

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**A nucleus accumbens glukóz-
monitorozó idegsejtjei a táplálkozás
központi idegrendszeri
szabályozásában**

Ph.D. tézisek

Dr. Papp Szilárd

**Témavezető: Dr. Karádi Zoltán
Doktori program vezetője: Dr. Lénárd László
Doktori iskola vezetője: Dr. Lénárd László**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ÉLETTANI INTÉZET
PÉCS
2008**

I. Bevezetés

Világszerte egyre növekvő számban fordulnak elő a táplálkozási és anyagcsere megbetegedések. Népegészségügyi jelentőségük okán a kóros soványság és elhízás, az anorexia és bulimia nervosa, valamint a különböző anyagcsere zavarok mint például a diabetes mellitus vagy az ún. metabolikus szindróma háttérében álló folyamatok mind jobb megismerése nélkülözhetetlen az eredményes terápiás stratégiák kidolgozásához. Számos adat utal arra, hogy e kórképekben megváltozik a homeosztatisz funkciók központi szabályozása, illetve felvetődött annak lehetősége is, hogy különböző tünetek a reguláció zavarainak nyomán jelennek meg. Mindezek okán alapvetően fontos a homeosztázis központi idegrendszeri szabályozó működéseinek minél teljesebb megismerése. E tekintetben különös jelentősége lehet az előagyú limbikus neuronhálózat meghatározó részeként számon tartott nucleus accumbens idegsejtjeinek. Jelen kísérleteink arra irányultak, hogy e neuronok táplálkozás és anyagcsere regulációs szerepének az eddigieknél jobb megismerését elősegítsük.

A homeosztázis, a szervezet belső környezeti állandósága fenntartásában számos, egymással szorosan összefüggő perifériás és centrális idegi, humorális-metabolikus regulációs folyamat vesz részt. Ilyen folyamatok szabályozzák a megfelelő táplálék- és folyadékfelvételt, a plazma cukor és egyéb metabolit összetételét, az anyagcsere és az energiaforgalom, a szervezet védekező funkciói megfelelő szinten tartását, általánosságban ezen folyamatokkal összefüggő mechanizmusok állnak a motivációs, percepciós, valamint tudati működések háttérében is.

Táplálkozásszabályozási és testtömegregulációs szerepük alapján számos agyi magot illetve magcsoportot, valamint neurotranszmitterekkel jellemzett rostrendszert ítétek kiemelt jelentőségűnek az elmúlt több, mint száz év során. Az ún. "éhség-központ"-ként definiált laterális hypothalamus area (LHA) [1-4], valamint az ún. "jóllakottság-központ"-ként azonosított ventromediális hypothalamus mag (VMH) [1,4,5] mellett számos extrahypothalamikus struktúra, úgy mint az amygdala magkomplexum (AMY) [6,7], a kortikális területek közül a prefrontális kéreg (PFC), azon belül is a mediodorzális PFC (mdPFC) és a ventrolaterális prefrontális (orbitofrontális) kéreg (OBF) [8-16], továbbá a globus pallidus (GP) [17-20], és az agytörzsi magok is fontos szerepet játszanak a táplálkozás központi idegrendszeri szabályozásában [21].

Ezen agyi struktúrák mellett az utóbbi évtizedekben számos, neurotranszmitterekkel jellemezett pályarendszert azonosítottak, melyek specifikus roncsolása döntő mértékben

befolyásolja a táplálékfelvételi magatartást. Közülük a táplálkozás szabályozása szempontjából tényleg legjelentősebbek a katekolaminergias pályák, a locus coeruleus (LC) területéről induló ventrális noradrenergias rendszer (VNAR), mely az ún. "jóllakottság-pálya" elnevezést kapta [22], illetve a substantia nigra-ból induló ún. nigrostriatalis dopaminergias rendszer (NSDR), valamint a főként a ventrális tegmentalis area-ból eredő mezolimbikus dopaminergias rendszer (MLDR), melyeket ún. "éhségpálya"-ként azonosítottak [23-26].

A táplálékfelvétel regulációjában kiemelkedő szerepe van a mind a periférián, mind pedig a központi idegrendszerben megvalósuló glukorecepciónak [27]. A vér glukóz tartalmának változását követő agyi extracelluláris térbeli glukóz koncentráció eltolódást egy különleges idegsejtcsoport elemei, az ún. glukóz-monitorozó (GM) neuronok képesek érzékelni [1,28-31]. A hypothalamus mellett a GM idegsejtek jelenléte bizonyított a nucleus tractus solitarii-ban, az area postrema-ban és az AMY-ban, továbbá a globus pallidus-ban és a prefrontális-orbitofrontális kéregben is [1,28,30-47]. E sokrétű feladatok elvégzésére specializálódott kemoszenzitív idegsejtek képesek felismerni a belső környezet aktuális humorális változásait [1,32,47-51], továbbá részt vesznek a táplálékfelvétellel összefüggő szenzoros-motoros, percepció-motivációs integrációban, illetve tanulási és emlékezési működésekben is [30,33,38,39,52-60]. A GM neuronoknak morfológiai és funkcionális jellegzetességeik alapján két típusa van: a glukóz hatására serkentődő, ún. glukóz-receptor (GR) sejtek nagyméretű, multipoláris neuronok, míg a glukóz hatására gátlódó, ún. glukóz-szenzitív (GS) sejtek kisebbek, alakjuk megnyúlt, multi-, illetve részben bipolárisak. A glukóz tekintetében inszenzitív (GIS) neuronok a glukózt csak metabolizmusuk során használják fel, de a cukor ezen sejtek esetében nem játszik szerepet a neurális információ közvetítésben [1].

A táplálékfelvételi magatartás szabályozásában fontos szerepet játszó perifériás szervek és központi idegrendszeri struktúrák kemoszenzoros idegsejtjei az extracelluláris glukóz koncentráció érzékelése szempontjából több tekintetben jelentős hasonlóságot mutatnak. Bebizonyosodott, hogy a pancreatikussal lényegében azonos hexokináz KIR-i neuronokban is megtalálható, és lokalizációja megegyezik az agyi GM neuronok egyik csoportjával [61,62], továbbá a β -sejt aktivációjában nélkülözhetetlen ATP-szenzitív K-csatornák (K_{ATP}) funkcionális jelenléte a GM neuronokon ugyancsak bizonyított már [63-65]. Kiderült az is, hogy a glukózt a hasnyálmirigy inzulin-termelő β -sejtjeibe bejuttató 2-es típusú cukorszállító protein, a GLUT2 is megtalálható a központi idegrendszerben, és neuronális expressziója a hypothalamus (és, többek

között, az OBF) GM idegsejteket nagy számban tartalmazó területein figyelhető meg [66-68]. Ezen hasonlóság alapján felvetődött, hogy a hasnyálmirigy β -sejtjeit specifikusan károsító anyag, a glukózhoz igen nagymértékben hasonló molekul szerkezetű, s a *Streptomyces achromogenes* gombafaj által termelt streptozotocin (STZ) saját kísérleteinkben a GM sejtek szelektív elpusztítására is hasznosítható lehet.

A GM neuronokat tartalmazó agyi struktúrák szoros kapcsolata az előagyi limbikus rendszer elemeként számoltartott, és különféle regulációs folyamatokban, így többek között a táplálkozás központi idegrendszeri szabályozásában is fontos szerepet játszó nucleus accumbenssel (NAcc) [69-79] joggal veti fel az itt található idegsejtek komplex kemoszenzitivitásának lehetőségét. A NAcc lokalizációját tekintve bazális előagyi struktúra, a striatopallidális rendszer integráló magja. Neuroanatómiai szempontból három fő részre osztható: az ún. shell vagy “héj”, a core vagy “mag”, és az ezektől elkülöníthető, ún. rostrális (elülső) régióra [77,80]. A NAcc shell régiójából afferensek indulnak a ventrális pallidumba, a nucleus preopticus lateralis-ba, a LHA-ba, a VTA-ba, valamint a substantia grisea periaqueductalis centralis-ba, az agytörzsi magokba és a nyaki gerincvelőbe [77-79,81], s a felsorolt területekről efferensek is érkezik vissza ide. A NAcc core részéből induló rostok főként a ventrális pallidum dorzolaterális részébe, a nucleus entopeduncularis, a SN és a nucleus subthalamicus mediális területébe projiciálnak [77]. A harmadik (többek által vitatott) szubregióból, a rostrális részből induló rostok célállomásai lényegében megegyeznek a “héj” és a “mag” területek afferenseinek végződéseivel [77,81]. A NAcc éhség motiválta magatartás regulációjában játszott sokrétű szerepének hátterében számos neurotranszmitter mediálta mechanizmust feltételeznek [71,72]. A NAcc glutamát, noradrenalin, dopamin, szerotonin, opiát és hisztamin beidegzéssel is rendelkezik. A legfontosabb excitátoros (glutamát) efferenseit a nucleus mediodorsalis thalami (MD), a prefrontális kéreg, a bazolaterális amygdala és a hippocampus területéről kapja [82,83]. DA-ergias rostok igen bőségesen a VTA területéről érkezik ide [84,85]. A NAcc a locus coeruleus felől noradrenergias [86], a nucleus raphe területéről szerotoninergiás [87], a nucleus tuberomamillaris-ból pedig hisztaminergiás beidegzést kap [88]. Irodalmi adatok szerint a táplálékfelvétel szabályozásában a NAcc két szubdivíziója eltérő szerepet tölt be. A shell régió gátlása vagy roncsolása erőteljes táplálékfelvételt és testsúlynövekedést indukál [71,89], ugyanakkor a core régió léziója a táplálékfelvételi motiváció, valamint ennek következményeként a testsúly csökkenését

eredményezi [71,90]. Az íz-asszociált motivációs és tanulási folyamatokban mindkét terület érintettségére ugyancsak rámutattak már [72].

Kísérleteink tervezése során a NAcc táplálkozás központi szabályozásában betöltött szerepét meghatározó neuronális működési jellemzők további feltárását tűztük ki célul.

II. Kísérletes vizsgálatok

1. Kérdésfelvetés

Az értekezés témaköréhez illeszkedő kutatásaink két fő irányban haladtak. Egyrészt wolframszálas multibarrel üveg mikroelektródával extracelluláris egysejtvezetések végeztünk, melyek során a nucleus accumbens idegsejtjeinek glukóz érzékenységet tanulmányoztuk felnőtt, altatott Wistar patkányokban és éber rhesus majomban. Vizsgáltuk ezen neuronok különböző neurotranszmitterekkel és neuromodulátorokkal szemben mutatott ún. endogén, valamint ízekkel szemben tanúsított, ún. exogén kémiai érzékenységet is.

Kísérletsorozataink másik része patkány nucleus accumbens glukóz-monitorozó idegsejtjei magatartási és anyagcsere folyamatokra gyakorolt hatásainak tisztázására irányult. Ezen kemoszenzitív neuronok homeosztatis jelentőségét szelektív elpusztításuk következményeinek feltárásával kívántuk igazolni. E célból az irodalmi adatok, valamint saját előkísérleti eredményeink alapján alkalmasnak mutatkozó STZ-t juttattunk laboratóriumi patkányok nucleus accumbensébe, majd vizsgáltuk e mikroinjekció vércukorszintre (ún. glukóz tolerancia teszt /GTT/ során), valamint plazma össz-koleszterin, HDL, LDL, triglicerid és húgysav szintekre gyakorolt hatását. A nucleus accumbensbe juttatott STZ táplálék- és folyadékfelvétellel összefüggő magatartási hatását kondicionált íz-averziós, továbbá íz-reaktivitási paradigmában tanulmányoztuk.

Jelen kutatásainkban az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

I. Rágcsálókban ill. főemlősben végzett elektrofiziológiai kísérletekben, a multibarrel mikroelektroforetikus technika segítségével vizsgáltuk, hogy:

1. A nucleus accumbens idegsejtjei D-glukóz mikroelektroozmotikus adására megváltoztatják-e működésüket, azaz, azt kívántuk eldönteni, azonosíthatók-e GM neuronok ezen limbikus előagyi struktúrában?

2. A glukózra válaszkészséget mutató idegsejtek működését befolyásolják-e különböző, a nucleus accumbensben többségükben természetes körülmények között is széles körben jelenlévő neurotranszmitterek és neuromodulátorok (DA, GABA, Ach, DA-antagonisták), illetve a korábbi vizsgálatokban a GM neuronokra toxikusnak bizonyult STZ?

3. A táplálék- és folyadékfelvételben alapvető jelentőségű íz-ingerek megváltoztatják-e a nucleus accumbens kemoszenzitív (GM) neuronjainak aktivitását?

II.a. Laboratóriumi patkányokkal folytatott magatartási-biokémiai kísérletekben, a nucleus accumbensbe adott STZ mikroinjekció metabolikus hatásainak megállapítására irányuló vizsgálatokban kívántuk feltárni, hogy:

1. A GM idegsejtek szelektív elpusztítása befolyásolja-e a szénhidrát-anyagcserét, okoz-e változást az állatok glukóz-toleranciájában?

2. A kemoszenzitív neuronok specifikus léziója gyakorol-e hatást a homeosztázis humorális egyensúlya szempontjából releváns metabolitok (össz-koleszterin, HDL, LDL, trigliceridek, húgysav) plazmaszintjére?

II.b. Ugyancsak magatartási kísérletekben, a nucleus accumbensbe adott STZ mikroinjekció íz-érzékelési működésekre kifejtett hatásait feltárandó, vizsgáltuk, hogy a GM neuronok szelektív pusztulása nyomán:

1. Módosul-e az állatok íz-információkat hasznosító averzív tanulási képessége?

2. Íz-reaktivitási tesztekben tapasztalható-e eltérés a patkányok íz-percepciójában?

2. Módszerek

2.1 Alanyok

Kísérleteink során összesen 136 felnőtt, mindkét nembeli Wistar patkányt használtunk, melyek átlagos testtömege a vizsgálatok kezdetén 293 ± 36 g volt. Az elektrofiziológiai kísérletsorozatban egy hím rhesus majommal (*Macaca mulatta*) is dolgoztunk. Mind a rágcsálókat, mind a főemlőst külön, egyedi ketrecekben tartottuk. Táplálékot és folyadékot (csapvizet) korlátozás nélkül vehettek magukhoz. A patkányszobában a természetes fényvel közel egyező hullámhossz tartományú mesterséges megvilágítást alkalmaztunk, 12-12 órás sötét-világos (éjszaka-nappal) periódusokkal. A majomszobában a természetes megvilágítást a 12 órás nappali periódus során a természetes fényhez közeli hullámhossz spektrumú fényforrással egészítettük ki. A szobák hőmérsékletét ($23-25$ °C) és páratartalmát (55-65%) állandó tartományban biztosítottuk.

2.2 Elektrofiziológiai vizsgálatok

2.2.1 Műtét

A patkánykísérleteket ketamin vagy urethan anesztéziában végeztük. A patkányok fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, majd az elvezetések koordinátáinak megfelelően koponyafuratokat készítettünk. Az elvezető mikroelektrodát, mikroszkópos kontroll mellett, hidraulikus mikromanipulátorral juttattuk a NAcc-be. Az elvezetések sztereotaxiás koordinátái, Pellegrino és mtsai szerint az alábbiak voltak: antero-posterior (AP), Bregma (B) + 3.2-3.7 mm; medio-laterális (ML), 1.2-1.6 mm; ventrális (V, az agyfelszíntől), 5.6-7.6 mm [91].

A majmok esetében a sztereotaxiás fejrögzítést szolgáló akrilát-korona felhelyezésére aszeptikus műtétet végeztünk ketaminnal bevezetett nátrium-pentobarbitál altatásban. Az egysejttevékenység elvezetésekor az állatok egy speciális, ún. majomszékben ültek. Az elektróda levezetés a patkányoknál leírt módon, azonban a majmok esetében éber állapotban történt. A sztereotaxiás koordináták a következők voltak: AP, 19.75-25.35 mm; ML, 1.35-3.8 mm; V: 27.2-30.2 mm [92,93].

2.2.2 Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálása

Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálására általunk készített wolframszálas, ún. multibarrel üveg mikroelektrodát használtunk. Az elektróda központi csövében helyeztük el a wolframszálat, mely az idegsejt elektromos tevékenységének extracelluláris elvezetésére szolgál. A központi cső körüli 8-10, ún. környéki üvegapilláris a mikroelektroforézissel a neuronokhoz juttatandó anyagokat tartalmazza. Az elektróda segítségével extracellulárisan felvett akciós potenciálok előerősítés után egy ún. "high gain" főerősítőbe kerülnek (Supertech Kft., Magyarország). Szűrést és erősítést követően a jel egy analóg/digitális (A/D) konverterbe jut (CED 1401 plus, Anglia). Az A/D konverter jelei egy IBM PC kompatibilis komputerbe kerülnek archiválás és jelanalízis céljából. Az elvezetés során oszcilloszkópokon is megjelenítésre kerülnek az akciós potenciálok. A fentiekén túl rendszerünk módot nyújt az EKG és a légzés monitorozására és rögzítésére is. A mintavételezés befejeztével merevlemezen illetve CD-n archiváljuk az adatokat. Az adatok feldolgozása Spike2 jelfeldolgozó szoftver segítségével történik.

2.2.3 Neurokémiai vizsgálatok – Íz-ingerlés

A wolframszálas multibarrel üveg mikroelektroda környéki mikropillárisait a következő oldatokkal töltöttük fel: 0.5 M D-glukóz, 0.5 M dopamin HCl, 0.01 M SCH-23390, 0.01 M szulpirid, 0.5 M acetilkolin HCl, 0.5 M γ -amino-vajsav, 0.0037 M STZ, 0.15 M NaCl (balansz csatorna), valamint 0.5 M monoszódium L-glutamát (MSG). A vegyületeket az adott csatornákból megfelelő polaritású egyenáram segítségével (NeuroPhore B-2, USA), mikroelektroforézissel juttattuk a vizsgált sejtekhez. Az egysejtvezetések során az állatok szájüregébe ültetett kanülön keresztül végzett íz-ingerlésekkel vizsgáltuk a neuronok válaszkészségét is. Az íz-ingerlésekhez, a nemzetközi standardoknak megfelelően, a következő oldatok alábbi koncentrációit használtuk: édes (szukróz; 0.1M és 0.3M), sós (NaCl; 0.1M és 0.3M), savanyú (HCl; 0.01M és 0.03M), keserű (QHCl; 0.001M és 0.003M) és umami (MSG; 0.1M és 0.3M). Összetett íz-ingerkén narancslé (10% és 25%) oldatai szolgáltak.

2.3 Metabolikus és magatartási vizsgálatok

2.3.1 Műtét

A mikroinjekciók céljára szolgáló ún. vezetőkanül-párosok beültetésére sztereotaxiás műtét során, ketamin anesztéziában került sor a következő koordinátáknak megfelelően: AP, Bregma + 3.6 mm; ML 1.3 mm [91]. A kanüloket bilaterálisan pozicionáltuk a dura felszínén a NAcc fölé, majd fogászati akriláttal rögzítettük a koponyacsontozhoz.

2.3.2 Nucleus accumbens mikroinjekciók

A NAcc mikroinjekciók - megfelelő szoktatást követően - éber, kézben tartott állatban történtek ún. beadókanül segítségével, melyet a korábban beültetett vezetőkanülokon keresztül vezettünk le a NAcc-be az agyfelszíntől számított 5.75 mm mélységig. A beadókanült mindkét oldalon egy 12-15 cm hosszúságú polietilén csővel csatlakoztattuk az átszűrt STZ oldatot vagy a kontrollként alkalmazott fiziológiás só-oldatot tartalmazó ún. Hamilton-mikrofecskendőkhöz, melyeket mikroinfúziós pumpa (M101, Stoelting, USA) segítségével működtettünk.

2.3.3 Metabolikus vizsgálatok

Metabolikus kísérleteink során a Nacc-be juttatott STZ mikroinjekciónak a szénhidrát, zsír és fehérje anyagcserére gyakorolt hatását vizsgáltuk.

2.3.3.1 Vércukorszint mérés, glukóz tolerancia teszt

A nemzetközi standardoknak megfelelően intraperitoneálisan beadott D-glukóz oldattal (0.75 g/100 tsg/ml) végzett glukóz tolerancia teszt (GTT) során a vércukorszint változásokat az agyi mikroinjekciót követő akut illetve szubakut (4 héttel az anyagbeadás után) időszakokban mértük.

2.3.3.2 Metabolitok plazmaszintjének mérése

A szervezet metabolikus állapotáról információt nyújtó plazma összetevők (összkoleszterin, HDL, LDL, trigliceridek, húgysav) plazmaszintjének meghatározása vérplazmából történt hidegkémiás fotométer segítségével (Arkray, Spotchem, Japan).

2.3.4 Magatartási vizsgálatok

Az intracerebrális STZ kezelések íz-percepciós működésekre, ill. az íz-információkat felhasználó tanulási képességre gyakorolt hatását kétféle paradigmában tanulmányoztuk.

2.3.4.1 Kondicionált íz-averzió vizsgálata

Az agyi beavatkozásokat megelőzően az állatoknak megtanítottuk, hogy a napi folyadékszükségletük bevitelére de. 10 és fél 11 között fél óra áll a rendelkezésükre. A betanítás ideje alatt a patkányok több alkalommal szacharin oldatot (0.1 %) kaptak, hogy hozzászokjanak a későbbiekben feltételes ingerként alkalmazott ízhez. A kísérlet napján az állatok fél óráig ihattak a számukra már nem ismeretlen szacharin oldatból, majd gasztrointesztinális diszkomfort érzés kiváltása céljából LiCl-oldatot fecskendeztünk be intraperitoneálisan mind a STZ-nal kezelt, mind a kontroll csoport egyedeinek. A következő napon víz *ad lib* állt a patkányok rendelkezésére, majd ezt követően két napig újra fél-fél órájuk volt a szükséges folyadékmennyiség bevitelére. Az ezutáni, ún. "teszt" napon ismét szacharin oldatot kaptak fél óráig. Az értékelés során a LiCl adást közvetlenül megelőző és a teszt napi szacharin fogyasztási adatok csoportok közötti összehasonlítását végeztük el.

2.3.4.2 Íz-reaktivitás vizsgálata

Az íz-reaktivitási teszt során Grill és Norgren paradigmájának [94] adaptált, laboratóriumunkban módosított, nemzetközileg elfogadott változatát alkalmaztuk. Az állatokat egy 30 cm átmérőjű és 30 cm magas üvegcilinderben helyeztük el. A henger alá 45 fokos szögben megdőntött tükörlapot raktunk, így lehetővé vált a viselkedő állatok szájkörüli régiójának pontos megfigyelése, nemcsak oldalról, hanem a szájmozgásuk jobb nyomon

követhetősége érdekében alulról is. A kísérletet videokazettára rögzítettük. A műtét során a szájúregbe ültetett s az állat koponyáján rögzített íz-kanül fejtetői végéhez egy 1.25 m hosszú, szorosan illeszkedő (külső átmérő 3 mm) polietilén csövet csatlakoztattunk, melyhez a megfelelő oldatot tartalmazó fecskendőket illesztettük, s ezeket infúziós pumpával működtettük. Íz-ingerlések során az 5 alapíz két-két koncentrációját (szukróz 0.05 M, 0.5 M, NaCl 0.05 M, 0.5 M, MSG 0.05 M, 0.5 M, HCl 0.03 M, 0.3 M, QHCl 0.03 mM, 3.0 mM) alkalmaztuk. A videófelvétel elemzésekor minden állat esetében rangsorskálát alakítottunk ki az ingerstív és averzív mimikai reakciók, mozgásmintázatok alapján. A magatartási reakciókat mind az ingerstív, mind az averzív mintázatok szempontjából 0-3 pontig terjedő arbitrális skálán értékeltük. A teljes mintázathoz (100%) viszonyított eredményeket, az ízek kellemes vagy kellemetlen volta, illetve a reakciósor típusa – ingerstív vagy averzív - alapján összegeztük, átlagoltuk, és statisztikailag elemeztük.

2.4 Szövettan

A patkányokban végzett elektrofiziológiai vagy magatartási vizsgálatokat követően az elektróda hegyének, illetve a NAcc-be juttatott mikroinjekció pontos helyének meghatározására szövettani vizsgálatokat végeztünk. Abban az esetben, ha a mikroszkópos elemzés során a célzott területtől eltérő helyen tapasztaltunk mikroinjekciós illetve elvezetési pontot, vagy a beavatkozás területén kiterjedt szövetroncsolás volt látható, az adott állat eredményeit nem vettük figyelembe az adatfeldolgozás során.

2.5 Adatfeldolgozás, statisztika

Az elektrofiziológiai kísérleteink eredményeinek statisztikai értékeléséhez Student-féle t - és χ^2 -próbát alkalmaztunk. A magatartási és metabolikus vizsgálati eredményeinket az átlag \pm SEM formájában tüntettük fel. Az elemzésekhez az SPSS programcsomagot használtuk. Adatainkat varianciaanalízissel (ANOVA) és Student-féle t -próbával vizsgáltuk. Post hoc analízisként a Tukey-féle tesztet alkalmaztuk. A szignifikancia szintjét $p < 0.05$ -ban állapítottuk meg.

3. Eredmények

3.1 Elektrofiziológiai vizsgálatok

Wolframszálas multibarrel üveg mikroelektróda segítségével összesen 158 neuron egysejttevékenységét vezettük el patkány (143) illetve rhesus majom (15) NAcc-ben. Minthogy a neuronok elektrofiziológiai tulajdonságai alapvetően azonosnak mutatkoztak a két fajban, illetve az altatott és éber preparátumok között sem volt jelentős különbség, a feldolgozás során összesített adatokkal dolgoztunk.

3.1.1 Glukóz-monitorozó idegsejtek a NAcc-ben

A multibarrel mikroelektroforetikus technika alkalmazásával mind altatott laboratóriumi patkány, mind éber rhesus majom nucleus accumbens-ben glukóz-monitorozó idegsejteket azonosítottunk. Összesen 131 neuron esetében vizsgáltuk a glukóz érzékenységet, közülük 32 bizonyult GM sejtnek. Bebizonyosodott, hogy az accumbens GM neuronjainak aránya mindkét fajban számottevő, közel 25%.

A rágcsáló fajban kimutattuk, hogy a NAcc két szubdivíziójában e specifikus kemoszenzoros idegsejtek aránya és típusbeli megoszlása is eltérő. A shell régióban az 59 sejt közül 11 (19%), míg a core-ban az 58 neuron közül 17 (29%) mutatott válaszkészséget glukózra. A 11 shell régióbeli GM neuron közül 3 (27%) GR, míg 8 (73%) GS sejtnek bizonyult. A core szubdivízióban ezzel ellentétes tendencia volt megfigyelhető, 14 (82%) GR és 3 (18%) GS sejtet azonosítottunk.

3.1.2 DA érzékeny neuronok a NAcc-ben

E limbikus struktúra meghatározó dopaminergiás innervációjával összhangban a NAcc vizsgált idegsejtjeinek több, mint a fele (57%) mutatott DA válaszkészséget. A shell régióban 26 (49%), a core-ban 28 (68%) neuron bizonyult DA érzékenynek. Érdekes módon az accumbens shell régiójában a katecholamin dominánsan (89%-ban) gátló hatású volt, ezzel szemben a core

szubdivízióban a DA közel azonos arányban indukált serkentő, illetve gátló aktivitásváltozást (54%-ban gátló, 46%-ban serkentő).

3.1.3 Egyéb neurotranszmitter hatások a NAcc-ben

Másik két "klasszikus" neurotranszmitter, a GABA és az Ach accumbens neuronokra gyakorolt hatását is tanulmányoztuk. Összesen 74 idegsejt esetében vizsgáltuk a GABA-érzékenységet (45 shell; 29 core). Közülük 35 (47%) változtatta meg működését GABA mikroelektroforetikus adására. A GABA kizárólag gátló hatást fejtett ki, serkentést egy esetben sem tapasztaltunk. A két szubdivízió neuronjainak GABA-válaszkészsége jelentős eltérést mutatott. Míg a shell idegsejtjeinek 38%-a (17 neuron), addig a core-sejtek 74%-a (21 neuron) mutatott GABA érzékenységet.

Az accumbens neuronok Ach-al szembeni válaszkészségét 29 esetben vizsgáltuk. Az Ach-nal kapcsolatban is regionális eltérést figyeltünk meg a neurotranszmitter hatékonyságában: a shell-ben vizsgált 15 sejt közül 7, ugyanakkor a core-ban 14 közül mindössze 3 neuron változtatta meg tüzelési frekvenciáját Ach mikroelektroforetikus adására.

Elektrofiziológiai kísérleteink során 21 idegsejt esetében vizsgáltuk a mikroelektroforetikusan adott STZ hatását. Közülük 6 mutatott STZ érzékenységet. Akár serkentő, akár gátló választ regisztráltunk, a többször ismételt mikroelektroforetikus STZ adás nyomán e neuronok aktivitása mindegyik esetben irreverzibilisen megszűnt. A STZ által befolyásolt neuronok mindegyike GM sejtnak bizonyult, ugyanakkor a STZ-ra nem válaszolók mind GIS unitok voltak.

3.1.4 Neuronális íz-válaszkészség a NAcc-ben

A NAcc-ben az endogén kémiai ingerek (neuromodulátorok) hatásai mellett összesen 85 neuron esetében az exogén, íz-ingerlésre mutatott kémiai érzékenységet is vizsgáltuk. A 85 idegsejt közül összesen 54 (64%) mutatott íz-válaszkészséget. Míg a GM neuronok között az ízre válaszoló unitok aránya 76% volt (21 közül 16), addig a GIS sejtek alig több, mint a fele változtatta meg tüzelési frekvenciáját íz-ingerlés hatására. A specifikus kemoszenzoros (GM) neuronok jellemzően (16-ból 12 esetben) kettő vagy több, a GIS sejtek (38 közül 31) viszont csak

egy íz-minőségre változtatták meg a működésüket. Az 54 íz-sejtből 48 esetében vizsgáltuk a DA-érzékenységet. Közülük 33 neuron (69%) DA-válaszkészségét igazoltuk. A 16 GM íz-sejt közül 11 (azaz ugyancsak 69%) bizonyult DA érzékenynek.

Összesen 12 DA érzékeny, íz-ingerlésre válaszoló sejt esetében tanulmányoztuk, hogy a neuronhoz juttatott D1 vagy D2 receptor antagonistá felfüggeszti-e az íz-válaszkészséget. Hét íz-válaszkészséget mutató idegsejt esetében legalább az egyik DA blokkoló megakadályozta az íz-hatás létrejöttét.

3.2 Metabolikus és magatartási vizsgálatok

3.2.1 Vércukorszint változás cukorterhelési teszt (GTT) során

A NAcc kétoldali STZ mikroinjekcióját követő cukorterhelés nyomán hosszabb ideig patológiás vércukorszint emelkedést tapasztaltunk, a 18. és a 30. percben mért minták pedig kifejezetten a diabeteses tartományban voltak. A STZ-t kapott állatok esetében nemcsak a vércukor értékek nagysága, hanem ezek időbeli változásának dinamikája is jelentősen eltért a kontroll csoporttól. Míg a kontroll állatok vércukorszintje a 18. perctől kezdve folyamatosan csökkent, addig a STZ-nal kezelt patkányoké egészen a 30. percig emelkedett, ahol már szignifikánsan magasabb is volt, mint a kontrolloké.

Az akut vizsgálatban találtakkal ellentétben a szubakut fázisban (4 héttel a mikroinjekciókat követően) elvégzett GTT során a kontroll és a STZ kezelt csoport vércukorgörbéjének értékeiben és a görbék lefutásában nem mutatkozott szignifikáns különbség.

3.2.2 Szérum metabolit eltérések

A vizsgált metabolitok közül a kontroll és a STZ kezelt állatcsoport HDL, LDL és húgysav koncentrációiban mutatkozó eltérés nem volt szignifikáns, ugyanakkor a trigliceridek és az összkoleszterin esetében a STZ kezelt állatok plazmaszintje szignifikánsan csökkent a kontroll csoport egyedeihez képest.

3.2.3 Kondicionált íz-averzió

Míg a kontroll patkányok a kondicionálás napján szignifikánsan nagyobb mennyiségű szacharin-oldatot fogyasztottak, mint a teszt nap során, addig a STZ mikroinjekciós állatok esetében a kondicionálási és teszt napon mért szacharin oldat fogyasztás között nem volt szignifikáns különbség.

3.2.4 Íz-reaktivitás

A hedonikusan kellemes ingerekre a kontroll és STZ kezelt patkányok egyaránt főleg ingerstív mintázatokkal reagáltak, a toxinnal kezelt csoport állatai azonban szignifikánsan kevesebb pozitív reakciót mutattak, mint a kontrollok. Bár a két csoport kellemes ízekre mutatott averzív magatartásmintázata közötti eltérés éppen nem érte el a szignifikancia határt, a STZ mikroinjekciós patkányok elutasító mintázatainak gyakorisága a kontrollokénak több, mint kétszerese volt.

A kellemetlen ízekre a kontroll patkányok a várakozásnak megfelelően jellemzően averzív válaszokat adtak, ugyanakkor a STZ kezelt állatok közel azonos számban mutattak ingerstív és averzív mintázatokot, továbbá szignifikánsan több ingerstív és szignifikánsan kevesebb averzív komponens volt jelen viselkedésükben, mint a kontroll csoport egyedeinek esetében.

III. Megbeszélés

1. "Endogén" kémiai érzékelés /GR, GS/

Egy adott agyterület idegsejtjeinek endogén válaszkésztségét transzmittereikkel, modulátoraikkal jellemzett bemeneteik és kimeneteik jellege, minősége határozza meg. A NAcc-ben számos neurotranszmitter illetve neuromodulátor jelenlétét igazolták: ma már ismert, hogy GABA, Ach, DA, NA, szerotonin, hisztamin, illetve opiát receptorok egyaránt jelen vannak a központi szerepű limbikus struktúrában [86,87,95-101]. Mindezek ismeretében nem meglepő,

hogy a NAcc-ben általunk elektrofiziológiailag megvizsgált összes idegsejt esetében megállapítható volt bizonyos fokú endogén kémiai érzékenység: legalább egy, általunk mikroelektroforetikusan a sejt közvetlen közelébe juttatott kémiai anyagra megváltoztatták működésüket.

1.1 Glukóz-monitorozó idegsejtek

Kísérleteink eredményei közül kiemelkedően fontosnak tartjuk azokat, amelyek egyértelműen bizonyítják a táplálkozás szabályozásában résztvevő GM neuronok jelenlétét patkány és majom nucleus accumbensében. Habár ilyen kemoszenzitív idegsejteket az agy számos területén azonosítottak már [1,30,32-35], ez az első alkalom, hogy a limbikus rendszer e központi struktúrájában is igazolódott létezésük. A NAcc GM, azaz működésüket D-glukóz mikroelektroozmotikus adására megváltoztató neuronjainak lokalizációjakor fény derült arra, hogy a glukózra eltérő módon válaszoló idegsejtek a patkány accumbensben jellegzetes topográfiai elhelyezkedést mutatnak. A GS (gátló típusú) neuronokat főként a shell, míg a GR (serkentő válaszó) sejteket túlnyomó többségben a core régióban sikerült azonosítani. Ismert, hogy a core fontos szerepet tölt be a kondicionált magatartási formák kialakításában és irányításában, és e régió excitotoxikus léziója a táplálkozási magatartás és a testsúly számottevő csökkenését idézi elő [71,75,76,90]. A shell régióról ugyanakkor tudjuk, hogy a nem-kondicionált viselkedésekben érintett, és szelektív gátlása vagy elroncsolása rágsálókban erőteljesen fokozza a táplálékfelvételt és a testsúly növekedését eredményezi [71,74-76,90,102,103]. A GM neuronok általunk feltárt sajátos megoszlása összefüggésben állhat a NAcc két subrégiójának fentebb leírt eltérő funkcionális jellemzőivel. A rágsálókból nyert eredmények általános jelentőségét hangsúlyozzák azok az újabb adatok, amelyek rámutattak arra, hogy a NAcc shell-core szerkezeti dichotomiája majomban és emberben is megfigyelhető [104].

1.2 DA érzékeny idegsejtek

A MLDR pályarendszert a VTA A10-es neuronjaiból, illetve a a SN-t oldalról körülvevő A8-as és a SN-t dorsalisán határoló, ún. retrorubrális idegsejtekből eredő rostok alkotják [105]. A MLDR egyik legfontosabb projekciós területe a NAcc [105-107]. In vivo mikrodialízis

vizsgálatokban ugyancsak igazolódott, hogy a NAcc-ben történő DA felszabadulás elengedhetetlen feltétele ill. kísérő jelensége a megerősítés kialakulásának [69,70,108], s e tény a NAcc-be juttatott DA antagonisták gátló hatásával is alátámasztották [109,110]. Bebizonyították továbbá azt is, hogy a NAcc-be, különösen a shell régióba lokálisan adott DA önmagában is jutalmazó értékű, a kísérleti állatok a DA reuptake gátló amfetaminnal ön-injekcióra kondicionálhatók [111,112].

A DA accumbensen belüli közvetlen neuronális hatását elektrofiziológiai kísérleteinkben is bebizonyítottuk. A struktúra egészében a vizsgált idegsejtek több, mint fele mutatott DA érzékenységet. A shell régióban a neuronok megközelítően 50%-a válaszolt a katecholaminra, ugyanakkor a core területén az idegsejtek több, mint 2/3-a. A DA neurotranszmisszió NAcc-en belüli differenciált szerepét hangsúlyozza a DA keltette aktivitásváltozások irányának (gátlás vagy serkentés) regionális különbségére rávilágító leletünk is.

1.3 GABA érzékeny idegsejtek

A NAcc neuronjainak 90%-a közepes nagyságú tövises GABA-erg sejt [95]. Ismert, hogy a NAcc shell alrégiójának gátlása jelentős táplálékfelvételt indukál patkányban, melyet az itt található GABA neuronok LHA-ra gyakorolt indirekt gátlásának megszűnésével magyaráznak [103]. Elektrofiziológiai kísérleteink során mind patkányban, mind pedig rhesus majomban igazoltuk, hogy a NAcc idegsejtek megközelítően fele gátlódik GABA mikroelektroforetikus adására. Korábbi magatartási-neurokémiai vizsgálatokban leírták a shell és a core szubdivízió működésének eltérő GABA-erg modulációját [76], s adataink alapján valószínűsíthető, hogy e funkcionális dichotómia idegi alapját - legalábbis részben - a régiók GABA-ra válaszkészséget mutató neurojainak jelentősen különböző aránybeli megoszlása képezheti.

2. "Exogén" kémiai érzékelés

A táplálékfelvételi folyamat első, appetitív szakaszának elején jelenik meg az éhségérzet mint specifikus motiváció, melynek hatására az állat elindul a táplálék felkutatására. Ezt követően kezdődik az iniciatív fázis, amit a táplálék látványa, illata, majd íze, valamint az ezekre bekövetkező élettani változások vezérelnek. Az ízlelés döntően megszabja a táplálék és a

folyadék kiválasztását, vagyis a táplálkozás során megvalósuló hedonikus-motivációs szabályozás legjelentősebb külső szenzoros tényezője.

2.1 Elektrofiziológiai-neurokémiai sajátosságok

Vizsgálataink során íz-érzékeny neuronok jelenlétét igazoltuk a NAcc-ben. Adatainkból egyértelműen kitűnik, hogy azon sejtek között, melyek íz-oldatok adására megváltoztatták működésüket, számottevően nagyobb arányban fordultak elő GM neuronok, mint azok között, melyek íz-érzékenységet nem mutattak. Ugyancsak megfigyelhető volt, hogy a NAcc GM neuronjai a kellemetlen ízekkel szemben nagyobb érzékenységet mutattak. A GM íz-neuronok jellemzően két vagy több íz-minőségre válaszoltak, így ezen idegsejtek esetében valószínűsíthető, hogy a táplálkozás központi szabályozásában releváns exogén kémiai ingereket együttesen értékelő, integratív szerepet játszanak. A glukózra válaszkészséget nem mutató íz-érzékeny sejtek többnyire csak egy ízre változtatták meg tüzelési frekvenciájukat, mely arra utal, hogy ezen GIS íz-sejtek az íz-információk feldolgozásában inkább diszkriminatív szerepet töltenek be. A GM és GIS sejtek íz-információ feldolgozásban valószínűsített eltérő funkciójára laboratóriumunk korábbi, más előagyi struktúrákban nyert eredményei is rámutattak már [33,56,57].

A NAcc hedonikus-motivációs szabályozásban való részvétele jól ismert, s tudott, hogy e működésekben döntő fontosságú szerep jut a DA-ergias rendszernek. Ezirányú vizsgálatok tanúsága szerint a NAcc-en belüli DA neurotranszmisszió dinamikus, receptor mechanizmustól függő változása bizonyítottan elengedhetelen feltétele ill. kísérőjelensége a megerősítés folyamatának [109,110,113-115]. Kísérleti leletek igazolták, hogy a megerősítés során a struktúrában megemelkedik a DA szint [69,70,108], illetve kondicionált íz-averzió kialakulásakor a feltétlen, a társítást követően pedig a feltételes inger is DA szint csökkenést idéz elő [116].

A jelen disszertáció tárgyát képező saját vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy az íz-ingerlés hatására létrejövő idegsejt válaszok számos esetben D1 és/vagy D2 receptor antagonistá megelőző ill. egyidejű, mikroelektroforetikus adásával felfüggeszthetők. E leleteink - kutatócsoportunk korábbi kísérleti eredményeivel [56,57] összecsengve - a limbikus előagyi DA neurotranszmisszió íz-információ feldolgozási folyamatokban játszott meghatározó szerepére vonatkozó felvetésünket igazolják.

2.2 Magatartási vizsgálatainkban feltárt íz-információ feldolgozási zavarok

Korábbi irodalmi adatok alapján ismert, hogy a NAcc mindkét alrégiója részt vesz az íz-asszociált motivációs és tanulási mechanizmusokban [72,73]. Kondicionált íz-averziós kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy ez az erős adaptációs működés a STZ mikroinjekció hatására szelektíven elpusztuló GM neuronok hiányában sérül, a STZ kezelt csoport egyedeiben e tanult magatartásforma nem alakul ki. Feltételezhető ezért, hogy a NAcc GM sejteinek hiánya jelentős hedonikus-motivációs értékelési, ennek nyomán íz-információkat hasznosító tanulási zavart okoz, mely hipotézist az előzőekben említett elektrofiziológiai adataink is megerősítik.

A NAcc STZ mikroinjekciója keltette ízlelési zavarok sokrétűségére világítottak rá az íz-reaktivitási teszt során tapasztalt eltérések is. Bár az ingerstív ízekre a neurotoxin kezelt csoport állatai is több ingerstív, mint averzív mintázatot mutattak, a STZ mikroinjekciós patkányok viselkedésében mégis kevésbé voltak kifejezettek a kellemes ízek elfogadására utaló magatartási jegyek. Averzív ízek esetében még markánsabban megmutatkozott az íz-érzékelés STZ kezelés hatására bekövetkező zavara. A neurotoxint kapott állatok a kontrollokhöz képest szignifikánsan kellemesebbnek érezték a fizioiogiás körülmények között elutasítandó ízeket: esetükben nemcsak jóval kevesebb averzív magatartási mintázatot jegyezhattünk fel, hanem a kellemetlen ízekre mutatott ingerstív és averzív válaszmintázataik között sem tapasztaltunk szignifikáns eltérést. Ezek a tények egyértelműen igazolják, hogy bár a NAcc GM neuronjainak elpusztulásával nem vész el teljes egészében az ízek érzékelésének képessége, azonban jelentős károsodást szenved a külvilági kémiai ingerek hedonikus-motivációs megítélése. Megállapítható, hogy a NAcc STZ kezelésének hatására az ízek "percepciói monitorozása" ezen állatokban megváltozott, mégpedig oly módon, hogy főként a kellemetlen ízek megkülönböztetésében támadtak zavarok. Ezt megerősíti az a korábbi, elektrofiziológiai kísérleteinkben tett megfigyelésünk is, mely szerint a GM sejtek kellemetlen ízekkel szembeni válaszkészsége jelentősen nagyobb, mint kellemes ízekkel szemben.

A magatartási kísérletsorozatunkban feltárt íz-információ feldolgozási zavarok élettani jelentősége aligha vitatható. A NAcc-be juttatott STZ mikroinjekció nyilvánvalóan befolyásolja a táplálékszelekciós működéseket is, hiszen ezek az adaptációban fontos folyamatok segítenek az állat számára eldönteni azt, hogy melyek azok a - jellemző ízű - táplálékok, amelyeket kerülnie kell. Az ízek felismerése és megkülönböztetése döntő jelentőségű a létfenntartási folyamatsor

ezen első lépésében. Ha már e szinten kóros érzékelés alakul ki, akkor az adekvát magatartási forma nem működik hatékonyan, az állat a számára veszélyes táplálékot is megeheti - így megmérgezve magát - , illetve fordított esetben a számára kedvező, nagy energiaértékű élelmet nem fogyasztja el, emiatt hátrányba kerülhet egészséges társaival szemben.

Az íz-információk központi idegrendszeri feldolgozásában számos agyi struktúra (OBF, AMY, LHA, GP) részvételét bebizonyították már [38,55,56,117-121]. Ismert, hogy a NAcc ezen struktúrákkal szoros kölcsönkapcsolatban áll [77-79], s irodalmi adatok igazolják, hogy a NAcc az íz-érezékelés központi folyamataiban közvetlenül is szerepet játszik [73,122-128]. E ténytet kísérleteink során mind magatartási, mind elektrofiziológiai módszerekkel részben megerősítettük, részben - különös tekintettel a GM neuronok komplex, integratív szerepére - új adatokkal támasztottuk alá.

3. Metabolikus eltérések

A NAcc GM idegsejtjeinek szelektív elpusztítása, vizsgálataink tanúsága szerint sokrétű metabolikus változások kialakulásához vezet. Laboratóriumunk korábbi magatartási-metabolikus kísérletei során ismeretessé vált, hogy a VMH-ba illetve az OBF-be adott STZ mikroinjekció nyomán a 2-es típusú diabetes mellitusban tapasztaltakhoz hasonló metabolikus zavarok alakulnak ki [34].

A NAcc STZ kezelése a fentiekhez nagymértékben hasonló következményekkel járt. A szénhidrát anyagcsere cukorterhelési tesztben feltárt károsodása mellett kimutattuk a zsíryanycsere (az össz-koleszterin és a triglicerid szint csökkenésével járó) zavarát, valamint a plazma húgysav koncentráció (tendencia szerű) emelkedését is. Ez utóbbi változás összhangban áll nemcsak korábbi eredményeinkkel [34], hanem a proteolitikus lebontási folyamatok diabetes mellitusban tapasztalható aktiválódására, s a következményes hyperuricaemiára vonatkozó irodalmi adatokkal is [129,130]. Dyslipidaemiás leleteink jól illeszkednek azon korábbi megfigyelések sorába, amelyek rámutattak a koleszterinszint, de még inkább a lipoprotein-frakciók (VLDL, LDL, HDL) koncentrációjának változásaira a DM mindkét formájában [131-133].

Az egyes agyterületeken végzett beavatkozások nyomán fellépő különbségek egyrészt utalnak az érintett struktúrák - VMH, OBF, NAcc - anyagcsere szabályozási folyamatokban

betöltött nyilvánvalóan differenciált szerepére. Másrészt hangsúlyoznunk kell azt az első pillantásra megdöbbentő tényt is, hogy a fenti esetekben egy körülírt agyterület specifikus neuron-csoportját érintő beavatkozásnak igen gyorsan, tehát nyilvánvalóan idegi mechanizmus révén kialakuló perifériás metabolikus következményeivel állunk szemben. E változások irányát és dinamikáját feltehetően nagy mértékben befolyásolja számos tényező, így pl. a plazma inzulin és leptin koncentrációk alakulása [134], ezért további vizsgálatainkban a metabolikus mérések kiterjesztése elengedhetetlenné válik. Mindazonáltal egyértelmű bizonyítást nyert, hogy az előagyi GM neuronok elpusztítása a szénhidrát, a zsír- és a fehérje anyagcsere jelentős, több tekintetben a 2-es típusú DM esetében megfigyeltekhez hasonló zavarát idézi elő.

E leletünk, s a GM neuronok komplex tulajdonságaira, a STZ mikroinjekció nyomán tapasztalt percepció-motivációs változásokra vonatkozó eredményeink egyöntetűen alátámasztják hipotézisünket, miszerint e speciális idegsejtek az egészséges szervezet homeosztatis egyensúlyának megőrzésében alapvető szerepet játszanak. Ha ez így van, joggal feltételezhető, hogy bármilyen ok miatt bekövetkező károsodásuk a homeosztázis egyensúlyának megbomlásával járó táplálkozási és anyagcsere megbetegedések elindítója, fenntartója lehet.

IV. Általános következtetések

Napjainkban, fokozódó népegészségügyi jelentőségük miatt, a táplálkozási és anyagcsere betegségek hátterében álló folyamatok feltérképezése egyre fontosabbá válik. Az elhízás, a diabetes mellitus és a metabolikus szindróma a populáció jelentős részét érintő népbetegségek számát, a fejlett országok populációiban a megbetegedések - köztük számos kiemelt mortalitású kórforma - több, mint 25%-a metabolikus eredetre vezethető vissza. A mai, általánosan elfogadott klinikai orvosi szemlélet a perifériás folyamatokra, pathológiás eltérésekre fókuszál ezen betegségek diagnózisakor és a terápiás beavatkozások tervezésekor egyaránt. Ugyanakkor egyre több vonatkozó kórfolyamat kapcsán nyer bizonyítást vagy vetődik fel lehetőségként a centrális, központi idegrendszeri eredet vagy érintettség. Az általunk a NAcc-ben feltárt, a homeosztázis szabályozásában és fenntartásában központi szerepet játszó GM neuronokról kiderült, hogy működési zavarai - sérülésük vagy pusztulásuk - a szervezet belső egyensúlyának felborulásához vezethet. A NAcc és más, a homeosztázis fenntartásában érintett

agyi struktúrák, és specifikus kemoszenzoros neuronjaik működésének mind jobb megismerése tehát alapvető fontosságú lehet a táplálkozási és anyagcsere betegségek háttérben álló kórfolyamatok megértésében, s így ezen megbetegedések megelőzéséhez és új, eredményes terápiás stratégiák kidolgozásához is közelebb vihet.

Irodalomjegyzék

1. Oomura Y. Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. In Handbook of the hypothalamus. Morgane P, Panksepp J, (editors). New York: Marcel Dekker; 1980. pp. 557-620.
2. Morrison SD, Barnett RJ, Mayer J. Localization of lesions in the lateral hypothalamus of rats with induced adipsia and aphagia. *Am J Physiol* 1958; 193(1):230-234.
3. Montemurro DG, Stevenson JA. Adipsia produced by hypothalamic lesions in the rat. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35(1):31-37.
4. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77(2):323-324.
5. Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesion and adiposity in the rat. *Anat. Rec.* 1940; 78:149-172.
6. Morgane PJ, Kosman AJ. Alterations in feline behaviour following bilateral amygdectomy. *Nature* 1957; 180(4586):598-600.
7. Fonberg E, Del Gado JM. Avoidance and alimentary reactions during amygdala stimulation. *J Neurophysiol* 1961; 24:651-664.
8. Mogensen J, Divac I. Behavioural changes after ablation of subdivisions of the rat prefrontal cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1993; 53(3):439-449.
9. Robertson A, Laferriere A. Disruption of the connections between the mediodorsal and sulcal prefrontal cortices alters the associability of rewarding medial cortical stimulation to place and taste stimuli in rats. *Behav Neurosci* 1989; 103(4):770-778.
10. Eichenbaum H, Clegg RA, Feeley A. Reexamination of functional subdivisions of the rodent prefrontal cortex. *Exp Neurol* 1983; 79(2):434-451.
11. Kolb B, Nonneman AJ. Prefrontal cortex and the regulation of food intake in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1975; 88(2):806-815.
12. Schoenbaum G, Eichenbaum H. Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J Neurophysiol* 1995; 74(2):733-750.
13. Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1990; 64(4):1055-1066.
14. Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346):1433-1443; discussion 1443-1434.
15. Rolls ET. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11(4):263-287.
16. Karádi Z, Lukáts B, Papp S, et al. Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 2005; 30:168-169.
17. Levine MS, Schwartzbaum JS. Sensorimotor functions of the striatopallidal system and lateral hypothalamus and consummatory behavior in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 85(3):615-635.
18. Levine MS, Ferguson N, Kreinick CJ, Gustafson JW, Schwartzbaum JS. Sensorimotor dysfunctions and aphagia and adipsia following pallidal lesions in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1971; 77(2):282-293.
19. Lénárd L, Sarkisian J, Szabó I. Sex-dependent survival of rats after bilateral pallidal lesions. *Physiol Behav* 1975; 15(5):389-397.
20. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol* 1961; 201:420-428.
21. Grill HJ, Smith GP. Cholecystikinin decreases sucrose intake in chronic decerebrate rats. *Am J Physiol* 1988; 254(6 Pt 2):R853-856.

22. Ahlskog JE, Hoebel BG. Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. *Science* 1973; 182(108):166-169.
23. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; 367:95-122.
24. Marshall JF, Richardson JS, Teitelbaum P. Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *J Comp Physiol Psychol* 1974; 87(5):808-830.
25. Lénárd L, Karádi Z, Szabó I, Hahn Z. Pallidal mechanism in the organization of feeding and sensorymotor integration. In *Recent Developments of Neurobiology in Hungary* 1982; 1:79-113.
26. Lénárd L. Sex-dependent body weight loss after bilateral 6-hydroxydopamine injection into the globus pallidus. *Brain Res* 1977; 128(3):559-568.
27. 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.
28. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; 222(190):282-284.
29. Oomura Y, Yoshimatsu H. Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst* 1984; 10(3-4):359-372.
30. Nakano Y, Oomura Y, Lénárd L, et al. Feeding-related activity of glucose- and morphine-sensitive neurons in the monkey amygdala. *Brain Res* 1986; 399(1):167-172.
31. Anand BK, Chhina GS, Sharma KN, Dua S, Singh B. Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am. J. Physiol.* 1964; 207(5):1146-1154.
32. Lénárd L, Karádi Z, Faludi B, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics. *Brain Res Bull* 1995; 37(2):149-155.
33. Karádi Z, Faludi B, Lénárd L, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes. *Brain Res Bull* 1995; 37(2):157-162.
34. Karádi Z, Lukáts B, Papp S, Takács G, Egyed R, Lénárd 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.
35. Levin BE. Metabolic sensors: viewing glucosensing neurons from a broader perspective. *Physiol Behav* 2002; 76(3):397-401.
36. Adachi A, Shimizu N, Oomura Y, Kobashi M. Convergence of hepatoportal glucose-sensitive afferent signals to glucose-sensitive units within the nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett* 1984; 46(2):215-218.
37. Karádi Z, Faludi B, Czurkó A, Niedetzky C, Lénárd L. Gustatory and olfactory responses of chemosensitive pallidal neurons. In K. Kurihara, N. Suzuki, H. Ogawa, (Eds.), *Olfaction and Taste IX*. 1994:357-358.
38. Karádi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lénárd L, Aou S. Complex attributes of lateral hypothalamic neurons in the regulation of feeding of alert rhesus monkeys. *Brain Res Bull* 1990; 25(6):933-939.
39. Karádi Z, Faludi B, Hernádi I, Víg J, Lénárd L. Orbitofrontal neurons process both endogenous and exogenous chemical information. *Functional Organization of Associate Cortices, Satellite Symposium of the IVth IBRO Congress, Inuyama, Japan* 1995:10.
40. Oomura Y, Ooyama H, Sugimori N, Nakamura T, Yamada Y. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurons in the lateral hypothalamus. *Nature* 1974; 247:284-286.
41. Karádi Z, Lukáts B, Hernádi I, et al. Complex attributes of chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 2002:9-10.
42. Karádi 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. *Pathophysiol. Suppl.* 2002.
43. Karádi Z, Faludi B, Hernádi I, Lénárd L. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: II. Complex functional attributes. *Neurobiology (Bp)* 1995; 3(3-4):241-256.

44. Karádi Z, Egyed R, Hernádi I, Lukáts B, Lénárd L. Integrative processing of endogenous and exogenous chemical signals by glucose-monitoring neurons of the primate orbitofrontal cortex. *Appetite* 1998; 31(2):263.
45. Lénárd L, Karádi Z, Faludi B, Hernádi I. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: I. Behavioral properties and neurotransmitter sensitivities. *Neurobiology (Bp)* 1995; 3(3-4):223-239.
46. Adachi A, Kobashi M. Convergence of hepatic gluco- and osmoresponsive inputs on chemoresponsive units in the medulla oblongata of rat. In: Oomura, Y., ed. *Emotions, Neuronal and Chemical Control*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press 1986:103-113.
47. Lénárd L, Faludi B, Karádi Z, Czurkó A, Vida I, Niedetzky C. Responses of pallidal neurons to microelectrophoretically applied glucose and neurochemicals. In *The Basal Ganglia IV*. Percheron G, McKenzie JS, Féger J, (editors). New York: Plenum Press; 1994. pp. 239-244.
48. Hanai K, Oomura Y, Kai Y, et al. Central action of acidic fibroblast growth factor in feeding regulation. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2):R217-223.
49. Inokuchi A, Oomura Y, Shimizu N, Yamamoto T. Central action of glucagon in rat hypothalamus. *Am J Physiol* 1986; 250(1 Pt 2):R120-126.
50. Ishibashi S, Oomura Y, Okajima T. Facilitatory and inhibitory effects of TRH on lateral hypothalamic and ventromedial neurons. *Physiol Behav* 1979; 22(4):785-787.
51. Shimizu N, Oomura Y. Calcitonine-induced anorexia in rats: evidence for its inhibitory action on lateral hypothalamic chemosensitive neurons. *Brain Res. Bull.* 1986; 367:128-140.
52. Aou S, Oomura Y, Lénárd L, et al. Behavioral significance of monkey hypothalamic glucose-sensitive neurons. *Brain Res* 1984; 302(1):69-74.
53. Karádi Z, Oomura Y, Nishino H, Aou S. Olfactory coding in the monkey lateral hypothalamus: behavioral and neurochemical properties of odor-responding neurons. *Physiol Behav* 1989; 45(6):1249-1257.
54. Karádi Z, Oomura Y, Scott T, Nishino H. Gustatory coding of lateral hypothalamic and amygdaloid glucose-sensitive and insensitive neurons in the rhesus monkey. In: Kawamura, Y. ed *Proc. Umami Forum, SRUT, Tokyo* 1989:45-58.
55. Karádi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lénárd L, Aou S. Lateral hypothalamic and amygdaloid neuronal responses to chemical stimuli in the rhesus monkey. In: H. Morita. (Ed.), *Proceedings 22nd Japanese Symposium on Taste and Smell* 1988:121-124.
56. Karádi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lénárd L, Aou S. Responses of lateral hypothalamic glucose-sensitive and glucose-insensitive neurons to chemical stimuli in behaving rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 1992; 67(2):389-400.
57. Karádi Z, Scott TR, Oomura Y, Nishino H, Aou S, Lénárd L. Complex functional attributes of amygdaloid gustatory neurons in the rhesus monkey. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855:488-492.
58. Lénárd L, Oomura Y, Nishino H, Aou S, Nakano Y, Yamamoto Y. Activity in monkey lateral hypothalamus during operant feeding: food intake in rats. Tokyo: Japan Scientific Societies Press 1986:45-55.
59. Nishino H, Oomura Y, Karádi Z, et al. Internal and external information processing by lateral hypothalamic glucose-sensitive and insensitive neurons during bar press feeding in the monkey. *Brain Res Bull* 1988; 20(6):839-845.
60. Oomura Y. Modulation of prefrontal and hypothalamic activity by chemical senses in the chronic monkey. In *Umami: A basic taste*. Kawamura Y, Kam MR, (editors). New York: Marcel Dekker Inc.; 1987. pp. 481-509.
61. Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem* 1994; 269(5):3641-3654.
62. Jetton TL, Postic C, Niswender KD, Moates MJ, Magnuson MA. Glucokinase in extrapancreatic neural and neuroendocrine cells. In: Baba, S. & Kaneko, T. eds. *Diabetes* 1994, Elsevier, Amsterdam 1994:193-197.

63. Ashford ML, Boden PR, Treherne JM. Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *Pflugers Arch* 1990; 415(4):479-483.
64. Dunn-Meynell AA, Rawson NE, Levin BE. Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive K⁺ channel in rat brain. *Brain Res* 1998; 814(1-2):41-54.
65. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390(6659):521-525.
66. Leloup C, Arluison M, Lepetit N, et al. Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei. *Brain Res* 1994; 638(1-2):221-226.
67. Li B, Xi X, Roane DS, Ryan DH, Martin RJ. Distribution of glucokinase, glucose transporter GLUT2, sulfonylurea receptor-1, glucagon-like peptide-1 receptor and neuropeptide Y messenger RNAs in rat brain by quantitative real time RT-PCR. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 113(1-2):139-142.
68. Arluison M, Quignon M, Nguyen P, Thorens B, Leloup C, Penicaud L. Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain--an immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 2004; 28(3):117-136.
69. Radhakishun FS, van Ree JM, Westerink BH. Scheduled eating increases dopamine release in the nucleus accumbens of food-deprived rats as assessed with on-line brain dialysis. *Neurosci Lett* 1988; 85(3):351-356.
70. Hernandez L, Hoebel BG. Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens. *Physiol Behav* 1988; 44(4-5):599-606.
71. Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Excitotoxic lesions of the core and shell subregions of the nucleus accumbens differentially disrupt body weight regulation and motor activity in rat. *Brain Res Bull* 1995; 38(6):551-559.
72. Yasoshima Y, Scott TR, Yamamoto T. Memory-dependent c-Fos expression in the nucleus accumbens and extended amygdala following the expression of a conditioned taste aversive in the rat. *Neuroscience* 2006; 141(1):35-45.
73. Mark GP, Weinberg JB, Rada PV, Hoebel BG. Extracellular acetylcholine is increased in the nucleus accumbens following the presentation of an aversively conditioned taste stimulus. *Brain Res* 1995; 688(1-2):184-188.
74. Kelley AE. Neural integrative activities of nucleus accumbens subregions in relation to learning and motivation. *Psychobiology* 1999; 27:198-213.
75. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(3):321-352.
76. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 2005; 86(5):773-795.
77. Groenewegen HJ, Russchen FT. Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 223(3):347-367.
78. Brog JS, Salyapongse A, Deutch AY, Zahm DS. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J Comp Neurol* 1993; 338(2):255-278.
79. Zahm DS, Jensen SL, Williams ES, Martin JR, 3rd. Direct comparison of projections from the central amygdaloid region and nucleus accumbens shell. *Eur J Neurosci* 1999; 11(4):1119-1126.
80. Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol* 1989; 289(2):189-201.
81. Zahm DS. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(1):85-105.
82. Berendse HW, Groenewegen HJ. Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 1991; 42(1):73-102.

83. Berendse HW, Voorn P, te Kortschot A, Groenewegen HJ. Nuclear origin of thalamic afferents of the ventral striatum determines their relation to patch/matrix configurations in enkephalin-immunoreactivity in the rat. *J Chem Neuroanat* 1988; 1(1):3-10.
84. Bouyer JJ, Joh TH, Pickel VM. Ultrastructural localization of tyrosine hydroxylase in rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol* 1984; 227(1):92-103.
85. Totterdell S, Smith AD. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J Chem Neuroanat* 1989; 2(5):285-298.
86. Nurse B, Russell VA, Taljaard JJ. Effect of chronic desipramine treatment on adrenoceptor modulation of [3H]dopamine release from rat nucleus accumbens slices. *Brain Res* 1985; 334(2):235-242.
87. Angulo JA, McEwen BS. Molecular aspects of neuropeptide regulation and function in the corpus striatum and nucleus accumbens. *Brain Res Brain Res Rev* 1994; 19(1):1-28.
88. Panula P, Pirvola U, Auvinen S, Airaksinen MS. Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience* 1989; 28(3):585-610.
89. Stratford TR, Kelley AE. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. *J Neurosci* 1997; 17(11):4434-4440.
90. Mendoza J, Angeles-Castellanos M, Escobar C. Differential role of the accumbens shell and core subterritories in food-entrained rhythms of rats. *Behav Brain Res* 2005; 158(1):133-142.
91. Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain*. Plenum Press: New York, 1979.
92. Snider S, Lee JC. *A Stereotaxic Atlas of the Monkey Brain (Macaca mulatta)*. University of Chicago Press: Chicago, 1961.
93. Saleem K, Logothetis N. *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain*. Elsevier and Academic press 2007.
94. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res* 1978; 143(2):263-279.
95. Meredith G, Wouterlood F. Synaptic organization of nucleus accumbens (ventral striatum). In: Bernardi G et al. (eds) *The Basal Ganglia III*. Plenum Press, New York 1990:167-176.
96. Graybiel AM. Compartmental organization of the mammalian striatum. *Prog Brain Res* 1983; 58:247-256.
97. Gerfen CR, Baimbridge KG, Miller JJ. The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82(24):8780-8784.
98. Gerfen CR, Young WS, 3rd. Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res* 1988; 460(1):161-167.
99. Zahm DS, Heimer L. Ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat: I. Neurochemical compartmentation as reflected by the distributions of neurotensin and substance P immunoreactivity. *J Comp Neurol* 1988; 272(4):516-535.
100. Meredith GE, Blank B, Groenewegen HJ. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1989; 31(2):327-345.
101. Sawaya MC, Dolphin A, Jenner P, Marsden CD, Meldrum BS. Noradrenaline-sensitive adenylate cyclase in slices of mouse limbic forebrain: characterisation and effect of dopaminergic agonists. *Biochem Pharmacol* 1977; 26(20):1877-1884.
102. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27(8):765-776.
103. Stratford TR, Kelley AE. Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *J Neurosci* 1999; 19(24):11040-11048.

104. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol* 1996; 365(4):628-639.
105. Ungerstedt U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; 367:1-48.
106. Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* 1979; 175(2):191-217.
107. Oades R, Halliday G. Ventral temental (A10) system: neurobiology. *Brain Res Rev* 1987; 12:117-165.
108. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1988; 85:5247-5278.
109. Broekkamp CL, Van Rossum JM. The effect of microinjections of morphine and haloperidol into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behaviour. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975; 217(1):110-117.
110. Lyness WH, Friedle NM, Moore KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11(5):553-556.
111. Lénárd L, Hernandez L, Hoebel BG. Self-injection of amphetmine directly into the nucleus accumbens. *Proc IUPS, XIV:545.*, No2217 1980.
112. Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L, Aulisi EF, Stanley BG, Lénárd L. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 81(2):158-163.
113. Roberts DC, Corcoran ME, Fibiger HC. On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 6(6):615-620.
114. Shippenberg TS, Herz A. Place preference conditioning reveals the involvement of D1-dopamine receptors in the motivational properties of mu- and kappa-opioid agonists. *Brain Res* 1987; 436(1):169-172.
115. Shippenberg TS, Herz A. Motivational effects of opioids: influence of D-1 versus D-2 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 151(2):233-242.
116. Mark GP, Blander DS, Hoebel BG. A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Res* 1991; 551(1-2):308-310.
117. Yamamoto T, Fujimoto Y. Brain mechanisms of taste aversion learning in the rat. *Brain Res Bull* 1991; 27(3-4):403-406.
118. Rolls ET, Murzi E, Yaxley S, Thorpe SJ, Simpson SJ. Sensory-specific satiety: food-specific reduction in responsiveness of ventral forebrain neurons after feeding in the monkey. *Brain Res* 1986; 368(1):79-86.
119. Norgren R, Leonard CM. Ascending central gustatory pathways. *J Comp Neurol* 1973; 150(2):217-237.
120. Norgren R, Wolf G. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the rat. *Brain Res* 1975; 92(1):123-129.
121. Norgren R. Taste pathways to hypothalamus and amygdala. *J Comp Neurol* 1976; 166(1):17-30.
122. Ramaswamy C, Ghosh S, Vasudev R. Alteration of preference of food substances in terms of taste & nutritional value following the lesion of two subdistricts of nucleus accumbens. *Indian J Med Res* 1998; 108:139-144.
123. Ramaswamy C, Ghosh B, Vasudev R. Regulatory role of nucleus accumbens in the ingestion of sucrose and saccharine. *Indian J Exp Biol* 1998; 36(8):820-823.
124. Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, Steininger TL, Will MJ, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav* 2002; 76(3):365-377.
125. Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(1):R31-37.

126. Hajnal A, Norgren R. Taste pathways that mediate accumbens dopamine release by sapid sucrose. *Physiol Behav* 2005; 84(3):363-369.
127. Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol Behav* 2006; 89(4):531-535.
128. Ramirez-Lugo L, Nunez-Jaramillo L, Bermudez-Rattoni F. Taste memory formation: role of nucleus accumbens. *Chem Senses* 2007; 32(1):93-97.
129. Mortimore GE, Poso AR, Lardeux BR. Mechanism and regulation of protein degradation in liver. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5(1):49-70.
130. Krettek JE, Price JL. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1977; 171(2):157-191.
131. Puhakainen I, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Lipolysis and gluconeogenesis from glycerol are increased in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3):789-794.
132. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49(11):1390-1394.
133. Tavangar K, Murata Y, Pedersen ME, Goers JF, Hoffman AR, Kraemer FB. Regulation of lipoprotein lipase in the diabetic rat. *J Clin Invest* 1992; 90(5):1672-1678.
134. Friedman DP, Aggleton JP, Saunders RC. Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *J Comp Neurol* 2002; 450(4):345-365.

Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk

I. Folyóiratcikkek:

1. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, Cs. Szalay, R. Egyed, L. Lénárd, and G. Takács: Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses*, 30:168-169, 2005.
2. Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, Cs. Szalay, Z. Karádi: Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *NeuroReport* , 18(15):1561-1565, 2007.

II. Könyvrészlet:

1. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, G. Takács, R. Egyed, and L. Lénárd: The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. In: *Brain-Inspired IT I*, (Eds. H. Nakagawa, K. Ishii and H. Miyamoto), International Congress Series Vol. 1269, Elsevier, Amsterdam, pp.30-33, 2004.

III. Konferencia összefoglalók:

1. Papp, Sz., Lukáts, B., Szalay, Cs., Göde, J., Hernádi, I., Kellényi, L. and Karádi, Z.: Taste-responsive neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 9(3-4): P. 347-348, 2002.
2. Karádi, Z., Lukáts, B., Hernádi, I., Kellényi, L., Papp, Sz., Göde, J., and Szalay, Cs.: Complex attributes of chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 10(): P. , 2002.
3. Lukáts, B., Papp, Sz., Hernádi, I. and Karádi, Z.: The central glucose-monitoring network: Chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. *IBNS*. Vol. 11: P. 33, 2002.
4. Lukáts, B., Sz. Papp, Cs. Szalay, J. Göde, L. Lénárd and Z. Karádi: Gustatory neurons in the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex of the rat. *Acta Physiol. Hung.* 89(1-3): 250, 2002.

5. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, Cs. Szalay, J. Göde and L. Lénárd: New sites of the central glucose-monitoring system: the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex. *Acta Physiol. Hung.* 89(1-3): 245, 2002.
6. Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Lénárd, L. and Takács, G.: Complex -‘endogenous’ and ‘exogenous’ - chemosensitivity is a general characteristic of glucose-monitoring neurons in the rat forebrain. *Appetite* 40: P. 340, 2003.
7. Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Lénárd, L., Takács, G. and Ságodi, L.: Complex chemical attributes ‘endogenous’ and ‘exogenous’ chemosensitivity of glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. 6th IBRO World Congress, Proceedings, P. , 94. 2003.
8. Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Lénárd, L. and Takács, G.: Complex - ‘endogenous’ and ‘exogenous’ - chemosensitivity is a general characteristic of glucose-monitoring neurons in the rat forebrain. *Appetite* 40(3): 340, 2003.
9. Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Takács, G., Egyed, R. and Lénárd, L.: Involvement of the forebrain glucose-monitoring network in the organization of adaptive behavioral actions. IBRO Workshop, Budapest, 2004. 01. 29-31.
10. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, G. Takács, R. Egyed, and L. Lénárd: The central glucose-monitoring neural network: Major protectors of the adaptive homeostatic balance for the well-being of the organism. *Brain IT 2004, ISBS Abstracts*, P.: 59, 2004.
11. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, L. Lénárd, and G. Takács: Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *ISOT / JASTS 2004, S1-4-4*, P.: 13, 2004.
12. Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, G. Takács, L. Lénárd, R. Egyed, Cs. Szalay, M. Rábai: The forebrain glucose-monitoring neural network: multiple roles in the central homeostatic regulation. *Clinical Neuroscience*, 58, Suppl. 1: 47-48, 2005.
13. Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, Cs. Szalay, M. Rábai, Z. Karádi: Multiple chemosensitivity of feeding-associated neurons in the limbic forebrain. *Clinical Neuroscience*, 58, Suppl. 74-75, 2005.
14. Papp Sz., Lukáts B., Takács G., Rábai M., Szalay Cs., Karádi Z.: Endogenous and exogenous chemosensitivity of feeding-related limbic neurons. *Acta Physiol. Hung.*, 92 (3-4): 293, 2005.
15. Takács G., Sz. Papp, B. Lukáts, Cs. Szalay, M. Rábai, T. Inui, T. Yamamoto, L. Lénárd, Z. Karádi Taste perception deficit after streptozotocin microinjection into the nucleus accumbens of the rat. *Acta Physiol. Hung.*, 93(2-3): 234. 2006.

16. Papp Sz., B. Lukáts, G. Takács, Cs. Szalay, M. Rábai, T. Inui, T. Yamamoto, L. Lénárd, Z. Karádi Taste responsive neurons in the limbic forebrain. *Acta Physiol. Hung.*, 93(2-3): 217. 2006.
17. Papp Sz., Inui, T., Takács G., Szalay Cs., Yamamoto T., Lénárd L., Karádi Z.: Taste elicited neuronal activity changes in the limbic forebrain. *Clinical Neuroscience*, 59, Suppl. 1: P. , 2006.
18. Takács G., Inui T., Papp Sz., Szalay Cs., Rábai M., Mészáros L., Yamamoto T., Lénárd L., Karádi Z.: Streptozotocin induced taste perception alteration in the nucleus accumbens of the rat. *Clinical Neuroscience*, 59, Suppl. 1: P. , 2006.
19. Papp, Sz., Lukáts, B., Takács G., Szalay Cs., Yamamoto T., Lénárd L., Karádi Z.: Gustatory responses of limbic forebrain neurons. *FENS A043.13*. P.: 115. 2006.
20. Papp, Sz., Takács, G., Szalay, Cs., Lukáts, B., Rábai, M., Fotakos, D., Karádi, Z.: Complex chemosensitivity of limbic neurons in the rat and monkey forebrain. *Clinical Neuroscience*, 60, Suppl. 1: 51-52, 2007.
21. Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Takács, G., Szalay, Cs., Rábai, M., Egyed, R. and Lénárd, L.: Homeostatic significance of the forebrain glucose-monitoring neuronal network. *J.Physiol.Sci.* 57(suppl.): S33, 2007.
22. Karádi, Z., Papp, Sz., Szalay, Cs., Lukáts, B., Takács, G., Egyed, R., Rábai, M., Fotakos, D. and Lénárd, L.: Forebrain glucose-monitoring neurons and the regulation of homeostasis. *Obesitol. Hung.* (7) 2 Suppl.: P. 23, 2007.
23. Karádi, Z.: Forebrain glucose-monitoring neurons in the homeostatic control. *Acta Physiol. Hung.*, 94 (4): P.358, 2007.
24. Papp, Sz., Lukáts, B., Takács, G., Szalay, Cs., Rábai, M., Fotakos, D. and Karádi, Z.: Chemosensitive neurons in the nucleus accumbens of the rat and rhesus monkey. *Acta Physiol. Hung.*, 94 (4): P.383, 2007.