Neuropeptidek szerepe egyes adaptív energetikai folyamatokban

Doktori (PhD) - értekezés

dr. Pétervári Erika

Prof. Dr. Szolcsányi János
Doktori Iskola vezető

Prof. Dr. Szelényi Zoltán
Programvezető

Prof. Dr. Székely Miklós
Témavezető

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pécs, 2006

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS 4

Az energetikai egyensúly alapvető tényezői, szabályozási formái 4

Az általunk vizsgált speciális állapotok energetikai összefüggései 6

CÉLKITŰZÉS, TERVEZETT VIZSGÁLATOK 8

1. *témakör: Éhezés és posztprandiális állapot: az energiaforgalom igazodása a táplálkozási állapothoz, ami érinti a hőszabályozást ill. a testhőmérsékletet is*

1./A témakör: Táplálékmegvonást követő és posztprandiális energetikai változások egyes afferens tényezői 9

1./B témakör: Centrális mediátorok szerepe a táplálékmegvonást követő és posztprandiális energetikai változásokban 11

2. *témakör: Adaptáció hőmérséklethez, energiaforgalomhoz*

2./A témakör: Hőmérsékleti adaptáció és energetikai szabályozás: perifériás termális afferens szignálok szerepe és centrális mediációs folyamatok, mediátorok hidegadaptációban 15

2./B témakör: Energetikai változások szabályozása hyperthyreosisban 17

MÓDSZEREK, ANYAGOK 19

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK 26

1. *témakör: Éhezés és posztprandiális állapot: az energiaforgalom igazodása a táplálkozási állapothoz*

1./A témakör: Táplálékmegvonást követő és posztprandiális energetikai változások egyes afferens tényezői 26

1./B témakör: Centrális mediátorok szerepe a táplálékmegvonást követő és posztprandiális energetikai változásokban 35

2. *témakör: Adaptáció hőmérséklethez, energiaforgalomhoz*

2./A témakör: Hőmérsékleti adaptáció és energetikai szabályozás 42

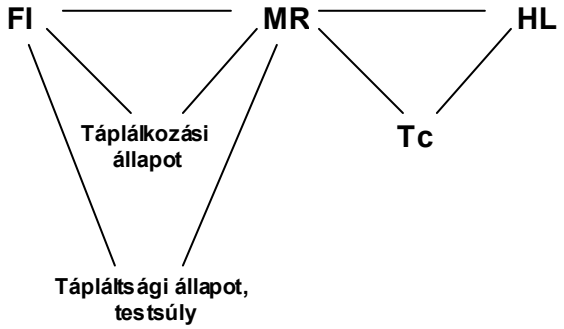
2./B témakör: Hyperthyreosis és energetikai szabályozás 54

ÖSSZEFOGLALÁS 61
A kitűzött kutatási feladat 61
Az eredmények és következtetések összefoglalása a kísérletek ismertetésénél feltett kérdések sorrendjében 61
Főbb megállapítások 65
IRODALOMJEGYZÉK 67
PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 74
KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK JEGYZÉKE 80

BEVEZETÉS

Az energetikai egyensúly alapvető tényezői, szabályozási formái

Az energetikai egyensúly a szervezetben különféle formákban tárolt energia mennyiségének a viszonylagos állandóságát, szabályozottságát jelenti. Fenntartása az energiabeviteltől és különféle módokon (izommunka, hő, stb.) történő energiafelhasználástól és -leadástól függ, ami egy dinamikus állapotként írható le. Az egyensúly részben a táplálékfelvétel, testsúly, anyagcsere szabályozása, részben a hőszabályozás révén valósul meg. A rendszer működése folyamatos adaptációt feltételez, igazodást az állandóan változó külső/belső feltételekhez és terhelésekhez, zavarai pedig vagy a testsúly/testösszetétel (pl. elhízás, sorvadásos betegségek), vagy a testhőmérséklet eltéréseiben (pl. hipotermia, hipertermia) nyilvánulnak meg. (1. ábra)



1. ábra: Az ábrán az energetikei egyensúly alapvető, egymással összefüggő tényezői láthatóak: FI (táplálékfelvétel), MR (metabolikus ráta), HL (hőleadás), Tc (maghőmérséklet)

Az energetikai egyensúly két alapvető működési formára támaszkodik: az egyik a szervezet rövidtávú, a másik inkább a hosszabbtávú igényeit elégíti ki (Székely és mtsai., 2004; Székely és Szelényi, 2005).

A rövidtávú energetikai szabályozás a homeotherm speciesek (emlősök, madarak) jellemzője, a kalorikus (hő) egyensúlyra vonatkozik, azaz az anyagcsere (hőtermelés) és hőleadás koordinációját jelenti, ezáltal a hőszabályozás fő faktorait öleli fel. Ennek a szabályozásnak aktív változásai a testhőmérséklet regulált eltolódásához (láz, anapyrexia) vezetnek. A szabályozás elégtelensége viszont az ellenreguláció/kompenzáció deficitje miatt passzív hyperthermiát, vagy hypothermiát okoz.

A hosszútávú energetikai szabályozás minden speciesben a szervezet tápláltsági állapotához (különféle raktárakban felhalmozott energiatartalmához) és így a testtömeghez kapcsolódó szabályozást jelenti, alapvetően a táplálékfelvételre és az anyagcserére (metabolikus ráta), ill. ezek egyensúlyára vonatkozik. Energetikai szempontból kétféle koordinált jellegű szabályozási változás lehetséges. Hosszútávú pozitív egyensúly (fokozott táplálékfelvétel /"orexis"/ alacsony metabolikus ráta mellett) anabolikus állapotot jelent, szemben a katabolikus állapot negatív egyensúlyával (csökkent táplálékfelvétel /"anorexia"/ magas metabolikus rátával). A tápláltsági állapotnak ez a hosszútávú (tónusos) egyensúlya az éhség és jóllakottság által vezérelt periodikus (akut) táplálékfelvételi eseményeken keresztül valósul meg. Utóbbiak szabályozása (azaz a táplálékfelvétel rövidtávú-periodikus szabályozása) azonban nem kizárólag a tápláltsági állapottól függ, hanem magától a táplálkozási állapottól is (éhség és jóllakottság elhízottakban és kórosan soványakban is kialakul).

Az energetikai egyensúlyban tehát két alapvető szabályozott tényező szerepel: a testsúly és a testhőmérséklet. Mindkettő meghatározásában fontos szerepet játszik az anyagcsere/hőtermelés, amely tényezőknek így a normális testsúly-szabályozás érdekében részben a tónusos tápláltsági, részben (rövidebb távon) az aktuális táplálékfelvételi állapothoz kell igazodnia, másrészt (ugyancsak rövidtávon) a hőleadással kell egyensúlyban lennie a hőszabályozás érdekében. A szabályozási módok egymással kölcsönhatásban állnak: egyrészt a hőmérsékleti hatások és hőszabályozási változások befolyásolhatják a táplálékfelvételt, ugyanakkor a tápláltsági és táplálékfelvételi állapot módosíthatja a testhőmérséklet szabályozását.

Ebben a komplex rendszerben a legfontosabb afferens jelek magukból a szabályozott tényezőkből származnak, ezek a testsúly/táplálkozási állapot, ill. a testhőmérséklet. A szervezet szenzoros lehetőségei korlátozottak. Érzékelni képes bizonyos fokig a táplálékfelvételt: gyomorfeszülés, nutriensek vérszintje, gasztrointesztinális hormonok (Smith, 1998), továbbá a testtömeggel arányos humorális tényezők (leptin, insulin) jelenthetnek afferens jeleket (Ahima et al, 1999; Attelee, 2002; Schwartz et al, 2000; Porte, 2002), ill. a perifériás/centrális testhőmérséklet érzékelésére alkalmas termoszenzorok is befolyásolják az energetikai szabályozást. Mindezek a jelek neurális, illetve humorális úton juthatnak a központi szabályozó rendszerhez. Feltehető, hogy mindezen afferens jelek egy-egy effektor-válasz (hőtermelés/testhőmérséklet növelése, orexia, anorexia, stb.) kiváltásakor végső soron részben azonos, vagy hasonló, átfedésben lévő centrális mediátor tényezőkön keresztül

hatnak, függetlenül az afferentáció eredetétől. Az afferens-hatások előjele különféle lehet: az egyes afferentációk kiegészíthetik egymást, erősíthetik egymás hatását, más esetekben viszont gátolhatják egymást, és az egyes homeosztatikus szabályozások vonatkozásában kompetíciók indulhatnak el.

Jelen vizsgálataink tárgya az energetikai egyensúly változásaiban szerepet játszó egyes afferens és centrális tényezők szerepének feltárása konkrét, energetikai alkalmazkodást igénylő folyamatokra és mechanizmusokra koncentrálva. Az általunk vizsgált speciális állapotok a következők voltak: akut táplálkozási állapothoz (éhezés és posztprandiális fázis) és a környezeti hőmérséklethez (tartós hideghatás), endogén hőterheléshez (hyperthyreosis miatt priméren magas anyagcsere) való komplex energetikai alkalmazkodás és ezek szabályozása. Az értekezés viszont nem foglalkozik közvetlenül a tápláltsági állapottal összefüggő elhízással és tartós malnutrícióval.

Az általunk vizsgált speciális állapotok energetikai összefüggései

1. Az anyagcsere és a hőszabályozás igazodása a táplálkozási állapothoz: szabályozási tényezők alakulása az éhezés folyamán, ill. posztprandiális állapotokban

Az 1. témakörben táplálkozási állapothoz, a táplálkozással kapcsolatos energiaforgalom-változásokhoz való alkalmazkodás szabályozása szerepel. A táplálkozási állapot az aktuális táplálékfelvétel utáni (posztprandiális) helyzetet, vagy a táplálék akut hiányát (éhezés) jelzi. Az előbbi jóllakottságérzettel, az utóbbi éhségérzettel társul. **Éhezésben és posztprandiális állapotokban** a táplálékfelvétel változásai indítanak el energetikai eltéréseket: hatásuk a hőmérséklet szabályozásában is látható. Ilyenkor testsúly szabályozása érdekében az anyagcsere és a hőszabályozás igazodik a táplálkozási állapothoz. A vizsgálatok tárgyát egyes afferens szabályozási tényezők (1./A témakör) és centrális neuropeptid mediátorok (1./B témakör) éhezés folyamán és posztprandiális állapotokban játszott szerepe képezi.

A táplálkozási állapot a táplálékfelvétel rövidtávú szabályozásának az alapja. A táplálkozási állapot jelzőrendszere a gasztrointesztinális feszüléshez, a nutriensekhez (pl. glükóz), egyes gasztrointesztinális hormonokhoz (pl. cholecystokinin /CCK/, ghrelin) kapcsolódik, amelyek az afferens vaguson és az agyi „receptive field” területein (a nucleus tractus solitarii és area postrema, a hypothalamus szintjén a nucleus arcuatus) hathatnak (Badman és Flier, 2005). Az adott táplálkozási állapot jelei nemcsak a

táplálékfelvételt, hanem az anyagcserét és a hőszabályozást is befolyásolhatják. A vagus glükóz-érzékeny afferensei pl. jóllakottsági jelként is szerepelhetnek (Novin és mtsai., 1979; Schmitt, 1973; Schwartz és mtsai., 1993; Schwartz és Moran, 1998a), de a barnazsírhoz kimenő szimpatikus rostokat is aktiválják (Sakaguchi és Yamazaki, 1988). Hasonló jelek hiánya elvileg hozzájárulhat éhezésben hipometabolizmus kialakulásához („vita parva"). Az alacsonyabb anyagcsere mellett általában mérsékelt testhőmérséklet-esés alakul ki (éhezési hipotermia).

2. A táplálékfelvétel igazodása megváltozott hőszabályozási, ill. anyagcsere feltételekhez: szabályozási tényezők alakulása környezeti hőmérséklethez (hidegadaptáció) ill. primér anyagcsere-változáshoz (endogén hőterhelés és folyamatos hipermetabolizmus hyperthyreosisban) való adaptáció során

A 2. témakörben megváltozott hőszabályozási, ill. anyagcsere feltételekhez való adaptáció, az energetikai szabályozások komplex változásai szerepelnek. Ezekben az esetekben a táplálékfelvétel igazodik a hőmérséklethez, anyagcseréhez. Tartós hideghatás, **hidegadaptáció** (2./A témakör) a hőleadást változtatja priméren, de az anyagcsere és a táplálékfelvétel módosításával is jár. A tartós hideghatás folyamatosan nagy hővesztést jelent (még a hőkonzerválási mechanizmusok lehetséges maximális aktiválása mellett is), a homeotermia igénye ezt folyamatosan magas anyagcserével kompenzálhatja. Ilyen energetikai változás esetén viszont csak nagyobb táplálékbevitel mellett biztosítható a testsúly relatív stabilitása (Mount, 1979). Ebben a helyzetben a primér mozzanat a külső hőmérsékleti változás, amit végül a táplálékfelvétellel kell kompenzálni. **Hyperthyreosis** során (2./B témakör) a magas anyagcsere a hőleadás és a táplálékfelvétel változását feltételezi, amelyben orexigén/anabolikus faktorok aktiválódása feltételezhető (Ishii és mtsai., 2003). Mindkét adaptációs forma esetében a vizsgálatok tárgyát az idegi afferentáció és a centrális mediáció módosulása képezi.

CÉLKITŰZÉS, TERVEZETT VIZSGÁLATOK

Célkitűzések:

A kísérleti tervek a táplálkozási állapot, a hőmérsékleti (hideg) adaptációs állapot és az utóbbival bizonyos fokig rokon (folyamatos hipermetabolizmussal és endogén hőterheléssel járó) hyperthyreosis komplex energetikai vonatkozásainak, ill. szabályozásuk egyes afferens és centrális mediátor tényezőinek, esetleges additív vagy kompetitív szabályozási komponenseinek a vizsgálatát célozták. Állatkísérletes modelljeinkben a neurogén faktorok közül vagus afferensek (elsősorban capsaicin-érzékeny rostok), kemo-, mechano- és termoszenzitív perifériás elemek, valamint egyes neuropeptid mediátorok komplex szerepét vizsgáltuk e rendszerek működésében, különös tekinettel a neuropeptid Y (NPY), orexin-A, cholecystokinin (CCK) hatásaira.

Tervezett vizsgálatok:

1. témakör: Éhezés és posztprandiális állapot: az energiaforgalom igazodása a táplálkozási állapothoz, ami érinti a hőszabályozást ill. a testhőmérsékletet is

Éhezés hatására a testsúly az aktuális anyagcsere mértékének megfelelően csökken. A kalóriahiányhoz való adaptáció a minél hosszabb túléléshez szükséges. Ha az éhségérzet ellenére a szervezet nem jut táplálékhoz, a további adaptáció a metabolikus ráta lehetséges minimumra történő szorítását jelenti – a tápláltsági állapottól függetlenül is. Az éhezési hipometabolizmus nem feltétlenül csak az égethető szubsztrátok hiányára vezethető vissza, hanem lehet egy regulációs változás eredménye, ilyen értelemben tekinthető adaptív jellegűnek a folyamat.

Posztprandiális állapotokban a gasztrointesztinális feszüléshez és az akut kalóriatöbblethez való adaptáció a fő feladat, célja az energia akkumuláció kivédése. Ehhez először a további táplálékfelvétel megszüntetése szükséges, amit a jóllakottság érzete biztosít (Smith, 1998), ill. a többletkalória elégetése, amit a posztprandiális hipermetabolizmus és hipertermia valósít meg. A két esemény együttes megjelenése ugyancsak centrális regulációt feltételez.

Számunkra mind éhezésben, mind posztprandiálisan a szabályozási változásokhoz szükséges információ mibenléte és érzékelésének módja, valamint a centrális mediáció jelenti a legfontosabb kérdést.

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

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

Vizsgálata:

1., Az éhezési hipometabolizmus és hipotermia feltételezett regulált jellegének demonstrálására éhező állatok specifikus hőszabályozási ingerekre, hideg ill. centrális prosztaglandin E-re (PGE-re) adott válaszkészségét vizsgáltuk. Akut hideghatásra a perifériás termoreceptorokból származó jelek specifikusan hőszabályozásinak tekinthető információt juttatnak a központi idegrendszerbe. Specifikus, koordinált hőszabályozási válaszreakciót indítanak el, fokozott hőtermeléssel, csökkent hőleadással (Székely és Mercer, 1999; Székely és mtsai., 2001). Hasonló egyes centrális mediátorok, pl. a PGE szerepe és hatása is (Stitt, 1979, 1981; Feng, 1989). Éhező patkányokban 60 perces hidegexpozícióval (perifériás hidegreceptorok izgatása) ill. centrális (lateralis agykamrába adott /i.c.v./) PGE_1-injekcióval kiváltott anyagcsere és hőmérsékleti válaszokat elemeztük, tisztázandó, hogy az anyagcsere-szuppresszió megfordítására és a metabolikus ráta fokozására képesek-e az éhező állatok. Ha igen, akkor a szuppressziót nem az égethető nutriensek hiánya okozza.

2., Analizáltuk a táplálék kalóriatartalmának hatását újraetetéskor: éhező állatok különféle kalóriatartalmú tápanyagokkal történő újratáplálását (per os standard laboratoriumi táp vagy szacharinnal édesített, azaz kalóriamentes calcium-carbonat tabletta, ill. intravénás (i.v.) glükózoldat vagy zsíremulzió) követően figyeltük az anyagcsere, a testhőmérséklet és a testsúly alakulását.

***2. kérdés*:** A táplálékfelvétel periodikus (rövidtávú) szabályozása jelentős részben gasztrointesztinális eredetű afferens információra támaszkodik, kiemelten az abdominalis vagus afferens működésére (Smith, 1998). Neurális információ az

abdominális vagus capsaicin-érzékeny afferens rostjainak segítségével képes befolyásolni különféle komplex energetikai adaptációs folyamatokat. A neurális jelek gyors, de rövid tartamú anabolikus vagy katabolikus hatásokárt felelősek: a testhőmérséklet és a táplálékfelvétel szabályozását egyaránt befolyásolhatják (Zafra és mtsai., 2003). Vizsgálni kívántuk, hogy a vagus afferenseknek (elsősorban capsaicin-érzékeny rostoknak) van-e szerepe a táplálkozási állapot változásaihoz csatlakozó anyagcsere és hőmérsékleti változásokban.

Vizsgálata:

A vagus feltételezett szerepének vizsgálatára az éhezési, ill. per os újratáplálási folyamat jellemzőinek változását (táplálékfelvétel, testsúly, metabolikus ráta, maghőmérséklet alakulása) lokális (intraperitonealis /i.p./) capsaicin-deszenzibilizált patkányokban elemeztük.

***3. kérdés*:** A táplálékfelvételt követő energiaforgalom és testhőmérséklet emelkedés (posztprandiális hipermetabolizmus és hipertermia) mechanizmusa nem ismert. A jelenség nem a táplálékok specifikus dinámiás hatására vezethető vissza, és nem azonos a diet-induced thermogenesis jelenségével (IUPS Thermal Physiology Commission: Glossary of terms for thermal physiology, 2003). Keletkezése részben magával a táplálkozással (rágás, motilitás, emésztési folyamatok) kapcsolatos energiával, részben a gasztrointesztinális traktusból kiinduló ingerekkel magyarázható, amelyek az energiaforgalmat fokozzák. Kialakulásában a táplálék térfogatából származó feszülés, a bevitt (és alig felszívott) nutriensek, valamint e kettő nyomán termelt gasztrointesztinális hormonok jelenthetnek „jóllakottsági" afferens jelet. A gasztrointesztinális hormonok közül a CCK szerepet játszhat a posztprandiális szabályozási változások kialakulásában. Akár perifériásan, akár centrálisan adott CCK csökkenti a táplálékfelvételt (Gibbs és mtsai., 1973; Shiraishi, 1990). A CCK-indukálta jóllakottság kialakulásában capsaicin-érzékeny vagus afferensek szerepelhetnek (South és Ritter, 1988). Emellett a CCK hőszabályozási hatásokkal is rendelkezik (Szelényi és mtsai., 1994; Szelényi, 2001). Centrálisan adott CCK-ról ismert, hogy CCK-B (CCK2) receptorok közvetítésével a testhőmérsékletnek a PGE-hatásra emlékeztető (regulált jellegű) emelkedését váltja ki (Szelényi és mtsai., 1994; 2004), az endotoxin-láz korai fázisa pedig CCK-B (CCK2) antagonistával mérsékelhető (Székely és mtsai., 1994). A perifériásan alkalmazott CCK hatására CCK-A (CCK1) receptor aktivációjához köthető

hipotermia (valószínűleg direkt vasomotor hatás) jön létre, de az abdominalis vagus izgatásán keresztül centrális CCK-aktiválás is elképzelhető (Szelényi, 2001).

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

Vizsgálata:

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

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

3., A CCK lehetséges szerepének vizsgálatához i.p. CCK-A (CCK1) receptor-antagonista devazepide, ill. intracerebroventricularis (i.c.v.) CCK-B (CCK2) receptor-antagonista L-365,260 alkalmazásával ismételtük meg a szuszpenziók intragasztrikus adását.

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

A táplálékfelvétel centrális szabályozásában napjainkban elsősorban a neuropeptidek szerepe tűnik fontosnak (Borisova és mtsai., 1991; Clark és mtsai., 1984; Hillebrand és mtsai., 2002; Leibowitz és mtsai., 2004; Ramos és mtsai., 2005; Székely és Szelényi, 2005; Williams és mtsai., 2001). Ebben a témakörben jelen vizsgálataink célja az NPY és az orexinek általános energetikai hatásainak és szerepének elemzése.

Centrális NPY energetikai hatása

Az NPY a legerősebb orexigén (táplálékfelvételt növelő) hatással rendelkező centrális támadáspontú neuropeptid (Stanley és Leibowitz, 1984; Bouali és mtsai., 1995b; Clark és mtsai., 1984; Williams és mtsai., 2001). A nucleus arcuatusban termelődik, a nucleus paraventricularisban, a nucleus perifornicalisban, a lateralis hypothalamusban és a ventromedialis magban felszabadulva fejti ki az energetika szempontjából legfontosabb hatásait (Bing és mtsai., 1997; Porte és mtsai., 2002). Éhezés során (feltehetően a fokozatosan csökkenő leptin- és insulin-hatás, valamint az éhezést reprezentáló vagus-jelek hatására) fokozódik a hypothalamusban az NPY mRNS expressio (Bertile és mtsai., 2003; Grove és mtsai., 2003), az NPY szint (Sahu és mtsai., 1988; Calzá és mtsai., 1989) és az NPY receptorok expressioja (Xu és mtsai., 1998), ami jórészt (bár nem feltétlenül kizárólagosan és maradéktalanul) magyarázhatja az éhező állatok fokozott étvágyát. Akut táplálékfelvétel után viszont csökken a NPY szint (Sahu és mtsai., 1988), túltáplálásban pedig az NPY mRNS expressio (McMinn és mtsai., 1998) a hypothalamusban. Centrális infúzióban adva az NPY-hiperfágia súlynövekedéshez vezet (Beck és mtsai., 1992; Raposinho és mtsai., 2001; Baran és mtsai., 2002). Az NPY hatása nem korlátozódik a táplálékfelvétel szabályozására, hanem befolyásolja az anyagcserét és a testhőmérsékletet is: centrális adására a ventromedialis magcsoporton keresztül gátlás alá kerül az anyagcsere, csökken a barnazsír funkció is (Egawa és mtsai., 1991; Billington, 1991), valamint csökken a testhőmérséklet (Currie és Coscina, 1995; Bouali és mtsai., 1995a). Utóbbi hatásai azonban csak hűvös környezeti hőmérséklet (alapanyagcserét meghaladó anyagcsere-szint fennállása) esetén demonstrálhatók, termoneutrális környezetben nem (Bouali és mtsai., 1995a). Az éhezés során észlelt metabolikus szuppresszió tehát kapcsolatban állhat a centrális (endogén) NPY hatásaival. Paraventricularis NPY-injekciót követően néhány óra múlva az anyagcsere és a testhőmérséklet emelkedését írták le, ami a fokozott táplálékfelvétel tükrében viszont nem felelne meg egy koordinált energetikai válasznak. (Bouali és mtsai., 1995b)

Az NPY általános energetikai hatásait és szerepét i.c.v. injektált/infundált NPY és antagonistái segítségével vizsgáltuk.

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

Vizsgálata:

1., I.c.v. injektált (akut és szubakut hatás), ill. i.c.v. infundált (krónikus hatás) NPY táplálékfelvételi és anyagcsere/hőszabályozási reakcióinak időbeli összehasonlításával próbáltunk képet kapni arról, hogy lehet-e koordinált energetikai hatása az NPY-nak. A hőmérsékleti hatások környezeti hőmérséklettől való függésének elemzéséhez a méréseket termoneutrális és hűvös környezetben is elvégeztük, egyidejű hőregulációs analízissel.

2., Az endogén NPY aktivitásának vizsgálatára azt mértük, hogyan befolyásolhatók i.c.v. injektált NPY-antagonistákkal (nem-specifikus receptor-antagonista D-Tyr^{27,36},D-Thr^{32}-NPY(27,36) [jelölés: H-3328], postreceptoriálisan ható D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate [α-trinositol]) az éhezést követő táplálékfelvételi és testhőmérsékleti változások.

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

Vizsgálata:

I.c.v. adott NPY által kiváltott táplálékfelvétel mérését i.p. (lokális) capsaicin-deszenzibilizált patkányokban is elvégeztük.

Centrális orexin-A és -B energetikai hatásai

A lateralis hypothalamicus area orexigén hatású neuropeptidjei közé tartozó orexin-A és orexin-B táplálékfelvételt fokozó hatásával számos tanulmány foglalkozott. (Flier és Maratos–Flier, 1998; Sakurai és mtsai., 1998; Schwartz, 1998b). Kimutatták, hogy centrálisan adott orexin-A az orexin-B hatásához képest nagyobb mértékben fokozza a spontán táplálékfelvételt (Sakurai, 1999; Williams és mtsai., 2000; Sweet és mtsai., 1999), ill. hogy éhezés hatására fokozódik a hypothalamusban a prepro-orexin mRNS szintje (Yamamoto és mtsai., 2000). Orexin-A krónikus i.c.v. adása csak

átmenetileg fokozza a táplálékfelvételt, nem vezet elhízáshoz (Yamanaka és mtsai., 1999), szemben az NPY hatásával (Stanley és mtsai., 1986). Orexin receptor specifikus antagonistájával gátolható a spontán nocturnalis táplálékfelvétel (Haynes és mtsai., 2000), orexin-ellenes antitesttel az éhezéssel indukált hyperhpagia (Yamada és mtsai., 2000). Az orexin-A és az NPY biológiai szerepe eltérő lehet: az orexin-A-t elsősorban a táplálékkereső magatartásban tartják fontosnak (Sakurai, 2003), míg az NPY magát a táplálékfelvételt fokozza (Williams és mtsai., 2001) negatív energetikai egyensúllyal járó esetekben. Sok azonban az átfedés is a két peptid hatása között: az orexin-A adással kiváltott táplálékfelvétel NPY-antagonistákkal kivédhető (Jain és mtsai., 2000; Dube és mtsai., 2000; Yamanaka és mtsai., 2000). Az orexinek komplex energetikai hatásai azonban még nem teljesen tisztázottak. Beszámolnak hipotermiáról (Jászberényi és mtsai., 2002) és egerekben i.c.v. orexin-A injekcióval kiváltott anyagcsere-emelkedésről is (Lubkin és Stricker-Krongrad, 1998), az utóbbi az egyidejű hiperfágiával nem felelne meg egy koordinált energetikai válasznak.

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

Vizsgálata:

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

2., Megvizsgáltuk, hogy NPY-antagonistával (nem-specifikus receptor-antagonista D-Tyr^{27,36},D-Thr^{32}-NPY(27,36) [jelölés: H-3328]) befolyásolhatók-e az orexin-A hőszabályozási hatásai.

2. témakör: Adaptáció hőmérséklethez, energiaforgalomhoz

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

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

7. kérdés: Hideg környezetben még a hőkonzerválási mechanizmusok maximális aktiválása esetén is jelentősen nő a hővesztés, amely csak nagyobb hőtermeléssel kompenzálható, ennek fenntartásához viszont nagyobb kalóriabevitel szükséges (Mount, 1979). Az új energetikai egyensúly kialakulása időt igényel. Hogyan és milyen dinamikával alakulhatnak át az energetikai paraméterek a hidegadaptáció folyamán?

Vizsgálata:

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

8. kérdés: Az adaptációs folyamat változásai közül az állandóan aktív felszíni hidegreceptorok kiemelt jelentőségére utal az a megfigyelés, hogy az átmenetileg (1-2 h) semleges hőmérsékleten tartott, majd akutan hidegnek kitett hideg-adaptált patkányok túlkompenzáló mértékű anyagcsere-fokozódással válaszolnak. Ez a testhőmérséklet paradoxnak tűnő, azonnali emelkedéséhez vezet, míg a visszamelegítést (ugyancsak paradox módon) a maghőmérséklet esése kíséri, az energiaforgalom pedig gyorsan a megelőzőhöz hasonló (de még mindig kissé magasabb) nyugalmi anyagcsere-értékre süllyed. Belső hűtésre azonban ez a jelenség nem mutatható ki, a nem-adaptált állatokhoz hasonlóan csak a maghőmérséklet jelentős esése után fokozódik a hőtermelés (Székely és Mercer, 1999; Székely és mtsai., 2001). A fokozott anyagcsere-tónus

(nagyobb szöveti hőtermelő kapacitás) és a felszíni hidegreceptorok nagyobb érzékenysége mellett (ill. épp e szignálokon alapuló tónus miatt) a centrális válaszkészség is fokozott lehet hideg-adaptált állatokban. Ez a táplálékfelvételi reakciókban is kimutatható lehet.

A központi szabályozás feltételezett érzékenység-változását hideg-adaptált és nem-adaptált patkányoknak centrálisan adott mediátorok alkalmazásával elemeztük.

Vizsgálata:

1., Összehasonlítottuk azonos mennyiségben i.c.v adott PGE-vel kiváltott hőmérséklet- és anyagcsere-emelkedés mértékét hideg-adaptált és nem-adaptált patkányokban.

2., Mivel a hideg által kiváltott táplálékfelvétel növekedés magyarázatát akár a hidegreceptorok aktivitásában, akár egy valamelyest fokozott NPY-aktivitásban is kereshetjük (McCarthy és mtsai., 1993), megfigyeltük a centrális NPY-érzékenység alakulását i.c.v. NPY és NPY-antagonisták injekciójára, a hidegadaptációs folyamat során a táplálékfelvételi és hőszabályozási válaszok mérésével. Itt is vizsgáltuk a hatások aktuális környezeti hőmérséklettől való függését.

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

Vizsgálata:

1., Elemeztük a hideg-adaptált patkányok táplálékfelvételi és hőmérsékleti reakcióit éhezésre. A hideg-adaptált éhező (hypothermiás, szupprimált anyagcseréjű) állatok termoregulációs válaszkészségét akut hidegexpozíció, ill. centrális PGE_1-injekció alkalmazásával vizsgáltuk.

2., Az endogén NPY-aktivitás szerepének tisztázásához i.c.v. injektált NPY-antagonisták újraetetést gátló hatását mértük hideg-adaptált patkányokban.

10. kérdés: A hideg-adaptált állatok hiperfágiájában feltételezhető fokozott endogén NPY-hatás hogyan jelenhet meg a különféle homeosztatikus rendszerek (testsúly és testhőmérséklet szabályozása) kapcsolatában tartós hideghatás alatt?

Vizsgálata:

Tartós centrális NPY-infúzió orexigen és hőszabályozási hatásainak viszonyát hideg-adaptált állatok testsúlyának mérésével és maghőmérsékletének monitorizálásával követtük nyomon.

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

Vizsgálata:

I.c.v. injektált orexin-A vagy orexin-B termoregulációs hatásait a környezeti hőmérséklettől és a tápláltsági állapottól függően elemeztük hideg-adaptált patkányokban. A peptidek táplálékfelvételi és anyagcsere/hőszabályozási reakcióit a nem-adaptáltakéhoz hasonlítottuk.

2./B témakör: Energetikai változások szabályozása hyperthyreosisban

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

Vizsgálata:

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

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

Vizsgálata:

Tiroxin-kezelt patkányokban vizsgáltuk a hőszabályozási reakciókat (akut hideg-expozíció, PGE-hatás), ami a termoreceptorok (melegreceptorok) aktivitásáról adhatott információt. Az eredményeket összevetettük a szintén hypermetabolicus hideg-adaptált patkányokéval.

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

Vizsgálata:

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

MÓDSZEREK, ANYAGOK

Kísérleti állatok, tartásuk, hőmérsékleti adaptáció

A kísérletekhez 220-260 g-os Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat egyenként, kevés forgáccsal bélelt műanyag ketrecekben tartottuk, ahol a standard táp és víz *ad libitum* rendelkezésükre állt, kivéve az éhezéssel kombinált kísérleteket. Az állat-szobákban 06:00 és 18:00 h között volt a megvilágított (nappali) periódus, a környezeti hőmérséklet 20-26°C között (nem-adaptált állatok), vagy (hideg-adaptált patkányok esetében) 3-5°C között változott. A hideg-adaptált állapot ≥3 hét után alakult ki, ezt megelőzően csupán az adaptációs folyamat lépéseit, fokozatait láthattuk. Rendszeres súlyméréssel és kísérleti-ketrecekhez szoktatással az állatokat a kísérleti körülményekhez adaptáltuk. Egy-egy állaton többféle mérést is végeztünk (pl. éheztetés + újratáplálás + NPY-hatás hasonlítása), majd az utolsó vizsgálat után uretán túlaltatás történt, szükség szerint *post mortem* vizsgálattal. Az állatok tartása és a különböző beavatkozások elvégzése az alapvető állatkísérletes etikai normák szerint, a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság és az Állategészségügyi Hatóság engedélyével (BA 02/2000-20/2001) történt.

Műtétek

A műtéteket intraperitonealisan (i.p.) adott ketamin+xylazin [Calypsol (Richter) + Rometar (Spofa)] keverékkel [78 + 13 mg/kg] indukált narcosisban végeztük. Fertőzések megelőzésére 2 mg i.p. gentamycint alkalmaztunk. A narcosis a műtét típusától (intrecerebroventricularis - i.c.v. - vagy intravénás - i.v. - kanül implantáció, Alzet-pumpa implantáció, gyomorszonda beépítés, rádiotranszmitter i.p. beültetés, perivagalis capsaicin kezelés, stb.) függetlenül azonos volt.

I.c.v. injekció, vagy infúzió céljára patkányoknak altatásban a jobb lateralis agykamrába építettünk be egy 22-gauge rozsdamentes vezető-kanült (A = -1,0 mm, L = 1,5 mm, V = 3,8 mm paraméterekkel). A vezető-kanülbe illeszthető belső 28-gauge injekciós kanülön keresztül legfeljebb heti egyszeri gyakorisággal adtunk be különféle anyagokat 5 μl térfogatú injekcióban. Az injekciót az anyagcserekamrából kivezetett pp10 kanül-toldalékon keresztül adtuk be, az állat megzavarása nélkül.

Tartósabb (7 napos) infúzióra a nyak bőre alá implantált Alzet ozmotikus minipumpát használtunk, amelyből a csatlakozó „brain kit” i.c.v. kanülön keresztül a

megfelelő koncentrációban 1 μl/óra sebességgel jutott az agykamrába az alkalmazandó anyag megfelelő koncentrációja (1 μg/μl NPY vagy kontroll kísérletekben 0,9 %-os NaCl-oldat).

Az injekciós (vezető) kanül lokalizációját PGE_1-injekcióval ellenőriztük (csak azt fogadtuk el megfelelő lokalizációnak, amikor 100 ng PGE centrális adását legalább 0,5 ˚C hőmérséklet-emelkedés követte fél órán belül). Ezenkívül *post mortem* vizsgálatnál minden kanül lokalizációját makroszkóposan ellenőriztük (a brain kit esetében csak erre volt lehetőség).

Glükózoldat vagy zsíremulzió (Intralipid) i.v. bevitelére a v. jugularisba műtétileg preimplantált pp10 polietilén (Portex) kanült használtunk. A vénás kanült 3-4 nappal a kísérlet előtt implantáltuk. A mérések idején az éber állatok zárt anyagcserekamrában voltak, az anyagot a vénás kanül kivezetett toldalékán át infundáltuk, az állat számára észrevétlenül. A vénás kanül lokalizációját a kísérlet után a kanülön át beadott altató (2-3 mg ketamin) néhány percig tartó, de azonnali, erős bódultságot okozó hatásával igazoltuk.

CCK-antagonisták alkalmazásakor akutan (éterbódítás alatt) rögzített szubkután (s.c.), vagy i.p. kanülöket is használtunk az anyagcserekamrában levő állat megzavarása nélkül történő anyagadásra.

Kalóriadús vagy kalóriamentes szuszpenzió intragasztrikus injekciójához tartós gyomorszonda implantációjára (gyomorba vezetett és rögzített pp30 polietilén (Portex) kanül) került sor az anyagbeadást (és az azzal szimultán folyó anyagcsere- és hőmérsékletmérést) megelőző héten. A beültetett szondát fiziológiás sóoldattal töltöttük fel.

Az implantált, lezárt-végű kanül- és szonda-féleségeket mindig a tarkótájon vezettük ki (későbbi toldalék-csatlakoztatás céljából) – itt hosszabb időn át is kisebb volt a kanül sérülésének veszélye.

Műtétileg i.p. implantáltunk radiotelemetriás transzmittereket is (Minimitter-VMFH, series 4000, Sunriver, OR), amelyek szabadon mozgó állatok maghőmérsékletének és aktivitásának folyamatos, az állat megzavarása nélküli monitorizálását tette lehetővé krónikus kísérletekben (NPY centrális infúziója esetén).

Perivagalis capsaicin-kezeléshez szükséges műtét a fent részletezett narcosisban, a capsaicin előkezeléseknél (ld. alább) leírtak szerint történt.

A műtéti hipotermia mérséklésére narcosis után az állatokat relatíve meleg helyen tartottuk 6-10 órán át, majd ismét az eredeti adaptációs környezetben helyeztük

el őket. Műtét után általában minimum egy hét telt el bármilyen következő beavatkozásig (i.c.v. injekció, éheztetés, újabb műtét: pl. i.p. transzmitter implantációja után i.c.v. kanül beépítése, stb.), kivéve az i.v. anyagadást, amit 3-4 nappal műtét után végeztünk.

Anyagcsere és testhőmérséklet mérések

Az anyagcserét (MR, metabolikus ráta) patkányokban Kipp-Noyons diaferometer segítségével határoztuk meg az anyagcsere-kamrán átáramló levegő folyamatos CO_2-analízise alapján.

A hőregulációs analízisekhez szükséges maghőmérsékletet (T_c) a colonba vezetett, míg a hőleadás mértékét jelző bőrhőmérsékletet (T_s) felszínesen a farok bőre alá vezetett réz-konstantán termoelemekkel mértük.

A termoelemekkel (esetenként a kanül-toldalékokkal) felszerelt éber állatokat henger alakú kísérleti-ketrecekbe helyeztük, amelyben megfordulni nem tudtak, de mozgásuk egyébként szabad volt. A gondos előzetes szoktatás eredményeként ez nem jelentett komoly stressz-helyzetet az állatoknak: tapasztalatunk szerint testhőmérsékletük alig tért el az azonos napszakban és hasonló környezeti hőmérsékleten szabadon mozgó állatok telemetriásan mért értékétől (legfeljebb néhány tized ºC-kal volt magasabb). Anyagcseremérés esetén a patkányokat kísérleti-ketreccel együtt nyíltrendszerű anyagcserekamrába helyeztük, amelynek a hőmérsékletét vízfürdő segítségével tartottuk állandó szinten, vagy változtattuk szükség szerint. A kanülöket, termoelemeket, ill. a gyomorszonda toldalékát a hermetikusan zárt (levegővel átáramoltatott) kamra szigetelhető nyílásán vezettük ki: a kanülön vagy gyomorszondán át az alkalmazott anyagokat anyagcseremérés közben, az állat számára észrevétlenül juttatuk be. Az ilyen mérésekkel nyert hőmérsékleti és anyagcsere adatokat Beckman Dynographon folyamatosan regisztráltuk.

Krónikus kísérletekben az állatok hőmérsékletét és általános aktivitását folyamatosan telemetriás módszerrel regisztráltuk. Ez a módszer nem tette lehetővé az anyagcsere és a bőrhőmérséklet mérését, viszont szabadon mozgó állatokon hetekig lehetett megfigyeléseket végezni. Ennek pl. NPY tartós infúziójának alkalmazásakor volt jelentősége. A műtétileg i.p. implantált rádiotelemetriás transzmitter jeleit az állat műanyag doboza alatt elhelyezett lapos antenna fogta fel, majd a jeleket (hőmérséklet ˚C-ban, aktivitás „arbitrary unit”-ban kifejezve) egy számítógép tárolta (VitalView software). Ez a módszer cirkadián hőmérsékleti változások analízisét is lehetővé tette.

Capsaicin-előkezelések

Az abdominális vagus afferens rostjainak vizsgálatára kis dózisú capsaicin-előkezeléseket alkalmaztunk. Az efferens rostokat is károsító sebészi vagotomiával ellentétben a neurotoxikus hatású capsaicin akut izgató hatását követően deszenzibilizációt hoz létre izoláltan a capsaicin-szenzitív afferensekben (Székely és mtsai., 2000; Blackshaw és mtsai., 2000). A capsaicint csak kis dózisban alkalmaztuk (lokális, abdominális deszenzibilizáció). Nagy dózisú capsaicin már szisztémás deszenzibilizációt váltott volna ki, amelyben például a perifériás melegreceptorok érzékenység-csökkenése és a lázreakció fokozódása is várható (Székely és Szolcsányi, 1979; Szolcsányi, 1982).

Az i.p. capsaicin-előkezelés frakcionáltan, kis dózisokkal történt (2+3 mg/kg, azaz 5 mg/kg összdózis; oldat összetétele a 25. oldalon). A hatás néhány (2-3) hétig érvényesült megbízhatóan, kb. 6 hét után fokozatosan megszűnt. Ez a kezelés az abdominalis afferenseket károsította, ezek közül pedig főként a kemo- és mechanoszenzitív elemek károsodása lehetett fontos, mivel az abdominalis hőérzékeny végződések fiziológiás jelentősége kicsi és károsodásuk feltehetően nem jár élettani következményekkel. Az ilyen lokális kezelésnek nem voltak szisztémás hatásai (Székely és Romanovsky, 1997). Felmerülhet, hogy a n. vagus mellett más abdominális afferens idegben, a n. splanchnicusban is futhatnak capsaicin-szenzitív rostok, de ezek valószínűleg inkább nociceptív információt közvetíthetnek (Badman és Flier, 2005).

Perineuralis capsaicin-deszenzibilizálás csak a vagus afferensekre korlátozódott, elkerülve az efferensek, egyéb afferensek, ill. a májban i.p. capsaicin kezeléssel még gátolható mechanizmusok érintettségét. Közvetlenül a rekesz alatt egy 3-4 mm széles vattacsíkot fűztünk az oesophagus elülső és hátsó felszínén futó vagus-törzs köré. A vattát egy vékony, puha polietilén lemezzel választottuk el a környező szövetektől, majd friss 1 % capsaicin oldattal itattuk át. Húsz perc után óvatosan távolítottuk el a vattacsíkot, hogy a környezetet ne szennyezzük capsaicinnel és ne okozzunk mechanikus vagus-sérülést sem, majd a műtéti területet alaposan átöblítettük, a felesleges folyadékot felitattuk, a lemezt eltávolítottuk és a sebet zártuk. A kontroll állatokat capsaicin nélküli vivőanyaggal kezeltük.

Az afferens vagus-rostok károsodása a postmortalis gyomorsúly adatok összehasonlításával volt igazolható. A gyomor motilitás-zavarai vagus diszfunkcióra utalnak (Raybould és Taché, 1988). Motilitászavar főként az efferens rostok károsodása esetén várható, de ha i.p. capsaicin-kezelés után is kimutatható, akkor a

mechanoszenzorok zavarát jelzi. Kontroll állatok gyomorsúlya (reggel 9 órakor, ad libitum táplált állapotban) a testsúlyuk 1,98 ±0,21 %-a (átlag ± S.E.M.) volt, 24-óráig éheztetettekben szignifikánsan kisebb értékeket, 1,20 ± 0,18 %-ot mértünk (n = 9, mindkét csoportban, $p < 0,05$). Ezzel szemben az i.p. capsaicin-deszenzibilizáltakban nem állapítottunk meg szignifikáns különbséget: éhezés nélkül 1,81 ± 0,35 %-ot, 24-óráig éheztetettekben 1,67 ± 0,18 %-ot kaptunk (n = 10, mindkét csoportban). Ez a megfigyelés a capsaicin-kezelt állatokban vagus-károsodásra utal.

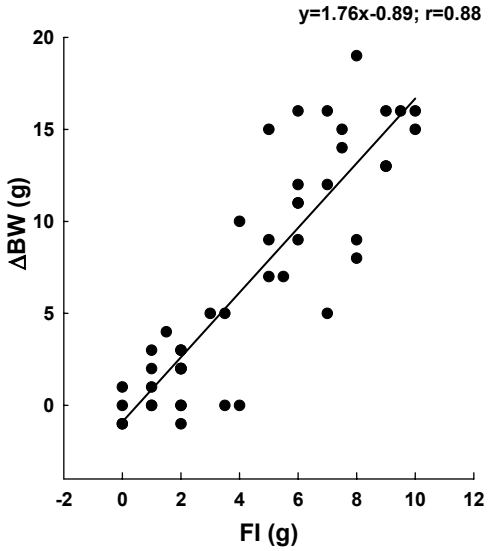
Akut hideghatás

Akut, 60 perces hideg-expozíció során az anyagcserekamra vízfürdőjének hőmérsékletét jég hozzáadásával gyorsan csökkentettük (5°C-ra), a visszamelegítés forró víz hozzákeverésével történt. E módszerrel az egész állatot hűtöttük, vagy melegítettük: priméren az átlagos bőrhőmérsékletet (de nem a maghőmérsékletet) változtattuk.

Éhezés és újratáplálás. A táplálékfelvétel és testsúly mérése

Éheztetés során a táplálékot (de nem a vizet) reggel 9 óra körül elvettük az állatoktól, de továbbra is saját ketrecükben hagytuk őket. A hideg-adaptált patkányokat 48, ill. 24 (de hűtés vagy PGE-adását megelőzően 72) óráig éheztettük, míg hasonló súlyvesztés kiváltásához a nem-adaptáltaktól 120, ill. 48 óráig (esetenként, tiroxin-kezelt állatokban és egyes kontrolljaikban csak 24 óráig) vontuk meg a táplálékot. Anyagcsere-kamrában vizsgáltuk az éheztetett állatok anyagcsere-állapotát (nyugalmi anyagcsere és testhőmérséklet), ill. akut hidegre vagy különböző anyagok beadására adott hőszabályozási reakcióit. A táplálék visszaadását követően, miközben az állatok szabadon mozoghattak a ketrecükben, 3 órán át 30 percenként mértük a testsúlyuk növekedését, ami (eltekintve az egyidejű vízfelvételtől, vizelettel és széklettel történő veszteségtől) megközelítően utalt a táplálékfelvétel dinamikájára. Mértük a 3 óra alatt fogyasztott táp mennyiségét is, valamint esetenként a következő 21 óra tápfelvételét és testsúly-változását is (a 24-órás érték kiszámításához). Hasonló méréseket alkalmaztunk a táplálékfelvétel más vizsgálatainál is (pl. NPY vagy orexinek i.c.v. adását követően). A 3-órás tápfogyasztás és az ugyanezen idő alatti maximális súlyváltozás jó korrelációt mutatott, igazolva azt, hogy a rövidtávú (jelentős) testsúlyváltozásokból megbízhatóan következtethetünk a táplálékfelvétel dinamikájára (2. ábra). Természetesen a

testsúlymérés csak rövid idő-intervallum esetén (akkor is óvatosan) volt alkalmazható a táplálékfelvétel dinamikájának elemzésére.



2. ábra: A 3 óra alatt elfogyasztott táp (FI) és a maximális testsúlyváltozás (ΔBW) viszonya különböző dózisú NPY agykamrai adagolásával indukált táplálékfelvétel során (Ref.: II.)

Az újratáplálás speciális eseteiben nem a standard laboratóriumi táppal végeztük az etetést, hanem szacharinnal édesített, azaz kalória-mentes calcium-carbonat tablettákat kínáltunk fel az állatoknak, aminek a fogyasztása a gyomor-térfogatot növelte (bár az állatok kevesebbet ettek belőle, mint a normál tápból), de ez energiafelvételt nem jelentett. Más kísérletekben 150 min alatt 2,5 ml 20% zsíremulzió (Intralipid, Pharmacia), vagy 4 ml 40 % glükóz (Pannonpharm) i.v. infúziójával parenterális kalória-bevitelt alkalmaztunk (kb. 5, ill. 8 kcal), ami a gyomor-térfogatot nem változtatta, de tápanyagpótlás biztosított (a kontrollok 4 ml 0,9 % NaCl-t kaptak). Ismét más vizsgálatoknál – az afferens oropharyngealis jelek elkerülésére – narcosisban preimplantált gyomorszondán keresztül fecskendeztünk be kalóriamentes, ill. kalóriadús sűrű szuszpenziót ($BaSO_4$-t = ”high density” kontrasztanyagot /HD/, ill. body-building sportolók „Fast weight gain” /FWG/ tápszerét) 3 ml/100g-testsúly térfogatban.

<u>Tiroxin kezelés</u>

D-L-tiroxint (Reanal) napi 50 vagy 100 (néhány esetben 200) μg dózisban s.c. adtunk nem-adaptált patkányoknak, 22-28 napon keresztül (ennél rövidebb kezelés során nem alakul ki megfelelő mértékű hyperthyreosis: az 1-hetes kezelés következményeit is vizsgáltuk). Követtük az állatok nyugalmi anyagcseréjének és testhőmérsékletének alakulását, a napi táplálékfelvételt és a testsúlyt, valamint

hőszabályozási ingerekre (hideg, PGE), táplálékfelvételi ingerekre (éhezés utáni újratáplálás, NPY-hatás) adott válaszreakcióikat.

A farmakológiai módszereknél alkalmazott anyagok

Capsaicin (Sigma) (oldás: 96% alkoholban oldva, majd 0,9%-os NaCl hozzáadásával 2 mg/ml-es koncentrációra higítás, a végső oldatban 5% ethanol-tartalommal i.p. adáshoz vagy 1%-os higítás készítése 10% ethanol + 10% Tween-80 + 0,9%-os NaCl hozzáadásával): adagolás vagy 2+3 mg/kg i.p., vagy 1% oldattal perineuralis kezelés formájában;

Prostaglandin E_1 (Sigma) (oldás: pár csepp alkohol, majd 0,9% NaCl): 100 ng i.c.v. injekcióban; (az endogen PGE_2-vel azonos a hatása, de könnyebben oldható);

CCK-A-receptor antagonista devazepide (ML Laboratories, London, UK) (oldás: 50% dimethyl sulfoxid + 50% 0,9% NaCl keverékben): 100 μg/kg i.p. injekció 30 perccel táp-adás előtt;

CCK-B-receptor antagonista L-365,260 (MSD Research Laboratories, USA) (oldás: 0,9% NaCl, kevés Tween-80): 100 ng i.c.v. injekció 10 perccel táp-adás előtt;

Neuropeptid Y (Bachem) (oldás: 0,9% NaCl): 2-10 μg i.c.v. injekcióban vagy 1 μg/μl/óra i.c.v. infúzióban;

Orexin-A és orexin-B (Bachem) (oldás: 0,9% NaCl): 2-20 μg i.c.v.;

Neuropeptid Y receptor antagonista [D-Tyr^{27,36},D-Thr^{32}-NPY(27,36), Bachem] (jelölés: H-3328; oldás: 0,9% NaCl): 10 μg i.c.v., 10 perccel más kezelés előtt; ill. funkcionális (second messenger) antagonista D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate (α-trinositol, Perstorp, Sweden) 20 μg i.c.v., 10 perccel más kezelés előtt;

D-L-tiroxin (Reanal) (oldás: pár csepp 0,1N NaOH + 0,9% NaCl-el hígítottuk 1 mg/ml koncentrációig): napi 50, 100, vagy 200 μg/kg s.c.

Statisztikai próbák

Vizsgálataink során minden esetben megfelelő (vehiculummal kezelt, álműtött, stb.) kontrollokat alkalmaztunk. A statisztikai értékelés ANOVA with repeated measures, one-way ANOVA és Scheffe, vagy Bonferroni, ill. Tukey *post hoc* analízis, ill. egy- és két-mintás Student t-teszt segítségével történt, az adott mintáktól függően. (A statisztikai módszerek ismertetései az eredeti közleményekben megtalálhatók.) Az eredményeket demonstráló ábrákon és a szövegben mindenhol az átlag ± S.E.M. van feltüntetve, az adatszám pedig vagy az ábrán, vagy az ábraszövegben van jelölve.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

A kísérletek felsorolása a feltett kérdéseknél alkalmazott számozás rendjében történik, zárójelben római számokkal utalva a megfelelő közleményekre és előadáskivonatokra.

1. Éhezés és posztprandiális állapot: az energiaforgalom igazodása a táplálkozási állapothoz

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

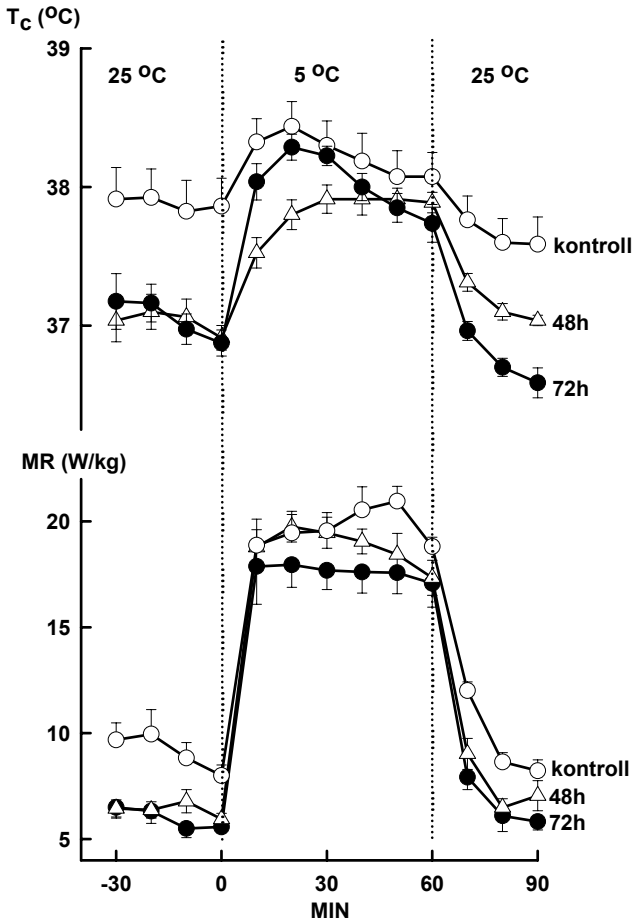
1. kérdés: *Energetikai állapot éhezésben és posztprandiálisan*

Éhezési hipometabolizmus, hipotermia és hőszabályozási válaszkészség (V)

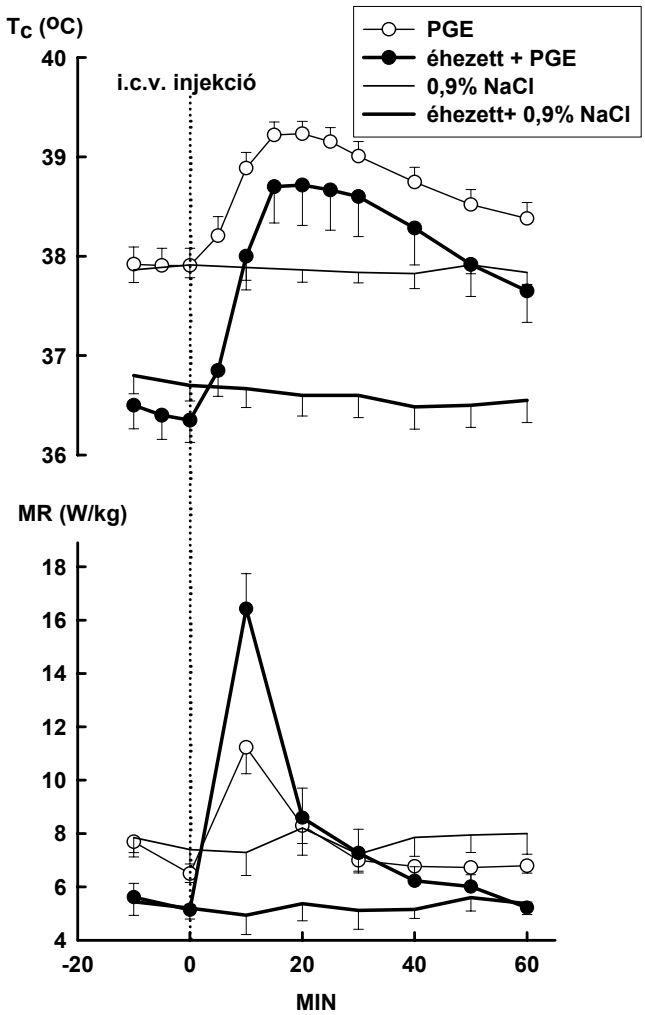
Táplálék megvonását követően, az éhezés súlyosságától függő mértékben, a termoneutrális környezetben mért nyugalmi anyagcsere és testhőmérséklet szignifikánsan csökkennek. Az anyagcsere-fokozó tényezők hatásának mérséklődése nem jelenti azok teljes eltörlését és teljes reakció-képtelenséget ilyen hatásokkal szemben. A hipotermia-hajlam ellenére megmarad a specifikus hőszabályozási ingerekkel, így az akut hideg-hatással, vagy PGE-vel szembeni válaszkészség, azaz nem a hőszabályozás a priméren érintett folyamat, hanem az anyagcsere. (A hőszabályozás ebben az esetben egyébként sem koordinált módon változik: az anyagcsere csökkenését nem kíséri a hőleadás fokozódása.)

Különösen jól demonstrálható ez hideg-adaptált patkányokban, amelyeknek a normális napi anyagcseréje magas és viszonylag rövid ideig tartó éhezés is (24 vagy 48 h) jelentősen csökkenti a nyugalmi anyagcserét, ill. testhőmérsékletet. Számukra termoneutrális, semleges környezetből (25 ^{o}C) hidegbe (5 ^{o}C) helyezve megfigyelhető a rájuk jellemző túlkompenzáló mértékű anyagcsere-fokozódás és a következményesen paradox testhőmérséklet emelkedés, akár extrém (72 órás, közel 25% súlyvesztést okozó) éhezés ellenére is (3. ábra). Ilyen állatokban az akut hideghatás még az éhezési hipometabolizmust és hypothermiát is meg tudja szakítani, így kialakul a túlkompenzáció és paradox hőmérséklet-emelkedés a jóltápláltakéval közel azonos anyagcsere-értékeket elérve, ami így relatíve nagyobb mértékű emelkedést jelent. Ez azt

jelzi, hogy rendelkeznek még szubsztrátokkal, csupán ezek felhasználása alaphelyzetben gátolt. Éhező hideg-adaptált patkányokban a PGE-vel szembeni válaszkészség is megtartott, vagy inkább fokozott (4. ábra): a PGE_1-injekció ugyanolyan szintre emelte a maghőmérsékletüket, mint a táplált kontroll állatokban, tehát az emelkedés mértéke még nagyobb is volt, mint a kontroll csoportban, mintegy érzékenyebbek voltak az alaphelyzetben gátolt anyagcsere/hőmérséklet-emelő hatásokra. Ez azt bizonyítja, hogy éhezésben a hipometabolizmus és a hipotermia nem egyszerűen az égethető szubsztrátok hiányára vezethető vissza, hiszen a hideg/PGE-hatásra az állat „megleli" az azt megelőzően, éhezés miatt nem használt energia-raktárait. Éhezés során az anyagcsere és testhőmérséklet tehát regulált szuppressziós hatás alatt álltak („vita parva"). Ez a szuppresszió a fokozott étvággyal együtt egy koordinált anabolikus szabályozási állapotként értékelhető.



3. ábra: Hideg-adaptált kontroll (nem éhezett, n = 7), 48 (n = 8) és 72 (n = 8) órát éhezett patkányok testhőmérséklet (Tc, fent) és anyagcsere (MR, lent) értékei semleges környezetben és akut hideghatásra *(Ref.: V)*

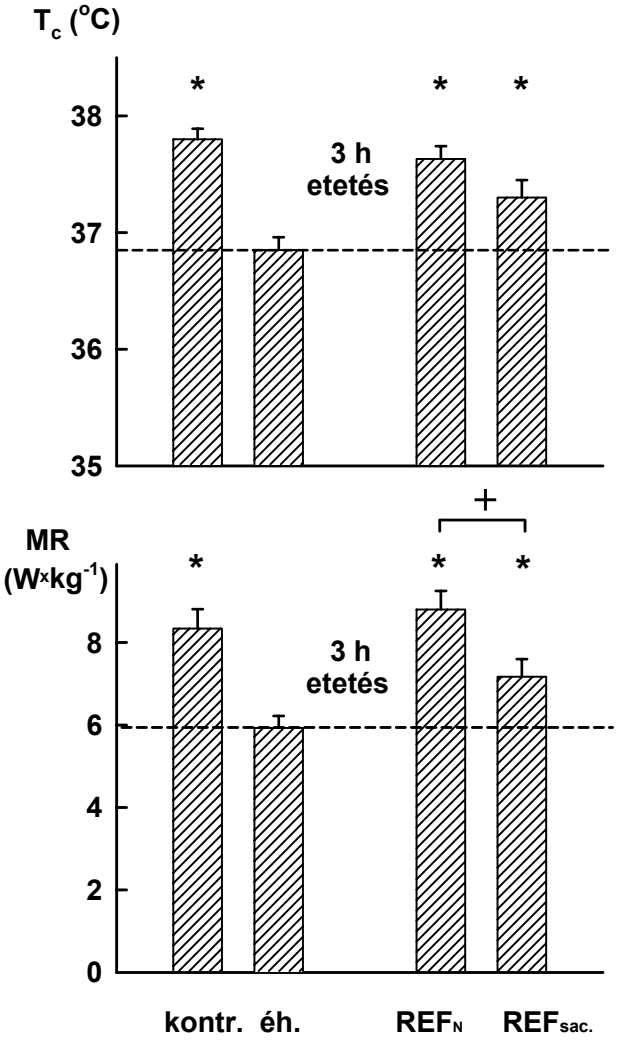


4. ábra: PGE i.c.v. alkalmazásának hatása a testhőmérsékletre (Tc, fent) és az anyagcserére (MR, lent) hideg-adaptált kontroll és 72 órát éhezett patkányokban (n = 15 ill. n = 6 a PGE-kezelt kontroll ill. éhezetetett, n = 8 ill. n = 6 a fiziológiás sóoldattal kezelt kontroll ill. éheztett csoportokban) *(Ref.: V)*

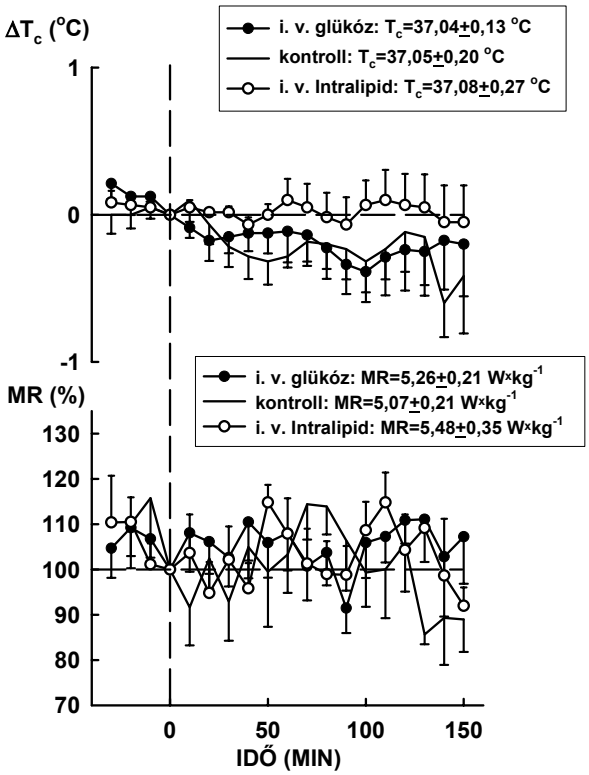
A táplálék kalóriatartalmának hatásai újraetetéskor: anyagcsere, hőmérséklet, táplálékfelvétel (III., II.A, IV.A, VIII.A, I.B)

Nem-adaptált patkányok fix (120 órás) éhezési periódust követően gyorsan és jelentős mennyiséget fogyasztanak a felkínált táplálékból (valamivel kevesebbet az ilyenkor kínált szacharinos $CaCO_3$-ból). Ez más éhezési időtartam (48 óra) esetén és hideg-adaptált patkányokban is így van. Elveszített testsúlyukból (15,8 ±0.9 g) is sokat visszanyernek (a testtömeg növekedése normál táp fogyasztásával 8,0 ± 0,7 g, az édesített $CaCO_3$ esetén 2,1 ± 0,3 g), bár ez nem azonnal aktív testsúly, csupán fel nem szívott tápanyag-tömeg a gyomor-bél rendszerben. Jellemző azonban, hogy 3 órás újratáplálás során anyagcseréjük és testhőmérsékletük gyakorlatilag teljesen normalizálódik (a testsúly teljes normalizálódása nélkül) (5. ábra), tehát a korábbi

szuppressziót feltehetően nem az alacsony testsúly, vagy a hiányzó raktárak okozták. A szuppresszió megszűnéséért pedig valószínűleg nem a kalória-bevitel felelős, hiszen a kalóriamentes $CaCO_3$ fogyasztása után is normalizálódik az anyagcsere és a testhőmérséklet (a normál táp és $CaCO_3$ adása utáni kép eltérése feltehetően a fogyasztott mennyiség különbségére vezethető vissza). Vénás kalóriabevitel glükóz vagy zsíremulzió (Intralipid) infúziójával hasonló mértékben éheztetett állatokban akutan sem az anyagcserét, sem a testhőmérsékletet nem normalizálta (6. ábra). Ezek arra utalnak, hogy mind a szuppresszióért, mind annak megszűnéséért az újratáplálás során gasztrointesztinális (gyors, idegi) afferens jelek lehetnek felelősek.



5. ábra: 48 óráig éheztetett hideg-adaptált patkányok nyugalmi testhőmérséklete (Tc, fent) és anyagcseréje (MR, lent) anyagcserekamrában mérve éhezés előtt (kontr., n = 6), az éhezés végén (éh., n = 8), ill. egy 3-órás táplálási periódust követően, amelyben szokványos tápot (REFn, n = 9) vagy szaharinnal édesített $CaCO_3$ tablettákat fogyasztottak (REFsac, n = 7); (* az éhező csoporttól való különbséget, + az újratáplált csoportok közötti szignifikáns különbséget jelzi, $p < 0,05$) *(Ref.: III.)*



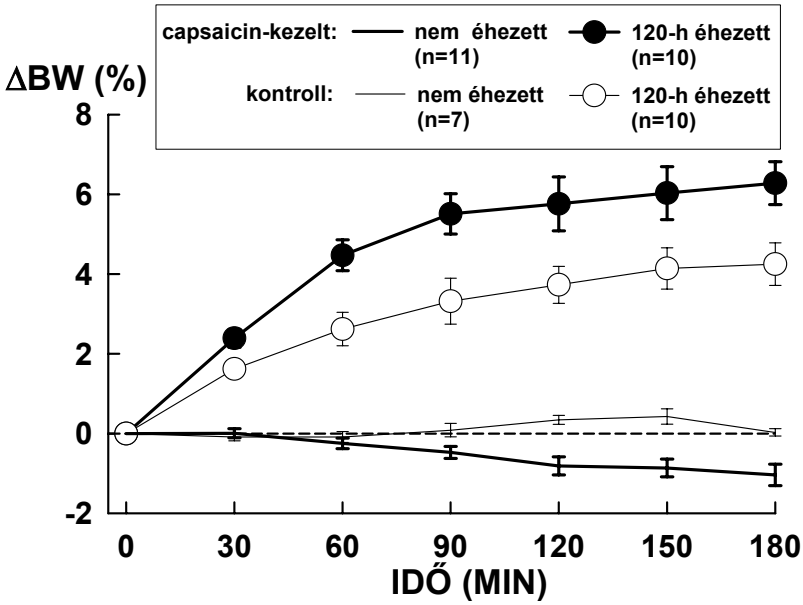
6. ábra: A maghőmérséklet (ΔTc, °C, fent) és az anyagcsere (MR, kiindulási érték %-ában, lent) változásai 48 órát éhezett hideg-adaptált patkányokban glükóz (n = 8), zsíremulzió (Intralipid, n = 6) vagy fiziológiás sóoldat (kontroll, n = 6) intravénás infúziójának hatására; a felsorolt kiindulási Tc és MR (100 %) értékek az éhező állatok nyugalmi értékeit jelentik az infúzió kezdetekor (0. min) *(Ref.: III.)*

2. kérdés: *Éhezés és újratáplálás i.p. (lokális) capsaicin-deszenzibilizált patkányban (VI.A, IX.A, I.B)*

I.p. capsaicin-deszenzibilizált (nem-hidegadaptált) patkányokban mind az éhezés, mind az újratáplálás folyamatában kimutathatók eltérések a kontrollokhoz képest. 120-órás éhezés során a súlyvesztés üteme gyorsabb a deszenzibilizált állatokban: a kezdősúly (256 ± 5 ill. 258 ± 5 g) 18,9 ± 0,8 vs. 15,9 ± 1,0 %-a a deszenzibilizált vs. kontroll állatokban ($p<0,05$; n = 7 ill. 5), ami deszenzibilizáltakban az anyagcsere elégtelen szuppressziójára utal az éhezés alatt. (Feltehetően az egész-napos anyagcserében, aktivitásban lehet különbség.) Az éhezést kompenzáló anyagcsere-csökkenés tehát vaguson futó, capsaicin-érzékeny, szuppressziót okozó jelekkel magyarázható.

Ugyanakkor az újratáplálás első óráiban az így deszenzibilizált állatok többet esznek, súlynyerésük gyorsabb. Az éhezési súlyukat tekintve azonos súlyú állatcsoportokat választva, 3 óra alatt a 120-órás éhezés alatt elvesztett súly 24,9 % vs.

20,5 %-át nyerik vissza a deszenzibilizált vs. kontroll állatok, ami az éhezési súlyuk 6,28 ± 0,54 vs. 4,25 ± 0,53 %-os növekedését jelenti ($p<0,05$) (7. ábra). A capsaicin-deszenzibilizálás ezek szerint a jóllakottsági (vagus) ingerek mérséklését is kiváltja.



7. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) i.p. capsaicin-kezelt ill. kontroll patkányokban 120 órás éhezést követő újratáplálás, ill. éhezés nélküli spontán táplálékfelvétel során *(Ref.: I.B)*

***3. kérdés**: Afferens mechanizmusok posztprandiálisan*

Gyomorszonda-táplálás és hőszabályozás (III, II.A, IV.A, VIII.A, XIII.A)

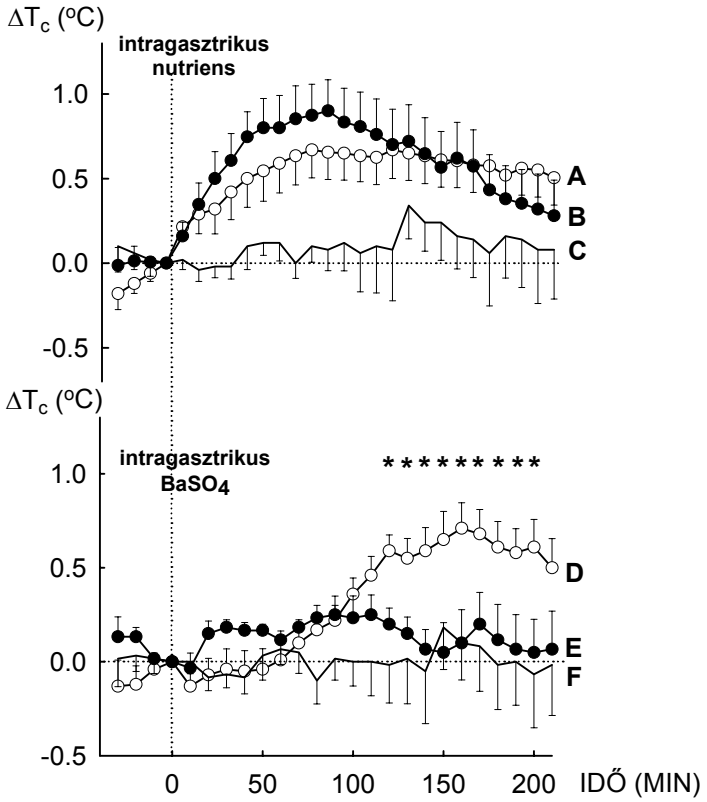
Az újratáplálás feszülési és nutriens jellegű, preabsorptiv és postabsorptiv posztprandiális szignálokat jelent (amelyek anyagcsere és testhőmérséklet emelkedéshez vezethetnek) – ilyen jelek némelyike hiányozhatott az éhező állapotban (miként az ilyenkor éhséget reprezentáló, anyagcsere-szuppressziót okozó szignálok is hiányozhatnak). A kétféle posztprandiális szignált (gyomorfeszülés, ill. nutriens) elkülönítetten vizsgáltuk.

Az oralis újratáplálás kísérleteiben az oropharyngealis afferens ingerek szerepét nem lehetett kizárni, ezért ennek megkerülésére előzetesen a gyomorba implantált szondán át kalóriamentes (csak gasztrointesztinális feszülést okozó), vagy kalóriadús (kemoszenzitív szignálrendszert aktiváló nutrienseket tartalmazó tápkeverék) tejfölsűrűségű szuszpenzióját adtunk előzetesen 48 óráig éheztetett hideg-adaptált patkányoknak. Eltérő dinamikával ugyan (a kalóriamentes anyag 1-órás latenciával

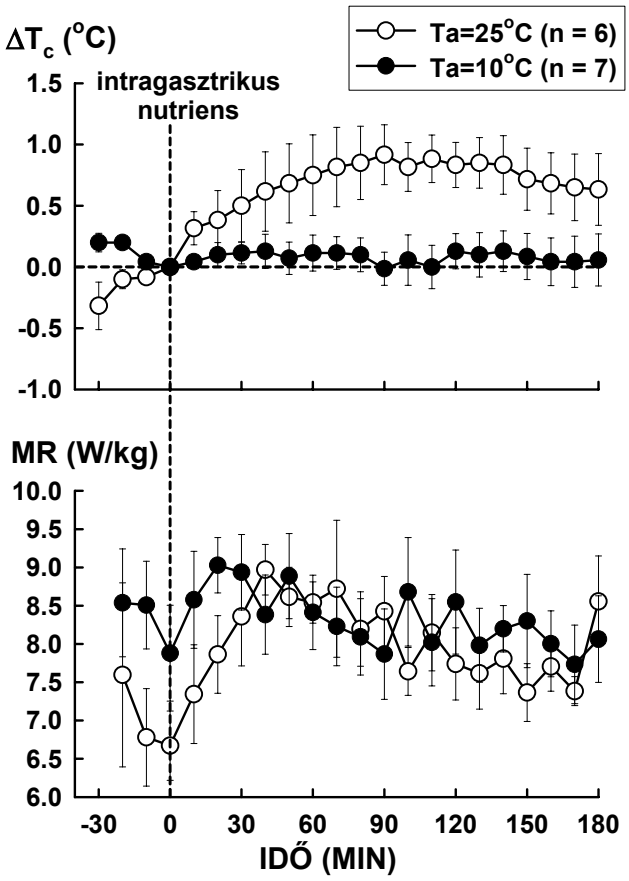
fejtette ki hatását), de termoneutrális környezetben mindkét szuszpenzió a nyugalmi anyagcsere és testhőmérséklet emelkedéséhez vezetett (8. ábra, „A” és „D” jelű görbék). Ez az emelkedés megfelel a posztprandiális hipermetabolizmus és hipertermia fogalmának. A jelenségben nem a hőszabályozás a priméren érintett, döntő az anyagcsere növekedése, a hyperthermiához nem társul vazokonstrikció (inkább a hőleadás kompenzatorikus növekedése).

Nem-adaptált patkányokban a szuszpenziók kevésbé hatottak, amiből arra következtettünk, hogy a barna zsírszövetnek szerepe lehet a táplálkozás-függő anyagcsere-változások kialakulásában.

Az anyagcserét, ill. a maghőmérsékletet emelő hatásokat csak termoneutrális, vagy ahhoz közeli környezetben láttuk (éhező hideg-adaptáltakban 25-26, nem-adaptáltakban 31-32 ^{o}C-on): hűvösebb környezetben az energiaforgalom fokozódását elfedte a hideg miatti anyagcsere-növekedés (9. ábra).



8. ábra: A maghőmérséklet változásai (ΔTc) 48 órát éhezett hideg-adaptált patkányokban kalóriadús komplex nutriens (A -○-), vagy kalóriamentes $BaSO_4$ (D -○-) intragasztrikus injekcióját követően, ill. i.p. capsaicin előkezelés (●) után adva a szuszpenziókat (B és E); kontroll kísérletekben (C ill. F) a capsaicin-kezelt állatok gyomrába vizet injektáltunk; * jelzi D és E szignifikáns különbségét (kiindulási Tc-értékek és az állatszámok: A: 37,1 ± 0,2 ^{o}C, n = 20; B: 37,3 ± 0,2 ^{o}C, n = 15; C: 37,3 ± 0,1 ^{o}C, n = 5; D: 37,3 ± 0,2 ^{o}C, n = 10; E: 36,9 ± 0,3 ^{o}C, n = 6; F: 37,5 ± 0,2 ^{o}C, n = 6) *(Ref.: VIII.)*



9. ábra: A maghőmérséklet (ΔTc, fent) és az anyagcsere (MR, lent) változásai 48 óráig éhezett hideg-adaptált patkányokban kalóriadús nutriens intragasztrikus injekcióját követően termoneutrális (Ta = 25 °C) ill. hidegebb (Ta = 10 °C) hőmérsékletű anyagcserekamrában (anyagadáskor Tc = 37,6 ± 0,1 °C volt mindkét csoportban) *(Ref.: XIII.A)*

Gyomorszonda-táplálás i.p., vagy perineuralis capsaicin-kezelés után (VIII, XI, X.A, XI.A, XII.A)

A posztprandiális hipertermia kialakulásában a gyomor feszülése, a bevitt (és alig felszívott) nutriensek, valamint e kettő nyomán termelt gasztrointesztinális hormonok jelenthetnek „jóllakottsági" afferens jelet. Ezek – legalább részben – idegi úton is hathatnak. A neurális afferens tényező tisztázására i.p. capsaicin-deszenzibilizált patkányokon megismételtük a szuszpenziók adását, és a kalóriamentes (de nem a kalóriadús) szuszpenzió után várt hipertermia elmaradását tapasztaltuk (8. ábra).

Perivagalis capsaicin-kezelt állatokban hasonlóképpen elmaradt a kalóriamentes szuszpenzió utáni posztprandiális hipertermia. Ez az eljárás sem befolyásolta a

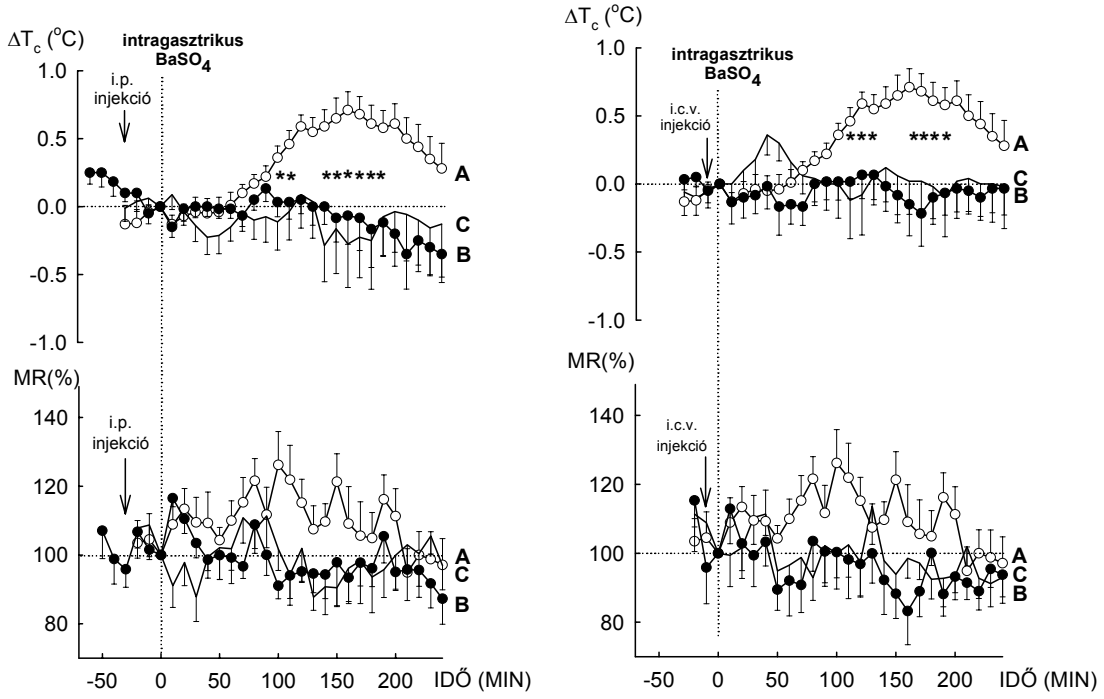
kalóriadús szuszpenzió hatását, ami jelzi, hogy a jóllakottság jelzésére a neurális út nem kizárólagos.

A feszülés tehát a vagus mechano-szenzitív rostjain keresztül indíthatott afferens impulzusokat. A kalóriadús nutriensek, humoralis anyagok egy része is hathatott a vagus kemoszenzitív rostjain át, de ezek az anyagok vagustól függetlenül is elősegíthetik a posztprandiális hipertermia kialakulását. Hathatnak centrálisan, elsősorban az area postrema lehet a közvetlen támadáspontjuk (Badman és Flier, 2005), de a nucleus arcuatus is az ú.n. „receptive field"-hez tartozik, ahol nutriensek és más humorális anyagok közvetlenül is fejthetnek ki hatásokat, míg az ide tartozó nucleus tractus solitarii a vagus-rostok végződési helye, ahonnan a ventralis noradrenerg köteg biztosít kapcsolatot a preopticus anterior hypothalamus (PO/AH) régióhoz. Ezeket nem vizsgáltuk.

CCK-antagonisták hatása a gyomorszonda-táplálás következményeire (VIII, XI.A)

A gasztrointesztinális hormonok közül a CCK lehetséges szerepét vizsgáltuk: sem 100 µg/kg CCK-A (CCK1) receptor-antagonista devazepide i.p. adása (10.a ábra), sem 100 ng CCK-B (CCK2) receptor-antagonista L-365,260 i.c.v. adása (10.b ábra) után nem váltott ki hyperthermiát a kalóriamentes szuszpenzió, míg a kalóriadús anyag mindkét esetben változatlanul hatásos maradt.

Ezek az adatok a feszülés mellett additív módon ható CCK szerepére utalhatnak: CCK az afferens vaguson lévő CCK-A receptorokon keresztül, ill. közvetlenül a központi idegrendszeri (CCK-B-t involváló) struktúrákon fejtheti ki hőmérséklet-emelő hatását.



10.a 10.b

10. ábra: A maghőmérséklet (ΔTc) és az anyagcsere (MR, kiindulási érték %-ában) változásai 48 óráig éhezett hideg-adaptált patkányokban intragasztrikus $BaSO_4$ (A és B) vagy kontrollként víz (C) injekcióját követően *(Ref.: VIII.)*

10.a. ábrarész: CCK-A-antagonista i.p. adása (B és C) megelőzte a gyomorba adott injekciót; az i.p.-kezelt (B) és a kezeletlen (A) szignifikáns különbségét * jelzi (kiindulási Tc- és MR-értékek és az állatszámok: A: 37,3 ± 0,2 °C és 5,98 ± 0,32 W/kg, n = 10; B: 36,9 ± 0,4 °C és 5,35 ± 0,45 W/kg, n = 6; C: 37,0 ± 0,2 °C és 5,21 ± 0,18 W/kg, n = 8)

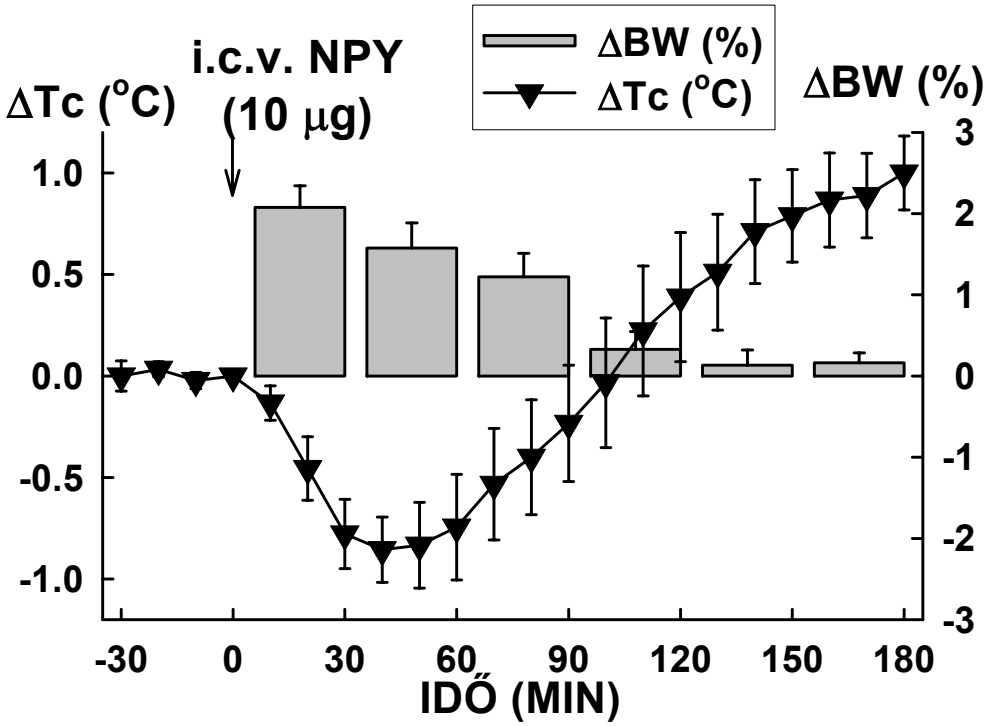
10.b. ábrarész: CCK-B-antagonista i.c.v. adása (B és C) megelőzte a gyomorba adott injekciót; az i.c.v.-kezelt (B) és a kezeletlen (A) szignifikáns különbségét * jelzi (kiindulási Tc- és MR-értékek és az állatszámok: A: 37,3 ± 0,2 °C és 5,98 ± 0,32 W/kg, n = 10; B: 37,3 ± 0,1 °C és 6,57 ± 0,68 W/kg, n = 6; C: 37,0 ± 0,1 °C és 6,34 ± 0,39 W/kg, n = 5)

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

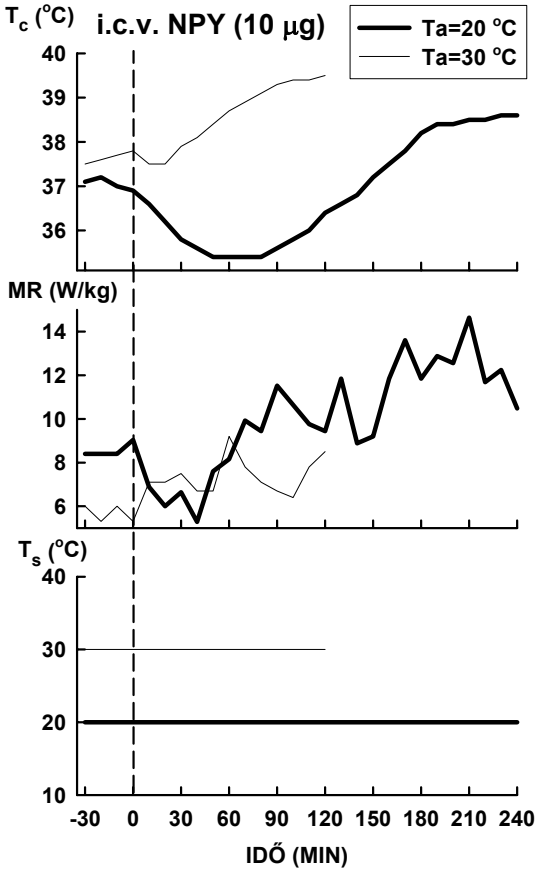
***4. kérdés**: Centrális NPY energetikai hatásai*

Intracerebroventricularisan (i.c.v.) adott NPY hatásai a táplálékfelvételre és a hőmérsékletre (I, VII, IX, I.A)

Az éhezési metabolikus szuppresszió összefüggésben lehet a centrális (endogén) NPY orexigen hatásával. Az i.c.v. adott (exogén) NPY éppúgy anabolikus hatású, mint az éhezés: táplálékfelvételt és egyidejűleg (mozgásukban részlegesen korlátozott patkányokban) anyagcsere-csökkenést indukál, tehát a testsúly szabályozása szempontjából koordinált a hatása (11. ábra). A hőmérséklet szabályozását tekintve azonban az NPY nem mutat koordinált jelleget: az anyagcsere-csökkenést nem kísérte fokozott hőleadás. A hőmérséklet-csökkenés csak hűvös környezetben nyilvánvaló, amikor a hideg miatt már magas anyagcsere csökkentésére mód van (nem-adaptált patkányok 20 ^{o}C-on, hideg-adaptáltak 15 ^{o}C-on mutattak 1 ^{o}C-ot meghaladó mértékű maghőmérséklet-csökkenést az NPY i.c.v. injekcióját követő első órában, ld. 11. és 12. ábra). Termoneutrális környezetben, ahol az anyagcsere minimális, az NPY nem képes csökkenteni sem az anyagcserét, sem a testhőmérsékletet (12. ábra).



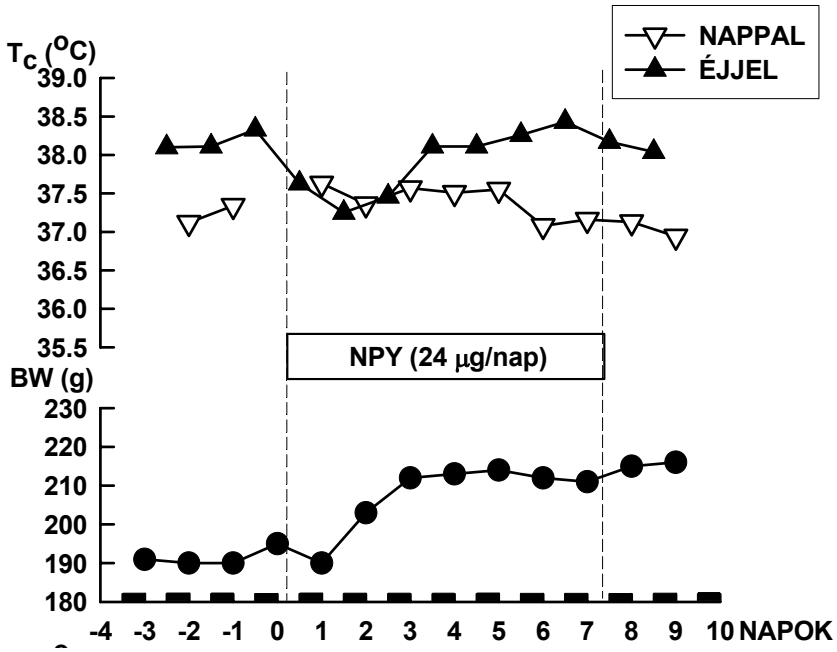
11. ábra: A kombinált ábra félórás bontásban mutatja az i.c.v. adott NPY táplálékfelvételi hatását (ΔBW, frakcionált testsúlyváltozás az indulási (264 ± 6 g) súly %-ában, n = 13) és más kísérletekben (hűvös környezetben) a hőmérsékleti hatásokat (ΔTc, a kiindulási (37,6 ± 0,1 ^{o}C) maghőmérséklettől való eltérés, n= 9) hideg-adaptált patkányokban; mindkét esetben 30-60 percre korlátozódik a hatás *(Ref.: IX.)*



12. ábra: I.c.v. adott NPY hatása a testhőmérsékletre (Tc), anyagcserére (MR) és a farokbőr hőmérsékletére (Ts) termoneutrális (Ta = 30 °C) ill. hűvös (Ta = 20 °C) környezetben nem-adaptált patkányban *(Ref.: IX.)*

Indirekt hatásként mindkétféle környezetben késői (általában 2-3 órával az injekció után kezdődő és 24 óra után még fennálló) hőmérséklet-emelkedést okoz – ezzel egyidejűleg a táplálékfelvétel csökken (11. ábra) és legalább 24 órán át alacsony marad, beleértve a normális nocturnalis táplálékfelvétel csökkenését is. Az i.c.v. injekciót követő 24 órában 10 μg NPY-nal kezelt nem-adaptált patkányok táplálékfelvétele 15,2 ± 1,3 g volt, szemben a kontrollok 18,7 ± 0,8 g értékével ($n = 9$ mindkét csoportban, $p < 0,05$). Ez a hatás azonban feltehetően nem magának az NPY-nak a direkt hatása, hanem az NPY által elindított indirekt következmény.

A peptid i.c.v. infúziója átmenetileg növeli a táplálékfelvételt (ezáltal a testsúlyt) és mérsékli a cirkadián hőmérsékleti ritmus csúcsait (éjszakai értékek): az alapanyagcsere-szint feletti energiaforgalmat gátolja (13. ábra).



13. ábra: NPY 7-napos i.c.v. infúziójának hatásai a nappali és éjszakai testhőmérsékletre (fent, Tc, ∇ és ▲) és a testsúlyra (lent, BW, ●) nem-adaptált patkányban *(Ref.: IX.)*

NPY antagonisták hatása az éhezést követő táplálékfelvételi és testhőmérsékleti változásokra (XIII, XIV.A)

Éhezésben a hypothalamus NPY termelése nő (Calzá és mtsai., 1989), alátámasztva azt a fetételezést, hogy nemcsak az éhező állatok fokozott étvágya, hanem az éhezési hipometabolizmus és hipotermia-hajlam hátterében is NPY aktiválódás állhat. Az endogén NPY szerepét éhezésben az antagonistákkal végzett kísérleteink eredményei is alátámasztották.

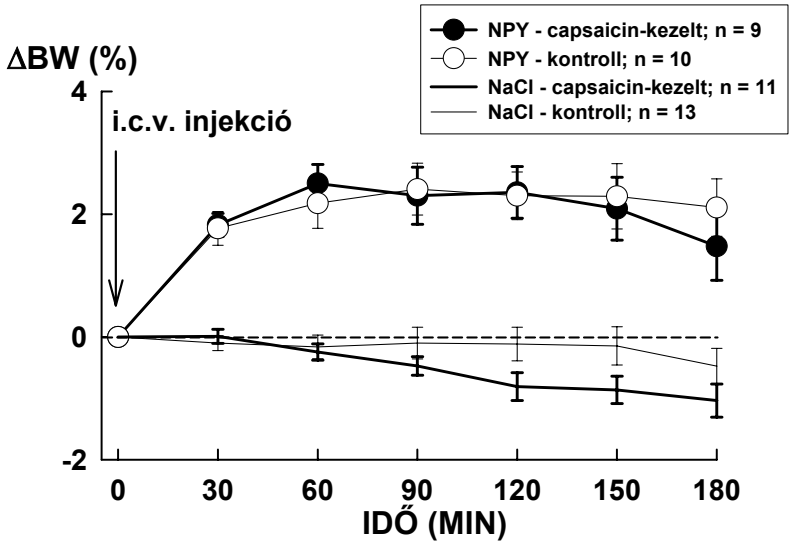
Az i.c.v. adott NPY-antagonisták, akár a nem-specifikus receptor-antagonista D-Tyr^{27,36},D-Thr^{32}-NPY(27,36) [jelölés: H-3328], akár pedig a postreceptoriálisan ható D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate [α-trinositol], nemcsak az exogén NPY táplálékfelvételi (ld. 19. és 20.ábra felső grafikonjai) és hőmérsékleti hatásait, hanem az éhezési periódust követő hiperfágiát is szignifikáns mértékben csökkentették nem-adaptált állatokban. Nem-hidegadaptált állatokban a 48-órás (11,32 ± 0,38 %-os súlyvesztést okozó) éhezést követő táplálékfelvétel mértékét 12,9 ± 1,2 g-ról a receptor-antagonista H3328 7,8 ± 1,1 g-ra, a postreceptoriálisan ható α-trinositol pedig 4,8 ± 0,9 g-ra mérsékelte ($p < 0,05$), (ld. még 23.ábra felső grafikonjai, ahol az állatszámok is megtalálhatók).

Az a tény, hogy éhezésben a nyugalmi anyagcsere csökken, de ez napszakosan fokozható, tartós NPY-hatásban viszont a nyugalmi anyagcsere normális, de napszakos fokozása limitált, arra utal, hogy az éhezési hipometabolizmus magyarázatában az NPY aktiválódása nem lehet kizárólagos. Ez azonban a rendszer komplexitásából eleve feltételezhető volt.

Akut táplálékfelvétel után csökken a NPY szint (Sahu és mtsai., 1988), túltáplálásban pedig alacsonyabb az NPY mRNS expressio (McMinn és mtsai., 1998) a hypothalamusban. Az insulin (Schwartz és mtsai., 1992; 2000) és a leptin (Mercer és mtsai., 1997) nucleus arcuatusban való kötődése csökkenti a hypothalamusban az NPY termelését. Ilyenkor, miként posztprandiálisan is, fordított a helyzet, mint éhezésben volt: most az energiatöbblethez kell alkalmazkodni, az energia fokozott leadásával. A posztprandiális anyagcsere-fokozódás azonban túl gyors (Hummel és mtsai., 2004) ahhoz, hogy a túltápláláshoz hasonló (vagy az éhezéssel ellentétes) NPY képzés csökkenést lehetne feltételezni, bár koordinált katabolikus reakciót (jóllakottság, magas anyagcsere mellett) indítana el. Valószínűbb, hogy posztprandiálisan inkább katabolikus hatású peptidek gyors aktiválódásáról lehet szó: elsősorban a melanocortin és a CRH rendszerek hatása fokozódhat (Hagan és mtsai., 1999). Bizonyított, hogy posztprandiálisan fokozódik a CCK aktivitás is (Smith, 1998), ami szintén katabolikus hatású – bár a korábbiakban már bemutattuk, hogy a CCK csupán a posztprandiális katabolikus állapot bizonyos (kalóriától független, feszüléssel kapcsolatos) formáiban bír alapvető jelentőséggel. Posztprandiálisan a hőleadás inkább fokozódik (v.ö. táplálékfelvételt követő „kimelegedés és kipirulás" jelensége), azaz a posztprandiális hipermetabolizmust nem a hőleadás koordinált termoregulációs reakciónak megfelelő csökkenése, hanem inkább annak kompenzáló fokozódása kíséri, tehát hőszabályozási szempontból nem koordinált jelenségről van szó, hanem passzív hyperthermiáról.

5. kérdés: *NPY i.c.v. adása i.p. (lokális) capsaicin-deszenzibilizált patkányban (VI.A, IX.A)*

NPY (2 μg i.c.v.) az i.p. lokálisan capsaicin-deszenzibilizált patkányokban ugyanolyan mértékű táplálékfelvételt indukál, mint kontroll állatokban (14.ábra).

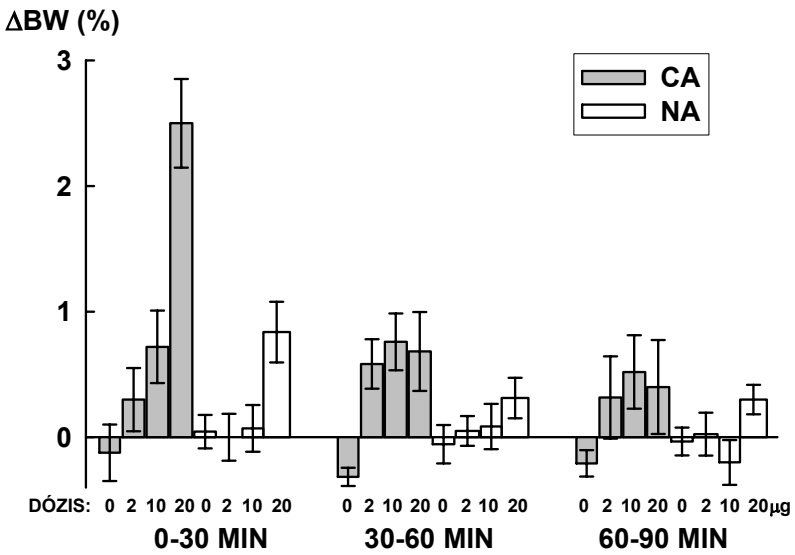


14. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) i.p. capsaicin-kezelt ill. kontroll patkányokban i.c.v. adott 2 μg NPY vagy fiziológiás sóoldat hatására (kiindulási testsúlyok hasonlók voltak: 248 ± 6 g) *(Ref.: VI.A)*

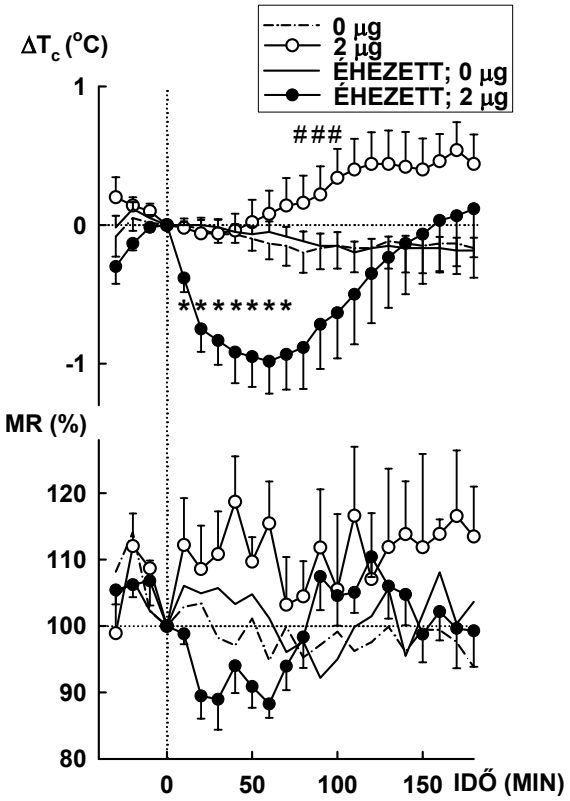
Azt, hogy az exogen NPY-hatás esetén hiányzik az újratápláláskor kimutatható különbség, azzal magyaráztuk, hogy a standard magas (exogen eredetű) centrális NPY-szint miatti táplálkozási aktivitást a perifériás capsaicin-függő vagalis feedback jelek (amelyek elsősorban az NPY release-t csökkentenék) már nem képesek befolyásolni.

6. kérdés: *Intracerebroventricularisan (i.c.v.) (önállóan vagy NPY antagonistákkal kombináltan) adott orexinek hatásai a táplálékfelvételre és a hőmérsékletre (IV, VII)*

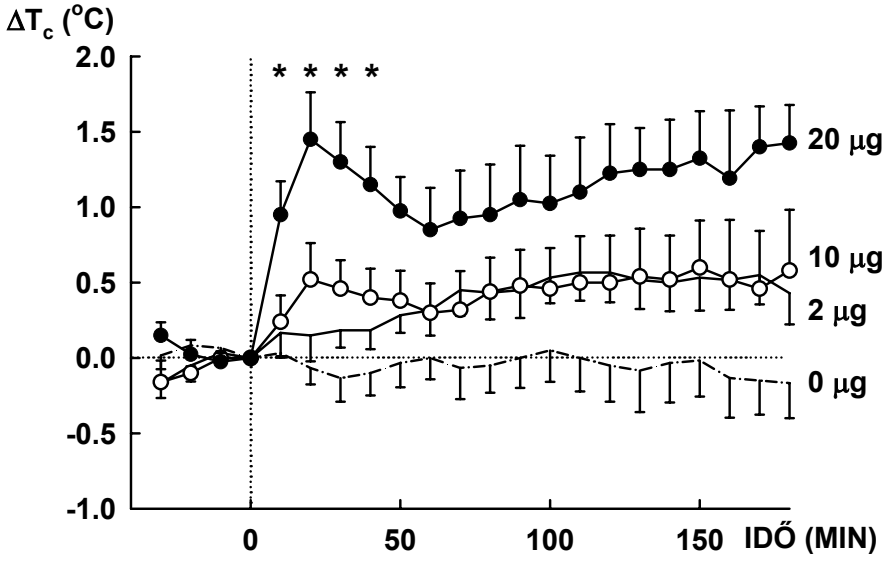
Az orexin-A i.c.v. injekciója után az NPY-ra emlékeztető koordinált anabolikus választ kaptunk: dózis-függő hiperfágia (15. ábra) és hűvös környezetben (nem-adaptáltaknál 20 ^{o}C-on, hideg-adaptáltaknál 15 ^{o}C-on, ld. 16. és 25.ábra) az anyagcsere egyidejű csökkenése hypothermiával. A hipotermia itt is passzívnak bizonyult, mivel nem kísérte hőleadás-fokozódás (és az NPY-antagonista H3328 kivédte: 25.ábra). Miként NPY adását követően, néhány órával az injekció után az orexin-hatás is a visszájára fordult és hipertermia alakult ki. Éhezés az orexin-A hatásait felerősítette, mintegy fogékonnyá tette az állatot az orexin-hatásra (16. ábra). Orexin-B i.c.v. adását csak a késői hipertermia követte, dózis-függő módon (17. ábra).



15. ábra: I.c.v. adott 0, 2, 10 ill. 20 μg orexin-A táplálékfelvételi hatása (ΔBW, frakcionált testsúlyváltozás az indulási súly %-ában, félóránkénti bontásban) hideg-adaptált (CA) és nem-adaptált (NA) patkányokban (a kezdősúlyok hasonlók voltak, az állatszámok rendre 13, 6, 10, 6 volt a CA, ill. 9, 8, 7, 8 az NA csoportokban) *(Ref.: IV.)*



16. ábra: A maghőmérséklet (ΔTc) és az anyagcsere (MR, kiindulási érték %-ában) változása nem-adaptált patkányokban 20 °C-os környezetben mérve i.c.v. 2 μg orexin-A hatására éhezés nélkül (o - o, n = 5) vagy 24-órás éheztetést követően (• - •, n =6), ill. i.c.v. 0,9% NaCl-adására éhezés nélkül (szaggatott vonal, n =6) vagy 24-órás éheztetés után (—, n=6). * szignifikáns különbséget jelez az éheztetett orexin-kezelt vs. többi csoport között, # pedig a két orexin-kezelt csoport között ($p<0,05$) *(Ref.: IV.)*



17. ábra: A maghőmérséklet változása (ΔTc) i.c.v. 0, 2, 10 és 20 μg orexin-B hatására hideg-adaptált patkányokban 15 °C-os környezetben mérve (n = 6, 6, 5 ill. 4); 20 μg-os dózisnál szignifikáns mértékű hipertermiát * jelez ($p < 0,05$); a kezdő Tc-értékek 37,5 és 37,9 °C között voltak *(Ref.: IV.)*

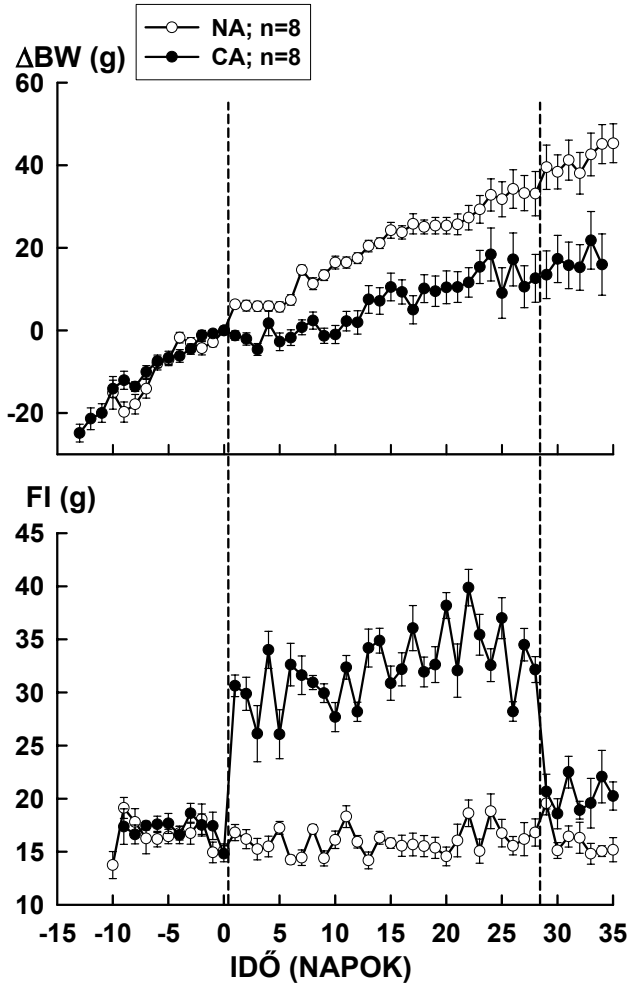
Az orexin-A energetikai hatásában tulajdonképpen az NPY játssza a főszerepet, az orexin-B pedig egyáltalán nem látszik fontosnak az energiaegyensúly szabályozásában. Az endogén orexinek igazi jelentősége inkább az ébrenlét és a táplálékkereső magatartás kialakításában lehet (Sakurai, 2003).

2. Adaptáció hőmérséklethez, energiaforgalomhoz

2./A témakör: Hőmérsékleti adaptáció és energetikai szabályozás

7. kérdés: *Energiaforgalom, táplálékfelvétel, testsúly a hidegadaptáció kialakulásakor (XII)*

Hidegadaptáció során a patkányok táplálékfelvétele nagyon gyorsan, már a hidegexpozíció első napján megduplázódik, bár stabilan magas (kb. 2,5-szörös) értéket csak 4-7 nap után ér el. A testsúly gyarapodásának normális üteme átmenetileg megtorpan, kb. egy hét után azonban a nem-adaptált kontrollokét megközelítő ütemben folytatódik. Termoneutrális környezetbe való visszahelyezést követően azonnal csökken a táplálékfelvétel, átmenetileg a kontroll szintet 20-25 %-kal meghaladó értékre.



18. ábra: Spontán testtömeg-növekedés (ΔBW, fent) és napi táplálékfelvétel (FI, lent) mértéke nem-adaptált (NA) és 28 napra 3-5 ^{o}C-os környezetbe helyezett (CA, hideg-adaptált) patkányokban (0. napi testsúly 218 ± 7 g ill. 224 ± 5 g volt az NA ill. CA csoportokban) *(Ref.: XII.)*

A hideg által kiváltott rendkívül gyors táplálékfelvétel növekedés magyarázatát akár a hidegreceptorok aktivitásában, akár (legalábbis a késői fázisban) egy valamelyest fokozott NPY-aktivitásban kereshetjük. Semleges környezetbe visszahelyezéskor a hidegreceptorok aktivitása megszűnik.

Telemetriás mérések igazolták, hogy a hideg-expozíció kezdetben néhány órás testhőmérséklet csökkenéssel jár, azonban a hőmérséklet hamar visszaáll az expozíció előtti értékre: az expozíció előtt 37,17 ± 0,11 ^{o}C, a hideg-expozíció 1. napján: 37,17 ± 0,12 ^{o}C volt az napi átlagos maghőmérséklet (n = 6). Ezt nyilván az anyagcsere fokozódása teszi lehetővé: hidegben az anyagcsere órák alatt mintegy 2,5-2,8-szor nagyobb lesz, mint semleges környezetben (5,33 ± 0,25 W/kg vs. 14,36 ± 0,63 W/kg), az emelkedett érték a későbbi adaptált fázisban (≥3 hét hideg-expozíció után) is fennmarad. A késői adaptált fázisban (de nem előbb) kb. 30 ˚C helyett 25 ˚C körülire

csökken a termoneutralitás, az itt mért nyugalmi anyagcsere jóval magasabb (8,00 ± 0,50 W/kg), mint adaptáció előtt (5,33 ± 0,25 W/kg), viszont a nyugalmi testhőmérséklet (valamint hidegben az egész cirkadián hőmérsékleti ritmus) kb. 0,4-0,6 ˚C-al elmarad a nem-adaptált kontrollokétól, ill. a hideghatás első hetében mért értéktől (36,78 ± 0,12 ^{o}C vs. 37,18 ± 0,05 ^{o}C a harmadik vs. első heti aktuális testhőmérséklet). Ez csupán mérsékelt hőmérsékleti eltérés, bár a különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$).

A fokozott anyagcsere és az emiatt kialakuló relatív tápláltsági-állapot változások a kalóriaelégtelenségre emlékeztetnek, a negatív energetikai egyensúly következtében a tápláltságot jelző humorális jelek (pl. leptin, insulin) gyengébbek lehetnek (Ahima et al, 1999; Attelee, 2002; Schwartz et al, 2000; Porte, 2002), kevésbé gátolják a centrális orexigen mechanizmusokat és ezért a fokozott orexigen (főként NPY) hatás lehet a felelős a hiperfágiáért.

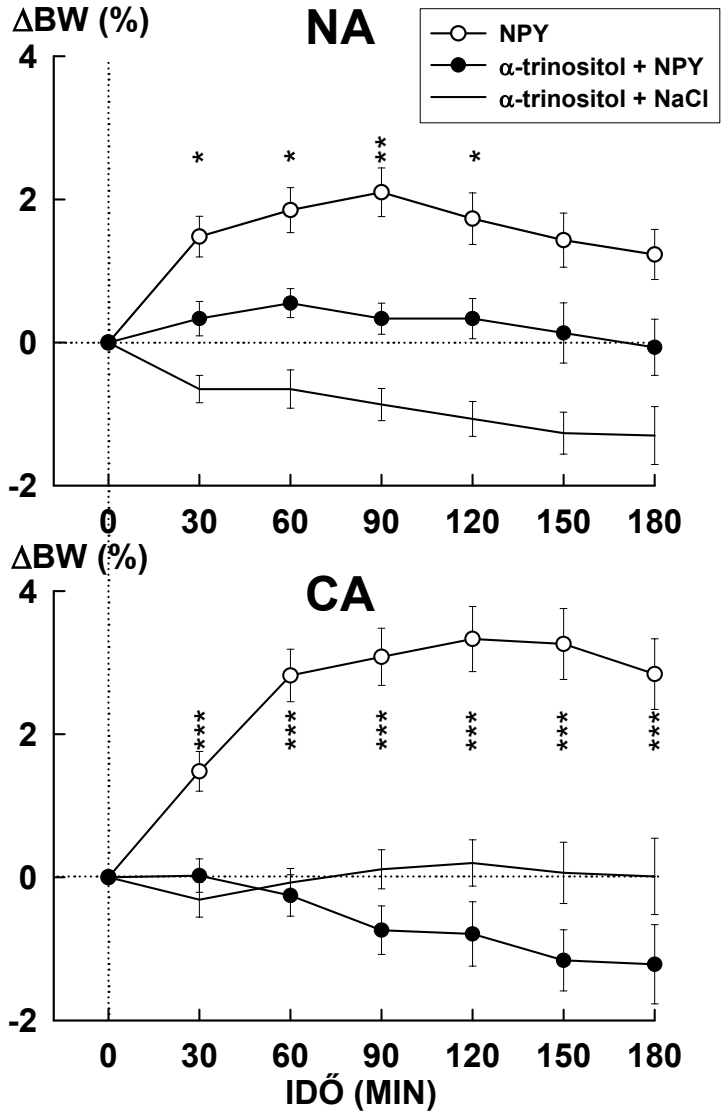
8. kérdés: *A központi szabályozás érzékenysége hideg-adaptált patkányokban*

Hideg-adaptált patkányok hőszabályozási válaszkészsége centrálisan adott PGE-re (II, VI, III.A, V.A, VII.A)

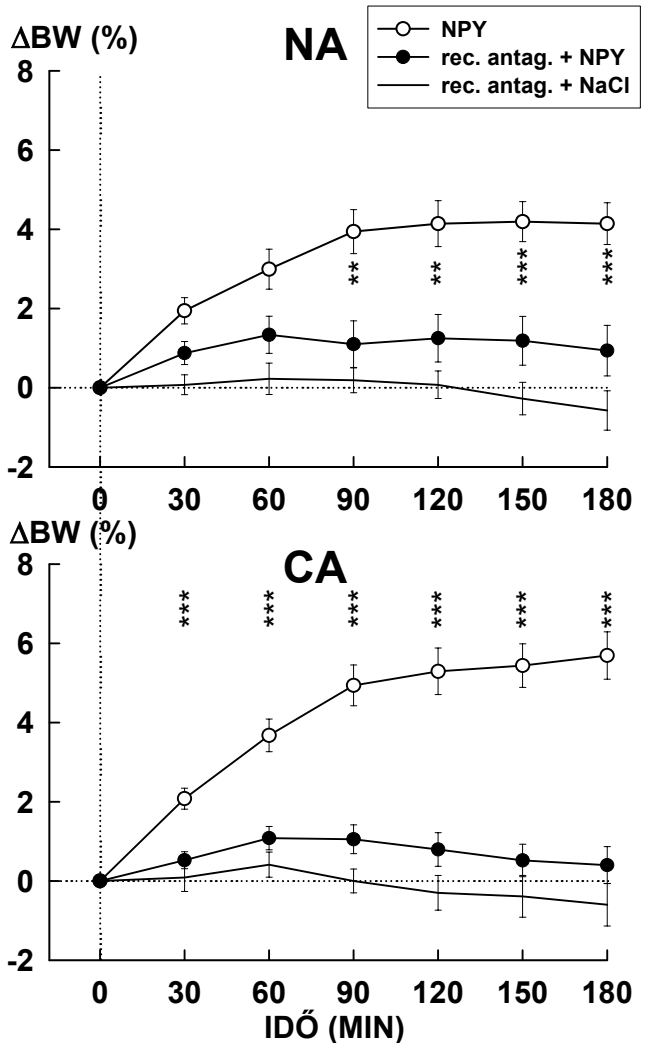
A felszíni hidegreceptorok nagyobb érzékenysége (Székely és Mercer, 1999; Székely és mtsai., 2001) mellett (ill. épp e szignálokon alapuló tónus miatt) a centrális válaszkészség is fokozott hideg-adaptált állatokban: így termoneutrális környezetben mérve, azonos mennyiségű (100 ng) PGE_1 i.c.v. adása szignifikánsan nagyobb anyagcsere- és hőmérséklet-emelkedést okozott hideg-adaptált, mint nem-adaptált patkányokban: 7,10 ± 0,55 vs. 4,06 ± 1,05 W/kg, ill. 1,9 ± 0,1 vs. 1,0 ± 0,2 ^{o}C ($p < 0,05$; n = 8 ill. 9, ld. 28. ábrát is).

Hideg-adaptált patkányok táplálékfelvételi és hőszabályozási reakciója NPY és antagonistájának centrális adása után (II,XII, XIII, VII.A, XIV.A)

I.c.v. adott 2 vagy 10 μg NPY-ra is többet ettek a késői fázisú (≥3 hét) hideg-adaptált, mint a nem-adaptált állatok: 3 óra alatt fogyasztott táp mennyisége nem-adaptált vs. hideg-adaptált patkányokban 2 μg NPY-ra 3,4 ±0,5 vs. 6,3 ± 0,7 g, 10 μg-ra 6,4 ± 0,7 vs. 10,2 ± 1,0 g ($p < 0,05$). Ugyanakkor az NPY antagonisták is erősebben gátolták az NPY-hiperfágiát hideg-adaptált állatokban (19. és 20. ábra).



19. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) nem-adaptált (NA, fent) és közel azonos induló súlyú (250 ± 4 g) hideg-adaptált patkányokban (CA, lent) i.c.v. 20 μg α-trinositol után 10 perccel adott 2 μg NPY (•) vagy 0,9 % NaCl (—), vagy antagonista nélkül adott NPY (o) hatására; * az NPY-kezelt csoportok közti szignifikáns különbséget jelzi (az állatszámok rendre 6, 6 és 10 a nem-adaptált, ill. 13, 8 és 10 a hideg-adaptált csoportokban) *(Ref.: XIII.)*

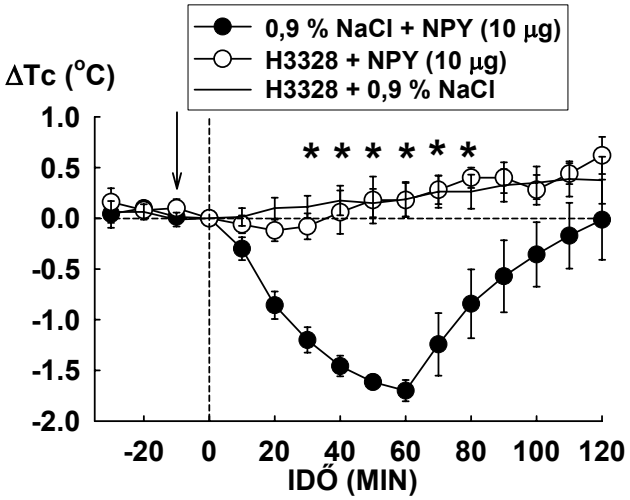


20. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) nem-adaptált (NA, fent) és közel azonos induló súlyú (249 ± 6 g) hideg-adaptált patkányokban (CA, lent) i.c.v. 10 μg nem-specifikus receptor-antagonista H3328 után 10 perccel adott 10 μg NPY (•) vagy 0,9 % NaCl (—), vagy antagonista nélkül adott NPY (o) hatására; * az NPY-kezelt csoportok közti szignifikáns különbséget jelzi (az állatszámok rendre 8, 8 és 14 a nem-adaptált, ill. 17, 8 és 13 a hideg-adaptált csoportokban) *(Ref.: XIII.)*

A fokozott NPY-hiperfágia (nagyobb NPY-érzékenység) viszonylag hamar (bár mérsékelten), már 1-hetes expozíció után is kimutatható volt (10 μg NPY-ra 3 óra alatt 8,4 ± 0,8 g tápot fogyasztottak), jelezve, hogy a hideghatás elősegítheti az éhezési szignálok érvényesülését. Az NPY-iránti érzékenység teljes fokozódása csak 4 hét után látható. Ugyanakkor a semleges hőmérsékletre történő visszahelyezés után perzisztáló mérsékelt spontán hiperfágia (18. ábra) arra utal, hogy a hidegadaptáció bekövetkeztével valamilyen orexigén rendszer (pl. NPY) aktiválódik, jóllehet csupán kis mértékben. Ez a hidegreceptorok tartós aktiválása következtében kialakuló

szinergista centrális mediátor-működés változásra utal a táplálékfelvétel szabályozásában, azaz a tartós hideghatás az NPY-érzékenységet fokozza. Erre utal az is, hogy a teljesen hideg-adaptált állatokban látott fokozott NPY-hiperfágia már nem függött az aktuális környezeti hőmérséklettől, ahol az etetés történt (szobahőmérsékleten vagy a 3-5 ^{o}C-os környezetben végezve a kísérletet, nem láttunk különbséget), hanem kizárólag csak az adaptációs állapottól, ami kizárja akut hőmérsékleti jelek direkt szerepét az NPY által indukált hiperfágia kialakulásában. A hiperfágia tehát fokozott NPY-érzékenységet jelent. Ennek alapján feltehető, hogy a PGE-re adott nagyobb metabolikus válasz sem egyszerűen perifériás jelenségre (pl. hőtermelő szövetek fokozott aktivitására-aktiválhatóságára) vezethető vissza, hanem a PGE-szenzitív központok fokozott érzékenységére, - hasonlóan a táplálékfelvételhez, ami szintén a központi érzékenységtől függ.

Az NPY hipotermia nehezen hasonlítható hideg-adaptált és nem-adaptált állatok között, ugyanis az anyagcsere- és testhőmérséklet-csökkentő hatás csak a termoneutrálisnál alacsonyabb környezeti hőmérsékleten volt kimutatható (minél hidegebb a környezet, annál erősebb a hypothermiás hatás), viszont a termoneutralitas és az attól való eltérés mértéke is különböző volt az adaptáció szerint (11. és 12. ábra). Mindenesetre, az orexigén hatás mellett az NPY-hypothermiát is gátolta a receptor-antagonista i.c.v. adása (21. ábra).



21. ábra: I.c.v. adott 10 μg NPY (•), 10 μg nem-specifikus receptor-antagonista H3328 és NPY kombinációja (o, az antagonista injekciója 10 perccel megelőzte az NPY-t), valamint antagonista és 0,9 % NaCl kombinációjának (—) hatása a testhőmérsékletre (ΔTc) hideg-adaptált patkányokban 15 ^{o}C-os környezetben; * az antagonista nélkül NPY-kezelt csoport szignifikáns különbségét jelzi a többitől ($p < 0,05$); az állatszámok és a kezdő Tc-értékek: n = 7, 5, 8, Tc = 37,67 ± 0,06 ^{o}C, 37,32 ± 0,23 ^{o}C, 37,63 ± 0,12 ^{o}C

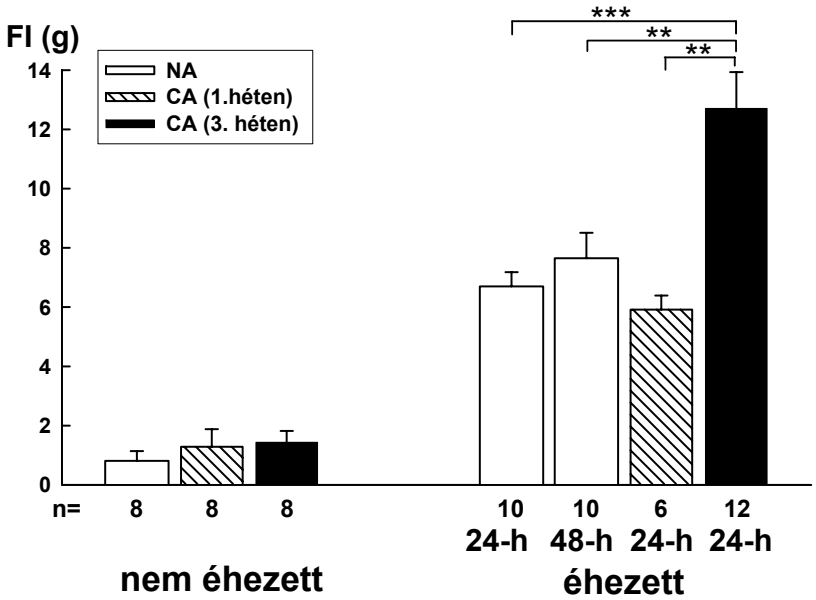
9. kérdés: *Éhezés hatása hidegadaptációban*

Hideg-adaptált patkányok táplálékfelvételi és hőmérsékleti reakciója éhezésre (V, XII, XII, XIV.A)

Éhező hideg-adaptált patkányokban az akut hideg-hatással vagy PGE-vel szembeni termoregulációs válaszkészség megtartott (3. és 4. ábra), vagy inkább fokozott a nem-adaptáltakéhoz képest.

Feltehető, hogy az adaptációs folyamat táplálékfelvételi változásaihoz az afferens jelet priméren szintén az állandóan aktív felszíni hidegreceptorok biztosítják: ezek magyarázhatják a gyorsan kialakuló hiperfágiát. Az állandóan fokozott hőtermelés és hiperfágia a táplálékfelvétel rendellenességeire is érzékenyebbé teheti az állatokat.

Éhezést – akár azonos időtartamút (24-h), akár azonos súlyvesztést okozót (a 24-órás éhezés a hideg-adaptáltakban és 48-órás a nem-adaptáltakban 12,70 ± 0,56 vs. 11,32 ± 0,38 % súlycsökkenést okoz) követően hideg-adaptált állatok gyorsabban, nagyobb mennyiségű tápot esznek, mint a nem-adaptáltak, és 3 óra alatt az elvesztett testsúlyukból többet nyernek vissza (N.B.: ez még csak a tápcsatornában lévő többlet) (22. ábra). Ez a megfigyelés arra utal, hogy a jóllakottsági jelzőrendszer kevésbé hatásosan jelez vissza a táplálkozási folyamatról, vagy a centrális orexigen mechanizmusok válnak effektívebbé.

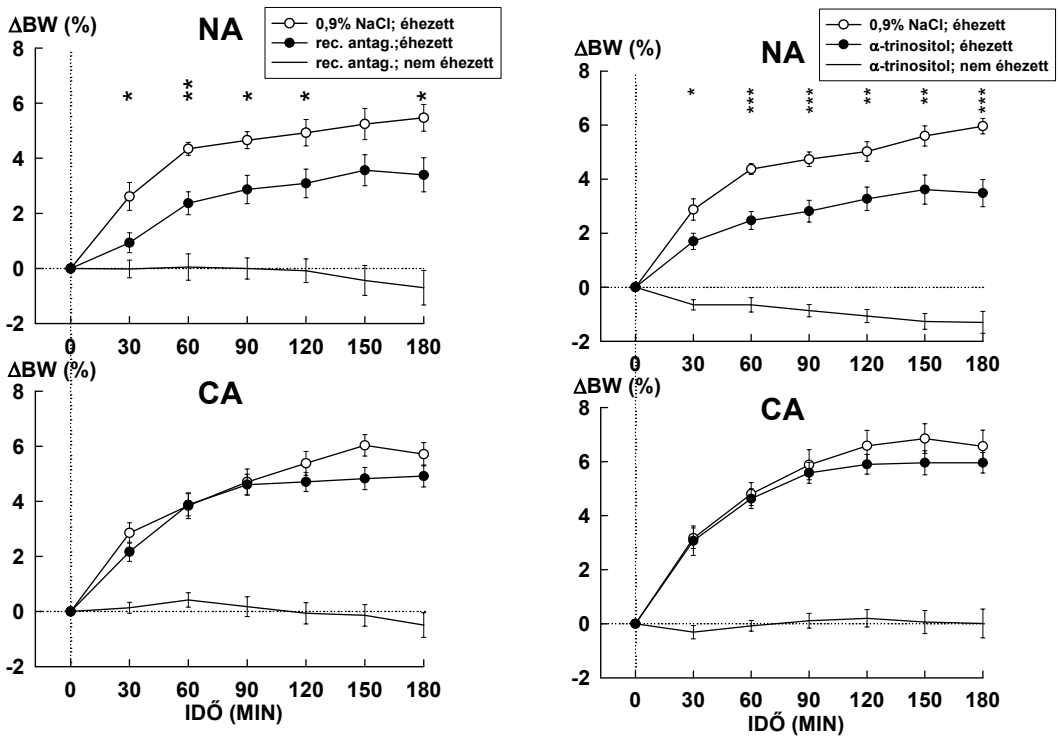


22. ábra: 3 óra alatt elfogyasztott táp mennyisége (FI, g-ban) előzetesen 24 vagy 48 órát éheztetett nem-adaptált (NA, üres oszlopok), ill. 24 órát éhezett, 1 hete (CA, csíkozott oszlop) vagy 3 hete (CA, fekete oszlop) hidegben tartott patkányok újraetetése során. * szignifikáns különbséget jelez ($p < 0,05$) *(Ref.: XII.)*

Az újratáplálási hiperfágia ilyen fokozódása csak a teljesen (≥3 hét) adaptált állatokban volt megfigyelhető, 1-hetes hidegben-tartózkodás még nem járt ilyen hatással: jóllehet a napi táplálékfelvétel hidegben már ekkor is nagyobb, az éhezésre adott akut hiperfágiás válasz nem fokozott, ami arra utal, hogy endogén orexigén mechanizmusok (még) nem aktiválódtak (22. ábra), bár az NPY-érzékenység fokozódása már elkezdődött. Ez nehezíti a spontán hiperfágia gyors kialakulásának magyarázatát és a hideg vs. éhezés által indukált hiperfágia eltérő hatásmechanizmusára utal. Az éhezésben is szereplő orexigén tényezők tehát csak a hideg-adaptáció késői fázisában erősödnek fel, a korábbi fázisokban az éhezésre jellemző szignálok erősödése nélkül is kialakul a hiperfágia. A korai fázisban feltehetően közvetlenül a hideg-szignálok felelősek a spontán hiperfágiáért, a késői fázisban ezek hatását valamelyest tovább fokozhatja az NPY-rendszer aktivációja.

Az NPY antagonisták hatása éhező hideg-adaptált patkányokban (XIII, XIV.A)

Jóllehet mindkét NPY antagonista fokozottan gátolta az exogen NPY hiperfágiás hatását (19. és 20. ábra), hideg-adaptált patkányokban — ellentétben a nem-adaptáltakkal — az NPY antagonisták újraetetést gátló hatása elmaradt: 24-órás (12,70 ± 0,56 %-os súlyvesztést okozó) éhezést követő táplálékfelvétel mértéke a kontroll, i.c.v. H3328 vagy α-trinositol antagonistával kezelt állatokban rendre 12,7 ± 1,2 g, 12,1 ± 1,0 g ill. 13,8 ± 1,4 g volt (N.S., nem szignifikáns, ld. még 23.a és 23.b ábrák). Eszerint az endogén NPY-aktivitás szerepe a hideg-adaptációval csökkenni látszik: nemcsak a hidegben spontán kialakuló (gyors) hiperfágia, de az adaptációval kialakuló késői fokozott orexigén tónus is nehezen magyarázható az adaptációs folyamat által fokozott NPY-aktivitással.



23.a 23.b

23. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) nem-adaptált (NA, fent) és hasonló induló súlyú (238 ± 7 g) hideg-adaptált patkányokban (CA, lent) i.c.v. NPY-antagonista (•) vagy 0,9 % NaCl (o) hatására éhezést (NA esetén 48-h, CA esetén 24-h) követően, vagy éhezés nélkül adott antagonista alkalmazásakor (—); * az éheztetett csoportok közti szignifikáns különbséget jelzi ($p < 0,05$)

23.a ábrarész: 10 μg nem-specifikus receptor-antagonista H3328 hatása (az állatszámok rendre 9, 7 és 6 a nem-adaptált, ill. 16, 10 és 15 a hideg-adaptált csoportokban)

23.b ábrarész: 20 μg α-trinositol hatása (az állatszámok rendre 7, 8 és 6 a nem-adaptált, ill. 7, 12 és 8 a hideg-adaptált csoportokban) *(Ref.: XIII.)*

Összefoglalva tehát alapvetően eltérő következtetésre jutunk, ha a hidegadaptáció folyamatában vizsgáljuk a spontán táplálékfelvétel és az exogén, vagy endogén NPY által kiváltott hiperfágia alakulását. A spontán hiperfágia gyakorlatilag azonnal kialakul, míg az éhezést követő reaktív hiperfágia csak 3 hetes hideg-expozíció után lesz fokozott; másrészt az NPY-ra adott hiperfágia ugyan gyorsabban, de még mindig fokozatosan növekedve haladja meg a kontrollok NPY-hiperfágiáját. Melegebb környezetbe való visszahelyezés után a spontán hiperfágia szinte azonnal szűnik, a táplálékfelvétel csak kevéssé haladja meg a hideghatás előtti értéket. Ennek alapján a hiperfágia kialakulásában (a homeotermia megtartásához hasonlóan) szintén a

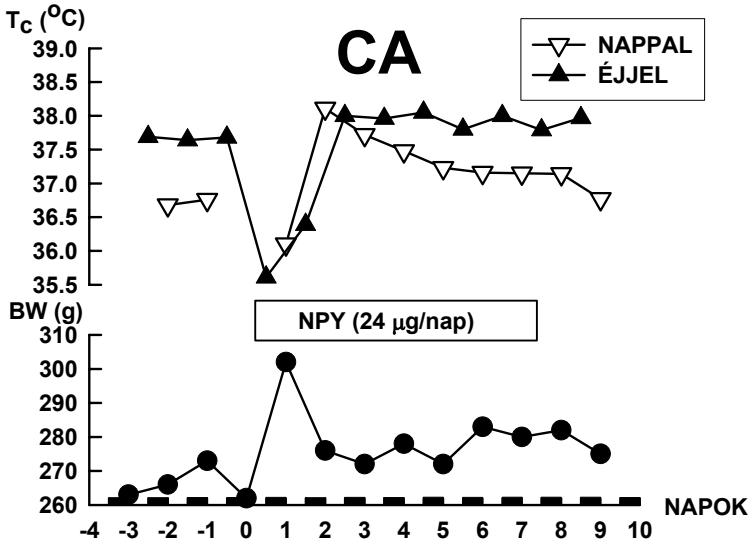
hidegreceptorok alapvető szerepére kell gondolni, amit csupán erősíthetnek más hatások. Ezt a véleményt támasztják alá a NPY-antagonistákkal végzett kísérletek adatai is: hideg-adaptáltakban az exogén peptid hiperfágiás hatását gyakorlatilag kivédték, míg az újraetetéses hiperfágiát nem befolyásolták, ellentétben a nem-adaptáltakkal. Úgy tűnik, hogy hideg-adaptációval (akár fokozott NPY-érzékenység mellett is) gyengül az endogén NPY (és az azt determináló gasztrointesztinális/vagus eredetű, nem-hőmérsékleti afferensek) táplálékfelvételt reguláló szerepe, tehát valóban fontosabb lehet — legalábbis kezdetben — a felszíni hidegreceptorok aktivitásának hatása.

Más adatok viszont vagy a táplálkozási helyzettel szorosabban összefüggő jóllakottsági szignálok relatív elégtelenségére, vagy az NPY-érzékenység fokozódására utalhatnak: teljesen hideg-adaptált (>3 hét hidegben) patkányokban akár éhezés után, akár NPY-hatásban gyorsabb és nagyobb volt a táplálékfelvétel, mint a nem-adaptált állatokban. Az NPY-hatás fokozódása egyforma volt akár a hideg-adaptációs (3-5 °C-os) akár termoneutrális (20-25 °C-os) környezetben végeztük a tesztet, azaz a perifériás hőmérsékleti jelektől függetlenül. Hidegadaptációs környezetből semleges környezetbe való visszahelyezés után, ha kevéssel is, de valamivel (kb. 20-25%-al) átmenetileg magasabb marad a táplálékfelvétel. Ezek az adatok a hidegreceptorok szerepének kizárólagossága ellen szólnak és egy némileg fokozott NPY-aktivitás additív jelentőségére utalnak.

10. kérdés: *Tartós centrális NPY-infúzió orexigen és hőmérsékleti hatásainak viszonya (IX)*

Az NPY akut i.c.v. injekciója nemcsak hiperfágiát váltott ki, hanem azonos időtartamra a hideg miatti anyagcsere-fokozódást is csökkentette hűvös környezetben (11. ábra) és ezáltal itt (de nem termoneutrális környezetben) hipotermiát okozott, azaz összességében egy anabolikusnak nevezhető állapotot hozott létre. Ezzel szemben a tartósan fokozott NPY hatás több problémát jelenthet, különösen hideg-adaptált állatokban. A hideg-adaptált állatok hiperfágiájában feltételezhető volt egy fokozott endogén NPY hatás, ami e modell szerint hidegben súlyos/veszélyes hypothermiát is okozna. Tartós i.c.v. NPY infúzió hideg-adaptált patkányokban valóban fokozza a táplálékfelvételt (bár a hatás rövid, már az infúzió tartama alatt megszűnik), de nem okoz drámai, csupán mérsékelt és átmeneti hőmérséklet-csökkenést mind az éjszakai csúcsértékek, mind a nappali minimumok tekintetében (24. ábra). Nem-adaptált

patkányokban az ilyen infúzió orexigen hatása tartósabb, de hipotermia nem alakul ki, legfeljebb a nocturnalis hőmérsékleti csúcsok mérséklődnek (13. ábra).



24. ábra: NPY 7-napos i.c.v. infúziójának hatásai a nappali és éjszakai testhőmérsékletre (fent, Tc, ∇ és ▲) és a testsúlyra (lent, BW, ●) hideg-adaptált (CA) patkányban *(Ref.: IX.)*

Az NPY-infúzió hatása csak részben emlékeztet hidegben történő éhezésére, ahol az éhség extrém, a hipotermia nem nagyon súlyos, de mind hideg-adaptáltakban, mind adaptálatlanokban az éhezés alatt telemetriásan mért napi átlaghőmérséklet főként a nappali hőmérséklet-süllyedések hangsúlyosabbá válása miatt csökken, mivel az éjszakai aktív periódusokban a hőmérsékleti csúcsok normális szinten maradnak (Hummel és mtsai., 2000; Yoda et al, 2000). Ezek az adatok nem támasztják alá, hogy hideg-adaptált állatokban jelentősen fokozódna az endogén NPY-aktivitás, legfeljebb mérsékelt NPY-szerep feltételezhető.

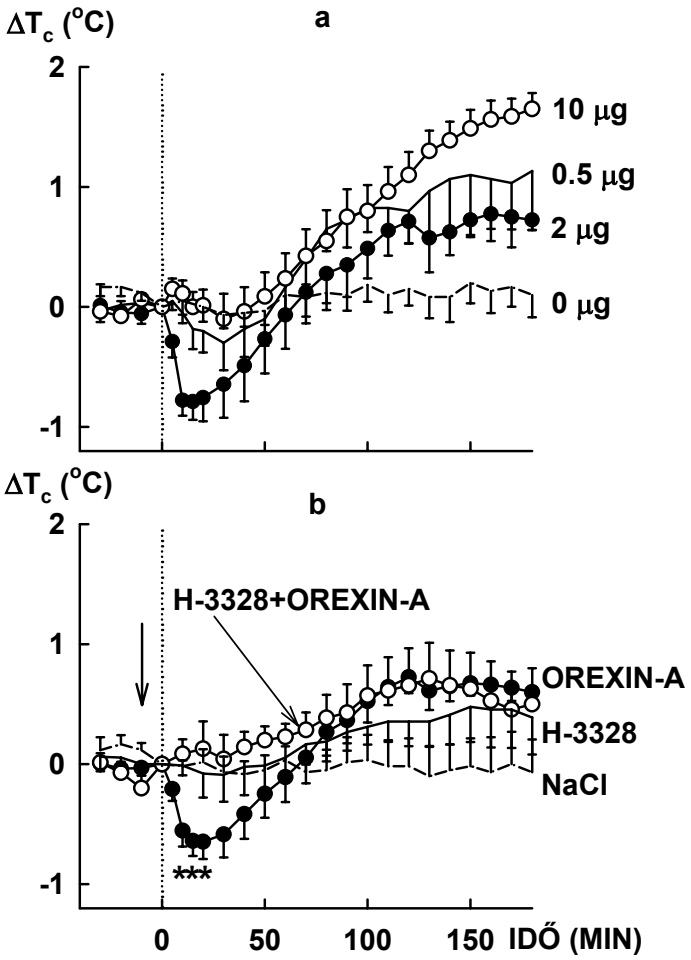
E megfigyelések az NPY orexigen és hőmérsékleti hatásainak bizonyos disszociációjára, ill. különféle homeosztatikus rendszerek kompetíciójára is utalhatnak: az orexigen hatás fokozott, míg a hőmérsékleti változás korlátozott.

A környezeti hőmérséklet változásai nyilvánvalóan a testfelszíni („köpeny”) termoreceptorokon keresztül fejtik ki a hatásukat, itt nagyobb a hidegreceptorok sűrűsége. A perifériáról az afferens idegeken befutó információ feldolgozása és a helyi (agyi) hőmérsékletből származó információval való integrálása kiemelten a hypothalamus PO/AH régiójához köthető, innen indulnak efferens jelek a különféle hőszabályozási effektor működések (anyagcsere/hőtermelés, bőr vasomotor változások,

evaporatív hővesztés-formák, stb.) megváltoztatására (Blatteis, 1998; Bligh, 1973, 1998). Feltételezésünk szerint már a mérsékelt hőmérsékleti változások is olyan hőmérsékleti feedback jelzést küldenek a PO/AH felé, ami a homeotermia érdekében – az NPY folyamatos jelenléte ellenére – nem engedi az anyagcsere további csökkenését és drámai hipotermia kialakulását. A PO/AH régió ilyen aktivitása azonban nem gátolja az orexigen hatásokat (a hidegreceptor jelek esetleg még fokozzák is), így a hiperfágia jelentős lesz.

11. kérdés: *Centrális orexin A és B energetikai hatásai: függés az adaptációs állapottól (IV)*

A centrális orexinek nem-adaptáltaknál látott hőszabályozási hatásai, ill. az orexin-A i.c.v. injekciója utáni hiperfágia hideg-adaptált patkányokban kifejezettebb volt (15. ábra). Ezekben az állatokban csak hűvös környezetben (15 ^{o}C), de előzetes éheztetés nélkül is kimutatható volt az anyagcsere csökkenése passzív hypothermiával. A hypothermiát az NPY-antagonista H3328 kivédte (25. ábra). Miként NPY adását követően, néhány órával az injekció után a hatás orexint követően is a visszájára fordult és hipertermia alakult ki. Orexin-B i.c.v. adását itt is csak a késői hipertermia követte (17. ábra). Az orexin-A energetikai hatásaiban az NPY közvetítő szerepe lehet döntő.



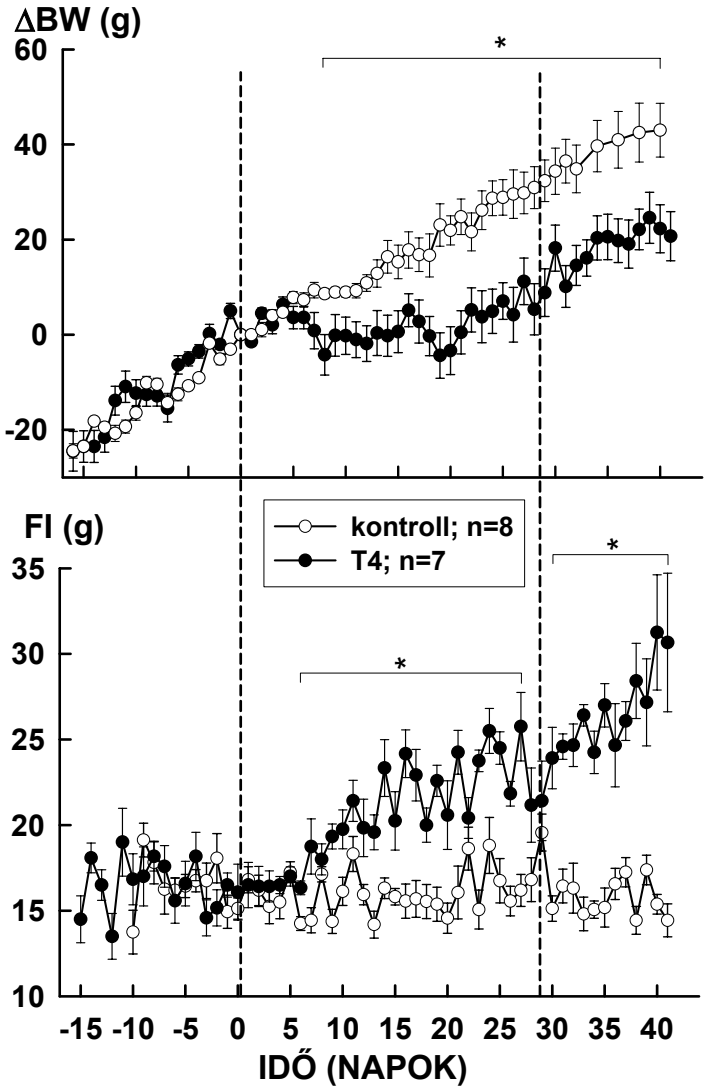
25. ábra: A felső grafikon különböző dózisú orexin-A i.c.v. injekciójával kiváltott maghőmérséklet-változásokat (ΔTc, az egymástól jelentősen el nem térő kiindulási értékekhez képest) demonstrál hideg-adaptált patkányokban 15 °C-os környezetben (n = 6, 6, 9 és 8 a dózis növekedésével);. az alsó rész ugyanilyen hőmérséklet-változásokat mutat 2 μg orexin-A (●, n = 13), vagy 10 μg NPY-antagonista H3328 (─, n = 9), vagy H3328 adását 10 perccel követő orexin-A (○, n = 7), vagy 0,9% NaCl (szaggatott vonal, n = 6) i.c.v. injekciójának hatására. * az orexin-A szignifikáns hipotermizáló hatását jelzi. A 110. és a 180. perc között az orexin szignifikáns hipertermiát okoz.

2./B témakör: Hyperthyreosis és energetikai szabályozás

12. kérdés: *Energiaforgalom és táplálékfelvétel/testsúly változások tiroxin-kezelés során (X)*

Tartós tiroxin-kezelés (50-100-200 μg/nap) priméren ~~a~~ perifériás anyagcsere-növelő hatással befolyásolja az energetikát. Az anyagcsere növekedése a hőleadás fokozódását igényli, így a hőszabályozást befolyásolja, másrészt a táplálékfelvétel fokozását teszi szükségessé, így ennek (és a testsúlynak) a szabályozásával interferál. A

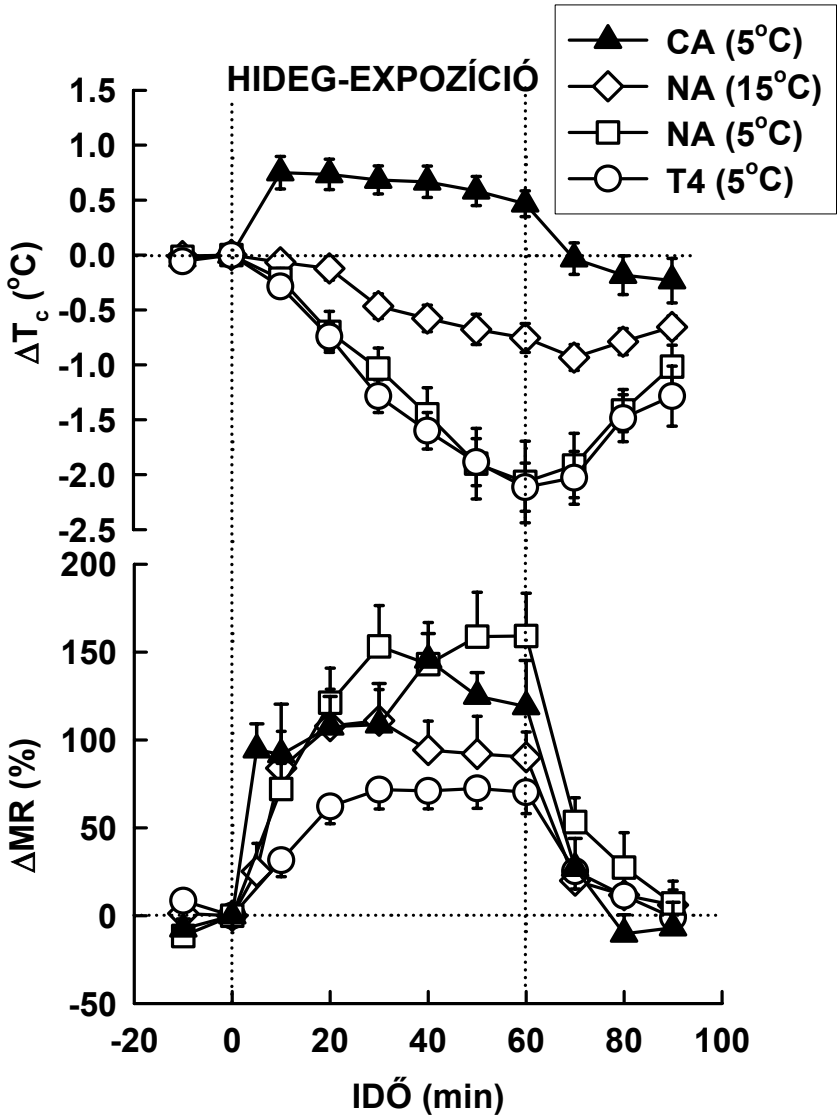
hyperthyreosis fokozatosan (bár gyorsan) alakul ki (napi 100 μg-os kezelés első hetében a termoneutralitás 26-27 ^{o}C-ra csökken, a nyugalmi anyagcsere és testhőmérséklet a kezelés előtti 38,07 ± 0,07 ^{o}C ill. 5,33 ± 0,25 W/kg értékről már ekkor 38,79 ± 0,15 ^{o}C-ra és 7,60 ± 0,23 W/kg-ra nő, 3 hét után a változások még kifejezettebbek: 23-25 ^{o}C-ra süllyedt termoneutralitáson már 39,07 ± 0,11 ^{o}C ill. 9,81 ± 0,88 W/kg mérhető; n = 7). Ezzel azonban a táplálékfelvétel nem tud lépést tartani, a normális súlyfejlődés gyakorlatilag azonnal és jelentősen lassul, a hyperthyreosis súlyosbodásával egyre kifejezettebben visszaesik, vagy lényegesen elmarad a normálistól. Az anyagcsere gyors növekedését csak nagy késéssel (kb. 10 nap) követi a napi spontán táplálékfelvétel fokozódása, megduplázódása (26. ábra). A hőleadás sem tart lépést az anyagcsere fokozódásával, ezért jellemző az egyre súlyosabb hipertermia.



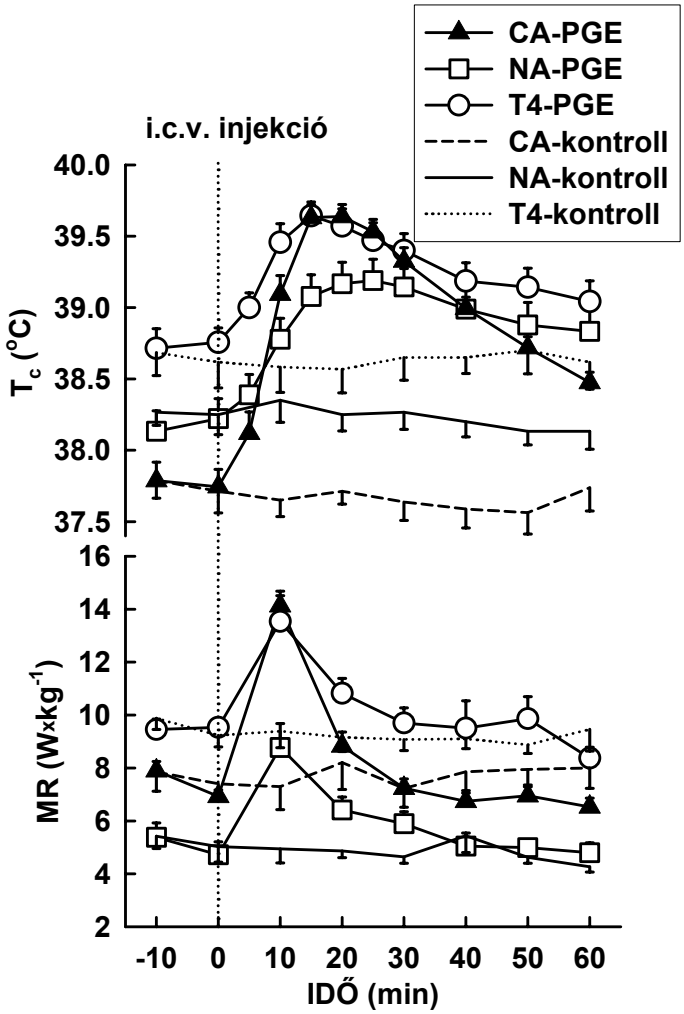
26. ábra: Spontán testtömeg-növekedés (ΔBW, fent) és napi táplálékfelvétel (FI, lent) mértéke kezeletlen kontroll és 28 napig s.c. 100 μg/nap tiroxinnal kezelt (T4) patkányokban (0. napi testsúly 260 ± 7 g ill. 246 ± 7 g); * a csoportok közti szignifikáns különbséget jelzi ($p < 0,05$) *(Ref.: X.)*

13. kérdés: *Tiroxin-kezelt patkányok hőszabályozási reakciói (VI, III.A, V.A)*

A magasabb nyugalmi anyagcsere nem szükségszerűen jelent fokozott készséget hideggel szembeni hőszabályozási reakciókra: ellentétben a hideg-adaptált állatokkal (ahol ugyancsak magas az alapanyagcsere), sem az akut hidegexpozícióra, sem a centrális PGE_1-injekcióra adott anyagcsere/hőmérsékleti válaszok nem fokozottak, hanem inkább a nem-adaptált állatok reakcióihoz hasonlítóan mérsékeltek (27. és 28. ábra).



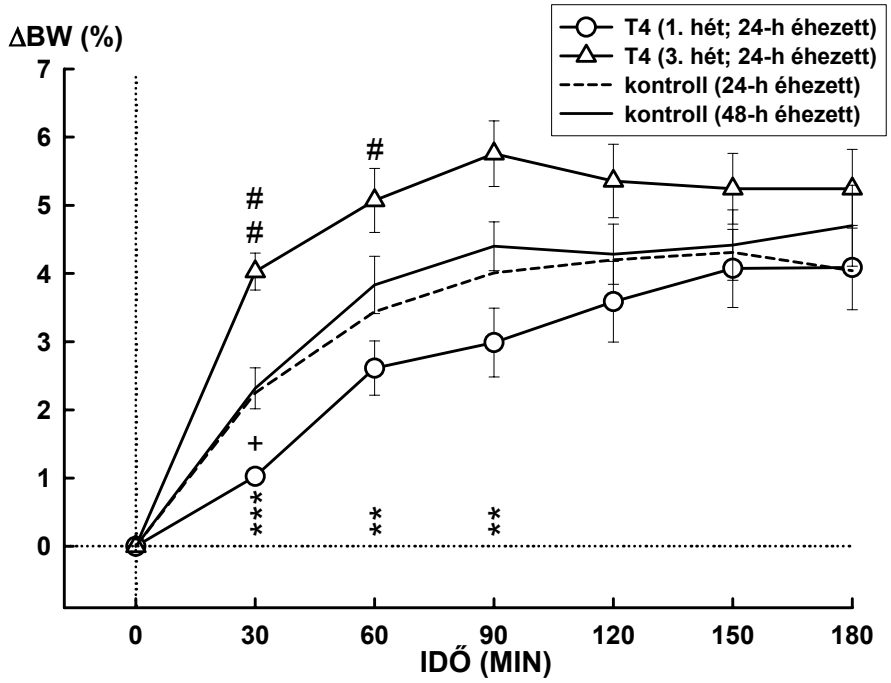
27. ábra: A testhőmérséklet (ΔTc, fent) és az anyagcsere (ΔMR, kezdő érték %-ában, lent) változásai hideg-adaptált (CA, n = 8), 100 μg/nap tiroxin-kezelt (T4, n = 9) és kontroll nem-adaptált (NA, n= 9) patkányokban termoneutrálisból 60 percre hideg környezetbe helyezve (5 °C, ill. NA állatok esetén mérsékelten hideg 15 °C is), majd a semleges környezetbe visszahelyezés során (kezdő Tc és MR értékeik: 37,9 ± 0,1 °C, 38,7 ± 0,1 °C, 38,2 ± 0,1 °C, ill. 8,12 ± 0,58 W/kg, 8,47 ± 0,44 W/kg, 6,03 ± 0,39 W/kg) *(Ref.: VI.)*



28. ábra: A testhőmérséklet (Tc, fent) és az anyagcsere (MR, lent) változásai hideg-adaptált (CA, n = 8), 100 μg/nap tiroxin-kezelt nem-adaptált (T4, n = 9) és kezeletlen nem-adaptált (NA, n= 9) patkányokban 100 ng PGE_1 vagy kontroll kísérletben 0,9 % NaCl i.c.v. injekcióját követően termoneutrális környezetben *(Ref.: VI.)*

14. kérdés: *Tiroxin-kezelt patkány: táplálékfelvételi reakciók éhezésre, centrális NPY-ra (X)*

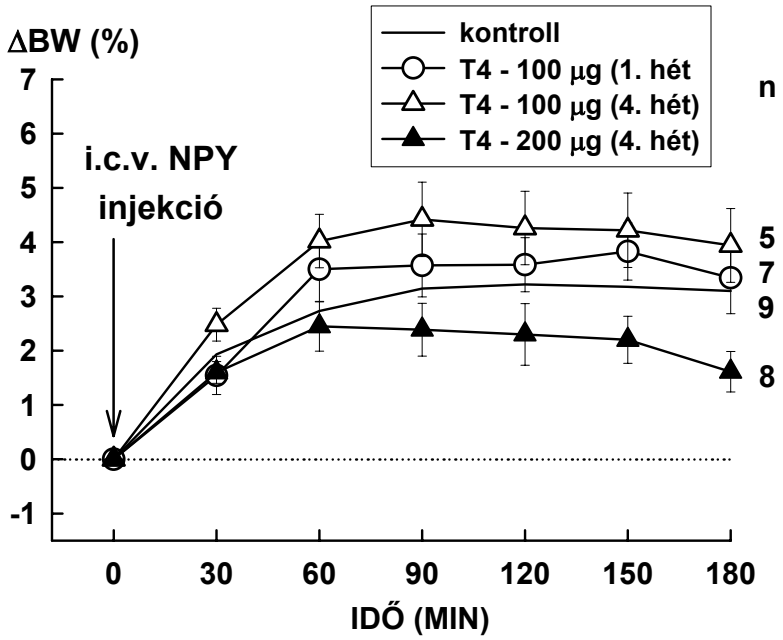
Miként a spontán táplálékfelvétel is csak fokozatosan nő a hyperthyreosis kialakulásával, a 24-órás éhezési periódust követő hiperfágia is csak későn (3-4 hét után) válik kifejezetté. A testsúly alakulása szerint erre az időpontra fokozatosan, de kifejezetten az éhezésnek megfelelő alultápláltsági állapot jön létre. A hosszas tiroxin-kezeléssel szemben, a 24-órás éhezést követő újraetetésre kialakuló hiperfágia egy heti tiroxin-kezelés után nemhogy fokozott lenne, de szignifikánsan elmarad az éhező kontroll állatokétól, csupán a kezelés harmadik hete után látható a fokozódás (29. ábra): ez ekkor is az etetés első 30 percére korlátozódik (utána a táplálékfelvétel és a súlynövekmény inkább kisebb, mint kontrollokban).



29. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) 1 hete (○), vagy 3 hete (Δ) s.c. 100 μg/nap tiroxin-kezelt patkányokban 24–órás éhezés után, ill. kontrollokban 24-órás (szaggatott vonal) vagy 48-órás éhezést követően (—); szignifikáns különbséget jelző szimbólumok: *: 1 vs. 3 hete, #: kontroll vs. 3 hete, +: kontroll vs. 1 hete kezelt állat (n = 8, 7, 10, 6; kezdősúlyok 221 ± 7 és 232 ± 8 g között) *(Ref.: X.)*

Úgy tűnik, hogy az alultápláltság és az éhezés közös eredményeként válik fokozottá az újraetetéses hiperfágia. Mivel a tiroxin-kezelt állatokban a magas anyagcsere miatt a 24-órás éhezés sokkal súlyosabbnak számít, mint kontrollokban, az összehasonlításokat 48-óráig éhező kontrollokkal is elvégeztük, de az eredmények azonosak voltak (ez érthető abból, hogy a kontrollok újraetetése alig függ az éhezési időtől).

Ezzel szemben az i.c.v. NPY-ra adott hiperfágiás válasz alig nagyobb a kontrollokénál, még a kezelés negyedik hetében is csak nem-szignifikáns mértékben fokozódik, míg a 200 μg/nap tiroxinnal kezelt (thyreotoxikus) állatok esetében az NPY-hatás nem fokozott, hanem kifejezetten szupprimált volt.



30. ábra: Kumulatív testtömeg-növekedés mértéke (ΔBW, a kiindulási érték %-ában kifejezve) i.c.v. 10 μg NPY hatására 1 hete vagy 4. hete s.c. 100 vagy 200 μg/nap tiroxin-kezelt, ill. kezeletlen kontroll patkányokban (kezdősúlyok 230 ± 7 és 242 ± 8 g között) *(Ref.: X.)*

Úgy tűnik, hogy a hyperthyreosis, sem az NPY termelést/felszabadulást, sem az NPY-hatást nem fokozza. Korai fázisában (első 10 nap) kifejezettebb viszont az NPY-aktivitás gátlása: az anyagcsere növekedését viszonylag lassan (a hidegadaptációban látottnál jóval lassabban) és csak részlegesen kompenzálja a táplálékfelvétel fokozódása, csökkent mértékű az újraetetéses hiperfágia, bár az exogen NPY hatása megtartott. Ez az endogen NPY felszabadulás zavarára utal, ami hyperthyreosisban feltehetően az egyidejű hyperthermiával hozható kapcsolatba. A magas perifériás hőmérséklet anorexigen hatása ismert (Himms-Hagen, 1995; Di Bella, 1981; Spector és mtsai., 1968;). Meleg környezetben a táplálékfelvétel jelentős hipertermia nélkül is oly mértékben gátolt lehet, hogy az már a súlyfejlődés elmaradását is okozhatja (Harikai, 2003; Anonym, 1952). Meleg környezetben, vagy már meglévő hipertermia esetén a járulékos posztprandiális hipertermia a táplálékfelvétel korai befejezését okozhatja, összességében elégtelenné téve a táplálékfelvételt.

A végül lassan kialakuló hiperfágiában már szerepelhet (más mediátorokkal együtt) az NPY aktivitás: az újraetetéses hiperfágiát NPY-antagonista H3328 gátolni képes. Mivel az exogen NPY hatása e fázisban is változatlan maradt, az eltéréseket az endogen NPY felszabadulás növekedésére lehet visszavezetni. Az NPY-aktiválódás e késői fázisban nem közvetlenül a hyperthyreosissal hozható kapcsolatba (hiszen a

hyperthyreosis már a korai fázisban is fennállt), hanem inkább a relatív alultápláltság következménye lehet. A hipertermia feltehetően ebben a fázisban is gátolná a táplálékfelvételi reakciókat. Ez azt mutatja, hogy hőmérsékleti és a táplálkozási/tápláltsági állapotból származó jelek – a hidegadaptációban látott szinergizmussal szemben – itt inkább antagonista szerepet játszanak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A kitűzött kutatási feladat

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

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

Az eredmények és következtetések összefoglalása a kísérletek ismertetésénél feltett kérdések sorrendjében

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

1., Akut hidegexpozíció vagy centrális PGE hatására az éhezés miatt nem használt energia-raktárak mozgósíthatók, tehát az *éhezési hipometabolizmus/hipotermia*

nem egyszerűen az égethető szubsztrátok hiányára vezethető vissza, hanem egy regulációs változás eredménye – épp ezért tekinthető adaptív jellegűnek a folyamat. A hipometabolizmus és a fokozott éhségérzet együttesen egy *koordinált anabolikus jellegű komplex regulációs állapot*ot jelentenek.

Posztprandiálisan a jóllakottság, a hipermetabolizmus és hipertermia együtt egy *katabolikus komplex állapotot* jelent és minden komponens *centrális regulációt* feltételez, hiszen nem pusztán azért éget több szubsztrátot a szervezet, „mivel éppen rendelkezésre áll a több szubsztrát" (kalóriamentes táppal újratáplálva is emelkedik az anyagcsere és a maghőmérséklet), hanem mert a fokozott anyagcseréért felelős területek ennek megfelelő efferens jelzést kapnak.

2., Jóllehet az éhezéshez társuló testsúly-csökkenés miatt a tápláltság humorális szignáljai is változhatnak (pl. leptin, insulin csökkenés) és ez is szerepelhet a szabályozási változásokban, akut újratáplálással az aktív testsúly/tápláltsági állapot rendezése nélkül és gyorsan normalizálható az anyagcsere és a testhőmérséklet. *Éhezésben* az anyagcsere csökkenését jelentős mértékben a *vaguson futó szuppressziót okozó jelekkel lehet magyarázni*, amelyek lokális capsaicin deszenzibilizálás esetén hiányosak lehetnek.

3., A posztprandiális anyagcsere- és hőmérséklet-növekedés mértéke hasonló, de dinamikája eltérő kalóriadús és kalóriamentes szuszpenzió intragastrikus injekcióját követően (utóbbi nagyobb latenciával fejtette ki hatását). A hyperthermiához a hőleadás kompenzatórikus növekedése társul. A posztprandiális hipertermia csak termoneutrális, vagy melegebb környezetben figyelhető meg, hűvös környezetben az így felszabaduló energia beleolvad a hideg környezeti hőmérséklet miatti anyagcsere-növekedésbe.

A kalóriamentes táppal kiváltott gasztrointesztinális feszülés a vagus mechano-szenzitív rostjain keresztül ad afferentációt, míg a nutriensek, humoralis anyagok egy része is hathat a vaguson át (annak kemoszenzitív rostjain), kalóriadús nutriensek a vagustól függetlenül is elősegítik a posztprandiális hipertermia kialakulását. (I.p. (lokális) capsaicin-deszenzibilizálás, vagy perivagalis capsaicin-kezelés kivédte a kalóriamentes (de nem a kalóriadús) anyaggal kiváltható posztprandiális hyperthermiát.)

A kalóriamentes anyag okozta *feszüléssel* kapcsolatosan termelődő CCK az afferens vaguson lévő CCK-A (CCK1) receptorokon keresztül, ill. közvetlenül a központi idegrendszeri (CCK-B /CCK2/ receptorokat involváló) struktúrákon fejtheti ki hőmérséklet-emelő hatását.

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

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

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

6., Exogen orexin-A centrális injekciójának a hatásai nagymértékben egyeztek az NPY hatásokkal. Sok az átfedés is a két peptid hatása között: nemcsak az orexin-A adással kiváltott táplálékfelvétel, hanem a hipotermia is kivédhető NPY-antagonistákkal. A végső energetikai effektushoz azonban az NPY tűnik fontosabbnak. Irodalmi adatok (Sakurai, 2003) arra utalnak, hogy az endogen orexinek inkább az ébrenlétet segítik elő, a táplálékkereső magatartás kialakításában szerepelnek és kevésbé a táplálék elfogyasztásában. Bár az orexin-B is képes befolyásolni a testhőmérsékletet, nem játszik fontos szerepet az energiaegyensúly szabályozásában.

2. témakör: A táplálékfelvétel igazodása megváltozott hőszabályozási, ill. anyagcsere feltételekhez

2./A témakör: Hideg-adaptáció: a nagy hőleadás fokozott energiaforgalmat igényel, ehhez kell a táplálékfelvételnek alkalmazkodnia, de a hőmérsékleti egyensúly is megváltozik.

7., Hidegadaptáció késői adaptált fázisában (≥3 hét hideg-expozíció után) adaptív módon (a homeotermia megtartásával), csökken a termoneutralitas, az itt mért

nyugalmi anyagcsere jóval magasabb, a nyugalmi testhőmérséklet viszont alacsonyabb, mint adaptáció előtt. Hideghatásra a tartósan magas hőtermelés érdekében gyakorlatilag azonnal nő patkányokban a spontán napi táplálékfelvétel is (bár kis további növekedéssel a maximumát kb. egy hét alatt éri el), ami a testsúly átmeneti stagnálása után közel normális súlyfejlődési ütemet tesz lehetővé.

8., A hideghez való energetikai adaptációban a perifériás hidegreceptorok szerepe dominál – ezek tartós izgatása azonban a centrális reakciókészséget is befolyásolja (pl. PGE, NPY vagy orexin-A i.c.v. adására is). Teljesen hideg-adaptált állatokban tehát a hőszabályozás szenzoros, centrális regulációs és perifériás effektor mechanizmusai egyaránt változhatnak, együttesen fokozottan védve a homeothermiát.

A hidegadaptációs hiperfágia nem annyira az aktuális táplálkozási helyzettől (aktuális környezeti hőmérséklettől) függ, feltehetően nem írható közvetlenül és kizárólag a hidegreceptorok nagyobb aktivitásának rovására. Valószínűbbnek tűnik, hogy a fokozott anyagcsere és az emiatt kialakuló relatív tápláltsági-állapot változások, a negatív energetikai egyensúly következtében a tápláltságot jelző humorális jelek (leptin, insulin) kevésbé gátolják a centrális orexigen mechanizmusokat és az orexigen mediátorok fokozott hatása is hozzájárulhat a hiperfágia kifejlődéséhez (Mercer et al, 1997).

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

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

11., Az orexin-A NPY-ra emlékeztető autonóm energetikai hatásai szintén kifejezettebbek hideg-adaptált állatokban, ami a hidegadaptációban megfigyelt központi szenzitivitás-fokozódás következménye lehet. Az endogén orexinek szerepe elsősorban nem az energiaegyensúly szabályozásában, hanem inkább a táplálékkereső aktivitás kialakításában keresendő.

2./B témakör: Hyperthyreosis: a priméren magas energiaforgalomhoz és hyperthermiához a hőszabályozásnak és a táplálékfelvételnek egyaránt igazodnia kell.

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

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

14., A hyperthyreosis korai fázisában a spontán hiperfágia késedelmes kialakulása, valamint a határozott idejű éheztetés által indukált hiperfágia mérséklődése az orexigen anyagok csökkent termelésére vagy felszabadulására vezethető vissza, hiszen a hyperthyreosis e periódusában az exogen NPY-hatás változatlan maradt. Ilyen helyzet kialakulásában a hipertermia miatti hőmérsékleti jelek is szerepelhetnek: a hipermetabolizmussal a hőleadás sem tart lépést, ezért az egyre súlyosabb hipertermia a meleg-szenzorok izgatásán keresztül anorexiát okozhat.

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

<u>Főbb megállapítások</u>

1) Az energiaforgalom adaptív változásaiban az abdominalis vagus afferens rostjai mellett a perifériás termoreceptoroknak van kiemelkedő jelentősége, bár egyik út sem kizárólagos. Capsaicin-érzékeny vagus-rostok szerepelhetnek a táplálkozási állapothoz való metabolikus adaptációban (éhezési hipometabolizmus, posztprandiális hipermetabolizmus, amelyek másodlagosan a hőszabályozást is

érintik). Hidegadaptációban a perifériás (felszíni) hidegreceptorok aktivitása változtathatja meg priméren mind a táplálékfelvételt, mind a hőszabályozási folyamatok érzékenységét. A perifériás hidegreceptorok az anabolikus hatások közül csak az orexigen hatásokat stimulálják, az anyagcsere és testhőmérséklet csökkentő hatásokat pedig inkább gátolják. A perifériás melegreceptorok az orexigen hatások limitálásában, vagy manifeszt anorexia kialakításában (hyperthyreosis) lehetnek fontosak.

2) A CCK szerepet játszik a posztprandiális hipermetabolizmus, valamint a jóllakottság kialakításában. Az éhezési hipometabolizmusban és hypothermiában ezzel szemben inkább a centrális NPY szerep igazolható: az éhségérzet mellett hipometabolizmus alakul ki, ami hűvös környezetben hypothermiával járhat (a hatás azonban hőszabályozási szempontból nem koordinált, a hőleadás nem segíti a hipotermia kialakulását). Az NPY a hidegadaptáció és a hyperthyreosis késői fázisaiban is szerepet kaphat.

3) Homeosztatikus rendszerek kompetíciója/interakciója figyelhető meg egyes regulációs formákban. Éhezésben, hidegben, orexigen hatás szükséges és ez meg is valósul, azonban az anabolikus jellegű szabályozásban ezzel együttjáró hipometabolizmus és hipotermia nem kívánatos, a hőszabályozás mechanizmusai meg is akadályozzák a hipotermia kialakulását. A posztprandiális hipertermia csak termoneutrális, vagy melegebb környezetben figyelhető meg, hűvös környezetben az így felszabaduló energia beleolvad a hideg miatti extra hőtermelésbe. Hyperthyreosisban a magas anyagcsere és testhőmérséklet mindaddig effektíven akadályozzák a hiperfágia kialakulását, míg éhezési állapotnak megfelelő komoly testsúly-deficit ki nem alakul.

IRODALOMJEGYZÉK:

Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK,Flier JS: Distinct physiological and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. Endocrinology 140: 4923-4931 (1999)

Anonym: Heat stress and food intake by infants. Nutr Rev 10: 293-294 (1952)

Attele AS, Shi ZQ, Yuan CS: Leptin, gut, and food intake. Biochem. Pharmacol. 63: 1579-1583 (2002)

Badman MK, Flier JS: The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. Science 307: 1909-1914 (2005)

Baran K, Preston E, Wilks D, Cooney GJ, Kraegen EW, Sainsbury A: Chronic central melanocortin-4 receptor antagonism and central neuropeptide-Y infusion in rats produce increased adiposity by divergent pathways. Diabetes 51: 152-158 (2002)

Beck B, Stricker-Krongrad A, Nicolas JP, Burlet C: Chronic and continuous intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y in Long-Evans rats mimics the feeding behavior of obese Zucker rats. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 16: 295-302 (1992)

Bertile F, Oudart H, Criscuolo F, Le Maho Y, Raclot T: Hypothalamic gene expression in long-term fasted rats: relationship with body fat. Biochem Biophys Res Comm 303: 1106-1113 (2003)

Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS: Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. Am. J. Physiol. 260: R321-R327 (1991)

Bing C, Pickavance L, Wang Q, Frankish H, Trayhurn P, Williams G: Role of hypothalamic neuropeptide Y neurons in the defective thermogenic response to acute cold exposure in fatty Zucker rats. Neurosience 80: 277-284 (1997)

Blackshaw LA, Page AJ, Partosoedarso ER**:** Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents**.** Neuroscience 96(2):407-16 (2000)

Blatteis CM (Ed.): Physiology and pathophysiology of temperature regulation. World Scientific, Singapore, (1998)

Bligh J: Temperature regulation in mammals and other vertebrates. North Holland / American Elsevier, Amsterdam, (1973)

Bligh J: Mammalian homeothermy: an integrative thesis. J Therm Biol 23: 143-258 (1998)

Borisova EV, Kádár T, Telegdy G: Bimodal effect of neuropeptide Y on feeding, and its antagonism by receptor blocking agents in rats. Acta Physiol Hung 78: 301-308 (1991)

Bouali SM, Fournier A, St-Pierre S, Joliceur FB: Influence of ambient temperature on the effects of NPY on body temperature and food intake. Pharmacol Biochem Behav 50: 473-475 (1995a).

Bouali S.M., Fournier A., St-Pierre S., Jolicoeur F.B.: Effects of NPY and NPY_{2-36} on body temperature and food intake following administration into hypothalamic nuclei. Brain Res. Bull. 36: 131-135 (1995b)

Calzá L, Giardino L, Battistini N, Zanni M, Galetti S, Protopapa F, Velardo A: Increase of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the paraventricular nucleus of fasting rats. Neurosci Lett 104: 99-104 (1989)

Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP: Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. Endocrinology 115: 427-429 (1984)

Currie PJ, Coscina DV: Dissociated feeding and hypothermic effects of neuropeptide Y in the paraventricular and perifornical nucleus. Peptides 16: 599-604 (1995)

Di Bella L, Tarozzi G, Rossi MT, Scalera G: Behavioral patterns proceeding from liver thermoreceptors. Physiol Behav 26: 53-59 (1981)

Dube MG, Horvath TL, Kalra PS, Kalra SP: Evidence of NPY Y5 receptor involvement in food intake elicited by orexin A in sated rats. Peptides 21: 1557-1560 (2000)

Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA: Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. Am J Physiol 260: R328-R334 (1991)

Feng JD, Price M, Cohen J, Satinoff E: Prostaglandin fevers in rats: regulated change in body temperature or change in regulated body temperature? Am J Physiol 257: R695-R699 (1989)

Flier J.S., Maratos –Flier E.: Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. Cell, 92:437-440 (1998)

Gibbs J, Young RC, Smith GP: Cholecystokinin decreases food intake in rats. J. Comp. Physiol. Psychol.84: 488-495 (1973)

Grove KL, Chen P, Koegler FH, Schiffmaker A, Smith SM, Cameron JL: Fasting activates neuropeptide Y neurons in the arcuate and the paraventricular nucleus in the rhesus macaque. Mol Brain Res 113: 133-138 (2003)

Hagan MM, Rushing PA, Schwartz MW, Yagaloff KA, Burn P, Woods SC, Seeley RJ: Role of the CNS melanocortin system in the response to overfeeding. J Neurosci 19: 2362-2367 (1999)

Harikai N, Tomogane K, Miyamoto M, Shimada K, Onodera S, Tashiro S: Dynamic responses to acute heat stress between 34 °C and 38.5 °C, and characteristics of heat stress response in mice. Biol Pharm Bull 26: 701-708 (2003)

Haynes AC, Jackson B, Chapman H, Tadayyon M, Johns A, Porter RA: A selective orrexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. Regul Pept 96: 45-51 (2000)

Hillebrand JJG, de Wied D, Adan RAH: Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. Peptides 23: 2283-2306 (2002)

Himms-Hagen J: Role of brown adipose tissue thermogenesis in control of thermoregulatory feeding in rats: a new hypothesis that links thermostatic and glucostatic hypotheses for control of food intake. Proc Soc Biol Exp Med 208: 159-169 (1995)

Hummel Z, Szelényi Z, Székely M: Effects of cold and/or fasting on circadian body temperature rhythms in rats. Neurobiology 8: P339-340 (2000)

Hummel Z, Székely M, Szelényi Z: Fasting heterothermia in mice. Acta Physiol Hung 91: 308-309A (2004)

Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. Neuroendocrinology 78: 321-330 (2003)

IUPS Thermal Physiology Commission: Glossary of terms for thermal physiology. J Therm Biol 28: 75-106 (2003)

Jain MR, Horvath TL, Kalra PS, Kalra SP: Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. Regul Pept 87: 19-24 (2000)

Jászberényi M, Bujdosó E, Kiss E, Pataki I, Telegdy G: The role of NPY in the mediation of orexin-induced hypothermia. Regul Pept 104: 55-59 (2002)

Leibowitz SF, Wortley KE: Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. Peptides 25: 473-504 (2004)

Lubkin M, Stricker-Krongrad A: Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. Biochem Biophys Res Commun 253: 241-245 (1998)

McCarthy HD, Kilpatrick AP, Trayhurn P, Williams G: Widespread increases in regional hypothalamic neuropeptide Y levels in acute cold-exposed rats. Neuroscience 54: 127-132 (1993)

McMinn JE, Seeley RJ, Wilkinson SW, Havel PJ, Woods SC, Schwartz MW: NPY-induced overfeeding suppresses hypothalamic NPY mRNA expression: potential roles of plasma insulin and leptin. Regul Pept 75-76: 425-431 (1998)

Mercer JG, Moar KM, Rayner DV, Trayhurn P, Hoggard N: Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold-exposed lean mice. FEBS Lett. 402: 185-188 (1997)

Mount LE: Adaptation to thermal environment: Man and his productive animals. Edward Arnold Limited, London, p. 223 (1979)

Novin D, Sanderson J, Gonzalez M: Feeding after nutrient infusions: effects of hypothalamic lesions and vagotomy. Physiol Behav 22: 107-113 (1979)

Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutr Rev 60: S20-S29 (2002)

Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC: Neuropeptide Y, α-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. Nutrition 21: 269-279 (2005)

Raposinho PD, Pierroz DD, Broqua P, White RB, Pedrazzini T, Aubert ML: Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL6/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. Mol. Cell. Endocrinol. 185: 195-204 (2001)

Raybould HE, Taché Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. Am J Physiol 255:G242-G246 (1988).

Sahu A, Kalra PS, Kalra SP: Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in paraventricular nucleus. Peptides 9: 83-86 (1988)

Sakaguchi T, Yamazaki M: Hepatic portal injection of glükóz elevates efferent sympathetic discharge of interscapular brown adipose tissue. Exp Neurol 101: 464-469 (1988)

Sakurai T., Amemiya A., Ishii M, Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R.S., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett J.A., Elshourbaggy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M.: Orexin and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G-protein coupled receptors that regulate feeding behavior Cell, 20:573-585 (1998)

Sakurai T: Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. Regul Pept 85: 25-30 (1999)

Sakurai T: Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6: 353-360 (2003)

Schmitt M: Influences of hepatic portal receptors on hypothalamic feeding and satiety centers. Am J Physiol 225: 1089-1095 (1973)

Schwartz GJ, McHugh PR, Moran TH: Gastric loads and cholecystokinin synergistically stimulate rat gastric vagal afferents. Am J Physiol 265: R872-R876 (1993)

Schwartz GJ, Moran TH: Duodenal nutrient exposure elicits nutrient-specific gut motility and vagal afferent signals in rats. Am J Physiol 274: R1236-R1242 (1998a)

Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink A, Kahn SE, Baskin DG, Woods SC, Figlewicz DP, Porte D Jr: Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. Endocrinology 130: 3608-3616 (1992)

Schwartz M.W.: Orexins and appetite: The big picture of energy homeostasis gets a little bigger. Nature Med.4: 385-386 (1998b)

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. Nature 404: 661-671 (2000)

Shiraishi T: CCK as a central satiety factor: an electrophysiological evidence. Physiol. Behav. 48: 879-885 (1990)

Smith GP (ed): Satiation: from gut to brain. Oxford University Press, New York, 1998

South EH, Ritter RC: Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety. Peptides 9: 601-612 (1988)

Spector NH, Brobeck JR, Hamilton CL: Feeding and core temperature in albino rats: changes induced by preoptic heating and cooling. Science 161: 286-288 (1968)

Stanley BG, Leibowitz SF: Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. Life Sci. 35: 2635-2642 (1984)

Stanley BG, Kyrkouly SE, Lampert S, Leibowitz SF: Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. Peptides 7: 1189-1192 (1986)

Stitt JT: Fever versus hyperthermia. Fed Proc 38: 39-43 (1979)

Stitt JT: Neurophysiology of fever. Fed Proc 40: 2835-2842 (1981)

Sweet DJ, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM: Feeding response to central orexins. Brain Res 821: 535-538 (1999)

Szelényi Z, Barthó L, Székely M, Romanovsky AA: Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) injected into a cerebral ventricle induces a fever-like thermoregulatory response mediated by type B CCK-receptors in the rat. Brain Res 638: 69-77 (1994)

Szelényi Z: Cholecystokinin and thermoregulation – a minireview. Peptides 22: 1245-1250 (2001)

Szelényi Z, Hummel Z, Székely M, Pétervári E: CCK-8 and PGE_1: central effects on circadian body temperature and activity rhythms in rats. Physiol Behav 81: 615-621 (2004)

Székely M, Szolcsányi J: Endotoxin fever in capsaicin treated rats. Acta Physiol Hung 53: 469-477 (1979)

Székely M, Szelényi Z, Balaskó M: Cholecystokinin participates in the mediation of fever. Pflügers Arch 428: 671-673 (1994)

Székely M, Romanovsky AA: Thermoregulatory reactions of capsaicin pretreated rats. FASEB J 11: A528 (1997)

Székely M, Mercer JB: Thermosensitivity changes in cold-adapted rats. J Therm Biol 24: 369-371 (1999)

Székely M, Balaskó M, Kulchitsky VA, Simons CT, Ivanov AI, Romanovsky AA: Multiple neural mechanisms of fever. Auton Neurosci Basic Clin 85: 78-82 (2000)

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

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

Székely M, Szelényi Z: Regulation of energy balance by peptides: a review. Curr Protein Pept Sci 6: 327-353 (2005)

Szolcsányi J.: Capsaicin type pungent agents producing pyrexia. Handb Exp Pharmacol 60:437-478 (1982)

Xu B, Kalra PS, Moldawer LL, Kalra SP: Increased appetite augments hypothalamic NPY Y1 receptor gene expression: effects of anorexigenic ciliary neurotropic factor. Regul Pept 75-76: 391-395 (1998)

Yamada H, Okumura T, Motomura W, Kobayashi Y, Kohgo Y: Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. Biochem Biophys Res Commun 267:527-31 (2000)

Yamamoto Y, Ueta Y, Serino R, Nomura M, Shibuya I, Yamashita H: Effects of food restriction on the hypothalamic prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. Brain Res Bull 51: 515-521 (2000)

Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K: Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. Brain Res 849:249-252 (1999)

Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, Miwa Y, Goto K, Sakurai T: Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. Brain Res 859: 404-409 (2000)

Yoda T, Crawshaw LL, Yoshida K, Su L, Hosono T, Shido O, Sakurada S, Fukuda Y, Kanosue K: Effects of food deprovation on daily changes in body temperature and behavioral thermoregulation in rats. Am J Physiol 278: R134-R139 (2000)

Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH: The hypothalamus and the control of energy homeostasis. Different circuits, different purposes. Physiol Behav 74: 683-701 (2001)

Williams G, Harrold JA, Cutler DJ: The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. Proc. Nutr Soc 59: 385-96 (2000)

Zafra MA, Molina F, Puerto A: Effects of perivagal administration of capsaicin on post-surgical food intake. Auton Neurosci 107: 37-41 (2003)

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE
(impakt faktorokkal, független citációkkal)

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

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

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

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

Független hivatkozás:

Osaka T	*J. Physiol. London*	*540(2)*	*665*	*2002*

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

Független hivatkozás:

Novak CM	*Neurosci. Letters*	*383(1-2)*	*99*	*2005*
Yasuda T	*Endocrinology*	*146(6)*	*2744*	*2005*
Shousha S	*Gen. Comp. Endocrinol.*	*140 (3)*	*156*	*2005*
Williams G	*Physiol. Behav.*	*81(2)*	*211*	*2004*
Martins PJF	*Regul. Peptides*	*117*	*155*	*2004*
Selbach O	*Drug Nevs. Perspect.*	*16(10)*	*669*	*2003*
Thorpe AJ	*Am. J. Physiol. I*	*284*	*R1409*	*2003*
Wang J	*Brain Res.*	*971*	*128*	*2003*
Iqbal J	*Neuroscience*	*118*	*217*	*2003*
Hillebrand JJG	*Peptides*	*23*	*2283*	*2002*

Kukkonen JP	*Am. J. Physiol.-Cell PH*	*283*	*C1567*	*2002*
De Lecea L	*Neuropeptides*	*36*	*85*	*2002*

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

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

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

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

IX., Székely M., Pétervári E., Pákai E., Hummel Z., Szelényi Z.: Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats. Neuropeptides 39: 103-115 (2005) **IF: 2.494**

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

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

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

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

Idézhető előadáskivonatok:

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

II.A, Ember Á., Gőbel Gy., Pétervári E., Székely M.: Postalimentary hyperthermia in artificially fed rats. Neurobiology, 8 (3-4): 311-312 (2000)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Könyvfejezetek:

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

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

Egyéb publikációk

Referált folyóiratban megjelent közlemények:

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

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

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

Független hivatkozás:

Blatteis CM	*Prostaglandins Other Lipid Mediat.*	*76 (1-4)*	*1*	*2005*

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

Független hivatkozás:

Weiland TJ	*Physiol. Behav.*	*82(2-3)*	*471*	*2004*
Kozak W	*Front.in Biosci.*	*9*	*3339*	*2004*

Szelényi Z., Hummel Z., Székely M., Pétervári E.: CCK-8 and PGE_1: central effects on circadian body temperature and activity rhythms in rats. Physiol. Behav. 81:615-621 (2004) **IF: 2.044**

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

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

Idézhető előadáskivonatok:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK, POSZTEREK JEGYZÉKE:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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