, amíg az egyes állatok testhőmérséklete 30-31 °C-ra nem csökkent. Ekkor az állatnak visszaadtuk a zsírdús táplálékot. Tehát az éhezés időtartamát minden állat esetén egyénileg lehetett meghatározni. Nem volt célunk az állatok túlélésének vizsgálata ebben a kísérletben sem, vagyis egyetlen állat sem pusztult el az éhezés hatására. Az újratáplálás után minden állat külsőre egészségesnek tűnt, súlyuk gyorsan gyarapodott.

3.5. Ozmotikus minipumpa beültetése

A rádiotelemetriás transzmitter ip implantációja után legalább egy héttel került beültetésre az icv kanül (Brain-infusion kit, ALZET) az egerek jobb oldali laterális agykamrájába, sztereotaxiás rendszer segítségével (Narishige, Japán). Az icv kanült a koponyacsontokhoz fogorvosi cementtel és kis csavarokkal rögzítettük. A kanül meghosszabbításához csatlakoztatott ALZET (1003D vagy 2001D modell) ozmotikus minipumpát a nyak bőre alá ültettük be, ami 1,0 µl/óra sebességgel infundálta az adott anyagot. Ezek a pumpák - ürtartalomtól függően - három, illetve hét napon keresztül folyamatosan adták le az előzetesen betöltött oldatot. Az ozmotikus minipumpa hasüregbe való beültetése az oldat ip infúzióját biztosította.

3.6. A farmakológiai módszereknél alkalmazott anyagok

CNTF (Sigma-Aldrich): 720 ng/óra hét napos icv infúzióban adva;

Guanethidine (Sigma-Aldrich): 10 mg/kg/nap napi ip injekciókban alkalmazva;

Kontroll sóoldat: 0,9 százalékos NaCl oldat;

Mephenesin (Sigma-Aldrich): 42 mg/kg/nap három napon át ip infúzióban;

Naloxone (Sigma- Aldrich): 20mg/kg/nap három napos sc infúzióban alkalmazva

3.7. Statisztikai próbák

Az adott mintáktól függően két-mintás t-próbát, egy szempontos ANOVA tesztet, illetve repeated-measures ANOVA tesztet használtunk a statisztikai analízishez. A különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Éhezési heterotermia TRPV1-KO és vad típusú egerekben

Általánosságban elmondható, hogy mindkét egércsoportban a maghőmérsékleteket tekintve, két, illetve háromnapos teljes éhezés esetén, a nappali minimum-értékek progresszív csökkenése volt jellemző, míg az éjszakai maximum értékek az éhezés előtti szinteknek feleltek meg. Újratáplálás során az egerek maghőmérséklete azonnal emelkedni kezdett és két órán belül normalizálódott.

A kétnapos éhezés során - összehasonlítva a vad típusú és a TRPV1-KO egerek válaszait - láthatjuk, hogy bár az éhezés első napján nem volt szignifikáns különbség a két csoport maghőmérséklete között, a vad típusú egerek nappali hipotermiája az éhezés teljes második napján keresztül sokkal kifejezettebb volt. A TRPV1-KO egerekben a lokomotoros aktivitás szignifikánsan magasabbnak adódott.

Az éhezés három napra való hosszabbítását a környezeti hőmérséklet magasabban tartása tette lehetővé, így a nappal megfigyelhető hipotermia tovább fokozódott, ám a különbség a két csoport között ugyanúgy megfigyelhető volt. A TRPV1-KO egerekben az éjszakai aktivitás a három napon keresztül progresszíven fokozódott, míg a vad típusú egerek esetén az éhezés harmadik éjszakája alatt már nem emelkedett tovább.

Egy másik érdekes megfigyelést is tettünk. Nevezetesen, a lokomotoros aktivitás általában a hőmérséklettel párhuzamosan változott mind az éjszakai, mind a nappali értékek tekintetében is. A TRPV1-KO állatokban az éjszakai maghőmérséklet és az aktivitás emelkedő fázisa időben egybeesett, röviddel a sötét periódus kezdete előtt. Vad típusú egerekben azonban az éjszakai maghőmérséklet és aktivitás-emelkedés időben jóval előrébb tolódott, a normálisan 23-25 órás napi ciklus 17 órára rövidült az éhezés harmadik napjára.

Az újratáplálás teljesen megváltoztatta a maghőmérséklet és az aktivitás párhuzamos viselkedését, ami az éhezés előtt és közben is megfigyelhető volt. A táplálék visszaadását követően rögtön elkezdett nőni a maghőmérséklet, és az utolsó éhezés reggelén látható maghőmérsékleti értékektől függetlenül elérte a normális értéket. Az egerek nem fokozták aktivitásukat a rendkívül gyorsan emelkedő maghőmérséklettel párhuzamosan. Ez a szétválás egy különleges jelenség, amit csak nagyon ritkán észlelünk. Érdeemes megemlíteni, hogy a maghőmérséklet emelkedése igen gyorsan, mintegy 30-40 perc alatt zajlott le mindkét csoport esetén.

4.2. Éhezés alatt kialakuló heterotermia és újratáplálás során létrejövő normotermia egérben

A kontroll egerekben a teljes éhezés progresszív nappali hipotermiát és éjszakai normotermiát okozott, amit az éhezés második reggelén, újratápláláskor megfigyelhető gyors maghőmérsékleti normalizálódás követett. Guanethidine, mephenesin vagy naloxone kezelés alatt a maghőmérsékleti minta alapvetően változatlan maradt, mennyiségi változások azonban megfigyelhetők voltak.

Guanethidine kezelés alatt a maghőmérséklet az éhezés második éjszakáján és az újratáplálást követő periódusban magasabb volt, mint a kontroll állatokban. Az újratápláláskor megfigyelhető gyors maghőmérséklet-emelkedés dinamikáját a kezelés nem változtatta meg.

A mephenesin infúziója csökkentette a maghőmérsékletet a kontroll körülményekhez képest. Az éhezés második éjszakája alatt a maghőmérséklet progresszív csökkenését okozta, és ez a csökkenés egészen az újratáplálás kezdetéig megfigyelhető volt. Az újratáplálási maghőmérséklet-emelkedés mindkét állatcsoportban hasonlóan zajlott.

Naloxone hatására a maghőmérséklet a teljes éhezés alatt alacsonyabb volt, mint a kontroll állatokban.

Az újratápláláskor megfigyelhető maghőmérséklet-emelkedés meredekségét az alkalmazott anyagok egyike sem változtatta meg.

4.3. Többhetes teljes éhezés egérben zsírdús táppal kiváltott elhízást követően

Kísérleteinkben zsírdús táppal kiváltott elhízást követően teljes energiamegvonás történt szabad vízfelvétel mellett a nappali hipotermia kialakulásáig. A testsúly meghatározása mellett biotelemetriás módszerrel követtük a maghőmérsékletet és a lokomotor aktivitást.

Az egereket DIO táppal (az energia 60%-át zsírként tartalmazó TestDiet) etetve két hónap alatt az állatokban mintegy 50 %-os testsúlynövekedés jött létre. A zsírdús tápon lévő állatok testtömeg-növekedése már az ötödik héttől kezdődően szignifikánsan nagyobb volt a kontrollhoz képest. A zsírdús táp alkalmazásának első napjától kezdve jelentősen csökkent a napi maghőmérséklet hullámlásának amplitúdója; míg a kontroll állatokban ez az érték 2,5-3,0 °C, addig a zsírdús táp bevezetése után 1,2-1,5°C közé csökkent. A napi átlagos maghőmérséklet emelkedett, míg a napi átlagos lokomotoros aktivitás nem változott.

A 24-26 g-os (2-3 hónapos) kontroll egerek a kétnapos teljes éhezés végére ugyanúgy 19-20 g-ra fogytak, mint az előzőleg elhízalt 50-55 g-os állatok a kb. 30-35 napos teljes éhezés végére. Az éhezés teljes időtartama alatt az elhízott egerek maghőmérsékletének és lokomotoros aktivitásának oszcillációja normális maradt, amíg a testtömegük el nem érte a fent említett értéket, miközben a testtömegükből átlagosan 64 százalékot vesztek. A zsíros táppal való újratáplálás 5 hét alatt visszaállította a kísérlet kezdetekor meglévő testtömeget. Az elhízott állatokban a testtömegcsökkenéssel párhuzamosan a nappali maghőmérsékletük sokáig nem csökkent, csökkenése csak az újratáplálás előtti héten volt megfigyelhető. Az éhezés önkényesen addig tartott, amíg az egyes állatok maghőmérséklete el nem érte a 30-31 °C-ot, tehát minden egyes állat esetén egyénileg változott az éhezés időtartama.

Az újraetetés előtt 19-27 g-os testtömegetartományt figyelembe véve, a nappali minimum hőmérsékletek a testtömeg függvényében szoros korrelációt adnak mind az elhízott, mind a kontroll csoportban (elhízott: $r = 0,89$ és kontroll: $r = 0,94$). A két

regressziós egyenes ~ 19 g-os testtömegnél találkozik, ekkor a nappali minimum-hőmérséklet $\sim 30,5$ °C.

Az újratáplálás előtt egy héttel szignifikáns lett a napi maghőmérséklet-hullámzás növekedése. Ez az érték az újratáplálás előtt egy nappal elérte a maximumot (4,1+0,4), újratápláláskor szignifikánsan csökkent, (0,5+0,1) majd az ezt követő ötödik napon visszatért az eredeti értékre (1,5+0,3).

4.4. Centrális CNTF infúzió hatása elhízott egerek maghőmérsékletére és lokomotoros aktivitására

A kísérleteinkben zsírdús táppal elhízalt egerek maghőmérsékletét és lokomotoros aktivitását tartósan monitoroztuk egy héten keresztül centrálisan, agykamrába infundált CNTF infúzió előtt, közben és után. Az állatok testtömegét manuálisan mértük. A testtömeg csökkenése fokozatos, kifejezett és tartós volt a kezelt csoportban, míg a fiziológias sóoldat infúziója gyakorlatilag hatástalannak bizonyult. A műtét miatt átmeneti testtömeg-csökkenést találtunk a szokásos módon az első pár napban.

A CNTF infúzió adása után azonnal, és az infúzió teljes ideje alatt megnövelte az állatok maghőmérsékletét a kontrollhoz képest. A CNTF infúzió ideje alatt a maghőmérsékleti hullámzás praktikusán elmosódott, és csak az infúzió után tért vissza. A lokomotoros aktivitás a CNTF infúzió kezdetétől csökkent, és az infúzió végére kezdett újra emelkedni. Tehát a maghőmérsékletnél látotthoz hasonlóan az aktivitás-értékek megszokott éjszakai/nappali hullámzása is megszűnt, de később visszatért. Sem a maghőmérsékleti, sem az aktivitás-értékek nem változtak a kontroll fiziológias sóoldat hatására. ANOVA repeated measures vizsgálattal a nappali minimumértékek emelkedése [Tc [F(1,7)=25.884; p=0.001] és az éjszakai aktivitásértékek csökkenése [F(1,10)=299.033; p<0.001] volt szignifikáns.

5. AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

5.1. Éhezési heterotermia TRPV1-KO és vad típusú egerekben

Chossat volt a XIX. században az, aki először leírta azt a jelenséget, hogy éhezés alatt a testhőmérséklet csökken (Chossat, 1843). Nokturnális fajokban a testtömegtől és a kalória-megszorítás mértékétől függően nappal a maghőmérséklet fokozatosan csökken, míg az éjszakai maghőmérséklet nagyjából a normális tartományban marad (Overton és Williams, 2004; Gelegen et al, 2006; Abe et al, 2007). Adataink megerősítik ezeket az alap-megfigyeléseket és kiegészítik őket olyan egerek vizsgálatával, amelyeknek hiányzik a működő TRPV1 receptora. Ezen kívül adatokat nyertünk a lokomotoros aktivitásról is, ami a hőtermelés lehetséges forrása éhezés alatt, így lehetővé teszi az éjszakai periódus alatt a normotermia megtartását.

A maghőmérséklet és a fizikai aktivitás változásainak megfigyeléséhez először két napos teljes éhezésnek tettük ki az állatokat hűvös környezeti hőmérsékleten (23-24 °C), de a kísérlet kivitelezése után hasznosnak tűnt az éhezés három napra való kiterjesztése, hogy a változások dinamikája még jobban megfigyelhető legyen. Ahhoz, hogy ezt kivitelezhessük, magasabb környezeti hőmérsékletre volt szükség (27-28°C). Az éhezési periódus végén mért testtömeg-csökkenés mértéke, ugyanígy a maghőmérsékleti értékek minimuma hasonló volt mindkét kísérletben, így a fő különbség csak az éhezés hossza volt.

Mindkét állatcsoportban az éhezés alatt éjszaka a maghőmérséklet-emelkedést nagyobb aktivitás-növekedés kísérte, mint éhezés nélkül, és a TRPV1-KO állatokban ez az aktivitás-növekedés fokozatosan még tovább nőtt az éhezés második és a harmadik éjszakája alatt. Ez a megfigyelés indirekt bizonyítékot szolgáltat a fizikai aktivitás hőtermelő szerepére (Gordon 1993). Bizonyítékok vannak arra, hogy a nem-didergéses hőtermelés, ami főleg a barna zsírszövetre lokalizálódik, jelen lehet a vázizomzatban is (emelkedő UCP-3 aktivitás éhezés alatt), és az aktivitás-növekedés együtt járhat fokozott izomműködéssel (Argyropoulos, 2002). Az irodalomban található adatok alapján az éhezés alatt megfigyelhető lokomotoros aktivitás függ a táplálkozási megszorítás típusától (teljes vagy részleges éhezés) és a fizikai aktivitás mérésének fajtájától (spontán vagy futószalagos). A jelen kísérletben megnövekedett aktivitást csak éjszaka mértünk, amire jellemző volt a folyamatos emelkedés napról napra az éhezés időtartama alatt. A nappali hipotermiát követő éjszakai normotermia

jelensége felfogható egyfajta heterotermiának, szemben a torporral, amikor csupán az állatok külső ingerekre való válaszkészsége csökken (Schleucher et al., 2006).

A TRPV1-KO és vad típusú egerek éheztetésre adott termoregulációs válasza két ponton is különbözik. Egyrészt vad típusú egerekben az éheztetés hatására kialakuló hipotermia mértéke jóval nagyobb, mint TRPV1-KO egerek esetében, másrészt a vad típusnál megfigyelt időeltolódás, miszerint mind az aktivitás, mind pedig a maghőmérséklet emelkedése az éhezés során a sötét periódus kezdete előtt egyre hamarabb jelentkezett, szemben a TRPV1-KO egerekkel, melyeknél ez a jelenség nem volt megfigyelhető. Az utóbbi jelenség magyarázata kereshető egyfajta anticipációs mechanizmusban, mely a cirkadián pacemaker átállításával értelmezhető. Konstans fényben vagy konstans sötétségben tartott patkányokban hasonló jelenség volt megfigyelhető (Chalet et al, 1997). Kísérleteinkben azonban 12/12 órás fény/sötét ciklusok váltották egymást, és így feltételezhető, hogy a teljes éhezés okozta energiahányos állapot indukálta a táplálékkeresés idejének eltolódását, elnyomva ezzel az endogén pacemaker stimulust, ami nem más, mint a sötétség beállta.

Az egyik ok, amiért a vad típusú egértörzset a TRPV1-KO egerekkel hasonlítottuk össze az volt, hogy korábbi eredmények szerint a TRPV1-KO állatok kevésbé hatékonyan védekeztek hőterhelés ellen, mint a vad típusú állatok (Szelényi et al., 2004b). Jelen kísérleteinkben a TRPV1-KO egerek jobban tolerálták az éhezési stresszt, mint a vad típusú egértörzs, legalábbis a maghőmérséklet stabilitásának vonatkozásában.

Jelen kísérleteinkben mindkét egértörzsben megfigyelhető volt az újratáplálást követő nagyfokú maghőmérséklet-emelkedés, melyet alig vagy egyáltalán nem követett aktivitás-fokozódás. Fontos hangsúlyozni, hogy a maghőmérséklet és az aktivitás abszolút értékeinek együttes változása az éhezés előtti és alatt nemcsak kísérleteinkben, hanem más vizsgálatokban is megfigyelhető volt (Gelegen, 2006; Murphy, 1996 és Weinert, 1998). Az újratáplálást követően azonban körülbelül egy napig nem tudtuk detektálni a hőmérséklet és az aktivitás párhuzamos növekedését. Ezzel egyidejűleg az újratáplálás első órájában a gyors maghőmérséklet-emelkedést követően az aktivitás és hőmérséklet cirkadián ritmusa átmenetileg megszűnt, majd a következő napokon fokozatosan rendeződött.

Az aktivitás-fokozódás, mely kísérleteinkben a táplálékfelvétellel parallel történt, nem figyelhető meg az újratáplálást követően. Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy az újratáplálást követően a maghőmérséklet emelkedése néhány tíz percen belül

megfigyelhető volt, ami azt jelenti, hogy a táplálék még fel sem szívódott, amikor a termoregulációs változás már bekövetkezett.

5.2. Éhezési heterotermia és újratáplálás során létrejövő normotermia kialakulása egérben

Az éhezés ismerten befolyásolja a kisméretű rágcsálók hőszabályozását. Kis laboratóriumi állatoknál, például egerekben vagy patkányokban, többnapos éhezés közben homeotermia csak éjszaka tartható fenn, valószínűsíthetően a hatékony táplálék-keresés érdekében. Ezzel szemben többnapos éhezés során a nappali időszakban fokozatosan hipotermia alakul ki, mígnem olyan súlyossá válik, hogy a következő aktív periódusban az állat már nem lesz képes a normotermia elérésére (Overton és Williams, 2004). Azt látjuk tehát, hogy kistermetű rágcsálók csak az inaktív periódusukban lesznek hipotermiásak, miközben az éjszakai normotermiát vagy a fizikai aktivitásból eredő hő segítségével, vagy didergéses, illetve nem-didergéses termogenezis, esetleg ópiát-mechanizmus segítségével érik el.

Az éjszakai periódusban megnövekedett mozgási aktivitás segíti a normotermia fenntartását. Hipotézisünk szerint ehhez azonban mind a didergéses-, mind a nem-didergéses termogenezis is hozzájárulhat.

A bemutatott kísérletben azonban a sorozatos guanethidine injekciók sem az éhezés előtt, sem az éhezés alatt nem okozták a maghőmérséklet csökkenését. Valójában a guanethidine kezelés hatására az állatok az éhezés alatti nappali periódusban magasabb maghőmérsékletet értek el, mint a kontroll állatok, és az éjszakai periódusban könnyebben értek el normotermiát. Bár a guanethidine napi adagolásánál testtömegre számítva ugyanakkora dózist használtunk, mint mások az irodalomban (Johnson et al., 1975; Mory et al., 1982; Tordoff et al., 1984), nem lehet kizárni azt a lehetőséget, hogy szignifikánsan magasabb dózisok használatával a várt irányba változott volna a maghőmérséklet alakulása. A hideg által kiváltott, szimpatikus idegrendszer által közvetített hőtermelő mechanizmus részeként a nem-didergéses hőtermelést a guanethidine feltételezhetően a jelen adagolással is gátolta (Griggio, 1982; Lowell és Spiegelman, 2000; Morrison et al., 2008), de a jelen kísérletben semleges környezeti hőmérséklet alkalmazásával nem volt szükség megnövekedett hőtermelésre.

Mephenesin perifériás infúziója az egerekben a teljes éhezési időszak alatt szignifikánsan csökkent maghőmérsékletre vezetett. A maghőmérséklet csökkenése különösen az éhezés második éjszakáján, az újratáplálás megkezdése előtt volt jellemző, ami a didergéses hőtermelés szerepére enged következtetni.

Naloxone perifériás infúziójának hatása a mephenesin infúzió mellett látottakhoz hasonlóan alakult. A teljes éhezési periódusban megfigyelhető a maghőmérséklet szignifikáns csökkenése. Az ópiát-receptor blokkoló hatása az éhezés második éjszakáján különösen szembeűnő. Ez a hatás tehát arra utal, hogy ópiát-mechanismusoknak védő szerepe lehet mind az éhezés alatti nappali hipotermia ellensúlyozásában, mind az éhezés alatti éjszakai normotermia fenntartásában.

Miután a didergéses és a nem-didergéses hőtermelést gátló anyagok az éhezés első éjszakáján kis hatást gyakoroltak a maghőmérsékletek alakulására, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a mozgási aktivitásból származó hőtermelés kritikus jelentőségű az éhezés során a maghőmérséklet normál tartományon belül tartásában. Másrészt a mephenesin hatása arra utal, hogy a didergés nagyobb szerepet játszik a második éjszaka alatt a normális testhőmérséklet fenntartásában és a nappali hipotermiától való védelemben. Továbbá ópiát-függő mechanismusoknak szerepe lehet az éhezéshez való hőmérsékleti adaptációban.

Érdekes módon egyik gátló anyag sem változtatta meg az újratápláláskor az aktivitás növekedése nélkül megfigyelhető gyors maghőmérséklet-emelkedés sebességét. A folyamat mélyebb megismerése tehát a jövőben még felfedezésre vár.

5.3. Többhetes teljes éhezés egérben zsírdús táppal kiváltott elhízást követően

A teljes éhezést a múlt század hatvanas évei óta alkalmazzák súlyosan elhízott emberek testtömegének csökkentése céljából (Bray et al. 1972), és patkányokon, egereken is tesztelték. Sem az emberi gyakorlatban, sem állatkísérletekben nem ismert egyetlen olyan kizárólagos feltétel, melynek teljesülése esetén biztonsági okokból le kell állítani az éhezést. Ilyen veszély lehet a glukoneogenezis számára használható fehérjetartalékok kiürülése és a plazma elektrolitok szintjében létrejövő változások, amik akár halálhoz vezető szívritmuszavarokat idézhetnek elő. Az energiatartalékok fenyegető kiürülésének jele a normál tápon tartott egerek teljes éhezése alatt a korábbi kísérleteinkben megfigyelt hipotermia. Biotelemetriás rendszer használata logikusnak

túnt elhízott egerek esetén is, hogy a teljes éheztetés alatti maghőmérsékletben létrejött változások szoros monitorozására kerülhessen sor.

Természetes környezetükben a kistestű rágcsálók az úgynevezett torpiditás vagy heterotermia állapotába kerülnek, amikor a táplálékforrások elapadnak, vagy a környezeti hőmérséklet csökken (Geiser, 2004). Nem található olyan forrás az irodalomban, ami az egerek teljes éhezése alatt a testtömegben, maghőmérsékletben és lokomotoros aktivitásban létrejövő változásokat érdemben leírná. A jelen kísérletben a biotelemetriás vizsgálat során összefüggést találtunk a legalacsonyabb túlélhető maghőmérséklet és testtömeg között.

Adataink alapján magas zsírtartalmú diétán tartott, elhízott egerek a teljes éhezést túléltek addig, amíg a nappali maghőmérséklet $31\text{ }^{\circ}\text{C}$ alá csökken, ami korrelál a normál tápon tartott állatokban megfigyelt, éhezés alatti túlélhető maghőmérséklettel. Hangsúlyozni kell azonban, hogy nem volt célunk az állatok túlélését vizsgálni, hiszen egy állatot sem veszítettünk el a kísérletsorozatban. A korábbi megfigyeléseink eredményeit "mentőövként" felhasználva megakadályoztuk az állatok elhullását úgy, hogy szorosan monitoroztuk a maghőmérsékletüket, és ha a nappali maghőmérséklet elérte a $30\text{-}31^{\circ}\text{C}$ -ot, akkor visszaadtuk a tápot az állatnak.

Míg a kontroll egerek 2-3 napig bírták a teljes éhezést, az elhízott állatok normális napi hőmérséklet-oszcillációt mutattak kb. három hétig, és csak mintegy négy hetes éhezés után csökkent maghőmérsékletük 31°C alá, mialatt az éjszakai maghőmérsékletük a normotermiás tartományban maradt. A napi maghőmérsékleti hullámlás minimum és maximum értékei közötti tartomány $1,5^{\circ}\text{C}$ -ról 4°C -ra növekedett. A teljes éhezés alatti túlélés egy testtömeg-küszöbötől függ, amit a nappali maghőmérséklet progresszív csökkenése határoz meg mind elhízott, mind kontroll egerekben.

Ob/ob egerek esetén 16 napos teljes éhezés esetén az egerek a testtömegük 40 %-át veszítették el (Cuendet, 1975), ezekben a kísérletekben az egerek enyhén hipoglikémiások voltak, és emellett a glükoneogenezishez szükséges szubsztrátok mennyisége az éhezés legvégéig biztosított volt. Érdekes lenne annak vizsgálata, hogy az agyi glükóz-ellátás ilyen hosszú éhezés alatt hogyan biztosított. Nem áll rendelkezésre olyan tanulmány, ahol zsírdús tápon elhízalt egerek (vagy akár genetikusan elhízott egerek) esetén éhezés kapcsán a jelen kísérletben megfigyelt (64%-os) testtömeg-csökkenést érték el, vagy az egerek négy hétig bírták volna az éhezést, és az újratáplálás után visszanyerték volna eredeti testtömegüket. Figyelemre

méltó, hogy a 19 g-os testtömeg egyfajta határértéknek bizonyult, amely elérése után a nappali hipotermia megfelelően súlyos szintet ér el ahhoz, hogy az újratáplálást szükségessé tegye a halálos kimenetel megakadályozása céljából. Ez a testtömegküszöbérték az állatok eredeti testtömegétől független volt. Hogy ez a testtömeg ún. ponderostat-ként működhet (Cabanac és Richard, 1996), melynek elérése az anyagcsere csökkenését és a hipotermiát idézi elő, még további vizsgálatok tárgyát képezi.

5.4. Centrális CNTF infúzió hatása elhízott egerek maghőmérsékletére és lokomotoros aktivitására

A zsírdús tápon tartott egerek testtömeg-növekedésének dinamikája hasonló az ugyanebben a fajban leírt, már korábban közölt tanulmány eredményeihez (Kokoeva et al., 2005). A jelen kísérletben a napi maghőmérsékleti hullámváltozás szélső értékei közötti tartomány jelentős csökkenését láttuk a zsírdús táp használatának első napjától kezdve. Ennek oka a nappali maghőmérsékleti értékek emelkedése, miközben az éjszakai értékek változatlanok maradtak. A maghőmérséklet ilyen változásának magyarázatát talán abban kereshetjük, hogy diéta által indukált elhízás esetén a cirkadián ritmus változása figyelhető meg a ketrecen belül, mozgásukban nem korlátozott állatoknál (Kohsaka et al., 2007; Mendoza et al., 2008). A jelen kísérletben a használt mesterséges 12/12 órás sötét/világos környezet a cirkadián hullámváltozás sűrűségét elfedhette, és a nappali/éjszakai maghőmérsékletek közti kisebb ingadozás magyarázata lehet a fény/sötétség cirkadián hullámváltozásra kifejtett csökkent hatása.

A CNTF dózisának megválasztásánál korábbi irodalmi adatokra támaszkodtunk (Kokoeva et al., 2005), ennek megfelelően a tapasztalt testtömeg csökkenés is a leírtakhoz hasonló nagyságrendű volt. A jelen kísérletben a maghőmérséklet és a motoros aktivitás változásainak monitorozása kiegészítő adatokkal szolgál a CNTF centrális adagolásának energetikai hatásairól.

Azt találtuk, hogy a CNTF infúzió által okozott testtömeg csökkenés háttérben a magasabb energiaforgalom miatt emelkedett maghőmérséklet állhat, amit az emlősökben általánosan megfigyelt, a testtömeg és az energiaforgalom közötti negatív korreláció (Lambert et al., 2001; Janoschek et al., 2006) is alátámaszt.

A lokomotoros aktivitás csökkenése a megfigyelt maghőmérséklet emelkedéssel együtt lázas reakciónak minősíthető, ami szokásosan a fertőzéseket,

gyulladásokat kíséri, és ha csökkent táplálékfelvétellel jár együtt, akkor az már betegség-viselkedésnek (sickness behavior) is tekinthető (Szelényi és Székely, 2004). A CNTF centrális adását követő lázszerű reakció hasonlít a CCK-8 vagy PGE1 (prostaglandin E) icv adása után patkányokban megfigyelt hatáshoz (Szelényi et al., 2004). Az egerek icv CNTF infúziója alatt megfigyelt lázas állapot leírása új eredmény, hiszen az eddigi egyetlen hasonló megfigyelés nyúlban a CNTF perifériás adagolása kapcsán található, ahol endogén pirogénként írják le a peptidet, ám emellett más, a betegség-viselkedésben szokásos változásról nincs információ (Shapiro et al., 1993). Eredményeink összeegyeztethetőek azzal az elképzeléssel, miszerint az elhízott állatok testtömegének krónikus csökkenése a CNTF centrális adagolásának hatására a hipotalamikus neurogenesis számlájára írható, de a rövidtávú lázszerű állapot a peptid gp130 receptoron kifejtett hatásából adódhat (Schuster et al., 2003).

6. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

TRPV1-KO egerekben az éhezésre kialakuló hipotermia kevésbé kifejezett, mint vad típusú társaikban. Vad típusú egerek éhezése során megfigyeltünk időeltolódást a nokturnális ritmusban, miszerint mind az aktivitás, mind pedig a maghőmérséklet emelkedése az éhezés során a sötét periódus kezdete előtt egyre hamarabb jelentkezett, szemben a TRPV1-KO egerekkel, melyeknél ez a jelenség egyáltalán nem volt megfigyelhető.

Kistermetű rágsálók éhezés során csak az inaktív periódusukban lesznek hipotermiások, miközben az éjszakai normotermiát hőtermelő mechanizmusok (a fizikai aktivitásból eredő hő, didergéses illetve nem-didergéses termogenezis, és ópiát-mechanizmus) segítségével érik el.

Az éhezési periódus után az újratáplálás hatására néhány tíz percen belül normalizálódik a maghőmérséklet az aktivitás fokozódása nélkül. Ezt a gyors maghőmérséklet-emelkedést sem a guanethidine, sem a mephenesine illetve a naloxon sem változtatta meg, és a TRPV1-KO állatokban is hasonlóan alakult.

Míg a kontroll egerek 2-3 napig bírták a teljes éhezést, a zsírdús táppal elhízalt állatok normális napi hőmérséklet-oszcillációt mutattak kb. három hétig, és csak kb. négy hetes éhezés után csökkent le a nappali maghőmérsékletük 31°C alá, mialatt az éjszakai maghőmérsékletük a normotermiás tartományban maradt. A napi maghőmérsékleti hullámzás minimum és maximum értékei közötti tartomány 1,5°C-

ról 4°C-ra növekedett. Az éhezés során mindkét csoport éheztetése alatt az aktivitás fokozatos növekedése volt megfigyelhető. A 19 g-os testtömeg egyfajta határértéknek bizonyult, amelynek elérése után a nappali hipotermia megfelelően súlyos szintet ér el ahhoz, hogy az újratáplálást szükségessé tegye a halálos kimenetel megakadályozása céljából. Ez a testtömeg-küszöbérték az állatok eredeti testtömegétől független volt. Az újratáplálás után az állatok fokozatosan visszanyerték eredeti testtömegüket.

Zsírűs táp bevezetésének hatására egerekben a nappali maghőmérsékleti értékek emelkednek, miközben az éjszakai értékek változatlanok maradtak, így a hullámváltozás amplitúdója csökken, miközben átlagos napi hőmérsékletük emelkedett.

CNTF centrális infúziójának hatására diétásan elhízalt egerek testtömege tartósan és jelentősen csökkent. A CNTF infúzió hatására a cirkadián hullámváltozás átmeneti csökkenésével párhuzamosan a nappali minimum hőmérsékleti értékek (passzív periódus) emelkedése, és az éjszakai (aktív periódus) lokomotoros aktivitás csökkenése volt megfigyelhető, ami így együtt egy lázas reakciónak minősíthető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Szelényi Zoltán Professzor Úrnak, hogy lehetőséget adott kutatási munkám elvégzéséhez, bevezetett a kísérletezés rejtelmeibe, rengeteg szakmai tudást adott át és támogatta a kutatást. Köszönöm ezen kívül a Kórleletani és Gerontológiai Intézet többi munkatársainak támogatását is.

IRODALOMJEGYZÉK

- Abe H, Honma S, Honma K-i, Daily restricted feeding resets the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus of CS mice. *Am J Physiol* 2007, 292:R607-R615
- Argyropoulos G, Marper M-E, Invited review, Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* 2002, 92:2187-2198
- Bray GA, Davidson MB, Drenick EJ, Obesity: a serious symptom. *Ann Int Med* 1972, 77:779-795
- Cabanac M, Richard D, The nature of the ponderostat: Hervey's hypothesis revisited. *Appetite* 1996, 26:45-54
- Chalet E, Pévet P, Lakhdar-Ghazal N, Malan A, Ventromedial nuclei of the hypothalamus are involved in the phase advance of temperature and activity rhythms in food-restricted rats fed during daytime. *Brain Res Bull* 1997, 43:209-218
- Chossat C, Recherces Experimentales sur l'inanition. Paris Impr. Royale, 1843
- Cuendet GS, Loten EG, Cameron DP, Renold AE, Marliss EB, Hormone-substrate responses to total fasting in lean and obese mice. *Am J Physiol* 1975, 228:276-283
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL, Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000 *JAMA* 2002, 288:1723-1727
- Geiser F, Metabolic and body temperature reduction during hibernation and daily torpor. *Annu Rev Physiol* 2004, 66:239-227
- Gelegen C, Collier DA, Campbell IC, Oppelaar H, Kas MJH, Behavioral, physiological, and molecular differences in response to dietary restriction in three inbred mouse strains. *Am J Physiol* 2006, 291:E574-E581
- Girardier L, Clark MG, Seydoux J, Thermogenesis associated with spontaneous activity: an important component of thermoregulatory needs in rats. *J Physiol* 1995, 488:779-787
- Gordon CJ, Temperature regulation in laboratory rodents. Cambridge University Press 1993, 107-108
- Griggio MA, The participation of shivering and nonshivering thermogenesis in warm and cold-acclimated rats, *Comp Biochem Physiol* 1982, 73:481-484
- Handler CM, Price R, Baumgart M, Law E, Geller EB, Adler MW, Effect of selective and non-selective opioids on body temperature in warm- and cold-acclimated rats. *J Therm Biol* 2001, 26:351-356
- Heldmaier G, Ortmann S, Elvert R, Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir Physiol Neurobiol* 2004, 141:317-329
- Janoschek R, Plum L, Koch L et al, gp130 signaling in proopiomelanocortin neurons mediates the acute anorectic response to centrally applied ciliary neurotrophic factor. *PNAS* 2006, 103:10707-10712
- Johnson EM Jr, Cantor E, Douglas JR Jr, Biochemical and functional evaluation of the sympathectomy produced by the administration of guanethidine to newborn rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1975, 193:503-512
- Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshi C, Kobayashi Y, Turek FW, Bass J, High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab* 2007, 9:414-421
- Kokoeva MV, Yin H, Flier JS, Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science* 2005, 310:679-683

- Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hjarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *PNAS* 2001, 98:4652-4657
- Lowell BB, Spiegelman BM, Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000, 404:652-660
- Mendoza J, Pévet P, Challet E, High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *J Physiol* 2008, 586:5901-5910
- Morrison SF, Nakamura KI, Madden CJ, Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 2008, 93:773-797
- Mory G, Ricquier D, Nechad M, Hemon P, Impairment of trophic responses of brown fat to cold in guanethidine-treated rats. *Am J Physiol* 1982, 242:C159-C165
- Murphy PJ, Campbell SS, Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neuophysiol* 1996, 13:2-16
- Overton JM, Williams TD, Behavioral and physiologic responses to caloric restriction in mice. *Physiol Behav* 2004, 81:749-747
- Schleucher E, Prinziger R, Heterothermia and torpor in birds: highly specialized physiological ability or just deep “nocturnal hypothermia”? – The limitations of terminology. *Acta Zool Sin* 2006, 52:S393-S396
- Schuster B, Kovaleva M, Sun Y, Regenhard P, Matthews V, Grötzinger J, Rose-John S, Kallen K-J, Signaling of human ciliary neurotrophic factor (CNTF) revisited. The interleukin-6 receptor can serve as an α -receptor for CNTF. *J Biol Chem* 2003, 278:9528-9535
- Shapiro L, Zhang X-X, Rupp RG, Wolff SM, Dinarello CA, Ciliary neurotrophic factor is an endogenous pyrogen. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1993, 90:8614-8618
- Szelényi Z, Hummel Z, Szolcsányi J, Davis JB, Daily body temperature rhythm and heat tolerance in TRPV1 knockout and capsaicin pre-treated mice. *Eur J Neurosci* 2004b, 19:1421-1424
- Szelényi Z, Székely M, Sickness behavior in fever and hyperthermia. *Front Biosci* 2004, 9:2447-2456
- Székely M, Szelényi Z, Regulation of energy balance by peptides: a review. *Curr Prot Pept Sci* 2005, 6:327-353
- Székely M, Pétervári E, Pákai E, Hummel Z, Szelényi Z, Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats. *Neuropeptides* 2005, 39(2):103-115
- Tordoff MG, Glick Z, Butcher LL, Novin D, Guanethidine sympathectomy does not prevent meal-induced increases in the weight or oxygen consumption of brown fat. *Physiol Behav* 1984, 33:975-979
- Vidal C, Suaudeau C, Jacob J, Hyper- and hypothermia induced by non-noxious stress: effects of naloxone, diazepam and γ -acetylenic GABA. *Life Sci* 1983, 33:587-590
- Weinert D, The temporal order of mammals. Evidence for multiple central and peripheral control mechanisms and for endogenous and exogenous components: some implications for research on aging. *Biol Rhythm Res* 2005, 36:293-308
- Williams TD, Chambers JB, Henderson RP, Rashotte ME, Overton JM, Cardiovascular responses to caloric restriction and thermoneutrality in C57BL/6J mice. *Am J Physiol* 2002, 282:R1459-R1467

PUBLIKÁCIÓK

Közlemények összesített impact faktora: **12,726**

Absztraktok impact faktora: **15,329**

A DOLGOZAT TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS PUBLIKÁCIÓK

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

1. Kanizsai P, Garami A, **Solymár M**, Szolcsányi J, Szelényi Z: Energetics of fasting heterothermia in TRPV1-KO and wild type mice.

Physiol. Behav. 96 (2009)149-54

IF: 3,295

Független citációk:

Liu DL et al. Research progress in transient receptor potential vanilloid 1 of sensory nervous system, Neuroscience Bulletin 25, 221-227 (2009)

Glanville EJ, Seebacher F, Advantage to lower body temperatures for a small mammal (Rattus fuscipes) experiencing chronic cold, Journal of Mammalogy 91, 1197-1204 (2010)

Steiner A. et al. The hypothermic response to bacterial lipopolysaccharide critically depends on brain CB1, but not CB2 or TRPV1, receptors, The Journal of Physiology 589, 2415-2431 (2011)

Maloney SK. Et al. Minimum daily core body temperature in western grey kangaroos decreases as summer advances: a seasonal pattern, or a direct response to water, heat or energy supply? Journal of Experimental Biology 214, 1813-1820 (2011)

2. **Solymár M**, Kanizsai P, Pétervári E, Garami A, Szelényi Z: Mechanism of fasting heterothermia and re-feeding normothermia in mice *J. Therm. Biol.* 35 (2010) 280-283

IF: 1,273

3. **Solymár M**, Szelényi Z, Petervari E: A fever-like effect of central infusion of CNTF in freely moving mice with diet-induced obesity. *J. Mol. Neurosci.* 45 (2011) 212-5

IF: 2,922

4. **Solymár M**, Pétervári E, Szelényi Z: A month-long total fasting followed by re-feeding in mice with diet-induced obesity: is daily torpor regulated by remaining body mass? *J. Comp. Physiol. B (submitted)*

Idézhető előadáskivonatok:

1. **Solymár M**, Kanizsai P, Pétervári E, Garami A, Szelényi Z: Mechanism of fasting heterothermia and refeeding normothermia in mice.

Acta Physiol. Hung. 96 (2009) 125-126

IF: 0,750

2. **Solymár M**, Szelényi Z: Effects of central infusion of CNTF on the energetics of obese mice. Biotelemetric studies.

Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society. (2009) doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.019

3. **Solymár M**, Szelényi Z: Effects of intracerebroventricular infusion of ciliary neurotropic factor on the energetics of obese mice. *Acta Physiol. Hung.* 97 (2010) 133-34

IF: 1,226

4. **Solymár M**, Szelényi Z: Effects of central infusion of CNTF on the energetics of obese mice. Biotelemetric studies. *Neuropeptides* 44 (2010) 536

IF: 1,917

5. **Solymár M**, Pétervári E, Szelényi Z: Complete fasting for several weeks in obese mice.

Acta Physiol. Hung. 97/4 (2010) 472

IF: 1,226

6. **Solymár M**, Párniczky A, Pétervári E, Szelényi Z: One-month long total fasting in ob/ob mice – a biotelemetric study. *Acta Physiol.* 202/S684 (2011) 106

IF: 3,138

NEM A DOLGOZAT TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS PUBLIKÁCIÓK

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

1. Kanizsai P, Vámos Z, **Solymár M**, Garami A, Szelényi Z: Effects of repeated surgical stress on daily changes of body core temperature in mice.

Acta Physiol. Hung. 97 (2010) 203-10

IF: 1,226

2. Garami A, Balaskó M, Székely M, **Solymár M**, Pétervári E: Fasting hypometabolism and refeeding hyperphagia in rats: effects of capsaicin desensitization of the abdominal vagus.

Eur. J. Pharmacol. 644 (2010) 61-66

IF: 2,737

Független citáció:

Scott V, Brown CH: Kisspeptin activation of supraoptic nucleus neurons in vivo. Endocrinology 152(2011) 3862-70

3. **Solymár M**, Párniczky A, Hamar J, Koller Á: A plazma magas homocysteinszintje és a kardiovaszkuláris betegségek. A terápia eredményességének és hatástalanságának rejtélye.

Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció I/61 (2011) 27-31

4. Pétervári E, Balaskó M, **Solymár M**, Párniczky A, Székely M, Szelényi Z: CCK-8 induces fever-like regulated hyperthermia and symptoms of sickness behavior in mice: A biotelemetric study. *J. Therm. Biol.* doi:10.1016/j.jtherbio.2011.07.013

IF: 1,273

Idézhető előadáskivonatok:

1. **Solymár M**, Garami A, Pákai E, Szelényi Z: Development of cold-acclimation in the rat and mouse. Biotelemetric study of core temperature and activity.
Acta Physiol. Hung. 94 (2007) 390 **IF: 0,453**
2. **Solymár M**, Garami A, Pákai E, Szelényi Z: Comparison of energetics of short-term cold-acclimation in the rat and mouse biotelemetric studies.
Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle. 61 (2008) (S1): 58
3. Vámos Z, Vinagre JM, **Solymár M**, Balaskó M, Pétervári E, Székely M: Factors of energy balance during central leptin infusion.
Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle (2008) 61/1
4. **Solymár M**, Garami A, Pákai E, Szelényi Z: Comparison of energetics of short-term cold-acclimation in the rat and mouse. Biotelemetric studies.
FENS Abstr. Vol 4 (2008) 194.13
5. Balaskó M, Vinagre JM, Pétervári E, **Solymár M**, Vámos Z, Székely M: Relationship between the effects of a central leptin infusion and the feeding state of rats.
Acta Physiol. Hung. 96 (2009) 55-56 **IF: 0,750**
6. Cséplő P, Garami A, **Solymár M**, Balaskó M, Pétervári E, Székely M: Feeding pattern after intraperitoneal capsaicin desensitization in rats.
Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society. (2009) doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.006
7. Székely M, Bartha ZL, Garami A, **Solymár M**, Balasko M: Thermoregulatory effects of central CRF administration.
Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society. (2009) doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.003
8. **Solymár M**, Hamar J, Koller Á: Comparison of antioxidant effects of superoxide dismutase (SOD) and hydrogen sulphide (H₂S) in isolated small veins
Cardiol. Hung. 40 (2010) G48
9. **Solymár M**, Tanai E, Hamar J, Koller Á: Comparison of antioxidant effects of hydrogen sulphide and superoxide dismutase in isolated small veins
Kidney Blood Press. Res. (2010) 33:432 DOI: 10.1159/000321436 **IF: 1,50**
10. Soós S, **Solymár M**, Balaskó M, et al.: The role of somatostatin type 4 receptors in cholecystokinin fever. *Acta Physiol. Hung.* 97/4 (2010) 473 **IF: 1,226**
11. Tanai E, **Solymár M**, Hamar J, Koller Á: Comparison of antioxidant effects of hydrogen sulphide (H₂S) and superoxide dismutase (SOD) in isolated small veins.
Acta Physiol. Hung. 97/4 (2010) 481 **IF: 1,226**
12. Barcza Zs, **Solymár M**, Helyes Zs, Pétervári E, Szelényi Z, Székely M: Somatostatin receptor type 4 in the regulation of energy metabolism.
Neuropeptides 44 (2010) 53 **IF: 1,917**

13. Párniczky A, **Solymár M**, Miseta A, Lenkey Zs, Szabados S, Cziráki A, Koller Á. A perikardiális folyadék összetétele koszorúér revaszkularizációs műtéten (CABG) és műbillentyű beültetésen átesett (VR) betegekben.

Érbetegségek XVIII/Suppl.1 (2010) 21

14. Párniczky A, **Solymár M**, Vigh É, Miseta A, Németh Á, Lenkey Zs, Szabados S, Cziráki A, Koller Á. A perikardiális folyadék összetétele koszorúér-revaszkularizációs műtéten (CABG) és műbillentyű-beültetésen átesett (VR) betegekben.

Cardiol. Hung. 39 (2011) F39

15. **Solymár M**, Tanai E, Párniczky A, Porpáczy A, Hamar J, Koller Á. Comparison of antioxidant effects of hydrogen sulphide (H₂S) and superoxide dismutase (SOD) in isolated carotid arteries.

Acta Physiol. 202/S684 (2011) 107

IF: 3,138