

Az íz-érzékelés és a metabolizmus központi idegrendszeri szabályozásának vizsgálata emberben ill. állatkísérletes modellen

Ph.D. tézis

Dr. Szalay Csaba

Témavezető: Prof. Dr. Karádi Zoltán

Programvezető: Prof. Dr. Lénárd László

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Lénárd László

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Élettani Intézet

Pécs, 2013.

I. Bevezetés

A sejtek működéséhez szükséges energiát a külvilágból felvett tápanyagok (szénhidrát, zsír, fehérje) nagyenergiájú kötéseit hordozzák. A táplálkozás (energiafelvétel) periodikus, viszont a sejtek működéséhez folyamatos energiaellátásra van szükség. Ez csak úgy lehetséges, hogy a felvett tápanyagok egy része metabolizálódik és energiát szolgáltat, valamint a szervezet építőelemeiként funkcionál, míg a többi (a májban és a zsírszövetben glikogén és zsír formájában) raktározódik. A táplálékfelvétel nem a szövetek pillanatnyi igényeinek kielégítésére, hanem sokkal inkább a raktárak állandó szinten tartására szolgál. A táplálékfelvétel iránti igény már akkor jelentkezik, amikor a raktárak csökkentek ugyan, de még fedezni tudják az energiaszükségletet. Ez az igény egy komplex pszichofiziológiai állapot formájában jelentkezik, melyet éhségérzetnek hívunk. Az éhségérzet abszolút vagy relatív energiadeficit következtében kialakuló centrális motivációs állapotot jelent, melynek során olyan viselkedésformák kerülnek előtérbe, melyek ezen hiányállapot megszüntetésére irányulnak. A táplálékfelvétel első mozzanata a táplálék felkutatása, megkeresése, mely nagymértékben függ az egyén aktuális aktivitásától és motivációs állapotától. Emberben különös a jelentősége a megszokott étkezési időpontoknak, az étel látványának, ízének és természetesen a szagoknak is. Az állatvilágban a fentiekén kívül a fényviszonyoknak is alapvető a szerepe, hiszen például a patkány csak a sötétség beálltával kezd táplálékot keresni. A táplálékfelvétel következő mozzanata a felkutatott, megszerzett táplálék percepciók hatásaitól (pl. különösképpen íz-élményektől) is kísért elfogyasztása. E folyamatot egyrészt a meglévő táplálék elfogyása, s még sokkal inkább ezelőtt bizonyos percepciók mechanizmusok, illetve egy komplex "belső" folyamatsor eredményeként létrejövő állapot, a jóllakottság szakítja meg. Ez már jóval előbb jelentkezik minthogy a tápanyagraktárak feltöltődtek volna, gyakorlatilag már a preabszortív fázisban, melyben különösen az ízeknek, illetve bizonyos "belső" tényezőknek, pl. a bélfalfeszülésnek, egyes neurokémiai anyagoknak, és természetesen a központi idegrendszernek van kitüntetett szerepe. Az íz-érzésnek azért is alapvető a jelentősége a táplálék értékelésében, mivel ez az első olyan kapu a szervezetben, ahol az életműködésekre gyakorolt hatást is értékelő kémiai analízis történik (mely egyben nélkülözhetetlen információt szolgáltat a táplálék pozitív vagy negatív megítéléséhez is). Mindenki által ismert, hogy akinek valamely meghatározott ízű étel vagy ital elfogyasztása ún. gasztrointesztinális (GI) diszkomfort érzést okoz (illetve, ha a táplálék- vagy folyadékfelvétellel párhuzamosan e diszkomfort kialakul), attól fogva kerülni fogja azt. Ez a kondicionált íz-averzió (KÍA) jelensége, mely az állatvilágban a túlélésben igen alapvető, eredendően az ehető táplálék és a mérgező anyag adaptív magatartási mintázatban manifesztálódó elkülönítésére szolgál.

Számos olyan kóros állapot ismert, melyben az energiaforgalom valamely részének működése zavart szenved a biokémiai reakciók vagy a szabályozó mechanizmusok oldaláról. A perifériás szabályozó mechanizmusok diszfunkciói közé soroljuk korunk népbetegségét, a diabetes mellitust, annak is elsősorban a későbbi életkorban kialakuló nem inzulin dependens (NIDDM) vagy 2-es típusú formáját, illetve a kóros elhízást is, mely a nagy táplálékfelvétel miatt lehet az előbb említett NIDDM okozója is. Ezen regulációs folyamatok sérülése ugyanakkor vezethet igen súlyos lesoványodáshoz is, mely nem ritkán az életet is veszélyeztetheti.

A táplálékfelvétel szabályozásának kutatásában a XX. század közepére teret nyert az a nézet, hogy abban antagonisztikus működésű központok vesznek részt. A lateralis hypothalamus areában (LHA) lokalizált és éhség-központnak nevezett terület ingerlésének hatására az állat komplex táplálékkereső és konzumatív válaszokat produkál, tehát felismeri, megközelíti és elfogyasztja a táplálékot. A konzumatív válasz kényszerítő jellegű: mindaddig tart, amíg az ingerlés folyik, és független a gyomor-béltraktus teltségi állapotától. Ugyanezen régió sértése tartós afágiát, adipsziát, rohamos testtömegvesztést okoz. A hypothalamus ventromedialis magjának (VMH) ingerlése következtében az evés gátlódik (az állat még a szájában tartott falatot is kiejti). A VMH roncsolása viszont (a LHA sejtjei működésének túlsúlya miatt) falánk étvágnövekedést, elhízáshoz vezető gyors testtömeggyarapodást idéz elő.¹⁻³

Az utóbbi évtized kutatásai során több olyan extrahipotalamikus agyterületet is találtak, melyek lézióival a LH szindrómáéhoz hasonló tüneteket tudtak kiváltani. Ezek közül, alapvető fontosságuk okán kiemelendő az amygdala,⁴ valamint a globus pallidus.⁵ Megjegyzendő, hogy úgyszintén hasonló zavarok idézhetők elő más agyi régiók, így pl. a közepagi tegmentum,⁶ a substantia nigra,⁷ a nucl. accumbens,⁸ vagy a temporális lebeny⁹ roncsolásával is.

A táplálkozás szabályozásának vizsgálata kapcsán felmerült az a kérdés, hogy a szervezet melyik anyaga (plazma metabolit, humorális faktor, stb.) funkcionál szignálként arra, hogy hiánya éhségérzetet keltsen és így táplálékfelvételt indukáljon, illetve ezen anyag túltengésekor jóllakottság alakuljon ki és leálljon a további tápanyagfelvétel. Kézenfekvő volt, hogy a három legfontosabb tápanyagot (cukor, zsír, aminosav) tegyék ezért felelőssé. Így született meg a táplálkozás szabályozásának ún. glukosztatikus¹⁰, liposztatikus¹¹ és aminosztatikus¹² modellje. Központi idegrendszeri egyséjtelvezetések során derült ki az, hogy a neuronok a glukózra adott válaszkészségük alapján három nagy csoportra oszthatók: glukóz-szenzitív neuronok (GS), ezen idegsejtek intravenásan vagy mikroelektroforetikusan adott glukózra tüzelési frekvenciájuk csökkentésével válaszolnak; glukóz-receptor idegsejtek (GR), ezen sejtek ugyanezen eljárások során glukózra az aktivitásukat növelik; glukóz-inszenzitív neuronok (GIS), ezen idegelemek a

glukóz-koncentráció semminemű változására nem reagálnak (a glukózt csak metabolizmusukhoz használják fel).

A VMH-ban az idegsejtek egyharmada GR neuron, míg a LHA-ban a sejtek hasonló hányada GS típusú.^{2, 13}

A GS és GR sejtek azonban messze nemcsak a glukózra, hanem a belső és külső környezet számos kémiai ingerére (szabad zsírsavak, inzulin, glukagon, neuropeptidok, stb. ill. ízek, szagok), valamint egyéb (vizuális, akusztikus) szenzoros szignálra egyaránt reagálnak (ld. összefoglalóan Oomura, 1980). Minthogy több agyi struktúrában megtalálhatók a GS ill. a GR sejtek, a továbbiakban összefoglalóan a glukóz-monitorozó (GM) neuron kifejezést használjuk. E neuronok jelenlétét a HT-on kívül az AMY-ban részben munkacsoportunk korábbi vizsgálatai igazolták, s ugyancsak kutatócsoportunk írta le létezésüket a GP-ban, s újabban az orbitofrontális kéregben, a mediodorsalis prefrontalis kéregben és a nucleus accumbensben is.¹⁴⁻²⁴ A fentiek alapján elmondható, hogy a komplex, hierarchikusan rendezett hálózatot képező GM idegsejteken a belső és külső környezetből érkező információk széles skálája konvergál, megteremtve ezzel egy bonyolult és sokrétű szereppel bíró regulációs mechanizmus neuronális alapját.

Az íz-érzékelés a táplálkozás folyamatában az egyik legfontosabb és legbonyolultabb szenzoros-percepció tényező. Az ízlelés által vagyunk képesek az adott táplálékok minőségi kontrolljára, így tudjuk elkülöníteni az ehetőt az ehetőtlentől, a veszélytelen, éppen hogy nutritív táplálékot a veszélyes, mérgező objektumtól. A szaglással ellentétben, ahol több ezer különböző illat különíthető el, az íz-érzékelésben mindössze öt alapvető ingermodalitást különböztetünk meg. A sós, az édes, a savanyú, a keserű, és a Kikunae Ikeda japán kutató által a XX. század elején felfedezett ún. "umami" ízt. Az íz-ingereknek nemcsak hedonikus (kellemes illetve kellemetlen) komponensük van, hanem az étel illetve az ital minőségének jelzései is. Az édes és az umami íz azt jelzi, hogy a táplálék energia szempontjából értékes. A keserű íz mérgezőanyag jelenlétére utalhat. A savanyú íz a szerves savak szignálja, illetve jelezheti azt, hogy egy adott táplálék fogyasztásra alkalmatlan, romlott. A sós íz a szervezet elektrolit és folyadékháztartásának szabályozásához ad értékes információkat.

II. Kérdésfelvetés

Munkacsoportunk hagyományos kutatási irányvonalának megfelelően, a mindössze néhány éve rendelkezésre álló korszerű képalkotó eljárásokat is felhasználva sokrétű, emberen ill. rhesus majmokon többszörös klinikai kollaborációban végzendő kísérletek tervét dolgoztuk ki.

Az értekezésben bemutatandó vizsgálatainkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. van-e bármiféle íz-percepció változás evészavarban szenvedő betegekben?
2. funkcionális képző eljárással táplálkozási és anyagcsere megbetegedésekben (anorexia nervosában, kóros elhízásban) szenvedőkben az egészségesekhez képest kimutatható-e különbség az íz-ingerek kiváltotta agyi aktivációban?
3. kimutatható-e többszörös intravénás cukorterhelést követően aktivitásváltozás a központi idegrendszerben (különös tekintettel azon agyi struktúrákra, melyek nagy számban tartalmaznak glukóz-monitorozó idegsejteket)?

III. Kísérletek

A. Humán klinikai vizsgálatok

3. Anorexia nervosa

3.1. Bevezetés

Az anorexia nervosa (AN) komplex pszichiátriai betegség, mely világszerte egyre gyorsabban emelkedő tendenciát mutat,²⁵ és a legnagyobb a halálozási aránya az összes pszichiátriai betegség közül.²⁶ A betegségnek két típusa különíthető el: restriktív és purgatív. Legfőképpen serdülő lányok között jelenik meg először.²⁷ Jellemzőek a szigorú diétás önmegszorítások, törekvés a karcsúság elérésére, kifejezett félelem az elhízástól, a testtömegvesztés, illetve különböző metabolikus és endokrin változások, mint például a primer és szekunder amenorrhéa.²⁸⁻³⁰ A páciensek énképe a saját testtömegükről és alakjukról is zavart szenved.

A relatíve nagy számú íz-érzékeléssel kapcsolatos tanulmány ellenére, AN betegekben a mind az öt alapízt magában foglaló íz-reaktivitás tesztet eddig nem végeztek. Ezen okok miatt, anorexiában szenvedő betegek íz-reaktivitás vizsgálatát végeztük el és hedonikus válaszaikat összehasonlítottuk korban és nemben egyeztetett egészséges alanyok válaszaival.

3.2. Alanyok és módszerek

Összesen 25 személy vett részt a vizsgálatokban. A restriktív típusú anorexia nervosában szenvedő és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (PTE KK) Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján gondozott betegeket a DSM IV. kritériumai alapján diagnosztizáltuk.²⁷ Három páciens bizonytalan diagnózisuk miatt kizártunk, így végül 11 AN, tíz nő és egy férfi beteg (testtömeg index [BMI]: 16.7 ± 1.6 , átlagéletkor: 23.3 év), illetve 11 egészséges

kontroll, 9 nő és 2 férfi (BMI: 22.8 ± 1.9 átlagéletkor: 24 év) vett részt a vizsgálatokban. Az alanyok mindegyike kitöltötte az EAT-40 tesztet és emellett az EDI tesztet is elvégeztük velük.

Az alanyok egyike sem szenvedett nyálevlasztási zavarban, és a kórelőzményekben egyiküknél sem fordult elő emésztőrendszeri, illetve olyan megbetegedés, mely az eredményeket befolyásolta volna. A szérum cink és az amiláz koncentrációja is fiziológiás volt mindkét csoportban (12-24 $\mu\text{mol/l}$ és 28-100 IU/l).

Vizsgálatainkat a PTE KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának egy erre a célra kialakított helyiségében végeztük. A kísérlet kezdete előtt minden alany írásban beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe. A kísérleti protokoll teljes mértékben összhangban volt a nemzetközi illetve a helyi (Helsinki 1995; rev. Edinburgh, 2000; Pécsi Tudományegyetem, Kísérletes Etikai Bizottság) előírásokkal.

Az íz-percepció vizsgálatára szobahőmérsékletű íz-oldatokat használtunk. Az alanyok 6 órás koplalást követően ezekből eldobható poharakban 5-5 ml-t kaptak, és az ingerek közötti kötelező öblítéshez igény szerint vehettek magukhoz desztillált vizet. Az íz-ingerek a nemzetközileg elfogadott standardok szerint a következők voltak: 0.1 M és 0.5 M nádcukor (édes); 0.1 M és 0.5 M nátrium-klorid [NaCl] (sós), 0.003 M és 0.03 M sósav [HCl] (savanyú), 0.3 mM és 3 mM kinin-hidroklorid [QHCl] (keserű), 0.1 M és 0.5 M nátrium-glutamát [MSG] (ún. „umami”), illetve 10 és 25% narancslé (komplex íz), melyek minden személynél random sorrendben követték egymást. Az úgynevezett „sip and spit” módszert alkalmaztuk.³¹ Az alanyok először az oldatot körbe kellett forgatni a szájában, majd kiköpte azt. Két íz-oldat között desztillált vizes öblítés történt az íz szájüregből történő teljes eliminációjának céljából. Minden ízeletést követően az alany egy mindkét irányban 100-100 mm hosszú vizuális analóg skálán (VAS) bejelölte, hogy az adott inger számára mennyire volt kellemes vagy kellemetlen. A skála bal oldala (-100-ig) az ízek kellemetlen, a jobb oldala (+100-ig) a kellemes voltát jelezte, míg a középső pont, a 0 jelentette azt, hogy az adott inger semlegesnek bizonyult a vizsgált személy számára. Az adatok elemzéséhez a 0 és az adott jel közötti távolság lett lemérve milliméteres pontossággal. Irodalmi adatok alapján a nádcukor és narancslé mindkét, illetve a NaCl és az MSG alacsonyabb koncentrációját kellemes, míg a HCl, QHCl mindkét, a NaCl és a MSG magasabb koncentrációját kellemetlen íznek tekintettük.^{32, 33} Az alanyok előzetes beleegyezésével a kísérletről videofelvétel készült az íz-ingerléssel összefüggő, az íz-receptorok adekvát stimulusára bekövetkező, veleszületett válaszmintázatok további analízise céljából.³⁴ A vizsgált személyek szubjektív kommentárjait szintén lejegyeztük.

Az adatok statisztikai elemzése során az SPSS programcsomagot használtuk. Az egyéni skálaértékeket, illetve a VAS értékek csoportátlagát is kiszámoltuk, és független t-próbát végeztünk az előzetesen normalizált

átlagértékeken. A csoportok közötti összehasonlításra a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk és a Spearman-féle korrelációs koefficiens (Srho) is meghatározásra került. Az adatokat szignifikánsnak tekintettük $p < 0.05$ esetén.

3.3. Eredmények

Jelen vizsgálataink az AN-ban szenvedő betegek karakterisztikus íz-érzékelési zavarait tárták fel. Egyrészt, az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva, AN-ban az általános íz-reaktivitás csökkent mértékűnek, gyengébbnek bizonyult. Másrészt, a betegek körében igen kifejezett zavar mutatkozott az íz-ingerek hedonikus értékelésében. A betegek által a kellemes ízekre adott válasz-értékek szignifikánsan elmaradtak a kontrollokéitól ($t_{2,130}=2.714$; $p < 0.008$). A kellemetlen ízek esetében ilyen eltérést nem tapasztaltunk ($t_{2,130}=0.564$; N.S.)

Az egyes íz-ingerekre adott válaszok statisztikai elemzése is a betegek karakterisztikus íz-percepció változásaira világított rá. A hedonikus rangskála-jelzések szignifikánsan kisebbek voltak az AN csoportban az egészségesekhez viszonyítva az alacsonyabb koncentrációjú nádcukor ($t_{1,20}=2.561$; $p < 0.02$), NaCl ($t_{1,20}=2.61$; $p < 0.02$), és umami ($t_{1,20}=3.812$; $p < 0.002$) esetében. Az erősebb íz-érzetet kiváltó ingerekre adott válaszok, függetlenül kellemes vagy kellemetlen voltuktól (a töményebb nádcukor, a narancslé mindkét koncentrációja, a NaCl és az umami magasabb koncentrációja, a HCl, és a QHCl mindkét oldata) nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. A BMI, az EAT-40, illetve az EDI teszt számos alszkálájából (DFT, BD, IE, IA, és MF) származó értékek csoportok közötti összehasonlítása ugyancsak jelentős különbségekre világított rá (BMI és EAT-40 $p < 0.001$; DFT $p < 0.01$, BD $p < 0.001$, és IE, IA, MF $p < 0.01$). Emellett korrelációs kapcsolat mutatkozott a fentebb említett paraméterek, illetve az íz-reaktivitás tesztre adott skálajelzések között is (0.1 M umami vs. BMI: Srho, 0.529, $p < 0.01$; 0.1 M nádcukor vs. EAT-40: Srho, 0.448, $p < 0.05$; 0.1 M NaCl vs. EAT-40: Srho, 0.434, $p < 0.05$; 0.1 M umami vs. EAT-40: Srho, 0.557, $p < 0.01$). Az EDI alszkálák közül a DFT és a BD skála, valamint az íz-reaktivitás adatai között volt szignifikáns korreláció (nádcukor vs. DFT: Srho, 0.432, $p < 0.05$; 0.1 M NaCl vs. DFT: Srho, 0.429, $p < 0.05$; 0.1 M umami vs. DFT: Srho, 0.467 $p < 0.05$; nádcukor vs. BD: Srho, 0.435, $p < 0.05$; 0.1 M NaCl vs. BD: Srho, 0.421, $p < 0.05$; 0.1 M umami vs. BD: Srho, 0.479 $p < 0.05$).

3.4. Az íz-percepció képpalkotó vizsgálata anorexia nervosában

Korábbi vizsgálataink (lásd 5. fejezet) és irodalmi adatok egyaránt felvetették íz-percepció zavar tüneteket is befolyásoló meglétének lehetőségét anorexia nervosában (AN),³⁵⁻⁴³ így kézenfekvőnek tűnt további képpalkotó vizsgálatokban tisztázni a háttérben álló íz-érzékeléssel összefüggő központi

idegrendszeri aktivációs folyamatokat nemcsak kellemes, hanem kellemetlen és nagy kalóriájú íz-ingerek esetében is.

3.5. Alanyok és módszerek

3.5.1. Alanyok

Vizsgálatainkban tíz AN, a PTE KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján kezelt beteg és tíz egészséges, korban és nemben egyeztetett kontroll személy vett részt (életkor: AN: 30.3 ± 4.21 év; kontroll: 34.5 ± 3.73 év; BMI: AN: 17.16 ± 3.02 ; kontroll: 21.75 ± 2.12). Az összes vizsgálati alany jobbkezes volt, a kísérletekben való részvételbe a méréseket megelőzően mindannyian írásban beleegyeztek. A nemzetközi és a hazai előírásokhoz igazodó vizsgálatokba a DSM-IV kritériumok alapján választottuk be az AN betegeket; kizártuk ugyanakkor azokat, akiknek más típusú pszichiátriai megbetegedése is volt (pl. depresszió, schizophrenia), illetve bármilyen olyan szert használtak, mely az íz-érzékelést befolyásolta (gyógyszerek, rendszeres alkoholfogyasztás, dohányzás).

3.5.2. Íz-ingerlés

Az fMRI mérésekre 3-4 órával azután került sor, hogy az alanyok elfogyasztottak egy nemzetközi standardnak megfelelő szabványos ebédet (rizs és csirkemell; 465 kcal/100 g), így az éhség illetve a túlzott jóllakottság zavaró hatásait minimalizáltuk. A mérések előtt egy 10 pontos skálán mértük az alanyok éhségérzetét, mely nem különbözött a két csoport között (5.1 ± 0.4 vs. 4.8 ± 0.3). Szintén az fMRI vizsgálatot megelőzően került sor az alanyok íz-érzékelésének hozzávetőleges megbecsülésére az öt alapíz kis koncentrációjú oldataival. Nem mutatkozott különbség a két csoport érzékenysége között ezzel a módszerrel.

A kísérlet kezdetekor 2 darab, egyenként 1 mm belső átmérőjű PVC csövet helyeztünk el és rögzítettünk az alanyok szájában az ajak középvonalában, úgy, hogy fals aktivációt okozva a csövek ne érhessenek hozzá a nyelvhez.

Három inger-oldatot alkalmaztunk három, egymást követő fMRI mérés során. 0.1 M nádcukor (unimodális, édes) kellemes, 0.03 mM kinin HCl (QHCl); unimodális, keserű) kellemetlen (averzív), illetve nagy-kalóriájú (150 kcal/100 ml), multimodális ingerként vanília ízesítésű folyékony tápszer (Nutridrink[®]) szolgált. Semleges ingerként desztillált vizet (DW) alkalmaztunk. Minden mérés során csak egyféle oldat prezentációjára került sor. Azért, hogy a sorrendiségből adódó zavaró effektusokat minimalizáljuk, a mérések alanyonként random módon követték egymást. Minden mérés után a kísérleti személyek 3-4 percet pihenhettek. A fMRI vizsgálatok után - mint azt már korábbi kísérletünk ismertetésekor említettük - az alanyok egy mindkét

irányban 100-100 mm hosszú vizuális analóg skálán (VAS) bejelölték, hogy az adott inger számukra mennyire volt kellemes illetve kellemetlen. A skála bal oldala (-100-ig) az ízek kellemetlen, a jobb oldal (+100-g) a kellemes voltukat reprezentálta, míg a középső pont, a 0 jelentette azt, hogy az adott inger semlegesnek bizonyult a vizsgált személy számára.

3.5.3. MR képképzés

A képképzés vizsgálatra egy 3T térerejű Siemens Magnetom TIM Trio (Siemens AG., Erlangen, Németország) klinikai MR scanner felhasználásával került sor. Az alanyok a mérések alatt csukott szemekkel, hanyatt fekvéssel helyezkedtek el a mágnesalagútban. A funkcionális vizsgálatok során 360, egyenként 23 szeletből álló T2* súlyozott EPI kép készült (TR/TE: 2500/36 ms, FoV: 192 mm, matrix: 96*96, szeleten belüli felbontás: 2 x 2 mm², szeletvastagság: 4 mm). A szeletek síkja párhuzamos volt a commissura anterior és a commissura posterior összekötő képzeletbeli vonallal. A funkcionális vizsgálatokat követően egy nagy felbontású T1-súlyozott axialis síkú anatómiai kép készült (TR/TE/TI: 1900/3.41/900 ms, FA: 9°, FoV: 210 x 240 mm², matrix: 224 x 256, szeletvastagság: 0.94 mm, voxel méret: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm) a későbbi standard MNI térben való regisztrációhoz.

3.5.4. Kísérleti design

Blokk elrendezést (block-design) alkalmaztunk, mely 12 aktív és 24 passzív scanból állt. A blokkokat tíz alkalommal ismételtük, így összesen 360 scan készült egy funkcionális vizsgálat alatt. Az aktív illetve a passzív szakok kezdetén az oldatok és a DW 3-4 s alatt kerültek az alanyok szájába 5-5 ml térfogatban pneumatikus pumpa alkalmazásával. Minden aktív illetve passzív szakasz alatt az adott oldatokat a kísérleti személyeknek addig kellett a szájukban forgatni, míg nem kaptak arra utasítást, hogy a folyadékot nyeljék le.

3.5.5. Adatértékelés

Az adatok előfeldolgozása és statisztikai értékelése a FEAT program (fMRI Expert Analysis Tool) 5.98 verziójával történt.

Az előfeldolgozás magában foglalta a nem-agyi struktúrák adategyüttesből történő eltávolítását,⁴⁴ mozgáskorrekciót,⁴⁵ térbeli simítást 5 mm-es Gauss szűrővel, és 100 s-os high-pass szűrő alkalmazását. Az alanyonkénti GLM (General Linear Model) statisztikai analízist a FILM (FMRIB's Improved Linear Model) programmal végeztük autokorreláció korrekcióval.⁴⁶ Minden alany egyéni eredményei a standard MNI térhez lettek regisztrálva a FLIRT

(FMRIB's Linear Image Registration Tool) program alkalmazásával, két lépcsős folyamat eredményeként.⁴⁵ Kétmintás t-próbát alkalmaztunk a statisztikailag szignifikáns különbségek megállapításához. Mindezek mellett regresszió analízist végeztünk, az agyi aktiváció, illetve a BMI és a hedonikus értékelések (VAS) közötti esetlegesen meglévő kapcsolat feltárására.

3.6. Eredmények

3.6.1. Vizuális analóg skála

Szignifikáns különbség volt a két csoport hedonikus értékelése között a kellemes illetve a nagy kalóriájú inger alkalmazásakor, míg a keserű oldat értékelésében nem mutatkozott eltérés (nádcukor: 3.9 ± 5.76 AN vs. 35.1 ± 8.77 kontroll, $p < 0.0001$; kinin: -95.6 ± 5.25 AN vs. -99.3 ± 1.63 kontroll, N.S.; folyékony vanília ízű tápszer (31.8 ± 9.02 AN vs. 58.8 ± 19.03 kontroll, $p < 0.001$).

3.6.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció

A hedonikusan pozitív nádcukorral történt ingerlést követően a kontrollokban az AN betegekhez viszonyítva szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk a bal és a jobb anterior cinguláris kéreg, a bal frontális, a centralis opercularis kéreg, a bal insularis kéreg, mindkét oldali középső frontális gyrus, illetve mindkét oldali caudatum területén.

A hedonikus szempontból kellemetlen, keserű kinin esetében a kontrollokban detektáltunk nagyobb aktivációt mindkét oldalon a frontális opercularis kéregben, a bal és a jobb oldali insulában, a jobb parietalis opercularis kéregben, mindkét oldali OBF-ben, bilaterálisan a középső frontális gyrus, illetve a bal és a jobb oldali pallidum, továbbá a bal és a jobb oldali caudatum területén.

A nagy kalóriájú, vanília ízű tápszer esetében viszont az AN betegek mutattak szignifikánsan nagyobb aktivációt a kontrollokhoz viszonyítva a bal és a jobb anterior cingularis kéregben, a bal OBF-ben, a jobb középső frontális gyrusban, illetve a bal NAcc-ben és a bal putamenben.

A BMI és az agyi aktiváció közötti összefüggés elemzése során a nádcukor esetében mindkét oldali anterior cingularis kéreg, a bal és a jobb centralis opercularis cortex, a bal és a jobb frontális opercularis cortex, a bal és a jobb parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontális gyrus, a bal és a jobb OBF, a jobb amygdala, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb pallidum, mindkét oldali caudatum és a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.545 ; $p < 0.05$). A hedonikusan kellemetlen, keserű kininnel történt ingerléskor az aktiváció és a BMI ugyancsak pozitívan korrelált a jobb centralis opercularis cortex, a jobb insula, a jobb középső frontális gyrus, és a

bal és jobb thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.715; $p < 0.001$). A nagy kalóriatartalmú folyékony tápszer esetében a bal és a jobb anterior cingularis kéreg, a bal és a jobb frontalis és centralis, a jobb parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal OBF, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum, a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.538; $p < 0.05$).

Amikor a hedonikus értékelések (VAS) szerepeltek változóként, a nádcukor esetében pozitív korreláció mutatkozott a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb centralis, frontalis és parietalis opercularis cortex, a bal insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal putamen és a bal caudatum területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.725; $p < 0.001$). A kininnel történt ingerléskor az agyi aktiváció negatívan korrelált a VAS értékekkel a bal parietális opercularis kéregben, a jobb középső frontalis gyrusban, a bal amygdalában, a bal pallidumban, a bal putamenben, és a bal thalamusban (Pearson korrelációs koeff.: -0.744; $p < 0.001$). Végül a multimodális, vanília ízesítésű tápszer esetében a bal és a jobb NAcc és a jobb caudatum aktivációja mutatott pozitív korrelációt a VAS értékekkel (Pearson korrelációs koeff.: 0.736; $p < 0.001$).

3.7. Az íz-percepció változásának vizsgálata fMRI alkalmazásával kórosan elhízott betegekben

3.7.1. Bevezetés

A táplálkozási és metabolikus betegségek (pl. kóros elhízás, diabetes mellitus, metabolikus szindróma) hátterében álló idegi folyamatok megértése napjainkban az idegtudományi kutatások fontos területét képezi, mivel a fent említett megbetegedések kezelése hatalmas terhet ró a modern társadalmak egészségügyi ellátó rendszereire. A releváns patofiziológiai folyamatok megértése így igen fontos lenne, azonban még az egészséges szervezet megfelelő működéseiről sem tudunk eleget. Bár a kognitív folyamatok vizsgálatában a funkcionális MR használata elterjedtnek mondható, az íz-percepció központi feldolgozási folyamatainak zavaraival járó evészavarok és táplálkozási-metabolikus betegségek hátterében álló idegrendszeri diszfunkciók feltérképezésében mégis ritkán alkalmazták eddig.

A táplálkozással kapcsolatos kísérletek látszólagos nagy száma ellenére csak kevés fókuszált az íz-információk feldolgozásának változására elhízásban. Ezért jelen kísérleteinkben arra kerestük a választ, vajon van-e különbség elhízottak illetve egészséges személyek agyi aktivitásában íz-ingerlést követően, abban az esetben, ha sem éhség, sem jóllakottság nem befolyásolja a vizsgálatot.

3.7.2. Alanyok és módszerek

3.7.2.1. Alanyok

Tizenkét kórosan elhízott, a PTE KK I. sz. Belgyógyászati, illetve a Sebészeti Klinika által beutalt (BMI: 34.05 ± 3.35 , életkor: 38.3 ± 4.2 év, 9 nő, 3 férfi) továbbá 12 egészséges (BMI: 21.42 ± 2.53), korban (37.1 ± 3.8 év) és nemből egyeztetett alany vett részt a vizsgálatokban. Az alanyokat nemzetközileg elfogadott szempontok szerint válogattuk, a kizárási kritériumok a következők voltak: 1) dohányzás, 2) íz-érzékelést befolyásoló gyógyszerek használata, 3) bármilyen pszichiátriai betegség a kórelőzményben, 4) bármilyen endokrinológiai megbetegedés az anamnézisben, illetve 5) napi kettőnél több alkoholtartalmú ital rendszeres, nagy mennyiségű fogyasztása.

Mindegyik alany jobbkezes volt, és egyikük sem diétázott. A kísérletek kezdete előtt minden résztvevő beleegyezett a vizsgálatokba, melyek minden tekintetben megfeleltek a nemzetközi és a hazai előírásoknak is.

3.7.2.2. Módszerek

A kísérleti paradigma, a mérési paraméterek és az adatértékelési metodika mindenben megegyezett a korábban az anorexiás betegekben elvégzett vizsgálatokban alkalmazottakkal (lásd 3.5.2.-3.5.5. pontok).

3.7.3. Eredmények

3.7.3.1. Vizuális analóg skála

Szignifikáns különbség volt a két csoport hedonikus értékelései között (nádcukor: 62.5 ± 11.38 elhízott vs. 27 ± 4.4 kontroll, $p < 0.001$; QHCI: -92 ± 7.9 elhízott vs. -67.5 ± 14.36 kontroll, $p < 0.001$; folyékony vanília ízű tápszer (94.5 ± 5.4 elhízott vs. 48.75 ± 11.89 kontroll; $p < 0.001$).

3.7.3.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció

Általánosságban megállapítható, hogy az íz-ingerlés kiváltotta agyi aktiváció nagysága, mindhárom íz-oldat esetében, szignifikánsan nagyobb volt a beteg, mint a kontroll csoportban. A hedonikusan kellemes, édes nádcukorral történt ingerléskor szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk a beteg csoportban a jobb centralis operculum, a jobb frontalis operculum, a bal és a jobb insula, a jobb középső frontalis gyrus, a bal OBF, a bal parietalis operculum, a jobb amygdala és a bal NAcc területén.

A hedonikusan kellemetlen, keserű kinin esetében a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis és parietalis opercularis

cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum, továbbá a bal és a jobb thalamus mutatott szignifikánsan nagyobb aktivációt a túlsúlyos csoportban, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva.

A nagy kalóriatartalmú tápszer esetében a bal centralis opercularis cortex, a bal és a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal amygdala, a bal NAcc, a bal pallidum, a bal putamen és a bal caudatum aktivációja volt nagyobb a betegekben, mint a kontrollokban.

A kontroll csoportban nem találtunk egyik agyterület esetében sem a betegekénél szignifikánsan nagyobb aktivációt. Mindezekben túlmenően, a deaktivációs mintázatban ugyancsak nem volt a két csoport között szignifikáns különbség.

A BMI és az agyi aktiváció közötti összefüggés vizsgálatakor, a nádcukor esetében a bal és a jobb centralis opercularis cortex, a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a jobb amygdala, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb NAcc aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.681; $p < 0.001$). A kininnel történt ingerléskor az aktiváció és a BMI szintén pozitív korrelációja igazolódott a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis, és a parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.717; $p < 0.001$). A nagy kalóriatartalmú folyékony tápszer esetében a bal és a jobb frontalis, a bal centralis, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.705; $p < 0.001$).

A hedonikus értékelések változóként való szerepeltetésekor a nádcukor esetében pozitív korreláció mutatkozott a bal anterior cingularis cortex, a bal frontalis és a bal parietalis opercularis cortex, a bal insularis cortex, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb középső frontalis gyrus és a bal NAcc területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.690; $p < 0.001$). A kinin esetében az agyi aktiváció negatívan korrelált a VAS értékekkel a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis és parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a jobb caudatum, a bal és a jobb

thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: -0.691; $p < 0.001$). Végül a multimodális, vanília ízesítésű tápszer esetében a bal centralis opercularis cortex, a bal és a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb középső frontalis gyrus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a VAS értékekkel (Pearson korrelációs koeff.: 0.624; $p < 0.001$).

B. fMRI vizsgálatok főemlős állatokon

3.8.1. Bevezetés

A homeosztázis szabályozásában résztvevő rendszerek működésének több összetevőjét már korábban számos vizsgálatban leírták. Ezen szabályozó rendszerekben kitüntetett helyet foglal el a hypothalamus, mely a vegetatív és hormonális funkciók regulációján túl a táplálékfelvételi magatartás regulációjában is döntő fontosságú szerepet játszik.⁴⁷ Az e szabályozó folyamatok központi elemeiként számoltartott glukóz-monitorozó (GM) neuronokat legelőször ugyancsak ebben a struktúrában írták le.¹³ Tudjuk ezekről az idegsejtekről, hogy nemcsak glukózra, hanem más kémiai-humorális és egyéb ingerekre is reagálnak.^{13, 48-50} Saját, közelmúltbeli állatkísérletes eredményeink azt mutatják, hogy a ventromedialis hypothalamus magba (VMH) injektált streptozotocin (STZ) ezen neuronok szelektív elpusztításával 2-es típusú diabetes mellitushoz hasonló állapotot idéz elő.⁵¹ Az említett vizsgálatok alapján kialakított protokoll szerint kísérleteket végeztünk rhesus majmokon annak kiderítésére, hogy ismételt intravénás glukóz infúziókat követően kimutatható-e bármiféle agyi aktivitásváltozás, különös tekintettel azon agyterületekre, melyekben a glukóz-monitorozó sejtek nagyobb arányban fordulnak elő.

3.8.2. Módszerek

3.8.2.1. Alanyok

Vizsgálatainkba 3, a PTE ÁOK Élettani Intézetének állatházi kolóniájából származó felnőtt rhesus majmot (*Macaca mulatta*) vontunk be (2 hím, 1 nőstény; életkor(év): 9 ± 2.48 ; testtömeg(kg): 7.5 ± 2.89). A hazai és nemzetközi előírásoknak megfelelően tartott állatokat a kísérlet idejére 12-12 órás éjjel-nappali megvilágítású kontrollált hőmérsékletű és páratartalmú külön helyiségben, egyedi ketrecekben helyeztük el. A vizsgálatok elvégzésére állatkísérletes etikai engedély biztosított lehetőséget. (BA02/2000-8/2012)

3.8.2.2. Anaesthesia

Az MR vizsgálatot megelőzően az állatok 12 órás táplálék megvonásban részesültek. A mérés napján ketamin (10 mg/kg) (Calypsol[®], Richter Gedeon Rt.) intramuscularis premedicatiót követően, mindkét karon egy-egy intravénás kanül behelyezésére került sor. A fMRI mérés egész ideje alatt infúziós pumpa segítségével adott (flow rate: 0.6 ml/min; dózis: 0.025 mg/min) 0.5%-os Propofollal teljes intravénás anaesthesiát alkalmaztunk. A behelyezett kanülok egyikén folyamatosan Salsol infúzió ment és a glukóz adások történtek, míg a másik kanülon keresztül adtuk az altatószert. (Azért választottuk a propofolt, mert adatok vannak arra, hogy a szer alkalmazása nem befolyásolja a vércukorszintet.⁵²)

3.8.2.3. MR protokoll

Az állatok jobb oldalukra fektetve kerültek be a mágnesalagútba. A gerjesztéshez és jeldetektáláshoz felszíni flex-tekercset használtunk. A funkcionális mérések alatt 1300, egyenként 20 szeletből álló T2* súlyozott EPI kép készült (TR/TE: 3000/36 ms, FoV: 65 mm, matrix: 64*64, szeleten belüli felbontás: 1 x 1 mm², szeletvastagság: 1.9 mm). A funkcionális vizsgálatokat követően egy nagy felbontású T1-súlyozott axialis síkú anatómiai kép készült (TR/TE/TI: 1900/3.78/900 ms, FA: 9°, FoV: 140 x 140 mm², matrix: 245 x 256, szeletvastagság: 0.94 mm, voxel méret: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm), a későbbi standard térhez való regisztrációhoz.

3.8.2.4. Kísérleti elrendezés

A funkcionális mérés első 5 perce (100 scan) szolgált nyugalmi szakaszként, majd a vizsgálat 5., 20., 35. és 50. percében (100., 400., 700., 1000. scan) 10 ml 20%-os glukóz oldat intravénás adására került sor kb. 10 sec alatt. Ezt követően a cukor-oldatot nagy cseppszámú infúzióval kb. 30 másodpercig bemostuk.

A vérminták vételére vércukor és inzulin meghatározás céljából az MR méréstől függetlenül, egy másik ülésben került sor. A protokoll megfelelt a mérések során alkalmazottnak, a cukorterhelés ekkor is ugyanazon időpillanatokban történt, így a glukóz és inzulin koncentrációk korreláltathatók voltak a fMRI vizsgálatban nyert adatokkal.

3.8.2.5. Vércukor és inzulin meghatározás

A vércukor mérése a véna kanülokból nyert teljes vénás vérből történt hidegkémiás fotométer (Spotchem, EZ SP4430, Arkray, Japán) segítségével, míg az inzulin szinteket ELISA módszerrel határoztuk meg (Human Insulin Kits, Alpcó Immunoassays, USA, IEMS Reader MF, 140100-735, Inter Labsystems Kft, Labsystems). Ehhez a vérmintákat 4°C-on 1000 rpm-en 20

percig centrifugáltuk. Az altatószer lipid részecskéit LRA-val (Lipid Removal Agent, Sigma-Aldrich Co.) távolítottuk el a plazmából.

3.8.2.6. fMRI adatértékelés

Az adatok előfeldolgozása magában foglalta a nem-agyi struktúrák eltávolítását,⁴⁴ mozgáskorrekciót,⁴⁵ térbeli simítást 1.5 mm-es Gauss szűrővel, valamint 840 s-os high-pass szűrő alkalmazását. A statisztikai kiértékelés a MELODIC program (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) 3.01 verziójával történt. A MELODIC algoritmus képes arra, hogy egy kevert jelből az azt alkotó komponenseket különválassza. Az értékelés során regresszorként adtuk be az átlagos vércukor illetve inzulin görbéket. A vércukor illetve inzulin adatokat először 1300 pontra extrapoláltuk, a 3 állat adatait átlagoltuk, majd 840 s-os high-pass filter alkalmazásával az adatokat megszürtük, végül a varianciát normalizáltuk.

A program ezek után azonosította azokat az agyterületeket, amelyeknek jelmenete korrelált vagy a glukóz vagy az inzulin görbék időbeli lefutásával.

3.8.3. Eredmények

Az adatok értékelése során az algoritmus összefüggést talált a vércukorszint és az inzulinszint változásai, illetve az agyi jelmenetek között a hypothalamus, mindkét amygdala és az OBF területén.

F-tesztet is végeztünk, azt eldöntendő, vajon az agyi jelmenet változása illetve a glukóz- és inzulinszintek változása összefügg-e egymással, vagy sem. A glukóz esetében az eredmény $F=79.28$, $p<0.001$, míg az inzulinra vonatkozóan: $F=82.67$, $p<0.001$ volt.

IV. Megbeszélés

Anorexia nervosa

A mind az öt alapvető íz-kvalitást illetve komplex íz-ingert (narancslé) egyaránt magában foglaló íz-reaktivitás tesztet anorexia nervosában eddig nem végeztek. Kísérleteink rávilágítottak a betegek általános íz-válaszkészségében tapasztalható csökkenésre. Ez a csökkenés még kifejezettebben megmutatkozott az egyes íz-ingerekre adott válaszok külön-külön történő elemzésekor: jellemző különbség volt a kellemes ízekre adott válaszokban, míg a kellemetlen stimulusok esetében lényeges eltérést nem tapasztaltunk a beteg és az egészséges kontroll csoportok eredményeinek összehasonlításakor. A korreláció analízis is megerősítette az íz-ingerlési válaszok és a kognitív funkciók közötti nyilvánvaló kapcsolatot. Hypogeusia és dysgeusia - mely elsősorban a savanyú, keserű és sós ízeket érintette -

jelenlétét már korábbi tanulmányok is igazolták AN-ban.^{39, 53-56} Az eredmények percepció-s-motivációs aspektusainak magyarázatai azonban elég szerteágazó képet mutattak. Néhány korai tanulmány hangsúlyozta egy karakterisztikus „szénhidrát-fóbia” jelenlétét AN-ban.^{28, 30} Későbbi vizsgálatok azonban nem találtak eltérést az édes íz preferenciájában, viszont zsírban gazdag ételekkel szemben a restriktív AN betegek elutasítóbbak voltak.^{36, 40, 57} Sunday és Halmi azt is kimutatták, hogy a betegek a kontrollokkal együtt jobban kedvelték az édes ízű oldatot.⁵⁷ A mi adataink csak részben harmonizálnak a fentiekkel, mivel vizsgálatunkban csak a magasabb koncentrációjú nádcukor oldat esetében nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. A saját vizsgálataink leletei és a mások által publikált adatok közötti látszólagos eltérés – nincs különbség a savanyú és keserű oldatokra adott válaszok között, ill. az alacsony koncentrációjú nádcukor oldat csökkent hedonikus értékelése – feloldható, ha számításba vesszük az alkalmazott módszerek nyilvánvaló heterogenitását. A többi vizsgálatban vagy valamiféle étel szolgált íz-ingerként (sajtkrém nádcukorral ízesítve, tej, tejszín), vagy alapíz, de más koncentrációban, mennyiségben, illetve alkalmazási módban. A fentiek tükrében vizsgálatunk az elsők a szakirodalomban, ahol *par excellence* íz-reaktivitási tesztet végeztek evészavaros betegek körében a stimulusra adott hedonikus válaszok azonnali értékelésével. A restriktív AN betegek szignifikánsan alacsonyabb értékeket adtak a kisebb koncentrációjú édes íz esetében, mely felvetheti, hogy a betegek kevésbé lelik örömet az evésben. Korábban felvetődött már egy „hedonikus monitor” létezése, melyet a testtömeg és a kalória bevitel befolyásol, illetve az is, hogy az étkezés által kiváltott kellemes érzés fontos szerepet játszik a testtömeg élettani szabályozásában egészségesekben és elhízottakban egyaránt.⁵⁸ Az édes íz preferenciája mindezek mellett jó mutatója, indexe lehet az egyén tápláltsági állapotának.⁵⁹ Eiber és munkatársai evészavaros betegekben a cukor oldatok közötti hedonikus értékelésben csökkenést mutattak ki, ha az alanyok lenyelték az oldatokat, szemben azzal, mikor kiköphették azokat.³⁷ Ez megerősíti azt a tényt, hogy az AN páciensekben amellet, hogy csökken az öröm megélésének a képessége, még az elhízástól való félelem is erőteljesen jelentkezik.

Modern képalkotó eljárások alkalmazásával fény derült az íz-információ feldolgozásának zavarára már felépült restriktív típusú anorexiás betegekben is: ez a zavar az insula, a ventralis és a dorsalis striatum területén volt a legkifejezettebb.⁶⁰ A meghatározó percepció-s-motivációs mechanizmusok zavarára utalnak EEG vizsgálatok eredményei is, amelyek egyrészt az omega-komplexitás csökkenését,⁴¹ másrészt a theta hullámok arányának emelkedését és az alfa1 aktivitás csökkenését igazolták.⁴² Az általunk elvégzett funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei is összhangban vannak a fenti adatokkal. Nevezetesen az AN páciensek kisebb aktivációt mutattak nádcukorral történő ingerlést követően az elsődleges íz-kéregnek

számító insularis illetve opercularis kérgi területen, illetve az íz-ingerek hedonikus értékelésében részt vevő anterior cingularis kéregben. A keserű kinin alkalmazásakor az elsődleges íz-kéreg és a hedonikus értékelésben szintén érintett OBF illetve más előagyi struktúrák (pallidum, putamen) mellett a caudatum is csökkent aktivációt mutatott.

Korábbi, fMRI mérésekre támaszkodó kutatásokban bizonyos kalóriamennyiség felvételétől való félelmet is valószínűsítettek az AN hátterében.³⁸ Képzakotó vizsgálataink eredményei új elmélettel szolgálhatnak ezzel kapcsolatban. Az AN betegek kisebb aktivációt mutattak „tisztá” íz-oldatokra, míg a nagyobb konzisztenciával rendelkező ingerek esetében a kérgi területekben (OBF, közepső frontalis gyrus) és limbikus előagyi struktúrákban (putamen, NAcc) az aktiváció szignifikánsan nagyobb volt az evészavaros, mint az egészséges csoportban. Ez felvetheti annak lehetőségét, hogy nem a kalóriatartalom elriasztó hatása az, ami gátló tényezőként szerepet játszhat a betegség kialakulásában, hanem a tisztábban hedonikus értéket képviselő íz-inger viselkedést alapvetően befolyásoló emocionális-motivációs hatása. A beteg az ízekhez könnyebben társít kellemes vagy kellemetlen emléket, s mintegy a kondicionált íz-averzióhoz hasonló állapotba kerülve táplálékfelvétele jelentősen csökkenhet. Kísérleteink bizonyítékkal szolgáltak a restriktív AN-ban jelenlévő, íz-ingerekkel összefüggő komplex percepció-motivációs zavarok jelenlétére, mely felismerés remélhetőleg a későbbiekben segítheti hatékonyabb terápiás stratégiák kialakítását is.

Kóros elhízás

Vizsgálataink rávilágítottak a hedonikusan különböző íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció különbségére kórosan elhízott betegek illetve egészséges alanyok között. Napjainkig csak kevés képzakotó módszert használó tanulmány foglalkozott a különböző íz-ingerek agyi aktivációra gyakorolt hatásával. Korábbi PET vizsgálatok feltárták az insularis, opercularis és orbitofrontalis kérgi területek íz-információ feldolgozásban betöltött alapvető szerepét.⁶¹⁻⁶⁴ További magnetoencephalograpiás (MEG) és fMRI kísérletekben különféle kellemes és kellemetlen íz-ingerek agyi aktivációra gyakorolt hatását vizsgálták egészséges önkénteseken^{65, 66}. Amellett, hogy mindkét tanulmányban demonstrálták az insula és az opercularis kéreg aktivációját, a fMRI vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy az OBF és az amygdala nem csak kellemes, hanem kellemetlen ingerekre is aktiválódik. Az elhízással kapcsolatos képzakotó vizsgálatok eddig főleg táplálékot megjelenítő ingerek hatásának feltárását célozták. PET kísérletekben a regionális agyi vérátáramlás elhízott betegekben nagyobb volt a kontrollokhoz viszonyítva a jobb parietalis és temporalis kéregben, miközben felváltva étellel kapcsolatos és semleges képeket mutattak az alanyoknak. Mindemellett az ételeket megjelenítő képek prezentációjakor a túlsúlyos nők csoportjában az

éhségérzet is szignifikánsan nagyobb volt, mely korrelált a jobb parietalis kéreg aktivációjával.⁶⁷ Más fMRI vizsgálatok is hasonló megállapításra jutottak.⁶⁸ Kimutatták, hogy elhízott gyerekekben a dorsolateralis prefrontalis kéreg (dlPFC) aktivációja az egészséges csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb volt ételképek prezentációjakor, illetve a szív működésük deceleratioja és a ventrolateralis prefrontalis kéreg aktivációja között pozitív korreláció mutatkozott. Egy másik, nemrégiben elvégzett képalkotó vizsgálat szintén bizonyította a PFC nagyobb aktivációját éhezés alatt elhízott gyerekekben, és a tanulmány kimutatta azt is, hogy az aktiváció nem csökkent jóllakottság állapotában, sem a PFC/OBF, sem pedig a jutalmazásért felelős NAcc területén.⁶⁹ Eredményeink összhangban vannak az eddigiekben említett vizsgálatokkal. A kontrollokhoz viszonyítva az elhízott csoportban szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk nádcukor adását követően az OBF-ben és a cingularis kéregben, mely agyterületek egy adott inger jutalmazó értékének kódolásáért felelősek.⁷⁰ Faurion és munkatársainak vizsgálatai megmutatták, hogy elsősorban az inferior insula lateralizált aktivitása tapasztalható íz-ingerlést követően, mely aktiváció kapcsolatban lehet a kezeséssel is.⁷¹ Saját leleteink lényegében ugyancsak megfelelnek e fenti adatoknak, minthogy a kísérletben résztvevő összes alanyunk jobbkezes volt. Bár az elsődleges íz-kéregben nem, viszont a másodlagos íz-kéregben mutatkoztak a lateralizációra utaló jelek. A nádcukor adását követően az aktiváció csak a bal oldali OBF-ben jelentkezett, míg a keserű kinin, illetve a nagy kalóriájú Nutridrink esetében az aktiváció a bal OBF-ben kifejezettebb volt a jobb oldalhoz viszonyítva.

A kinin adásával kapcsolatos csoportanalízis kimutatta az elődleges (insula, opercularis kéreg) és másodlagos íz-kéreg (OBF), illetve a putamen, a caudatum és különböző limbikus rendszeri struktúrák (AMY, NAcc, pallidum) megnövekedett aktivációját a betegcsoportban. Ezen eredmények értelmezhetőek akként is, hogy a betegek „finnyásabbak” az ízeket illetően, és ez teljes mértékben összhangban van Kennedy klasszikus kísérletével, amelyben kimutatta, hogy a túlsúlyos állatokban bizonyos fokú válogatós, finnyás viselkedés alakul ki.⁷²

A vanília ízesítésű tápszer esetében nagyobb aktivációt találtunk a betegek között az OBF, egyéb limbikus területek, a pallidum, putamen, caudatum területén, mely struktúrákról jól ismert, hogy az ingerek zsírtartalmának, illetve ízletességének kódolásában is közreműködnek.⁷³ A nagy kalóriájú stimulus esetében a parietalis operculum területén tapasztaltunk nagyobb aktivációt, ahol az orális szomatoszenzoros kéreg helyezkedik el. Ezen eredmény összhangban van Wang korábbi vizsgálataival, amelyekben kimutatta, hogy elhízottakban az orális szomatoszenzoros kéreg nyugalmi aktivitása magasabb a kontrollokhoz viszonyítva.⁷⁴ Az OBF nagy kalóriájú stimulusra mutatott nagyobb aktivációját alátámasztják Drewnowski korábbi vizsgálatai, amelyek szerint a különböző cukor/zsír keverékeket a túlsúlyos alanyok az

egészségesekhez képest jobban preferálták.⁷⁵ Az OBF aktivációja kapcsolatot mutatott az adott folyékony íz-inger szubjektív ízletességével is.⁷⁶ Vizsgálatainkban a vanília ízesítésű tápszer esetében az OBF, az opercularis kéreg és a középső frontalis gyrus aktivációja pozitív korrelációt mutatott a hedonikus értékeléssel.

Kísérleteink eredményei magyarázatot adhatnak az elhízás hátterében álló motivációs folyamatokra is. A betegekben az OBF aktivitása a nádcukor adását követően szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokénál. Emögött állhat megnövekedett motiváció is, mivel az OBF egy adott inger kellemes, illetve kellemetlen voltának „értékelését” végzi.⁷⁶ Minél nagyobb ez a jutalmazó érték, annál többet fog az alany fogyasztani az adott ételből/italból. Ezt a gondolatmenetet támasztják alá Schäfer és munkatársainak vizsgálatai,⁷⁷ akik kimutatták, hogy az OBF strukturális eltérései döntő szerepet játszhatnak binge-eatingben illetve bulimia nervosában a jutalmazó illetve önszabályozó mechanizmusok befolyásolása révén.

Korábbi, főemlősön illetve rágcsálón végzett idegéletani kísérletek eredményei felvetik a glukóz-monitorozó sejthálózat károsodásának szerepét is az elhízásban tapasztalható íz-érzékelési változások hátterében. Ezen hierarchikusan szerveződött chemosensoros idegsejtek megtalálhatóak több agyterületen (úgy mint hypothalamus^{13, 78}, amygdala⁷⁹, globus pallidus^{17, 21}, nucleus accumbens²⁴, orbitofrontalis és mediodorsalis prefrontalis cortex^{23, 80}) és ismeretes az is, hogy endogén (neuromodulátorok, inzulin, illetve a vércukorszint változásai) és exogén ingerek mellett íz-ingerekre is jellemző válaszkésztséget mutatnak.^{13, 17, 21, 49, 78, 80} Szelektív elpusztításuk a 2-es típusú cukorbetegséghez hasonló tünetek mellett az íz-érzékelésben is változásokat okoz.⁸⁰⁻⁸² Jelen vizsgálatainkban a túlsúlyos betegekben azokon a területeken (OBF, AMY, NAcc, pallidum) tapasztaltunk nagyobb, illetve AN páciensekben kisebb aktivációt, ahol az előbb említett GM neuronok találhatóak. Joggal feltételezhetjük, hogy az AMY, a NAcc és az OBF – a jutalmazó és motivációs szabályozó rendszer központi elemei - területén található chemosensoros sejtek működési zavara kitüntetett szereppel bírhat az elhízás és az evészavarok hátterében álló kórélettani folyamatokban.

Majmokon végzett vizsgálatok

Főemlősön végzett képalkotó vizsgálataink is alátámasztják a glukóz-monitorozó idegsejteknek a metabolikus szabályozásban játszott központi szerepét. A többszöri cukorterhelést követően aktivációfokozódást regisztráltunk a hypothalamus, az AMY, illetve az OBF területén. A vércukorszint emelkedése ezen túlmenően aktiválta a megfelelő, chemosensoros neuronokat ugyancsak tartalmazó humoralis-vegetatív-visceralis központokat is.⁸³ Leleteink teljes összhangban állnak korábbi kísérletek eredményeivel, melyekben a glukóz-monitorozó idegsejtek

jelenlétét igazolták többek között a hypothalamusban,^{13, 48-50} az amygdalában,⁷⁹ az OBF-ben,⁸¹ és a mdPFC-ben.^{19, 23}

A többszörös cukorterhelés, mely természetes körülmények között a viszonylag rövid időközökben történő táplálék ill. szénhidrátfelvétel modelljének is tekinthető, jelentős humorális-metabolikus ill. generalizált organizmikus, homeosztatiszikus változásokkal (hormon- és metabolit szintek módosulása, kardiovaszkuláris-keringési eltérések, stb.) jár, melyek jól koordinált megjelenésében és a hatásaik következményeinek kompenzálására, a homeosztázis egyensúlyának biztosítására irányuló folyamatok összehangolt szervezésében számos, a jelen vizsgálatokban is aktivációt mutató agyterület fontos szerepet játszik.^{13, 47, 49, 84-86}

Rhesus majmokkal folytatott vizsgálataink további kiterjesztése remélhetőleg még több adattal szolgálhat az elhízás, az evészavarok és a metabolikus betegségek hátterében álló kóros folyamatok jobb megértéséhez.

Irodalom

1. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine* 1951; **77**: 323-324.
2. Oomura Y. Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. In: Morgane P, Panksepp J (eds). *Handbook of the hypothalamus*, vol. 2. Marcel Dekker: New York, 1980, pp 557-620.
3. Teitelbaum P, Epstein AN. The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol Rev* 1962; **69**: 74-90.
4. Fonberg E. Aphagia, produced by destruction of the dorsomedial amygdala in dogs. *Bull Acad Pol Sci Biol* 1966; **14**: 719-722.
5. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol* 1961; **201**: 420-428.
6. Gold RM. Aphagia and Adipsia Following Unilateral and Bilaterally Asymmetrical Lesions in Rats. *Physiology & Behavior* 1967; **2**: 211-220.
7. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; **367**: 95-122.
8. Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science* 1962; **135**: 375-377.
9. Pubols LM. Changes in food-motivated behavior of rats as a function of septal and amygdaloid lesions. *Exp Neurol* 1966; **15**: 240-254.
10. Mayer J. Regulation and energy intake and the body weight. The glucostatic theory and the lipostatic mechanism. *Annals New York Academy of Sciences* 1955; **63**: 15-49.
11. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; **140**: 578-596.
12. Melinkoff SM, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 1956; **8**: 535-538.
13. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; **222**: 282-284.
14. Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Lenard L. Gustatory and olfactory responses of chemosensitive pallidal neurons. In: Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (eds). *Olfaction and Taste IX*. Springer Verlag: Tokyo, 1994, pp 357-358.
15. Karadi Z, Faludi B, Hernadi I, Lenard L. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: II. Complex functional attributes. *Neurobiology* 1995; **3**: 241-256.

16. Karadi Z, Faludi B, Hernadi I, Vigh J, Lenard L. Orbitofrontal neurons process both endogenous and exogenous chemical informations. *Functional Organization of Associate Cortices, Sattelite Symposium of the IVth IBRO Congress* 1995: 10.
17. Karadi Z, Faludi B, Lenard L, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, *et al.* Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 157-162.
18. Karádi Z, Lukáts B, Hernádi I, Kellényi L, Papp S, Göde J, *et al.* Complex attributes of chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 2002; **9-10**: 16.
19. Karadi Z, Lukáts B, Papp S, Szalay C, Göde J, Lénárd L. New sites of the central glucose monitoring system: the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex *Acta Physiol Hung* 2002; **89**: 245.
20. Lenard L, Faludi B, Karadi Z, Czurko A, Vida I, Niedetzky C. Responses of pallidal neurons to microelectrophoretically applied glucose and neurochemicals. In: Percheron G, McKenzie JS, Féger J (eds). *The Basal Ganglia IV*. Plenum Press: New York, 1994, pp 239-244.
21. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, *et al.* Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 149-155.
22. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Hernadi I. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: I. Behavioral properties and neurotransmitter sensitivities. *Neurobiology (Bp)* 1995; **3**: 223-239.
23. Nagy B, Szabo I, Papp S, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain Res* 2012; **1444**: 38-44.
24. Papp S, Lukats B, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2007; **18**: 1561-1565.
25. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed* 2004; **6**: 49.
26. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 1073-1074.
27. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, D.C., 1994.
28. Crisp AH. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. *Psychosom Res* 1967; **11**: 117-131.
29. Johnson C, Lewis C, Hagman J. The syndrome of bulimia. Review and synthesis. *Psychiatr Clin North Am* 1984; **7**: 247-273.
30. Russell GFM. The nutritional deficit of anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1967; **11**: 141-149.
31. Perl E, Hamburger R, Steiner JE. Taste- and odor-reactivity in elderly demented patients. *Chemical senses* 1992; **17**: 779-794.
32. Moskowitz HK, V.; Sharma, KN.; Jacobs, HL.; Sharma, SD Effects of hunger, satiety and glucose load upon taste intensity and taste hedonics. *Physiol Behav* 1976; **16**: 471-475.
33. Yamaguchi S. Basic properties of umami and its effects on food flavour. *Food Reviews International* 1998; **14**: 139-176.
34. Steiner JE. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 1974; **237**: 229-233.
35. Drewnowski A. Taste responsiveness in eating disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1989; **575**: 399-408; discussion 408-399.
36. Drewnowski A, Halmi KA, Pierce B, Gibbs J, Smith GP. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**: 442-450.
37. Eiber R, Berlin I, de Brettes B, Foulon C, Guelfi JD. Hedonic response to sucrose solutions and the fear of weight gain in patients with eating disorders. *Psychiatry Res* 2002; **113**: 173-180.
38. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; **352**: 1192.
39. Jirik-Babb P, Katz JL. Impairment of taste perception in anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eating Disord* 1988; **7**: 353-360.
40. Simon Y, Bellisle F, Monneuse MO, Samuel-Lajeunesse B, Drewnowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993; **162**: 244-246.

41. Toth E, Kondakor I, Tury F, Gati A, Weisz J, Molnar M. Nonlinear and linear EEG complexity changes caused by gustatory stimuli in anorexia nervosa. *Int J Psychophysiol* 2004; **51**: 253-260.
42. Toth E, Tury F, Gati A, Weisz J, Kondakor I, Molnar M. Effects of sweet and bitter gustatory stimuli in anorexia nervosa on EEG frequency spectra. *Int J Psychophysiol* 2004; **52**: 285-290.
43. Szalay C, Abraham I, Papp S, Takacs G, Lukats B, Gati A, *et al.* Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; **64**: 403-407.
44. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**: 143-155.
45. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; **17**: 825-841.
46. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* 2001; **14**: 1370-1386.
47. Oomura Y, Kimura K, Ooyama H, Maeno T, Iki M, Kuniyoshi M. Reciprocal Activities of the Ventromedial and Lateral Hypothalamic Areas of Cats. *Science* 1964; **143**: 484-485.
48. Oomura Y. Chemosensitive neuron in the hypothalamus related to food intake behavior. *Jpn J Pharmacol* 1981; **31 Suppl**: 1P-12P.
49. Oomura Y, Kita H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia* 1981; **20 Suppl**: 290-298.
50. Oomura Y, Ooyama H, Yamamoto T, Ono T, Kobayashi N. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**: 642-665.
51. Egyed R, Lukats B, Karadi Z. Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *J Physiol (Lond)* 2000; **526**: 173-174.
52. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 2009; **109**: 1479-1485.
53. Nakai Y, Kinoshita T, Koh S, Tsuji S, Tsukada T. Taste function in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eating Disord* 1987; **6**: 257-265.
54. Nozoe S, Naruo T, Yonekura R, Nakabeppu Y, Soejima Y, Nagai N, *et al.* Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Res Bull* 1995; **36**: 251-255.
55. Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, Jacob RA, Davis JM. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980; **33**: 1801-1808.
56. Lacey JH, Stanley OA, Crutchfield M, Crisp AH. Sucrose sensitivity in anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1977; **21**: 17-21.
57. Sunday SR, Halmi KA. Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiol Behav* 1990; **48**: 587-594.
58. Thompson DA, Moskowitz HR, Campbell RG. Effects of body weight and food intake on pleasantness ratings for a sweet stimulus. *J Appl Physiol* 1976; **41**: 77-83.
59. Cabanac M. Physiological role of pleasure. *Science* 1971; **173**: 1103-1107.
60. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, *et al.* Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**: 513-523.
61. Petrides M, Alivisatos B, Pandya DN, Evans AC. Gustatory Cortex: Comparative Architectonic Analysis in the Human and the Macaque Brain and Functional Data. *Neuroimage* 1996; **3**: S344.
62. Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 1997; **8**: 3913-3917.
63. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, *et al.* Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 1999; **10**: 7-14.
64. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 1998; **121 (Pt 6)**: 1143-1154.

65. Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. *Chem Senses* 1999; **24**: 201-209.
66. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 2001; **85**: 1315-1321.
67. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Vanninen EJ, Kuikka JT, Uusitupa MI. Regional cerebral blood flow during food exposure in obese and normal-weight women. *Brain* 1997; **120 (Pt 9)**: 1675-1684.
68. Davids S, Lauffer H, Thoms K, Jagdhuhn M, Hirschfeld H, Domin M, *et al.* Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 94-104.
69. Bruce AS, Holsen LM, Chambers RJ, Martin LE, Brooks WM, Zarcone JR, *et al.* Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 1494-1500.
70. Kringelbach ML, de Araujo IE, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2004; **21**: 781-788.
71. Faurion A, Cerf B, Van De Moortele PF, Lobel E, Mac Leod P, Le Bihan D. Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neurosci Lett* 1999; **277**: 189-192.
72. Kennedy G. The hypothalamic control of food intake in rats. *Proc Roy Soc Lond, Ser B* 1950; **137**: 535-549.
73. Rolls ET. Neural representation of fat texture in the mouth. In: Montmayeur J-P, Coutre I (eds). *Fat detection: Taste, Texture, and Postingestive Effects*. CRC Press: Boca Raton, FL, 2010, pp 197-223.
74. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR, *et al.* Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002; **13**: 1151-1155.
75. Drewnowski A, Kurth CL, Rahaim JE. Taste preferences in human obesity: environmental and familial factors. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 635-641.
76. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 2003; **13**: 1064-1071.
77. Schafer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; **50**: 639-643.
78. Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, Aou S. Responses of lateral hypothalamic glucose-sensitive and glucose-insensitive neurons to chemical stimuli in behaving rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 1992; **67**: 389-400.
79. Karadi Z, Scott TR, Oomura Y, Nishino H, Aou S, Lenard L. Complex functional attributes of amygdaloid gustatory neurons in the rhesus monkey. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **855**: 488-492.
80. Karadi Z, Lukats B, Papp S, Takacs G, Egyed R, Lenard L. The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. *International Congress Series* 2004; **1269**: 30-33.
81. Karadi Z, Lukats B, Papp S, Szalay C, Egyed R, Lenard L, *et al.* Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies. *Chem Senses* 2005; **30 Suppl 1**: i168-169.
82. Nagy B, Takacs G, Szabo I, Lenard L, Karadi Z. Taste reactivity alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2012; **234**: 228-232.
83. Nijijima A. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**: 690-700.
84. Lenard L, Hahn Z. Amygdalar noradrenergic and dopaminergic mechanisms in the regulation of hunger and thirst-motivated behavior. *Brain Res* 1982; **233**: 115-132.
85. Lenard L, Hahn Z, Karadi Z. Body weight changes after neurochemical manipulations of lateral amygdala: noradrenergic and dopaminergic mechanisms. *Brain Res* 1982; **249**: 95-101.
86. Fekete EM, Bagi EE, Toth K, Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull* 2007; **71**: 386-392.

Saját publikációk jegyzéke

I. Folyóiratcikkek

A. Az értekezéshez szorosan kapcsolódó publikációk

Csaba Szalay, Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, Livia Németh, Sophia Hanna, Gábor Takács, István Szabó, László Bajnok, András Vereczkei, Tamás Dóczi, József Janszky, Sámuel Komoly, Péter Örs Horváth, László Lénárd and Zoltán Karádi: Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study. Brain research 1473:131-140, 2012 **IF:2,728**

Vereczkei András, **Szalay Csaba**, Aradi Mihály, Schwarcz Attila, Orsi Gergely, Perlaki Gábor, Karádi Zoltán, Németh Livia, Hanna Sophia, Takács Gábor, Szabó István, Bajnok László, Mohos Elemér, Lénárd László, Dóczi Tamás, Janszky József, Komoly Sámuel, Horváth Örs Péter: Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation. Magyar Sebészet 2011; 64(6): 289–293

Csaba Szalay, Ildikó Ábrahám, Szilárd Papp, Gábor Takács, Balázs Lukáts, Ágnes Gáti, Zoltán Karádi: Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. Psych. Clin. Neurosci. 64(4):403-7 (2010) **IF:1.559**

B. Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó publikációk

Takács G, Szalay C, Nagy B, Szabó I, Simon D, Berki T, Karádi Z Insulin and leptin plasma levels after the microinjection of interleukin-1 β into the nucleus accumbens of the rat. Acta Physiol Hung. 2012; 99(4):472-8. **IF:0.75**

Nagy B, Szabó I, Papp S, Takács G, Szalay C, Karádi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. Brain Res. 2012;1444:38-44. **IF:2,728**

G. Orsi, G. Perlaki, N. Kovács, M. Aradi, Z. Papp, K. Karadi, **C. Szalay**, Z. Karadi, L. Lenard, T. Tenyi, E. Plozer, R. Gabriel, F. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, H. Jokeit, A. Schwarcz, J. Janszky: Body weight and the reward system: the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men. Brain imaging and behavior 5:149-157 (2011) **IF: 1.044**

Horvath RA, Schwarcz A, Aradi M, Auer T, Feher N, Kovacs N, Tenyi T, **Szalay C**, Perlaki G, Orsi G, Komoly S, Doczi T, Woermann FG, Gyimesi C, Janszky J.: Lateralisation of non-metric rhythm. Laterality. 21:1-16 (2011) **IF:1.514**

M. Aradi, R. Steier, P. Bukovics, **C. Szalay**, G. Perlaki, G. Orsi, J. Pál, J. Janszky, T. Dóczy, A. Schwarcz: Quantitative proton MRI and MRS of the rat brain with a 3 T clinical MR scanner. *J Neuroradiol* 38(2):90-97 (2011), doi:10.1016/j.neurad.2009.11.003 **IF: 2.1**

Gábor Takács, Szilárd Papp, Balázs Lukáts, **Csaba Szalay**, Bernadett Nagy, Dimitrios Fotakos, Zoltán Karádi: Homeostatic alterations after IL-1b microinjection into the nucleus accumbens of the rat. *Appetite* 54 (2010) 354-362 **IF: 2.341**

Gábor Takács, Balázs Lukáts, Szilárd Papp, **Csaba Szalay**, Zoltán Karádi: Taste reactivity alterations after IL-1b microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat *Neuroscience Research* 62 (2008) 118–122 **IF: 2,121**

Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, **Szalay C**, Horvath RA, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J.: History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1562-9. **IF 3.569**

Auer T, Schwarcz A, Aradi M, Kalmár Z, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, **Szalay C**, Dóczy T, Komoly S, Janszky J.: Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality*. 2008 Sep;13(5):427-38. **IF 0.962**

Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, **Cs. Szalay**, Z. Karádi: Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *NeuroReport* 18 (5): 1561-1565, 2007. **IF: 1.995**

Zoltán Karádi, Balázs Lukáts, Szilárd Papp, **Csaba Szalay**, Róbert Egyed, László Lénárd and Gábor Takács (2005). Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 30 Suppl 1:i168-i169 **IF 2.691**

II. Könyvrészlet

Lukáts, B., Egyed, R., Papp, S., Takács, G., **Szalay, Cs.**, Lénárd, L. & Karádi, Z. (2006). Involvement of the orbitofrontal cortical IL-1 β mechanisms in the central homeostatic control. In K. Ishii, K. Natsume & A. Hanazawa (Eds.), *International Congress Series*, (Vol. 1291, pp. 137-140): Elsevier.

III. Konferencia absztraktok

Gálosi, R., Szalay, Cs., Aradi, M., Pál, J., Perlaki, G., Schwarcz, A., Lénárd, L., and Karádi, Z.: Examination of MnCl₂ toxicity to develop a useful method for activity-induced MEMRI in 3T clinical scanner. 14th Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), 2013. január 17-19. Budapest, Hungary

Szalay, C, Aradi, M, Schwarcz, A, Orsi, G, Perlaki, G, Németh, L, Takács, G, Gáti, Á, Lénárd, L and Karádi, Z: Taste perception disturbances in anorexia nervosa: fMRI investigations. IBRO International Workshop, 2012. január 19-22, Szeged, Hungary

Gálosi, R, **Szalay, C**, Aradi, M, Pál, J, Perlaki, G, Schwarcz, A, Lénárd, L and Karádi, Z: Mapping of brain structures involved in complex behavioural processes: Application of manganese-enhanced magnetic resonance imaging in rats., IBRO International Workshop, 2012. január 19-22, Szeged, Hungary

Szalay C, Aradi M, Auer T, Orsi G, Schwarcz A, Hanna S, Nemeth L, Nagy B, Takács G, Lénárd L and Karadi Z (2009). Human and Monkey fMRI Pilot Experiments in the Understanding of Central Regulatory Disturbances of Feeding and Metabolism. *Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society*. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.020

Csaba Szalay, Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gergely Orsi, Bernadett Nagy, Gábor Takács, László Lénárd and Zoltán Karádi: Brain Activation Changes Following Intravenous Glucose Loads: a Primate fMRI Study. 69th Scientific Session of the American Diabetes Association New Orleans, LA 2009. június 5-9. Diabetes: Vol. 58 Suppl 1: A398

Szalay Cs., Aradi M., Auer T., Schwarcz A., Hanna S., Németh L., Nagy B., Takács G., Lénárd L. és Karádi Z.: A funkcionális MR alkalmazása táplálkozási és metabolikus betegségek központi szabályozási zavarainak megértésében: bevezető kísérletek A Magyar Neuroradiológus Társaság 17. Konferenciája Pécs 2008. november 6-8.

Szalay, Cs., Aradi, M., Auer, T., Schwarcz, A., Kotek, Gy., Nagy, B., Takács, G., Lénárd, L. and Karádi, Z. Intravenous glucose load elicited brain activation changes in the monkey: an fMRI study. 6th FENS Forum of European Neuroscience, Genf 2008. július 5-9.

Szalay Cs., Aradi M., Auer T., Schwarcz A., Kotek Gy., Nagy B., Takács G., Lénárd L. és Karádi, Z.: Glukóz homeosztázissal összefüggő agyi

aktivitásváltozások rhesus majomban: fMRI vizsgálatok. A Magyar Élettani Társaság LXXI. Vándorgyűlése Debrecen 2008. június 4-6.

Szalay, Cs., Schwarcz, A., Auer, T., Janszky, J., Dóczi, T., Hanna, S., Rábai, M., Karádi, Z. : Gustatory stimulation elicited changes in the human brain an fMRI study. MITT 2007, Szeged.