

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**A CINGULÁRIS KÉREGBE ADOTT INTERLEUKIN-1 β
HOMEOSZTATIKUS ÉS MAGATARTÁSI HATÁSAI**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

László Bettina Réka

Témavezető: Prof. Dr. Karádi Zoltán

Programvezető: Prof. Dr. Karádi Zoltán

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Szekeres Júlia

**Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Élettani Intézet
Pécs, 2020**

I. Bevezetés

A táplálkozási és anyagcsere betegségek (diabetes mellitus, anorexia és bulimia nervosa, metabolikus szindróma, kóros elhízás, stb.) napjaink népbetegségeinek számítanak, melyek egyre szélesebb rétegeket és korosztályokat érintenek, s melyek kezelésében döntően csupán tüneti kezelést alkalmaznak. Laboratóriumunk kutatásai arra a hipotézisre alapulnak, hogy – a vitathatatlanul meglévő perifériás eltérések mellett – ezen kórképek oka nagyrészt a központi idegrendszeri szabályozás zavaraiiban keresendő, melyek főként funkcionális, mintsem morfológiai eltérések formájában jelennek meg. A homeosztázis, vagyis a szervezet belső egyensúlyának központi szabályozása a neurokémiai, endokrinológiai és immunológiai folyamatok egyensúlyán alapszik, ahol a sejtek közti kommunikációért többek között a citokinek felelnek. Jelen kísérletsorozatunk a citokin-mediálta központi szabályozó mechanizmusok vizsgálatára irányul.

A primer citokin interleukin-1 β (IL-1 β) részvételét a táplálék- és folyadékfelvételi magatartást eredményező komplex idegi és humorális szabályozó folyamatokban számos tanulmány igazolja. Táplálékfelvételt csökkentő [1-3] és vízfelvételre gyakorolt hatásán [1, 4] túl jól ismert a testhőmérséklet-emelkedést kiváltó szerepe [1, 4-8], továbbá vizsgálták a jelentőségét a glukóz-homeosztázisban [9, 10] és kimutatták más metabolitok plazmaszintjére kifejtett hatását is [11, 12]. Ezen kívül egyre növekvő mennyiségű irodalmi adat áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy az IL-1-hez köthető gyulladásozó állapotok összefüggésben állnak az ízlelőrendszer zavaraiival és a kapcsolódó megbetegedésekkel [13-18].

Az IL-1 β táplálkozási és anyagcserefolyamatokra, testhőmérsékletre, valamint a táplálkozáshoz köthető magatartási és tanulási folyamatokra gyakorolt hatását az anterior cinguláris kéregbe (ACC) történő mikroinjekcióját követően vizsgáltuk. Ezen kérgi régió aktivációját kimutatták a homeosztázis fenntartását érintő folyamatokban, pl. éhség [19], szomjúság [20], hipoglikémia [21] esetén, valamint ismert a szerepe a táplálkozáshoz köthető motivációs folyamatokban [22, 23] és az ingerek (pl. táplálék íze, aromája, textúrája) értékelésében [24-26]. A fent említetteken túl, vizsgálataink során kitértünk az IL-1 β hatásmechanizmusában a ciklooxygenáz (COX)-mediálta folyamatok szerepének tisztázására, valamint a citokinnek az állatok általános lokomotoros aktivitására való, ill. esetleges negatív vagy pozitív megerősítő hatására is.

II. Kérdésvetés

I. A homeosztatikus folyamatok vizsgálatára irányuló kísérleteinkben tisztázni kívántuk, hogy a cinguláris kéregbe juttatott IL-1 β hatással van-e a patkányok

1. táplálékfelvételére,
2. vízfelvételére,
3. testhőmérsékletére, valamint
4. a COX gátló paracetamol befolyásolja-e az IL-1 β ezen hatásait.

II. Metabolikus funkciókat elemző kísérleteinkben megvizsgáltuk, hogy az IL-1 β milyen hatással van az állatok

1. vércukorszintjére és
2. a releváns metabolitok (összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDH, húgysav) plazmaszintjére.

III. Táplálkozási magatartási vonatkozások megvilágítására irányuló kísérleteink során

1. ízreaktivitás tesztben megfigyeltük, hogy az IL-1 β befolyásolja-e a patkányok ízpercepcióját,
2. kiváltható-e vele kondicionált ízaverzió, ill.
3. a lítium-kloriddal indukált ízaverzió kialakulására van-e befolyása.

IV. Általános magatartási kísérleteinkben megvizsgáltuk, hogy az IL-1 β

1. hatással van-e az állatok lokomotoros aktivitására (megtett út, keresztezések száma, a kísérleti apparátus egyes részeiben eltöltött idő), ill. a patkányok fajra jellemző sztereotíp mozgásmintázatainak (ágaskodás, mosakodás, szaglászás) megjelenésére (open field teszt), valamint
2. rendelkezik-e pozitív vagy negatív megerősítő hatással (kondicionált helypreferencia teszt).

III. Módszerek

1. Alanyok

Kísérleteinkben összesen 280 db felnőtt, hím Wistar patkányt használtunk. Az állatokat standard laboratóriumi körülmények között tartottuk, állandó hőmérsékletet (23 ± 2 °C) és páratartalmat (55-60%), valamint 12-12 órás sötét-világos periódust biztosító állatszobában. Rendszeres „handling”-ben részesítettük őket, hogy az emberi jelenléthez és érintéshez hozzászokjanak. Standard laboratóriumi tápot (Charles River Kft, Budapest), ill. csapvizet *ad libitum* tettünk elérhetővé számukra (kivéve ahol a kísérlet leírása ezt másképp jelzi). A kísérleti állatok tartása és a velük való foglalkozás során az intézeti (kísérleti engedély száma: BA 02/2000-8/2012; BA 02/2000-72/2017), hazai (1998. évi XXVIII. tv. az állatok védelméről és kíméletéről; 40/2013. (II.14) Kormányrendelet az állatkísérletekről) és nemzetközi előírások, európai uniós irányelvek érvényesültek (A Tanács 86/609/EGK irányelve, 1986, 2006; Az Európai Parlament és a Tanács 2010/63/EU irányelve).

2. Műtétek

Metabolikus és magatartási kísérleteink során az IL-1 β ill. a vehikulum mikroinjekciójához krónikusan beültetett ún. *vezető kanülre* volt szükség, melyet rozsdamentes acél injekciós tűből (23 G) készítettünk és sztereotaxikus műtét során rögzítettünk bilaterálisan a koponyához a cinguláris kéreg felett. Az ún. *beadó kanüloket*, amelyek segítségével a későbbiekben a mikroinjekció történt, ezeken keresztül juttattuk az agyba.

Az operációra az állatok 10-14 napos adaptációját követően került sor, ez idő alatt testtömegük változását folyamatosan monitoroztuk. Az operációt ketamin (Calypsol, 80 mg/ttkg) és diazepam (Seduxen, 20 mg/ttkg) 4:1 arányú keverékének intraperitoneális injekciójával előidézett anesztéziában végeztük. Az állatok fejét sztereotaxiás keretben rögzítettük, ezután a skalpon hosszanti metszést ejtettünk, majd megtisztítottuk a koponyafelszínt, a bőrt, izmot és a kötőszövetet eltávolítottuk. Lokális vérzéscsillapítás és fertőtlenítés céljából hidrogén-peroxidot alkalmaztunk. Ezt követően fogászati fűrő segítségével, patkány agyatlasz [27] alapján meghatározott helyen, kb. 4 mm átmérőjű lyukat fűrtünk a koponyán. A kanülpárt ezen keresztül, mikromanipulátor (MN-33 Narishige, Japán) segítségével vezettük le a dura felszínéig a cinguláris kéreg fölé (B + 2,7 mm anteroposterior

/AP/; 0,9 mm mediolaterálisan /ML/, Paxinos és Watson agyatlasza alapján [27]). A kanüloket ezután fogászati akrilát segítségével rögzítettük, majd antiszeptikus hintőpor (Tetran, Richter Gedeon Rt., Magyarország) alkalmazása után kapcsokkal zártuk a sebet. A műtétet egyhetes felépülési időszak követte, melynek során folyamatosan ellenőriztük az állatok egészségi állapotát, az első három napban, ill. szükség esetén tovább, fájdalomcsillapítást alkalmaztunk (Meloxidyl 5 mg/ml; 1 mg/kg sc.).

Azoknál az állatoknál, amelyek ízreaktivitás tesztben vettek részt, a vezető kanülok beültetésén kívül ún. *ízkanül* implantálására is szükség volt. Az állatok műtéti megterhelésének redukálása céljából ezt az operációt az előbbivel egy ülésben végeztük el, egyszeri altatással. A polietilén csőből (HIBIKI, Japán) készített ízkanült buccális behatolásból szubkután vezetjük ki a fejtetőre, ahol sebészeti öltésekkel rögzítettük. A kanül egyik végét előzetesen láng felett megolvastva, majd vizes üveglaphoz nyomva kissé kiszélesítettük, ez végződött a szájüregben a felső molárisok mellett, a fejtetőre kivezetett vég pedig a behatolási oldalnak megfelelő fültől kb. 1 cm távolságra. A kanül átjárhatóságát a teszt napjáig rendszeresen ellenőriztük, átmosása egyben az állatoknak a kísérleti körülményekhez való szoktatásához is hozzájárult.

3. Intracerebrális anyagbeadás

Az anyagbeadást éber, kézben tartott állatokon végeztük a műtéteket követő egy hetes felépülési időszak után, mikor a patkányok visszanyerték testtömegüket, ill. testtömeggyarapodásuk, valamint táplálék- és vízfelvételük fiziológias mértékét. Az állatokat az adott kísérlettől függően két, ill. négy (a táplálék-, vízfelvétel és testhőmérséklet mérése esetén az anyagbeadásokat paracetamol előkezeléssel egészítettük ki) testtömegeik átlagában egyező csoportra osztottuk a kapott anyagoknak megfelelően:

- IL-1 β (Sigma-Aldrich, I2393; 5 ng/ μ l; 0,1% BSA-t /marha szérum albumin/ tartalmazó 0,1%-os sós foszfát pufferben /PBS/ oldva);
- steril PBS
- paracetamol (PTE ÁOK Gyógyszertár, 15 μ g/ μ l, steril PBS-ben oldva) + IL-1 β
- paracetamol + steril PBS

Az anyagok cinguláris kéregbe juttatása bilaterális mikroinjekció formájában, mikroinfúziós pumpa (Cole Parmer 789200C) segítségével történt. Az oldatokat tartalmazó 25

μ -es Hamilton-fecskendőket polietilén csővel csatlakoztattuk a rozsdamentes *beadó kanülökhöz* (30 G), melyeket az előzetesen a dura felszínére (AP: B + 2,7 mm; ML: 0,9 mm) beültetett vezető kanülön keresztül juttattunk le a kívánt célterületre. A beadó kanülök a durán keresztülhatolva ventralisan 1,6 mm-rel értek túl a vezető kanülön, így Paxinos és Watson agyatlasza alapján a cinguláris kéregben végződtek. A mikroinjekció során 1 perc alatt oldalanként 0,75 μ l oldatot juttattunk az agyba, így az IL-1 β esetében oldalanként 3,75 ng volt a beadott anyagmennyiség. A mikroinfúziós pumpa leállítását követően, a kanülök eltávolítása előtt, további 1 percet vártunk az oldat visszaáramlásának elkerülése, ill. az oldatok egyenletes és teljes diffúziója érdekében. A paracetamol előkezelésre az IL-1 β ill. PBS beadása előtt 25 perccel, szintén bilaterális mikroinjekció formájában került sor.

4. Kísérletes vizsgálatok

4.1. Táplálék- és vízfelvétel mérése

Az állatokat négy csoportra osztottuk ebben a kísérletsorozatban: a citokin-kezelt és a kontroll állatokat két további csoportra választottuk szét, így az állatok fele paracetamol előkezelésben részesült az IL-1 β ill. a PBS beadása előtt 25 perccel. A kezeléseket megelőzően egy héten át monitoroztuk az állatok táp- és vízfogyasztását.

A táplálék- és vízfelvételi mérésekre 24 órás táplálékmegvonást követően került sor. A laboratóriumi tápot a mikroinjekciókat követően, a sötét periódus kezdetekor, 18 órakor (a patkányok számára az aktív periódus kezdete) kapták vissza az állatok. Ezt követően rövid- (2 órás, 20 órakor), közép- (12 órás, másnap 6 órakor) és hosszútávú (24 órás, másnap 18 órakor) táp- és vízfelvételi méréseket végeztünk 0,5 grammnyi pontossággal.

Az anyagbeadási napot megelőző időszakban kontroll napokat iktattunk be, melyek során a kísérleti körülményekkel azonos módon táp- és vízfelvételi mérések történtek.

4.2 Testhőmérséklet mérése

A testhőmérséklet mérését rektálisan végeztük digitális hőmérővel, tized $^{\circ}$ C-os pontossággal. Minden állat esetén három, közvetlenül egymást követő mérést végeztünk, s ezek átlagával számoltunk. A mérés közvetlenül a mikroinjekciók előtt, ill. 2 órával később (20 órakor) történt a rövid távú táp- és vízfelvételi mérésekkel egyidőben, az előzőekben leírtaknál azonos négy csoportban.

Az előzőleg említett ún. kontroll napokon a testhőmérséklet mérését is elvégeztük a kísérleti nappal azonos módon. Ez amellet, hogy kontroll eljárásként szolgált, az állatok kísérleti körülményekhez való hozzászoktatását is jelentette.

4.3. Glukóz tolerancia teszt

Az állatok vércukorszintjét glukóz tolerancia tesztben (GTT) vizsgáltuk 12 órás táplálékmevontást követően. A kísérlet kezdetén egy kontroll GTT-t végeztünk, hogy az esetlegesen metabolikus rendellenességgel rendelkező állatokat kizárhassuk a vizsgálatokból. Ebben a kísérletben két állatcsoporttal dolgoztunk (citokin-kezelt, ill. PBS-t kapott kontroll).

A cukorterhelést 20%-os D-glukóz oldat intraperitoneális injekciójával végeztük (0,2 g/100 ttg /ml) 20 perccel az IL-1 β vagy a PBS agyi mikroinjekcióját követően. Az állatok vércukorszintjét közvetlenül a mikroinjekciók előtt, illetve a cukorterhelést követő 9., 18., 30., 60. és 120. percben mértük. A mintákat a patkányok farokvénájából nyertük és a glukóz szintet bioszenzoros (elektrokémiai) mérési technológiával működő vércukorszintmérő készülékkel határoztuk meg (Dcont Ideál, 77 Elektronika Kft., Magyarország).

4.4. Metabolitok mérése

A releváns, anyagcsere állapotát jelző metabolitok (összkoleszterin, HDL, LDH, trigliceridek, húgysav) plazmaszintjét 12 órás táplálékmevontást követően mértük a GTT-nél leírt két állatcsoportban. A vérmintákat a patkányok dekapitálásával nyertük 20 perccel az IL-1 β ill. PBS mikroinjekciókat követően és hidegkémiás fotométerrel (Spotchem EZ SP4430, Arkray, Japán) vizsgáltuk.

4.5. Ízreaktivitás teszt

A patkányok kellemes és kellemetlen ízekre adott fajspecifikus mimikai, poszturális és lokomotoros válaszreakcióit Grill és Norgren [28] módosított protokollja szerint értékeltük.

Három nappal a műtétet követően az állatokat elkezdtek hozzászoktatni a kísérleti körülményekhez. Egy 30 cm magas és 30 cm átmérőjű plexiüveg cylinderbe helyeztük őket egy percre és a szájüregbe ültetett, fejtetőre kivezetett ízkanüloket desztillált vizes átöblítést követően levegővel átfújtuk.

Az ízreaktivitás tesztre 20 perccel az intracerebrális mikroinjekciókat követően került sor. A patkányokat a cylinderbe helyeztük, s az ízkanüloket polietilén csővel az ízoldatokat

tartalmazó fecskendőkhöz csatlakoztattuk. Mikroinfúziós pumpa segítségével 0,5 ml ízoldatot juttattunk a patkányok szájüregébe 0,5 ml/min áramlási sebességgel. Az ízoldatok megfeleltek az öt alapíznek két különböző koncentrációban: édes (szukróz, 0,05 és 0,5 M), sós (NaCl, 0,05 és 0,5 M), savanyú (HCl, 0,03 és 0,3 M), keserű (kinin-HCl /QHCl/, 0,03 és 3 mM), umami (Na-l-glutamát /MSG/, 0,05 és 0,5 M). Két oldat között desztillált vízzel átmostuk a kanüloket, majd levegőátfúvással eltávolítottuk a vizet a rendszerből. Az ízekre adott reakciókat videokamerával rögzítettük későbbi elemzés céljából. Ehhez egy 45°-os szögben megdőntött tükröt helyeztünk az üvegcilinder alá, amelyben az állatok tartózkodtak a kísérlet során. Ily módon lehetővé vált a száj-, nyelv- és mancsmozgások alulról történő megfigyelése.

A ritmikus szájmozgást, ritmikus nyelvöltögetést, oldalsó nyelvöltést, valamint a mancsnyalást ingerstímválaszként, míg a száj tátást (gaping), álldörzsölést, mancsrázást, fejrázást és a menekülésszerű kiváltott lokomóciót averzív reakcióként értékeltük. Az elemzés során minden íz esetében egy 0-3-ig terjedő skálán értékeltük mind az állatok ingerstímválaszát, mind pedig averzív reakcióit. Minél többször ismétlődött, illetve minél tovább tartott egy reakciósor, annál magasabb pontszámot adtunk. Az elemzését három gyakorlott bíráló végezte, akik nem ismerték a patkányok csoportbeosztását. A három bíráló által adott értékeket átlagoltuk, majd ebből minden állat esetén minden ízre egy ingerstímválasz és egy averzív ún. *ízreaktivitási indexet* számoltunk.

4.6. Kondicionált ízaverzió

A kondicionált ízaverzió (CTA) egy bizonyos ízű táplálék vagy folyadék hosszú távú elkerülését jelenti, miután az gasztrointesztinális diszkomfortot vált ki, vagy az adott ízt (feltételes inger) gyomor-bélrendszeri megbetegedést okozó kezeléssel (feltétlen inger) társítjuk. Jelen kutatásainkban két kísérleti elrendezésben vizsgáltuk a jelenséget, két különböző állatcsoporton. Egyrészt arra voltunk kíváncsiak, hogy az IL-1 β -val kiváltható-e az ízaverzió (1. paradigma), másrészt az IL-1 β ízaverzió kialakulására gyakorolt esetleges módosító hatását tanulmányoztuk (2. paradigma).

A patkányokat megtanítottuk arra, hogy a napi folyadékszükségletüket minden nap egy adott fél óra (10:00-10:30) alatt fogyasszák el. A vezető kanülok beültetésére azt követően került sor, hogy az állatok hozzászoktak ehhez az itatási rendszerhez. Az operációkat követő három napos lábadozási időszak alatt ad libitum fogyaszthattak vizet, ezt követően visszaszoktattuk őket a fél órás ivásra. A kondicionálás napján a vizet egy számukra új ízoldatra, 0,1%-os szacharin oldatra cseréltük.

Az első paradigmában az IL-1 β , ill. a kontroll állatoknál a PBS mikroinjekciójára 30 perccel a fél órás itatást követően került sor. A másik kísérleti elrendezésben az IL-1 β vagy a PBS beadás közvetlenül az ivás után történt, majd 15 perccel később lítium-klorid (LiCl; 0,15 M, 20 ml/ttkg) i.p. injekciójával gasztrointesztinális diszkomfortot váltottunk ki. Ezt követően mindkét paradigmában három napig ismét vizet kaptak az állatok a szokásos fél órában, majd a negyedik (teszt) napon a vizet a kondicionálás napján alkalmazott szacharin oldatra cseréltük. A kondicionálási és a teszt napon mért szacharinfogyasztást hasonlítottuk össze statisztikailag a kontroll és a citokin-kezelt állatok között.

4.7. Open field teszt

Az állatok fajra jellemző mozgásmintáztat, valamint lokomotoros aktivitását open field tesztben vizsgáltuk (OPF). Az első napon habituáltuk az állatokat, majd a második napon az alapaktivitás tanulmányozása történt anyagbeadás nélkül. A tesztnapon az IL-1 β ill. a PBS agyi mikroinjekciója után 20 perccel vette kezdetét a kísérlet. A kísérleti apparátus egy 50 cm x 50 cm x 50 cm-es doboz volt, melyet vörös színű égővel világítottunk meg. Az állatok 5 percig tartózkodtak benne, aktivitásukat a fölé helyezett digitális kamera segítségével rögzítettük. A doboz alját virtuálisan 16 egyenlő négyzetre osztottuk. A négyzeteket tovább csoportosítottuk aszerint, hogy a doboz szélén (sz), közepén (k), vagy a sarkaiban (s) helyezkedtek el. A teszt során az ágaskodást, mosakodást, szaglászást, a vizelet- és székletürítést, valamint a megtett távolságot, a keresztezések számát és a doboz különböző helyein eltöltött időt vizsgáltuk. Az adatokat a Noldus EthoVision Basic szoftver (Noldus Information Technology B.V., Wageningen, Hollandia) segítségével rögzítettük és elemeztük.

4.8. Kondicionált helypreferencia teszt

Az IL-1 β pozitív ill. negatív megerősítő hatását kondicionált helypreferencia (CPP) tesztben vizsgáltuk [29, 30]. A kísérleteket enyhén megvilágított, hangszigetelt szobában végeztük. Kör alapú, 85 cm átmérőjű, 40 cm magas falú kísérleti apparátust használtunk, melynek az alját fekete vonalakkal négy egyenlő kvadránsra osztottuk. Az apparátus belső falán elhelyezett vizuális jelzések segítettek az állatokat a térbeli tájékozódásban.

A CPP kísérlet habituációból (1. nap), kondicionálásból (2. nap) és a tesztből (3. nap) állt, ezek mindegyike 900 s (15 min) hosszúságú volt állatonként. A habituáció napján a patkányokat az apparátusba helyeztük, melynek bármely részén szabadon mozoghattak a 900 s során. A

dobozt minden állat után kitisztítottuk és hagytuk megszáradni. Kvadránsenként mértük a bennük töltött időt, ellenőrizve, hogy egyikben sem mutattak helypreferenciát vagy helyaverziót az állatok. A kezelőkvadránst ezután random választottuk ki.

A kondicionálás napján 20 perccel az IL-1 β vagy a PBS agyi mikroinjekcióját követően a plexiüveg határolófallal leválasztott kezelőkvadránsba helyeztük a patkányokat 15 percre. A tesztenapon ismét szabad hozzáférésük volt az apparátus egész területéhez. Az egyes kvadránsokban töltött időt mértük és összehasonlítottuk a citokin-kezelt és a kontrollcsoport között. Az állatok viselkedését digitális videokamera segítségével rögzítettük, az adatokat a Noldus EthoVision Basic szoftverrel (Noldus Information Technology B.V., Wageningen, Hollandia) tároltuk és elemeztük ki.

5. Szövettan, adatértékelés

Az agyi mikroinjekció pontos helyének ellenőrzése céljából szövettani vizsgálatokat végeztünk. A kísérletek befejeztével az állatokat i.p. adott uretánnal (40%, 1,4 g /ttkg) túlaltattuk, majd először izotóniás sóoldattal, azután pedig 10%-os formaldehid-oldattal transzkardiálisan perfundáltuk. Az állatok agyát eltávolítottuk, majd 4%-os formalinban fixáltuk. Ezt követően fagyasztott, 40 μ m-es sorozatmetszeteket készítettünk, amiket krezil-violával festettünk meg (Nyssl-festés), majd azonosítottuk a bilaterális beadókanül nyomvonalát és végződési helyét. Azokat a patkányokat, amelyeknél így a kanül nem megfelelő pozíciójára derült fény, kizártuk az adatelemzésből (32 állat). Az egyéb okok miatt (betegség, gennyesedés az izkanül helyén, freezing miatt értékelhetetlen magatartási teszt) kieső állatok is leszámítva, 221 állat eredményeit értékeltük.

Adataink feldolgozására és statisztikai elemzésére az “SPSS for Windows” programcsomagot használtuk. Az eredményeket átlag \pm SEM formában fejeztük ki és egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) és post hoc Tukey-teszttel, illetve Student-féle független mintás t-próbával értékeltük. Az eltéréseket $p < 0,05$ esetén értékeltük szignifikánsnak.

IV. Eredmények

1. Táplálék- és vízfelvétel

A táplálék- és vízfelvételi mérések során kapott eredményeink azt mutatják, hogy az ACC-be adott bilaterális IL-1 β mikroinjekció nem okozott jelentős változást az állatok táplálék- és vízfelvételében. Az eredmények egyik mérési időpontban (2h, 12h, 24h) sem különböztek szignifikánsan a kezelt és a kontroll állatok között.

2. Testhőmérséklet

A cinguláris kérgi IL-1 β mikroinjekció hatására szignifikáns testhőmérséklet-emelkedést mutattunk ki a citokin-kezelt állatoknál két órával az anyagbeadást követően ($p < 0,001$). A paracetamol előkezelés kivédte az IL-1 β okozta szignifikáns emelkedést. A paracetamol önmagában, valamint a PBS nem okozott számottevő változást a patkányok testhőmérsékletében.

3. Glukóz tolerancia teszt

Az IL-1 β -kezelt patkányok vércukorszintje a glukóz tolerancia teszt során tendenciáját tekintve magasabb értékeket mutatott, mint a kontroll állatoké, valamint sajátos módon a görbe csúcsa időben eltérően jelent meg (a kontroll állatok esetén a cukorterhelést követő 30., míg a citokin-kezelt állatoknál a 18. percnél). A két görbe dinamikájának eltérése ellenére nem mutatkoztak szignifikáns különbségek az IL-1 β -kezelt és kontroll állatok vércukorszintjei között.

4. Plazma metabolitok

A plazma metabolitok mérése során csökkenést tapasztaltunk a citokin-kezelt állatok HDL és összkoleszterin szintjében, s ezen eltérések szignifikánsnak bizonyultak (HDL: $p < 0,001$; összkoleszterin: $p < 0,005$). A többi vizsgált metabolit (LDH, trigliceridek, húgysav) esetén nem volt szignifikáns különbség a kontroll és az IL-1 β -kezelt állatok között.

5. Ízreaktivitás teszt

Az ízreaktivitás tesztben az ingerztív és averzív válaszok aránya három íz esetében megváltozott. A kontroll csoportban nem volt jelentős különbség az *alacsonyabb koncentrációjú QHCl*-re adott ingerztív és averzív válaszok között, a citokin-kezelt állatok azonban határozottan kellemes ingernek tartották ezt az ízt ($p < 0,001$). A *magasabb koncentrációjú szukróz* oldat a kontroll állatok számára egyértelműen ízletesnek bizonyult, az ingerztív válaszok aránya szignifikánsan magasabb volt ezen ízoldat esetében, mint az averzív válaszoké ($p < 0,001$). Ez a szignifikáns különbség azonban nem volt megfigyelhető az IL-1 β -kezelt patkányok esetén. Hasonlóan az alacsonyabb koncentrációjú QHCl oldathoz, a kontroll csoportban a *magasabb koncentrációjú MSG* oldatra adott ingerztív és averzív válaszok aránya nem különbözött számottevően, a citokin kezelésben részesültek azonban szignifikánsan több elfogadó, mint elutasító ($p < 0,001$) reakciót produkáltak ezen íz esetében, tehát egyértelműen kellemesnek értékelték azt. A többi ízoldatra vonatkozóan nem volt számottevő különbség a kontroll és a kezelt csoport eredményei között: a 0,05 M-os NaCl, a 0,05 M-os szukróz, a 0,05 M-os MSG és a 0,03 M-os HCl, egyértelműen ízletesnek, a 3 mM-os QHCl és a 0,3 M-os HCl egyértelműen kellemetlennek bizonyult mind a kontroll, mind a citokin-kezelt állatok számára. Az ingerztív válaszok domináltak a 0,5 M NaCl oldatnál mindkét csoportban, de a különbségek nem voltak szignifikánsak.

6. Kondicionált ízaverzió

A CTA teszt első kísérleti elrendezésében az IL-1 β nem váltott ki ízaverziót: nem volt szignifikáns különbség a citokin-kezelt állatok kondicionálás napján és a tesztenapon mért folyadékfogyasztása között, illetve a teszt napon a kontroll és a kezelt állatok folyadékfogyasztása között sem.

A második kísérleti elrendezésben az IL-1 β -nak nem volt módosító hatása a LiCl-dal kiváltott ízaverzió kialakulására: az ízaverzió mindkét csoportban kialakult az ip. adott LiCl hatására, a tesztenapon mért folyadékfogyasztási értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kondicionálás napján mért értékekhez képest mind a citokin-kezelt ($p < 0,001$), mind a kontroll patkányok esetében ($p = 0,001$). A két csoport eredményeiben szignifikáns eltérés nem volt kimutatható a teszt napon.

7. Open field teszt

Az OPF teszt során szignifikáns eltéréseket tapasztaltunk a citokin-kezelt és a kontroll csoport között. Az IL-1 β kezelést kapott állatok esetén szignifikánsan magasabb volt az ágaskodások ($p < 0,005$) és a mosakodások száma ($p < 0,05$), valamint nagyobb a megtett távolság ($p < 0,05$), és a keresztezések száma a sarkokban ($p < 0,05$). A habituáció és az alapaktivitás mérésének napján nem volt számottevő különbség az állatok lokomotoros aktivitásában. A szaglászást, az apparátus középső és szélső részén történő keresztezések számát és az egyes részeken eltöltött időt tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között.

8. Helypreferencia teszt

A CPP teszt során nem találtunk szignifikáns eltérést az IL-1 β -kezelt és a kontroll csoport állatai között a teszt napon. Az IL-1 β -kezelt állatok habituációs és teszt napon mért értékei szintén nem mutattak számottevő különbséget. Eredményeink tehát azt mutatják, hogy sem kondicionált helypreferencia, sem kondicionált helyaverzió nem alakult ki a citokinkezelés hatására.

V. **Diszkusszió**

1. **Táplálék- és vízfelvételekre gyakorolt hatás**

Az IL-1 β mind perifériásan, mind centrálisan icv. és intracerebrálisan történő beadását követő anorexigén hatását számos tanulmány igazolta az utóbbi évtizedekben [1-4, 6, 8]. Jelen kísérletsorozatunkban az IL-1 β -t bilaterálisan az ACC-be mikroinjektálva nem tapasztaltunk anorexigén hatást és az állatok vízfelvételében sem mértünk szignifikáns változást. Eredményeink azt mutatják, hogy a cinguláris kérgi IL-1 β -mediálta folyamatok nem vesznek részt közvetlen módon a táplálék- és folyadékfelvétel szabályozásában. Ismert ugyanakkor, hogy az ACC-nek fontos szerepe van a táplálkozási motivációhoz köthető idegi mechanizmusokban [22], ezért feltételezhető, hogy legalább a táplálék hedonikus voltának értékelése által fontos szerepet játszik a táplálkozási magatartás szervezésében.

2. **Lázkeltő hatás, paracetamol hatása**

A citokin lázkeltő hatása régóta ismert a szakirodalomban [4-6, 8], azonban eredményeink az elsők, melyek igazolják, hogy a citokin az ACC-be adva jelentős testhőmérséklet-emelkedést okoz. Irodalmi adatok tanúsága szerint az IL-1 β stimulálja az arachidonsav biotranszformációját, s ezáltal növeli a különféle sejtek prosztaglandin E2 (PGE2) termelését [31, 32]. A láz kialakulását a PGE2-nek az organum vasculosum laminae terminalis-ra, valamint az anterior preoptikus areára (POA) kifejtett hatásának tulajdonítják [33-37]. Fontos megjegyezni, hogy a POA beidegzést kap a kéreg egyes területeiről, beleértve a cinguláris kérget is, s neuronjainak számottevő része válaszkészséget mutat ezen régió stimulálására [38].

Az IL-1 β hatásmechanizmusában a ciklooxygenáz (COX)-mediálta folyamatok szerepének tisztázására paracetamol előkezelést alkalmaztunk. A paracetamol a COX-1 és COX-2 izoenzimek peroxidáz aktivitásának gátlásával, s ezáltal a prosztaglandinok arachidonsavból történő bioszintézisének megakadályozásával feje ki a hatását [39], az IL-1 β prosztaglandinok által történő lázkeltő hatását a COX-2 mediálja [40]. Jelen kísérletsorozatunkban az ACC-be adott paracetamol előkezelés megakadályozta ugyan az ugyanezen régióba adott IL-1 β szignifikáns testhőmérséklet-emelő hatását, de nem védte ki azt teljes mértékben. Ez azt jelenti, hogy a COX mediálta folyamatok kétségtelenül fontos szerepet

játszanak az IL-1 β által kiváltott láz létrejöttében, ám eredményeink egyéb mechanizmusok érintettségére is engednek következtetni. Ismert például, hogy a központi adrenerg rendszer részt vesz az IL-1-okozta lázas válasz létrejöttében [7], valamint azt is leírták, hogy egyes citokinek, köztük az IL-1 β is, CRH felszabadítása által váltanak ki testhőmérséklet-emelkedést, melyet nem befolyásolnak a COX-gátlók [41, 42].

3. Metabolikus szerep

Az IL-1 β glukózyanyagcserére gyakorolt hatásával kapcsolatosan számos közlemény jelent meg. Leírták hypoglikémiát okozó [10], valamint antidiabetikus hatását [11, 43], ugyanakkor más források szerint az inzulinszekréció károsodásához vezet [44-46], s feltételezik a hozzájárulását mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához [47-51]. Jelen kísérletsorozatunkban, az IL-1 β -t az ACC-be injektálva, nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a kontroll állatok vércukorszintjéhez képest GTT során.

Bakteriális fertőzések esetén a lipoproteinek plazmaszintje a lázas válasz alatt lecsökken [52, 53], a trigliceridek szintje ugyanakkor általában emelkedett fertőzések és gyulladások esetén [54, 55] és ezen változásokat létrehozó folyamatokban a citokineknek fontos mediáló hatást tölthetnek be. Jelen metabolikus vizsgálataink során a HDL és az összkoleszterin plazmakoncentrációjában szignifikáns csökkenést mértünk. A trigliceridek szintje megnövekedett a kontroll állatokhoz képest, de ez a változás nem érte el a szignifikáns szintet. Kísérleti eredményeink és az irodalomban elérhető – néhol ellentmondásos – adatok alapján [8, 11, 12, 56] egy IL-1 β -mediálta, zsíryananyagcserét érintő centrális szabályozó folyamat feltételezhető. A zsíryananyagcseréhez kapcsolódó metabolitok szintjének aktuálisan létrejövő változása azonban számos összefüggő szabályozó tényező működésének eredménye.

4. Ízreaktivitás

Az ízreaktivitás tesztben kapott eredményeink azt mutatják, hogy az ACC-be bilaterálisan mikroinjektált IL-1 β ízreaktivitás változásokat okoz: az alacsony koncentrációjú keserű és a magasabb koncentrációjú umami ízoldatot – amelyek esetén a kontroll állatoknál nem volt szignifikáns különbség az ingerstív és averzív válaszok között – az IL-1 β -kezelt patkányok egyértelműen ízletesnek értékelték, a magasabb koncentrációjú édes oldat esetén pedig – ahol a kontroll állatok válasza döntően ingerstívek voltak – eltűnt a szignifikáns különbség az ingerstív és averzív válaszok között a kezelt állatoknál.

Az *umami* ízt tekintve eredményeink összevethetők több humán, az IL-1 β szintjének emelkedésével járó megbetegedés során tapasztalt tünettől, ahol az *umami* íz felismerési küszöbének a magasabb értékek felé történő, szignifikáns mértékű eltolódását írták le, aminek következtében a páciensek az ízt kevésbé intenzívnek érezték, s ezáltal megnőtt a pozitív hedonikus válaszok száma [16, 17]. Jelen kísérletünkben az *umami* kisebb koncentrációjú oldata egyértelműen kellemes volt a patkányok számára, így ezen felismerési küszöb eltolódás jelen kísérleteinkben is magyarázatot adhat a tapasztalt ízreaktivitás változásra. A fenti tanulmányok, valamint jelenlegi eredményeink arra engednek következtetni, hogy az *umami* íz felismerési küszöbének eltolódását az IL-1 β megnövekedett koncentrációja okozhatja, ami az ACC működését is érinti. Ugyanígy megváltozott érzékelési küszöböt írtak le a *keserű* íz esetében is az IL-1 β koncentrációjának növekedéséhez kapcsolódóan [57], ami szintén magyarázhatja a jelen kísérletünkben tapasztalt ízreaktivitás-változást ennél az íznel.

Az íz felismerési küszöbének eltolódásával a magasabb koncentrációjú *édes* oldat esetében tapasztalt ízreaktivitás-változást nem magyarázhatjuk, hiszen a szukróz oldat a kisebb koncentrációban kifejezetten ízletesnek bizonyult. Tudjuk, hogy a citokinek a melanokortin rendszer fenntartott aktivációjával, s a neuropeptid Y útvonal gátlásával nagyban befolyásolják az energiaegyensúlyt. Az anorexigén és orexigén peptidek egyensúlyának megbomlása a telítettségérzés növekedéséhez vezet [58, 59], mely csökkenti az édes íz hedonikus értékét mind emberben [60, 61], mind rágcsálókban [62, 63]. A kontroll csoport patkányaira nem volt jellemző az édes ízre adott válaszok megváltozása a magasabb koncentráció esetén, annak ellenére, hogy az alacsonyabb koncentrációjú szukróz oldatot harmadik, míg a magasabb koncentrációjút nyolcadik ízoldatként kapták az állatok. Mindebből arra következtethetünk, hogy az IL-1 β szerepet játszik abban, hogy a kezelt állatoknál korábban (kisebb energiabevitelnél) kialakult az a fajta telítettség, ami az édes íz hedonikus értékét csökkentette.

Fontos hangsúlyozni, hogy az édes, a keserű és az *umami* – melyek esetében ízreaktivitás-változást tapasztaltunk – az ízek közül az ízletesség és ezáltal az étel elfogadásának legfőbb meghatározói [17]. Ezen ízek megváltozott érzékelése vagy hedonikus értékük megváltozása tehát nagyban befolyásolja a betegek ételválasztását és étvágyát, s ezáltal hozzájárulhat a testtömeg fenntartásának nehézségeihez és anyagcserezavarok kialakulásához.

5. Kondicionált ízaverzió

Kondicionált ízaverzió tesztben vizsgáltuk az IL-1 β ízérzékeléshez köthető tanulási folyamatokra gyakorolt esetleges hatását. Eredményeink azt mutatják, hogy az ACC-be

bilaterálisan mikroinjektált IL-1 β nem vezet CTA kialakulásához, valamint a LiCl-dal kiváltott ízaverziót sem befolyásolta. Az irodalmi adatok alapján az IL-1 β bizonyos körülmények között kondicionált ízaverziót válthat ki [64, 65], de – legalábbis az általunk alkalmazott dózisban – a cinguláris kéregben nincs ilyen, az ízeleléshez kapcsolódó tanulási folyamatban betöltött szerepe.

6. Magatartási kísérletek: open field és helypreferencia teszt

Open field tesztet végeztünk a citokinnek az állatok lokomotoros aktivitására kifejtett hatásának vizsgálatára. A vonatkozó irodalmi adatok alapján a citokinnek a lokomotoros aktivitásra kifejtett hatása dóziszfüggő [66, 67]. Eredményeink azt mutatják, hogy az IL-1 β az alkalmazott dózisban nem csökkentette az állatok aktivitását, sőt, növelte az explorációs tevékenységet (lokomóció, ágaskodás). Ez azt jelenti, hogy a jelen kísérletsorozatunkban, az ízreaktivitás tesztben kapott eredményeink nem csupán a citokin jól ismert hatásainak (*sickness behavior*, szorongás, csökkent lokmóció) következményei.

Az ACC-be adott IL-1 β potenciális negatív vagy pozitív megerősítő hatását kondicionált helypreferencia tesztben vizsgáltuk. Sem helypreferencia, sem helyaverzió nem volt megfigyelhető az alkalmazott dózisban, ami azt jelenti, hogy az IL-1 β sem olyan negatív, sem olyan pozitív megerősítő hatást nem fejtett ki, amely befolyásolhatta volna az állatok ízválaszkészségéhez köthető viselkedését. Ez az eredmény a CTA kísérletünk eredményével is összhangban van, ahol az IL-1 β nem váltott ki kondicionált ízaverziót.

VI. Eredmények összefoglalása

1. Az IL-1 β nem befolyásolta szignifikánsan sem az állatok táplálék-, sem vízfelvételét.
2. Az IL-1 β szignifikánsan emelte az állatok testhőmérsékletét.
3. Paracetamol előkezeléssel a testhőmérséklet-emelkedés kivédhető volt, azaz, az IL-1 β hatásmechanizmusában a prosztaglandin-mediálta folyamatok szerepét igazolni tudtuk.
4. GTT során nem mutatkozott szignifikáns eltérés az állatok vércukorszintjében az IL-1 β kezelés hatására, de a kezelt és kontroll patkányok vércukor-görbe lefutási dinamikája eltérőnek mutatkozott.
5. Az IL-1 β hatására szignifikáns csökkenés történt a HDL és összkoleszterin plazmaszintjében.
6. Ízreaktivitás tesztben az IL-1 β kezelés hatására eltéréseket mutattunk ki az állatok ízválaszkészségében az alacsony koncentrációjú kinin, a magasabb koncentrációjú MSG és a magasabb koncentrációjú szukróz izoldatok esetében.
7. Az IL-1 β hatására nem alakult ki kondicionált ízaverzió.
8. A LiCl-dal kiváltott CTA-t nem befolyásolta a citokin ACC-be juttatott mikroinjekciója.
9. Open field tesztben az IL-1 β fokozta a patkányok explorációs tevékenységét (lokomóció, ágaskodás).
10. Helypreferencia tesztben sem az IL-1 β pozitív (helypreferencia), sem pedig negatív megerősítő hatása (helyaverzió) nem igazolódott.

VII. Publikációs jegyzék

összesített impakt faktor: 26,987

I. Folyóiratcikkek

A. A disszertáció alapjául szolgáló folyóiratcikkek

Food and Water Intake, Body Temperature and Metabolic Consequences of interleukin-1 β Microinjection Into the Cingulate Cortex of the Rat

B Csetényi, E Hormay, I Szabó, G Takács, B Nagy, K László, Z Karádi

Behav Brain Res. 2017 Jul 28;331:115-122.doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.041. Epub 2017 May 17. **IF: 3,173**

Homeostatic significance of interleukin-1 β in the cingulate cortex

Bettina Csetényi and Zoltán Karádi

Temperature (Austin). 2018; 5(2): 106–108. doi: 10.1080/23328940.2017.1420999. Published online 2018 Feb 15.

Disturbance of taste reactivity and other behavioral alterations after bilateral interleukin-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat

László BR, Hormay E, Szabó I, Mintál K, Nagy B, László K, Péczely L, Ollmann T, Lénárd L, Karádi Z.

Behav Brain Res. 2020 Apr 6;383:112537. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112537. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032742 **IF: 2,977**

B. Egyéb folyóiratcikkek

Noradrenaline and acetylcholine responsiveness of glucose-monitoring and glucose-insensitive neurons in the mediodorsal prefrontal cortex

Bernadett Nagy, István Szabó, Bettina Csetényi, Edina Hormay, Szilárd Papp, Dóra Keresztes, Zoltán Karádi

Brain Res. 2014 Jan 16;1543:159-64. doi: 10.1016/j.brainres.2013.11.014. Epub 2013 Nov 16. **IF: 2,843**

Impaired glucose tolerance after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex of the rat.

Nagy B, Szabó I, Takács G, Csetényi B, Hormay E, Karádi Z.

Physiol Int. 2016 Dec;103(4):403-412. doi: 10.1556/2060.103.2016.4.5. **IF: 0,571**

A medialis ventrolateralis praefrontalis (orbitofrontalis) kéreg glükózmonitorozó idegsejtjei szerepet játszanak a homeosztázis fenntartásában

Szabó I, Hormay E, Csetényi B, Nagy B, Karádi Z

Orv Hetil. 2017 May;158(18):692-700. doi: 10.1556/650.2017.30767. **IF: 0,322**

Multiple functional attributes of glucose-monitoring neurons in the medial orbitofrontal (ventrolateral prefrontal) cortex.

Szabo I, Hormay E, Csetenyi B, Nagy B, Lenard L, Karadi Z

NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS 85: pp. 44-53. (2018) **IF: 8,002**

The role of intraamygdaloid neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference.

Laszlo K, Peczely L, Kovacs A, Zagoracz O, Ollmann T, Kertes E, Kallai V, Csetenyi B, Karadi Z, Lenard L

BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 344: pp. 85-90. (2018) **IF: 2,77**

The effect of loss of the glucose-monitoring neurons in the anterior cingulate cortex: physiologic challenges induce complex feeding-metabolic alterations after local streptozotocin microinjection in rats.

Hormay, Edina; László, Bettina; Szabó, István; Ollmann, Tamás; Nagy, Bernadett; Péczely, László; Mintál, Kitti; Karádi, Zoltán

NEUROSCIENCE RESEARCH (2019) **IF: 2,645**

The role of D2 dopamine receptors in oxytocin induced place preference and anxiolytic effect.

Laszlo, K., Peczely, L., Geczi, F., Kovacs, A., Zagoracz, O., Ollmann, T., Kertes, E., Kallai, V., Laszlo, B., Berta, B., Karadi, Z., Lenard, L.

Horm Behav, 2020. 124: p. 104777. **IF: 3,684**

II. Egyéb publikációk

Az idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai az orbitofrontalis kéregben

Dr. Szabó István, Dr. Nagy Bernadett, Csetenyi Bettina, Hormay Edina, Bajnok Góré Márk, Prof. Dr. Karádi Zoltán

II. INTERDISZCIPLINÁRIS DOKTORANDUSZ KONFERENCIA 2013, Konferenciakötet, 435. oldal, ISBN 978-963-642-598-2

Cinguláris kérgi IL-1 β mikroinjekció hatása a táplálkozásra és anyagcserére laboratóriumi patkányban

Csetenyi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Bajnok Góré Márk, Hideg Barnabás és Karádi Zoltán

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2014. Konferenciakötet ISBN 978-963-642-741-2 Pécs, 2015.

A cinguláris kéreg streptozotocin mikroinjekciójának hatása a glukóz toleranciára laboratóriumi patkányban

Hormay Edina, Csetenyi Bettina, Szabó István, Nagy Bernadett, Hideg Barnabás, Bajnok Góré Márk és Karádi Zoltán

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2014. Konferenciakötet ISBN 978-963-642-741-2 Pécs, 2015.

A cinguláris kérgi glukóz monitorozó neuronok szerepe a táplálkozás és anyagcsere szabályozásban

Hormay E, Csetényi B, Szabó I, Nagy B, Torda V, Tóth M, Karádi Z
OBESITOLOGIA HUNGARICA 16:(Suppl) p. 14. (2017)

Íz-érzékelés a gasztrointesztinális rendszerben

Szabó I, Hormay E, Csetényi B, Karádi Z.
Tavaszi Szél 2018 – Tanulmánykötet (2018)

Endogenous and exogenous chemical responsiveness in nucleus accumbens

Szabó I, Hormay E, Csetényi B, Karádi Z.
VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia – Tanulmánykötet (2018)

III. Konferencia-részvétel

A. Előadások

Interleukin-1 β microinjection into the cingulate cortex induces homeostatic changes in the rat

Bettina Csetényi, Edina Hormay, Bernadett Nagy, István Szabó, Márk Bajnok Góré, Barnabás Hideg, and Zoltán Karádi
2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013 Pécs

Az idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai az orbitofrontalis kéregben

Szabó, I., Nagy, B., Csetényi, B., Hormay, E., Bajnok Góré, M., Karádi, Z.
IDK 2013 Pécs

Complex functional attributes of neurons in the cingulate cortex of the rat

Hormay, E., Csetényi, B., Szabó, I., Nagy, B., Bajnok Góré, M., Karádi Z.
2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013 Pécs

Metabolic alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex

Nagy, B., Szabó, I., Csetényi, B., Hormay, E., Bajnok Góré, M., Karádi Z.
2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013 Pécs

IL-1 β mikroinjekció homeosztatis hatása cinguláris kérgében

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Bajnok Góré Márk, Hideg Barnabás, Karádi Zoltán
A Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum (PTE IC) Tudományos Diákköri és Doktorandusz Konferenciája, 2014 Pécs

Patkány cinguláris kérgébe adott IL-1 β mikroinjekció homeosztatis hatásainak vizsgálata

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia 2015, Eger Absztraktkötet: ISBN: 978-963-397-702-6

Cinguláris kérgi IL-1 β mikroinjekció homeosztatis hatásainak vizsgálata patkányban

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Tóth Mátyás, Torda Viktor, Karádi Zoltán
Doctoral Workshop 2015, Pécs

Glukóz tolerancia változások laboratóriumi patkányban cinguláris kérgi streptozotocin mikroinjekciót követően

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Nagy Bernadett, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia 2015, Eger Absztraktkötet: ISBN: 978-963-397-702-6

A medialis orbitofrontalis kérgi glukóz-monitorozó idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Nagy Bernadett, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia 2015, Eger Absztraktkötet: ISBN: 978-963-397-702-6

Effect of stress associated neurotransmitters on the mediodorsal prefrontal cortex

B Nagy, I Szabó, B Csetényi, E Hormay, Z Karádi
5th International Regional (North America) ISBS Neuroscience and Biological Psychiatry „Stress and Behavior” Conference, Miami, FL, USA, 2015

Complex functional attributes of orbitofrontal cortical glucose-monitoring neurons

István Szabó, Edina Hormay, Bettina Csetényi, Viktor Torda, Mátyás Tóth, Zoltán Karádi
CECON 2015, Budapest OBESITOLOGIA HUNGARICA 14:(Suppl2) p. 58. (2015)

A medialis orbitofrontalis kérgi glukóz-monitorozó idegsejtek metabolikus és magatartási funkcióinak vizsgálata patkányban

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Torda Viktor, Tóth Mátyás, Karádi Zoltán
Doctoral Workshop 2015, Pécs

Patkány cinguláris kérgi glukóz-monitorozó neuronok táplálkozási és metabolikus szerepe

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Nagy Bernadett, Szabó István, Torda Viktor, Tóth Mátyás és Karádi Zoltán
Doctoral Workshop 2015, Pécs

Glucose-monitoring neurons in the medial orbitofrontal cortex of rat

Istvan Szabo, Edina Hormay, Bettina Csetenyi, Zoltan Karadi
IBNS 2016 Annual Meeting, Budapest, 2016

A mediális orbitofrontális kérgi glukóz-monitorozó idegsejtek metabolikus szerepe a homeosztázis szabályozásában

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia, Miskolc, 2017

A cinguláris kérgi glukóz monitorozó neuronok szerepe a táplálkozás és anyagcsere szabályozásban

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Karádi Zoltán
A Magyar Elhízástudományi Társaság 25. éves Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2017
OBESITOLOGIA HUNGARICA 16:(Suppl) p. 14. ISSN 1586-7935 (2017)

Az interleukin-1 β ízpercepciót módosító hatása patkány cinguláris kérgében

CSETÉNYI Bettina Réka, Hormay Edina, Szabó István, Mintál Kitti, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia, 2018, Győr

Ízérvékelés a gasztrointesztinális rendszerben?

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
Tavaszi Szél Konferencia 2018, Győr, 2018

Taste responsiveness of neurons in nucleus accumbens

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, 2018

A nucleus accumbens ízérvékelésben betöltött szerepének vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel szabadon mozgó patkányokban

Szabó István, Hormay Edina, László Bettina, Karádi Zoltán
XXII. Tavaszi Szél Konferencia, Debrecen, 2019

Limbikus előagyi neuronok szerepe a táplálkozás és az anyagcsere szabályozásában

Szabó István, Hormay Edina, László Bettina, Lénárd László, Karádi Zoltán
FAMÉ 2019, Budapest

B. Poszter-prezentációk

Endogén és exogén kémiai ingerek hatása az umami-érzékeny idegsejtekre patkány cinguláris kérgében

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Szabó István, Nagy Bernadett, Hideg Barnabás, Faragó Bence, Bajnok Góré Márk, Karádi Zoltán
MÉT 2012 Debrecen

Patkány cinguláris kéreg glukóz-monitorozó idegsejtjeinek exogén és endogén kémiai érzékenysége

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Nagy Bernadett, Faragó Bence, Hideg Barnabás, Bajnok Góré Márk és Karádi Zoltán
MÉT 2012 Debrecen

Homeostatic alterations after IL-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat

Bettina Csetényi, Edina Hormay, Bernadett Nagy, István Szabó, Márk Bajnok Góré, Barnabás Hideg, and Zoltán Karádi
MITT 2013 Budapest

A cinguláris kéregbe adott IL-1 β mikroinjekció homeosztatis hatásai patkányban

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Bajnok Góré Márk, Hideg Barnabás, Karádi Zoltán
MÉT 2013 Budapest

Catecholamine responsiveness of glucose-monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat

Edina Hormay, Bettina Csetényi, István Szabó, Bernadett Nagy, Barnabás Hideg, Márk Bajnok Góré and Zoltán Karádi
MITT 2013 Budapest

Endogenous and exogenous chemical responsiveness in the medial orbitofrontal cortex

Szabó, I., Nagy, B., Csetényi, B., Hormay, E., Bajnok Góré, M., Karádi, Z.
MITT 2013 Budapest

A glukóz-monitorozó idegsejtek katekolamin érzékenysége és intraorális íz-ingerlésre adott válaszai patkány cinguláris kérgében

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Nagy Bernadett, Hideg Barnabás, Bajnok Góré Márk, Karádi Zoltán
MÉT 2013 Budapest

Kóros glukóz tolerancia a mediodorzális prefrontális kéreg streptozotocin mikroinjekcióját követően patkányban

Nagy Bernadett, Szabó István, Csetényi Bettina, Hormay Edina, Bajnok Góré Márk, Karádi Zoltán
MÉT 2013 Budapest

Medialis és lateralis orbitofrontalis kérgi idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai

Szabó, I., Nagy, B., Csetényi, B., Hormay, E., Bajnok Góré, M., Karádi, Z.
MÉT 2013 Budapest

Neurochemical responsiveness and taste sensitivity of neurons in the medial and lateral orbitofrontal cortex of the rat

Szabó, I., Nagy, B., Csetényi, B., Hormay, E., Bajnok Góré, M., Karádi Z.
2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013 Pécs

Feeding and metabolic consequences of IL-1 β microinjection into the cingulate cortex in the rat

Bettina Csetényi, Edina Hormay, Bernadett Nagy, István Szabó, Márk Bajnok Góré, Barnabás Hideg, and Zoltán Karádi
IBRO 2014 Debrecen

Cinguláris kérgi IL-1 β mikroinjekció hatásai a táplálkozásra és anyagcserére laboratóriumi patkányban

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Nagy Bernadett, Szabó István, Bajnok Góré Márk, Hideg Barnabás, Karádi Zoltán

IDK 2014 Pécs

IL-1 β modifies the taste reactivity in the cingulate cortex of the rat

Bettina Csetényi, Edina Hormay, Bernadett Nagy, István Szabó, Márk Bajnok Góré, and Zoltán Karádi

FEPS-MÉT 2014 Budapest ACTA PHYSIOLOGICA 211:(697) pp. 143-144. (2014)

Streptozotocin microinjection into the cingulate cortex alters glucose tolerance in the rat

Edina Hormay, Bettina Csetényi, István Szabó, Bernadett Nagy, Barnabás Hideg, Márk Bajnok Góré and Zoltán Karádi

IBRO 2014 Debrecen

Metabolic Effects of Local Microinjection of Streptozotocin into the Mediodorsal Prefrontal Cortex

Bernadett Nagy, István Szabó, Bettina Csetényi, Edina Hormay, Márk Bajnok Góré and Zoltán Karádi

IBRO 2014 Debrecen

Nucleus Accumbens and Orbitofrontal Cortex: Endogenous and Exogenous Chemical Responsiveness of Neurons in the Rat

István Szabó, Bernadett Nagy, Edina Hormay, Bettina Csetényi, Márk Bajnok Góré, Zoltán Karádi

IBRO 2014 Debrecen

A cinguláris kéreg streptozotocin mikroinjekciójának hatása a glukóz toleranciára laboratóriumi patkányban

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Nagy Bernadett, Hideg Barnabás, Bajnok Góré Márk és Karádi Zoltán

IDK 2014 Pécs

Complex functional attributes of glucose-monitoring neurons in medial orbitofrontal cortex and their homeostatic significance

István Szabó, E. Hormay, B. Csetényi, B. Nagy, M. Bajnok Góré, Z. Karádi

FEPS-MÉT 2014, Budapest ACTA PHYSIOLOGICA 211:(697) p. 150. (2014)

Complex functional attributes of cingulate cortex glucose-monitoring neurons and their metabolic significance

Edina Hormay, B. Csetényi, I. Szabó, B. Nagy, B. Hideg, M.B. Góré, Z. Karádi

FEPS-MÉT 2014, Budapest ACTA PHYSIOLOGICA 211:(697) p. 144. (2014)

Cingulate cortex IL-1 β mediated mechanisms in the regulation of feeding and metabolism in the rat

B Csetényi, E Hormay, B Nagy, I Szabó, M Tóth, V Torda, Z Karádi

CECON 2015, Budapest OBESITOLOGIA HUNGARICA 14:(Suppl2) pp. 57-58. (2015)

A cinguláris kéreg streptozotocin mikroinjekciójának metabolikus hatása laboratóriumi patkányban

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Nagy Bernadett, Szabó István, Karádi Zoltán

A MÉT 79. Vándorgyűlése és a MMVBT 2015. évi Konferenciája, Szeged

A medialis orbitofrontalis kéregbe adott streptozotocin mikroinjekció metabolikus és magatartási hatásai patkányban

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Nagy Bernadett, Karádi Zoltán

A MÉT 79. Vándorgyűlése és a MMVBT 2015. évi Konferenciája, Szeged

Medial Orbitofrontal Cortex: Complex Functional Attributes of Glucose-Monitoring Neurons and Their Metabolic Significance

I Szabó, E Hormay, B Csetényi, B Nagy, M Bajnok Góré, Z Karádi

MITT; Budapest, 2015

Glucose-monitoring neurons of the rat cingulate cortex: feeding and metabolic significance

E Hormay, B Csetényi, I Szabó, B Nagy, V Torda, M Tóth, Z Karádi

CECON 2015, Budapest OBESITOLOGIA HUNGARICA 14:(Suppl2) pp. 57. (2015)

Cinguláris kérgi interleukin-1 β mikroinjekció íz-percepciót módosító hatásának vizsgálata patkányban

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Szabó István, Nagy Bernadett, Karádi Zoltán

FAMÉ 2016, Pécs

Patkány cinguláris kérgi glukóz-monitorozó neuronok elektrofiziológiai sajátosságai és metabolikus jelentősége

Hormay Edina, Csetényi Bettina, Szabó István, Karádi Zoltán

FAMÉ 2016 Pécs

A glukóz-monitorozó neuronok komplex funkcionális sajátosságai a medialis orbitofrontalis kéregben

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Nagy Bernadett, Karádi Zoltán

FAMÉ 2016, Pécs

Cinguláris kérgi interleukin-1 β mikroinjekció metabolikus hatásai patkányban

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Szabó István, Karádi Zoltán

ÉFM (MÉT) 2017, Debrecen

Metabolic effects of interleukin-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat

Csetényi B, Hormay E, Szabó I, Karádi Z

FENS; Pécs, 2017

Metabolic alterations after interleukin-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat

Bettina Csetényi, Edina Hormay, István Szabó, Zoltán Karádi
CECON; Pozsony, 2017

A medialis orbitofrontalis kérgi glukóz-monitorozó neuronok szerepe a homeosztázis fenntartásában

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
ÉFM (MÉT); Debrecen, 2017

Multiple functional significance of the glucose-monitoring neuronal network in the medial orbitofrontal cortex

Istvan Szabo, Edina Hormay, Bettina Csetenyi, Zoltan Karadi
IBNS; Hiroshima, 2017

Feeding and metabolic attributes of the glucose monitoring-neurons in the cingulate cortex

Edina Hormay, Bettina Csetényi, István Szabó, Zoltán Karádi
FENS; Pécs, 2017

The role of medial orbitofrontal cortical glucose-monitoring neurons in the maintenance of homeostasis

István Szabó, Edina Hormay, Bettina Csetényi, Zoltán Karádi
FENS, Pécs, 2017

Feeding and metabolism altering attributes of the glucose-monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat

Edina Hormay, Bettina Csetényi, István Szabó, Zoltán Karádi
CECON; Pozsony, 2017

Íz-reaktivitás változások patkány cinguláris kérgébe adott interleukin-1 β hatására

Csetényi Bettina, Hormay Edina, Szabó István, Mintál Kitti, Karádi Zoltán
MÉT, Szeged, 2018

The role of intraamygdaloid oxytocin in novel object recognition memory

László K., Ollmann T., Kovács A., Zagoracz O., Péczely L., Kertes E., Csetényi B., Karádi Z., Lénárd L.
Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése, Szeged, 2018

Az idegsejtek komplex funkcionális sajátosságai a nucleus accumbens-ben

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése, Szeged, 2018

Endogenous and exogenous chemical responsiveness in nucleus accumbens

Szabó István, Hormay Edina, Csetényi Bettina, Karádi Zoltán
VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia (IDK), Pécs, 2018

New methodological approach for the examination of taste and texture detection of neurons

Szabó István, Hormay Edina, László Bettina, Karádi Zoltán

Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2018 (MEDPécs), Pécs, 2018

Taste reactivity alterations after interleukin-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat

Bettina Réka László, Edina Hormay, István Szabó, Kitti Mintál, Zoltán Karádi

MITT, Debrecen, 2019

Glucose-monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat. – Microelectrophysiological study

Edina Hormay, Bettina László, István Szabó, Kitti Mintál, Zoltán Karádi

16th Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), Debrecen, 2019

Inhibition of dopamine D2 receptors can alter the positive reinforcing and anxiolytic effects of oxytocin

K László, T Ollmann, O Zagoracz, L Péczely, E Kertes, A Kovács, V Kállai, BR László, B Berta, Z Karádi, L Lénárd

16th Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), Debrecen, 2019

Electrophysiological examination of underlying neuronal mechanisms of taste reactivity in the nucleus accumbens of behaving rats

Istvan Szabo, Edina Hormay, Bettina Laszlo, Zoltan Karadi

16th Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), Debrecen, 2019

Electrophysiological examination of neurons during taste reactivity test in the nucleus accumbens and medial orbitofrontal cortex of the rat

Istvan Szabo, Edina Hormay, Bettina Laszlo, Zoltan Karadi

13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society, Göttingen, Németország, 2019

Examination of the role of neurons in taste reactivity

István Szabó, Edina Hormay, Bettina László, Zoltán Karádi

Interdisciplinary Doctoral Conference (IDK) 2019, Pécs

Behavioral alterations after bilateral microinjection of interleukin-1 β into the cingulate cortex of the rat

Bettina Réka László, Edina Hormay, István Szabó, Kitti Mintál, Kristóf László, László Péczely, Tamás Ollmann, László Lénárd and Zoltán Karádi

IBRO, Szeged, 2020

Intraamygdaloid oxytocin reduces anxiety in valproate-induced autism model

László Kristóf, Géczi Fanni, Ollmann Tamás, Kovács Anita, Péczely László, László Bettina, Kállai Veronika, Kertes Erika, Berta Beáta, Karádi Zoltán, Lénárd László

IBRO, Szeged, 2020

VIII. Irodalomjegyzék

1. Kent, S., et al., *Reduction in food and water intake induced by microinjection of interleukin-1 beta in the ventromedial hypothalamus of the rat*. *Physiol Behav*, 1994. **56**(5): p. 1031-1036.
2. Langhans, W., D. Savoldelli, and S. Weingarten, *Comparison of the feeding responses to bacterial lipopolysaccharide and interleukin-1 beta*. *Physiol Behav*, 1993. **53**(4): p. 643-9.
3. Plata-Salaman, C.R., 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*, 1988. **448**(1): p. 106-14.
4. Karadi, Z., et al., *Homeostatic alterations after intrapallidal microinjection of interleukin-1beta in the rat*. *Appetite*, 2005. **44**(2): p. 171-80.
5. Dascombe, M.J., et al., *Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat*. *Am J Physiol*, 1989. **256**(1 Pt 1): p. E7-11.
6. Lukats, B., et al., *Homeostatic alterations induced by interleukin-1beta microinjection into the orbitofrontal cortex in the rat*. *Appetite*, 2005. **45**(2): p. 137-47.
7. Ovidia, H., 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*, 1989. **25**(2-3): p. 109-16.
8. Takacs, G., et al., *Homeostatic alterations after IL-1beta microinjection into the nucleus accumbens of the rat*. *Appetite*, 2010. **54**(2): p. 354-362.
9. Bendtzen, K., et al., *Cytotoxicity of human p17 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans*. *Science*, 1986. **232**(4757): p. 1545-7.
10. del Rey, A. and H. Besedovsky, *Interleukin 1 affects glucose homeostasis*. *Am J Physiol*, 1987. **253**(5 Pt 2): p. R794-8.
11. del Rey, A., et al., *Metabolic and endocrine effects of interleukin-1 in obese, diabetic Zucker fa/fa rats*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996. **104**(4): p. 317-26.
12. Hermus, A.R., et al., *Continuous infusion of interleukin-1 beta in rats induces a profound fall in plasma levels of cholesterol and triglycerides*. *Arterioscler Thromb*, 1992. **12**(9): p. 1036-43.
13. Aubert, A. and R. Dantzer, *The taste of sickness: lipopolysaccharide-induced finickiness in rats*. *Physiol Behav*, 2005. **84**(3): p. 437-44.
14. Cohn, Z.J., et al., *Lipopolysaccharide-induced inflammation attenuates taste progenitor cell proliferation and shortens the life span of taste bud cells*. *BMC Neurosci*, 2010. **11**: p. 72.
15. Larson, S.J., *Lipopolysaccharide and interleukin-1beta decrease sucrose intake but do not affect expression of place preference in rats*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006. **84**(3): p. 429-35.
16. Musialik, J., et al., *Taste and appetite disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *Journal of Hepatology*, 2017. **66**(1): p. S417-S417.
17. Musialik, J., et al., *Taste and appetite disorders of chronic hepatitis C patients*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2012. **24**(12): p. 1400-1405.
18. Schalk, P., et al., *Influence of cancer and acute inflammatory disease on taste perception: a clinical pilot study*. *Support Care Cancer*, 2018. **26**(3): p. 843-851.
19. Tataranni, P.A., et al., *Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(8): p. 4569-74.
20. Farrell, M.J., et al., *Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(1): p. 382-7.
21. Bie-Olsen, L.G., et al., *Changes of Cognition and Regional Cerebral Activity During Acute Hypoglycemia in Normal Subjects: A H-2 O-15 Positron Emission Tomographic Study*. *Journal of Neuroscience Research*, 2009. **87**(8): p. 1922-1928.
22. Martin, L.E., et al., *Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults*. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. **18**(2): p. 254-60.

23. Stoeckel, L.E., et al., *Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods*. Neuroimage, 2008. **41**(2): p. 636-47.
24. Grabenhorst, F., et al., *How the brain represents the reward value of fat in the mouth*. Cereb Cortex, 2010. **20**(5): p. 1082-91.
25. Rolls, E.T., *Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion*. Acta Physiol Hung, 2008. **95**(2): p. 131-64.
26. Rolls, E.T., *Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and the control of appetite*. Proc Nutr Soc, 2012. **71**(4): p. 488-501.
27. Paxinos, G. and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 1997: Academic Press.
28. Grill, H.J. and R. Norgren, *Taste Reactivity Test .I. Mimetic Responses to Gustatory Stimuli in Neurologically Normal Rats*. Brain Research, 1978. **143**(2): p. 263-279.
29. Hasenohrl, R.U., M.S. Oitzl, and J.P. Huston, *Conditioned Place Preference in the Corral - a Procedure for Measuring Reinforcing Properties of Drugs*. Journal of Neuroscience Methods, 1989. **30**(2): p. 141-146.
30. Tzschentke, T.M., *Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues*. Prog Neurobiol, 1998. **56**(6): p. 613-72.
31. Kunkel, S.L., S.W. Chensue, and S.H. Phan, *Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin 1 production*. J Immunol, 1986. **136**(1): p. 186-92.
32. Newton, R.C. and M. Covington, *The activation of human fibroblast prostaglandin E production by interleukin 1*. Cell Immunol, 1987. **110**(2): p. 338-49.
33. Boulant, J.A., *Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever*. Clin Infect Dis, 2000. **31 Suppl 5**: p. S157-61.
34. Matsuda, T., T. Hori, and T. Nakashima, *Thermal and PGE2 sensitivity of the organum vasculosum lamina terminalis region and preoptic area in rat brain slices*. J Physiol, 1992. **454**: p. 197-212.
35. Stitt, J.T., *Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response*. Yale J Biol Med, 1986. **59**(2): p. 137-49.
36. Stitt, J.T., *Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats*. J Physiol, 1985. **368**: p. 501-11.
37. Evans, S.S., E.A. Repasky, and D.T. Fisher, *Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat*. Nat Rev Immunol, 2015. **15**(6): p. 335-49.
38. Kazakov, V.N., et al., *Influences from different areas of the cerebral cortex on preoptic neurons: morphological and electrophysiological data*. Neuroscience, 1992. **51**(4): p. 961-72.
39. Graham, G.G., et al., *The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings*. Inflammopharmacology, 2013. **21**(3): p. 201-32.
40. Li, S., et al., *Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1beta*. Brain Res, 2001. **910**(1-2): p. 163-73.
41. Rothwell, N.J. and S.J. Hopkins, *Cytokines and the Nervous-System .2. Actions and Mechanisms of Action*. Trends in Neurosciences, 1995. **18**(3): p. 130-136.
42. Rothwell, N.J., *CRF is involved in the pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 1): p. E111-5.
43. del Rey, A. and H. Besedovsky, *Antidiabetic effects of interleukin 1*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(15): p. 5943-7.
44. Eizirik, D.L. and T. Mandrup-Poulsen, *A choice of death--the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis*. Diabetologia, 2001. **44**(12): p. 2115-33.
45. Donath, M.Y. and T. Mandrup-Poulsen, *The use of interleukin-1-receptor antagonists in the treatment of diabetes mellitus*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(5): p. 240-1.
46. Dinarello, C.A., M.Y. Donath, and T. Mandrup-Poulsen, *Role of IL-1beta in type 2 diabetes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010. **17**(4): p. 314-21.
47. Rabinovitch, A., *An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev, 1998. **14**(2): p. 129-51.
48. Banerjee, M. and M. Saxena, *Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes*. Clin Chim Acta, 2012. **413**(15-16): p. 1163-70.

49. Feve, B. and J.P. Bastard, *The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol, 2009. **5**(6): p. 305-11.
50. Guest, C.B., et al., *The implication of proinflammatory cytokines in type 2 diabetes*. Front Biosci, 2008. **13**: p. 5187-94.
51. Maedler, K., et al., *Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets*. J Clin Invest, 2002. **110**(6): p. 851-60.
52. Alvarez, C. and A. Ramos, *Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection*. Clin Chem, 1986. **32**(1 Pt 1): p. 142-5.
53. Sammalkorpi, K., et al., *Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections*. Metabolism, 1988. **37**(9): p. 859-65.
54. Kaufmann, R.L., et al., *Defective lipid disposal mechanisms during bacterial infection in rhesus monkeys*. Metabolism, 1976. **25**(6): p. 615-24.
55. Rouzer, C.A. and A. Cerami, *Hypertriglyceridemia associated with Trypanosoma brucei brucei infection in rabbits: role of defective triglyceride removal*. Mol Biochem Parasitol, 1980. **2**(1): p. 31-8.
56. Feingold, K.R., et al., *Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor*. Arterioscler Thromb, 1991. **11**(3): p. 495-500.
57. Richardson, R.A. and H.I. Davidson, *Nutritional demands in acute and chronic illness*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(4): p. 777-81.
58. Inui, A., *Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key?* Cancer Res, 1999. **59**(18): p. 4493-501.
59. Perboni, S. and A. Inui, *Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006. **361**(1471): p. 1281-9.
60. Cabanac, M., *Physiological role of pleasure*. Science, 1971. **173**(4002): p. 1103-7.
61. Cabanac, M., *Sensory pleasure*. Q Rev Biol, 1979. **54**(1): p. 1-29.
62. Berridge, K.C., *Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat*. Appetite, 1991. **16**(2): p. 103-20.
63. Cabanac, M. and L. Lafrance, *Postingestive alliesthesia: the rat tells the same story*. Physiol Behav, 1990. **47**(3): p. 539-43.
64. Janz, L.J., et al., *Conditioned taste aversion but not adrenal activity develops to ICV administration of interleukin-1 in rats*. Physiol Behav, 1991. **49**(4): p. 691-4.
65. Tazi, A., et al., *Interleukin-1 induces conditioned taste aversion in rats: a possible explanation for its pituitary-adrenal stimulating activity*. Brain Res, 1988. **473**(2): p. 369-71.
66. Swiergiel, A.H. and A.J. Dunn, *Effects of interleukin-1beta and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests*. Pharmacol Biochem Behav, 2007. **86**(4): p. 651-9.
67. Montkowski, A., et al., *Central administration of IL-1 reduces anxiety and induces sickness behaviour in rats*. Pharmacol Biochem Behav, 1997. **58**(2): p. 329-36.