

BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉS

Az energetikai egyensúly a szervezetben különféle formákban tárolt energia mennyiségének viszonylagos állandóságát, szabályozottságát jelenti. Fenntartása az energiabeviteltől és különféle módokon (izommunka, hő, stb.) történő energiafelhasználástól és -leadástól függ, ami egy dinamikus állapotként írható le. Az egyensúly részben a táplálékfelvétel, testsúly, anyagcsere szabályozása, részben a hőszabályozás révén valósul meg. A rendszer működése folyamatos adaptációt feltételez, igazodást az állandóan változó külső/belső feltételekhez és terhelésekhez, zavarai pedig vagy a testsúly/testösszetétel (pl. elhízás, sorvadásos betegségek), vagy a testhőmérséklet eltéréseiben nyilvánulnak meg.

Az energetikai egyensúly *rövidtávú* szabályozása az anyagcsere (hőtermelés) és hőleadás koordinációját jelenti, ezáltal a hőszabályozás fő faktorait öleli fel. Aktív változásai a testhőmérséklet regulált eltolódásához (láz, anapyrexia) vezetnek. Elégtelensége az ellenreguláció/kompenzáció deficitje miatt passzív hipertermiát, vagy hipotermiát okoz.

A *hosszútávú* energetikai szabályozás a szervezet tápláltsági állapotához (különféle raktárakban felhalmozott tartalék tápanyagokhoz) és így a testtömeghez kapcsolódó szabályozást jelenti, a táplálékfelvétel és az anyagcsere (metabolikus ráta) egyensúlyára vonatkozik. Kétféle koordinált jellegű változása lehetséges. Hosszútávú pozitív egyensúly (fokozott táplálékfelvétel /"orexis"/ alacsony metabolikus ráta mellett) *anabolikus* állapotot jelent, szemben a *katabolikus* állapot negatív egyensúlyával (csökkent táplálékfelvétel /"anorexia"/ magas metabolikus rátával). A tápláltsági állapotnak ez a hosszútávú (tónusos) egyensúlya az éhség és jóllakottság által vezérelt periodikus (akut) táplálékfelvételi eseményeken keresztül valósul meg. A táplálékfelvétel rövidtávú-periodikus szabályozása azonban nem kizárólag a *tápláltsági állapottól* függ, hanem magától a *táplálkozási állapottól* is (éhség és jóllakottság elhízottakban és kórosan soványakban is kialakul).

Tehát az anyagcsere/hőtermelés egyaránt fontos szerepet játszik a két szabályozott tényező, a testsúly és a testhőmérséklet meghatározásában, egyrészt a normális testsúlyszabályozás érdekében a tápláltsági és az aktuális táplálékfelvételi állapothoz kell igazodnia, másrészt a hőleadással kell egyensúlyban lennie a hőszabályozás érdekében. A szabályozási módok kölcsönhatásban állnak egymással: egyrészt a hőmérsékleti hatások és hőszabályozási változások befolyásolhatják a táplálékfelvételt, ugyanakkor a tápláltsági és táplálékfelvételi állapot módosíthatja a testhőmérséklet szabályozását. Feltehető, hogy a testsúly/táplálkozási állapot, ill. a testhőmérséklet afferens jelei (pl. gyomorfeszülés, nutriensek vérszintje, ill. perifériás/centrális termoszenzorok), amelyek neurális, illetve humorális úton juthatnak a

központi szabályozó rendszerhez, egy-egy effektor-válasz (hőtermelés/testhőmérséklet növelése, orexia, anorexia, stb.) kiváltásakor végső soron részben azonos, vagy hasonló centrális mediátor tényezőkön keresztül hatnak, függetlenül az afferentáció eredetétől. Az egyes afferentációk erősíthetik egymás hatását, más esetekben viszont gátolhatják egymást, és az egyes homeosztatisz szabályozások vonatkozásában kompetíciók indulhatnak el.

Jelen vizsgálataink tárgya az energetikai egyensúly változásaiban szerepet játszó egyes perifériás afferens, ill. centrális tényezők szerepének feltárása konkrét, energetikai alkalmazkodást igénylő folyamatokra és mechanizmusokra koncentrálni. Az általunk vizsgált speciális állapotok a következők voltak: akut táplálkozási állapothoz (**éhezés és posztprandiális fázis**) és a környezeti hőmérséklethez (tartós hideghatás, **hidegadaptáció**), endogén hőterheléshez (**hyperthyreosis** miatt priméren magas anyagcsere) való komplex energetikai alkalmazkodás és ezek szabályozása. Állatkísérletes modelljeinkben a neurogén faktorok közül vagus afferensek (elsősorban capsaicin-érzékeny rostok), kemo-, mechano- és termoszenzitív perifériás elemek, valamint egyes neuropeptid mediátorok komplex szerepét vizsgáltuk e rendszerek működésében, különös tekintettel a neuropeptid Y (NPY), orexin-A, cholecystokinin (CCK) hatásaira.

MÓDSZEREK, ANYAGOK

Kísérleti állatok, tartásuk, hőmérsékleti adaptáció

A kísérletekhez 220-260 g-os Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat *ad libitum* standard táppal és vízzel láttuk el. 12/12 órás nappal/éjszaka ritmust biztosítottunk. A környezeti hőmérséklet 20-26°C között (nem-adaptált állatok, NA), vagy (hideg-adaptált patkányok esetében, CA) 3-5°C között változott. A hideg-adaptált állapot ≥ 3 hét után alakult ki, ezt megelőzően csupán az adaptációs folyamat lépéseit, fokozatait láthattuk.

Műtétek

A műtéteket intraperitonealisan (i.p.) adott ketamin+xylazin [Calypsol (Richter) + Rometar (Sofa)] keverékkel [78 + 13 mg/kg] indukált narcosisban végeztük. Intracerebroventricularis (i.c.v.) injekció, vagy infúzió céljára a jobb laterális agykamrába építettünk be rozsdamentes vezető-kanült, amelybe belső injekciós kanül illeszthető. A különféle anyagokat 5 μ l térfogatú injekcióban az anyagcserekamrából kivezetett pp10

polietilén (Portex) kanül-toldalékon keresztül adtuk be, az állat megzavarása nélkül. Krónikus (7 napos) infúzióra a nyak bőre alá implantált Alzet ozmotikus minipumpát használtunk.

Posztprandiális vizsgálatokhoz a kísérlet előtt a v. jugularisba műtétiileg preimplantált pp10 intravénás (i.v.) kanült vagy tartós pp30 polietilén gyomorszondát alkalmaztunk. A mérések idején ezek kivezetett toldalékán át infundáltunk/injektáltunk anyagokat a zárt anyagcserekamrában levő éber állat számára észrevétlenül.

Akutan (éterbódítás alatt) rögzített szubkután (s.c.), vagy i.p. kanüloket is használtunk anyagadásra.

Anyagcsere és testhőmérséklet mérések

Akut kísérleteinkben éber, mozgásukban részlegesen korlátozott, előzetesen kísérleti ketrechez szoktatott patkányokat nyíltrendszerű anyagcserekamrába helyeztünk, amelynek a hőmérsékletét vízfürdő segítségével szabályoztuk. Az anyagcserét (MR, metabolikus ráta) Kipp-Noyons diaferometer segítségével határoztuk meg az anyagcserekamrán átáramló levegő CO₂-analízise alapján. Ezzel egyidejű hőregulációs analízisekhez szükséges maghőmérsékletet (T_c) a colonba vezetett, míg a hőleadás mértékét jelző bőrhőmérsékletet (T_s) felszínesen a farok bőre alá vezetett réz-konstantán termoelemekkel mértük.

Krónikus kísérletekben szabadon mozgó állatok maghőmérsékletét és általános aktivitását folyamatosan, i.p. preimplantált radiotelemetriás transzmitterek (Minimitter-VMFH, series 4000, Sunriver, OR) segítségével számítógépen (VitalView software) regisztráltuk.

Capsaicin-előkezelések

Az abdominális vagus capsaicin-szenzitív afferens rostjainak vizsgálatára kis dózisével capsaicin-előkezeléseket alkalmaztunk (lokális, abdominális deszenzibilizáció), amelynek nincsenek szisztémás hatásai (Székely és Romanovsky, 1997). Az *i.p. capsaicin-előkezelés* frakcionáltan, 5 mg/kg összdózisban történt, amely főként a kemo- és mechanoszenzitív abdominalis afferenseket károsította. *Perineuralis* capsaicin-deszenzibilizálás csak a vagus afferensekre korlátozódott, elkerülve nemcsak az efferensek, hanem egyéb afferensek, ill. a májban i.p. capsaicin kezeléssel még gátolható mechanizmusok érintettségét. Altatott állatban közvetlenül a rekesz alatt egy 3-4 mm széles, friss 1%-os capsaicin-oldattal átitatott vattacsíkot fűztünk az oesophagus elülső és hátsó felszínén futó vagus-törzs köré (a hepaticus ágától proximálisan), vékony, puha polietilén lemezzel elválasztva a környező szövetektől. Húsz perc után óvatosan eltávolítottuk a vattacsíkot és a lemezt.

Akut hideghatás

A specifikus hőszabályozási ingerekre adott válaszkészség vizsgálatára akut, 60 perces hideg-expozíciót végeztünk. Az anyagcserekamra vízfürdőjének hőmérsékletét jég hozzáadásával gyorsan 5°C-ra csökkentettük, a visszamelegítés forró víz hozzákeverésével történt.

Éhezés és újratáplálás, a táplálékfelvétel és testsúly mérése

Éheztetés során a táplálékot (de nem a vizet) megvontuk az állatoktól. CA patkányokat 48, ill. 24 óráig, hasonló súlyvesztés kiváltásához az NA állatokat 120, ill. 48 óráig éhezettük (tiroxin-kezelteket és kontrolljaikat pedig csak 24 óráig). Anyagcsere-kamrában vizsgáltuk az éhezett állatok anyagcsere-állapotát (nyugalmi MR és Tc), ill. akut hideghatásra vagy különböző anyagok beadására adott hőszabályozási reakcióit. A táplálék visszaadását követően 3 órán át 30 percenként mértük a szabadon mozgó állatok testsúlyának növekedését (megközelítően utalt a táplálékfelvétel dinamikájára) és a 3 óra alatt fogyasztott táp mennyiségét is, valamint esetenként a következő 21 óra tápfelvételét és testsúly-változását is (a 24-órás érték kiszámításához). Hasonló méréseket alkalmaztunk a táplálékfelvétel más vizsgálatainál is (pl. NPY vagy orexinek i.c.v. adását követően).

Az újratáplálás speciális eseteiben szacharinnal édesített, kalóriamentes CaCO₃-tablettákat kínáltunk fel az állatoknak, aminek a fogyasztása a gyomor-térfogatot növelte. Más kísérletekben 150 min alatt 2,5 ml 20% zsíremulzió (Intralipid, Pharmacia), vagy 4 ml 40 % glükóz (Pannonpharm) i.v. infúziójával parenterális kalóriabevitelt alkalmaztunk, ami a gyomortérfogatot nem változtatta, de tápanyagpótlás biztosított. Ismét más vizsgálatoknál – az afferens oropharyngealis jelek elkerülésére – preimplantált gyomorszondán keresztül fecskendeztünk be kalóriamentes, ill. kalóriadús sűrű szuszpenziót (BaSO₄-t = "high density" kontrasztanyagot, ill. body-building sportolók „Fast weight gain” tápszerét) 3 ml/100g- testsúly térfogatban.

Tiroxin kezelés

Hyperthyreosis modellezésére tartós tiroxin-kezelés (s.c. D-L-tiroxin napi 50, 100 vagy 200 µg/nap NA patkányoknak, 28 napon keresztül) során követtük az állatok nyugalmi anyagcseréjének, testhőmérsékletének, napi táplálékfelvételének és testsúlyának alakulását, valamint hőszabályozási és táplálékfelvételi ingerekre adott válaszreakcióikat.

A farmakológiai módszereknél alkalmazott anyagok és dózisaik

Capsaicin (Sigma; 2+3 mg/kg i.p. vagy 1% oldattal perineuralis kezelés); Prostaglandin E₁ (PGE₁; Sigma; 100 ng i.c.v. injekció); CCK-A-receptor antagonist devazepide (ML Laboratories, London; 100 µg/kg i.p. injekció 30 perccel táp-adás előtt); CCK-B-receptor antagonist L-365,260 (MSD Research Laboratories, USA; 100 ng i.c.v. injekció 10 perccel táp-adás előtt); NPY (Bachem; i.c.v. 2-10 µg injekció vagy 1 µg/µl/h infúzió); orexin-A és orexin-B (Bachem; 2-20 µg i.c.v. injekció); NPY receptor antagonist ([D-Tyr^{27,36},D-Thr³²-NPY(27,36)], jelölése H-3328; Bachem; 10 µg i.c.v., 10 perccel más kezelés előtt); funkcionális (second messenger) NPY antagonist D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate (α-trinositol; Perstorp, Sweden; 20 µg i.c.v., 10 perccel más kezelés előtt); D-L-tiroxin (Reanal; napi 50, 100, vagy 200 µg s.c.).

Statisztikai próbák

A statisztikai értékelés ANOVA repeated measures, one-way ANOVA és Scheffé, vagy Bonferroni, ill. Tukey *post hoc* analízis, ill. egy- és két-mintás Student t-teszt segítségével történt, az adott mintáktól függően.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

1. témakör: Éhezés és posztprandiális állapot: az anyagcsere és a hőszabályozás igazodása a táplálkozási állapothoz

Éhezésben és táplálékfelvétel utáni (posztprandiális) állapotokban a táplálékfelvétel, ill. a táplálkozási állapot változásai indítanak el energetikai eltéréseket, ehhez a testsúly szabályozása érdekében az anyagcsere és a hőszabályozás igazodik. A kalóriahiányhoz való adaptáció az MR lehetséges minimumra történő szorítását jelenti, amit mérsékelt Tc-esés kísérhet („vita parva”). Az éhezési hipometabolizmus és hipotermia nem feltétlenül csak az égethető szubsztrátok hiányára vezethető vissza, hanem lehet egy regulációs változás eredménye, ilyen értelemben tekinthető adaptív jellegűnek a folyamat.

Posztprandiális állapotokban a gasztrointesztinális feszüléshez és az akut kalóriatöbbletbe való adaptáció a fő feladat, célja az energia akkumuláció kivédése. Ehhez először a további táplálékfelvétel megszüntetése szükséges, amit a jóllakottság érzete biztosít, ill. a többletkalória elégetése, amit a posztprandiális hipermetabolizmus és hipertermia valósít meg. A két esemény együttes megjelenése ugyancsak centrális regulációt feltételez. A jelenség nem a táplálékok specifikus dinamiás hatására vezethető vissza, és nem azonos a

diet-induced thermogenesis jelenségével (IUPS Thermal Physiology Commission: Glossary of terms for thermal physiology, 2003). Keletkezése részben magával a táplálkozással (rágás, motilitás, emésztési folyamatok), részben a gasztrointesztinális traktusból kiinduló ingerekkel magyarázható, amelyek az energiaforgalmat fokozzák. Kialakulásában a táplálék térfogatából származó feszülés, a bevitt (és alig felszívott) nutriensek, valamint e kettő nyomán termelt gasztrointesztinális hormonok jelenthetnek „jóllakottsági” afferens jelet.

1./A témakör: Táplálékmegvonást követő és posztprandiális energetikai változások egyes afferens tényezői

1. kérdés: Közvetlenül az energiaraktárak hiánya, ill. újratöltése (a testsúly csökkenése, ill. növekedése) vagy inkább gasztrointesztinális eredetű ingerek által kiváltott centrális regulációs változás felelős az éhezési hipometabolizmus és hipotermia, ill. a posztprandiális hipermetabolizmus és hipertermia kialakulásáért?

Vizsgálata:

1., Az éhezési hipometabolizmus és hipotermia feltételezett regulált jellegének demonstrálására éhező állatok specifikus hőszabályozási ingerekre, hidegre (akut hidegexpozíció), ill. centrális PGE-re adott válaszkészségét vizsgáltuk. Mindkét inger specifikus, koordinált hőszabályozási válaszreakciót indít, fokozott hőtermeléssel, csökkent hőleadással (Székely és Mercer, 1999).

Az éhező állatok a hipotermia-hajlam ellenére képesek voltak a nyugalmi MR szuppressziójának megfordítására, az MR és Tc fokozására akut hideg vagy i.c.v. PGE₁-injekció hatására. Különösen jól demonstrálható ez CA patkányokban, amelyeknek a normális napi anyagcsereje magas és viszonylag rövid ideig tartó éhezés is (24 vagy 48 h) jelentősen csökkenti a nyugalmi MR-t, ill. Tc-t. Számukra termoneutrális környezetből (25 °C) hidegbe (5 °C) helyezve őket, megfigyelhető volt a speciálisan rájuk jellemző túlkompenzáló mértékű anyagcsere-fokozódás és a következményesen paradox testhőmérséklet emelkedés. Akár extrém (72 órás, közel 25% súlyvesztést okozó) éhezés ellenére is a jóltápláltakéval közel azonos anyagcsere-értékeket értek el, ami így relatíve nagyobb mértékű emelkedést jelent. Ez azt jelzi, hogy éhezésben az MR szuppressziót nem az égethető nutriensek hiánya okozza.

2., Analizáltuk a táplálék kalóriatartalmának hatását újraetetéskor: éhező állatok különféle kalóriatartalmú tápanyagokkal történő újratáplálását (per os standard laboratóriumi táp vagy kalóriamentes CaCO₃-tabletta, ill. i.v. glükózoldat vagy zsíremulzió infúziója) követően figyeltük az MR, a Tc és a testsúly alakulását.

Három órás per os újratáplálás során a patkányok MR-je és Tc-je gyakorlatilag teljesen normalizálódott (a testsúly teljes normalizálódása nélkül), még kalóriamentes CaCO₃ fogyasztása után is. Vénás kalóriabevitel hasonló mértékben éheztetett állatokban akután sem az MR-t, sem a Tc-t nem normalizálta. Tehát a korábbi szuppressziót feltehetően nem az alacsony testsúly, vagy a hiányzó raktárak okozták, a szuppresszió megszűnéséért újratáplálás során pedig nem a kalória-bevitel, hanem gasztrointesztinális (gyors, idegi) afferens jelek lehetnek felelősek.

2. kérdés: A táplálékfelvétel rövidtávú szabályozása jelentős részben gasztrointesztinális eredetű afferens információra támaszkodik, kiemelten az *abdominalis vagus afferens* működésére (Smith, 1998). Capsaicin-érzékeny afferens rostjainak segítségével képes befolyásolni különféle komplex energetikai adaptációs folyamatokat. A neurális jelek gyors, de rövid tartamú anabolikus vagy katabolikus hatásokért felelősek: a Tc és a táplálékfelvétel szabályozását egyaránt befolyásolhatják (Zafra és mtsai., 2003). A vagus glükóz-érzékeny afferensei pl. jóllakottsági jelként is szerepelhetnek, de a barnazsírhoz kimenő szimpatikus rostokat is aktiválják (Sakaguchi és Yamazaki, 1988). Vizsgálni kívántuk, hogy a vagus afferenseknek (elsősorban capsaicin-érzékeny rostoknak) van-e szerepe a táplálkozási állapot változásaihoz csatlakozó anyagcsere és hőmérsékleti válaszokban.

Vizsgálata:

Éhezési, ill. per os újratáplálási folyamatok jellemzőinek változását (táplálékfelvétel, testsúly, MR, Tc alakulása) lokális (i.p.) capsaicin-deszenzibilizált patkányokban elemeztük.

120-órás éhezés során a súlyvesztés üteme szignifikánsan gyorsabb volt a deszenzibilizált állatokban, ami az MR elégtelen szuppressziójára utal az éhezés alatt. (Feltehetően az egész-napos anyagcserében, aktivitásban lehet különbség.) Az éhezést kompenzáló MR-csökkenés tehát vaguson futó, capsaicin-érzékeny, szuppressziót okozó jelekkel magyarázható. Ugyanakkor azonos éhezési súlyból kiindulva a deszenzibilizált állatok az újratáplálás első 3 órájában többet ettek és súlynyerésük gyorsabb volt az intakt állatokénál. A capsaicin-deszenzibilizálás ezek szerint a jóllakottsági (vagus) ingerek mérséklését is kiváltja.

3. kérdés: A gasztrointesztinális hormonok közül a CCK szerepet játszhat a posztprandiális szabályozási változások kialakulásában. Akár perifériásan, akár centrálisan adott CCK csökkenti a táplálékfelvételt. A CCK-indukálta jóllakottság kialakulásában

capsaicin-érzékeny vagus afferensek szerepelhetnek (South és Ritter, 1988). Emellett a CCK hőszabályozási hatásokkal is rendelkezik: centrálisan adva CCK-B (CCK2) receptorok közvetítésével a Tc regulált jellegű emelkedését váltja ki, perifériásan alkalmazva CCK-A (CCK1) receptor aktivációjához köthető hipotermia (valószínűleg direkt vasomotor hatás) jön létre (Szelényi, 2001), de az abdominalis vagus izgatásán keresztül centrális CCK-aktiválás is elképzelhető.

A preabszorptív (feszülés) és posztabszorptív (nutriensekből származó) szignálok hatását elkülönítetten vizsgálva arra a kérdésre kerestünk választ, hogy capsaicin-érzékeny abdominalis vagus afferentáció és a gasztrointesztinális vagy centrális CCK milyen szerepet játszhat az MR és a Tc posztprandiális változásaiban.

Vizsgálata:

1., Mivel a posztprandiális energetikai változásokban az oropharyngealis afferensek szerepét nem lehet kizárni, ezért ennek megkerülésére, előzetesen a gyomorba implantált szondán át fecskendeztünk be kalóriamentes (csak feszülést okozó), ill. kalóriadús (a feszülés mellett a nutriensek hatása is érvényesül) szuszpenziót éhezett patkányoknak, majd ezek hőszabályozási hatását mértük. A változások környezeti hőmérséklettől való függésének elemzéséhez a méréseket termoneutrális és hűvös környezetben is elvégeztük, egyidejű hőregulációs analízissel.

2., A neurális afferens tényező tisztázására i.p. capsaicin-deszenzibilizált vagy perineurálisan capsaicin-előkezelt patkányokon megismételtük a szuszpenziók adását.

3., A CCK lehetséges szerepének vizsgálatához i.p. CCK-A receptor-antagonista devazepide, ill. i.c.v. CCK-B receptor-antagonista L-365,260 alkalmazásával ismételtük meg a szuszpenziók intragasztrikus adását.

Eltérő dinamikával ugyan (a kalóriamentes anyag 1-órás latenciával fejtette ki hatását), de termoneutrális környezetben mindkét szuszpenzió a nyugalmi MR és Tc hasonló mértékű emelkedéséhez vezetett. A hipertermiához a hőleadás kompenzatórikus növekedése társult. A semlegesnél hűvösebb környezetben az energiaforgalom fokozódását elfedte a hideg miatti MR-növekedés. (NA patkányokban a szuszpenziók kevésbé hatottak, amiből arra következtettünk, hogy a barna zsírszövetnek szerepe lehet a táplálkozás-függő MR-változások kialakulásában.)

Intraperitonealis vagy perivagalis capsaicin-kezelés kivédte a kalóriamentes anyaggal kiváltható posztprandiális hipertermiát, a feszülés tehát a vagus mechano-szenzitív rostjain keresztül indíthatott afferens impulzusokat. Az eljárás nem befolyásolta a kalóriadús szuszpenzió hatását, ami jelzi, hogy a jóllakottság jelzésére a neurális út nem kizárólagos.

Egyik CCK receptor-antagonista adása után sem váltott ki hipertermiát a kalóriamentes szuszpenzió, míg a kalóriadús anyag mindkét esetben változatlanul hatásos maradt. Ezek az adatok a feszülés mellett additív módon ható CCK szerepére utalhatnak.

1./B témakör: Centrális mediátorok szerepe a táplálékmegegyonást követő és posztprandiális energetikai változásokban

A táplálékfelvétel *centrális szabályozásában* napjainkban elsősorban a neuropeptidek szerepe tűnik fontosnak (Leibowitz és mtsai., 2004). Jelen vizsgálataink célja az *NPY és az orexinek* általános energetikai hatásainak és szerepének elemzése volt.

Centrális NPY energetikai hatása

Az NPY a jelenleg ismert legerősebb orexigén (táplálékfelvételt növelő) hatású centrális támadáspontú neuropeptid (Williams és mtsai., 2001). Legnagyobb mennyiségben a nucleus arcuatusban termelődik, a nucleus paraventricularisban, a nucleus perifornicalisban, a lateralis hypothalamusban és a ventromedialis magban felszabadulva fejt ki az energetika szempontjából legfontosabb hatásait. Éhezés során fokozódik, akut táplálékfelvétel után viszont csökken a NPY szint a hypothalamusban (Sahu és mtsai., 1988). Centrális infúzióban adva az NPY-hiperfágia súlynövekedéshez vezet (Beck és mtsai., 1992). NPY centrális adására a ventromedialis magcsoporton keresztül gátlás alá kerül az anyagcsere, csökken a barnaszír funkció is, valamint csökken a testhőmérséklet. Utóbbi hatásai azonban csak hűvös környezeti hőmérséklet (alapanyagcserét meghaladó anyagcsere-szint fennállása) esetén demonstrálhatók, termoneutrális környezetben nem (Bouali és mtsai., 1995a). Az éhezés során észlelt metabolikus szuppresszió tehát kapcsolatban állhat a centrális (endogén) NPY hatásaival. Paraventricularis NPY-injekciót követően néhány óra múlva az MR és a Tc emelkedését írták le, ami a fokozott táplálékfelvétel tükrében viszont nem felelne meg egy koordinált energetikai válasznak (Bouali és mtsai., 1995b).

4. kérdés: Termoregulációs szempontból az NPY koordinált hatást mutat vagy a Tc változása inkább passzív, kompenzatórikus jellegű? Az energiatermelés és a hőleadás összerendezettsége a központi idegrendszer által vezérelt, koordinált válaszra utalhat, míg a centrális koordináció hiánya a hőregulációnak egyéb szabályozó rendszerekkel szembeni alárendelt, vagy kompenzáló szerepére mutathat. Energetikai szempontból hogyan értékelhetők az NPY hatásai?

Vizsgálata:

1., Centrálisan injektált (akut és szubakut hatás), ill. i.c.v. infundált (krónikus hatás) NPY táplálékfelvételi és anyagcsere/hőszabályozási reakcióit időbeli összehasonlítással, a környezeti hőmérséklet függvényében elemeztük.

2., Centrálisan injektált NPY-antagonistákkal (nem-specifikus receptor-antagonista H-3328, postreceptorálisan ható α -trinositol) az endogén NPY aktivitását vizsgáltuk éhezést követő változásokban.

Az i.c.v. adott (exogén) NPY éppúgy anabolikus hatású, mint az éhezés során termelődő endogén peptid: táplálékfelvételt és egyidejűleg (mozgásukban részlegesen korlátozott patkányokban) MR-csökkenést indukált, tehát a testsúly szabályozása szempontjából koordinált a hatása. A hőmérséklet szabályozását tekintve azonban nem mutatott koordinált jelleget: az MR-csökkenést nem kísérte fokozott hőleadás. A Tc-csökkenés csak hűvös környezetben nyilvánul meg, amikor a hideg miatt már magas MR csökkentésére mód van (NA állatok 20 °C-on, CA patkányok 15 °C-on mutattak 1 °C-ot meghaladó mértékű Tc-csökkenést az injekciót követő első órában). Termoneutrális környezetben, ahol az MR minimális, az NPY erre nem volt képes. Indirekt hatásként mindkétféle környezetben késői (általában 2-3 órával az injekció után kezdődő és 24 óra után még fennálló) Tc-emelkedést és ezzel egyidejű táplálékfelvétel-csökkenést okozott.

A peptid infúziója átmenetileg növelte a táplálékfelvételt (ezáltal a testsúlyt) és mérsékelte a cirkadián hőmérsékleti ritmus csúcsait (éjszakai értékek): az alapanyagcsere-szint feletti energiaforgalmat gátolta.

Az NPY-antagonisták nemcsak az exogén NPY táplálékfelvételi és hőmérsékleti hatásait, hanem az éhezési periódust követő hiperfágiát is szignifikáns mértékben csökkentették.

5. kérdés: Capsaicin-függő vagalis afferens jelek befolyásolják-e az NPY-indukálta táplálékfelvételt?

Vizsgálata:

Centrálisan adott NPY által kiváltott táplálékfelvétel mérését i.p. capsaicin-deszenzibilizált patkányokban is elvégeztük.

Capsaicin-deszenzibilizált patkányokban az NPY ugyanolyan mértékű táplálékfelvételt indukált, mint kontrollokban. Az éhezés utáni újratápláláskor kimutatható különbség hiánya azzal magyarázható, hogy az exogen eredetű magas centrális NPY-szint miatti táplálkozási aktivitást a perifériás capsaicin-függő vagalis feedback jelek (amelyek elsősorban az NPY release-t csökkenthetnék) már nem képesek befolyásolni.

Centrális orexin-A és -B energetikai hatásai

A lateralis hypothalamicus area orexigen hatású neuropeptidjei közé tartozik az orexin-A és az orexin-B. Kimutatták, hogy centrálisan adott orexin-A az orexin-B hatásához képest nagyobb mértékben fokozza a spontán táplálékfelvételt, ill. hogy éhezés hatására fokozódik a hypothalamusban a prepro-orexin mRNS szintje (Yamamoto és mtsai., 2000). Orexin-A krónikus i.c.v. adása csak átmenetileg fokozza a táplálékfelvételt, nem vezet elhízáshoz (Yamanaka és mtsai., 1999), szemben az NPY hatásával. Orexin receptor specifikus antagonistájával gátolható a spontán nocturnális táplálékfelvétel, orexin-ellenes antitesttel az éhezéssel indukált hiperfágia (Haynes és mtsai., 2000). Az orexin-A és az NPY biológiai szerepe eltérő lehet: az orexin-A-t elsősorban a táplálékkereső magatartásban tartják fontosnak (Sakurai, 2003), míg az NPY magát a táplálékfelvételt fokozza negatív energetikai egyensúllyal járó esetekben. Sok azonban az átfedés is a két peptid hatása között: az orexin-A adással kiváltott táplálékfelvétel NPY-antagonistákkal kivédhető (Yamanaka és mtsai., 2000). Az orexinek komplex energetikai hatásai azonban még nem teljesen tisztázottak. Beszámolnak hipotermiáról (Jászberényi és mtsai., 2002) és egerekben i.c.v. orexin-A injekcióval kiváltott anyagcsere-emelkedésről is (Lubkin és Stricker-Krongrad, 1998), az utóbbi az egyidejű hiperfágiával nem felelne meg egy koordinált energetikai válasznak.

6. kérdés: Hőszabályozási, ill. energetikai szempontból hogyan értelmezhetők az orexin-A és az orexin-B hatásai?

Vizsgálata:

1., Centrálisan injektált orexin-A vagy orexin-B termoregulációs hatásait a környezeti hőmérséklettől és a tápláltsági állapottól függően elemeztük. A peptidek táplálékfelvételi és anyagcsere/hőszabályozási reakcióinak időbeli összevetésével próbáltunk képet kapni arról, hogy lehet-e koordinált energetikai hatása az orexineknek.

2., Megvizsgáltuk, hogy NPY-antagonistával (nem-specifikus receptor-antagonista H-3328) befolyásolható-e az orexin-A hőszabályozási hatásai.

Az orexin-A injekciója után az NPY-ra emlékeztető koordinált anabolikus választ kaptunk: dózis-függő hiperfágia és hűvös környezetben az anyagcsere egyidejű csökkenése hipotermiával. A hipotermia itt is passzívnak bizonyult, mivel nem kísérte hőleadás-fokozódás (és az NPY-antagonista kivédte). Miként NPY adását követően, néhány órával az injekció után az orexin-hatás is a visszájára fordult és hipertermia alakult ki. Éhezés az orexin-A hatásait felerősítette, mintegy fogékonytá tette az állatot az orexin-hatásra. Orexin-B adását csak a késői hipertermia követte, dózis-függő módon. Tehát az orexin-A energetikai

hatásában tulajdonképpen az NPY játssza a főszerepet, az orexin-B pedig egyáltalán nem látszik fontosnak az energiaegyensúly szabályozásában.

2. témakör: Adaptáció hőmérséklethez, energiaforgalomhoz

2./A témakör: Hőmérsékleti adaptáció és energetikai szabályozás: perifériás termális afferens szignálok szerepe és centrális mediációs folyamatok, mediátorok hidegadaptációban

A hő (energia) egyensúly szabályozása a termoreceptorok működésén alapul. Ennek kapcsán vizsgáltuk, hogy a (hideg) termoreceptorokon befutó hőmérsékleti információ, ill. hőmérsékleti adaptáció hogyan befolyásolja a hőszabályozási reakciókat, vagy a táplálkozási magatartást.

7. kérdés: Hideg környezetben még a hőkonzerválási mechanizmusok maximális aktiválása esetén is jelentősen nő a hővesztés, amely csak nagyobb hőtermeléssel kompenzálható, ennek fenntartásához viszont nagyobb kalóriabevitel szükséges. Az új energetikai egyensúly kialakulása időt igényel. Hogyan és milyen dinamikával alakulhatnak át az energetikai paraméterek a hidegadaptáció folyamán?

Vizsgálata:

Köveztük az energiaforgalom (aktuális és nyugalmi MR és Tc), valamint a táplálékfelvétel/testsúly változásának dinamikáját a hidegadaptáció kialakulása során, összehasonlítva a hideghatás előtti, a hidegexpozíció első hetében, a harmadik hét után (hidegadaptáció), valamint termoneutrális környezetbe való visszahelyezést követően mért értékeket.

A táplálékfelvétel már a hidegexpozíció első napján megduplázódott, bár stabilan magas (kb. 2,5-szörös) értéket csak 4-7 nap után ért el. A testsúly gyarapodásának normális üteme átmenetileg megtorpant, kb. egy hét után azonban az NA kontrollokét megközelítő ütemben folytatódott. Termoneutrális környezetbe való visszahelyezést követően azonnal csökkent a táplálékfelvétel, átmenetileg a kontroll szintet 20-25 %-kal meghaladó értékre. A hideg által kiváltott rendkívül gyors táplálékfelvétel-növekedés magyarázatát akár a hidegreceptorok aktivitásában, akár egy valamelyest fokozott NPY-aktivitásban kereshetjük (McCarthy és mtsai., 1993). Semleges környezetbe visszahelyezéskor a hidegreceptorok aktivitása megszűnik, a perzisztáló mérsékelt spontán hiperfágia ugyancsak arra utal, hogy a hidegadaptáció bekövetkeztével valamilyen orexigén rendszer (pl. NPY) aktiválódik.

Telemetriás mérések igazolták, hogy a hideg-expozíció kezdetben néhány órás Tc-csökkenéssel járt, azonban hamar visszaállt az expozíció előtti értékre, amit az MR fokozódása tehetett lehetővé. (Hidegben az MR órák alatt mintegy 2,5-2,8-szor nagyobb lesz, mint semleges környezetben, az emelkedett érték ≥ 3 hét hideg-expozíció után is fennmarad.) A késői adaptált fázisban (de nem előbb) kb. 30 °C helyett 25 °C körülire csökken a termoneutralitás, az itt mért nyugalmi MR jóval magasabb, mint adaptáció előtt, viszont a nyugalmi Tc (valamint hidegben az egész cirkadián hőmérsékleti ritmus) kb. 0,4-0,6 °C-al elmarad az NA kontrollokétól, ill. a hideghatás első hetében mért értéktől. Ez csupán mérsékelt hőmérsékleti eltérés, bár a különbség statisztikailag szignifikáns.

8. kérdés: Az adaptációs folyamat változásai közül az állandóan aktív felszíni hidegreceptorok kiemelt jelentőségére utal az a megfigyelés, hogy semleges környezetből akutan hidegnek kitett CA patkányok túlkompensáló mértékű MR-fokozódással válaszolnak, amely a Tc paradoxnak tűnő, azonnali emelkedéséhez vezet. A visszamelegítést ugyancsak paradox módon Tc-esés kíséri. Belső hűtésre ez a jelenség nem mutatható ki (Székely és Mercer, 1999). A fokozott anyagcsere-tónus (nagyobb szöveti hőtermelő kapacitás) és a felszíni hidegreceptorok nagyobb érzékenysége mellett (ill. épp e szignálok alapuló tónus miatt) a *centrális válaszkészség* is fokozott lehet CA állatokban. Ez a táplálékfelvételi reakciókban is kimutatható lehet.

A központi szabályozás feltételezett érzékenységi-változását CA és NA patkányoknak centrálisan adott mediátorok alkalmazásával elemeztük.

Vizsgálata:

1., Összehasonlítottuk azonos mennyiségben i.c.v. adott PGE₁-vel kiváltott Tc- és MR-emelkedés mértékét CA és NA patkányokban.

2., Mivel a hideg által kiváltott táplálékfelvétel-növekedés magyarázatában a hidegreceptorok mellett felmerült az NPY-aktivitás fokozódásának szerepe, megfigyeltük a centrális NPY-érzékenység alakulását i.c.v. NPY és antagonistái injekciójára, a hidegadaptációs folyamat során a táplálékfelvételi és hőszabályozási válaszok mérésével.

Termoneutrális környezetben mérve, azonos mennyiségű PGE₁ i.c.v. adása szignifikánsan nagyobb MR- és Tc-emelkedést okozott CA, mint NA patkányokban.

I.c.v. adott 2 vagy 10 µg NPY-ra is többet ettek a CA, mint a NA állatok, ugyanakkor az NPY antagonisták is erősebben gátolták az NPY-hiperfágiát CA állatokban. A fokozott NPY-hiperfágia mérsékeltén bár, de már 1-hetes hidegexpozíció után is kimutatható volt, jelezve, hogy a hideghatás elősegítheti az éhezési szignálok érvényesülését. Az NPY-iránti

érzékenység teljes fokozódása (fokozott NPY-hiperfágia) csak 4 hét után volt látható, amely már nem függött az aktuális környezeti hőmérséklettől, ahol az etetés történt (szobahőmérsékleten vagy a 3-5 °C-os környezetben végezve a kísérletet, nem láttunk különbséget), hanem kizárólag csak az adaptációs állapottól, ami kizárja akut hőmérsékleti jelek direkt szerepét az NPY által indukált hiperfágia kialakulásában.

Az NPY-hipotermia nehezen hasonlítható CA és NA állatok között, ugyanis az MR- és Tc-csökkentő hatás csak a termoneutralisnál alacsonyabb környezeti hőmérsékleten volt kimutatható (minél hidegebb a környezet, annál erősebb a hipotermiás hatás), viszont a termoneutralitás és az attól való eltérés mértéke is különböző volt az adaptáció szerint. Mindenesetre, az orexigén hatás mellett az NPY-hipotermiát is gátolta a receptor-antagonista i.c.v. adása.

9. kérdés: Az éhezésre adott táplálékfelvételi és hőszabályozási reakciók hogyan alakulnak a hidegadaptáció folyamán?

Vizsgálata:

1., Elemeztük éhező CA patkányok táplálékfelvételi és hőmérsékleti reakcióit. Termoregulációs válaszkészségüket akut hidegexpozíció, ill. centrális PGE₁-injekció alkalmazásával vizsgáltuk.

2., Az endogén NPY-aktivitás szerepének tisztázásához i.c.v. injektált NPY-antagonisták újraetétést gátló hatását mértük CA patkányokban.

Éhező CA patkányokban is fokozott volt az akut hideg-hatással vagy PGE-vel szembeni termoregulációs válaszkészség a nem-adaptáltakéhoz képest. Éhezést – akár azonos időtartamút (24-h), akár azonos súlyvesztést okozót (a 24-órás éhezés a hideg-adaptáltakban és 48-órás a nem-adaptáltakban hasonló súlycsökkenést okoz) követően hideg-adaptált állatok gyorsabban, nagyobb mennyiségű tápot ettek, mint a nem-adaptáltak, és 3 óra alatt az elvesztett testsúlyukból többet nyertek vissza. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a jóllakottsági jelzőrendszer kevésbé hatásosan jelez vissza a táplálkozási folyamatról, vagy a centrális orexigen mechanizmusok válnak effektívebbé. Az újratáplálási hiperfágia ilyen fokozódása csak a teljesen (≥ 3 hét) adaptált állatokban volt megfigyelhető. Jóllehet a napi spontán táplálékfelvétel már 1-hetes hidegben-tartózkodással is nagyobb volt, az éhezésre adott akut hiperfágiás válasz nem volt fokozott, ami arra utal, hogy endogén orexigén mechanizmusok (még) nem aktiválódtak, bár az NPY-érzékenység fokozódása már elkezdődött. Ez a hideg vs. éhezés által indukált hiperfágia eltérő hatásmechanizmusára utal. Az éhezésben is szereplő orexigén tényezők tehát csak a hidegadaptáció késői fázisában erősödnek fel, a korábbi

fázisokban az éhezésre jellemző szignálok erősödése nélkül is kialakul a hiperfágia. A korai fázisban feltehetően közvetlenül a hideg-szignálok felelősek a spontán hiperfágiáért, a késői fázisban ezek hatását valamelyest tovább fokozhatja az NPY-rendszer aktivációja.

Az endogén NPY-aktivitás szerepének csupán additív jelentőségét támasztja alá az is, hogy az antagonisták hidegadaptáltakban az exogén peptid hiperfágiás hatását gyakorlatilag kivédtek, míg az újraetetéses hiperfágiát nem befolyásolták, ellentétben a nem-adaptáltakkal.

10. kérdés: A CA állatok hiperfágiájában feltételezhető fokozott endogén NPY-hatás, ami hidegben akár súlyos/veszélyes hipotermiát is okozhatna, hogyan jelenhet meg a különféle homeosztatisz rendszerek (testsúly és testhőmérséklet szabályozása) kapcsolatában tartós hideghatás alatt?

Vizsgálata:

Krónikus centrális NPY-infúzió orexigen és hőszabályozási hatásainak viszonyát CA állatok testsúlyának mérésével és maghőmérsékletének monitorizálásával követtük nyomon.

NPY-infúzió CA patkányokban fokozta a táplálékfelvételt, de csupán mérsékelt és átmeneti hőmérséklet-csökkenést okozott mind az éjszakai csúcértékek, mind a nappali minimumok tekintetében. (NA patkányokban hipotermia nem is alakult ki, legfeljebb csak a nocturnalis hőmérsékleti csúcsok mérséklődtek.) Ezzel szemben hidegben történő éhezésre a nappali hőmérséklet-süllyedések hangsúlyosabbá válása és az éjszakai aktív periódusokban a hőmérsékleti csúcsok normális szinten maradása jellemző (Yoda és mtsai., 2000). E megfigyelések arra utalnak, hogy legfeljebb mérsékelt NPY-szerep feltételezhető, ill. hidegben az NPY orexigen és hőmérsékleti hatásai szétválhatnak. Feltételezhetően már a mérsékelt hőmérsékleti változások is olyan hőmérsékleti feedback jelzést küldenek a testfelszíni termoreceptorokon keresztül a hypothalamus felé, ami a homeotermia érdekében – az NPY folyamatos jelenléte ellenére – nem engedi az MR további csökkenését és drámai hipotermia kialakulását, de nem gátolja az orexigen hatásokat (a hidegreceptor jelek esetleg még fokozzák is), így a hiperfágia jelentős lesz.

11. kérdés: Centrális orexin-A és -B energetikai hatásai függenek-e az adaptációs állapottól?

Vizsgálata:

Centrálisan adagolt orexin-A vagy orexin-B termoregulációs hatásait a környezeti hőmérséklettől és a tápláltsági állapottól függően elemeztük CA patkányokban. A peptidok táplálékfelvételi és anyagcsere/hőszabályozási reakcióit a nem-adaptáltakéhoz hasonlítottuk.

A centrális orexinek nem-adaptáltaknál látott hőszabályozási hatásai, ill. az orexin-A i.c.v. injekciója utáni hiperfágia hideg-adaptált patkányokban kifejezettebb volt. Ezekben az állatokban csak hűvös környezetben (15 °C), de előzetes éheztesítés nélkül is kimutatható volt az anyagcsere csökkenése passzív hipotermiával (NPY-antagonistával kivédhető). Az orexin-A energetikai hatásaiban az NPY közvetítő szerepe lehet döntő.

2./B témakör: Energetikai változások szabályozása hyperthyreosisban

Hyperthyreosis során a magas anyagcsere miatti hőakkumuláció a hőleadás fokozódását igényli, így a hőszabályozást befolyásolja, másrészt a testsúly csökkenésének veszélye táplálékfelvétel fokozását teszi szükségessé, amelyben orexigén/anabolikus faktorok aktiválódása feltételezhető (Ishii és mtsai., 2003).

12. kérdés: Mi történik, ha – miként hyperthyreosisban – külső hőmérsékleti hatás nélkül, priméren az anyagcsere/hőtermelés (endogén hőterhelés) nő? Hogyan alakul a táplálékfelvétel szabályozása ebben az esetben? Növekszik-e arányosan, ahogy azt a hipermetabolizmus megkívánná, vagy a posztprandiális hipertermiát elkerülendő, a táplálékfelvétel nem nő arányosan? Melyek az afferens tényezők és hogyan módosul a centrális mediáció a hyperthyreosis kialakulása folyamán?

Vizsgálata:

Tartós (s.c. 50, 100 vagy 200 µg/nap) tiroxin-kezelés során mértük az energiaforgalom és a táplálékfelvétel/testsúly változását. Vizsgáltuk a hiperfágia és a hipermetabolizmus/hipertermia, ill. testsúly-csökkenés kialakulásának dinamikáját.

A hyperthyreosis fokozatosan, bár gyorsan alakult ki: napi 100 µg-os kezelés 1. hetében a termoneutralitás 26-27 °C-ra csökkent, a nyugalmi MR és Tc nőtt, 3 hét után a változások még kifejezettebbek voltak, a termoneutralitás 23-25 °C-ra süllyedt. Ezzel azonban a táplálékfelvétel nem tudott lépést tartani, a normális súlyfejlődés gyakorlatilag azonnal és jelentősen lassult, a hyperthyreosis súlyosbodásával egyre kifejezettebben visszaesett, vagy lényegesen elmaradt a normálistól. Az MR gyors növekedését csak nagy késéssel (kb. 10 nap) követte a napi spontán táplálékfelvétel megduplázódása. A hőleadás sem tartott lépést az MR fokozódásával, ezért még az alacsonyabb semleges hőmérsékleten is egyre súlyosabb hipertermia volt jellemző.

13. kérdés: A nyugalmi MR emelkedése fokozott hőszabályozási reakciókészséget is jelent?

Vizsgálata:

Tiroxin-kezelt patkányokban vizsgáltuk a hőszabályozási reakciókat (akut hidegexpozíció, PGE-hatás), ami a termoreceptorok (melegreceptorok) aktivitásáról adhatott információt. Az eredményeket összevetettük a szintén hipermetabolikus CA patkányokéval.

Ellentétben a CA patkányokkal, a tiroxin-kezeltékben sem az akut hidegexpozícióra, sem a centrális PGE₁-injekcióra adott anyagcsere/hőmérsékleti válaszok nem fokozódtak, hanem inkább a NA állatok reakcióihoz hasonlóan mérsékeltek voltak.

14. kérdés: Lehet-e szerepe az NPY-nak a hyperthyreosisban kialakuló hiperfágiában?

Vizsgálata:

Az NPY lehetséges szerepét tiroxin-kezelt patkányok táplálékfelvételi reakciójában centrális NPY-adásával, ill. 24-órás éhezést követően NPY-antagonista alkalmazásával tanulmányoztuk.

Miként a spontán táplálékfelvétel is csak fokozatosan nőtt a hyperthyreosis kialakulásával, az éhezést követő hiperfágia fokozódása is csak későn (3-4 hét után) vált kifejezetté. A testsúly alakulása szerint erre az időpontra fokozatosan, de kifejezetten az éhezésnek megfelelő alultápláltsági állapot jött létre. A hosszas tiroxin-kezeléssel szemben, az éhezést követő újraetetésre kialakuló hiperfágia egy heti tiroxin-kezelés után nemhogy fokozott lenne, de szignifikánsan elmaradt az éhező kontroll állatokétól, csupán a kezelés 3. hete után volt látható a fokozódás: ez ekkor is az etetés első 30 percére korlátozódott (utána a táplálékfelvétel és a súlynövekmény inkább kisebb, mint kontrollokban). Ezzel szemben az i.c.v. NPY-ra adott hiperfágiás válasz alig volt nagyobb a kontrollokénál, még a kezelés 4. hetében is csak nem-szignifikáns mértékben fokozódott, míg a 200 µg/nap tiroxinnal kezelt (thyreotoxikus) állatok esetében az NPY-hatás nem fokozott, hanem szupprimált volt.

Úgy tűnik tehát, hogy a hyperthyreosis korai fázisában (első 10 nap) kifejezettebb lehet az endogén orexigén aktivitás gátlása (pl. zavart NPY aktivitás), ami feltehetően az egyidejű hipertermiával hozható kapcsolatba. A magas perifériás hőmérséklet anorexigen hatása ismert (Spector és mtsai., 1968). Meleg környezetben a táplálékfelvétel jelentős hipertermia nélkül is oly mértékben gátolt lehet, hogy az már a súlyfejlődés elmaradását is okozhatja (Harikai, 2003). Meleg környezetben, vagy már meglévő hipertermia esetén a járulékos posztprandiális hipertermia a táplálékfelvétel korai befejezését okozhatja, összességében elégtelenné téve a táplálékfelvételt.

A végül lassan kialakuló hiperfágiában már szerepelhet (más mediátorokkal együtt) az NPY-aktivitás: az újraetetéses hiperfágiát NPY-antagonista H3328 képes volt gátolni. Mivel

az exogen NPY hatása e fázisban is változatlan maradt, az eltéréseket az endogen NPY felszabadulás növekedésére lehet visszavezetni. Az NPY-aktiválódás e késői fázisban nem közvetlenül a hyperthyreosisal hozható kapcsolatba (hiszen a hyperthyreosis már a korai fázisban is fennállt), hanem inkább a relatív alultápláltság következménye lehet. A hipertermia feltehetően ebben a fázisban is gátolja a táplálékfelvételi reakciókat.

KÖVETKEZTETÉSEK

1., Akut hidegexpozíció vagy centrális PGE hatására az éhezés miatt nem használt energia-raktárak mozgósíthatók, tehát az *éhezési hipometabolizmus/hipotermia* nem egyszerűen az égethető szubsztrátok hiányára vezethető vissza, hanem egy regulációs változás eredménye – épp ezért tekinthető adaptív jellegűnek a folyamat. A hipometabolizmus és a fokozott éhségérzet együttesen egy *koordinált anabolikus jellegű komplex regulációs állapotot* jelentenek.

Posztprandiálisan a jóllakottság, a hipermetabolizmus és hipertermia együtt egy *katabolikus komplex állapotot* jelent és minden komponens *centrális regulációt* feltételez, hiszen nem pusztán azért éget több szubsztrátot a szervezet, „mivel éppen rendelkezésre áll a több szubsztrát”, hanem mert a fokozott anyagcsereért felelős területek ennek megfelelő efferens jelzést kapnak. Jóllehet az éhezéssel társuló testsúly-csökkenés miatt a tápláltság humorális szignáljai is változhatnak (pl. leptin, insulin csökkenés) és ez is szerepelhet a szabályozási változásokban, akut újratáplálással az aktív testsúly/tápláltsági állapot rendezése nélkül és gyorsan normalizálható az anyagcsere és a testhőmérséklet.

2., *Éhezésben* az anyagcsere csökkenését jelentős mértékben a *vaguson futó szuppressziót okozó jelekkel lehet magyarázni*, amelyek lokális capsaicin deszenzibilizálás esetén hiányosak lehetnek.

3., A posztprandiális anyagcsere- és hőmérséklet-növekedés mértéke hasonló, de dinamikája eltérő kalóriadús és kalóriamentes szuszpenzió intragasztrikus injekcióját követően. A hipertermiához a hőleadás kompenzatórikus növekedése társul, tehát nem a hőszabályozás a priméren érintett, döntő az anyagcsere növekedése. A posztprandiális hipertermia csak termoneutrális, vagy melegebb környezetben figyelhető meg, hűvös környezetben az így felszabaduló energia beleolvad a hideg környezeti hőmérséklet miatti anyagcsere-növekedésbe.

A kalóriamentes táppal kiváltott gasztrointesztinális feszülés a vagus mechanoszenzitív rostjain keresztül ad afferenciát, míg a nutriensek, humorális anyagok egy része is

hathat a vagus kemoszenzitív rostjain át, kalóriadús nutriensek a vagustól függetlenül is elősegítik a posztprandiális hipertermia kialakulását.

A kalóriamentes anyag okozta *feszüléssel* kapcsolatosan termelődő CCK az afferens vaguson lévő CCK-A receptorokon keresztül, ill. közvetlenül a központi idegrendszeri (CCK-B receptorokat involváló) struktúrákon fejtheti ki hőmérséklet-emelő hatását.

4., Termoregulációs szempontból nem koordinált az NPY centrális hatása (a kialakuló hőmérséklet-csökkenés nem nevezhető anapyrexiónak, inkább passzív hipotermiának): az NPY direkt hatása nem a hőszabályozás egészére, csupán az anyagcserére vonatkozik. Koordinált viszont az orexigen és anyagcsere-csökkentő hatás, ennek alapján az NPY egyértelműen anabolikus hatásúnak tartható: az energiabevitel fokozása mellett az energia megőrzésére irányul a hatás.

Az éhezési hipometabolizmus magyarázatában az NPY aktiválódása nem kizárólagos. Éhezésben és NPY-hatásban egyaránt, az orexigen és hőmérsékleti hatások bizonyos disszociációjára következtethetünk: az orexigen hatás fokozott, míg a hőmérsékleti változás korlátozott.

5., Capsaicin-deszenzibilizálás feltehetően olyan jóllakottsági (vagus) ingerek mérséklését is kiváltja, amely ingerek többek között a centrális NPY aktivitást/felszabadulást gátolták volna. Mivel a centrálisan adott NPY táplálkozási hatását a deszenzibilizálás nem befolyásolta, valószínűbb, hogy a vagus-ingerek a felszabadulás szintjén hatnak.

6., Exogen orexin-A centrális injekciójának a hatásai nagymértékben egyeztek az NPY hatásokkal. Sok az átfedés is a két peptid hatása között: nemcsak az orexin-A adással kiváltott táplálékfelvétel, hanem a hipotermia is kivédhető NPY-antagonistákkal. A végső energetikai effektushoz azonban az NPY tűnik fontosabbnak. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy az endogen orexinek inkább az ébrenlétet segítik elő, a táplálékkereső magatartás kialakításában szerepelnek és kevésbé a táplálék elfogyasztásában. Bár az orexin-B is képes befolyásolni a testhőmérsékletet, nem játszik fontos szerepet az energiaegyensúly szabályozásában.

7., Hidegadaptáció késői fázisában (≥ 3 hét hidegexpozíció után) adaptív módon (a homeotermia megtartásával), csökken a termoneutralitás, az itt mért nyugalmi anyagcsere jóval magasabb, a nyugalmi testhőmérséklet viszont alacsonyabb, mint adaptáció előtt. Hideghatásra a tartósan magas hőtermelés érdekében gyakorlatilag azonnal nő patkányokban a spontán napi táplálékfelvétel is, ami a testsúly átmeneti stagnálása után közel normális súlyfejlődési ütemet tesz lehetővé.

8., A hideghez való energetikai adaptációban a perifériás hidegreceptorok szerepe dominál – ezek tartós izgatása azonban a centrális reakciókészséget is befolyásolja (pl. PGE,

NPY vagy orexin-A i.c.v. adására is). Teljesen hidegadaptált állatokban tehát a hőszabályozás szenzoros, centrális regulációs és perifériás effektor mechanizmusai egyaránt változhatnak, együttesen fokozottan védve a homeothermiát.

A hidegadaptációs hiperfágia nem annyira az aktuális táplálkozási helyzettől (aktuális környezeti hőmérséklettől) függ, feltehetően nem írható közvetlenül és kizárólag a hidegreceptorok nagyobb aktivitásának rovására. Valószínűbbnek tűnik, hogy a fokozott anyagcsere és az emiatt kialakuló relatív tápláltsági-állapot változások, a negatív energetikai egyensúly következtében a tápláltságot jelző humorális jelek (leptin, insulin) kevésbé gátolják a centrális orexigen mechanizmusokat és az orexigen mediátorok fokozott hatása is hozzájárulhat a hiperfágia kifejlődéséhez.

9., CA patkányok hasonló mértékű éhezésre többet ettek, mint a nem-adaptáltak, esetükben az NPY antagonisták újraetétést gátló hatása elmaradt. A centrális NPY-érzékenység fokozódásának ezért additív jelentősége lehet a teljesen hidegadaptált állatok hiperfágiájában, kiegészítheti a hidegreceptorok aktivitásával elindított hiperfágiát.

10., Hidegadaptációban az anabolikus anyagok orexigen hatásai felerősödnek, a hipotermiát okozóak viszont nem (vagy alig) érvényesülnek, azaz valamilyen más (feltehetően hőszabályozási) hatás ellensúlyozza azokat, ennek megfelelően az NPY orexigen és hőmérsékleti hatásainak bizonyos disszociációja figyelhető meg, ami különféle homeosztatisz rendszerek kompetíciójára is utalhat.

11., Az orexin-A NPY-ra emlékeztető autonóm energetikai hatásai szintén kifejezettebbek CA állatokban, ami a hidegadaptációban megfigyelt központi szenzitivitás-fokozódás következménye lehet.

12., Tiroxinnal tartósan kezelt patkányok nyugalmi anyagcseréje és hőmérséklete néhány nap alatt jelentősen nő. Az anyagcsere növekedését csak késéssel követi és csak részlegesen kompenzálja a napi spontán táplálékfelvétel fokozódása, így az állatok súlyfejlődése azonnal és jelentősen elmarad a normálistól.

13., Akut hidegexpozícióval, vagy PGE-vel szembeni reakciókészség a tartósan tiroxin-kezelt patkányokban nem mutat fokozódást, ellentétben a hasonló nyugalmi anyagcserét mutató hideg-adaptált állatokkal. (Utóbbiak fokozott termoregulációs válaszkészsége, túlkompensáló „paradox” reakciója tehát döntően nem a nagyobb szöveti hőtermelő kapacitásuknak tudható be.)

14., A hyperthyreosis korai fázisában a spontán hiperfágia késedelmes kialakulása, valamint a határozott idejű éheztetés által indukált hiperfágia mérséklődése az orexigen anyagok csökkent termelésére vagy felszabadulására vezethető vissza, hiszen a hyperthyreosis

e periódusában az exogen NPY-hatás változatlan maradt. Ilyen helyzet kialakulásában a hipertermia miatti hőmérsékleti jelek is szerepelhetnek: a hipermetabolizmussal a hőleadás sem tart lépést, ezért az egyre súlyosabb hipertermia a meleg-szenzorok izgatásán keresztül anorexiát okozhat.

A késői szakban, amikor már komoly relatív súlyvesztés után növekszik a spontán táplálékfelvétel, már az újraetetéssel indukált hiperfágia is fokozott, az eltéréseket az endogen NPY-felszabadulás növekedésére lehet visszavezetni, ami a relatív alultápláltság következménye lehet. Hyperthyreosisban a hőmérsékleti és a táplálkozási/tápláltsági állapotból származó jelek – a hidegadaptációban látott szinergizmussal szemben – itt inkább antagonista szerepet játszanak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az energetikai állapot változásainak mechanizmusát vizsgáltuk különféle adaptációt igénylő folyamatokban. Az energetikai állapotot a táplálékfelvétel – energiaforgalom – testsúly, ill. a hőtermelés (energiaforgalom) – hőleadás – testhőmérséklet összefüggések alapján elemeztük. Különféle adaptív energetikai egyensúly-változások esetén ezek a komponensek eltérő eredettel, eltérő kombinációban, de komplex formában lehetnek érintettek és feltételeztük, hogy néhány perifériás idegi tényező azonos, vagy hasonló módon vesz részt különféle folyamatok szabályozásában, miként a centrális mediátorok szerepében is lehetnek hasonlóságok/átfedések.

Feltételeztük, hogy – mivel a táplálékfelvétellel kapcsolatos információ elsősorban az afferens abdominalis vagushoz kötött – ennek az idegnek kiemelt jelentősége lehet az adaptív energetikai folyamatokban. Hasonló univerzális jelentősége a termoreceptoroknak lehet ilyen energetikai szabályozásokban. A két neurális mechanizmus kölcsönösen befolyásolhatja a táplálékfelvételt, ill. a hőszabályozást: a vagus befolyásolhatja az energiaforgalmat és hőszabályozást is, a termoreceptorok pedig a hőszabályozást és a táplálékfelvételt. A centrális mediátorok közül egyes neuropeptidok szerepének vizsgálatát tűztük ki célul, mint olyan anyagokét, amelyek ezen adaptációs energetikai folyamatokban fontosak lehetnek.

Főbb megállapítások

- 1) Az energiaforgalom adaptív változásaiban az abdominalis vagus afferens rostjai mellett a perifériás termoreceptoroknak van kiemelkedő jelentősége, bár egyik út sem kizárólagos. Capsaicin-érzékeny vagus-rostok szerepelhetnek a táplálkozási állapothoz

való metabolikus adaptációban (éhezési hipometabolizmus, posztprandiális hipermetabolizmus, amelyek másodlagosan a hőszabályozást is érintik). Hidegadaptációban a perifériás (felszíni) hidegreceptorok aktivitása változtathatja meg priméren mind a táplálékfelvételt, mind a hőszabályozási folyamatok érzékenységét. A perifériás hidegreceptorok az anabolikus hatások közül csak az orexigen hatásokat stimulálják, az anyagcsere és testhőmérséklet csökkentő hatásokat pedig inkább gátolják. A perifériás melegreceptorok az orexigen hatások limitálásában, vagy manifest anorexia kialakításában (hyperthyreosis) lehetnek fontosak.

- 2) A CCK szerepet játszik a posztprandiális hipermetabolizmus, valamint a jóllakottság kialakításában. Az éhezési hipometabolizmusban és hipotermiában ezzel szemben inkább a centrális NPY szerep igazolható: az éhségérzet mellett hipometabolizmus alakul ki, ami hűvös környezetben hipotermiával járhat (a hatás azonban hőszabályozási szempontból nem koordinált, a hőleadás nem segíti a hipotermia kialakulását). Az NPY a hidegadaptáció és a hyperthyreosis késői fázisaiban is szerepet kaphat.
- 3) Homeosztatisz rendszerek kompetíciója/interakciója figyelhető meg egyes regulációs formákban. Éhezésben, hidegben, orexigen hatás szükséges és ez meg is valósul, azonban az anabolikus jellegű szabályozásban ezzel együttjáró hipometabolizmus és hipotermia nem kívánatos, a hőszabályozás mechanizmusai meg is akadályozzák a hipotermia kialakulását. A posztprandiális hipertermia csak termoneutrális, vagy melegebb környezetben figyelhető meg, hűvös környezetben az így felszabaduló energia beleolvad a hideg miatti extra hőtermelésbe. Hyperthyreosisban a magas anyagcsere és testhőmérséklet mindaddig effektíven akadályozzák a hiperfágia kialakulását, míg éhezési állapotnak megfelelő jelentős mértékű testsúly-deficit ki nem alakul.

IRODALOMJEGYZÉK

- Beck B, Stricker-Krongrad A, Nicolas JP, Burlet C: *Int. J. Obes. Relat Metab Disord* 16: 295-302 (1992)
- Bouali SM, Fournier A, St-Pierre S, Joliceur FB: *Pharmacol Biochem Behav* 50: 473-475 (1995a)
- Bouali S.M., Fournier A., St-Pierre S., Jolicoeur F.B.: *Brain Res. Bull* 36: 131-135 (1995b)
- Harikai N, Tomogane K, Miyamoto M, Shimada K, Onodera S, Tashiro S: *Biol Pharm Bull* 26: 701-708 (2003)
- Haynes AC, Jackson B, Chapman H, Tadayyon M, Johns A, Porter RA: *Regul Pept* 96: 45-51 (2000)
- Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. *Neuroendocrinology* 78: 321-330 (2003)
- IUPS Thermal Physiology Commission: *J Therm Biol* 28: 75-106 (2003)
- Jászberényi M, Bujdosó E, Kiss E, Pataki I, Telegdy G: *Regul Pept* 104: 55-59 (2002)
- Leibowitz SF, Wortley KE: *Peptides* 25: 473-504 (2004)
- Lubkin M, Stricker-Krongrad A: *Biochem Biophys Res Commun* 253: 241-245 (1998)
- McCarthy HD, Kilpatrick AP, Trayhurn P, Williams G: *Neuroscience* 54: 127-132 (1993)
- Sahu A, Kalra PS, Kalra SP: *Peptides* 9: 83-86 (1988)
- Sakaguchi T, Yamazaki M: *Exp Neurol* 101: 464-469 (1988)
- Sakurai T: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 353-360 (2003)
- Smith GP (ed): *Satiation: from gut to brain*. Oxford University Press, New York, 1998
- South EH, Ritter RC: *Peptides* 9: 601-612 (1988)
- Spector NH, Brobeck JR, Hamilton CL: *Science* 161: 286-288 (1968)
- Szelényi Z: *Peptides* 22: 1245-1250 (2001)
- Székely M, Romanovsky AA: *FASEB J* 11: A528 (1997)
- Székely M, Mercer JB: *J Therm Biol* 24: 369-371 (1999)
- Yamamoto Y, Ueta Y, Serino R, Nomura M, Shibuya I, Yamashita H: *Brain Res Bull* 51: 515-521 (2000)
- Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K: *Brain Res* 849:249-252 (1999)
- Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, Miwa Y, Goto K, Sakurai T: *Brain Res* 859: 404-409 (2000)
- Yoda T, Crawshaw LL, Yoshida K, Su L, Hosono T, Shido O, Sakurada S, Fukuda Y, Kanosue K: *Am J Physiol* 278: R134-R139 (2000)
- Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH: *Physiol Behav* 74: 683-701 (2001)
- Zafra MA, Molina F, Puerto A: *Auton Neurosci* 107: 37-41 (2003)

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

Balaskó M., Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: The effects of centrally administered neuropeptide Y on thermoregulation. *Neurobiology*, 9 (1): 31-32 (2001)

Uzsoki B., Fekete Á., Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Enhanced responsiveness to central prostaglandin E or neuropeptide Y in cold-adapted rats. *J. Therm. Biol.*, 26: 499-504 (2001) IF: 0.765

Göbel Gy., Ember Á., Pétervári E., Kis A., Székely M.: Postprandial hyperthermia: a role for gastrointestinal but not for caloric signals. *J. Therm. Biol.*, 26: 519-523 (2001) IF: 0.765

Székely M., Pétervári E., Balaskó M., Hernádi I., Uzsoki B.: Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. *Regul. Pept.*, 104: 47-53 (2002) IF: 3.205

Pétervári E., Balaskó M., Szelényi Z., Hummel Z., Székely M.: Fasting hypometabolism and thermoregulation in cold-adapted rats. *J. Therm. Biol.*, 27: 359-364 (2002) IF: 0.707

Pétervári E., Koncsecskó-Gáspár M., Balaskó M., Székely M.: Increased thermoregulatory responsiveness in cold-adapted but not in hyperthyroid hypermetabolic rats. *Acta Physiol. Hung.*, 90: 1-8 (2003)

Székely M., Pétervári E., Szelényi Z.: Orexigenic vs. anorexigenic peptides and feeding status in the modulation of fever and hypothermia. *Front. Biosci.* 9: 2746-2763 (2004) IF: 3.226

Pétervári E., Ember Á., Göbel Gy., Pákai E., Székely M.: Signaling postprandial hyperthermia: a role for cholecystokinin. *J. Therm. Biol.* 29: 797-803 (2004) IF: 0.931

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* 39: 103-115 (2005) IF: 2.494

Pétervári E., Balaskó M., Jech-Mihálffy A., Székely M.: Hyperphagia of hyperthyroidism: Is neuropeptide Y involved? *Reg. Peptides* 131: 103-110 (2005) IF: 2.531

Pétervári E., Garami A., Pákai E., Székely M.: Effects of perineural capsaicin treatment of the abdominal vagus on endotoxin fever and on a non-febrile thermoregulatory phenomenon. *J. Endotoxin Res.* 11 (5): 260-266 (2005) IF: 2.042

Balaskó M., Pétervári E., Székely M.: Cold-adaptation: Neuropeptide Y vs. thermal signals in the development of hyperphagia. *J. Therm. Biol.* 31: 115-123 (2006) IF: 0.931

Pétervári E., Balaskó M., Uzsoki B., Székely M.: Effects of neuropeptide Y antagonists on food intake in rats: differences with cold-adaptation. *Peptides* 27(1): 150-156 (2006) IF: 2.511

Idézhető előadáskivonatok:

Balaskó M., Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: The effects of centrally administered neuropeptide Y on thermoregulation. *Neurobiology*, 7 (3): 277-278 (1999)

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Postprandial hyperthermia in artificially fed rats. *Neurobiology*, 8 (3-4): 311-312 (2000)

Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Cold-adaptation vs. hyperthyroidism: metabolic and thermoregulatory responsiveness. *Neurobiology*, 8 (3-4): 384 (2000)

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Fasting hypometabolism and postprandial hypermetabolism: neural signals from the gastrointestinal tract. *J. Physiol.*, 526: 172-173P (2000) IF: 4.455

Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Thermoregulatory responsiveness is increased in cold-adaptation, but not in hyperthyroidism. *J. Physiol.*, 526: 172P (2000) IF: 4.455

Székely M., Balaskó M., Pétervári E.: Capsaicin, capsaizepine, and food intake induced by fasting or NPY. *Appetite*, 35: 312P (2000) IF: 1.217

Uzsoki B., Fekete Á., Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Enhanced responsiveness to central prostaglandin E or neuropeptide Y in cold-adapted rats. *Proc. Austral. Physiol. Pharm. Soc.*, 32: 164P (2001)

Göbel Gy., Ember Á., Pétervári E., Kis A., Székely M.: Postprandial hyperthermia: a role for gastrointestinal but not for caloric signals. *Proc. Austral. Physiol. Pharm. Soc.*, 32: 40P (2001)

Székely M., Balaskó M., Pétervári E.: Effects of capsaicin or capsaizepine on food intake induced by fasting or neuropeptide Y. *Neurobiology* 9: 265-266 (2001)

Székely M., Pétervári E., Romanovsky A. A.: Neural signals in postprandial hyperthermia. *FASEB J.*, 16: A871-A872 (2002) IF: 7.252

Pétervári E., Ember Á., Göbel Gy., Pákai E., Székely M.: Neural and non-neural signals in postprandial hyperthermia. *Acta Physiol.Hung.* 91: 350-351A (2004)

Garami A., Pétervári E., Pákai E., Székely M.: The effects of perivagal or intraperitoneal capsaicin desensitization on postprandial hyperthermia and on endotoxin fever. *Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle.* 58 (S1):33 (2005)

Göbel Gy., Pétervári E., Bóka A., Székely M.: Environmental temperature influences the development of postprandial hyperthermia. *Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle.* 58 (S1):35 (2005)

Balaskó M., Pétervári E., Uzsoki B., Székely M.: Effects of neuropeptide Y antagonists on food intake in rats: differences with cold-adaptation. *Acta Physiol. Hung.* 92: 239-241 (2005)

Könyvfejezetek:

Székely M., Romanovsky A.A., Pétervári E., Balaskó M.: Capsaicin-sensitive abdominal afferents in fever and in non-febrile processes of energy balance. in Recent advances in thermal biology. Ed: V.N. Gourine, Minsk, pp. 100-104. (1999).

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Thermoregulatory alterations during fasting and re-feeding: role for abdominal signals. In: Basic and Applied Thermophysiology Ed.: V. N. Gourine, Polibig Publ., Minsk, pp. 31-36. (2000)

Egyéb publikációk

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

Székely M., Pétervári E., J. F. Andrews: Thermal and nutritional status and the development of postnatal rise in minimum metabolic rate of the rabbit. J. Therm. Biol., 26: 461-466 (2001)
IF: 0.765

Székely M., Szelényi Z., Pétervári E., Balaskó M. :Thermoregulatory “overshoot” reactions in cold-adapted rats. J. Therm. Biol., 26: 491-497 (2001)
IF: 0.765

Dogan M. D., Kulchitsky V. A., Patel S., Pétervári E., Székely M., Romanovsky A. A.: Bilateral splanchnicotomy does not affect lipopolysaccharide-induced fever in rats. Brain Research, 993. 227-229 (2003)
IF: 2.474

Szelényi Z., Székely M., Hummel Z., Balaskó M., Romanovsky A. A., Pétervári E.: Cholecystokinin: possible mediator of fever and hypothermia. Frontiers in Bioscience 9, 301-308, (2004)
IF: 3.226

Szelényi Z., Hummel Z., Székely M., Pétervári E.: CCK-8 and PGE₁: central effects on circadian body temperature and activity rhythms in rats. Physiol. Behav. 81:615-621 (2004)
IF: 2.044

Székely M., Hazafi K., Pétervári E.: Időskori anorexia – testsúly, testösszetétel. Magyar Belorv. Arch. 57: 58-66 (2004)

Székely M., Hazafi K., Balaskó M., Pétervári E.: Hőterhelések időskorban. Magyar Belorv. Arch. (in press, 2006)

Idézhető előadáskivonatok:

Székely M., Pétervári E., J. F. Andrews: Thermal and nutritional status and the development of postnatal rise in minimum metabolic rate of the rabbit. Proc. Austral. Physiol. Pharm. Soc., 32: 156P (2001)

Székely M., Szelényi Z., Pétervári E., Balaskó M. : Thermoregulatory “overshoot” reactions in cold-adapted rats. Proc. Austral. Physiol. Pharm. Soc., 32: 155P (2001)

Pétervári E., Székely M.: Direct (perineural) capsaicin treatment of the abdominal vagus modifies experimental fever. Neurobiology 9: 244-245 (2001)

Pétervári E., Balaskó M., Szelényi Z., Székely M.: The role of cholecystokinin in the pathogenesis of fever. *Acta Physiol. Hung.*, 89 (1-3): 313 (2002)

Szelényi Z., Pétervári E., Hummel Z.: Fever and decreased general activity induced by intracerebroventricular infusions of PGE1 or CCK8. *Acta Physiol. Hung.*, 89 (1-3): 310 (2002)

Pétervári E., Garami A., Székely M.: Central thermoregulatory effects of leptin. *Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle.* 56/2 (5): 69-70 (2003)

Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: Peripheral vs. central thermosensitivity in cold-adapted and non-adapted rats. *Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle.* 58 (S1):75 (2005)

Ember Á., Pétervári E., Jech A., Székely M.: The effects of neuropeptides on food intake in rats after subdiaphragmatic vagotomy. *Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle.* 58 (S1): 26-27 (2005)

Pétervári E., Garami A., Juhász Á., Székely M.: Effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone on the regulation of body temperature. *Acta Physiol. Hung.* 92: 294-296 (2005)

Garami A., Pétervári E., Székely M.: The influence of alpha-melanocyte-stimulating hormone on food intake in rats. *Acta Physiol. Hung.* 92: 256-257 (2005)

KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK, POSZTEREK JEGYZÉKE

Balaskó M., Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: The effects of centrally administered neuropeptide Y on thermoregulation. Magyar Idegtudományi Társaság VI. Konferenciája, Pécs-Harkány, 1999. január 28-30.

Székely M., Romanovsky A. A., Pétervári E., Balaskó M.: Capsaicin-sensitive abdominal afferents in fever and in non-febrile processes of energy balance. Symposium on "The role of neuropeptides and cytokines in vital functions", Minsk, 1999. jún. 8-9.

Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Capsaicin-érzékeny abdominalis jelek a táplálékfelvétel és az anyagcsere szabályozásában. (Capsaicin-sensitive abdominal signals in the regulation of food intake and fasting metabolism.) Magyar Élettani Társaság, Budapest, 1999. júl. 5-8.

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Postprandialis hyperthermia mesterségesen táplált patkányokban. Magyar Idegtudományi Társaság VII. Konferenciája, Budapest, 2000. január 20-22.

Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Hidegadaptáció vs. hyperthyreosis: metabolikus és termoregulációs válaszkészség. Magyar Idegtudományi Társaság VII. Konferenciája, Budapest, 2000. január 20-22.

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Fasting hypometabolism and postprandial hypermetabolism: neural signals from the gastrointestinal tract. Joint meeting of the Hungarian Physiological Society and The Physiological Society, Budapest, 2000. máj. 27-29.

Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Thermoregulatory responsiveness is increased in cold-adaptation, but not in hyperthyroidism. Joint meeting of the Hungarian Physiological Society and The Physiological Society, Budapest, 2000. máj. 27-29.

Székely M., Balaskó M., Pétervári E.: Capsaicin, capsaizepine, and food intake induced by fasting or NPY. SSIB 2000 conference, Dublin, 2000. júl. 25-29.

Ember Á., Göbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Thermoregulatory alterations during fasting and re-feeding: a role for abdominal signals. "Basic and Applied Thermophysiology" Symposium, Minsk, 2000. szept. 19-21.

Pétervári E., Székely M.: Az abdominalis vagus direkt capsaicin-kezelésének hatása a kísérletes lázreakcióra. Magyar Idegtudományi Társaság VIII. Konferenciája, Szeged, 2001. január 24-27.

Székely M., Balaskó M., Pétervári E.: Capsaicin/capsaizepine hatása az éhezés vagy NPY által indukált táplálékfelvételre. Magyar Idegtudományi Társaság VIII. Konferenciája, Szeged, 2001. január 24-27.

Pétervári E.: A táplálékfelvétel szabályozásának változásai hyperthyreosisban. Korányi Frigyes Szakkollégium VI. Tudományos Fóruma, Budapest, 2001. ápr. 20.

Pétervári E., Koncsecskó-Gáspár M., Szelényi Z., Székely M.: Postalimentaris hyperthermia: abdominalis idegi tényezők vizsgálata helyi capsacin kezelés és devazepid segítségével. Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgyűlése, Szeged, 2001. jún. 6-8.

Molnár H., Bóka-Kiss A., Pétervári E., Székely M.: Thyroxin-kezelt patkányok táplálékfelvételének és testhőmérsékletének szabályozási változásai. Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgyűlése, Szeged, 2001. jún. 6-8.

Hummel Z., Pétervári E., Székely M., Szelényi Z.: Intracerebroventrikuláris (ICV) cholecystokinin (CCK) infúzió hatása a cirkadián testhőmérsékleti ritmusra patkányban. Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgyűlése, Szeged, 2001. jún. 6-8.

Székely M., Jech-Mihálffy A., Pétervári E.: Hőszabályozási és táplálékfelvételi reakciók érzékenysége fiziológiás, ill. kémiai hatásokra fiatal és idős patkányokban. Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgyűlése, Szeged, 2001. jún. 6-8.

Székely M., Pétervári E., J. F. Andrews: Thermal and nutritional status and the development of postnatal rise in minimum metabolic rate of the rabbit. International Thermal Physiology Symposium, Wollongong (Ausztrália), 2001. szept. 2-6.

Székely M., Szelényi Z., Pétervári E., Balaskó M.: Thermoregulatory "overshoot" reactions in cold-adapted rats. International Thermal Physiology Symposium, Wollongong (Ausztrália), 2001. szept. 2-6.

Uzsoki B., Fekete Á., Pétervári E., Balaskó M., Székely M.: Enhanced responsiveness to central prostaglandin E or neuropeptide Y in cold-adapted rats. International Thermal Physiology Symposium, Wollongong (Ausztrália), 2001. szept. 2-6.

Göbel Gy., Ember Á., Pétervári E., Kis A., Székely M.: Postprandial hyperthermia: a role for gastrointestinal but not for caloric signals. International Thermal Physiology Symposium, Wollongong (Ausztrália), 2001. szept. 2-6.

Hummel Z., Pétervári E., Székely M., Szelényi Z.: Circadian body temperature rhythm (CBTR) of rats as influenced by intracerebroventricular (ICV) infusions of cholecystokinin octapeptide (CCK8). XXXIV. International Congress of Physiological Sciences, Christchurch (Új-Zéland), 2001. aug. 26-31.

Pétervári E., Székely M., Szelényi Z.: Differential role of cholecystokinin in various phases of lipopolysaccharide-induced fever in the rat. XXXIV. International Congress of Physiological Sciences, Christchurch (Új-Zéland), 2001. aug. 26-31.

Székely M., Jech-Mihálffy A., Pétervári E.: Szabályozási rendszerek reakciókészsége fiatal és idős patkányokban. Magyar Geriátriai Társaság Kongresszusa, „Öregedés: a harmadik évezred kihívása”, Budapest, 2001. okt. 5-6.

Pétervári E., Székely M., Szelényi Z.: Cholecystokinin in signaling postprandial hyperthermia. IBRO International Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen, 2002. jan. 24-26.

Székely M., Pétervári E.: Neuropeptide signals implied in regulatory patterns of energy homeostasis. IBRO International Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen, 2002. jan. 24-26.

Szelényi Z., Hummel Z., Pétervári E., Székely M.: Cholecystokinin and prostaglandin signals in the brain circadian body temperature and activity modifications compatible with their fever-mediator role in the rat. IBRO International Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen, 2002. jan. 24-26.

Székely M., Pétervári E., Romanovsky A. A.: Neural signals in postprandial hyperthermia. Exptl. Biol. Meeting, New Orleans, 2002. ápr. 20-24.

Pétervári E., Balaskó M., Szelényi Z., Székely M.: The role of cholecystokinin in the pathogenesis of fever. 4th International Congress of Pathophysiology, Budapest, 2002. jún. 29- júl. 5.

Szelényi Z., Pétervári E., Hummel Z.: Fever and decreased general activity induced by intracerebroventricular infusions of PGE1 or CCK8. 4th International Congress of Pathophysiology, Budapest, 2002. jún. 29- júl. 5.

Pétervári E., Garami A., Székely M.: Central thermoregulatory effects of leptin. Magyar Idegtudományi Társaság IX. Konferenciája, Balatonfüred, 2003. január 23-25.

Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: Centrálisan adott neuropeptid Y (NPY) akut és szubakut energetikai hatásai patkányban. Magyar Élettani Társaság LXVII. Vándorgyűlése, Pécs, 2003. jún. 2-4.

Garami A., Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: Agykamrába adott leptin koordinált energetikai hatásai patkányban. Magyar Élettani Társaság LXVII. Vándorgyűlése, Pécs, 2003. jún. 2-4.

Székely M., Pétervári E.: Centrális leptin-, ill. neuropeptid Y-érzékenység: az életkor és a testsúly befolyásoló szerepe. Magyar Élettani Társaság LXVII. Vándorgyűlése, Pécs, 2003. jún. 2-4.

Pétervári E., Göbel Gy., Pákai E., Székely M.: Idegi és nem-idegi szignálok a postprandialis hyperthermia kialakulásában. Magyar Élettani Társaság LXVIII. Vándorgyűlése, Debrecen, 2004. jún. 7-9.

Székely M., Pétervári E., Szelényi Z.: „Vita parva”, éhezésben. Magyar Élettani Társaság LXVIII. Vándorgyűlése, Debrecen, 2004. jún. 7-9.

Székely M., Szelényi Z., Pétervári E.: Acute and subacute effects of central neuropeptide Y (NPY) on energy balance in rats. Symposium on the Physiology and Pharmacology of Thermoregulation, Rhodes, 2004.

Pétervári E., Ember Á., Göbel Gy., Székely M.: Signaling postprandial hyperthermia: a role for cholecystokinin. Symposium on the Physiology and Pharmacology of Thermoregulation, Rhodes, 2004.

Pétervári E., Szelényi Z., Székely M.: Peripheral vs. central thermosensitivity in cold-adapted and non-adapted rats. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Kongresszusa, Pécs, 2005. január 25-29.

Garami A., Pétervári E., Pákai E., Székely M.: The effects of perivagal or intraperitoneal capsaicin desensitization on postprandial hyperthermia and on endotoxin fever. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Kongresszusa, Pécs, 2005. január 25-29.

Göbel Gy., Pétervári E., Bóka A., Székely M.: Environmental temperature influences the development of postprandial hyperthermia. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Kongresszusa, Pécs, 2005. január 25-29.

Ember Á., Pétervári E., Jech A., Székely M.: The effects of neuropeptides on food intake in rats after subdiaphragmatic vagotomy. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Kongresszusa, Pécs, 2005. január 25-29.

Pétervári E., Garami A., Juhász Á., Székely M.: Az alpha-melanocyta-stimuláló hormon hőszabályozási hatásai. Magyar Élettani Társaság LXIX. Vándorgyűlése, Budapest, 2005. jún. 2-4.

Balaskó M., Pétervári E., Uzsoki B., Székely M.: Centrális neuropeptid Y (NPY) hatás és hidegadaptáció patkányban. Magyar Élettani Társaság LXIX. Vándorgyűlése, Budapest, 2005. jún. 2-4.

Garami A., Pétervári E., Székely M.: Az alpha-melanocyta-stimuláló hormon hatásai a táplálékfelvételen. Magyar Élettani Társaság LXIX. Vándorgyűlése, Budapest, 2005. jún. 2-4.

Pétervári E., Székely M.: Hőterhelések időskorban. Magyar Gerontológiai Társaság XXVIII. Kongresszusa, Debrecen, 2005. okt. 28-29.

Garami A., Hartman M., Pétervári E., Székely M.: Effects of alpha-MSH on food intake and temperature regulation in the rat. IBRO International Workshop, Budapest, 2006. Jan. 26-28.

Székely M., Pétervári E., Garami A.: Influence of alpha-melanocyte stimulating hormone on complex energy balance. 2nd International Meeting on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation, Phoenix Arizona, USA, 2006. márc. 3-6.

Pétervári E., Balaskó M., Koncsecskó-Gáspár M., Székely M.: Cold-adaptation: neuropeptide Y versus thermal signals in the development of hyperphagia. 2nd International Meeting on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation, Phoenix Arizona, USA, 2006. márc. 3-6.

Garami A., Székely M., Pétervári E.: Intraperitonealis és perivagalis capsaicin kezelés hatása endotoxin által indukált reakciókra. Magyar Farmakológiai Társaság Experimentális Szekciójának II. vándorgyűlése, Pécs, 2006. június 3.

Pétervári E., Garami A., Hartman M., Jech-Mihálffy A., Székely M.: A környezeti hőmérséklet hatása a postprandialis hyperthermiára. Magyar Élettani Társaság LXX. Vándorgyűlése, Szeged, 2006. jún. 7-9.

Balaskó M., Pétervári E., Garami A., Soós Sz., Székely M.: Orexinek a komplex energetikai szabályozásban. Magyar Élettani Társaság LXX. Vándorgyűlése, Szeged, 2006. jún. 7-9.

Garami A., Pákai E., Székely M., Pétervári E.: Capsaicin kezelés hatása az endotoxin által indukált anorexiára patkányban. Magyar Élettani Társaság LXX. Vándorgyűlése, Szeged, 2006. jún. 7-9.