

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**LIMBIKUS ELŐAGYI INTERLEUKIN-1 β MECHANIZMUSOK A
TÁPLÁLKOZÁS, ÍZ-ÉRZÉS ÉS ANYAGCSERE KÖZPONTI
SZABÁLYOZÁSÁBAN**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Takács Gábor

Témavezető: Dr. Karádi Zoltán

Programvezető: Dr. Lénárd László

Doktori Iskola vezetője: Dr. Lénárd László

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ÉLETTANI INTÉZET**

PÉCS

2010.

I. Bevezetés

Az élő szervezetek számára a pillanatról pillanatra változó környezeti feltételekhez való alkalmazkodás, a működések biztosítása, azaz a homeosztázis megőrzése, alapvető fontosságú biológiai létük szempontjából. A belső egyensúly fenntartása során szervezetünk komplex, összehangolt kontroll-mechanismusok segítségével biztosítja a megfelelő táplálék- és folyadékfelvételt, a hőszabályozást és a különböző metabolitok szintjét. E folyamatokban fontos szerepet töltenek be az immunregulátorok, amelyek sokrétű, számos sejt típuson érvényesülő biológiai aktivitással rendelkeznek. Számos mediátor molekula, elsősorban a citokinek fokozott szintézise, szekréciója és felhasználása figyelhető meg e reakciók során. Az *interleukin-1 (IL-1)* csoport a citokinek egyik legfontosabb reprezentánsa. Két izomerje (α és β) közül a beta izomer biológiai szempontból rácsálókban és főemlősökben egyaránt jelentősebbnek mutatkozott.

Az IL-1 β szintézisét perifériásan és a központi idegrendszerben (KIR) egyaránt leírták. A perifériás termelésben többek közt a monocyták, macrophagok, lymphocyták, fibroblastok és endothelsejtek szerepét sikerült igazolni [12,13]. Centrálisan az agyi macrophagokról [28], cerebrovascularis endothelsejtekről [4], microgliákról [19], astrocytákról [17] és magukról a neuronokról is bebizonyosodott, hogy képesek IL-1-et szintetizálni [6]. IL-1 β -szerű immunreaktív rostokat több fajban is azonosítottak az agy különböző területein, a hypothalamus (HT) magcsoportjaiban, az amygdala-ban (AMY), a nucleus tractus solitarii-ban, a locus coeruleusban, stb., továbbá IL-1 β mRNS-t detektáltak többek között a *nucleus accumbens-ben (NAcc)* és a *ventromedialis hypothalamus-ban (VMH)* is [6,7]. Mind perifériás, mind centrális alkalmazása során számos kísérletben megfigyelték e primer citokin egyszeri vagy krónikus adását követő pyrogén hatását, amelynek közvetítésében prosztaglandin mechanizmusok bizonyítottan szerepelnek [51]. Szintén igazolták, hogy az IL-1 β „lassú hullámú alvást” indukálva somnolentiát okoz [65]. Ide vonatkozóan érdemes megemlíteni azt a valamennyiünk által jól ismert tapasztalatot, hogy fertőzésekben vagy elhúzódó, a szervezetet gyengítő krónikus betegségekben emberben is csökkent lokomotoros, explorációs aktivitást kísérő aluszékonyság figyelhető meg. Különösen fontosnak tűnik az IL-1 β szerepe a táplálkozás és anyagcsere központi szabályozásában. A primer citokin direkt KIR-i mechanizmuson keresztül fejti ki anorexigén hatását, alacsony dózisanak intracerebroventricularis (i.c.v.) adása szignifikánsan csökkenti rácsálók táplálékfelvételét [53]. Ezen megfigyelések rámutatnak arra, hogy az IL-1 β -nak ugyanolyan vagy akár még kifejezettebb a hatása közvetlen agyi alkalmazását követően, mint a periférián vizsgálva. Úgy tűnik, hogy e citokin mediálta sokrétű centrális mechanizmusok alapvetően érintettek a homeosztatikus szabályozó működésekben.

A magatartási vizsgálatok eredményein túl a citokin *közvetlen neuronális hatásáról* is rendelkezünk már bizonyítékokkal. Korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok a lateralis hypothalamusban (LHA), és a VMH-ban IL-1 β érzékeny idegsejtek jelenlétét igazolták. Saját egysejtelvezetéses kísérleteinkben pedig az IL-1 β mikroiontoforetikus adására aktivitásukat specifikusan megváltoztató neuronokat mutattunk ki a globus pallidus-ban (GP), az orbitofrontalis kéregben (OBF) és a NAcc-ben [31,42,61].

Gyakori megfigyelés a mindennapi orvosi gyakorlatban, hogy a fertőzéseket, gyulladással és tumoros folyamatokat szinte szükségszerűen az étvágy elvesztése, csökkent táplálékfelvétel, megemelkedett testhőmérséklet és felborult energiaegyensúly kíséri. Mindezeket figyelembe véve különösen érdemesnek tűnik az IL-1 β által centrálisan, a KIR-ben mediált szabályozó mechanizmusok tanulmányozása a fent említett homeosztatisz folyamatokban.

A bazális előagy területén található NAcc a táplálkozás-szabályozás bizonyítottan fontos integráló struktúrája. E jelentős agyterület éhség motiválta magatartás regulációjában játszott sokrétű szerepének hátterében számos neurotranszmitter (dopamin, noradrenalin, acetilkolin, glutamát, GABA, opiátok, hisztamin) mediálta mechanizmust feltételeznek. Kiterjedt kapcsolatokkal rendelkezik továbbá a limbikus előagyi rendszer egyéb, a homeosztázis szabályozásában szintén szereplő régióival, úgymint a HT-al, GP-al, valamint a prefrontalis-orbitofrontalis kéregterületekkel [22,67]. Ezen fenti struktúrákban kutatócsoportunk az elmúlt években IL-1 β mediálta komplex homeosztatisz hatásokat igazolt [31,43,62].

A homeosztázis irányításában részt vevő összetett mechanizmusok az endogén szignálokön kívül különböző exogén információk integratív feldolgozásában is közreműködnek. A vizuális, akusztikus és hőmérsékleti ingerek mellett a két exogén kémiai modalitás, a szaglás és az ízlelés játszik meghatározó szerepet a táplálkozás szabályozásában. Dolgozatunk a fentiek közül az íz-érzékelés témakörével foglalkozik részletesebben.

Az utóbbi évtizedekben számos publikáció világított rá a VMH és a NAcc fontos szerepére az íz-érzékelés szabályozásában [5,54]. Az íz-érzet kialakulásáért felelős KIR-i mechanizmusok neuronális és humorális hátterét illetően azonban ismereteink még hiányosak, különösen ami a vizsgálataink tárgyát képező két limbikus előagyi struktúrát jelenti.

Joggal vetődött fel tehát annak szükségessége, hogy megvizsgáljuk, vajon e citokin az accumbens-ben is befolyásolja-e a táplálkozási és anyagcsere-folyamatokat. Külön vizsgálni kívántuk, bekövetkezik-e bármiféle változás az állatok táplálékfelvételét alapvetően meghatározó ízlelésben.

Szintén fontosnak tartottuk annak tanulmányozását, hogy a korábbi kísérletekben a közvetlenül a VMH-ba juttatott IL-1 β mikroinjekció által okozott markáns anorexián és adiposogén hatások [35] hátterében állnak-e esetleges íz-érzékelésbeli zavarok.

II. Kísérletes vizsgálatok

1. Kérdésselvetés

Dolgozatunk témakörét meghatározó kutatásaink több irányban haladtak. Kísérletsorozatunk első részében az IL-1 β esetleges közvetlen neuronális hatását vizsgáltuk a nucleus accumbens idegsejtjein multibarrel mikroelektroforetikus egysejtelvezetéses technikával. A neuronok glukóz-érzékenységét is tanulmányoztuk abból a célból, hogy kiderítsük, az ezen struktúrában is jelenlévő glukóz-monitorozó idegsejtek és a citokin direkt neuronális hatása kapcsolódik-e.

Kísérletsorozatunk második részében, amely egyben a disszertáció fő anyagát képezi, az IL-1 β nucleus accumbens-be történő mikroinjekciója homeosztatis, magatartási és anyagcsere folyamatokra gyakorolt hatásainak tisztázását tűztük ki célul. Mértük az állatok rövid- és hosszú távú táplálékfelvételét (TF), vízfelvételét (VF) és testhőmérsékletét (TH) a nucleus accumbens-be történt IL-1 β mikroinjekció előtt és azt követően. A kapott eredményeket vehiculum kezelt kontroll állatok adataival hasonlítottuk össze. A citokin kezelés után mindegyik állatcsoportban metabolikus méréseket is végeztünk. Így tanulmányoztuk az agyi mikroinjekciók vércukorszintre (glukóz tolerancia teszt /GTT/ során), plazma összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDL és húgysav szintekre, illetve plazma inzulin és leptin koncentrációra gyakorolt hatását. A NAcc-be juttatott IL-1 β íz-percepciót befolyásoló hatását pedig kondicionált íz-averziós (KÍA) és íz-reaktivitás tesztekkel elemeztük.

A vonatkozó irodalmi adatok egy része prosztaglandin mediálta biokémiai reakcióutak szerepét is felveti az IL-1 β központi idegrendszeri szabályozó működésében [53]. A prosztaglandin bioszintézisében kulcsszerepet játszó ciklooxygenáz enzim bénításával jól tanulmányozhatóak ezen folyamatok. Ezért a kísérletsorozatban résztvevő állatok egy részénél az enzimgátló paracetamollal végeztünk előkezelést oly módon, hogy az IL-1 β agyi beadását megelőzően paracetamol mikroinjekciót is kaptak a patkányok a NAcc-be. Ezt követően került sor a TF, VF és TH mérésekre.

Kísérletsorozatunk harmadik részében a citokin intrahypothalamikus beadása után kialakuló mélyreható homeosztatis változások háttérében lévő esetleges íz-percepció zavarokat és azok jellegét szeretnénk volna feltárni. KÍA és íz-reaktivitás tesztjeinket metodikailag azonos módon végeztük ezen állatok esetében is, mint az accumbens-be történt IL-1 β beadást követően.

Jelen kutatásainkban tehát az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- I. Elektrofiziológiai kísérletekben, a multibarrel mikroeletroforetikus technika segítségével vizsgáltuk, hogy
 1. az IL-1 β vajon rendelkezik-e közvetlen neuronális hatással a NAcc idegsejtjein,
 2. léteznek-e olyan IL-1 β -ra reagáló neuronok, amelyek glukózra is megváltoztatják működésüket, azaz az ún. GMSH részét képezik.
- II. Magatartási vizsgálataink során azt kívántuk tisztázni, hogy a NAcc-be lokálisan juttatott bilaterális IL-1 β milyen hatást gyakorol az állatok
 1. táplálékfelvételére,
 2. folyadékfelvételére, és
 3. testhőmérsékletére.
- III. További magatartási kísérletekben a NAcc-be, valamint a VMH-ba adott IL-1 β mikroinjekció íz-érzékelési működésekre kifejtett hatásait tisztázandó, megvizsgáltuk, hogy
 1. a jellemző magatartási változások mögött a citokin által közvetlenül okozott kondicionált íz-averzió áll-e, illetve
 2. íz-reaktivitási tesztekben kimutatható-e a kontrolloktól való eltérés az IL-1 β kezelt állatok íz-percepciójában.
- IV. Metabolikus vizsgálataink során tanulmányoztuk az IL-1 β NAcc-be történő mikroinjekciójának befolyását
 1. a vércukorszintre,
 2. metabolitok (összcholeszterin, triglicerid, HDL, LDL, húgysav) plazmaszintjeire, továbbá
 3. a homeosztázis humorális szabályozásában résztvevő olyan jelentős hormonok plazmaszintjére, mint az inzulin és a leptin.

2. Módszerek

2.1. Állatok

Vizsgálatainkhoz összesen 202 felnőtt hím Wistar patkányt használtunk, amelyek átlagos testtömege a kísérletek kezdetén 250-290 g volt. Az állatokat külön ketrecekben tartottuk. A standard laboratóriumi táplálék és a víz *ad libitum* állt a rendelkezésükre. A patkányszobában a

természetes fényvel közel egyező hullámhossz tartományú mesterséges megvilágítást alkalmaztunk, 12-12 órás sötét-világos/éjszaka-nappal periódusokban (nappal: 06-18 h). A szoba hőmérsékletét (23 ± 2 °C) és páratartalmát ($45 \pm 5\%$) állandó értéken tartottuk. A patkányokat a kísérletek kezdetétől napi rendszerességgel szoktattuk az emberi jelenlét, érintés, hogy a beavatkozások során az ebből adódó, szükségszerűen fellépő stresszt és annak hatásait minimálisra csökkentjük.

2.2. Elektrofiziológiai vizsgálatok

2.2.1. Műtét

A mikroelektrofiziológiai kísérleteket uretán anesztéziában végeztük. A patkányok fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, majd az elvezetések koordinátáinak megfelelően koponyafuratokat készítettünk. Az elvezető mikroelektrodát, mikroszkópos kontroll mellett, hidraulikus mikrotovábbító rendszerrel juttattuk a NAcc-be. Az elvezetések sztereotaxiás koordinátái, Pellegrino és mtsai szerint [50] az alábbiak voltak: anteroposterior (AP), Bregma (B) + 3,2-3,7 mm; mediolateralis (ML), 1,2-1,6 mm; ventrális (V, az agyfelszíntől), 5,6-7,6 mm.

2.2.2 Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálása

Az egysejttevékenység extracelluláris regisztrálására általunk készített, wolframszálas, 8-10 csatornás, ún. "multibarrel" üveg mikroelektrodát használtunk. Az elektróda központi csöve tartalmazza az idegsejt elektromos tevékenységének extracelluláris elvezetésére szolgáló wolframszálat. A központi cső körül elhelyezkedő 8-10, ún. környéki üvegkapilláris tartalmazza a mikroelektroforézissel a neuronokhoz juttatandó anyagokat.

Az elektróda segítségével extracellulárisan felvett akciós potenciálok előerősítést követően egy ún. "high gain" főerősítőbe kerülnek. Megfelelő szűrés és erősítés után a jel egy analóg/digitális (A/D) konverterbe jut. Az A/D konverter jelei egy IBM PC kompatibilis komputerbe kerülnek archiválás és jelanalízis céljából. Az elvezetés alatt az akciós potenciálok oszcilloszkópokon történő megjelenítésére is lehetőség van. A mintavételezés befejeztével merev-lemezen illetve CD-n archiváljuk az adatokat. A fentiekén túl mód van az EKG és a légzés monitorozására és rögzítésére is. Az adatok feldolgozása Spike2 jelfeldolgozó szoftver segítségével történik.

2.2.3 Neurokémiai vizsgálatok - Íz-ingerlés

Az előbbieken bemutatott wolframszálas multibarrel üveg mikroelektróda ún. "környéki" mikropillárisait a következő oldatokkal töltöttük fel: 0,15 mM IL-1 β , 0,5 M D-glukóz, 0,5 M nátrium-L-glutamát, 0,5 M dopamin HCl, 0,5 M noradrenalin, 0,5 M acetilkolin HCl, 0,5 M γ -amino-vajsav és 0,15 M NaCl. A vegyületek adott csatornájukból az idegsejtekhez való juttatása a megfelelő polaritású egyenáram segítségével, mikroelektroforézissel történt.

Az egysejtelvezetések során vizsgáltuk a neuronok íz-ingerre adott válaszkészségét is a patkányok szájüregébe ültetett ún. íz-kanülökön keresztül végzett íz-ingerlések során. 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-ingerként narancslé (10% és 25%) oldatai szolgáltak.

2.3. Magatartási és metabolikus vizsgálatok

2.3.1 Műtét

A mikroinjekciók céljára szolgáló általunk készített ún. vezetőkanül-párok beültetésére sztereotaxiás műtét során, ketamin-diazepam (Calypsol, Seduxen) anesztéziában került sor Pellegrino agyatlasz alapján [50]. A NAcc célzása során ezen koordináták a következők voltak: anteroposterior (AP): Bregma + 3,6 mm, mediolateralis (ML): 1,3 mm. A VMH esetében az AP: Bregma + 0,2 mm és ML: 1,0 mm koordinátákat határoztuk meg. A kanülöket bilaterálisan vezettük le a dura felszínéig a NAcc és a VMH fölé, majd fogászati akrilattal rögzítettük a koponyacsontoz. Az íz-reaktivitási vizsgálatok elvégzéséhez az agyi kanülök beültetése mellett szükség volt polietilén (PE) csőből (külső átmérő: 1,4 mm) készített, az íz-ingerléseket szolgáló, ún. íz-kanülök intraorális beültetésére is.

2.3.2. Nucleus accumbens és ventromedialis hypothalamus mikroinjekció

A korábban beültetett vezetőkanülökön keresztül levezettük a 0,3 mm külső átmérőjű rozsdamentes acélcsőből készített beadókanülöket. A kanülök hegyének az agyfelszíntől számított mélysége a NAcc esetében 5,75 mm, míg a VMH célzásakor 9,5 mm volt. A beadókanülöket 10-12 cm hosszúságú PE csővel csatlakoztattuk egy ún. Hamilton-mikrofecskendőhöz. A Hamilton-

fecskendőket az alábbi oldatokkal töltöttük fel: IL-1 β (5 ng/ μ l; 0,1% marha szérum albumint tartalmazó 0,1%-os sós steril foszfát pufferben /PBS/ oldva); paracetamol (3 μ g/ μ l; ill. 15 μ g/ μ l steril PBS-ben oldva); vagy steril PBS önmagában. Az oldatokat bilaterálisan, mikroinfúziós pumpa segítségével egyidejűen injektáltuk az egyik kísérletsorozatban a NAcc-be, illetve a másikban a VMH-ba. Az anyagokat, egységesen 0,75 μ l térfogatban, 60 másodperc alatt juttattuk a vizsgált agyterületre, az IL-1 β esetében így a beadott anyagmennyiség oldalanként 3,75 ng volt. A paracetamol előkezelés - szintén célzott agyi mikroinjekció formájában - az IL-1 β illetve vehiculum centrális beadását megelőzően 25 perccel történt.

2.3.3. Magatartási vizsgálatok

Táplálék- és vízfelvétel

E vizsgálatok során 4-4, a testtömegeik átlagában egyező csoportot alakítottunk ki a NAcc-be történő különféle mikroinjekciók céljából: kontroll (CO; PBS magában), paracetamol kisebb dózisa (CO+P1), interleukin-1 β (IL-1) és interleukin-1 β kisebb dózisu paracetamol előkezeléssel (IL-1+P1). Egy másik kísérletben két patkánycsoportot hoztunk létre: paracetamol nagyobb dózisa: (CO+P2) és interleukin-1 β nagyobb dózisu paracetamol előkezeléssel (IL-1+P2). Az anyagbeadásokra az ún. kísérleti napon 17:00 és 18:00 óra között került sor.

A táplálék és a víz, kivéve a kísérleti napot megelőző deprivációs periódusokat, *ad libitum* állt az állatok rendelkezésére. A kísérleti napon, melyet 24 órás táplálékmegvonás előzött meg, az állatok a laboratóriumi tápot az anyagbeadások után, 18:00 órakor, a sötét/éjszakai periódus kezdetekor kapták vissza. A táp- és vízfelvétel 0,5 g-os pontosságú mérésére este 20:00 (rövid-távú, 2 órás fogyasztás), másnap reggel 06:00 és este 18:00 órakor (hosszútávú, 12 illetve 24 órás fogyasztás) került sor.

Testhőmérséklet

A testhőmérséklet mérésekre a magatartási vizsgálatok keretében, a táplálék- és vízfelvétel mérésekkel egyidőben, ugyanazon állatcsoportokban (CO, CO+P1, IL-1, IL-1+P1 ill. CO+P2, IL-1+P2) került sor. Az állatok maghőmérsékletét a rectumba felvezetett digitális hőmérővel, tizedes pontossággal mértük közvetlenül az anyagbeadások előtt 18:00 órakor, illetve 2 óra elteltével, 20:00 órakor.

Kondicionált íz-averzió

A kondicionált íz-averzió (KÍA), egy adott ízű táplálék (folyadék) további fogyasztásának kerülése az adott folyadék vagy szilárd táplálék első elfogyasztását követően létrejövő gastrointestinalis diszkomfort érzés nyomán alakul ki. Ha egy íz adását (feltételes inger) társítunk valamilyen kezeléssel, amely gyomor-bélrendszeri megbetegedést idéz elő (feltétlen inger), akkor kondicionálási tanulási paradigmában tanulmányozhatjuk e kezelés befolyását az adott ízű táplálék vagy folyadék elfogadására. Jelen kísérleteinkben az állatok először megtanulták, hogy a napi folyadékszükségletüket minden nap ugyanabban az időpontban, délelőtt 10:00 és 10:30 között vegyék fel. Egy héttel a műtét után, az ún. „kondicionáló” napon, az állatok csapvízben oldott 0,1 %-os Na-szacharinát oldatot kaptak 30 perccel a NAcc-be ill. a VMH-ba adott IL-1 β vagy PBS mikroinjekciókat követően. Ezen kondicionálás után egy hétig ismét vizet ittak a fent leírt félórás periódusban, majd 7 nappal a mikroinjekció után, az ún. „teszt-napon”, ismét a szacharin oldatot kapták meg, mégpedig ugyanúgy de. 10:00 és 10:30 között. A citokin kezelt és kontroll patkányok kondicionáló és teszt napon mért folyadékfogyasztásait statisztikailag összehasonlítottuk.

Íz-reaktivitás teszt

Az íz-reaktivitási vizsgálat lehetővé teszi a kellemes és kellemetlen ízek által kiváltott mimikai, poszturális és lokomotoros mozgásminták jellemzését és kvantitatív értékelését. Az íz-ingerlésekhez használt oldatok az öt alapízt képviselték két különböző koncentrációban: édes, szukróz (0,05 és 0,5 M); sós, nátrium-klorid (NaCl 0,05 és 0,5 M); savanyú, hidrogén-klorid (HCl 0,03 és 0,3 M); keserű, kinin-hidroklorid (QHCl 0,03 és 3,0 mM) és umami, azaz nátrium-L-glutamát (MSG 0,05 és 0,5 M). Az íz-reaktivitás teszt során Grill és Norgren paradigmájának [21] laboratóriumunkban adaptált, nemzetközileg elfogadottan módosított változatát alkalmaztuk. Az állatokat egy 30 cm átmérőjű és 30 cm magas üvegcilinderben helyeztük el. A henger alá 45 fokos szögben megdöntött tükörlapot raktunk, így lehetővé vált a viselkedő patkányok szájkörüli régiójának pontos megfigyelése, nemcsak oldalról, hanem a szájmozgásuk jobb nyomon követhetősége érdekében alulról is. Mozgásukat, mimikájukat az utólagos, kockáról-kockára (40 ms/képkocka) történő elemzés céljából videoszalagra rögzítettük. A műtét során a szájúregbe ültetett s az állat koponyáján rögzített íz-kanül fejtetői végéhez egy 2,25 m hosszú, szorosan illeszkedő (külső átmérő 3 mm) PE csövet csatlakoztattunk, amelyhez a megfelelő oldatot tartalmazó fecskendőket illesztettük, s ezeket infúziós pumpával működtettük. A videofelvétel elemzésekor minden állat esetében rangsorskálát alakítottunk ki az ingerstív és averzív mimikai reakciók, mozgásmintázatok alapján. Mind az ingerstív, mind az averzív magatartási reakció

mintázatokat 0-3 pontig terjedő arbitráris 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.

2.3.4. Metabolikus vizsgálatok

Metabolikus kísérletsorozatunkban a nucleus accumbens-be adott IL-1 β mikroinjekció szénhidrát, fehérje és zsír anyagcserére, valamint inzulin és leptin szérumszintekre gyakorolt befolyására kerestük a választ.

Vércukorszint meghatározása

A vércukorszint mérésekre az IL-1 β illetve a PBS beadását követő akut és szubakut (4 héttel az anyagbeadás után) időszakban, 24 órás tápmegvonás után került sor glukóz tolerancia teszt (GTT) keretében. Az akut GTT során a nucleus accumbens-be történő anyagbeadást követő 10. percben desztillált vízben oldott D-glukóz (0,2 g/100 ttg/ml) intraperitonealis injekciójára került sor. Az állatok farokvénájából vett minták vércukorszintjét enzimatikus-fotometriás módszeren alapuló kézi glukométerrel határoztuk meg. A vérmintákat minden állatból közvetlenül a cukorterhelést megelőzően (éhomi szint), illetve azt követően a 9., 18., 30., 60. és 120. percben vettük le.

Metabolitok és hormonok plazmaszintjének mérése

Az anyagcsere állapotát jellemző fontos paraméterek: összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDL és húgysav plazmaszintek mérése vérplazmából történt hidegkémiás fotométer segítségével. Az inzulin és leptin szinteket a PTE ÁOK Immunológiai és Biotechnológiai Intézetével történt kollaborációban ELISA módszerrel határoztuk meg. A vérmintákat az állatok elvezetésével nyertük 15 perccel az IL-1 β , illetve a vehiculum beadását követően. E kísérleteket is 24 órás táplálékmegevonás előzte meg.

2.4. Szövettan

Az elektrofiziológiai és a magatartási vizsgálatok befejeztével az elvezetés illetve az IL-1 β mikroinjekció pontos helyének meghatározására szövettani vizsgálatokat végeztünk. A célzott

területtől eltérő helyen tapasztalt mikroinjekciós illetve elvezetési pontok, valamint kiterjedt szövetroncsolás esetén az adott állatok eredményeit nem vettük figyelembe.

2.5. Adatfeldolgozás

Kísérleti adatainkat többszemponos varianciaanalízissel (ANOVA) és Student-féle t -próbával értékeltük. Post hoc összevetésre a Tukey-féle tesztet alkalmaztuk. A szignifikancia szintjét $p < 0,05$ -ben állapítottuk meg. Elektrofiziológiai kísérleteink eredményeinek statisztikai értékeléséhez Student-féle t - és χ^2 -próbát alkalmaztunk. Az elemzéseket az SPSS for Windows programcsomag segítségével végeztük.

3. Eredmények

3.1. Elektrofiziológiai leletek

Extracelluláris egysejtelvezetéses kísérleteink során 25 neuron IL-1 β érzékenységét vizsgáltuk. A primer citokin mikroiontoforetikus adására 12 idegsejt változtatta meg az aktivitását, közülük 8 serkentődött, 4 pedig gátlódott. A 12 citokin-érzékeny idegsejt közül 6 reagált glukóz mikroiontoforetikus adására is, ebből 4 glukóz-receptor sejt volt, azaz facilitálódott, 2 pedig glukóz-szenzitívnek bizonyult, tehát gátlódott. Szintén tanulmányoztuk az IL-1 β -érzékeny neuronok neurotranszmitterekre mutató válasz-készségét: a primer citokin mellett glutamát, GABA-ra, dopaminra, valamint noradrenalinra aktivitásukat megváltoztató idegsejteket azonosítottunk a NAcc-ben. A citokin érzékeny accumbens neuronok endogén kémiai érzékenységének elemzésén túl vizsgáltuk az intraorális íz-ingerlésekre mutató válasz-készségüket is: a 12 IL-1 β -ra reagáló neuronból 6 íz-ingerre is megváltoztatta tüzelési frekvenciáját, közülük 3 egyben GM idegsejt is volt.

3.2. Táplálék- és folyadékfelvétel változások

Táplálékfelvétel

A NAcc-be adott kétoldali IL-1 β mikroinjekció anorexigén hatásúnak bizonyult. A citokin kezelt patkányok rövid távú (2 óras) táplálékfelvétele szignifikánsan csökkent kontroll társaikhoz

viszonyítva, függetlenül attól, hogy megelőzte-e paracetamol előkezelés, vagy nem. Az alacsonyabb dózisu P mikroinjekciója nem védte ki az IL-1 β okozta anorexiát, a paracetamol és a vivőanyag (PBS) pedig önmagában nem befolyásolta a rövid távú táplálékfelvételt. A hosszú távú (12 óras) táplálékfelvételen, a rövid távú eredményeinkkel szemben, nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. A paracetamol dózisának növelése érdemben nem befolyásolta a citokin anorexigén hatását. Azon állatok, amelyek az IL-1 β előtt magas dózisu P-t kaptak, szignifikánsan kevesebbet ettek, mint azok, amelyek - kontroll csoportként - a PBS előtt kapták a COX-gátló magasabb adagját.

Vízfelvétel

A NAcc-be juttatott IL-1 β mikroinjekció adipszogén hatást eredményezett. A citokin kezelésben részesült állatok szignifikánsan kevesebbet ittak, mint azok, amelyek nem kaptak IL-1 β -t az accumbens-be, amely változást nem befolyásolta a P előkezelés. A kisebb dózisu P nem hatástalanította az IL-1 β mikroinjekció adipszogén voltát, továbbá a P és a PBS önmagában nem befolyásolta a rövid távú vízfelvételt. Ellentétben a rövid távú vízfelvétellel, a hosszú távú mérések során nem találtunk szignifikáns eltéréseket a csoportok paramétereit között. Hasonlóan a kisebb dózisu P előkezeléshez, a nagyobb dózisu P mikroinjekció sem védte ki a citokin adipszogén hatását. Azon állatok, amelyek az IL-1 β előtt magas dózisu P-t kaptak a NAcc-be, szignifikánsan kevesebbet ittak, mint azok, amelyek - kontroll csoportként - a vivőanyag előtt kapták a P magasabb adagját.

3.3. Testhőmérséklet

A NAcc-be juttatott IL-1 β szignifikáns testhőmérséklet emelkedést okozott. A NAcc-be juttatott kisebb dózisu P mikroinjekció a kifejlődő lázat nem befolyásolta, tehát a kis dózisu P nem tudta megakadályozni az IL-1 β testhőmérsékletet emelő hatását. A hosszú távú testhőmérséklet mérések során nem találtunk szignifikáns eltéréseket a csoportok között. Szemben a táplálék- és vízfelvétel csökkenésének változatlanul hagyásával, a NAcc-be adott nagyobb dózisu P mikroinjekció megakadályozta az IL-1 β pyogén hatásának kialakulását. A P2-t, majd IL-1 β -t kapott állatok testhőmérsékletei ugyanúgy a fizioiógias tartományban maradtak, mint a P2 és azt követően PBS mikroinjekcióban részesült társaikéi.

3.4. Metabolikus változások

3.4.1. Vércukorszint

A kísérlet során a citokin kezelt állatok szénhidrát anyagcseréjében pathológiás eltérések jelentkeztek, kifejezett glukóz intolerancia volt megfigyelhető. Az akut GTT az IL-1 β illetve a PBS oldat NAcc-be juttatott bilaterális mikroinjekciója után 10 perccel indult. A GTT kezdetétől számítva a két csoport vércukorszintjei jellemzően különböztek egymástól. A citokin kezelt állatok mintáiból vett cukorértékek a terhelés során végig szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollokénál. Négy héttel a mikroinjekciókat követően, a szubakut fázisban elvégzett GTT során nem találtunk szignifikáns eltérést az IL-1 és a CO csoport vércukor koncentrációi között, mindkét csoport vércukorgörbéi egységesen és mindvégig a fiziológiás tartományban maradtak.

3.4.2. Metabolitok plazmaszintje

A citokint kapott állatok triglicerid, összkoleszterin és LDL szintje szignifikánsan magasabb volt a kontroll állatok hasonló paramétereinél. A két csoport HDL és húgysav koncentrációi nem mutattak szignifikáns eltérést.

3.4.3. Hormonok plazmaszintje

Az IL-1 β NAcc-be történő beadása után 15 perccel a citokint kapott állatok inzulin plazmaszintje szignifikánsan magasabb volt a kontroll állatokénál. Ezzel ellentétben a leptin szintek esetében nem találtunk érdemi különbséget a két csoport értékei között.

3.5. Íz-percepciós zavarok a nucleus accumbens-ben

3.5.1. Kondicionált íz-averzió

A NAcc IL-1 β mediálta folyamatainak szerepét az íz-információk feldolgozásában, s adaptív viselkedésbe illesztésében elsőként kondicionált íz-averziós paradigmában vizsgáltuk. A NAcc-be adott IL-1 β mikroinjekció nem alakított ki kondicionált íz-averziót az állatokban.

3.5.2. Íz-reaktivitás

A NAcc-be adott IL-1 β mikroinjekció hatására az íz-reaktivitási mintázatokban jellegzetes változások alakultak ki mind a kellemes, mind a kellemetlen íz-ingerek alkalmazása során. A kellemes íz-ingerek az IL-1 β -t kapott állatokban szignifikánsan kevesebb ingerstív választ váltottak ki, mint a kontrollokban. A citokin kezelt patkányok emellett a kellemetlen íz-ingerekre szignifikánsan kevesebb averzív választ mutattak, mint PBS-t kapott társaik. Ellentétben a kontrollokkal, az IL-1 kezelt állatok kellemes és kellemetlen ízekre adott ingerstív reakcióinak intenzitása azonos erősségű volt. A kellemetlen ízek értékelésének szembetűnő zavarát mutatja a citokint kapott állatoknál az a lelet, hogy a hedonikusan negatív íz-ingerekre adott ingerstív és averzív válaszmintázatok intenzitása nem különbözött egymástól.

3.6. Íz-percepciós zavarok a ventromedialis hypothalamus-ban

3.6.1. Kondicionált íz-averzió

Az IL-1 β VMH-ba adott közvetlen bilaterális mikroinjekciója nem eredményezte kondicionált íz-averzió kialakulását. A szacharin oldattal végzett íz-averziós paradigmában nem találtunk szignifikáns különbségeket az IL-1 β kezelt és a kontroll csoportok kondicionáló és teszt napi fogyasztásai között.

3.6.2. Íz-reaktivitás

Az íz-reaktivitás tesztek a citokin kezelt állatok íz-percepciós deficitjét tárták fel. E zavarok jellemzően a hedonikusan pozitív, kellemes ízek tekintetében mutatkoztak meg. A VMH-ba juttatott IL-1 β hatására a patkányok szignifikánsan kevesebb ingerstív reakciót mutattak a kellemes íz-ingerekre, mint a kontroll egyedek. Ugyanakkor a citokin kezelt állatok averzív válaszmintázatai ezen kellemes ízekre szignifikánsan erősebbek voltak a CO állatok elutasító válaszáinál. Az ízek hedonikus megítélésének alapvető zavarát jól jellemzi, hogy az interleukin intrahypothalamikus adását követően az állatok erősebb averziót mutattak a kellemes ízekre, mint ingerstíót. A kellemetlen ízek hedonikus megítélésében nem találtunk szignifikáns különbségeket a csoportok között, mind a kontroll, mind a citokin kezelt patkányok túlnyomóan averzív reaktivitási mintázatot mutattak ezen averzív íz-ingerekre.

4. Megbeszélés

Komplex magatartási-metabolikus és elektrofiziológiai kísérletsorozatunk leletei a limbikus előagy homeosztatisz működéseket alapvetően meghatározó két struktúrájában, a NAcc-ben és a VMH-ban IL-1 β mediálta folyamatok táplálkozás, íz-érzékelés és anyagcsere szabályozásban betöltött jelentős szerepére világítottak rá.

Elektrofiziológiai eredményeink bebizonyították, hogy a NAcc területén IL-1 β érzékeny idegsejtek találhatóak. Bár a limbikus előagy több struktúrájában, köztük a HT-ban és az OBF-ben is leírtak és jellemeztek már citokin érzékeny neuronokat, jelen eredményeink a szakirodalomban az elsők, amelyek igazolják az IL-1 β közvetlen neuronális hatását a NAcc-ben.

A disszertáció alapját képező magatartási-metabolikus kísérletsorozatunkban az IL-1 β NAcc-be történő kétoldali mikroinjekciója nyomán mélyreható és sokrétű homeosztatisz változásokat, úgymint a táplálék- és folyadékfelvétel csökkenését, a testhőmérséklet emelkedését, sajátos íz-percepciószavarokat és komplex metabolikus eltéréseket észleltünk. A citokin perifériás és agyi alkalmazásának homeosztatisz működéseket befolyásoló mechanizmusairól ugyan számos publikációban beszámoltak már, azonban az IL-1 β NAcc-be adott mikroinjekciójának a táplálkozás, íz-érzékelés és metabolizmus központi szabályozását alapvetően megváltoztató hatásairól mindeztáig kísérleti adatok nem álltak rendelkezésre.

A VMH íz-érzés szabályozásban betöltött szerepével több, egymásnak helyenként ellentmondó tanulmány foglalkozott az elmúlt évtizedekben, illetve az ezen struktúrába juttatott IL-1 β táplálékfelvételt befolyásoló hatásáról is rendelkezünk kísérleti adatokkal. Ismereteink ugyanakkor hiányosak voltak arra vonatkozóan, hogy a citokin intrahypothalamikus alkalmazása megváltoztatja-e az állatok íz-percepcióját. Kondicionált íz-averziós és íz-reaktivitást tesztelő kísérleteink elvégzése ezért jelentős mértékben hozzájárult a VMH-ba adott IL-1 β anorexigén és adipszogén hatásainak háttérében lévő íz-érzékelési eltérések megismeréséhez.

4.1. IL-1 β mechanizmusok a limbikus előagyban

Az IL-1 β , valamint receptorainak széleskörű eloszlása a homeosztázisz szabályozásában szereplő különböző agyi régiókban rámutat arra, hogy e primer citokin sokrétű hatását közvetlenül fejtí ki a KIR területén [1]. Autoradiográfiás módszerek segítségével IL-1 receptorokat nemcsak a hypothalamuszban, hanem a nucleus accumbensben is igazoltak [15], s további, molekuláris

biológiai kísérletekben az IL-1 β mRNS-ének napszaki váltakozását írták le mind a HT-ban, mind a NAcc-ben [7].

Extracelluláris egysejtelvezetéses vizsgálataink során olyan idegsejteket azonosítottunk a NAcc-ben, amelyek IL-1 β mikroelektroforetikus adására megváltoztatták tüzelési frekvenciájukat: e tény a citokin közvetlen neuronális hatását jól demonstrálja [61]. Korábban az IL-1 β -ra közvetlenül válaszoló neuronok táplálékfelvétellel kapcsolatos neurokémiai érzékenységének sokrétű jellemzésére is sor került a limbikus előagy különböző részeiben, például az OBF-ben, a VMH-ban, a LHA-ban és a GP-ban [31,42,44]. Jól ismertek a NAcc szoros kölcsönkapcsolatai ezen fenti és további előagyi struktúrákkal, amelyek bizonyítottan szerepet játszanak a táplálkozás központi szabályozásában [23]. Indokoltnak tűnik tehát a feltételezés, hogy ezen citokin mediálta neuronhálózat, amelynek a NAcc egyes idegelemei is részét képezik, jelentős integratív szerepet tölt be a homeosztázis fenntartásában.

4.2. Táplálék- és vízfelvétel

Ugyan az IL-1 β perifériás és centrális adása után fellépő táplálékfelvétel csökkenésről egyre több adat áll rendelkezésre [31,43,53], a táplálkozás központi szabályozásában jelentős integratív szerepet játszó NAcc tekintetében hasonló citokin mediálta homeosztatisz szabályozási folyamatokról mindeztidáig még nem számoltak be. Különösen figyelemre méltó, hogy a markáns táplálékfelvétel csökkenés 24 órás éheztetés ellenére, azaz igen emelkedett specifikus motivációs állapotban is kialakult, így ez a lelet jól jellemzi az IL-1 β meghatározó élettani regulációs szerepét az accumbens-ben.

Kísérleteink során az IL-1 β NAcc-be történő mikroinjekciója szignifikáns vízfelvétel csökkenést váltott ki. Habár számos tanulmány számolt már be a primer citokin vízivást csökkentő közvetlen hatásáról a KIR-ben [52], a jelenség pontos mechanizmusa még nem tisztázott. Egyes adatok szerint a citokin i.c.v. injekcióját követő táp- és vízfelvétel csökkenést különböző receptorok közvetítik: az anorexia, ellentétben az adipsziával, I-es típusú IL-1 receptoron (IL-1RI) keresztül alakult ki [58]. A csökkent vízfelvétel hátterében természetesen egyéb mechanizmusok szintén meghatározóak lehetnek: a motivációs folyamatok jelentőségét árnyalja, hogy kísérleteink során nem alkalmaztunk vízmegvonást, s további tényezők esetleges szerepét veti fel az, hogy a hosszú távú mérések során nem tapasztaltunk jelentős különbséget az állatcsoportok között.

4.3. Testhőmérséklet

A közvetlenül a NAcc-be adott IL-1 β mikroinjekció szignifikánsan növelte az állatok testhőmérsékletét. A citokin centrális illetve perifériás beadása után kialakuló láz ma már jól ismert evidencia [31,41,43]. Ugyanakkor a NAcc-ben történő alkalmazását követő rövid távú pyrogén hatást mindeközéig nem írták le. Jelen eredményeink tehát elsőként igazolják, hogy az IL-1 β ezen limbikus előagyi régióba adva jelentős magtemperatura emelkedést okoz. Ismereteink ugyan a NAcc termoregulációs szerepét illetően még hiányosak, egysejtlevelvezetési kísérletekben azonban már kimutatták a testhőmérsékletben bekövetkező változások hatására tüzelési frekvenciájukat megváltoztató neuronok létezését ezen struktúrában [10]. Vizsgálataink során az anorexigén, adipszogén és pyrogén hatások egyidejű kialakulását igazoltuk. Különböző kutatási eredmények alapján úgy tűnik, hogy a citokin okozta magatartási és lázkeltő hatások különböző receptor altípusokon keresztül érvényesülnek [34], és arra vonatkozóan is rendelkezünk adatokkal, hogy az alacsony dózisban alkalmazott IL-1 β testhőmérsékletre gyakorolt centrális hatásait az agyban IL-1RII közvetíti [40]. Kísérleti leletek tanúsítják ugyanakkor azt is, hogy a CRF felszabadulása [55], valamint a központi katekolaminergiás rendszer aktivációja egyaránt szerepet játszhat az IL-1 β okozta láz kifejlődésében [47]. A hyperthermiás és a táplálékfelvétel csökkentő hatás háttérében lévő eltérő mechanizmusok szerepére mutat rá az a közlemény is, amely a melanocortin rendszer jelentőségét hangsúlyozza az IL-1 β által okozott anorexia kialakulásában, kizárja ugyanakkor szerepét az egyidőben kifejlődő láz indukálásában [38].

4.4. Paracetamol hatása az IL-1 β okozta homeosztatiszikus változásokra

A prosztiglandin mediálta folyamatok irodalmi adatok tanúsága szerint bizonyosan szerepet játszanak az IL-1 β homeosztatiszikus hatásaiban, ugyanis ciklooxygenáz-gátlók alkalmazásával - legalábbis részben - meg lehet akadályozni ezen hatások egy részének kifejlődését [24,66]. Vizsgálataink során az accumbens-be adott paracetamol előkezelés nem befolyásolta a kifejlődő anorexigén és adipszogén hatást, és kisebb dózisban a hyperthermiát sem tudta megakadályozni. Nagyobb dózis alkalmazásakor azonban elmaradt a citokin kezelt állatok szignifikáns magtemperatura emelkedése, ami a NAcc-be adott IL-1 β keltette pyrogén válaszban a prosztiglandin folyamatok érintettségére utal. Hasonló jellegű eredményekről korábban is beszámoltak már, amikor a harmadik agykamrába injektált ibuprofen nem tudta kivédeni a citokin centrális anorexigén hatását, a láz kialakulását azonban meggátolta [56]. Mindazonáltal az i.c.v. beadási mód lényegesen kevésbé specifikus hatásokat eredményez, ezzel szemben a konkrét agyi

struktúrába adott mikroinjekcióval a NAcc-ben lévő IL-1 β mediálta mechanizmusok tanulmányozása, és a prosztaglandin mediáció kimutatása vált lehetővé.

4.5. Metabolikus eltérések

Kísérleti eredményeink bizonyítják, hogy a NAcc-be adott IL-1 β mikroinjekció komplex metabolikus zavar kialakulásához vezet. Az akut mérések során csökkent glukóz toleranciát, és további kóros anyagcsere eltéréseket, emelkedett triglicerid, koleszterin és LDL plazmaszinteket találtunk a citokin kezelt állatokban. Ismert, hogy a centrálisan illetve perifériásan adott IL-1 β markáns változásokat okoz a szénhidrát anyagcserében [8,37]. Az adatok mindazonáltal ellentmondóak, az eltérések iránya és pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Kísérleti eredmények tanúsítják, hogy i.c.v. adott IL-1 β fokozza a glikogenezist, ezáltal hyperglykaemiát vált ki [59]. Ugyanakkor az oldalsó agykamrába beadott IL-1 β injekció után bekövetkező vércukorszint csökkenésről szintén beszámoltak már [11]. Fentiekkel ellentétben, korábbi, hasonló vizsgálataink folytatásaként kutatócsoportunk egy meghatározott agyterületre irányította az anyagbeadást, mégpedig olyanra, amely irodalmi adatok tanúsága szerint is fontos szerepet tölt be az anyagcsere központi szabályozásában.

A NAcc-be adott bilaterális IL-1 β mikroinjekció jellegzetes eltéréseket okozott egyes fontos metabolitok paramétereiben is. Számos közlemény beszámolt már a különböző citokinek lipid anyagcsereére gyakorolt befolyásáról. Szakirodalmi értelmezés szerint egyes fertőzések során a citokin indukálta szérumban lipoproteinszint növekedés biológiailag hasznos a gazdaszervezet számára, mert a lipoproteinek képesek megkötni és semlegesíteni a vírusokat és endotoxinokat [16]. Leírták továbbá, hogy az IL-1 a lipoprotein-lipáz aktivitásának csökkentésén keresztül [14], illetve a zsírsav transzportfehérjéinek zsírszövetben történő gátlásával [20] közvetlenül is szabályozza a lipid metabolizmust. Kísérleti leleteink alapján feltehető, hogy a citokin kezelt állatok emelkedett triglicerid, összkoleszterin és LDL plazmaszintjei egy olyan IL-1 β mediálta idegi mechanizmusra vezethetők vissza, amely közvetlenül képes befolyásolni a perifériás lipid metabolizmust. Mindazonáltal azok az anyagcsereutak, amelyeket az immuno-neuroendokrin kölcsönhatások szabályoznak, még további tisztázásra várnak.

A NAcc-be adott IL-1 β mikroinjekciót követően a citokin kezelt állatok inzulin plazmakoncentrációja szignifikánsan magasabb volt a kontrollokénál. A centrálisan, valamint perifériásan alkalmazott IL-1 β inzulin szintre gyakorolt befolyásáról számos tanulmány számolt már be [8,59]. Az i.c.v. beadott primer citokin alacsony dózisban hyperinsulinaemia-t okoz, amely hatás azonban magasabb dózis alkalmazásánál nem alakul ki [59]. A jelenség pontos mechanizmusa

nem ismert, szerepet játszhat benne a máj glikogéntermelésének citokin indukálta csökkenése és a glukoneogenesis fokozódása, s az így kialakuló hyperglykaemia inzulin szint emelkedést okoz, amelyet egyéb folyamatok később visszaállítanak fiziológias szintre. A NAcc-be adott IL-1 β nem okozott változást a leptin plazmaszintjében. Mindazonáltal az IL-1 β és leptin rendszer homeosztatikus szabályozásban meglévő kölcsönkapcsolatairól egyre több adat áll rendelkezésre. A centrálisan adott leptin hyperthermiát és táplálékfelvétel csökkenést okozó hatásáról például kimutatták, hogy IL-1 β közvetíti [39], s bebizonyították, hogy leptin i.v. injekciója fokozza az IL-1 β expresszióját a hypothalamus-ban, ezt a hatást viszont a glukokortikoidok gátolják [25].

4.6. Íz-percepció zavarok

A NAcc-be adott bilaterális IL-1 β mikroinjekció következtében megfigyelhető anorexigén és adipszogén hatásokért nem a citokin által okozott kondicionált íz-averzió a felelős. Az íz-reaktivitás tesztek ugyanakkor szembeűnő íz-percepció zavarokat tártak fel, ugyanis mind a kellemes, mind a kellemetlen ízekre jellemző deficit mutatkozott az IL-1 β kezelt állatok válaszkészségében.

A VMH-ba juttatott IL-1 β táplálék- és folyadékfelvételt csökkentő hatásának háttérében szintén nem a citokin kiváltotta tanult averziós folyamat áll. Az intrahypothalamikusan adott IL-1 β mindazonáltal mélyrehatóan megváltoztatja az állatok íz-válaszkészségét. Az íz-percepció zavarok lényegileg különböznek a NAcc-ben tapasztalt változásoktól, ugyanis a VMH esetében elsősorban a kellemes ízekre adott válaszok komplex zavaráról beszélhetünk. A citokin VMH-ba történő mikroinjekcióját követően az állatok szignifikánsan kevesebb ingerstív és egyben több averzív válaszmintázatot mutattak kellemes íz-ingerekre, mint kontroll kezelésben részesült társaik.

IL-1 β perifériás (i.p.) illetve centrális (i.c.v.) alkalmazása után egyes szerzők beszámoltak ugyan KÍA kialakulásáról [27,64], de annak hiányáról is [3,64]. Ezen ellentmondások ellenére az irodalom általánosságban véve egységes a tekintetben, hogy az IL-1 β által okozott hypophagia során tanult averziós folyamat, ha kifejlődik egyáltalán, csak korlátozott mértékben lehet felelős a táplálékfelvétel csökkenésért [3]. Vizsgálataink mutattak rá viszont elsőként arra, hogy a célzottan a NAcc-be illetve a VMH-ba juttatott IL-1 β keltette anorexiás és adipsziás tünetek háttérében nem szerzett íz-averzió áll.

Az immunrendszer aktiválódásának a különböző ízek hedonikus megítélésére gyakorolt befolyásáról számos publikáció született a korábbi években, a különböző kísérletek metodikáinak szerteágazó volta és az anyagbeadások különböző helyei és módjai miatt azonban ezek összevetése és értelmezése igen nehéz [2,9]. Jelen eredményeink szempontjából alapvető fontosságú, hogy vizsgálataink során egyrészt közvetlenül intracerebrálisan, a NAcc-be illetve a VMH-ba adtuk a

primer citokint, másrészt a klasszikus íz-reaktivitás teszt [21] adaptált és laboratóriumunkban általunk továbbfejlesztett változatát alkalmaztuk, amelynek segítségével részletesen feltárhatók az agyi beadásokat követően az állatok íz-percepciójában fellépő eltérések.

4.7. A homeosztatisz szabályozás neuronális háttere

Az IL-1 β különböző centrális alkalmazásai után megfigyelhető markáns homeosztatisz hatások jól szemléltetik azon komplex szabályozási folyamatoknak az élettani jelentőségét, amelyeket, legalább részben, ezen primer citokin közvetít. Jelen tanulmányunk, elsőként a szakirodalomban, rávilágít azokra a sokrétű magatartási és metabolikus eltérésekre, amelyeket az IL-1 β a NAcc-be [62] illetve a VMH-ba [60] adva kivált. Ismereteink folyamatosan bővülnek arról a neuronális körről, amely meghatározó szerepet tölt be a homeosztázis központi szabályozásában, és amelyben számos neuropeptid, neurotranszmitter és citokin vesz részt különböző központi és perifériás szinteken hatva. Agyi mikrodialízises mérések alapján az intrahypothalamikusan adott IL-1 β által mediált folyamatokban lokálisan noradrenerg, dopaminerg és szerotonerg mechanizmusok vesznek részt [57]. További vizsgálatok rámutattak arra, hogy az i.c.v. adott IL-1 β VMH-ban megfigyelt szerotonin szint emelkedést, valamint hypophagiát okozó hatását a nitrogén-monoxid prekursor L-arginin előkezeléssel meg lehet akadályozni [26]. Egy másik jelentős táplálékfelvételt szabályozó neuronális hálózattal, a neuropeptid Y rendszerrel való szoros kapcsolatra utal, hogy IL-1 β krónikus i.c.v. mikroinfúziója egyrészt serkenti magának az IL-1 β -rendszer elemeinek a termelődését és felszabadulását, másrészt viszont gátolja a NPY mRNS-ének expresszióját a hypothalamusban [18].

Korai elektrofiziológiai vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a VMH és a LHA területén glukóz-érzékeny idegsejtek léteznek, amelyek specifikus válaszként megváltoztatják tüzelési frekvenciájukat az extracelluláris glukóz koncentrációban bekövetkező változásokra [45,46]. Azóta hasonló glukóz-monitorozó neuronokat a rágcsáló és főemlős agy több olyan fontos struktúrájában is sikerült azonosítani, mint a ventrolateralis és mediodorsalis prefrontalis kéreg, a GP és a NAcc [29,30,33,49]. Elektrofiziológiai leletek szerint az IL-1 β közvetlen hatást fejt ki a hierarchikusan felépülő GM rendszer idegsejtjein, és ezáltal a homeosztatisz funkciók számos aspektusát képes befolyásolni [36,42]. A VMH-ban nagy számban előforduló GM neuronok jelentős része endogén és exogén kémiai érzékenységet mutat, továbbá IL-1 β hatására is megváltoztatja tüzelési frekvenciáját [36,48]. A citokin érzékeny GM sejtek egy része - nemcsak a VMH-ban, hanem a GM hálózat többi struktúrájában, a LHA, a GP, az OBF és a NAcc területén szintúgy - íz-ingerekre is válaszkészséget mutat [32,33,63].

Figyelembe véve e kemoszenzoros idegsejteknek a táplálkozási magatartás szervezésében játszott alapvető szerepét [33,45] feltételezhető, hogy a VMH-ban lévő GM neuronok IL-1 β által kiváltott aktivitásváltozásai a kellemes ízekre adott válaszok érzékenységének eltolódásához vezetnek ezen állatokban. E hipotézis szerint tehát a VMH mint jóllakottság-központ citokin kiváltotta aktivációja állhat a hedonikus értékelés eltolódásának hátterében [60]. Ugyanakkor azt is meg kell említenünk, hogy azon VMH neuronok, amelyek nem tartoznak a GM hálózathoz, bár kétségtelenül kisebb arányban, szintén megváltoztatják tüzelési frekvenciájukat IL-1 β hatására [36], így szerepük a fenti szabályozási folyamatokban egyáltalán nem zárható ki. Intraorális íz-ingerekre aktivitásukat megváltoztató idegsejtek a NAcc-ben is jelen vannak [49], sőt olyan íz-érzékeny neuronokat is sikerült itt kimutatnunk, amelyek mikroiontoforetikusan adott IL-1 β -ra is válaszkészséget mutattak [63]. A NAcc területén történt extracelluláris egysejtelvezetéses vizsgálatok során emellett igazoltuk IL-1 β direkt neuronális hatását a GM és glukóz-inszenzitív sejteken [61]. Megalapozottnak tűnik tehát az az elgondolás, hogy a NAcc-ben és a VMH-ban szerveződött IL-1 β által mediált adaptív folyamatok sokrétű homeosztatis hatásaikat részben a központi GMSH-on, részben pedig egyéb összetett, „immunokrin” neuronális hálózatokon keresztül fejtik ki.

III. Általános következtetések

Eredményeink szerint a NAcc-be juttatott IL-1 β mikroinjekció alapvetően befolyásolta az állatok táplálék- és vízfelvételi magatartását, a testhőmérséklet szabályozását, továbbá jellegzetes íz-reaktivitási deficithez, valamint a szénhidrát- és zsíryanycsere komplex zavaraihoz vezetett. A VMH esetében kutatócsoportunk korábbi vizsgálatai hasonló jellegű eltéréseket tártak fel, legújabb eredményeink ezen alapvető táplálék- és folyadékfelvételi zavarok hátterében lévő íz-érzékelési változások jellegére, a hedonikus megítélés alapvető eltolódására hívják fel a figyelmet. Ezen leleteink arra engednek következtetni, hogy a NAcc és a VMH - e két kiemelkedően fontos táplálkozás és anyagcsere szabályozási struktúra - IL-1 β mediálta folyamatai alapvető módon érintettek a homeosztázis központi regulációjában. A vizsgált agyterületek a hierarchikusan felépülő szabályozási rendszernek természetesen csak egy-egy adott szintjét képviselik, úgy tűnik azonban, hogy bármelyikük diszfunkciója gyakorlatilag a homeosztázis egyensúlyának felborulásához, zavarához vezethet.

A táplálkozási és anyagcsere betegségek egyre súlyosabb népegészségügyi problémákat okoznak a modern társadalmak számára. A legfőbb gondot az jelenti, hogy hosszú évek óta folyamatosan nő a megbetegedők száma. A változások jelenlegi irányát az jellemzi, hogy olyan

táplálkozási és anyagcsere betegségek mint a diabetes mellitus, a metabolikus szindróma, vagy a kóros elhízás, mára népbetegséggé váltak. Gyógyszeres kezelésük ugyan óriási fejlődésen ment keresztül az utóbbi évtizedekben, a gyógyításukban azonban egyelőre mégsem tapasztalható átütő siker. Ennek egyik oka lehet a sok esetben egyoldalú, csak a perifériás eltéréseket figyelembe vevő szemléletmód. Kutatási eredményeink alapvető következtetése e tekintetben éppen az, hogy a fent említett kórfolyamatok hátterében központi idegrendszeri diszfunkció is állhat, amelyben a NAcc és a VMH működési zavarai - jelen vizsgálataink tanúsága szerint - alapvető szerepet játszhatnak.

Mindezek alapján reméljük, hogy a homeosztatisz folyamatok szabályozásában résztvevő idegrendszeri struktúrák - ezen belül a NAcc és a VMH - további széleskörű, főképp funkcionális vizsgálata áttörő, teljesen új eredményeket hozhat, amelyeknek bizonyosan a preklinikai-klinikai kutatásokat, s a jövőben remélhetően a prevenciót és a terápiát is érintő következményei lesznek a fent említett betegségek tekintetében.

Irodalomjegyzék

- [1] R. Andre, D. Lerouet, I. Kimber, E. Pinteaux and N.J. Rothwell, Regulation of expression of the novel IL-1 receptor family members in the mouse brain, *J. Neurochem.* 95 (2005) 324-330.
- [2] A. Aubert and R. Dantzer, The taste of sickness: lipopolysaccharide-induced finickiness in rats, *Physiol. Behav.* 84 (2005) 437-444.
- [3] C. Bauer, S. Weingarten, M. Senn and W. Langhans, Limited importance of a learned aversion in the hypophagic effect of interleukin-1 beta, *Physiol. Behav.* 57 (1995) 1145-1153.
- [4] M.E. Billingham, Cytokines as inflammatory mediators, *Br. Med. Bull.* 43 (1987) 350-370.
- [5] R.M. Black and H.P. Weingarten, A comparison of taste reactivity changes induced by ventromedial hypothalamic lesions and stria terminalis transections, *Physiol. Behav.* 44 (1988) 699-708.
- [6] C.D. Breder, C.A. Dinarello and C.B. Saper, Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus, *Science* 240 (1988) 321-324.
- [7] C. Cearley, L. Churchill and J.M. Krueger, Time of day differences in IL1beta and TNFalpha mRNA levels in specific regions of the rat brain, *Neurosci. Lett.* 352 (2003) 61-63.
- [8] R.P. Cornell and D.B. Schwartz, Central administration of interleukin 1 elicits hyperinsulinemia in rats, *Am. J. Physiol.* 256 (1989) R772-777.
- [9] S.K. Cross-Mellor, S. Roberts, M. Kavaliers and K.P. Ossenkopp, Activation of the immune system in rats with lipopolysaccharide reduces voluntary sucrose intake but not intraoral intake, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 76 (2003) 153-159.
- [10] J.B. Dean and J.A. Boulant, Effects of synaptic blockade on thermosensitive neurons in rat diencephalon in vitro, *Am. J. Physiol.* 257 (1989) R65-73.
- [11] A. Del Rey and H.O. Besedovsky, Metabolic and neuroendocrine effects of pro-inflammatory cytokines, *Eur. J. Clin. Invest.* 22 Suppl 1 (1992) 10-15.
- [12] C.A. Dinarello, Interleukin-1, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 546 (1988) 122-132.
- [13] C.A. Dinarello, An update on human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance, *J. Clin. Immunol.* 5 (1985) 287-297.
- [14] W. Doerrler, K.R. Feingold and C. Grunfeld, Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms, *Cytokine* 6 (1994) 478-484.
- [15] W.L. Farrar, P.L. Kilian, M.R. Ruff, J.M. Hill and C.B. Pert, Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain, *J. Immunol.* 139 (1987) 459-463.
- [16] K.R. Feingold and C. Grunfeld, Role of cytokines in inducing hyperlipidemia, *Diabetes* 41 Suppl 2 (1992) 97-101.
- [17] A. Fontana, E. Weber and J.M. Dayer, Synthesis of interleukin 1/endogenous pyrogen in the brain of endotoxin-treated mice: a step in fever induction?, *J. Immunol.* 133 (1984) 1696-1698.
- [18] D. Gayle, S.E. Ilyin and C.R. Plata-Salaman, Central nervous system IL-1beta system and neuropeptide Y mRNAs during IL- 1beta-induced anorexia in rats, *Brain Res. Bull.* 44 (1997) 311-317.
- [19] D. Giulian, T.J. Baker, L.C. Shih and L.B. Lachman, Interleukin 1 of the central nervous system is produced by amoeboid microglia, *J. Exp. Med.* 164 (1986) 594-604.
- [20] F. Gregoire, N. De Broux, N. Hauser, H. Heremans, J. Van Damme and C. Remacle, Interferon-gamma and interleukin-1 beta inhibit adipogenesis in cultured rodent preadipocytes, *J. Cell. Physiol.* 151 (1992) 300-309.
- [21] H.J. Grill and R. Norgren, The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats, *Brain Res.* 143 (1978) 263-279.
- [22] H.J. Groenewegen, H.W. Berendse, J.G. Wolters and A.H. Lohman, The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization, *Prog. Brain Res.* 85 (1990) 95-116; discussion 116-118.
- [23] H.J. Groenewegen and F.T. Russchen, 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.* 223 (1984) 347-367.
- [24] M.K. Hellerstein, S.N. Meydani, M. Meydani, K. Wu and C.A. Dinarello, Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins, *J. Clin. Invest.* 84 (1989) 228-235.
- [25] T. Hosoi, Y. Okuma, S. Wada and Y. Nomura, Inhibition of leptin-induced IL-1beta expression by glucocorticoids in the brain, *Brain Res.* 969 (2003) 95-101.

- [26] A. Iuras, M.M. Telles, C.R. Bertocini, G.M. Ko, I.S. de Andrade, V.L. Silveira and E.B. Ribeiro, Central administration of a nitric oxide precursor abolishes both the hypothalamic serotonin release and the hypophagia induced by interleukin-1beta in obese Zucker rats, *Regul. Pept.* 124 (2005) 145-150.
- [27] L.J. Janz, R. Brown, L. Zuo, J. Falk, A.H. Greenberg and D.G. Dyck, Conditioned taste aversion but not adrenal activity develops to ICV administration of interleukin-1 in rats, *Physiol. Behav.* 49 (1991) 691-694.
- [28] F.L. Jordan and W.E. Thomas, Brain macrophages: questions of origin and interrelationship, *Brain Res.* 472 (1988) 165-178.
- [29] Z. Karádi, B. Faludi, I. Hernádi and L. Lénárd, Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: II. Complex functional attributes, *Neurobiology* 3 (1995) 241-256.
- [30] Z. Karádi, B. Faludi, L. Lénárd, A. Czurkó, C. Niedetzky, I. Vida and H. Nishino, Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes, *Brain Res. Bull.* 37 (1995) 157-162.
- [31] Z. Karádi, B. Lukáts, R. Egyed and L. Lénárd, Homeostatic alterations after intrapallidal microinjection of interleukin-1beta in the rat, *Appetite* 44 (2005) 171-180.
- [32] Z. Karádi, B. Lukáts, S. Papp, C. Szalay, R. Egyed, L. Lénárd and G. Takács, Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies, *Chem. Senses* 30 (2005) 168-169.
- [33] Z. Karádi, B. Lukáts, S. 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, *International Congress Series* 1269 (2004) 30-33.
- [34] S. Kent, R.M. Bluthé, R. Dantzer, A.J. Hardwick, K.W. Kelley, N.J. Rothwell and J.L. Vannice, Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89 (1992) 9117-9120.
- [35] S. Kent, F. Rodriguez, K.W. Kelley and R. Dantzer, Reduction in food and water intake induced by microinjection of interleukin-1 beta in the ventromedial hypothalamus of the rat, *Physiol. Behav.* 56 (1994) 1031-1036.
- [36] K. Kuriyama, T. Hori, T. Mori and T. Nakashima, Actions of interferon alpha and interleukin- 1 beta on the glucose-responsive neurons in the ventromedial hypothalamus, *Brain Res. Bull.* 24 (1990) 803-810.
- [37] C.H. Lang and C. Dobrescu, Interleukin-1 induced increases in glucose utilization are insulin mediated, *Life Sci.* 45 (1989) 2127-2134.
- [38] C.B. Lawrence and N.J. Rothwell, Anorexic but not pyrogenic actions of interleukin-1 are modulated by central melanocortin-3/4 receptors in the rat, *J. Neuroendocrinol.* 13 (2001) 490-495.
- [39] G. Luheshi, J.D. Gardner, D.A. Rushforth, A.S. Loudon and N.J. Rothwell, Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96 (1999) 7047-7052.
- [40] G. Luheshi, S.J. Hopkins, R.A. Lefevre, M.J. Dascombe, P. Ghiara and N.J. Rothwell, Importance of brain IL-1 type II receptors in fever and thermogenesis in the rat, *Am. J. Physiol.* 265 (1993) E585-591.
- [41] G. Luheshi and N. Rothwell, Cytokines and fever, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 109 (1996) 301-307.
- [42] B. Lukáts, R. Egyed and Z. Karádi, Single neuron activity changes to interleukin-1beta in the orbitofrontal cortex of the rat, *Brain Res.* 1038 (2005) 243-246.
- [43] B. Lukáts, R. Egyed, L. Lénárd and Z. Karádi, Homeostatic alterations induced by interleukin-1beta microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat, *Appetite* 45 (2005) 137-147.
- [44] Y. Oomura, Chemical and neuronal control of feeding motivation, *Physiol. Behav.* 44 (1988) 555-560.
- [45] Y. Oomura, Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. In: P. Morgane and J. Panksepp (Eds.), *Handbook of the hypothalamus*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York, 1980, pp. 557-620.
- [46] Y. Oomura, K. Kimura, H. Ooyama, T. Maeno, M. Iki and M. Kuniyoshi, Reciprocal Activities of the Ventromedial and Lateral Hypothalamic Areas of Cats, *Science* 143 (1964) 484-485.
- [47] H. Ovadia, O. Abramsky and J. Weidenfeld, Evidence for the involvement of the central adrenergic system in the febrile response induced by interleukin-1 in rats, *J. Neuroimmunol.* 25 (1989) 109-116.
- [48] S. Papp, B. Lukáts, G. Takács, C. Szalay and Z. Karádi, Functional attributes of IL-1b responsive neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat, *Clin. Neurosci.* 57 (2004) 54.

- [49] S. Papp, B. Lukáts, G. Takács, C. Szalay and Z. Karádi, Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens, *Neuroreport* 18 (2007) 1561-1565.
- [50] L.J. Pellegrino, A.S. Pellegrino and A.J. Cushman, *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain*, 2 edn., Plenum Press, New York, 1979.
- [51] C.R. Plata-Salaman, Immunoregulators in the nervous system, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15 (1991) 185-215.
- [52] C.R. Plata-Salaman and J.M. Ffrench-Mullen, Intracerebroventricular administration of a specific IL-1 receptor antagonist blocks food and water intake suppression induced by interleukin-1 beta, *Physiol. Behav.* 51 (1992) 1277-1279.
- [53] C.R. Plata-Salaman, Y. Oomura and Y. Kai, Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system, *Brain Res.* 448 (1988) 106-114.
- [54] H.H. Pothuizen, A.L. Jongen-Relo, J. Feldon and B.K. Yee, Latent inhibition of conditioned taste aversion is not disrupted, but can be enhanced, by selective nucleus accumbens shell lesions in rats, *Neuroscience* 137 (2006) 1119-1130.
- [55] N.J. Rothwell, CRF is involved in the pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat, *Am. J. Physiol.* 256 (1989) E111-115.
- [56] H. Shimizu, Y. Uehara, Y. Shimomura and I. Kobayashi, Central administration of ibuprofen failed to block the anorexia induced by interleukin-1, *Eur. J. Pharmacol.* 195 (1991) 281-284.
- [57] F. Shintani, S. Kanba, T. Nakaki, M. Nibuya, N. Kinoshita, E. Suzuki, G. Yagi, R. Kato and M. Asai, Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus, *J. Neurosci.* 13 (1993) 3574-3581.
- [58] G. Sonti, M.C. Flynn and C.R. Plata-Salaman, Interleukin-1 (IL-1) receptor type I mediates anorexia but not adipisia induced by centrally administered IL-1beta, *Physiol. Behav.* 62 (1997) 1179-1183.
- [59] R.D. Stith and L.A. Templer, Peripheral endocrine and metabolic responses to centrally administered interleukin-1, *Neuroendocrinology* 60 (1994) 215-224.
- [60] G. Takács, B. Lukáts, S. Papp, C. Szalay and Z. Karádi, Taste reactivity alterations after IL-1beta microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat, *Neurosci. Res.* 62 (2008) 118-122.
- [61] G. Takács, B. Lukáts, S. Papp, C. Szalay, B. Nagy, D. Fotakos, S. Hanna and Z. Karádi, Nucleus accumbens interleukin-1 β mechanisms in the control of homeostasis, *FENS Abstracts* 4 (2008) 280.
- [62] G. Takács, S. Papp, B. Lukáts, C. Szalay, B. Nagy, D. Fotakos and Z. Karádi, Homeostatic alterations after IL-1beta microinjection into the nucleus accumbens of the rat, *Appetite* 54 (2010) 354-362.
- [63] G. Takács, C. Szalay, B. Nagy, D. Fotakos, I. Szabó, D. Keresztes, L. Németh, S. Hanna, T. Csulak, B. Hideg, B. Faragó and Z. Karádi, Involvement of interleukin-1beta in the control of feeding and taste perception in the nucleus accumbens. *FENS Abstr.*, Vol. 5, Amsterdam, 2010.
- [64] A. Tazi, R. Dantzer, F. Crestani and M. Le Moal, Interleukin-1 induces conditioned taste aversion in rats: a possible explanation for its pituitary-adrenal stimulating activity, *Brain Res.* 473 (1988) 369-371.
- [65] I. Tobler, A.A. Borbely, M. Schwyzer and A. Fontana, Interleukin-1 derived from astrocytes enhances slow wave activity in sleep EEG of the rat, *Eur. J. Pharmacol.* 104 (1984) 191-192.
- [66] A. Uehara, Y. Ishikawa, T. Okumura, K. Okamura, C. Sekiya, Y. Takasugi and M. Namiki, Indomethacin blocks the anorexic action of interleukin-1, *Eur. J. Pharmacol.* 170 (1989) 257-260.
- [67] D.S. Zahm, Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877 (1999) 113-128.

Publikációs jegyzék

I. Folyóiratcikkek

A. A disszertációhoz kapcsolódó cikkek

Takács G., Papp Sz., Lukáts B., Szalay Cs., Nagy B., Fotakos D., Karádi Z. Homeostatic alterations after IL-1 β microinjection into the nucleus accumbens of the rat. *Appetite* 54 354-362. 2010.

IF: 2.341

Takács G., Lukáts B., Papp Sz., Szalay Cs., Karádi Z. Taste reactivity alterations after IL-1 β microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Neuroscience Research* 62:(2) 118-122. 2008.

IF: 2.121

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

IF: 2.163

B. Egyéb cikkek

Szalay Cs., Ábrahám I., Papp Sz., Takács G., Lukáts B., Gáti Á., Karádi Z. Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64(4):403-407. 2010.

IF: 1.326

Karádi Z., Lukáts B., Papp Sz., Szalay Cs., Egyed R., Lénárd L. and Takács G. Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 30 Suppl 1:i168-i169. 2005.

IF: 2.506

II. Könyvrészletek

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. In H. Nakagawa, K. Ishii, & H. Miyamoto (Eds.), *International Congress Series* (Vol. 1269, pp. 30-33): Elsevier. 2004.

Lukáts, B., R. Egyed, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, L. Lénárd and Z. Karádi: Involvement of the Orbitofrontal Cortical IL-1 β Mechanisms in the Central Homeostatic Control. In: *Brain-Inspired IT II*, International Congress Series Amsterdam, (Vol. 1291, pp. 137-140): Elsevier 2006

Lukáts, B., R. Egyed, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, L. Lénárd and Z. Karádi: Involvement of the Orbitofrontal Cortical IL-1 β Mechanisms in the Central Homeostatic Control. In: *Brain-Inspired IT II*, (Eds. K. Ishii, K. Natsume & A. Hanazawa), International Congress Series Vol. 1291, Elsevier, Amsterdam, pp. 137-140, 2006.

Lukáts, B., T. Inoue, M. Mizuno, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, R. Egyed, L. Lénárd, Y. Oomura, Z. Karádi and S. Aou: Electrophysiological and Behavioral Evidences of the Feeding-related Neuronal Processes in the Orbitofrontal Cortex. In: *Brain-Inspired IT III*, (Eds. K. Natsume, A. Hanazawa & T. Miki), International Congress Series 1301, Elsevier, Amsterdam, pp. 230-233, 2007.

III. Konferencia összefoglalók

A. Referált folyóiratban megjelent összefoglalók

Lukáts, B., Papp, Sz., Juharosi, Gy., Ságodi, L., Takács, G., Szalay, Cs. and Karádi, Z.: Homeostatic disturbances after intrahypothalamic IL-1 β microinjection. *Ideggyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience)* 56(2): 55, 2003.

Papp, Sz., Lukáts, B., Ságodi, L., Takács, G., Lénárd, L. and Karádi, Z.: Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex of the rat. *Ideggyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience)* 56(2): 68, 2003.

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. ., 2003.

Lukáts, B, Sz, Papp, Gy. Juharosi, L. Ságodi, G. Takács, Cs. Szalay and Z. Karádi: IL-1 β Microinjection into the ventromedial hypothalamus evokes homeostatic disturbances.. 6th IBRO World Congress, Proceedings, P. , 95. 2003.

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.

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.

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.

Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, Cs. Szalay and Z. Karádi: Functional attributes of IL-1 β responsive neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Clinical Neuroscience* 57(1): 54, 2004.

Takács, G. B. Lukáts, Sz. Papp, Cs. Szalay and Z. Karádi: Changes of taste perception after IL-1 β microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Clinical Neuroscience* 57(1): 66-67, 2004.

Karádi Z, Lukáts B, Papp Sz, Takács G, Egyed R, Lénárd L.: The central glucose-monitoring neural network: Major protector of the adaptive homeostatic balance for the well being of the organism. *Int Congr Ser 1269*: 30-33. 2004.

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.

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.

Takács, G., B. Lukáts, Sz. Papp, Cs. Szalay, M. Rábai, Z. Karádi: Homeostatic changes after IL-1 β microinjections into the nucleus accumbens of the rat. *Clinical Neuroscience*, 58, Suppl. 1. 94, 2005.

Lukáts, B., R. Egyed, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, L. Lénárd and Z. Karádi: Homeostatic alterations induced by interleukin-1 β microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat. *Proc. The Fifth Japan-*

- Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Program & Abstracts, P.: 88, 2005.
- Lukáts, B., R. Egyed, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, L. Lénárd and Z. Karádi: Involvement of the Orbitofrontal Cortical IL-1 β Mechanisms in the Central Homeostatic Control. Brain IT II, ISBS Abstracts, P.: 62, 2005.
- Lukáts, B., R. Egyed, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, L. Lénárd, Z. Karádi: Orbitofrontal Cortical IL-1 β Mechanisms In The Homeostatic Regulation. The 4th Kyushu Neuroscience Workshop, Fukuoka, Japan, Abstracts, P.:11., 2005.
- Papp Sz., Lukáts B., Takács G., Rábai M., Szalay Cs., Karádi Z.: Endogenous and exogenous chemosensitivity of feeding-related limbic neurons. Acta Physiologica Hungarica, 92 (3-4): 293, 2005.
- Takács G., Lukáts B., Papp Sz., Rábai M., Szalay Cs., Karádi Z.: Homeostatic alterations induced by IL-1 β microinjection into the nucleus accumbens of the rat. Acta Physiologica Hungarica, 92 (3-4): 313, 2005.
- 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 Physiologica Hungarica, 93(2-3): 234. 2006.
- 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 Physiologica Hungarica, 93(2-3): 217. 2006.
- Papp Sz., Inui, T., Takács G., Szalay Cs., Yamamoto T., Lénárd L., Karádi Z.: Taste elicited neuronal activity changes in the limbic forebrain. Clin. Neurosci. (Ideggy. Szle) 59(Suppl. 1): P. , 2006.
- 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. Clin. Neurosci. (Ideggy. Szle) 59(Suppl. 1): P. , 2006.
- Lukáts, B., T. Inoue, M. Mizuno, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, R. Egyed, L. Lénárd, Y. Oomura, Z. Karádi, S. Aou: Complex functions of the orbitofrontal cortex in the organization of adaptive behavior: electrophysiological and behavioral studies. Abstracts of the 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), Atlanta, Georgia, USA, P.No. 661.16, 2006.
- 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. Clin. Neurosci. (Ideggyógy. Szle) 60(Suppl. 1): 51-52, 2007.
- Takács, G, Papp, Sz, Szalay, Cs., Rábai, M., Hanna, S., Karádi, Z.: Metabolic consequences of interleukin 1beta microinjection into the nucleus accumbens of the rat. Clin. Neurosci. (Ideggyógy. Szle) 60(Suppl. 1): 63-64, 2007.
- Lukáts, B., T. Inoue, M. Mizuno, Sz. Papp, G. Takács, Cs. Szalay, R. Egyed, L. Lénárd, Y. Oomura, Z. Karádi, S. Aou: Organization of adaptive behavior in the orbitofrontal cortex: electrophysiological and behavioral studies in rats and rhesus monkeys. 10th Tamagawa-Riken Dynamic Brain Forum, Hakuba, Japan, 2007.
- Lukáts, B., Inoue, T., Mizuno, M., Papp, Sz., Takács, G., Szalay, Cs., Egyed, R., Lénárd, L., Oomura, Y., Karádi, Z., Aou, S.: Electrophysiological and behavioral evidence of adaptive functions in the orbitofrontal cortex. J.Physiol.Sci. 57(suppl.): 2PIA-026- p., 2007.
- 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.): 2SG19-3 p., 2007.

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.

Takács, G., Sz. Papp, Cs. Szalay, M. Rábai, B. Lukáts, Z. Karádi: Homeostatically relevant interleukin mechanisms in the nucleus accumbens of the rat. *Obesitol. Hung. (7) 2 Suppl.*: P. 50, 2007.

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): 383-p. 2007.

Takács, G., Papp, Sz., Szalay, Cs., Rábai, M., Fotakos, D., Hanna, S. and Karádi, Z.: Homeostatic aspects of interleukin mechanisms in the nucleus accumbens of the rat. *Acta Physiol. Hung.*, 94(4): 385-p. 2007.

Lukáts B, Inoue T, Mizuno M, Papp Sz, Takács G, Szalay Cs, Egyed R, Lénárd L, Oomura Y, Karádi Z, Aou S.: Organization of adaptive behavior in the orbitofrontal cortex: electrophysiological and behavioral studies in rats and rhesus monkeys. 10th Tamagawa-Riken Dynamic Brain Forum, Hakuba, Japan 2007.

Karádi Z, Takács G, Szalay Cs, Nagy B, Papp Sz, Lukáts B, Lénárd L.: Complex homeostatic attributes of the forebrain glucose-monitoring. *Appetite*, 51:(2) 376-p. 2008.

Lénárd L, Tóth K, László K, Takács G, Karádi Z.: Gut-brain axis. *Int J Obesity*, 32:(Suppl) S5, T1: RS4.2,- p. 2008.

Takács G, Lukáts B, Papp Sz, Szalay Cs, Nagy B, Fotakos D, Hanna S, Karádi Z: Interleukin-1beta mechanisms in the nucleus accumbens of the rat in the control of homeostasis. *Acta Physiol. Hung.*, 96(1): 138-p. 2009.

B. Egyéb konferencia összefoglalók

Lukáts Balázs, Papp Szilárd, Juharosi Gyöngyi, Ságodi László, Takács Gábor, Szalay Csaba és Karádi Zoltán: Homeostatic disturbances after interleukin 1 microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus. *III. Hungarian Behavioral-Physiology Conference*, Budapest, Hungary, 2002.

Lukáts Balázs, Papp Szilárd, Juharosi Gyöngyi, Ságodi László, Takács Gábor, Szalay Csaba és Karádi Zoltán: Homeostatic effects of the ventromedial hypothalamic microinjection of IL-1 β . *LXVII. Congress of the Hungarian Physiology Association*, Abstracts, P. 116, Pécs, Budapest, 2003.

Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, Cs. Szalay and Z. Karádi: Functional attributes of IL-1 β responsive neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *IBRO Workshop*, Budapest, 2004. 01. 29-31.

Takács, G., B. Lukáts, Sz. Papp, Cs. Szalay and Z. Karádi: Changes of taste perception after IL-1 β microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *IBRO Workshop*, Budapest, 2004. 01. 29-31.

Karádi, Z., B. Lukáts, Sz. Papp, G. Takács, R. Egyed, and L. Lénárd: Involvement of the forebrain glucose-monitoring network in the organization of adaptive behavioral actions. *IBRO Workshop*, Budapest, 2004. 01. 29-31.

Zoltán Karádi, Balázs Lukáts, Szilárd Papp, Gábor Takács, Róbert Egyed, and László Lénárd: The central glucose-monitoring neural network: Major protectors of the adaptive homeostatic balance for the well-being of the organism. *ISBS Conference*, Kitakyushu, Japan 2004.

Karádi, Z., Lukáts, B., Papp, Sz., Lénárd, L., and Takács, G.: Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *ISOT/JASTS Conference*, Kyoto, Japan 2004.

Takács G, Lukáts B, Papp Sz, Rábai M, Szalay Cs, Karádi Z: A nucleus accumbenbe adott IL-1 β mikroinjekció homeosztatis hatásai patkányban. Magyar Élettani Társaság LXIX. Vándorgyűlése, p.: 41 Budapest (2005)

Balázs Lukáts, Róbert Egyed, Szilárd Papp, Gábor Takács, Csaba Szalay, László Lénárd and Zoltán Karádi: Homeostatic alterations induced by interleukin-1 β microinjection into the orbitofrontal cortex of the rat. The 5th Japan-Korea Joint Symposium of Brain, and Cardiac and Smooth Muscle, Kitakyushu, Japan, 2005

Balázs Lukáts, Róbert Egyed, Szilárd Papp, Gábor Takács, Csaba Szalay, László Lénárd and Zoltán Karádi: Involvement of the orbitofrontal cortical IL-1 β mechanisms in the central homeostatic regulation. The Second International Conference on Brain-Inspired Information Technology (BrainIT), Kitakyushu, Japan, 2005

Balázs Lukáts, Róbert Egyed, Szilárd Papp, Gábor Takács, Csaba Szalay, László Lénárd and Zoltán Karádi: Orbitofrontal cortical IL-1 β mechanisms in the homeostatic regulation. The 4th Neuroscience Workshop in Kyushu, Fukuoka, Japan, 2005

Balázs Lukáts, Róbert Egyed, Szilárd Papp, Gábor Takács, Csaba Szalay, László Lénárd and Zoltán Karádi: Homeostatic relevance of orbitofrontal cortical cytokine-sensitive neurons. The 83rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Maebashi, Japan, 2006

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 . IBRO International Workshop, Budapest 2006.

Papp, Sz., Inui, T., Takács, G., Szalay, Cs., Yamamoto, T., Lénárd, L., Karádi, Z.: Taste elicited neuronal activity changes in the limbic forebrain IBRO International Workshop, Budapest 2006.

Papp Sz, Lukáts B, Takács G, Szalay Cs, Rábai M, Inui T, Yamamoto T, Lénárd L, Karádi Z.: Streptozotocin hatására bekövetkező íz-percepció változások patkány nucleus accumbensben. A MÉT LXX. Vándorgyűlése, Szeged, P4, p.: 177 2006.

Takács G, Papp Sz, Szalay Cs, Rábai M, Inui T, Yamamoto T, Lénárd L, Karádi Z.: Streptozotocin hatására bekövetkező íz-percepció változások patkány nucleus accumbensben. A MÉT LXX. Vándorgyűlése, Szeged, P4, p.: 177 2006.

Takács G., Lukáts B., Papp Sz., Szalay Cs., Rábai M., Karádi Z.: Homeostatic role of interleukin-1 beta in the nucleus accumbens of the rat. FENS A043.17. P.: 116, 2006.

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.

Lukáts, B., Inoue, T., Mizuno, M, Papp, Sz, Takács, G, Szalay, Cs, Egyed, R, Lénárd, L, Oomura, Karádi, Z., Aou, S.: Feeding-related neuronal processes of the orbitofrontal cortex: Electrophysiological and behavioral studies in rats and rhesus monkeys. FENS A043.12. P.: 115, 2006.

Takács G, Papp Sz, Szalay Cs, Rábai M, Hanna S, Karádi Z: Metabolic consequences of interleukin-1 β microinjection into the nucleus accumbens of the rat. Magyar Idegtudományi Társaság XI. Vándorgyűlése, Szeged 2007

Takács G, Papp Sz, Szalay Cs, Rábai M, Fotakos D, Hanna S, Karádi Z.: Interleukin mechanizmusok homeosztatis vonatkozásai patkány nucleus accumbensben. Magyar Élettani Társaság LXXI. Vándorgyűlése, p.: 38 Pécs 2007.

Takács G, Nagy B, Szalay Cs, Fotakos D, Hanna S, Mizuno M, Karádi Z.: Taste perception deficit after interleukin-1b microinjection into the nucleus accumbens of the rat. IBRO International Workshop, Debrecen, p.: 26 2008.

Nagy B, Papp Sz, Takács G, Szalay Cs, Lukáts B, Rábai M, Fotakos D, Keresztes D, Németh L, Karádi Z.: A mediadorsalis prefrontalis kéreg idegsejtjeinek neurokémiai sajátosságai. A MÉT LXXII. Vándorgyűlése, Debrecen, p.: 250 2008.

Szalay Cs, Aradi M, Auer T, Schwarcz A, Kotek Gy, Nagy B, Takács G, Lénárd L, Karádi Z.: Intravenous glucose load elicited brain activation changes in the monkey: an fMRI study. FENS Abstract, Vol: 4, 130.17, p.: 376 2008.

Takács G, Lukáts B, Papp Sz, Szalay Cs, Nagy B, Fotakos D, Hanna S, Karádi Z.: Interleukin- β mechanizmusok patkány nucleus accumbensben a homeosztázis szabályozásában. A MÉT LXXII. Vándorgyűlése, Debrecen, p.: 124 2008.

Takács G, Lukáts B, Papp Sz, Szalay Cs, Nagy B, Fotakos D, Hanna S, Karádi Z.: Nucleus accumbens interleukin-1 β mechanisms in the control of homeostasis. FENS Abstract, Vol: 4, 094.13, p.: 280 2008.

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 XVII. Konferenciája Pécs 2008.

Takács G, Papp Sz, Szalay Cs, Nagy B, Hanna S, Fotakos D, Németh L, Csulak T, Hideg B, Faragó B, Keresztes D, Karádi Z.: Interleukin-1beta mediated homeostatic processes in the nucleus accumbens of the rat Magyar Idegtudományi Társaság XII. Vándorgyűlése, Budapest p.:29 2009.

Nagy B, Papp Sz, Takács G, Szalay Cs, Keresztes D, Németh L, Hideg B, Faragó B, Csulak T, Rábai M, Karádi Z.: Endogenous and exogenous chemosensitivity of neurons in the mediodorsal prefrontal cortex Magyar Idegtudományi Társaság XII. Vándorgyűlése, Budapest p.:27 2009.

Szalay Cs, Aradi M, Auer T, Orsi G, Schwarcz A, Hanna S, Németh L, Nagy B, Takács G, Lénárd L, Karádi Z.: Human and monkey fMRI pilot experiments in the understanding of central regulatory disturbances of feeding and metabolism Magyar Idegtudományi Társaság XII. Vándorgyűlése, Budapest p.:28 2009.