

Glukóz-monitorozó neuronok a mediodorzális prefrontális kéregben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Nagy Bernadett

Témavezető:

Prof. Dr. Karádi Zoltán

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Lénárd László

Programvezető:

Prof. Dr. Lénárd László

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Élettani Intézet

Pécs, 2013.

I. Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Rövidítések	5
I. Előszó.....	7
II. Irodalmi háttér.....	8
2.1. A táplálékfelvétel szabályozása.....	8
2.1.1. Főbb szabályozó struktúrák	8
2.1.2. Főbb pályarendszerek.....	10
2.1.3. Íz-érzékelés.....	11
2.1.3.1. Az ízlelés szerepe a táplálékfelvételben	11
2.1.3.2. Az íz-információk feldolgozása.....	11
2.1.4. A glukóz-monitorozó neuronhálózat	12
2.1.4.1. Glukóz-monitorozó idegsejtek.....	12
2.1.4.2. Streptozotocin	14
2.2. A prefrontális kéreg anatómiai és funkcionális jellemzői	15
2.2.1. A prefrontális kéreg felépítése és anatómiai kapcsolatai.....	15
2.2.2. A prefrontális kéreg funkciói	17
2.2.2.1. Motivációs, tanulási, emlékezeti és autonóm működések.....	17
2.2.2.2. Táplálkozással összefüggő működések.....	18

III. Célkitűzések	20
IV. Kísérletek	22
4.1. Módszerek.....	22
4.1.1. Alanyok.....	22
4.1.2. Elektrofiziológiai vizsgálatok	22
4.1.2.1. Műtét.....	22
4.1.2.2. Mikroelektróda.....	23
4.1.2.3. Jelfeldolgozás.....	24
4.1.2.4. Mikroiontoforézis	24
4.1.2.5. Neurokémiai vizsgálatok.....	25
4.1.2.6. Intraorális íz-ingerlés	25
4.1.2.7. Intragasztrikus infúzió	26
4.1.3. Metabolikus és magatartási vizsgálatok	27
4.1.3.1. Műtét.....	27
4.1.3.2. Mikroinjekció.....	28
4.1.3.3. Metabolikus vizsgálatok	29
4.1.3.3.1. Glukóz tolerancia teszt, vércukorszint mérés	29
4.1.3.3.2. Metabolitok plazmaszintjének mérése.....	30
4.1.3.4. Magatartási vizsgálatok	30
4.1.3.4.1. Kondicionált íz-averzió vizsgálata.....	30
4.1.3.4.2. Íz-reaktivitás teszt.....	31
4.1.4. Szövettani vizsgálat	34

4.1.5. Az adatok statisztikai értékelése	35
4.2. Eredmények	35
4.2.1. Elektrofiziológiai eredmények.....	35
4.2.1.1. Neurokémiai vizsgálatok	35
4.2.1.2. Intraorális íz-ingerlés	42
4.2.1.3. Intragasztrikus ingerlés	43
4.2.2. Metabolikus változások	45
4.2.2.1. Vércukorszint változások.....	45
4.2.2.2. Szérum metabolit eltérések	46
4.2.3. Magatartási vizsgálatok.....	47
4.2.3.1. Kondicionált íz-averzió.....	47
4.2.3.2. Íz-reaktivitás deficit	48
4.2.4. Szövettani leletek	52
4.3. Megbeszélés.....	53
4.3.1. Endogén kémiai érzékenység	53
4.3.2. Exogén kémiai érzékenység.....	55
4.3.3. Kondicionált íz-averzió.....	57
4.3.4. Íz-reaktivitási zavarok.....	58
4.3.5. Metabolikus eltérések.....	59
V. Általános következtetések.....	62
VI. Vizsgálataink legfontosabb eredményeinek összefoglalása.....	63
Köszönetnyilvánítás	64

Irodalomjegyzék.....	65
Publikációs jegyzék.....	75

Rövidítések

AMY	amygdala magkomplexum
B	bregma
GIS	glukóz-inszenzitív neuron
GM	glukóz-monitorozó neuron
GP	globus pallidus
GR	glukóz-receptor neuron
GS	glukóz-szenzitív neuron
GLP-1	glucagon like peptide-1
HbA1c	hemoglobin A1c
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor -1
KÍA	kondicionált íz-averzió
LHA	laterális hipotalamusz area
mdPFC	mediodorzális prefrontális kéreg
MLDR	mezolimbikus dopaminergiás rendszer
MSG	monoszódium-glutamát (umami)
NAcc	nucleus accumbens
NSDR	nigrostriális dopaminergiás rendszer
NTS	nucleus tractus solitarii
OBF	orbitofrontális kéreg
PBN	nucleus parabrachialis
PFC	prefrontális kéreg
QHCl	kinin-hidroklorid

STZ	streptozotocin
ttg	testtömeg gramm
ttkg	testtömeg kilogramm
vIPFC	ventrolaterális prefrontális kéreg
VMH	ventromediális hipotalamusz mag
VNAR	ventrális noradrenergiás rendszer
VPM	ventroposzteromediális talamusz mag

I. Előszó

Napjainkban a táplálkozási és anyagcsere betegségek egyre növekvő incidenciájú népbetegségnek számítanak. Közülük is kiemelendő az elhízás, az anorexia, a metabolikus szindróma és a diabetes mellitus, melyek jelentősen növelik a népesség morbiditását és mortalitását. Ezen kimagasló népegészségügyi jelentőségű kórképek patofiziológiájáról még korántsem rendelkezünk megfelelő mélységű ismeretekkel, így terápiás lehetőségeink is korlátozottak. A táplálkozási és anyagcsere betegségekben a homeosztázis egyensúlyának megbomlása észlelhető. Az adaptív táplálkozási magatartás és anyagcsere kialakításában a külső környezeti ingerek feldolgozásán túl, a belső környezet homeosztázisát biztosító idegrendszeri, valamint humorális-metabolikus szabályozó folyamatok is alapvető jelentőségűek.

A háttérben álló szabályozó mechanizmusok felderítésére világszerte extenzív kutatás irányul. A homeosztázis központi idegrendszeri szabályozásában számos idegrendszeri struktúra részt vesz, így fontos előagyi területként a prefrontális kéreg is. Az itt elhelyezkedő neuronok glukóz érzékenységéről, egyéb neurokémiai jellemzőiről, illetve a táplálkozással összefüggő percepció és motivációs folyamatokban betöltött szerepéről még kevés ismerettel rendelkezünk. Kísérleteink célja ezért a mediodorzális prefrontális kéreg táplálkozási és anyagcsere folyamatokban betöltött funkciójának sokrétű, differenciált jellemzése volt, mely magába foglalta annak vizsgálatát is, hogy ezen kérgi terület idegsejteji részei-e a homeosztázis fenntartásában jelentős előagyi glukóz-monitorozó neuronhálózatnak.

II. Irodalmi háttér

Már a múlt század közepétől kezdődően szerettek volna a kutatók választ kapni arra a fontos kérdésre, hogy mi szabályozza az ember táplálkozási magatartását és anyagcseréjét. Először úgy gondolták, hogy bizonyos agyterületek felelősek az éhségért és a jóllakottságért (centrum teóriák). Később azonban egyre több struktúráról igazolódott, hogy szerepe van a táplálkozás szabályozásában és a centrum teóriákkal nem is magyarázható minden folyamat. Az ezt követő kutatások eredményeként újabb teóriák jelentek meg, mint például a pályateóriák, glukosztatikus, aminosztatikus és liposztatikus teóriák, melyek a szabályozási folyamatok újabb aspektusait tárták fel. A mai álláspontunk szerint ezek a regulációs mechanizmusok egymást kiegészítve és kölcsönösen együttműködve képesek befolyásolni a táplálkozási magatartást és az anyagcserét, elősegítve a homeosztázis fenntartását. Mindezen eredmények ellenére még számos kérdés maradt megválaszolatlan, így további vizsgálatok szükségesek ezen folyamatok fiziológiájának és patofiziológiájának minél teljesebb megismeréséhez.

2.1. A táplálékfelvétel szabályozása

2.1.1. Főbb szabályozó struktúrák

Az irodalomban elsőként a centrum teóriák jelentek meg, amelyek szerint a testtömeg fenntartásáért ellentétes szerepű agyi központok felelősek.

A laterális hipotalamusz area-t (LHA) tartották az „éhség központ”-nak, melynek lézióját követően afágiát és adipsziát figyeltek meg [1-3]. LHA szindrómának nevezték el a lézió következtében kialakuló tünetegyüttest, amely a táplálék- és folyadékfelvétel csökkenésén túl a testtömegvesztést, csökkent nyál- és gyomorsav elválasztást, csökkent íz-érzékenységet, percepció-motivációs, valamint humorális-metabolikus zavarokat is magában foglal [4]. Az éhség központi funkciót támasztották alá azok a megfigyelések, melyek szerint a LHA elektromos ingerlésével pedig még jóllakott állatokban is kiváltható a táplálékfelvétel [5, 6]. Természetes táplálkozási magatartás során a táplálék látványakor és evéskor a LHA neuronok aktivitásváltozást

mutatnak, de ez az evés előrehaladtával módosul, illetve megszűnik a szatiáció során [7-9].

A ventromediális hypothalamusz mag (VMH) pedig a „jóllakottság központ” elnevezést kapta, melynek bilaterális elektrolitikus léziója hyperfágiát, obezitást és anyagcserezavarokat okoz, míg ezen terület ingerlése leállítja a táplálékfelvételt még éhes állatokban is [10-14]. A centrum elmélet alapján a LHA endogén és exogén ingerekre történő stimulációja váltja ki a táplálékfelvételt, majd az evés és ivás során a VMH aktiválódik, mely gátló hatást fejt ki a LHA-ra felfüggesztve a táplálkozást.

Később azonban nyilvánvalóvá vált, hogy más, extrahypothalamikus agyi struktúrák is részt vesznek a táplálkozás központi szabályozásában. Az amygdalának (AMY) kettős szabályozó szerepe igazolódott. Macskák bazolaterális AMY eltávolítása hiperfágiát idéz elő [15], míg a dorzomediális régió sértése afágiához és az instrumentális táplálkozási reakciók megszűnéséhez vezet, s ezen amygdala területek krónikus elektródával történő ingerlésekor éppen ellenkező hatás észlelhető [16, 17].

A globus pallidus (GP) extrapiramidális motoros rendszerben betöltött szerepe széles körben ismert. Ma már azt is tudjuk, hogy a limbikus rendszer részeként a táplálkozás szabályozásában is szerepet játszik. A GP léziója a LHA-szindrómában észleltekhöz hasonló, hímekben a nőstényekénél súlyosabb [18, 19] tünetegyüttest okoz: afágiát, adipsziát, szenzoros-motoros integrációs zavart, humorális és metabolikus deficitet, ami a kísérleti állat pusztulásához is vezethet [20, 21]. A GP elektromos ingerlésével pedig éhségmotivációtól függő érzékenységi küszöbváltozással kiválthatók a táplálkozási magatartás sajátos mozgásmintázatai [22].

Az agytörzsi magok közül a nucleus tractus solitarii (NTS) és a nucleus parabrachialis (PBN) azon túl, hogy az íz-információ feldolgozásban részt vesznek, a táplálkozás központi szabályozásában is szerepet játszanak. Ezen területek roncsolása elhízáshoz vezet, mivel az itt található, VMH-ba projíciáló kolecisztoxinintartalmú idegsejtek a táplálékfelvétel befejezéséért felelősek [23, 24].

A bazális előagyban elhelyezkedő nucleus accumbens (NAcc) két szubdivíziója eltérő szerepet tölt be a táplálékfelvétel szabályozásában. Az ún. „shell” régió

roncsolása hiperfágiát okoz, míg az ún. „core” régió sértése csökkenti a táplálékfelvételi motivációt [25].

Kérgi struktúrák szintén jelentős szerepet játszanak a táplálék- és folyadékfelvétel központi idegrendszeri szabályozásában. Ezek közül *a prefrontális kéreggel kapcsolatos ismeretekkel „A prefrontális kéreg funkciója” című fejezet foglalkozik.* Dekortikált állatok képtelenek önálló táplálkozásra, de a szájüregükbe helyezett táplálék hatására motoros válaszokat (rágás, nyelés) mutatnak [26].

A kezdetben kialakult kép - mely csupán egy éhség-központot és egy jóllakottság-központot feltételezett – idővel egyre differenciáltabbá vált. Egyrészt azért, mert újabb és újabb agyterületek szerepe igazolódott a táplálkozás szabályozásában, másrészt mert az 1950-es, 1960-as évek neurokémiai kutatásai kiemelkedően fontos pályarendszerek megismeréséhez vezettek.

2.1.2. Főbb pályarendszerek

Az előagyi hosszú, felszálló, katekolaminergiás pályarendszerek léziós vizsgálatai elvezettek ezen pályarendszerek kettős szabályozó szerepének felismeréséhez.

A „jóllakottság-pálya” elnevezést kapta a locus coeruleus-ból kiinduló ventrális noradrenergiás rendszer (VNAR), mivel léziója a kísérleti állatok hiperfágiáját és elhízását okozta [27].

„Éhség-pálya”-ként először a substantia nigra-ból kiinduló nigrostriális dopaminergiás rendszert (NSDR) [28] azonosították, melynek roncsolása adipsziát és afágiát okozott patkányokban és más fajokban is. A LHA szindrómához hasonló tünetegyüttesért azonban a NSDR közelében haladó mezolimbikus dopaminergiás rendszer (MLDR) rostjainak léziója ugyancsak felelős, így ez a pályarendszer is az éhség-pálya részének tekinthető [29].

2.1.3. Az íz-érzékelés

2.1.3.1. Az ízlelés szerepe a táplálékfelvételben

A táplálkozási magatartás folyamatában specifikus motivációs „drive” állapotként az éhségérzet jelenik meg először, ami táplálék megszerzésére sarkallja az élőlényeket. Az iniciatív szakaszban jelentősége van a táplálék látványának, illatának, melyek élettani adaptációs folyamatokhoz vezetnek (gyomornedv elválasztás vagy éppen hányinger, stb.). Ezután a konzumatív szakaszban történhet a táplálék elfogyasztása.

Az ízlelés fontos szerepet játszik abban, hogy eldöntsük, a táplálék potenciálisan hasznos vagy veszélyes-e. Az ehető és a mérgező anyagok elkülönítése létfontosságú szervezetünk számára. A helyes íz-információ feldolgozáshoz fel kell használnunk az egyes íz-komponensekről elraktározott emlékeinket, valamint a külső és belső környezetünkben jövő információkat is. Az íz-információ feldolgozás három szinten valósul meg. Az első szakasz tehát a stimulus detekció, mely során eldöntjük, hogy fogyasztható táplálékról vagy mérgező anyagról van szó. Ezt követi a második szint, amikor az adott táplálékot ténylegesen elfogyasztjuk vagy visszautasítjuk (magatartási szint). Végül a harmadik, hedonikus fázisban értékeljük, hogy a táplálék kellemes vagy kellemetlen-e számunkra (hedonikus fázis) [30].

2.1.3.2. Íz-információk feldolgozása

Az íz-érző receptorok képesek érzékelni az oldott állapotban lévő különféle kémiai anyagokat, melyek a táplálék ízéért felelősek. Ha a receptor potenciál meghaladja a küszöbértéket, az afferens idegek közvetítésével az ingerület eljut a központi idegrendszerbe. Az íz-érző receptorokat az íz-érző szenzoros sejtek apikális membránja tartalmazza, e receptorok a nyelven, a szájpadon, a garatban, az epiglottis környékén a gégeben, és a nyelőcső kezdeti szakaszán helyezkednek el. Ezek a receptormolekulák specifikusan ismerik fel az öt alapízt (édes, sós, savanyú, keserű és umami) keltő kémiai anyagokat [31, 32].

Újabb kutatások kimutatták, hogy a tápcsatorna alsóbb szakaszain (gyomor, vékonybél, vastagbél) is található olyan kemoreceptorok, melyek az umami ízt reprezentáló monoszódium-glutamát (MSG) [33] vagy édes íz hatására ingerületbe jönnek [34].

A receptoroktól az információ a VII., a IX. és a X. agyidegen keresztül jut el a központi idegrendszerbe, ahol az íz-információk központi feldolgozásának első állomása és átkapcsolódási pontja a NTS elülső része [35, 36]. Ezt követően főemlősökben az íz-afferensek fő átkapcsolódási pontjai: ventropozscteromediális talamusz mag (VPM), majd az elsődleges íz-kéreg (frontális operculum, elülső insula) és a másodlagos íz-kéregként definiált kaudolaterális orbitofrontális kéreg (OBF) [36-38]. Az íz-információk feldolgozása azonban ezzel még nem ér véget, további kitüntetett területek az AMY, LHA és GP, melyek reciprok összeköttetésekkel kapcsolódnak az insuláris-orbitofrontális területekhez [39-42]. Rágcsálókban a NTS-től az íz-információk a nucleus parabrachialis (PBN) ún. pontin íz-érző területén, majd a VPM-on keresztül érik el az agranuláris és diszgranuláris insulában elhelyezkedő elsődleges és másodlagos ízkerget [43, 44]. Ventrális íz-projekciónak nevezik rágcsálóknál a hátsó agytörzset az előagy AMY, LHA, GP és stria terminalis területeivel összekapcsoló rostokat [45, 46].

A mediodorzális prefrontális kéreg (mdPFC) neuronok íz-információk központi feldolgozásában játszott szerepéről még nem áll rendelkezésre megfelelő mélységű ismeretanyag, így kutatásaink részben ezt a hiányt szándékoztak pótolni.

2.1.4. A glukóz-monitorozó neuronhálózat

2.1.4.1. A glukóz-monitorozó idegsejtek

Szervezetünk D-glukóz molekulái nemcsak az energiaforgalomban és a szénhidrát-anyagcserében kulcsfontosságúak, hanem a táplálékfelvétel regulációjában is kiemelkedő szerepük van. Mayer nevéhez fűződik a glukosztatikus teória leírása, valamint a hipotalamusz glukóz érzékeny receptorainak posztulálása [47, 48]. Ezen glukosztatikus elmélet ugyan a vér glukóz koncentrációja alapján egyszerű negatív feed-back mechanizmusnak képzelte el a táplálkozási magatartás szabályozását -

figyelmen kívül hagyva más tényezőket (pl. a táplálék íze, illata, látványa) - , viszont kétségtelenül óriási szerepe volt abban, hogy ráirányította a figyelmet a glukóz koncentráció jelentőségére a táplálékfelvétel regulációjában.

A glukóz-érzékelés nemcsak a viscerák egy részében, hanem a perifériás és a központi idegrendszerben is megvalósul. A perifériás idegrendszert vizsgálva Nijjima megfigyelte, hogy tengerimalac portális érrendszerébe injektált glukóz csökkentette a hepaticus vagus rostok kisülési frekvenciáját [49]. A központi idegrendszerben elsőként Oomura mutatta ki az ún. glukóz-monitorozó (GM) neuronok jelenlétét [50]. Ezen idegsejtek képesek érzékelni az extracelluláris tér glukóz koncentrációjának változását. Funkcionális szempontból két típusuk különíthető el: a glukóz hatására serkentődő, azaz tüzelési frekvenciájukat növelő idegsejtek az ún. glukóz-receptor (GR) neuronok, a glukóz hatására gátlódó sejtek az ún. glukóz-szenzitív (GS) neuronok. Végül megkülönböztetjük a glukóz-inszenzitív (GIS) neuronokat, melyek a glukózt csak metabolizmusuk során használják fel, aktivitásváltozást, válaszkészséget arra nem mutatnak [51].

A GR sejtekben a glukokináz enzim hatására glukózból ATP képződik, mely zárja az ATP szenzitív kálium csatornákat, mely a neuron depolarizációjához vezet [52-55]. A glukóz-szenzitív sejtek glukóz hatására mutatott frekvencia csökkenéséért – ma még ismeretlen mechanizmussal - valószínűleg szintén felelős lehet a glukokináz, mivel ezen enzim gátlása növelte a GS neuronok aktivitását [56]. A glukóz-monitorozó sejtek több, mint 30 %-a azonban nem ezen az úton változtatja meg az aktivitását glukóz hatására, mivel nem expresszálják sem a glukokinázt, sem az ATP szenzitív kálium csatornát [57]. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy ATP szenzitív kálium csatorna knockout egerekben is kimutattak GR sejteket [58]. A GS sejtek glukóz hatására történő gátlódásának mechanizmusa még nem teljesen ismert, jelenleg voltage-clamp vizsgálatok alapján a glukóz hatására aktiválódó, lassan eresztő K^+ csatornákat teszik felelőssé a tüzelési frekvencia csökkenéséért [59, 60]. A fentiekén kívül a hipotalamusz GM sejtjeinek glukóz-érzékelésében G-protein kapcsolt édes íz-érzékeny T1R2/T1R3 receptorok is szerepét is felvetették genetikai vizsgálatok alapján [61].

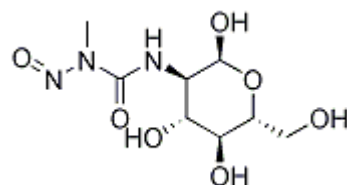
A GM sejtálózat részét képező neuronok jelenléte bizonyított a következő agyterületeken: LHA, VMH, AMY, GP, NAcc, OBF, NTS, area postrema (AP) [62-67]. Ezen glukóz-érzékeny neuronok nagy arányban válaszreakciót mutatnak mind a külső

(pl. íz, szag, vizuális ingerek), mind a belső környezetből jövő szignálokra (pl. neurotranszmitterek, egyéb neuromodulátorok) [68-71], így lehetőségük van az endogén és exogén információk integratív feldolgozására.

Minthogy erre vonatkozó információk eddig nem álltak rendelkezésre, dolgozatom fő témája a mediodorzális prefrontális kéreg (mdPFC) esetleges részvételének vizsgálata az előagyi glukóz-monitorozó rendszerben.

2.1.4.2. Streptozotocin

A streptozotocin (STZ) a természetben is előforduló, a D-glukózhoz igen hasonló szerkezetű (1. ábra) molekula (a *Streptomyces achromogenes* gombafaj termeli), mely szelektíven képes elpusztítani a pancreas β sejtjeit, így széles körben használják az 1-es típusú diabetes mellitus állatkísérletes modelljeként [72, 73]. Terápiás alkalmazására súlyos mellékhatásai miatt csak szűk körben van lehetőség, ún. primér inzulinómák esetén. A STZ a sejtekbe a kettes típusú glukóz-transzporterem (GLUT2) keresztül lép be és DNS alkilációt okoz. Citotoxikus hatását reaktív oxigén gyökökön keresztül fejt ki [73]. A STZ azonban nemcsak a pancreas β -sejtjein képes toxikus hatást kifejteni. Intracerebroventrikuláris alkalmazásakor megfigyelték, hogy egyes agyterületek glukóz felhasználása és glikolitikus folyamatai csökkennek [74, 75]. Munkacsoportunk korábbi eredményei azt mutatják, hogy a STZ intracerebrális mikroinjekciója specifikusan károsítja a glukóz-monitorozó neuronokat (pl. a VMH-ban, az OBF-ben és a GP-ban), s ez a GM idegsejtek aktivitásának végleges megszűnésén túl súlyos táplálkozási és anyagcsere zavarok kialakulásához is vezet [62, 76-79].

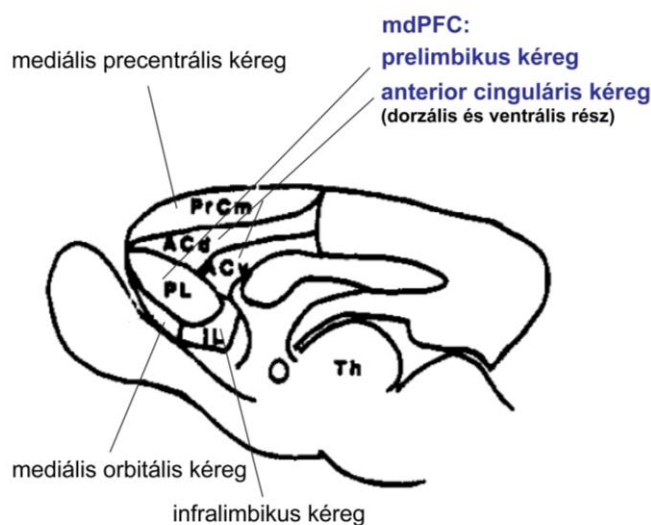


1. ábra A streptozotocin kémiai szerkezete.

2.2. A prefrontális kéreg anatómiai és funkcionális jellemzői

2.2.1. A prefrontális kéreg felépítése és anatómiai kapcsolatai

Az emlősök frontális lebenye a primer motoros kéregből, és az előtte elhelyezkedő prefrontális kéregből (PFC) áll. A PFC definíció szerint elsősorban a mediodorzális talamusz magból kap afferentációt [80-82]. Főemlősökben és rágcsálókban is érdemes megkülönböztetni az eltérő funkcionális jelentőségű ventrális és dorzális területeket a PFC-n belül. Főemlősökben a ventrális terület tovább osztható ventromediális és ventrolaterális - vagy más néven orbitofrontális kéregre (OBF) [83, 84]. A dorzális részen belül az eltérő funkcionális jelentőségű dorzomediális, dorzális anterolaterális, valamint a dorzolaterális prefrontális kortex különíthető el [85-88]. Krettek és Price a patkányok prefrontális kortexét 4 fő részre osztotta: precentrális, prelimbikus rostrális, orbitális és agranuláris insuláris areára. Ezek közül a prelimbikus rostrális area tovább osztható infralimbikus, prelimbikus és cinguláris részre [89]. Kísérleteinkben a patkány mediodorzális prefrontális kérgen ezen felosztás szerint elsősorban a prelimbikus területet, valamint a cinguláris kortextet értjük (2. ábra). Bár a főemlősök és a rágcsálók prefrontális kortexe eltérő felépítésű, mégis funkcionális homológiát mutattak ki a patkány mediális PFC és a főemlős dorzolaterális PFC között [90, 91].



2. ábra A frontális kéreg részei patkányban (B. Kolb nyomán [82]).

A PFC biológiailag fontos szerepét többszörös előagyi és agytörzsi kölcsönkapcsolatai révén fejt ki [82]. Anatómiai tanulmányok kimutatták, hogy a mdPFC direkt kapcsolatban áll számos limbikus rendszerhez tartozó vagy azzal szoros összeköttetésben álló struktúrával, így a SN-val, VTA-val, AMY-val, LHA-val és a NAcc-szel is [92-98]. A NTS is kiemelendő a mdPFC projekcióinak célterületei közül, hiszen számos autonóm reflex integrációja mellett az íz-információk feldolgozásában is szerepet játszik [35, 39]. A 3. ábra szemlélteti a mdPFC legfontosabb afferens és efferens kapcsolatait.

Afferensek	Efferensek
periaqueduktális szürkeállomány	posterior cingulum
thalamus	retrosplenialis kéreg
amygdala	entorhinális kéreg
bazális előagy (acetilkolin)	presubicularis kéreg
LHA	thalamus
claustrum	amygdala
zona incerta	LHA
striatum	striatum
VTA (dopamin)	NAcc
SN (dopamin)	VTA
dorzális és centrális raphe (szerotonin)	SN
locus coeruleus (noradrenalin)	dorzális raphe
	colliculus superior
	NTS
	thorakális intermediolaterális sejtoszlop

3. ábra A mdPFC legfontosabb anatómiai kapcsolatai.

2.2.2. A prefrontális kéreg funkciói

2.2.2.1. Motivációs, tanulási, emlékezeti és autonóm működések

A prefrontális kéreg károsodása komoly funkciókiesésekhez vezet emberben és állatokban egyaránt. Már 1848-ban leírták Phineas Gage esetét, akinek bal frontális lebenyén vasrúd fúródott keresztül. A baleset után személyisége megváltozott, gyerekesé, sőt antiszociálissá vált. Képtelen volt cselekedeteit előre megtervezni, végrehajtani és annak következményeit felmérni. Viselkedését hirtelen hangulati, motivációs ingadozások jellemezték.

Később PFC léziós állatkísérletek bizonyították - illetve prefrontális kortex sérült betegeknél megfigyelték -, hogy új dolgok megtanulására, változó feladatokhoz való alkalmazkodásra, divergens gondolkodásra, asszociáció segítségével megvalósuló probléma megoldásra, döntéshozatalra és szociális beilleszkedésre a PFC károsodásban szenvedők kevésbé képesek [90, 99-101]. A prefrontális kéreg jelentős szerepet játszik az exekutív és kognitív funkciókban, a figyelem folyamatos fenntartásában, valamint a flexibilis magatartás kialakításában [102, 103]. A PFC sérült betegek a Wisconsin kártyarendezési tesztben rosszul teljesítenek [104]. Ez azzal magyarázható, hogy a feladat megoldásához szükséges a releváns információk figyelembevétele és az irreleváns adatok kiszűrése, a rugalmas stratégiaváltás képessége, mely funkciók PFC sérülés esetén zavart szenvednek [105]. A dorzolaterális PFC érmalformáció okozta szelektív károsodása figyelem összpontosítási problémákat és viselkedési-érzelmi zavarokat okozott kisgyermekekben [106]. A mPFC léziója patkányoknál szorongáscsökkentő hatásúnak bizonyult [80]. Irodalmi adatok alapján a ventromediális PFC fokális károsodása a beteg kockázatbecslési képességének csökkenéséhez vezet [107].

A PFC szerepet játszik a rövidtávú vagy munkamemória optimális működésében is [108]. A szenzoros információk időleges tárolásához és a kulcsingerekre adott megfelelő válaszminták összekapcsolásához egyaránt szükséges a PFC sértetlensége [109]. Majmokban megfigyelték az új ingerekre mutatott habituáció zavarát az OBF léziójakor [110].

A PFC sérülésekor a motoros funkciók is zavart szenvednek, különösen a komplex mozgásmintázatok, összerendezett mozgássorok tervezése és végrehajtása károsodik [111, 112]. Klinikai esettanulmányt találhatunk arról is az irodalomban, hogy a jobb oldali OBF tumoros érintettsége apraxia és agraphia mellett impulzív szexuális magatartás (pedofília) kialakulásához vezetett [113].

A vegetatív idegrendszer működését is befolyásolja a PFC. Ebben nyilvánvalóan nagy szerepet játszik a NTS-val és a nyúltvelő alsóbb szakaszaival fennálló kiterjedt és jórészt reciprok kapcsolatrendszer [98] mellett a mPFC direkt projekciója a torakális intermediolaterális sejtoszlophoz, amely a preganglionáris szimpatikus neuronok kiindulópontja [114, 115]. A PFC hatása kimutatható a kardiovaszkuláris, gasztrointesztinális, urogenitális, pulmonális és immunrendszer működésében [116]. A prefrontális kortex elektromos ingerlésének hatására állatkísérletek során szívfrekvencia és vérnyomásváltozást, méhkontrakciót, fokozódó oxitocinválasztást tapasztaltak [98]. Az OBF elektromos ingerlése a vér adrenalinszintjének, a vese vérátáramlásának és ennek következtében a vizeletkiválasztás mértékének jelentős csökkenését okozta [117].

Fryszak és Naefsy kimutatták, hogy a cinguláris és prelimbikus terület léziója patkányokban emeli a szívfrekvenciát stresszhelyzetben, amelyből arra következtettek, hogy intakt állapotban ezek az agyterületek csökkentik a stressz okozta szimpatikus aktivációt, illetve a félelem és agresszió okozta kardiovaszkuláris és viselkedési válaszokat [118]. Ezen eredmények összhangban vannak Maskati és Zbrozyna kutatásaival, akik a cinguláris kortextet a hypothalamus elülső részével együtt „szimpatoinhibitoros” területként definiálták [119]. Az infralimbikus rész viszont stresszhelyzetben valószínűleg a szimpatikus idegrendszer aktivációját okozza [118].

2.2.2.2. Táplálkozással összefüggő működések

A PFC-ben az íz-érző, valamint a szaglórendszer felől érkező információk konvergenciája jön létre. Kutatások igazolták, hogy az OBF roncsolása a szagdiszkrimináció zavarához vezet főemlősökben és rágcsálókban egyaránt [120, 121]. Később frontális lobektómias betegeknél is megfigyeltek hasonló szaglás deficitet [122]. A másodlagos íz-kéregként definiált kaudolaterális OBF az íz-információ

feldolgozásban alapvető jelentőségű, míg a *mdPFC* ezen folyamatokban betöltött szerepéről egyelőre csak keveset tudunk [76, 123].

Az infralimbikus és prelimbikus terület mikrostimulációja csökkenti a gyomormotilitást (a gyomor tónust és a kontrakciók amplitúdóját) altatott patkányokban. Ez a hatás kétoldali vágusátmetszéssel kivédhető volt, így azt is sikerült bizonyítani, hogy melyik ideg közvetítette a hatást [124]. A stimuláció légzésszám és pulzusszám csökkenést és következményes vérnyomáscsökkenést is okozott.

Az OBF roncsolása a kísérleti állatok folyadék- és táplálékfelvételének csökkenéséhez, valamint következményes testsúlycsökkenéshez vezetett. Megfigyelték továbbá, hogy ezen állatok bizonyos táplálkozással összefüggő motoros tevékenységei (nyelvkiöltés, az első mancsokkal a táplálék megfogása) is zavart szenvedtek [125]. A *mdPFC* léziója patkányokban ezzel szemben csak megváltozott táplálék preferenciát (finnyásságot) okozott kinivel kezelt táplálék fogyasztásakor [126].

Mindezek alapján indokolt, hogy a mdPFC exogén kémiai információ feldolgozásban játszott szerepét intraorális és intragasztrikus ingerléses kísérletekkel is tisztázzuk.

III. Célkitűzések

Az előző fejezet ismertette a táplálkozás szabályozásának alapvető mechanizmusait, a PFC differenciált felépítését, szerteágazó anatómiai kapcsolatait és sokrétű funkcionális jelentőségét. Bár az elérhető tudásanyag széleskörű, mégis számos ponton hiányosak a belső környezet homeosztázisát biztosító táplálkozási magatartás idegrendszeri, valamint humorális-metabolikus szabályozásával kapcsolatos ismereteink. A PFC táplálkozási és íz-információ feldolgozási folyamatokban betöltött szerepével foglalkozó kutatások szinte kizárólag az OBF jelentőségét tárgyalják, a mediodorzális régió ezirányú részletes vizsgálata ugyanakkor még nem történt meg.

Kutatásaink célja a mediodorzális prefrontális kéreg neuronjainak vizsgálata, különösen a glukóz-monitorozó idegsejtek felkutatása és funkcionális jellemzése volt. Ezen idegsejtek endogén és exogén kémiai érzékenységének meghatározásához wolframszálas multibarrel mikroelektrodával extracelluláris egysejttevékenységet vezettünk el mikroelektroforetikus anyagbeadások, intraorális íz-ingerlések, valamint intragasztrikus infúziók során.

A mdPFC-ben elhelyezkedő glukóz-monitorozó idegsejtek magatartási és metabolikus folyamatokra gyakorolt hatásának vizsgálatát is célul tűztük ki, ezeket a GM neuronokat szelektíven elpusztító lokális agyi STZ mikroinjekció segítségével tanulmányoztuk.

Jelen kutatásaink az alábbi kérdésekre kerestek választ:

I. Mikroelektrofiziológiai módszerrel megvizsgált kérdések

1. Jelen vannak-e glukóz-monitorozó, azaz tüzelési frekvenciájukat D-glukóz mikroelektroforetikus adására megváltoztató neuronok a mdPFC-ben?

2. Hogy befolyásolja a glukózza válaszkésztséget mutató és a glukóz-inszenzítív neuronok működését a dopamin (DA), a mdPFC-ben természetes körülmények között is jelen lévő neurotranszmitter?
3. Vannak-e íz-ingerlésre válaszó idegsejtek a mdPFC-ben? A glukóz-monitorozó unitok íz-érzékenysége különbözik-e a glukóz-inszenzítív neuronokétól?
4. Miként válaszólnak a mdPFC neuronjai intragasztrikus kémiai ingerlésre?

II. Lokális intracerebrális STZ mikroinjekció metabolikus hatásainak elemzése

1. A GM sejtek szelektív elpusztítása okoz-e glukóz intoleranciát?
2. A GM neuronok specifikus léziója megváltoztatja-e a plazma metabolitok (össz-koleszterin, HDL, LDH, triglicerid, hűgysav) koncentrációját?

III. Lokális intracerebrális STZ mikroinjekció íz-információ feldolgozásra kifejtett hatásának vizsgálata magatartási tesztekkel

3. A GM sejtek szelektív elpusztítása okoz-e zavart a kondicionált íz-averzió kialakulásában?
4. A GM neuronok specifikus léziója előidéz-e íz-reaktivitási deficitet?

IV. Kísérletek

4.1. Módszerek

4.1.1. Alanyok

Kísérleteink során összesen 168 hím Wistar és 23 Sprague-Dawley patkányt használtunk. A kísérleti állatok testtömege 265 - 380 g volt. A patkányszobában állandó hőmérsékletet (21 ± 2 °C) és páratartalmat (55 - 60%), valamint 12 - 12 órás sötét-világos periódusú megvilágítást biztosítottunk. Minden állatot külön ketrecben tartottunk és naponta „handling”-eltünk, hogy hozzászokjanak az emberi jelenléthez és érintéshez. Standard laboratóriumi táplálékot és csapvizet ad libitum tettünk elérhetővé számukra, kivéve, amikor ezt a kísérlet leírása másként jelzi.

A kísérleti állatok tartása és a velük való foglalkozás során betartottuk a hazai (1998. évi XXVIII. tv. az állatok védelméről és kíméletéről), és nemzetközi előírásokat, európai úniós irányelveket (NIH Guidelines, European Community Council Directive 86/609/EEC 1986, 2006; European Directive 2010/63/EU of the European Parliament).

4.1.2. Elektrofiziológiai vizsgálatok

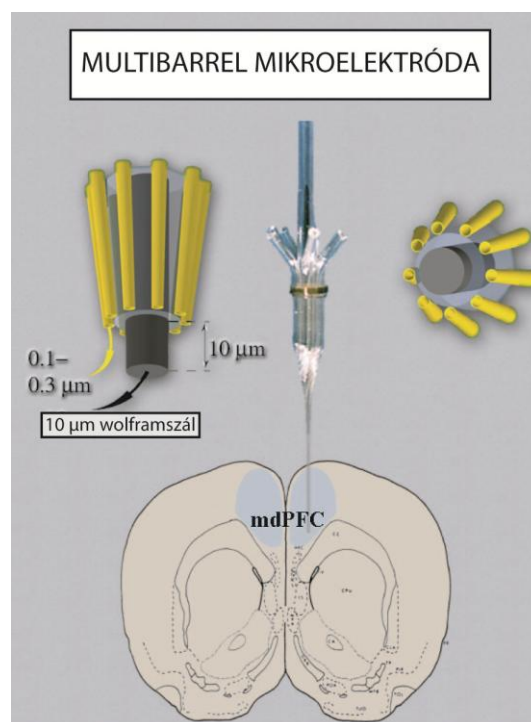
4.1.2.1. Műtét

A kísérleti patkányok altatásához intraperitoneálisan uretánt (0,6 ml/100 ttg, 25% friss oldat, Sigma) alkalmaztunk. Az állatok fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, majd a fejtetőn bőrmetszést ejtettünk és a koponyafelszínről a műtési területen eltávolítottuk a kötőszövetet. Lokálisan hidrogén-peroxidot alkalmaztunk vérzéscsillapításra és fertőtlenítésre. A koponyacsonton a Bregma (B) előtti területen 6-8 mm átmérőjű lyukat fúrtunk fogászati fúró segítségével. A dura bemetszése után hidraulikus mikrotovábbító rendszer (Narishige MO - 10, Japán) segítségével vezettük le a mikroelektrodát. A mdPFC-ben az elektrodahegy pozíciójának koordinátái

Pellegrino agyatlása [127] alapján a következők voltak: anteroposzterior (AP): B + 3,2-4,0 mm; mediolaterális (ML): B + 0,7-1,6 mm; ventrális (V): 0,6 - 2,8 mm.

4.1.2.2. Mikroelektróda

Az extracelluláris egysejttevékenység elvezetéséhez és a neurokémiai anyagok mikroelektroforetikus beadásához munkacsoportunk által készített wolfram szál, üveg multibarrel mikroelektródát használtunk. Az elektróda egy központi csőből és az azt körülvevő 9 db., úgynevezett környéki csőből áll. Az egysejttevékenységet a wolfram szálat tartalmazó központi cső segítségével tudtuk elvezetni, míg a környéki csövekbe töltöttük a mikrintoforézishez használt oldatokat. A környéki csövek belső felszínén elhelyezkedő béléscső segíti az elektroforetizálandó oldattal való komplett feltöltést. Az egyik környéki cső mindig ún. balansz csatornaként funkcionált. A wolfram szál mindössze 10 μm átmérőjű és mintegy 10 μm hosszán nyúlik ki az üvegelektróda hegyéből. A mikroelektróda impedanciája 1,5 - 8 $\text{M}\Omega$ között volt 50 Hz-en mérve. A 4. ábra szemlélteti a mikroelektródát, az elektródahegy felépítését, valamint a célterületet a mdPFC-ben.



4. ábra A mikroelektróda felépítése és pozícionálása.

4.1.2.3. Jelfeldolgozás

Az elektróda központi csövében lévő wolfram szálon keresztül az extracellulárisan felvett akciós potenciálok egy előerősítőn át a főerősítőbe (Supertech Kft., Magyarország) jutnak, majd szűrést követően az A/D konverterbe (CED1401+, Cambridge Electronic Design Ltd., Anglia) kerülnek, így a jelek a számítógép számára is értelmezhetővé válnak. A Spike 2 software csomag (Cambridge Electronic Design Ltd., Anglia) segítségével minden egyes idegsejt aktivitásából frekvencia hisztogram készült, on-line és off-line analízis történt. Az akciós potenciálokat folyamatosan követtük oszcilloszkópon is (HAMEG HM-2037, Németország).

Csak a folyamatos aktivitást mutató és megfelelően izolált sejtekről készítettünk elvezetést. Azokat a neuronokat, melyek nem specifikus áramhatásra (Na^+ vagy Cl^- mikroiontoforézis) is megváltoztatták a tüzelési frekvenciájukat, kizártuk a kísérleti adatok értékeléséből.

4.1.2.4. Mikroiontoforézis

A mikroiontoforézis technika alapja, hogy az ionok elektromos potenciál grádiens hatására töltésüknek megfelelően vándorlásnak indulnak. Kísérleteink során a potenciál grádiens az agyi extracelluláris tér és a multibarrel mikroelektróda környéki csöveiben lévő ionos oldatok között a mikroiontoforézis készülék (NeuroPhore BH-2 System, USA) hozta létre. A többcsatornás mikroiontoforézis készüléken kiválasztható, hogy melyik környéki csőben lévő oldatot szeretnénk alkalmazni, illetve állítható az ejsziós áram nagysága és iránya is. Pozitív töltésű oldat esetén pozitív, negatív töltésű anyag esetén negatív áramot kell alkalmazni ahhoz, hogy az oldat a célterület idegsejtjeihez áramoljon. A mikroelektródából történő anyagkiáramlást meghatározó legfontosabb tényezők az ejsziós áram nagysága, a diffúzió mértéke, a hidrosztatikus nyomásgrádiens és az elektrooszmózis [128-131]. A NaCl-al feltöltött balansz csatorna használata akadályozta meg az esetleges spontán anyagszivárgást.

4.1.2.5. Neurokémiai vizsgálatok

Elvezetéseink során a mikroelektroda környéki csöveit különböző neurotranszmitterekkel és neuromodulátorokkal töltöttük fel. A környéki csövekbe az alábbi oldatok valamelyikét fecskendeztük: a neuronok glukóz érzékenységének meghatározásához D-glukóz oldatot (0,5 M NaCl-ban oldva, pH = 7); emellett dopamin hidrokloridot (0,5 M 1%-os aszkorbinsavban oldva, pH = 6) és monoszódium-L-glutamátot (0,5 M, pH = 7-8), mely utóbbi adása az elektródahegy sejtől való távolságának megítélésére is alkalmas. A fentiekén túl az egyik környéki cső mindig fiziológiás sóoldattal volt feltöltve (balansz csatorna), míg egy másik metilénkékkel tartalmazott (Reanal Kft., Magyarország) az elektróda-pozíció jelöléséhez.

Az injekciós áramerősséget 5-90 nA között állítottuk be. Minden neurokémiai anyag hatásának vizsgálatánál legalább három (alacsony-közepes-magas) áramerősséget alkalmaztunk többször ismételve, mely a fent leírtak értelmében három különböző bejuttatott anyagmennyiséget jelentett. Két mikroiontoforetikus anyagbeadás között megvártuk a hatás lecsengését és minimum egy perc szünetet tartottunk a következő anyag mikroelektroforéziséig.

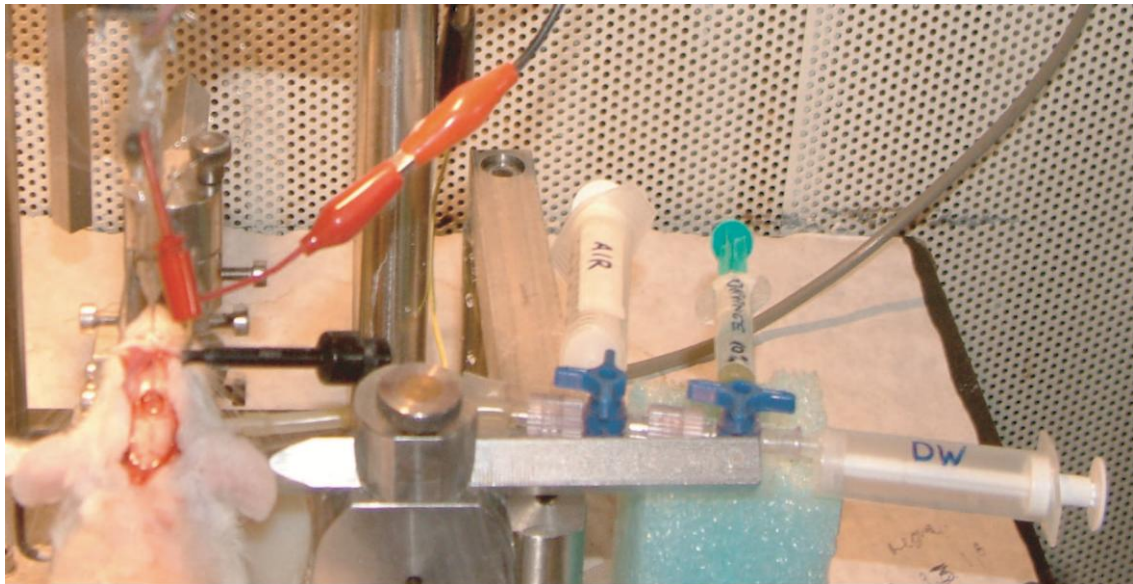
4.1.2.6. Intraorális íz-ingerlés

Miközben egysejtvezetést végeztünk a mikroelektrodával, megvizsgáltuk a neuronok válaszkészségét intraorálisan befecskendezett íz-oldatok hatására is. A patkányok szájüregébe polietilén csövön keresztül juttattuk el az öt alapíznek (édes, sós, savanyú, keserű és umami) megfelelő oldatokat, valamint komplex ízként a narancslé hatását is vizsgáltuk. Minden íz-oldatot két különböző, standard koncentrációban alkalmaztunk: szukróz (0,1 M és 0,3 M), NaCl (0,1 M és 0,3 M), HCl (0,01 M és 0,03 M), QHCl (0,001 M és 0,003 M), MSG (0,1 M és 0,3 M) és narancslé (10% és 25%).

Az oldatok beadását 1-1,5 ml mennyiségben, 3-5 másodperc alatt végeztük. Az íz-adást desztillált vizes átmosás és 5 ml levegő befecskendezése követte, amellyel a rendszert megtisztítottuk a benne lévő íz-oldattól. Legalább egy perc elteltével - a folyamatot megismételve - újabb íz-oldatot alkalmaztunk. A polietilén csőben elhelyezett onset marker jelezte az íz-oldat pozícióját a Spike 2 szoftver számára.

A patkány testét és fejét a sztereotaxikus készülékkel együtt Trendelenburg helyzetben rögzítettük, hogy a befecskendezett íz-oldat spontán kicsöpögjön a szájüregből, így az aspiráció veszélyét minimalizálni tudtuk. Ha ez a pozícionálás nem bizonyult elegendőnek, a garatból puha szilikoncsővel leszívást végeztünk.

A kísérlet során készült fényképfelvétel és az alkalmazott protokoll a 5. ábrán látható.



5. ábra A kísérleti elrendezés és az íz-ingerlés menete.

4.1.2.7. Intragasztrikus infúzió

Az anesztéziát követően szilikonból készült gyomorszonda segítségével polietilén csövet (Hibiki 3, Japán) vezettünk a kísérleti állat gyomrába. A következő oldatok hatását vizsgáltuk a mdPFC neuronok egysejttevékenységére: NaCl (60 mM és 150 mM), glukóz (60 mM) és MSG (60 mM). Az oldatok beadása infúziós pumpával

(Cole-Parmer, USA) történt 1 ml/100 ttg mennyiségben. A tíz perces anyagbeadást desztillált vízzel és levegővel történő átmosás követte, majd a következő oldat beadásáig minimum 8 perces szünetet tartottunk.

4.1.3. Metabolikus és magatartási vizsgálatok

4.1.3.1. Műtét

A glukóz-monitorozó sejtek szerepének tisztázása érdekében a metabolikus és magatartási vizsgálatokat intracerebrális STZ mikroinjekciót követően végeztük, melyhez a beadó kanülöket megfelelő pozícióban tartó vezető kanül beültetésére volt szükség.

A patkányok altatását intraperitoneális ketamin (Calypsol, 50 mg/ml; Richter Gedeon Rt., Magyarország; 0,3 ml/100 ttg) injekcióval végeztük. Az állatok fejének sztereotaxiás rögzítése után a skalpon metszést ejtettünk, majd a koponyafelszín megtisztítását követően kb. 4 mm átmérőjű lyukat fúrtunk fogászati fúró segítségével. Vérzéscsillaptásra és fertőtlenítésre hidrogén-peroxidot alkalmaztunk. A vezető kanül pozicionálását Pellegrino agyatlasza [127] alapján (AP: Bregma + 3,7 mm) mechanikus mikrotovbábitó rendszerrel (MN-33 Narishige, Japán) végeztük. A bilaterális mikroinjekcióhoz szükséges vezető kanül párost rozsdamentes acélcsőből (23 G) készítettük és a dura felszínére helyeztük (AP: Bregma + 3,7; ML: 1 mm), majd fogászati akriláttal a koponyacsóhoz rögzítettük horgonyzó csavar felhasználásával. A műtét végén profilaktikusan antiszeptikus hintőport (Tetran, Richter Gedeon Rt., Magyarország) alkalmaztunk és kapsokkal zártuk a sebet.

Azoknál az állatoknál, melyek az íz-reaktivitási tesztben részt vettek, nemcsak agyi vezető kanül beültetésre volt szükség, hanem polietilén csőből (HIBIKI, Japán; külső átmérő: 1,33 mm) készített krónikus intraorális íz-kanül beültetésre is. Az íz-kanülok kimozdulását a kanülok buccális végének tányérszerű kiszélesedése, valamint a az íz-kanül fejbőrhöz történő kiöltése akadályozta meg. Az íz-kanült buccális behatolásból, a felső első moláris fog melletti területtől szubkután vezettük ki a

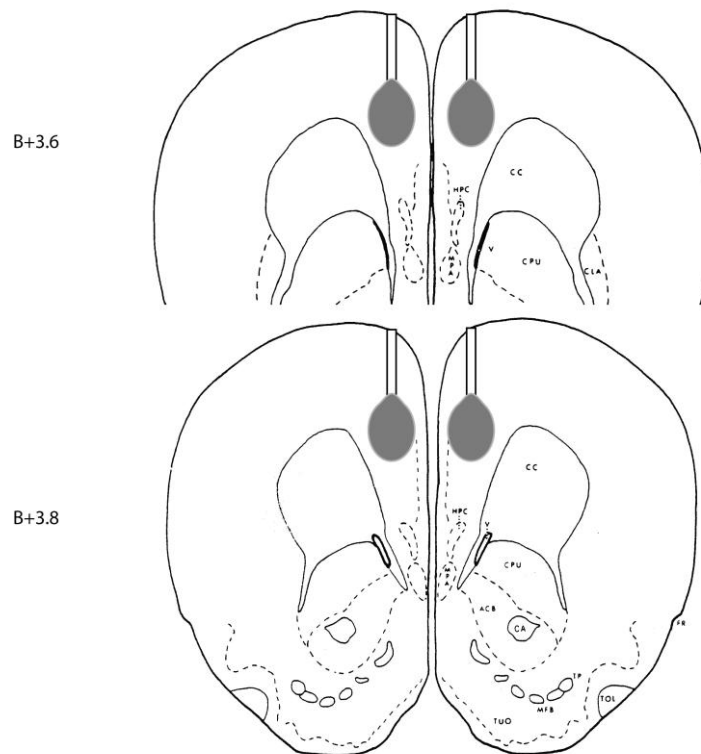
fejtetőre, ahol sebészeti öltéssel rögzítettük. Csak akkor tekintettük sikeresnek az operációt, ha a beültetett íz-kanül nem akadályozta a kísérleti állatot a szokásos táplálkozásban, valamint ha a kísérlet idején a kanül megfelelően átjárhatónak bizonyult.

A műtétet követően egy hetes felépülési periódus után történt a STZ vagy a vehikulum (kontrollok) mikroinjekció.

4.1.3.2. Mikroinjekció

Éber, kézzel tartott patkányok mikroinjekcióját 7,5 µg STZ (Sigma S-0130, 10 µg/µl fiziológias sóoldatban oldva) vagy 0,75 µl fiziológias sóoldattal (kontroll csoport) bilaterálisan végeztük. A beadó kanüloket (30G) a vezető kanülokon keresztül vezettük le a mdPFC-ben elhelyezkedő célterületre (Pellegrino agyatlasz alapján: AP: Bregma + 3,7 mm; ML: 1 mm; V: 1,5 mm a durától). A beadó kanüloket polietilén csóvel 25 µl-es Hamilton mikrofecskendőhöz csatlakoztattuk. A mdPFC-be történő anyagbeadást mikroinfúziós pumpa segítségével végeztük (Cole Parmer 789200C).

Az oldatok mikroinfúziója egy percig tartott minden esetben, majd ezt követően további egy percet vártunk annak érdekében, hogy létrejöjjön az oldat teljes diffúziója a célterületre, valamint azért, hogy megakadályozzuk a kanüloket eltávolításakor létrejövő szívóhatás miatti visszaáramlást. A kanülopozíciót az 6. ábra szemlélteti.



6. ábra A beadókanülök és a mikroinjekció célterületének sematikus ábrázolása két anteroposterior szinten (B+3,6, B+3,8), Pellegrino agyatlasza alapján.

4.1.3.3. Metabolikus vizsgálatok

4.1.3.3.1. Glukóz tolerancia teszt, vércukorszint mérés

A glukóz tolerancia tesztet (GTT) a patkányok 12 órás éheztetését követően, a nemzetközi standardoknak megfelelően végeztük el. Intraperitoneálisan 20 %-os D-glukóz oldattal (0,2 g/100 ttg/ml) cukorterhelést végeztünk először az agyi mikroinjekció után 20 perccel (akut GTT), majd 4 héttel az anyagbeadáskövetően (szubakut GTT). A vércukor koncentráció változását a patkány farokvénájából vett vérminták (éhgymri, glukózterhelést követő 9, 18, 30, 60 és 120 perces) analízisével követtük nyomon. A méréseket kézi glukométerrel, enzimelektrodás módszerrel végeztük (Glucometer Elite, Bayer, Németország).

4.1.3.3.2. Metabolitok plazmaszintjének mérése

Az össz-koleszterin, a HDL, az LDH, a trigliceridek és a húgysav a szervezet anyagcsere állapotának megítélése szempontjából fontos metabolitok közé tartoznak. Plazmaszintjük meghatározását 12 órás táplálékmevongást követően, az agyi mikroinjekció után 30 perccel végeztük el farokvénából nyert vérmintából hidegkémiás fotométerrel (Spotchem EZ SP4430, Arkay, Japán).

4.1.3.4. Magatartási vizsgálatok

4.1.3.4.1. Kondicionált íz-averzió vizsgálata

A kondicionált íz-averzió (KÍA) olyan adaptív tanult magatartás, mely segít elkerülni a potenciálisan veszélyes táplálékot. Nemcsak állatoknál, hanem embereknél is megfigyelhető, hogy ha egy adott táplálék elfogyasztása után gasztrointesztinális diszkomfort (hányinger, hányás, gyomor-bél spazmus) jön létre, akkor ezt a táplálékot a jövőben elutasítjuk. A társítási folyamatban a táplálék íze a feltételes inger, míg a megbetegedés a feltétlen inger. A kondicionált íz-averzió már az első társítást követően kialakul, még akkor is, ha a feltételes és a feltétlen inger között órák telnek el.

Kísérletünkben először megtanítottuk a patkányoknak, hogy napi folyadékmennyiségüket 30 perc alatt fogyasszák el (délelőtt 10:00 és 10:30 között). Az operáció napján és az azt követő 2 napos felépülési időszakban ad libitum fogyaszthattak folyadékot (csapvíz). A felépülési periódust követően ismét naponta 30 percig tartott az itatási idő. Négy nappal a STZ vagy NaCl mikroinjekció után - a kondicionálási napon – az állatok 30 percig fogyaszthattak szacharin oldatot, majd 30 perc múlva i.p. lítium kloriddal (0,15 M, 20 ml/ttkg) gasztrointesztinális diszkomfortot váltottunk ki. A kondicionálás után 3 napig ismét 30 perces periódusokban kaptak vizet az állatok, majd a negyedik (teszt) napon, a vizet ismét szacharin oldatra cseréltük az itatási időszakban. A szacharin oldat fogyasztást összehasonlítottuk a STZ kezelt és a kontroll csoportban a LiCl adását megelőzően és a teszt napon is.

4.1.3.4.2. Íz-reaktivitás teszt

A vezető kanül és az íz-kanül beültetést követően 7 napos habituációs perióduson keresztül hozzászoktattuk a patkányokat a kísérlet során használt plexiüveg cylinderben (30 cm átmérő, 30 cm magasság) való tartózkodáshoz és az íz-kanül vízzel történő átmosásához. Az íz-reaktivitási tesztet 7 nappal a mikroinjekciót követően végeztük.

Az állatok két különböző koncentrációban kapták az öt alapíznek megfelelő íz-oldatokat: édes, szukróz (0,05 és 0,5 M); sós, NaCl (0,05 és 0,5 M); savanyú, HCl (0,03 és 0,3 M); keserű, QHCl (0,03 és 3,0 mM) és umami, MSG (0,05 és 0,5 M). Mikroinfúziós pumpa segítségével (Cole Parmer 789200C) állandó áramlási sebességgel (0,5 ml/min) 0,5 ml íz-oldatot fecskendeztünk be a kísérleti állatok szájüregébe az íz-kanülon keresztül. Az íz-oldat infúziója után az íz-kanült desztillált vízzel átmostuk és levegővel átfújtuk. Korábbi kísérletek alapján [132, 133] a szukróz oldat mindkét koncentrációja, valamint a NaCl és a MSG alacsonyabb koncentrációja kellemes, míg a HCl és a QHCl mindkét koncentrációja, valamint a magasabb koncentrációjú NaCl és MSG kellemetlen íz-stimulusok a kísérleti patkányok számára.

A kísérleti állatok szájának megfigyeléséhez az üvegcilinder alá tükröt rögzítettünk 45°-os szögben. A patkányok viselkedését video kamerával (Panasonic SDR-H85) felvettük és a felvételt kockáról-kockára analizáltuk. A 7. ábra szemlélteti a technikai elrendezést.



7. ábra Az íz-reaktivitási teszt kísérleti elrendezése.

Grill és Norgren módosított protokollját [134, 135] alkalmaztuk az állatok fajspecifikus mimikai, poszturális és lokomóciós válaszainak értékeléséhez. Ingesztív (elfogadó) reakcióként értékeltük a ritmikus szájmozgást, a középső és oldalsó ritmikus nyelvöltögetést, valamint a mancsnyalást. Averzív (elutasító) magatartás a szájtátás, az álldörzsölés, a fejrázás, a mancsrázás és a komplex lokomotoros mozgássor. Ezen mozgásformákat sémásan a 8. ábra demonstrálja.

A válaszminták elemzésekor mind az averzív, mind az ingesztív mintázatokat 0-3-ig pontoztuk az egyes válaszminták előfordulása, intenzitása és időtartama alapján. Az elemzést és pontozást minimum három gyakorlott bíráló végezte, akik nem ismerhették az állatok csoportbeosztását. Az eredmények értékelésekor minden íz esetén meghatároztuk az ingesztív és averzív íz-reaktivitási indexet. Az íz-reaktivitási indexet úgy kaptuk meg, hogy elosztottuk a bírálók által adott pontszámok átlagát a lehetséges maximális pontszámmal.

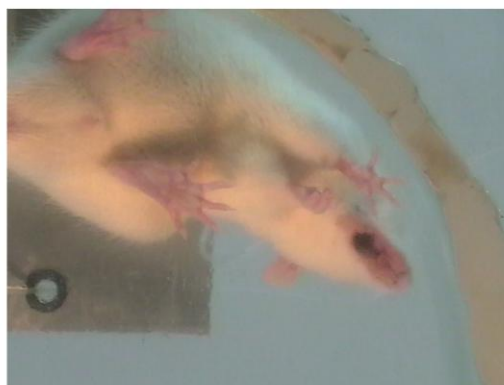
INGESZTÍV MINTÁZATOK

AVERZÍV MINTÁZATOK

mancsnyalás



szájtátás



középvonali nyelvöltés



álldörzsölés



oldalsó nyelvöltés



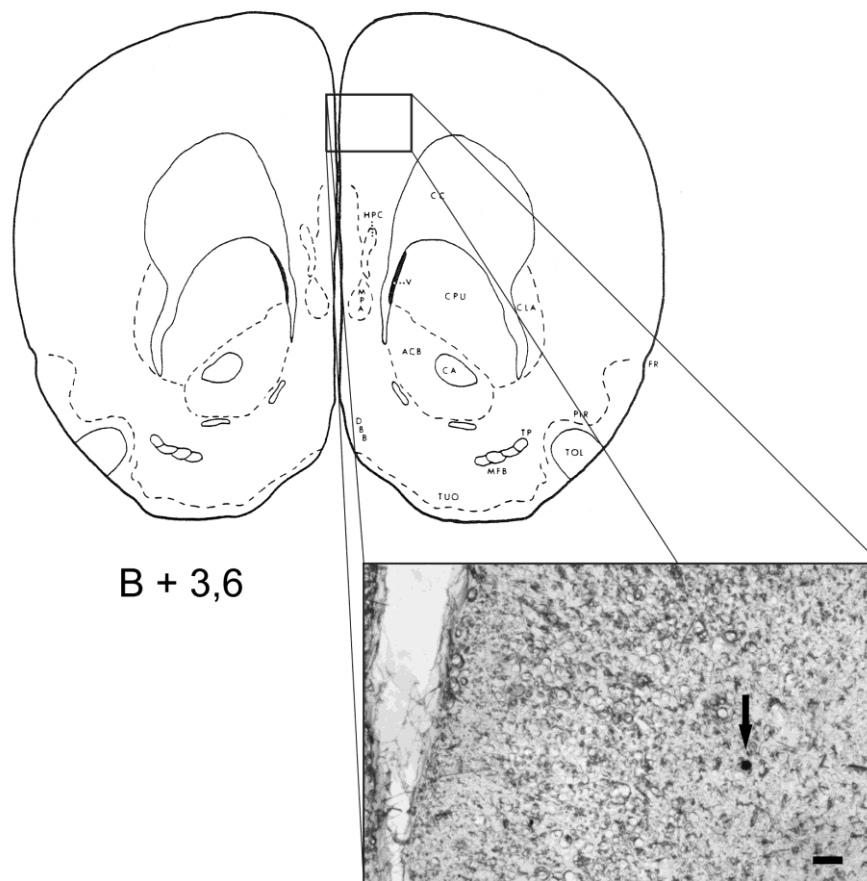
mancsrázás



8. ábra Ingesztív (elfogadó) és averzív (elutasító) íz-reaktivitási mintázatok.

4.1.4. Szövetteni vizsgálat

Elektrofiziológiai vizsgálataink végén az elektródapozíció és az elvezetési hely pontos meghatározása érdekében metilénkék jelzést alkalmaztunk az elektróda egyik környéki csövén keresztül mikroiontoforézis segítségével (anódáram: 50 nA, 10-15 perc) [136]. A jelzést követően az állatokat 20 %-os uretánnal (8 ml/ttkg) elaltattuk és transzkardiálisan perfundáltuk fizioiógias sóoldattal, majd 4%-os paraformaldehiddel. Az agyat még 12 óráig paraformaldehidben fixáltuk, ezután PBS-el öblítettük át. Ezt követően natív metszeten vizsgáltuk meg a metilénkék jelölés helyét a mdPFC-ben (9. ábra).



9. ábra Az elektródahegy pozíciójának megállapítása metilénkék jelöléssel (nyíl), Pellegrino agyatlasza alapján. (Kalibrációs vonal: 100 μ m.)

Metabolikus és magatartási vizsgálataink során a bilaterális beadókanül pozíciójának megállapításához a kísérleti állatokat uretánnal (20%, 8 ml/ttkg) túlaltattuk, azt követően fizioiógias sóoldattal, majd 4%-os formalinnal

transzkardiálisan perfundáltuk. Az agykivételt követően a mintát 4%-os formalinban fixáltuk. Ezután fagyasztott, 40 µm-es metszeteket készítettünk, melyeket krezil-violával (Nyssl-festés) festettünk meg. Nem megfelelő kanülpozíció esetén az állatot kizártuk a további analízisből.

4.1.5. Az adatok statisztikai értékelése

Elektrofiziológiai kísérleteink során akkor tekintettünk egy neuront valamilyen anyagra érzékenynek, ha a tüzelési frekvenciája legalább $\pm 30\%$ -al (vagy ± 2 SD-vel az átlagos spontán kisülési frekvenciához viszonyítva) változott, valamint ha a válaszreakció intenzitásfüggőnek és ismételhetőnek bizonyult. Eredményink értékeléséhez Wilcoxon tesztet, Kruskal-Wallis tesztet, lineáris regressziós tesztet és χ^2 -próbát alkalmaztunk az „SPSS for Windows” programcsomag segítségével.

Magatartási és metabolikus kísérleteink eredményeit átlag \pm SEM formában fejeztük ki és Student féle t-próbával, valamint többszemponos varianciaanalízissel (ANOVA) értékeltük. Post-hoc összevetésre Tukey-tesztet használtunk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén értékeltük szignifikánsnak.

4.2. Eredmények

4.2.1. Elektrofiziológiai eredmények

4.2.1.1. Neurokémiai vizsgálatok

Összesen 272 mdPFC neuron aktivitását vizsgáltuk Wistar és Sprague-Dawley patkányokban. A spontán tüzelési frekvencia átlaga a két állatcsoportban ($2,2 \pm 0,2$ Hz és $2,4 \pm 0,3$ Hz) nem mutatott szignifikáns különbséget. A D-glukózzal illetve dopaminnal végzett neurokémiai stimuláció eredményeit az I. táblázat foglalja össze.

I. táblázat Mikroelektroforetikus glukóz és dopamin mdPFC neuronokra gyakorolt hatása.

	Glukóz	Dopamin
↑	19	28
↓	43	27
Ø	193	180
Összes	255	235
↑: serkentődés; ↓: gátlódás; Ø: nincs válasz		

A 255 neuronból hatvankettő (24,3 %) mutatott válaszkészséget glukózra, így ezekről a sejtekről igazolni tudtuk, hogy a glukóz-monitorozó rendszer részét képezik. A jellemző válasz a glukóz hatására a gátlódás volt (43 neuron a 62-ből, 69,4 %), azonban egyértelmű serkentődést is megfigyeltünk 19 esetben (30,6 %). A többi 193 vizsgált idegsejt nem változtatta meg a tüzelési frekvenciáját glukóz hatására, így ezeket a glukóz-inszenzitív (GIS) sejtek közé soroltuk.

A mdPFC neuronok dopamin érzékenységét 235 sejten tanulmányoztuk. A DA mikroiontoforetikus adása 55 esetben (23,4 %) okozott aktivitásváltozást. Amint azt az I. táblázat mutatja, DA adásakor a facilitáció (28, 11,9 %) és az inhibíció (27, 11,5 %) aránya csaknem azonosnak bizonyult.

A II. táblázat demonstrálja a glukóz-monitorozó és glukóz-inszenzitív neuronok eltérő dopamin érzékenységét. Az 51 GM sejtől 21 (41,2 %), míg a 167 GIS neuronból csak 27 (16,2 %) mutatott tüzelési frekvencia változást erre a neurotranszmitterre. Ezek alapján a mdPFC-ben elhelyezkedő GM neuronok DA érzékenysége szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a GIS sejteké ($p < 0,001$; χ^2 teszt).

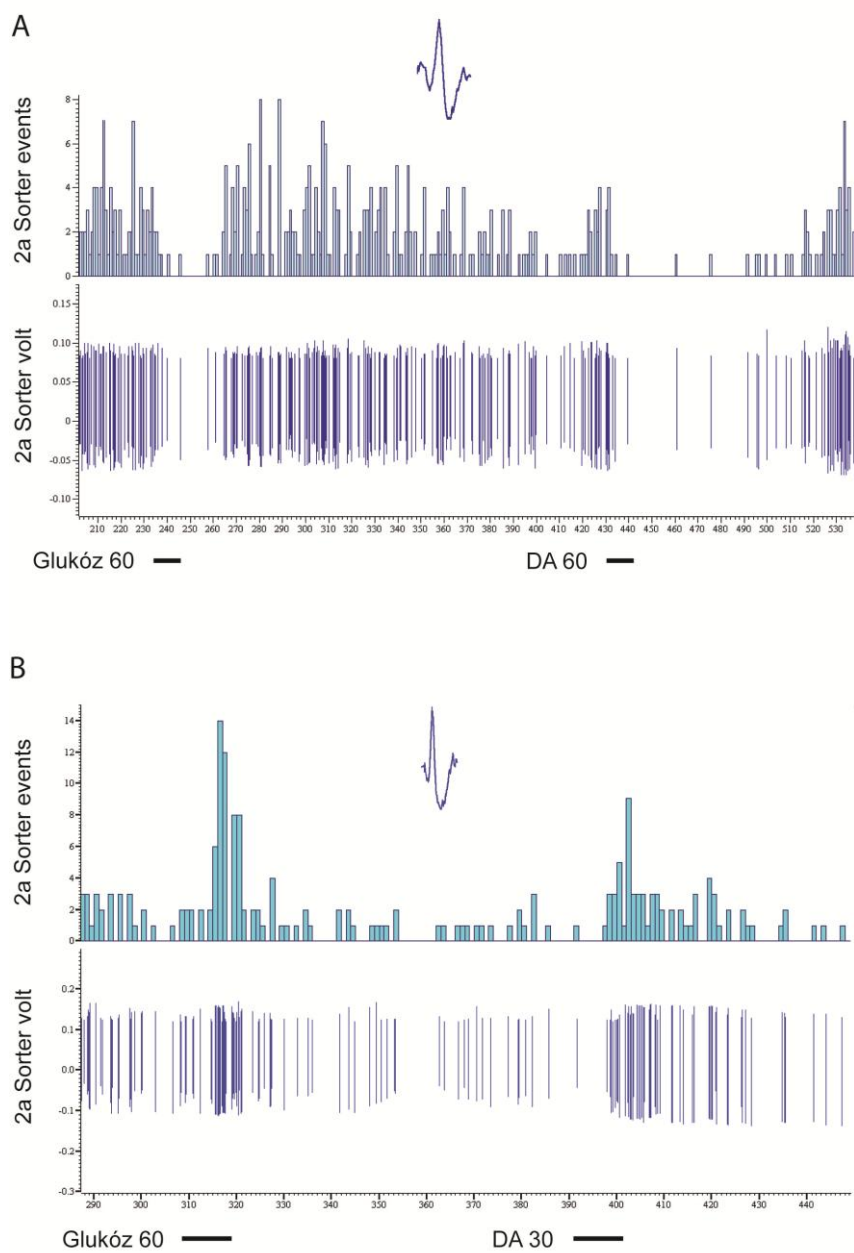
A DA-ra érzékenységet mutató GR sejtek esetén csak serkentődést tapasztaltunk (15-ből 7 esetben, 46,7 %), míg a GS neuronok esetén mind gátló (36-ből 10 sejt, 27,8 %), mind serkentő (36-ből 4 esetben, 11,1 %) hatás megfigyelhető volt DA mikroiontoforetikus adásakor. A DA indukálta aktivitásváltozás így szignifikánsan különbözött a GM sejtek két típusában ($p < 0,01$; χ^2 teszt).

II. táblázat A glukóz-monitorozó és glukóz-inszenzitív neuronok DA érzékenysége patkány mdPFC-ben.

	DA↑	DA↓	DAØ	Összes
GR	7*	0	8	15
GS	4	10*	22	36
GIS	15	12	140	167
Összes	26	22	170	218

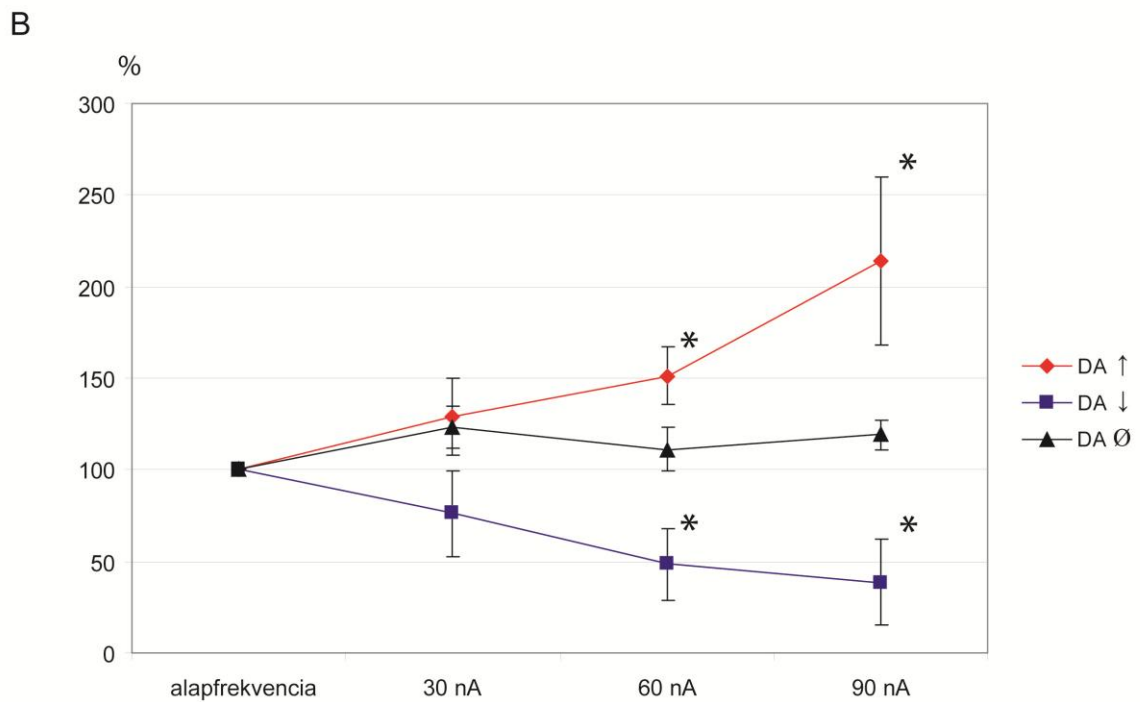
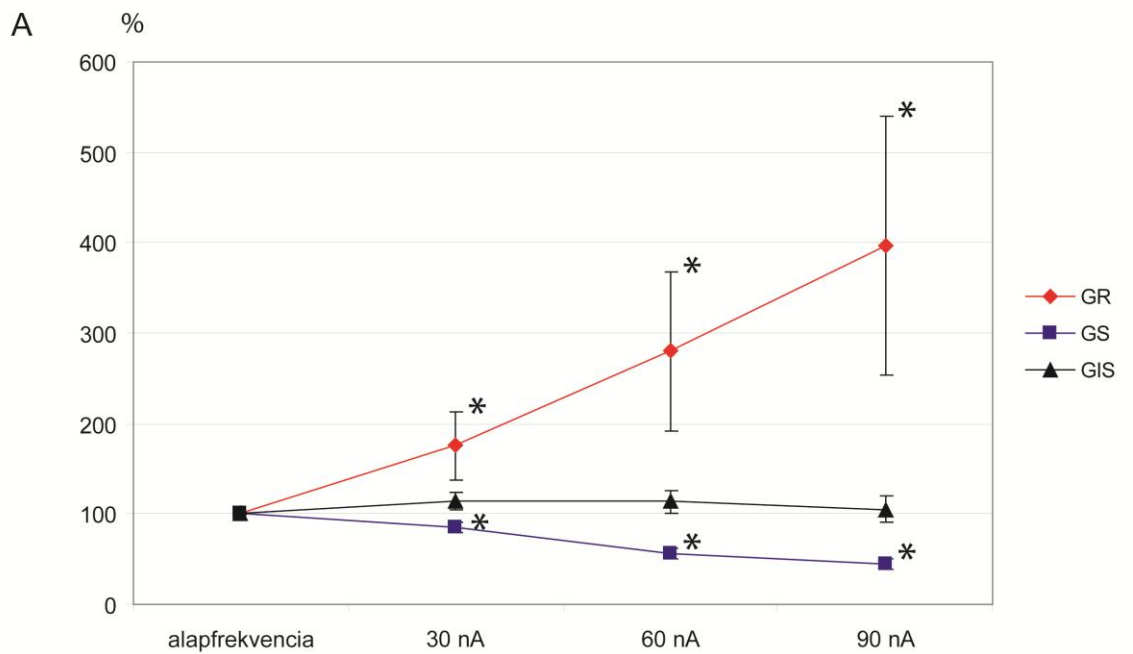
GR: glukóz-receptor neuron (glukóz adásakor aktiválódik); GS: glukóz-szenzitív neuron (glukóz hatására gátlódik); GIS: glukóz-inszenzitív neuron; DA↑: DA hatására serkentődő neuron; DA↓: DA hatására gátlódó neuron; DAØ: DA-ra nem reagáló neuron.*p < 0,001, χ^2 teszt.

A 10. ábra szemlélteti két jellegzetes, mdPFC-ben elhelyezkedő DA érzékeny GM idegsejt tüzelési frekvencia változásait.



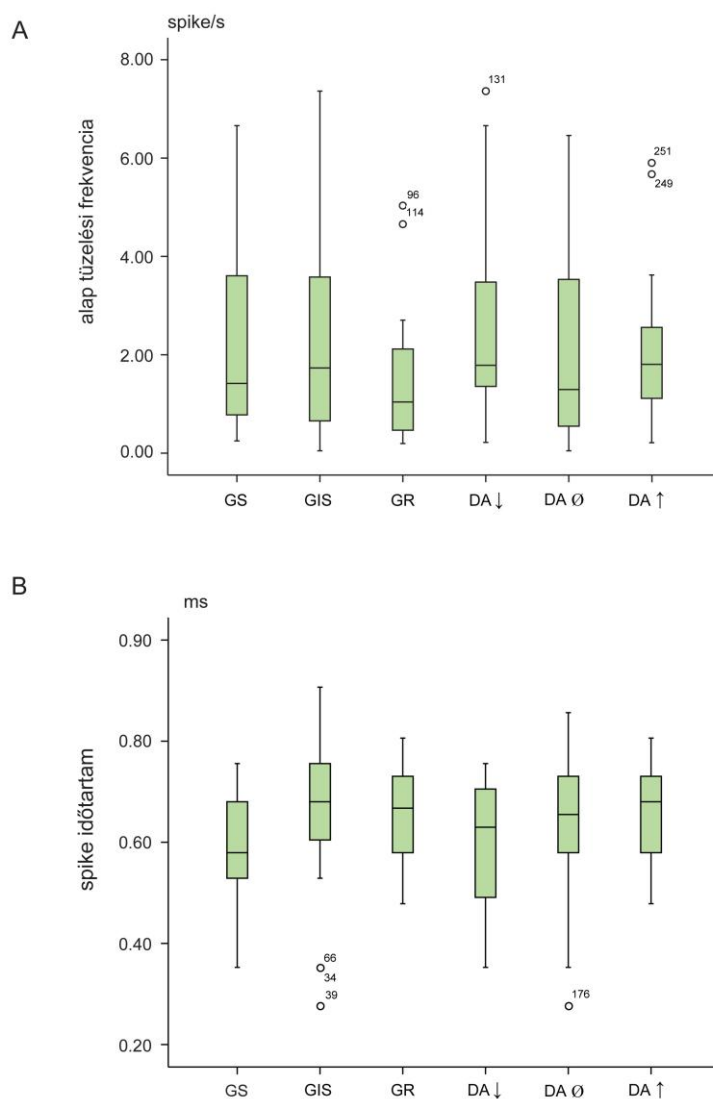
10. ábra Két mdPFC neuron válasza D-glukóz és DA mikroelektroforézis adására. **A**, GS sejt, mely glukóz és DA hatására is gátlódik; **B**, GR neuron, mely D-glukóz és DA hatására is serkentődik. Inzertek: jellegzetes extracelluláris akciós potenciálok. Vastag vízszintes vonal: mikroelektroforézis időtartama; szám: ejekciós áramerősség nA-ban. Abszcissa: időskála másodpercben; felső ordináta: tüzelési frekvencia impulzus/másodpercben; alsó ordináta: potenciál mV-ban.

A mikroelektroforetikus anyagbeadás hatására kialakult válasz nagyságát is megvizsgáltuk. A 11. ábra mutatja a mdPFC neuronok ejekciós áramtól függő válaszintenzitását. Mind a glukóz, mind a DA esetében a magasabb ejekciós áramerősség (ezáltal nagyobb dózisu anyagbeadás) szignifikánsan nagyobb tüzelési frekvencia változást okozott az érzékenységet mutató neuroncsoportokban (* $p < 0,05$; Wilcoxon teszt).



11. ábra Tüzelési frekvencia változás (átlag \pm SEM) az alapfrekvencia százalékában kifejezve 3 jellemző ejekciós áramerősség esetén (30 nA, 60 nA, 90 nA). GR: glukóz-receptor sejtek, GS: glukóz-szenzitív sejtek, GIS: glukóz-inszenzitív sejtek; DA \uparrow : DA hatására serkentődő neuronok; DA \downarrow : DA hatására gátlódó neuronok; DA \emptyset : DA-inszenzitív neuronok. * $p < 0,05$, Wilcoxon teszt.

A mdPFC GM és DA érzékeny neuronjai speciális funkcionális jellemzőinek megállapítása érdekében egyéb elektrofiziológiai tulajdonságaikat is elemeztük. Ahogy a 12. ábrán látható, a különböző glukóz- és DA-érzékenyséű sejtek alap tüzelési frekvenciája és spike időtartama nem mutatott szignifikáns különbséget ($p = 0,248$ és $p = 0,30$; Kruskal-Wallis teszt). Sem a spike időtartam, sem az alap tüzelési frekvencia nem mutatott korrelációt a glukóz és dopamin válaszokkal ($p \geq 0,213$; Kruskal-Wallis teszt).

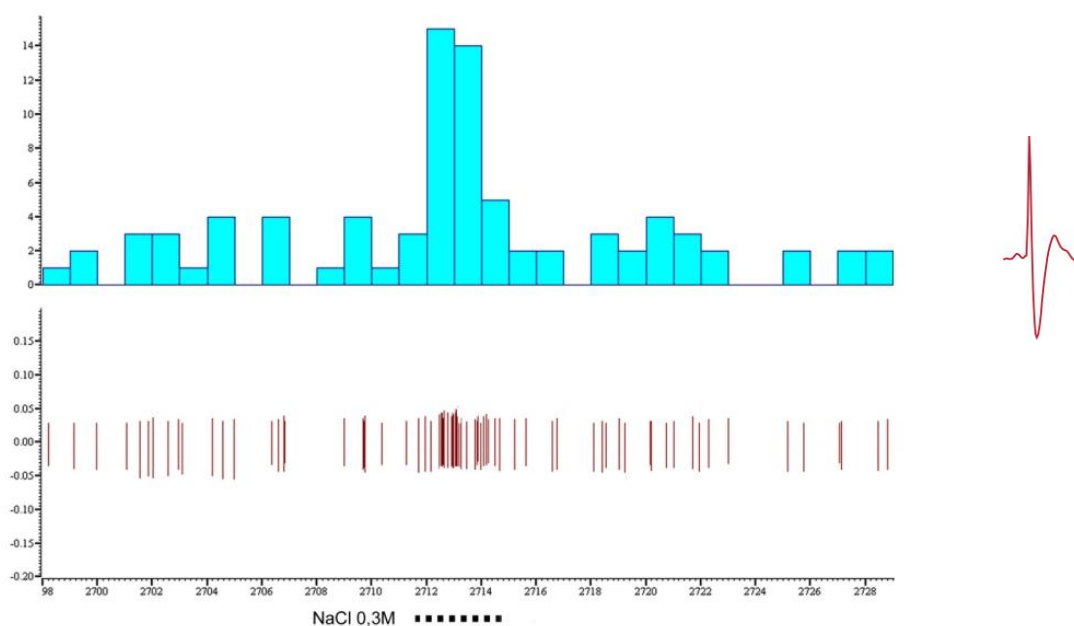


12. ábra A különböző sejtcsoportokban az alap tüzelési frekvencia (**A**) és a spike időtartam (**B**) megoszlásának ábrázolása doboz diagramon. A spike időtartamot az akciós potenciál pozitív és a negatív csúcsa között mértük. A számozott körök olyan neuronokra utalnak, melyek kívül estek a folyamatos adatsoron. A rövidítések megegyeznek a 10. ábráival.

A neuronok tüzelési frekvenciájának jellegét elemezve a DA-ra gátlódó sejtek közt találtuk a legtöbb burst-ösen tüzelő neuront (63%), míg a legkevesebb sorozattüzelést mutató unit a DA-ra serkentődő (17,6 %) és a GR idegsejtek (15%) csoportjában fordult elő ($p < 0,05$; χ^2 teszt).

4.2.1.2. Intraorális íz-ingerlés

Összesen 259 mdPFC neuron íz-érzékenységét vizsgáltuk meg intraorális íz-ingerlés során. Ezen még nem publikált eredményeink szerint az idegsejtek mintegy fele (49,4 %) mutat válaszkészséget az alkalmazott ötféle íz-oldat valamelyikére. Példaként egy íz-érzékeny mdPFC neuron aktivitásváltozása látható a 13. ábrán.



13. ábra NaCl (0,3 M) oldat intraorális beadásakor serkentődő mdPFC neuron. A szaggatott vonal az intraorális íz-adás idejét jelzi, a további jelölések megegyeznek a 10. ábrán láthatókkal.

A glukóz-monitorozó idegsejtek körében kissé magasabb az íz-válaszkészséget mutató neuronok aránya (58 %), mint a glukóz-inszenzitív idegsejtek esetén (47 %), de

ez a különbség nem szignifikáns ($p = 0,19$; χ^2 teszt). A glukóz-receptor sejtek közt azonban az íz-érzékeny sejtek aránya elérte a 80 %-ot (20 közül 16), míg a GS és GIS csoportban a neuronok kevesebb, mint fele (45 % és 47 %) változtatta meg a tüzelési frekvenciáját íz-ingerlés hatására. A GR idegsejtek tehát szignifikánsan magasabb arányban mutattak íz-érzékenységet, mint a GS és a GIS unitok ($p < 0,01$; χ^2 teszt). Az adatok elemzése során azt tapasztaltuk, hogy leggyakrabban a sós és a savanyú íz váltott ki tüzelési frekvencia változást (jellemzően facilitációt) a mdPFC neuronokban. Az íz-érzékeny idegsejtek többsége (GR: 83 %, GS: 85 %, GIS: 72%) két vagy akár több íz-ingerre is válaszkésztséget mutatott. Eredményeinket a III. táblázat foglalja össze.

III. táblázat A glukóz-monitorozó és glukóz-inszenzitív neuronok íz-érzékenysége patkány mdPFC-ben.

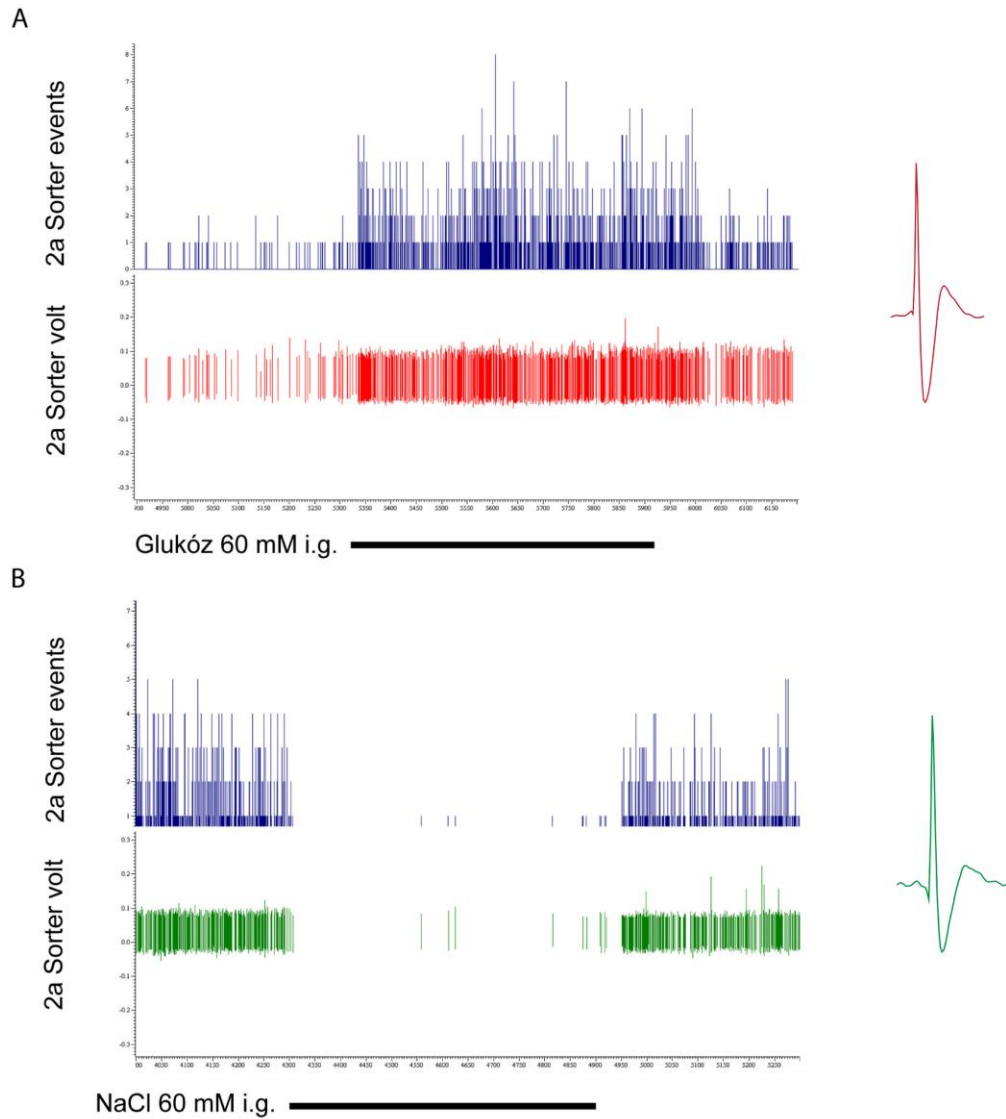
	GR	GS	GIS	Összes
Íz-érzékeny neuron	16*	16	96	128
Ízre nem válaszoló neuron	4	19	108*	131
Összes	20	35	204	259

GR: glukóz-receptor neuron; GS: glukóz-szenzitív neuron; GIS: glukóz-inszenzitív neuron. * $p < 0,01$ (χ^2 teszt).

4.2.1.3. Intragasztrikus ingerlés

Az intragasztrikus infúziók mdPFC neuronok tüzelési frekvenciájára gyakorolt hatásának vizsgálatakor az idegsejtek mintegy 45 %-a (76-ből 34) reagált a 60 mM koncentrációjú NaCl-ra, 39 %-a (70-ből 27) a 150 mM koncentrációjú NaCl-ra, 45 %-a a 60 mM-os D-glukózzra (85-ből 38) és 51 %-a az azonos koncentrációjú MSG-re (75-ből 38). Példaként egy glukóz (60 mM) intragasztrikus adására serkentődő, valamint egy NaCl (60 mM) hatására gátlódó mdPFC neuron tüzelési frekvencia változását

demonstráljuk a 14. ábrán. A vizsgált sejtszámokat és a tapasztalt válaszokat a IV. táblázatban foglaltuk össze.



14. ábra Intragasztrikus glukóz ill. NaCl infúzió okozta neuronális válaszok a mdPFC-ben. **A**, 60 mM glukóz hatására serkentődő neuron; **B**, 60 mM NaCl hatására gátlódó idegsejt. Inzertek: jellegzetes extracelluláris akciós potenciálok. Vastag vízszintes vonal: az intragasztrikus infúzió időtartama (10 perc). Abszcissa: időskála másodpercben; felső ordináta: tüzelési frekvencia impulzus/másodpercben; alsó ordináta: potenciál mV-ban.

IV. táblázat A mdPFC neuronok válasza intragasztrikus infúzió hatására.

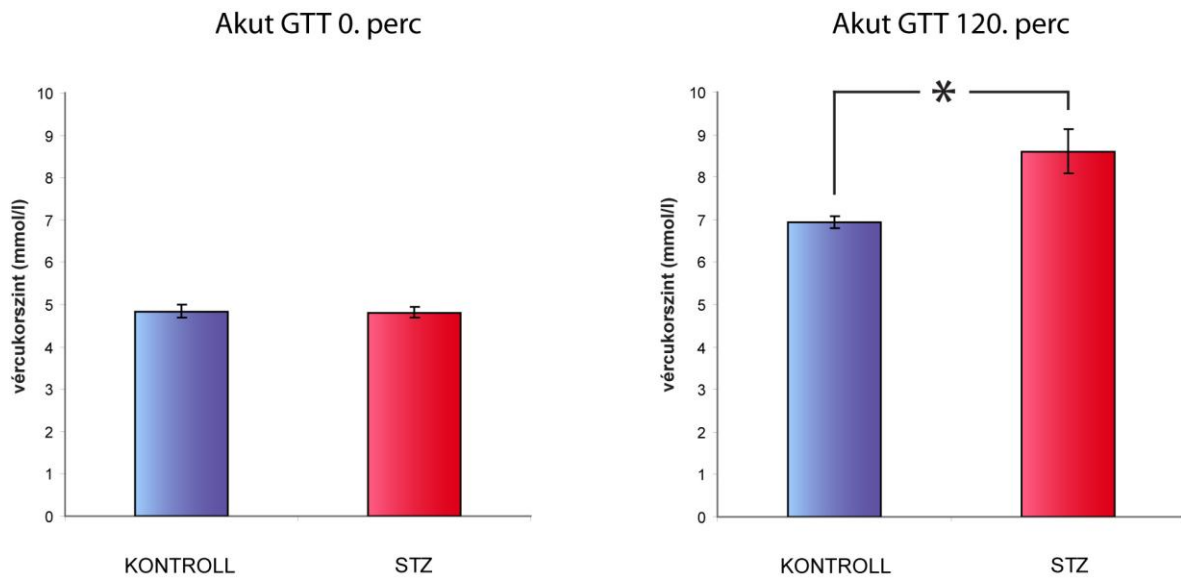
	NaCl 60 mM	NaCl 150 mM	Glukóz 60 mM	MSG 60 mM
↑	20	19	29	25
↓	14	8	9	13
Ø	42	43	47	37
Összes	76	70	85	75

↑: serkentődés; ↓: gátlódás; Ø: nincs válasz

4.2.2. Metabolikus változások

4.2.2.1. Vércukorszint változások

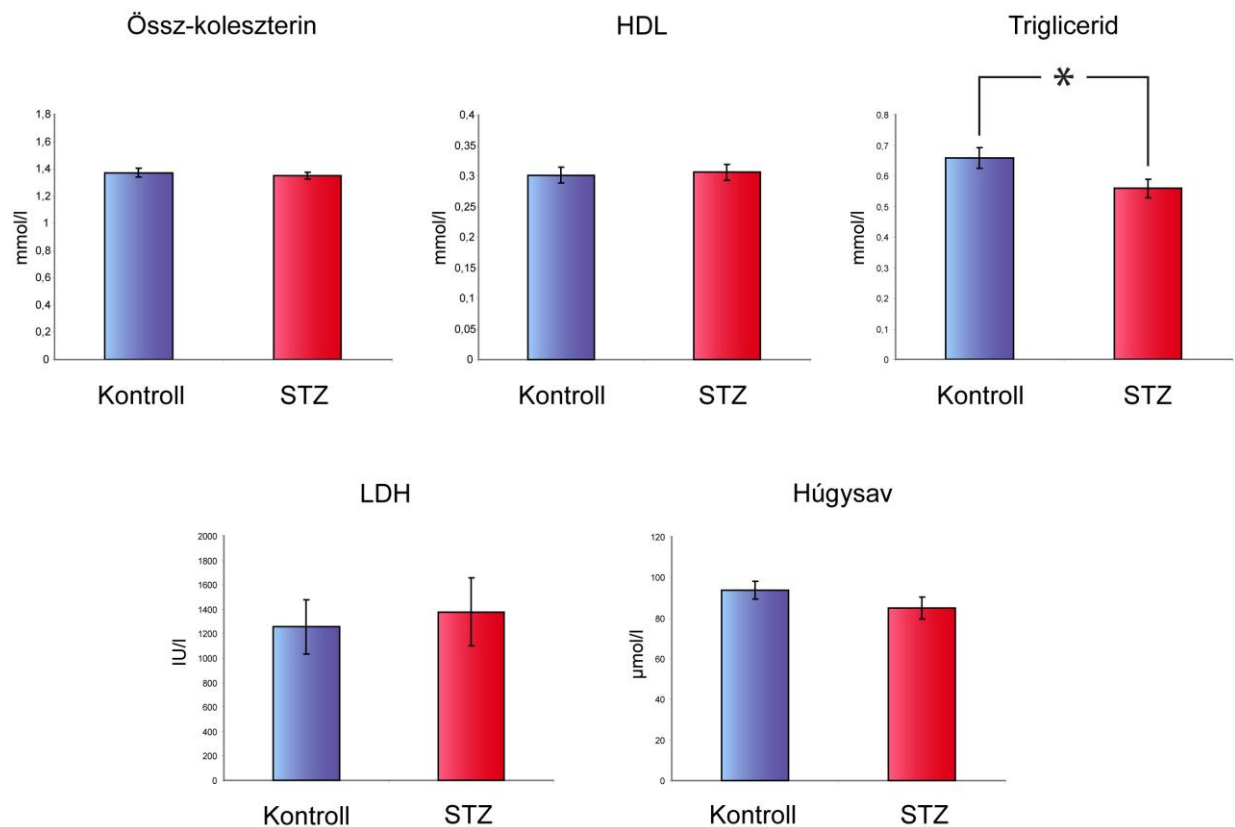
Glukóz tolerancia tesztet végeztünk 17, STZ bilaterális mikroinjekcióval kezelt és 12 kontroll állaton, először az agyi mikroinjekció után 20 perccel (akut GGT), majd 4 héttel az anyagbeadáskövetően (szubakut GTT) is. A vércukorértékek változásának dinamikáját megvizsgálva, szignifikáns csoporteltérést tapasztaltunk az akut GTT esetén ($F_{3,57} = 35,164$, $p < 0,05$, ANOVA). Az éhgyomri vércukorértékek szinte teljesen megegyeztek a két csoportban (kontroll: $4,84 \text{ mmol/l} \pm 0,16 \text{ mmol/l}$, STZ: $4,81 \text{ mmol/l} \pm 0,12 \text{ mmol/l}$), míg a cukorterhelést követő 120. percben szignifikánsan magasabb eredményt kaptunk a STZ kezelésben részesült állatcsoportban (kontroll: $6,95 \text{ mmol/l} \pm 0,14 \text{ mmol/l}$, STZ: $8,60 \text{ mmol/l} \pm 0,51 \text{ mmol/l}$; $p < 0,05$). Eredményeinket a 15. ábra mutatja be. A mikroinjekciót követő negyedik héten végzett szubakut GTT nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.



15. ábra A mdPFC-be juttatott STZ mikroinjekció után mért vércukorszintek az akut GTT 0. és 120. percében (* $p < 0,05$).

4.2.2.2. Szérum metabolit eltérések

A mdPFC mikroinjekciót követően 30 perccel szérum triglicerid, HDL, LDH, össz-koleszterin és húgysav meghatározást végeztünk a STZ-nal kezelt ($n = 27$) és a kontroll csoportban ($n = 25$). A vizsgált metabolitok közül csak a trigliceridek esetébe találtunk szignifikáns eltérést, a STZ kezelés csökkentette a szérum triglicerid szintet (kontroll: $0,66 \text{ mmol/l} \pm 0,03 \text{ mmol/l}$, STZ: $0,56 \text{ mmol/l} \pm 0,03 \text{ mmol/l}$, $p < 0,05$; t-próba). Eredményeinket a 16. ábra szemlélteti.

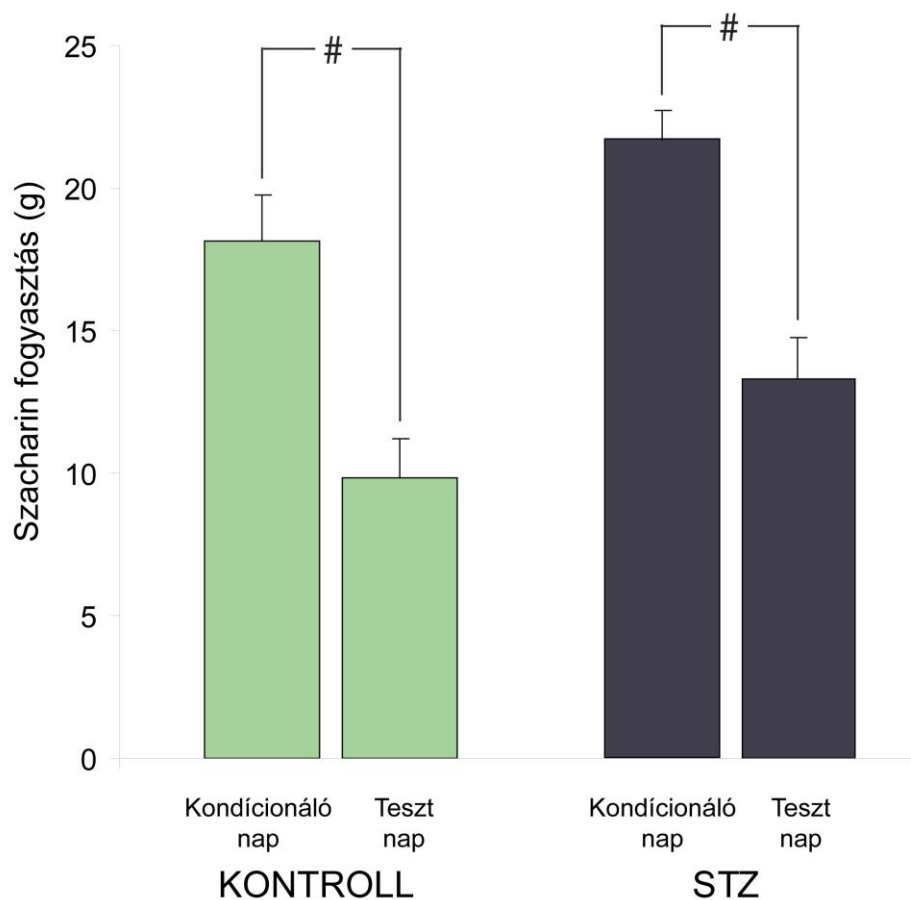


16. ábra A mPFC mikroinjekciót követően mért metabolit értékek (átlag ± SEM, * $p < 0,05$).

4.2.3. Magatartási vizsgálatok

4.2.3.1. Kondicionált íz-averzió

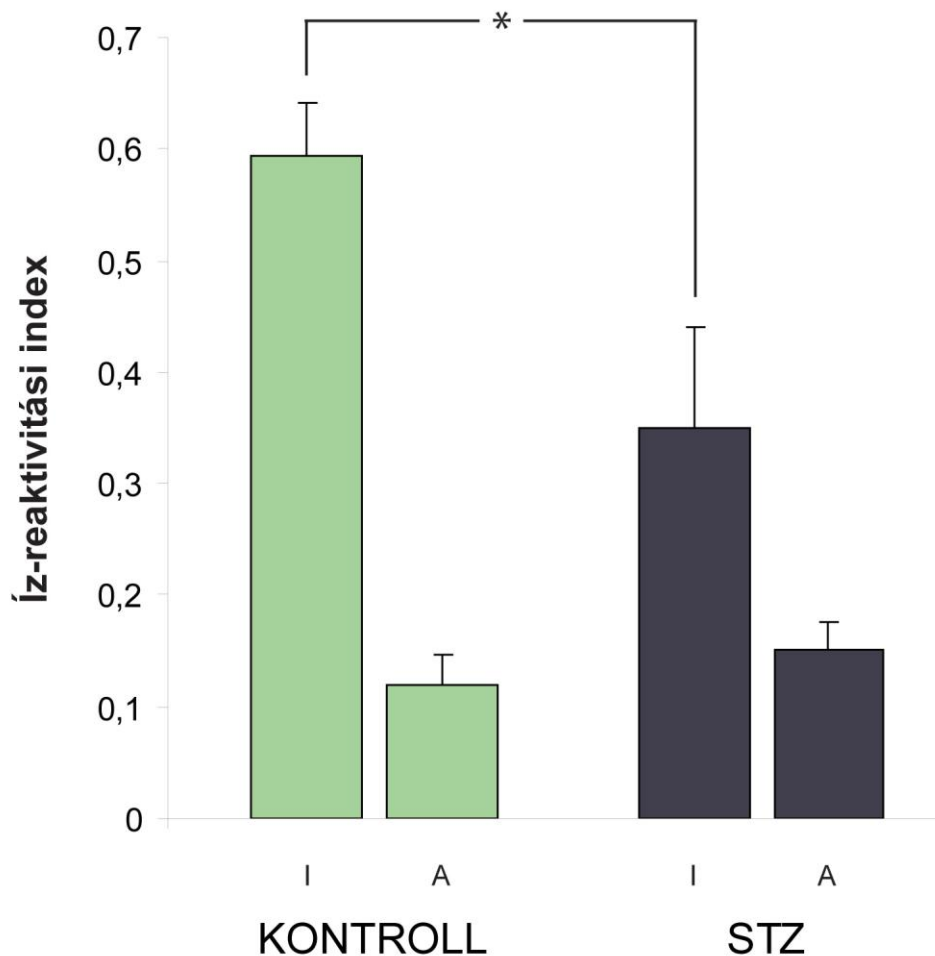
A mPFC-be juttatott STZ mikroinjekció nem gátolta meg a lítium klorid indukálta, szacharinnal kondicionált íz-averziós tanulást, az ANOVA teszt kimutatta, hogy a KÍA kialakult nem csak a kontroll, hanem a STZ kezelt csoportban is ($F_{3,85} = 14,161$; $p < 0,001$). A poszt hoc teszt eredményeinek tanúsága szerint a két csoport közt nem volt szignifikáns különbség a teszt napi szacharin fogyasztásban (17. ábra).



17. ábra A kondicionált íz-averzió kialakulása a kontroll (n = 24) és a STZ kezelt (n =19) csoportban ($^{\#} p < 0,001$). A szacharin fogyasztás a teszt napon nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

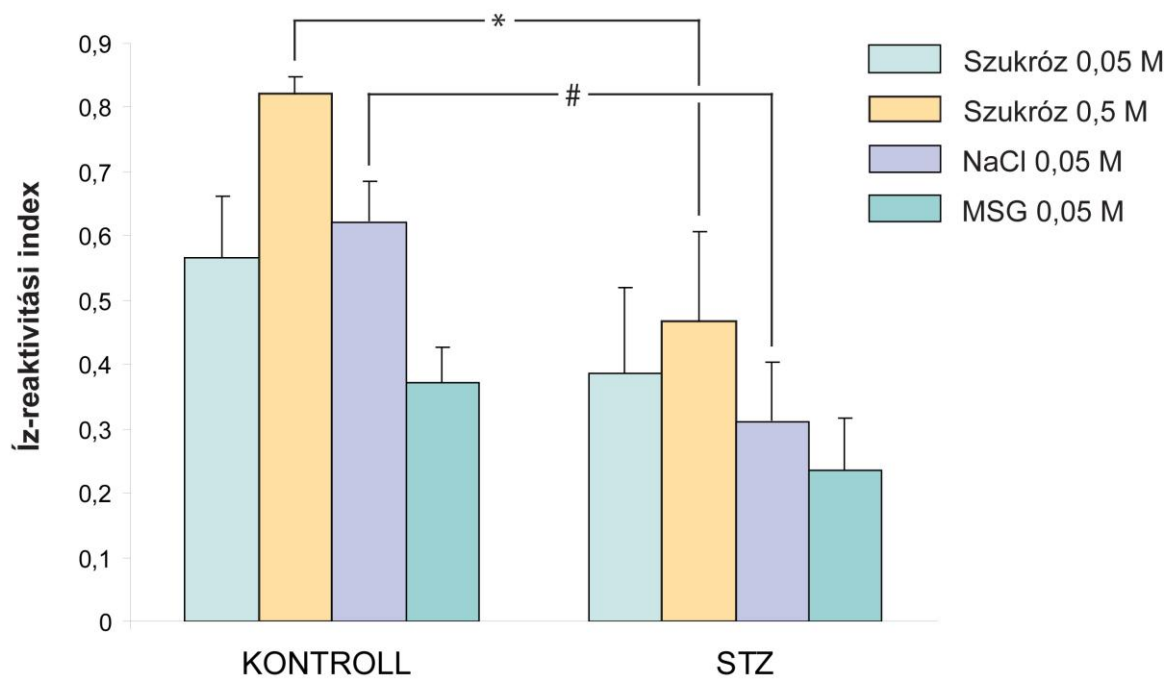
4.2.3.2. Íz-reaktivitási deficit

A bilaterális STZ mikroinjekció íz-reaktivitás változást okozott kellemes íz-stimulusok (szukróz 0,05 M és 0,5 M; NaCl 0,05 M; MSG 0,05 M) esetén ($F_{3,35} = 19,451$; $p < 0,001$, ANOVA). A STZ-nal kezelt állatok szignifikánsan gyengébb ingerstív választ mutattak kellemes íz-ingerekre, mint a kontroll csoport tagjai ($p < 0,05$). A kellemes ízekre adott averzív válaszokat illetően a STZ kezelésben részesült és a kontroll patkányok elutasító mintázatainak aránya és mértéke is hasonló volt. Az eredményeket a 18. ábra mutatja be.



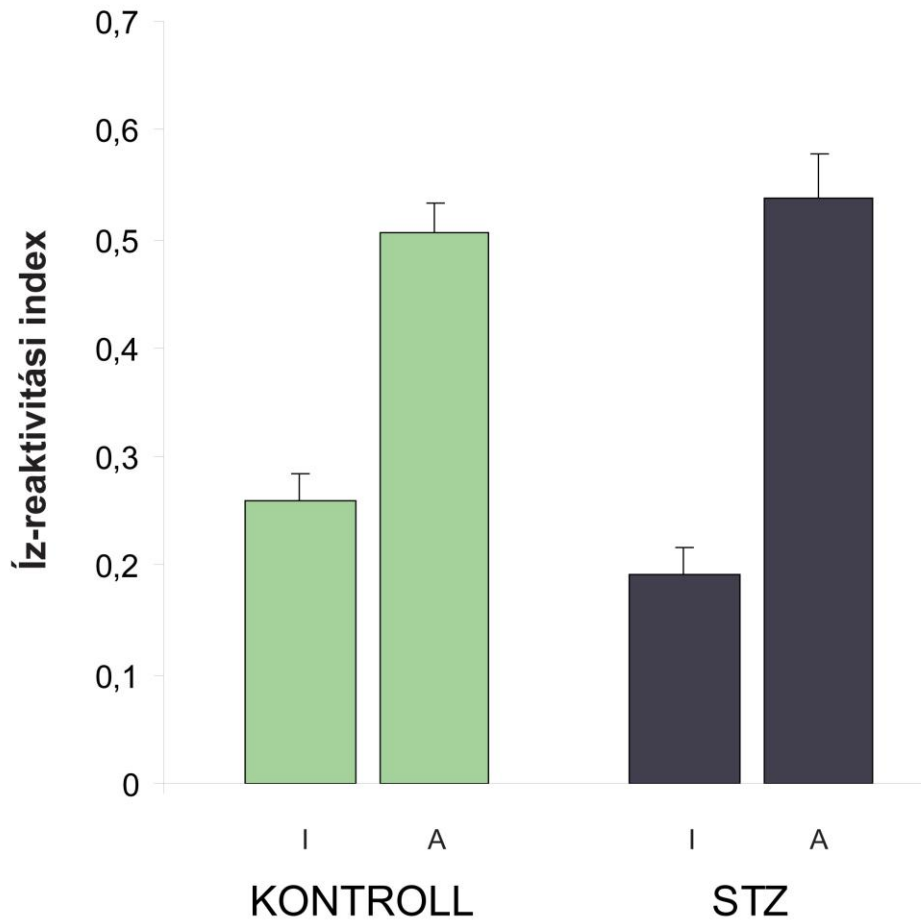
18. ábra Kellemes ízekre adott elfogadó és elutasító válaszmintázatok. Kellemes íz-ingerek esetén a STZ kezelést kapott csoportban (STZ; n = 8) szignifikánsan alacsonyabb az ingesztív válaszok száma és erőssége a kontroll csoporthoz (n = 10) képest. Az oszlopok az íz-reaktivitási indexeket mutatják (átlag + SEM). I: ingesztív mintázatok, A: averzív mintázatok, *p < 0,05.

Az íz-reaktivitási deficit a STZ kezelést kapott állatoknál a magasabb koncentrációjú szukróz és az alacsonyabb koncentrációjú NaCl oldatnál volt a legkifejezettebb. A különböző kellemes íz-oldatok esetén kapott ingesztív mintázatok eredményeit a 19. ábra foglalja össze.



19. ábra Különböző kellemes íz-stimulusokra adott ingerstív válaszok. Az ingerstív íz-reaktivitási válaszok szignifikánsan különböznek a vizsgált csoportokban a 0,5 M koncentrációjú szukróz és a 0,05 M NaCl stimulus esetén. Az oszlopok az íz-reaktivitási indexeket mutatják (átlag + SEM, * $p < 0,05$, # $p < 0,001$).

Ami a kellemetlen ízeket illeti, nem volt szignifikáns különbség az íz-reaktivitási mintázatokban a STZ kezelt és a kontroll állatok közt (ingesztív válasz: $p = 0,388$; averzív válasz: $p = 0,877$). Mindkét csoportnál főleg averzív válaszokat kaptunk ezen íz-ingerek esetén (20. ábra).



20. ábra Kellemetlen ízekre adott elfogadó és elutasító válaszmintázatok. Kellemetlen íz-stimulusok esetén nincs szignifikáns különbség a STZ kezelést kapott csoport (STZ; $n = 8$) és a kontroll csoport ($n = 10$) közt. Az oszlopok az íz-reaktivitási indexeket mutatják (átlag + SEM). I: ingesztív mintázatok, A: averzív mintázatok.

4.2.4. Szövetteni leletek

Elektrofiziológiai kísérleteink végén ellenőriztük az elektródahegy pozícióját. A sztereotaxikus technika megfelelő használatának köszönhetően nem kellett célterület tévesztés miatt idegsejtet kizárnunk az értékelésből.

Az eltérő neurokémiai tulajdonságú sejtcsoportok topográfiai elhelyezkedését megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a különböző glukóz és dopamin érzékenységű neuronok egyenletes eloszlást, átfedést mutatva helyezkednek el a vizsgált mdPFC régióban.

Metabolikus és magatartási vizsgálataink során a bilaterális beadókanül pozíciójának meghatározásához szintén szövetteni vizsgálatra volt szükség. A kanülpozíció nem volt megfelelő (a célterületet meghaladó vagy elkerülő anyagbeadás történt) 11 esetben, továbbá kiterjedt szövetroncsolódást okozott a beavatkozás 1 esetben, ezen kísérleti állatok eredményeit nem vettük figyelembe a statisztikai értékelésnél.

4.3. Megbeszélés

Az emlős agy elülső pólusán elhelyezkedő prefrontális cortex kulcsfontosságú számos olyan szabályozó és kognitív folyamatban, mint a figyelem, drive és motiváció, döntéshozatal, munkamemória, valamint olyan motivált magatartások esetén, mint a táplálék és folyadékfelvétel [82, 126, 137-141].

A prefrontális kéreg ezen komplex szerepét kiterjedt (elsősorban előagyi és agytörzsi) kölcsönkapcsolatai útján fejt ki. Anatómiai vizsgálatok bizonyították olyan limbikus területekkel fenálló közvetlen összeköttetéseit, melyek a táplálkozás központi szabályozásában is fontos szerepet játszanak (AMY, LHA, NAcc) [80, 82, 93]. A mdPFC szintén kapcsolatban áll az agytörzsi NTS-sel, mely számos autonóm reflex integrációjában vesz részt [98] és jól ismert struktúrája az íz-információ feldolgozásnak is [35, 39].

4.3.1. Endogén kémiai érzékenység

Korábbi vizsgálatok bizonyították a fenti, mdPFC-vel neuronális kapcsolatban álló struktúrákban is a glukóz-monitorozó neuronok jelenlétét, melyek a vércukorszint emelkedésre vagy a D-glukóz lokális mikroelektroforézisére tüzelési frekvencia változással reagálnak.

Glukóz hatására gátlódó, ún. glukóz–szenzitív sejteket azonosítottak a LHA-ban először patkányokban [50, 51], később rhesus majom LHA-ban és AMY-ban [64, 67, 142], majd NTS-ban is [63, 143]. Szintén csak GS típusú GM neuronok detektálhatók az area postrema és a GP területén [65, 144].

A glukóz ellentétes hatását mutatták ki a VMH-ban, az itt elhelyezkedő GM idegsejtek kivétel nélkül GR unitok.

Az előagyi glukóz-monitorozó rendszernek azonban részét képezik olyan agyterületek is (NAcc, OBF), ahol GS és GR idegsejtek egyaránt kimutathatók. Míg az OBF-ben e

kétfajta neuron aránya megközelítően egyforma [145], a NAcc shell régiójában főként GS, míg a core régióban túlnyomórészt GR idegsejtek találhatóak [66].

Eredményeink közül kiemelkedően fontosnak tartjuk, hogy elsőként tudtuk bizonyítani GM neuronok jelenlétét a mdPFC-ben. Tapasztalataink alapján - hasonlóan a NAcc-hez és OBF-hez - a GM neuronok mindkét típusa megtalálható ezen agyterületen, viszont itt a GS neuronok dominanciája figyelhető meg.

A mdPFC fontos szerepet játszik szervezetünk regulációs folyamataiban, így részt vesz a táplálkozás központi szabályozásában is [82, 138, 146]. Számos agyterület esetén bizonyított, hogy a GM neuronok elengedhetetlen alkotórészei az endogén és exogén kémiai információ feldolgozásnak, szenzo-motoros integrációnak, érzékelési és motivációs folyamatoknak, valamint a táplálék- és folyadékfelvétel memória, megerősítési és tanulási folyamatainak [50, 62, 64, 66, 67, 69, 147]. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a mdPFC-ben jelen lévő GM sejtek hasonló komplex funkcionális jelentőségűek az adaptív táplálkozási magatartás kialakításában.

Fontos megemlíteni, hogy a korábbi eredmények számottevő része főemlősökből származik, míg jelen kísérleteinket patkányokon végeztük. Minthogy munkacsoportunknak sikerült rhesus majom mdPFC-ben is GR és GS sejteket kimutatni, mostani, a struktúra központi GM neuronhálózatbeli érintettségére vonatkozó leleteink érvényessége általánosítható.

Mikroelektrofiziológiai kísérleteink további jelentős eredménye, hogy a mdPFC-ben eltérő DA-érzékenységgű neuroncsoportokat sikerült azonosítani. A GM unitok nagyobb valószínűséggel mutattak aktivitásváltozást DA mikroiontoforetikus beadásakor, mint a glukóz-inszenzitív sejtek. A DA-ra érzékeny GR neuronok kizárólag serkentődtek, míg a GS neuronok főként gátlódtak ezen katekolamin hatására. Adataink összhangban vannak azokkal a korábbi eredményekkel, melyek a LHA-ban és a GP-ban a GM neuronok nagyobb dopamin-érzékenységét mutatták ki a GIS neuronok esetén tapasztalhatóhoz képest. A LHA-ban és a pallidumban is megfigyelhető volt a DA indukálta tüzelési frekvencia csökkenés a GS neuronoknál [65, 67].

A PFC dopaminergiás innervációja számos regulációs folyamatban szerepet játszik [102, 148-153], így a táplálkozással összefüggő tanulási és memória folyamatokban is [137, 154, 155]. Különösen fontos megemlíteni, hogy a táplálékfelvétel önmagában,

valamint a táplálékkal összefüggő ingerek egyaránt emelik a DA koncentrációt a prefrontális kortextben [156, 157]. Ezen eredmények, jelen kutatásaink adataival összhangban komplex, egymással összefüggésben álló neurokémiai mechanizmusok szerepét bizonyítják a mdPFC szabályozó működéseiben [141, 153].

Számos korábbi tanulmány foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy vajon a spike-időtartam vagy egyéb elektrofiziológiai jellemző alapján meg lehet-e különböztetni a kérgi piramis-sejteket az interneuronoktól. Egyes kutatások a kortikális interneuronok esetén rövidebb spike-időtartamot találtak, mint a piramis-sejtekénél, bár a piramis-sejtek spike-időtartama elég nagy ingadozást mutathat [158-160]. Kísérleteinkben a spike-időtartam nem különbözött szignifikánsan a különböző neurokémiai tulajdonságokkal rendelkező sejtcsoportokban. A glukóz és DA mikroelektroforézis hatására kialakult frekvenciaváltozási válasz sem mutatott korrelációt a spike-időtartammal. Kapcsolatot találtunk azonban a sorozattüzelési tulajdonság és a neuronok neurokémiai jellemzői között. A legtöbb burst-ösen tüzelő sejtet a DA-ra gátlódó neuronok között, míg a legkevesebbet a DA-ra és/vagy glukózra serkentődő sejtcsoportban figyeltük meg.

4.3.2. Exogén kémiai érzékenység

Az ízlelés a táplálkozási magatartás során kapcsolatot teremt a külvilág és a belső környezet közt, így fontos szerepet játszik abban is, hogy eldöntsük, a táplálék ehető-e vagy sem. A konzumatív fázis bevezetése, a táplálék elfogadása vagy elutasítása nagymértékben függ az íz-érzékeléstől.

A mdPFC számos íz-érzékelésben szerepet játszó struktúrával áll kapcsolatban, így ésszerűnek látszott az a feltételezés, hogy a mdPFC is rendelkezhet íz-ingerekre reagáló neuronokkal. Munkacsoportunk korábban igazolta a patkány vIPFC, valamint rhesus majom OBF, LHA és AMY régiójában íz-érzékeny idegsejtek jelenlétét [62, 67, 76, 161]. Korábbi tanulmányok azt is kimutatták, hogy a mdPFC léziója finnyásságot eredményez a kísérleti állatoknál [126].

Az exogén kémiai ingerlés hatásának vizsgálatokor a mdPFC idegsejtek intraorális és intragasztrikus ingerekre adott aktivitásváltozását regisztráltuk, mely kísérleteink mind intraorálisan adott íz-oldatokra, mind intragasztrikusan infundált

oldatokra reagáló neuronok jelenlétét igazolták a mdPFC-ben. A GR sejtek szignifikánsan nagyobb arányban változtatták meg a frekvenciájukat az intraorálisan adott íz-oldatokra, mint a GIS unitok, melyből ezen unitok különös jelentőségére következtethetünk az íz-információ feldolgozásban.

Az oronazofaringeális stimulusok mellett a posztingesztív gasztrointesztinális folyamatok is befolyásolják az étvágyat és a táplálék preferenciát. A gasztrointesztinális rendszer és a központi idegrendszer között humorális (pl. szerotonin, GLP-1) és neurális (afferens vágusz rostok aktivációja) kapcsolatok segítik az információ áramlást és szerepet játszhatnak az elfogyasztott táplálék ízének érzékelésében és felismerésében is [162-164]. Először 1996-ban sikerült kimutatni, hogy a bélrendszer képes lehet ízt érzékelni, amikor Höffer és Margolskee munkatársaikkal α -gustducint (íz-szignálprotein) azonosítottak a bélben található epitheliális sejtekben [165]. A bélben kimutattak azóta keserű (T2R család), édes (T1R2+T1R3 dimer) és umami receptorokat is [34, 166-168]. Érdekes módon a T2R receptor családba tartozó keserű ízre érzékeny receptorok emberben nemcsak a szájüregben és a gasztrointesztinális neuroendokrin sejtekben találhatók meg, hanem a légutakban és bizonyos agyterületeken (pl. cortex, NAcc, agytörzs) úgyszintén [169]. Glutamát érzékelésére képes a patkányok gyomrában megtalálható mGluR1 receptor, valamint az emberi gyomorban, vékonybélben és vastagbélben expresszálandó T1R1 és T1R3 receptor [33, 166]. A MSG gyomorba, duodenumba vagy a portális vénába történő beadásakor kimutatható volt a nervus vagus megfelelő ágának aktivációja [164]. Ez a hatás megszüntethető a szerotonin receptor vagy a nitrogén monoxid szintetizáló enzim blokkolásával [170, 171]. A glukóz intragasztrikus felszívódását serkenteni képes a T1R2+T1R3 édes íz-érzékelő receptor stimulációja, mivel serkenti a GLUT-2 receptor expresszióját az intesztinális sejtek luminális membránján [172]. Az elmúlt időszakban fMRI vizsgálatok igazolták az intragasztrikusan alkalmazott íz-oldatok (D-glukóz, MSG és 60 mM NaCl) hatását több agyterületen [173]. A NAcc csak a glukóz intragasztrikus infúziójakor aktiválódott, míg a mediális preoptikus área, a hipotalamusz dorzomediális magja és a nucleus habenularis csak MSG adásakor mutatott aktivitásnövekedést. Az AMY a glukóz és a MSG intragasztrikus adásakor is aktiválódott. Mindhárom anyagra aktivitásnövekedéssel válaszolt az insuláris kéreg, az anterior cinguláris kéreg, a hipocampus, a caudatum-putamen és a LHA. A NaCl csak kismértékű, tranzienst aktivációt okozott alacsony (60 mM) koncentrációban, míg az izotóniás NaCl nem

idézett elő változást. Ennek hátterében inkább a NaCl hipoozmotikus hatását feltételezik, mintsem a beadott oldat kémiai összetételét. A MSG okozta aktiváció átlagosan 10-12 perc alatt érte el a maximumát, míg a glukóz-indukálta válasz elhúzódóbbnak (20-30 perces maximum) bizonyult.

Vizsgálataink során mind az intraorális, mind az intragasztrikus ingerléskor tapasztalt neuronális aktivitásváltozások összhangba hozhatók ezen eredményekkel, így alátámasztják a mdPFC gasztrointesztinális rendszerrel való szoros funkcionális kapcsolatára vonatkozó elképzelést. A GM idegsejtek – melyeket ezen agyterületen is nagyszámban azonosítottunk - képezhetik a neuronális alapját annak az összetett integrációs folyamatsornak, mely ötvözni képes az endogén és exogén kémiai ingereket, a szenzoros, percepció, motivációs és kognitív információkkal [30, 62, 64, 67].

4.3.3. Kondicionált íz-averzió

A táplálék megfelelő kemorecepciója csak az első lépés a biológiailag releváns, adaptív táplálkozási magatartás felé vezető úton. Szükséges volt ezért az íz-információk központi idegrendszeri feldolgozását és ezen információk adaptív viselkedésbe illesztését tovább vizsgálunk kondicionált íz-averziós kísérlettel. A mdPFC-be juttatott bilaterális STZ mikroinjekció nem gátolta meg a kondicionált íz-averzió kialakulását. Eredményünk összhangban van azokkal a korábbi adatokkal, melyek szerint a kísérleti állatok mediodorzális vagy dorzolaterális PFC léziója nem csökkentette ill. gátolta a KÍA megtanulását [146, 174]. A szakirodalomban azonban található olyan publikációt is, mely a mediális PFC-be mikroiontoforézissel bejuttatott neurotoxinok (kainsav, 6-hidroxidopamin) KÍA-t károsító hatásáról számolt be [175]. Ezen eltérő eredményekre valószínűleg az alkalmazott neurotoxinok különböző specificitása ad magyarázatot, mivel a STZ a GM sejtekre szelektív destrukciót okoz. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy a NAcc-be juttatott STZ mikroinjekció KÍA deficitet okoz patkányokban [76]. A jelen kísérletünkben nem sikerült hasonló változásokat kimutatnunk a STZ mdPFC-be történő mikroinjekciója után, melyből arra következtethetünk, hogy a GM rendszer nem mindegyik része szükséges a KÍA elsajátításához. Következésképpen ezen eredményeink arra utalnak, hogy a mdPFC-ben

jelen lévő GM neuronok önmagukban nem nélkülözhetetlenek az elfogyasztott táplálék ízének a későbbi, esetlegesen káros következményekkel való asszociációjához.

4.3.4. Íz-reaktivitási zavarok

A különböző ízek hedonikus megítélése nagymértékben befolyásolja a táplálkozási magatartást. Az elfogyasztott táplálék kellemes vagy kellemetlen értékelése fajra jellemző mozgásmintázatokban nyilvánul meg, melyek már újszülött korban megfigyelhetők. Kísérleteink a patkány mdPFC bilaterális mikroinjekcióját követően íz-reaktivitási deficitet igazoltak. A STZ kezelésben részesült patkányok szignifikánsan gyengébb ingerstív választ mutattak kellemes ízekre, mint a kontroll csoport tagjai. Ezen íz-reaktivitási változások az édes és a savanyú íz-stimulusok esetén voltak a legkifejezettebbek. Az alkalmazott STZ mikroinjekció a mdPFC-ben jelen lévő GM neuronok szelektív elpusztításával okozhatta ezeket a változásokat. Korábbi vizsgálatok igazolták a központi glukóz-monitorozó rendszer szerepét a szenzomotoros és perceptuális-motivációs integrációban, valamint a táplálkozás megerősítési, tanulási és memória folyamataiban [62, 64, 67, 176]. A STZ egyszeri, bilaterális mikroinjekciója mind a VMH-ban, mind az OBF-ben a GM neuronok károsodását okozva komplex metabolikus és táplálkozási zavarokat okozott a jellegzetes íz-reaktivitási változások mellett [62, 76, 77]. A GM neuronok szelektív léziója az OBF-ben szignifikánsan erősebb averzív reakciót okozott kellemes íz-ingerek esetén és több ingerstív mintázatot kellemetlen ízek esetén. Mivel a mdPFC részét képezi az előagyú glukóz-monitorozó rendszernek, így feltételezhető, hogy az orbitofrontális homloklebenyi területhez hasonló funkcionális jelentőséggel bír az adaptív táplálkozási magatartásban.

Bár kísérletekkel igazolták, hogy a krónikus decerebrált patkányok a kontroll állatokhoz hasonló ingerstív és averzív válaszmintázatok létrehozására képesek [177], mégis feltételezhető, hogy bizonyos íz-érzékeny kortikális neuronoktól érkező inputok hiánya íz-érzékelési eltolódást („palatability shift”) okozhat. A hipotézisünket alátámasztják azok a vizsgálatok, melyek íz-kéreg léziós patkányok averzív válaszainak hiányát írták le LiCl-dal párosított ízek esetén íz-reaktivitási tesztben [178]. Elképzelhető, hogy eredményeink háttérében a talamusz mdPFC-ből érkező nem

megfelelő inputja áll, mivel úgy tűnik, hogy a thalamusz megtartott működése is elengedhetetlenül szükséges a megfelelő mimetikus válaszok kialakulásához [177].

Kísérletünkben az ingerstív mintázatok csökkenése azzal magyarázható, hogy a GM idegsejtek destrukciója zavart okozott a táplálék és folyadékfelvétel komplex homeosztatis és hedonikus integrációs folyamataiban. Ahhoz azonban, hogy meghatározzuk az íz-reaktivitási deficit hátterében álló pontos neurális és perceptuális-motivációs mechanizmusokat, további vizsgálatok szükségesek.

4.3.5. Metabolikus eltérések

Szervezetünkben a perifériáról érkező információk segítségével a központi idegrendszer a metabolikus igényeknek megfelelően képes kontrollálni az anyagcsere folyamatokat. A perifériáról metabolikus, humorális és a váguszon keresztül neurális információk érkeznek azon neuronokhoz, melyek a glukóz koncentráció mellett hormonok (inzulin, leptin, GLP-1) és különböző metabolitok (zsírsavak, ketontestek, laktát) érzékelésére is képesek [54, 179, 180]. Ha ezen speciális neuronok érzékenysége csökken, a perifériás információk feldolgozása zavart szenved, ami metabolikus betegségek kialakulásához vezethet.

A metabolikus szindróma komplex rendellenesség, melyről az alábbi tünetek együttes előfordulása esetén beszélhetünk: elhízás, dyslipidaemia (magas triglicerid és alacsony HDL-koleszterinszinttel), glukóz intolerancia, epekövesség, magas vérnyomás és a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Ezen tünetegyüttes kialakulásában az inzulín rezisztencia központi szerepe a kilencvenes évektől kezdődően vált ismertté [181]. Az inzulín tirozin kináz membránreceptora révén jelátviteli folyamatokban (MAP-kináz, PI3-kináz út) is szerepet játszik, így transzkripciós faktorok (FoxO1, Srebp-1c) állnak a szabályozása alatt [182]. Ezen transzkripciós faktorok aktivitása befolyásolja a májban zajló metabolikus folyamatokat, így a glukoneogenezist, glikolízist és a lipogenezist [183]. Az inzulín rezisztencia állatkísérletes modellezése során felhasznált, májban lévő inzulín receptorokra knock-out egerek esetén azt tapasztalták, hogy a metabolikus szindrómában megfigyelt hyperglükémia, arterioszklerózis és epekövesség kialakult az

állatokban, azonban a hypertrigliceridaemia és a zsírmáj nem. Ez alapján feltételezhető, hogy a metabolikus szindróma kialakulásához az inzulin receptor hibán kívül más jelátviteli, genetikai, illetve környezeti tényezők is hozzájárulnak.

Lyoo és munkatársai 1-es típusú diabetes mellitusban átlagosan 20 éve szenvedő betegeknél a PFC szignifikáns vastagságcsökkenését mutatták ki MR vizsgálattal [184]. A kéregvastagságcsökkenés mértéke korrelációt mutatott a betegek hemoglobin A1c (HbA1c) szintjének emelkedésével. MR spektroszkópia segítségével ugyanezen munkacsoport igazolta, hogy 1-es típusú diabéteszben a PFC glutamát koncentrációja magasabb, mint az egészséges kontrolloké [185]. A glutamát mint excitátoros neurotranszmitter szerepet játszik a fiziológiai folyamatokban (tanulás és memória), de kórosan magas koncentrációban már neurotoxikus hatású. A PFC emelkedett glutamát szintje korrelációt mutatott a betegek gyengébb kognitív funkciójával, illetve a Hamilton skálán mérhető depresszió mértékével. Diabéteszben a PFC magas glutamát szintjéért részben a hyperglikémia, részben pedig az e betegségben gyakran előforduló, a glutamát lebontásáért felelős glutamát dekarboxiláz elleni antitest jelenléte tehető felelőssé. Magas vércukorszint esetén a glutamátszintézis nő, mivel a glukóz lebontása biokémiaiilag szorosan kapcsolt a glutamin–glutamát ciklussal. Lineáris korrelációt találtak továbbá a hosszútávú HbA1C szintek és a glutamát koncentráció közt, így valószínűsíthető, hogy a megfelelő glikémiás kontrollal a PFC károsodás csökkenthető. Már 7 és 17 év közötti gyermekek fejlődő idegrendszerének MR vizsgálata is eltérést mutatott a PFC területén azon 1-es típusú diabéteszes betegek esetében, akiknél a HbA1C érték emelkedést mutatott [186].

Aksu és munkatársai intraperitoneális STZ injekcióval kezelt patkányokban két hét elteltével a PFC-ben neuronszámcsökkenést és apoptózist (TUNEL pozitív sejtek) igazoltak szövettanilag [187]. A PFC szövetét megvizsgálva szignifikánsan alacsonyabb inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szintet és szuperoxid dizmutáz aktivitást tapasztaltak. A kísérleti állatoknál megfigyelt fokozott szorongás (emelt keresztpalló tesztben a nyitott karban eltöltött idő csökkent) korrelációt mutatott a PFC-ben a neuronpusztulás mértékével és az IGF-1 szint csökkenéssel. Az IGF-1 neuroprotektív, valamint a szuperoxid dizmutáz antioxidáns hatásának csökkenése elősegíti a PFC neuronok oxidatív károsodását és apoptózisát a STZ intraperitoneális alkalmazása esetén.

A mdPFC STZ mikroinjekcióval történt kezelését követően átmeneti glukóz-intoleranciát és plazma triglicerid szint csökkenést tapasztaltunk a GM neuronok szelektív elpusztításának eredményeként. Az egyéb vizsgált paraméterek (HDL, összkoleszterin, LDH) és a szubakut cukorterhelés nem mutattak változást. Korábbi adataink szerint a mdPFC STZ kezelése nem okoz szignifikáns eltérést a plazma inzulin szintben sem.

Munkacsoportunk a VMH, az OBF és a NAcc STZ mikroinjekcióját követően metabolikus zavarok létrejöttét mutatta ki [62], melyek glukóz-intoleranciában, dyslipidaemiában, valamint plazma húgysavszint változásban nyilvánultak meg. A zsíryanycsere zavart jelző változások eltérőek voltak a GM rendszer különböző területeinek kezelésekor. Míg a VMH STZ mikroinjekcióját követően csökkent összkoleszterin, valamint emelkedett triglicerid szintet lehetett tapasztalni, addig az OBF-be és a NAcc-be juttatott STZ szignifikánsan csökkentette az összkoleszterin és triglicerid koncentrációt a plazmában. Mindezek alapján a GM rendszer különböző területeinek anyagcsere folyamatokban betöltött differenciált szerepére következtethetünk.

A mdPFC STZ mikroinjekcióját követően tapasztalt szénhidrátanyagcsere zavar hasonlít a 2-es típusú diabetes mellitusban megfigyeltekhez. A 2-es típusú diabéteszben azonban általában mind emberekben, mind patkányokban hypertrigliceridaemia figyelhető meg. Irodalmi adatok alapján a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek 55,8 %-a hypertrigliceridaemiás [188]. Tavanger és Reaven diabéteszes patkányokban a hosszan tartó inzulinhiány miatt csökkent lipoprotein lipáz aktivitást és emelkedett triglicerid szintet igazoltak [189, 190]. Ennek ellenére nem meglepő, hogy a GM rendszer egyes részeinek STZ-nal végzett léziója alacsony, míg a VMH GM sejtjeinek destrukciója emelkedett triglicerid szintet okozott. A GM rendszerben ugyanis az egyes agyterületek hálózatot alkotva vesznek részt, kölcsönkapcsolataik révén egymás működését is alapvetően befolyásolni képesek [62]. A mdPFC mint magas kérgi reprezentációs terület nyilvánvalóan nem lehet a legmeghatározóbb a szervezet anyagcseréjének szabályozásában, így ezen körülírt agyterület specifikus neuronscsoportját ért toxikus hatástól ennél széleskörűbb, mélyrehatóbb metabolikus változásokat nem is várhattunk.

V. Általános következtetések

A medicina alapvető célja minél hatékonyabb preventív eljárások és terápiás protokollok kidolgozása, melyhez elengedhetetlen a fiziológiai folyamatok és a betegségek patomechanizmusának minél pontosabb megismerése. Világszerte különösen nagy figyelem irányul a népesség mortalitását és morbiditását jelentősen növelő kórképekre, így a táplálkozási zavarokra és anyagcsere betegségekre is. Ide sorolhatók az egyre növekvő incidenciájú elhízás, anorexia nervosa, metabolikus szindróma és a diabetes mellitus.

Szervezetünk homeosztázisának fenntartásához elengedhetetlen a megfelelő, adaptív táplálkozási magatartás. A táplálék felismerésében és kiválasztásában szerepet játszik többek között az élelem külső megjelenésének, illatának, ízének, textúrájának és hedonikus értékének értékelése. A külső ingerek feldolgozása mellett a belső környezet homeosztázisát biztosító idegrendszeri, valamint humorális-metabolikus szabályozó folyamatok szükségesek az adaptív táplálkozási magatartás és anyagcsere kialakításához. Az ezen folyamatok szabályozásában résztvevő struktúrák károsodása a homeosztázis megbomlásán keresztül táplálkozási és anyagcsere betegségek kialakulásához vezet. Bár a mai klinikai szemlélet elsősorban a perifériás folyamatokra koncentrált, kutatásaink rámutattak arra, hogy nem szabad figyelmen kívül hagyni a betegségek lehetséges központi idegrendszeri összefüggéseit sem. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a mdPFC-ben elhelyezkedő, jelentős arányban íz-érzékenységgel is rendelkező glukóz-monitorozó neuronok az endogén és exogén kémiai információk integrációjával fontos szerepet játszanak az íz-információk feldolgozásában és a táplálkozás szabályozásának adaptív mechanizmusában.

Mindezek alapján reméljük, hogy a szervezetünk homeosztázisának fenntartásában résztvevő központi idegrendszeri struktúrák - így a mdPFC - egyre részletesebb funkcionális megismerése hozzájárul új gyógyszer-celtek azonosításához, és az eddigieknél hatékonyabb terápiás stratégiák kidolgozásához.

VI. Vizsgálataink legfontosabb eredményeinek összefoglalása

1. Extracelluláris egysejtelvezetéseink során elsőként azonosítottunk glukóz-monitorozó neuronokat a mdPFC-ben. GR és GS típusú idegsejtek is megtalálhatók ezen az agyterületen a GS neuronok dominanciája mellett.
2. Extracelluláris egysejtelvezetéseink során a GM unitok nagyobb valószínűséggel mutattak aktivitásváltozást DA mikroiontoforetikus beadásakor, mint a GIS neuronok. A DA-ra érzékeny GR neuronok kizárólag serkentődtek, míg a GS neuronok főként gátlódtak ezen katekolamin hatására.
3. Intraorálisan adott íz-oldatokra a glukóz-receptor sejtek szignifikánsan nagyobb arányban változtatták meg tüzelési frekvenciájukat, mint a GIS unitok.
4. Intragasztrikusan infundált oldatokra (glukóz, MSG, NaCl) érzékeny neuronok jelenlétét igazoltuk a mdPFC-ben.
5. A mdPFC-be adott bilaterális STZ mikroinjekció nem gátolta meg a kondicionált íz-averzió kialakulását.
6. A mdPFC-be adott bilaterális STZ mikroinjekció íz-reaktivitási deficitet okozott. A STZ kezelésben részesült patkányok szignifikánsan gyengébb ingerstív választ mutattak kellemes ízekre, mint a kontroll csoport tagjai.
7. A mdPFC-be adott bilaterális STZ mikroinjekciót követő glukóz tolerancia tesztben az állatok szénhidrát anyagcseréjében patológiás eltérést, szignifikánsan magasabb vércukorszintet tapasztaltunk.
8. A mdPFC-be adott bilaterális STZ mikroinjekciót követő metabolikus vizsgálataink során a STZ-t kapott állatok triglicerid plazmaszintje szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontroll csoporté.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Karádi Zoltán professzor úrnak, a PTE ÁOK Élettani Intézet igazgatójának lelkiismeretes munkájáért és megtisztelő bizalmáért. Hálával tartozom az elmúlt évek során kapott szakmai iránymutatásaiért és baráti tanácsaiért, tudományos közleményeim precíz javításáért és mindenkori önzetlen segítségéért.

Hálásan köszönöm Dr. Lénárd László professzor úrnak, hogy lehetővé tette kutatói munkám megkezdését e méltán elismert és nagy tradíciókkal rendelkező intézetben. Köszönöm továbbá közös közleményünkhöz nyújtott hasznos tanácsait, biztató szavait.

Külön köszönöm Dr. Takács Gábor egyetemi adjunktusnak, Dr. Szabó István, Dr. Szalay Csaba, Dr. Papp Szilárd, Csetényi Bettina és Hormay Edina egyetemi tanársegédeknek és valamennyi diákkörös hallgatónknak áldozatos munkájukat és segítségüket.

Köszönet illeti Fuchs Ildikó szakasszisztensnőt támogató segítségéért, mindenkori pozitív hozzáállásáért, mellyel kísérleteink sikeréhez nagymértékben hozzájárult.

Irodalomjegyzék

- [1] Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951;77:323-4.
- [2] Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med.* 1951;24:123-40.
- [3] Morrison SD, Barnett RJ, Mayer J. Localization of lesions in the lateral hypothalamus of rats with induced adipisia and aphagia. *Am J Physiol.* 1958;193:230-4.
- [4] Teitelbaum P, Epstein AN. The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol Rev.* 1962;69:74-90.
- [5] Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW. Modification of motivated behavior elicited by electrical stimulation of the hypothalamus. *Science.* 1968;159:1119-21.
- [6] Wayner MJ. Motor control functions of the lateral hypothalamus and adjunctive behavior. *Physiol Behav.* 1970;5:1319-25.
- [7] Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, Aou S. Complex attributes of lateral hypothalamic neurons in the regulation of feeding of alert rhesus monkeys. *Brain Res Bull.* 1990;25:933-9.
- [8] Norgren R. Gustatory responses in the hypothalamus. *Brain Res.* 1970;21:63-77.
- [9] Rolls ET, Sanghera MK, Roper-Hall A. The latency of activation of neurones in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey. *Brain Res.* 1979;164:121-35.
- [10] Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec.* 1983;78:149-72.
- [11] Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science.* 1962;135:375-7.
- [12] Hoebel BG, Teitelbaum P. Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1966;61:189-93.
- [13] Morgane PJ. Electrophysiological studies of feeding and satiety centers in the rat. *Am J Physiol.* 1961;201:838-44.
- [14] Lenard L, Sandor P, Hajnal A, Jando G, Karadi Z, Kai Y. Sex-dependent body weight changes after iontophoretic application of kainic acid into the LH or VMH. *Brain Res Bull.* 1991;26:141-8.
- [15] Morgane PJ, Kosman AJ. Alterations in feline behaviour following bilateral amygdectomy. *Nature.* 1957;180:598-600.
- [16] Fonberg E, Del Gado JM. Avoidance and alimentary reactions during amygdala stimulation. *J Neurophysiol.* 1961;24:651-64.
- [17] Fonberg E. The Inhibitory Role of Amygdala Stimulation. *Acta Biol Exp (Warsz).* 1963;23:171-80.
- [18] Lenard L, Sarkisian J, Szabo I. Sex-dependent survival of rats after bilateral pallidal lesions. *Physiol Behav.* 1975;15:389-97.
- [19] Hahn Z, Karadi Z, Lenard L. Sex-dependent increase of blood glucose concentration after bilateral pallidal lesion in the rat. *Acta Physiol Hung.* 1988;72:99-102.
- [20] Levine MS, Ferguson N, Kreinick CJ, Gustafson JW, Schwartzbaum JS. Sensorimotor dysfunctions and aphagia and adipisia following pallidal lesions in rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1971;77:282-93.

- [21] Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol.* 1961;201:420-8.
- [22] Szabó I, Sarkisian JS, Lénárd L, Németh L. Pallidal stimulation in rats: Facilitation of stimulation-induced chewing by food and water deprivation *Physiology and Behaviour.* 1977;18:361-8.
- [23] Zaborszky L, Beinfeld MC, Palkovits M, Heimer L. Brainstem projection to the hypothalamic ventromedial nucleus in the rat: a CCK-containing long ascending pathway. *Brain Res.* 1984;303:225-31.
- [24] Inagaki S, Shiotani Y, Yamano M, Shiosaka S, Takagi H, Tateishi K, et al. Distribution, origin, and fine structures of cholecystokinin-8-like immunoreactive terminals in the nucleus ventromedialis hypothalami of the rat. *J Neurosci.* 1984;4:1289-99.
- [25] Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Excitotoxic lesions of the core and shell subregions of the nucleus accumbens differentially disrupt body weight regulation and motor activity in rat. *Brain Res Bull.* 1995;38:551-9.
- [26] Villablanca JR, Olmstead CE, de Andres I. Effects of caudate nuclei or frontal cortical ablations in kittens: responsiveness to auditory stimuli and comparisons with adult-operated littermates. *Exp Neurol.* 1978;61:635-49.
- [27] Ahlskog JE, Hoebel BG. Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. *Science.* 1973;182:166-9.
- [28] Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1971;367:95-122.
- [29] Lénárd L, Karádi Z, Szabó I, Hahn Z. Pallidal mechanism in the organization of feeding and sensorymotor integration. *Recent Developements of Neurobiology in Hungary.* 1982;1:79-113.
- [30] Rolls ET. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Crit Rev Neurobiol.* 1997;11:263-87.
- [31] Watanabe S, Matheus MT. [Comparative study of the gustatory sensory receptors of mammals]. *Rev Assoc Paul Cir Dent Reg Aracatuba.* 1980;1:39-43.
- [32] Chaudhari N, Roper SD. Molecular and physiological evidence for glutamate (umami) taste transduction via a G protein-coupled receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:398-406.
- [33] San Gabriel AM, Maekawa T, Uneyama H, Yoshie S, Torii K. mGluR1 in the fundic glands of rat stomach. *FEBS Lett.* 2007;581:1119-23.
- [34] Sclafani A. Sweet taste signaling in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14887-8.
- [35] Norgren R, Leonard CM. Taste pathways in rat brainstem. *Science.* 1971;173:1136-9.
- [36] Hamilton RB, Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol.* 1984;222:560-77.
- [37] Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav.* 1988;42:223-9.
- [38] Rolls ET, Scott TR, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. The responsiveness of neurones in the frontal opercular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *J Physiol.* 1988;397:1-12.
- [39] Rolls ET. Information processing in the taste system of primates. *J Exp Biol.* 1989;146:141-64.

- [40] Karadi Z, Scott TR, Oomura Y, Nishino H, Aou S, Lenard L. Complex functional attributes of amygdaloid gustatory neurons in the rhesus monkey. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:488-92.
- [41] Scott TR, Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Plata-Salaman CR, Lenard L, et al. Gustatory neural coding in the amygdala of the alert macaque monkey. *J Neurophysiol.* 1993;69:1810-20.
- [42] Plata-Salaman CR, Scott TR, Smith-Swintosky VL. Gustatory neural coding in the monkey cortex: the quality of sweetness. *J Neurophysiol.* 1993;69:482-93.
- [43] Norgren R, Pfaffmann C. The pontine taste area in the rat. *Brain Res.* 1975;91:99-117.
- [44] Norgren R, Wolf G. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the rat. *Brain Res.* 1975;92:123-9.
- [45] Norgren R. Taste pathways to hypothalamus and amygdala. *J Comp Neurol.* 1976;166:17-30.
- [46] Karádi Z, Lénárd L, Hahn Z, Jandó G. Role of the amygdalar catecholaminergic systems in the conditioned taste aversion of the rats. *Acta Physiol Acad Sci Hung.* 1985;66:259.
- [47] Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;63:15-43.
- [48] Marshall NB, Mayer J. Specificity of gold thioglucose for ventromedial hypothalamic lesions and hyperphagia. *Nature.* 1956;178:1399-400.
- [49] Niijima A. Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea-pig. *J Physiol.* 1982;332:315-23.
- [50] Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature.* 1969;222:282-4.
- [51] Oomura Y. Input-output organisation in the hypothalamus relating to food intake behaviour. In: Morgane PJ, Panksepp J, editors. *Handbook of the Hypothalamus II*, New York: Marcel Dekker Inc.; 1980. p. 557-620.
- [52] Gonzalez JA, Jensen LT, Fugger L, Burdakov D. Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes.* 2008;57:2569-76.
- [53] Ashford ML, Boden PR, Treherne JM. Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *Pflugers Arch.* 1990;415:479-83.
- [54] Levin BE. Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis. *Physiol Behav.* 2006;89:486-9.
- [55] Kang L, Dunn-Meynell AA, Routh VH, Gaspers LD, Nagata Y, Nishimura T, et al. Glucokinase is a critical regulator of ventromedial hypothalamic neuronal glucosensing. *Diabetes.* 2006;55:412-20.
- [56] Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang L, Gaspers L, Levin BE. Glucokinase is the likely mediator of glucosensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. *Diabetes.* 2002;51:2056-65.
- [57] Kang L, Routh VH, Kuzhikandathil EV, Gaspers LD, Levin BE. Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes.* 2004;53:549-59.
- [58] Fioramonti X, Lorsignol A, Taupignon A, Penicaud L. A new ATP-sensitive K⁺ channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus. *Diabetes.* 2004;53:2767-75.
- [59] Williams RH, Burdakov D. Silencing of ventromedial hypothalamic neurons by glucose-stimulated K(+) currents. *Pflugers Arch.* 2009;458:777-83.

- [60] Burdakov D. K⁺ channels stimulated by glucose: a new energy-sensing pathway. *Pflugers Arch.* 2007;454:19-27.
- [61] Ren X, Zhou L, Terwilliger R, Newton SS, de Araujo IE. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Front Integr Neurosci.* 2009;3:12.
- [62] Karadi Z, Lukats B, Papp S, Takacs G, Egyed R, Lenard L. The central glucose-monitoring neural network: major protector of the adaptive homeostatic balance for well being of the organism. *International Congress Series.* 2004;1269:30-3.
- [63] Adachi A, Shimizu N, Oomura Y, Kobashi M. Convergence of hepatoportal glucose-sensitive afferent signals to glucose-sensitive units within the nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett.* 1984;46:215-8.
- [64] Aou S, Oomura Y, Lenard L, Nishino H, Inokuchi A, Minami T, et al. Behavioral significance of monkey hypothalamic glucose-sensitive neurons. *Brain Res.* 1984;302:69-74.
- [65] Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics. *Brain Res Bull.* 1995;37:149-55.
- [66] Papp S, Lukats B, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *Neuroreport.* 2007;18:1561-5.
- [67] Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, Aou S. Responses of lateral hypothalamic glucose-sensitive and glucose-insensitive neurons to chemical stimuli in behaving rhesus monkeys. *J Neurophysiol.* 1992;67:389-400.
- [68] Karadi Z, Faludi B, Hernadi I, Lenard L. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: II. Complex functional attributes. *Neurobiology (Bp).* 1995;3:241-56.
- [69] Karadi Z, Faludi B, Lenard L, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes. *Brain Res Bull.* 1995;37:157-62.
- [70] Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Aou S. Olfactory coding in the monkey lateral hypothalamus: behavioral and neurochemical properties of odor-responding neurons. *Physiol Behav.* 1989;45:1249-57.
- [71] Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Hernadi I. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: I. Behavioral properties and neurotransmitter sensitivities. *Neurobiology (Bp).* 1995;3:223-39.
- [72] Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes.* 1976;25:595-603.
- [73] Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50:537-46.
- [74] Duelli R, Schrock H, Kuschinsky W, Hoyer S. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12:737-43.
- [75] Plaschke K, Hoyer S. Action of the diabetogenic drug streptozotocin on glycolytic and glycogenolytic metabolism in adult rat brain cortex and hippocampus. *Int J Dev Neurosci.* 1993;11:477-83.
- [76] Karadi Z, Lukats B, Papp S, Szalay C, Egyed R, Lenard L, et al. Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies. *Chem Senses.* 2005;30 Suppl 1:i168-9.
- [77] Egyed R, Lukats B, Karadi Z. Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *J Physiol (Lond).* 2000;526:173-4.

- [78] Keszthelyi Z, Past T, Lukats B, Koltai K, Karadi Z. The central effect of chromium on glucose metabolism. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:242.
- [79] Karádi Z, Nagy B, Szabó I, Szalay C, Takács G, Keresztes D, et al. Complex Functional Attributes of Forebrain Glucose-Monitoring Neurons in the Maintenance of Homeostasis. *Acta Physiologica*. 2011;202,Supplement 684 :O20
- [80] Lacroix L, Spinelli S, Heidbreder CA, Feldon J. Differential role of the medial and lateral prefrontal cortices in fear and anxiety. *Behav Neurosci*. 2000;114:1119-30.
- [81] Rose JE, Woolsey CN. The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1948;27 (1 vol.):210-32.
- [82] Kolb B. Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Res*. 1984;320:65-98.
- [83] Monosov IE, Hikosaka O. Regionally distinct processing of rewards and punishments by the primate ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci*.32:10318-30.
- [84] Ongur D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*. 2003;460:425-49.
- [85] Lovstad M, Funderud I, Meling T, Kramer UM, Voytek B, Due-Tonnessen P, et al. Anterior cingulate cortex and cognitive control: Neuropsychological and electrophysiological findings in two patients with lesions to dorsomedial prefrontal cortex. *Brain Cogn*.80:237-49.
- [86] Bradfield NI, Reutens DC, Chen J, Wood AG. Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the standard reference position. *Aust N Z J Psychiatry*.46:232-9.
- [87] Bolton DA, Brown KE, McIlroy WE, Staines WR. Transient inhibition of the dorsolateral prefrontal cortex disrupts somatosensory modulation during standing balance as measured by electroencephalography. *Neuroreport*.23:369-72.
- [88] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54:504-14.
- [89] Krettek JE, Price JL. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*. 1977;171:157-91.
- [90] Brown VJ, Bowman EM. Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends Neurosci*. 2002;25:340-3.
- [91] Campbell CB, Hodos W. The concept of homology and the evolution of the nervous system. *Brain Behav Evol*. 1970;3:353-67.
- [92] Vives F, Gayoso MJ, Osorio C, Mora F. Afferent pathways to points of self-stimulation in the medial prefrontal cortex of the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique. *Behav Brain Res*. 1983;8:23-32.
- [93] Kita H, Oomura Y. Reciprocal connections between the lateral hypothalamus and the frontal complex in the rat: electrophysiological and anatomical observations. *Brain Res*. 1981;213:1-16.
- [94] Montaron MF, Deniau JM, Menetrey A, Glowinski J, Thierry AM. Prefrontal cortex inputs of the nucleus accumbens-nigro-thalamic circuit. *Neuroscience*. 1996;71:371-82.
- [95] McGinty VB, Grace AA. Activity-dependent depression of medial prefrontal cortex inputs to accumbens neurons by the basolateral amygdala. *Neuroscience*. 2009;162:1429-36.
- [96] Berger B, Thierry AM, Tassin JP, Moyne MA. Dopaminergic innervation of the rat prefrontal cortex: a fluorescence histochemical study. *Brain Res*. 1976;106:133-45.

- [97] Divac I, Kosmal A, Bjorklund A, Lindvall O. Subcortical projections to the prefrontal cortex in the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique. *Neuroscience*. 1978;3:785-96.
- [98] Terreberry RR, Neafsey EJ. The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. *Brain Res Bull*. 1987;19:639-49.
- [99] Butter CM, Snyder DR. Alterations in aversive and aggressive behaviors following orbital frontal lesions in rhesus monkeys. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1972;32:525-65.
- [100] Myers RE. Role of prefrontal and anterior temporal cortex in social behavior and affect in monkeys. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1972;32:567-79.
- [101] Milner B. Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982;298:211-26.
- [102] Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:771-84.
- [103] Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:184-94.
- [104] Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci*. 1996;110:872-86.
- [105] Barbas H, Zikopoulos B. The prefrontal cortex and flexible behavior. *Neuroscientist*. 2007;13:532-45.
- [106] Anderson SW, Aksan N, Kochanska G, Damasio H, Wisnowski J, Afifi A. The earliest behavioral expression of focal damage to human prefrontal cortex. *Cortex*. 2007;43:806-16.
- [107] Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain*. 2008;131:1311-22.
- [108] Koch KW, Fuster JM. Unit activity in monkey parietal cortex related to haptic perception and temporary memory. *Exp Brain Res*. 1989;76:292-306.
- [109] Freedman M, Oscar-Berman M. Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behav Neurosci*. 1986;100:337-42.
- [110] Butter CM. Habituation of Responses to Novel Stimuli in Monkeys with Selective Frontal Lesions. *Science*. 1964;144:313-5.
- [111] Deuel RK. Loss of motor habits after cortical lesions. *Neuropsychologia*. 1977;15:205-15.
- [112] Castro AJ. The effects of cortical ablations on digital usage in the rat. *Brain Res*. 1972;37:173-85.
- [113] Burns JM, Swerdlow RH. Right orbitofrontal tumor with pedophilia symptom and constructional apraxia sign. *Arch Neurol*. 2003;60:437-40.
- [114] Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol*. 1991;308:249-76.
- [115] Beckstead RM. An autoradiographic examination of corticocortical and subcortical projections of the mediodorsal-projection (prefrontal) cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1979;184:43-62.
- [116] Neafsey EJ. Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. *Prog Brain Res*. 1990;85:147-65; discussion 65-6.

- [117] Von Euler US, Folkow B. The effect of stimulation of autonomic areas in the cerebral cortex upon the adrenaline and noradrenaline secretion from the adrenal gland in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1958;42:313-20.
- [118] Frysztak RJ, Neafsey EJ. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Res.* 1994;643:181-93.
- [119] al Maskati HA, Zbrozyna AW. Stimulation in prefrontal cortex area inhibits cardiovascular and motor components of the defence reaction in rats. *J Auton Nerv Syst.* 1989;28:117-25.
- [120] Tanabe T, Iino M, Takagi SF. Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *J Neurophysiol.* 1975;38:1284-96.
- [121] Eichenbaum H, Shedlack KJ, Eckmann KW. Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior. I. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on olfactory discrimination in the rat. *Brain Behav Evol.* 1980;17:255-75.
- [122] Potter H, Butters N. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia.* 1980;18:621-8.
- [123] Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 1990;64:1055-66.
- [124] Hurley-Gius KM, Neafsey EJ. The medial frontal cortex and gastric motility: microstimulation results and their possible significance for the overall pattern of organization of rat frontal and parietal cortex. *Brain Res.* 1986;365:241-8.
- [125] Kolb B, Whishaw IQ, Schallert T. Aphagia, behavior sequencing and body weight set point following orbital frontal lesions in rats. *Physiol Behav.* 1977;19:93-103.
- [126] Kolb B, Nonneman AJ. Prefrontal cortex and the regulation of food intake in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1975;88:806-15.
- [127] Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. A stereotaxic atlas of the rat brain. New York: Plenum Press. 1979.
- [128] Kruk ZL, Armstrong-James M, Millar J. Measurement of the concentration of 5-hydroxytryptamine ejected during iontophoresis using multibarrel carbon fibre microelectrodes. *Life Sci.* 1980;27:2093-8.
- [129] Bloom FE. To spritz or not to spritz: the doubtful value of aimless iontophoresis. *Life Sci.* 1974;14:1819-34.
- [130] Curtis DR. Microelectrophoresis in *Physical Technics in Biological Research. Electrophysiological Methods*, New York, London: Academic Press; 1964. p. 144-90.
- [131] Purves RD. *Microelectrode methods for intracellular recording and iontophoresis.* Elsevier Science & Technology Books: Academic press; 1981.
- [132] Moskowitz HR, Kumraiah V, Sharma KN, Jacobs HL, Sharma SD. Effects of hunger, satiety and glucose load upon taste intensity and taste hedonics. *Physiol Behav.* 1976;16:471-5.
- [133] Yamaguchi S. Basic properties of umami and its effects on food flavor. *Food Reviews International.* 1998;14:139-76.
- [134] Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res.* 1978;143:263-79.
- [135] Takacs G, Lukats B, Papp S, Szalay C, Karadi Z. Taste reactivity alterations after IL-1beta microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Neurosci Res.* 2008;62:118-22.

- [136] Kovacs P, Denes V, Kellenyi L, Hernadi I. Microiontophoresis electrode location by neurohistological marking: Comparison of four native dyes applied from current balancing electrode channels. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2005;51:147-51.
- [137] Baldwin AE, Sadeghian K, Kelley AE. Appetitive instrumental learning requires coincident activation of NMDA and dopamine D1 receptors within the medial prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2002;22:1063-71.
- [138] Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:321-52.
- [139] Heidbreder CA, Groenewegen HJ. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:555-79.
- [140] Kolb B. Animal models for human PFC-related disorders. *Prog Brain Res*. 1990;85:501-19.
- [141] Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*. 2005;75:143-60.
- [142] Nakano Y, Oomura Y, Lenard L, Nishino H, Aou S, Yamamoto T, et al. Feeding-related activity of glucose- and morphine-sensitive neurons in the monkey amygdala. *Brain Res*. 1986;399:167-72.
- [143] Mizuno Y, Oomura Y. Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: in vitro study. *Brain Res*. 1984;307:109-16.
- [144] Adachi A, Kobashi M. Convergence of Hepatic Gluco- and Osmoresponsive Inputs on Chemosensitive Units in the Medulla Oblongata of Rat. In: Oomura Y, editor. *EMOTIONS Neural and Chemical Control*, Tokyo: Japan Sci. Soc. Press and Karger AG; 1986. p. 103-16.
- [145] Lukats B, Egyed R, Karadi Z. Single neuron activity changes to interleukin-1beta in the orbitofrontal cortex of the rat. *Brain Res*. 2005;1038:243-6.
- [146] Mogensen J, Divac I. Behavioural changes after ablation of subdivisions of the rat prefrontal cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1993;53:439-49.
- [147] Oomura Y, Yoshimatsu H. Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst*. 1984;10:359-72.
- [148] Granon S, Passetti F, Thomas KL, Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2000;20:1208-15.
- [149] Goeders NE, Dworkin SI, Smith JE. Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;24:1429-40.
- [150] Hedou G, Feldon J, Heidbreder CA. Effects of cocaine on dopamine in subregions of the rat prefrontal cortex and their efferents to subterritories of the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*. 1999;372:143-55.
- [151] Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35:129-50.
- [152] Richardson NR, Gratton A. Changes in medial prefrontal cortical dopamine levels associated with response-contingent food reward: an electrochemical study in rat. *J Neurosci*. 1998;18:9130-8.
- [153] Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol*. 2001;63:241-320.

- [154] Gambarana C, Masi F, Leggio B, Grappi S, Nanni G, Scheggi S, et al. Acquisition of a palatable-food-sustained appetitive behavior in satiated rats is dependent on the dopaminergic response to this food in limbic areas. *Neuroscience*. 2003;121:179-87.
- [155] Touzani K, Bodnar RJ, Sclafani A. Acquisition of glucose-conditioned flavor preference requires the activation of dopamine D1-like receptors within the medial prefrontal cortex in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2010;94:214-9.
- [156] Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci*. 1997;17:851-61.
- [157] Hernandez L, Hoebel BG. Feeding can enhance dopamine turnover in the prefrontal cortex. *Brain Res Bull*. 1990;25:975-9.
- [158] Bartho P, Hirase H, Monconduit L, Zugaro M, Harris KD, Buzsaki G. Characterization of neocortical principal cells and interneurons by network interactions and extracellular features. *J Neurophysiol*. 2004;92:600-8.
- [159] Contreras D. Electrophysiological classes of neocortical neurons. *Neural Netw*. 2004;17:633-46.
- [160] Vigneswaran G, Kraskov A, Lemon RN. Large identified pyramidal cells in macaque motor and premotor cortex exhibit "thin spikes": implications for cell type classification. *J Neurosci*. 2011;31:14235-42.
- [161] Karádi Z, Egyed R, Hernádi I, Lénárd L. Integrative processing of endogenous and exogenous chemical signals by glucose-monitoring neurons of the primate orbitofrontal cortex. *Appetite*. 1988;31 (2):263.
- [162] Li Y, Wu XY, Zhu JX, Owyang C. Intestinal serotonin acts as paracrine substance to mediate pancreatic secretion stimulated by luminal factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G916-23.
- [163] Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:15069-74.
- [164] Niiijima A. Reflex effects of oral, gastrointestinal and hepatoportal glutamate sensors on vagal nerve activity. *J Nutr*. 2000;130:971S-3S.
- [165] McLaughlin SK, McKinnon PJ, Margolskee RF. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature*. 1992;357:563-9.
- [166] Bezencon C, le Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses*. 2007;32:41-9.
- [167] Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:302-5.
- [168] Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnott-Smith J, Rozengurt E. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:2392-7.
- [169] Singh N, Vrontakis M, Parkinson F, Chelikani P. Functional bitter taste receptors are expressed in brain cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 406:146-51.
- [170] Uneyama H, Niiijima A, San Gabriel A, Torii K. Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291:G1163-70.
- [171] Tolhurst G, Reimann F, Gribble FM. Intestinal sensing of nutrients. *Handb Exp Pharmacol*. 309-35.
- [172] Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol*. 2007;582:379-92.

- [173] Kondoh T, Tsurugizawa T, Torii K. Brain Functional Changes in Rats Administered with Monosodium L-Glutamate in the Stomach. *International Symposium on Olfaction and Taste: Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:77-81.
- [174] Kesner RP, Berman RF, Tardif R. Place and taste aversion learning: role of basal forebrain, parietal cortex, and amygdala. *Brain Res Bull.* 1992;29:345-53.
- [175] Hernadi I, Karadi Z, Vigh J, Petyko Z, Egyed R, Berta B, et al. Alterations of conditioned taste aversion after microiontophoretically applied neurotoxins in the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res Bull.* 2000;53:751-8.
- [176] Lénárd L, Karádi Z. Regulatory processes of hunger motivated behavior. *Acta Biologica Hungarica.* 2012;63:80-8.
- [177] Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res.* 1978;143:281-97.
- [178] Kiefer SW, Orr MR. Taste avoidance, but not aversion, learning in rats lacking gustatory cortex. *Behav Neurosci.* 1992;106:140-6.
- [179] Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 1999;140:1687-94.
- [180] Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage.* 2007;35:511-7.
- [181] Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;12:1595-607.
- [182] Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:206-10.
- [183] Zhang W, Patil S, Chauhan B, Guo S, Powell DR, Le J, et al. FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression. *J Biol Chem.* 2006;281:10105-17.
- [184] Lyoo IK, Yoon S, Jacobson AM, Hwang J, Musen G, Kim JE, et al. Prefrontal Cortical Deficits in Type 1 Diabetes Mellitus: Brain Correlates of Comorbid Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1-10.
- [185] Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, Simonson DC, Weinger K, Bolo N, et al. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:878-87.
- [186] Perantie DC, Wu J, Koller JM, Lim A, Warren SL, Black KJ, et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2331-7.
- [187] Aksu I, Ates M, Baykara B, Kiray M, Sisman AR, Buyuk E, et al. Anxiety correlates to decreased blood and prefrontal cortex IGF-1 levels in streptozotocin induced diabetes. *Neurosci Lett.* 531:176-81.
- [188] Kanani FH, Alam JM. Apolipoprotein B in type 2 diabetics--a cross sectional study in a tertiary care set-up. *J Pak Med Assoc.* 60:653-6.
- [189] Tavangar K, Murata Y, Pedersen ME, Goers JF, Hoffman AR, Kraemer FB. Regulation of lipoprotein lipase in the diabetic rat. *J Clin Invest.* 1992;90:1672-8.
- [190] Reaven EP, Reaven GM. Mechanisms for development of diabetic hypertriglyceridemia in streptozotocin-treated rats. Effect of diet and duration of insulin deficiency. *J Clin Invest.* 1974;54:1167-78.

Publikációs jegyzék

I. Folyóiratcikkek

A. A disszertációhoz kapcsolódó cikkek

Nagy B., Szabó I., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Karádi Z.:
Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex
Brain Research 1444:38-44. 2012.
IF: 2,728

Nagy B., Takács G., Szabó I., Lénárd L., Karádi Z.:
Taste reactivity alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex
Behavioural Brain Research 234: 228-232. 2012.
IF: 3,417

B. Egyéb cikkek

Takács G., Papp Sz., Lukáts B., Szalay Cs., **Nagy B.**, Fotakos D., Karádi Z.:
Homeostatic alterations after IL-1 β microinjection into the nucleus accumbens of the rat
Appetite 54: 354-362. 2010.
IF: 2,433

Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Szabó I., Simon D., Berki T., Karádi Z.:
Insulin and leptin plasma levels after the microinjection of interleukin-1 β into the nucleus accumbens of the rat
Acta Physiologica Hungarica 99 (4), 472-478. 2012.
IF: 0,821

II. Konferencia összefoglalók

A. Referált folyóiratban megjelent összefoglalók

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

Takács G., Lukáts B., Papp Sz., Szalay Cs., **Nagy B.**, Fotakos D., Hanna S. and Karádi Z.: Interleukin-1b mechanizmusok patkány nucleus accumbensben a homeosztázis szabályozásában

Acta Physiologica Hungarica 96:138, 2009.

Nagy B., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Lukáts B., Rábai M., Dimitrios F., Keresztes D., Németh L., Karadi Z.: A mediodorsalis prefrontalis kéreg idegsejtjeinek neurokémiai sajátosságai

Acta Physiologica Hungarica 96:108, 2009.

Szalay Cs., Aradi M., Schwarcz A., Orsi G., **Nagy B.**, Takács G., Lénárd L., Karádi Z.: Brain activation changes following repeated intravenous glucose loads: a primate fMRI study

Diabetes 58 (S1): A398, 2009.

Nagy B., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Hideg B., Faragó B., Németh L., Csulak T., Hanna S., Karádi Z.: Complex Chemosensitivity of neurons in the mediodorsal prefrontal cortex

Obesitologia Hungarica 10, (S1), p.:42, 2009.

Cs. Szalay, M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, **B. Nagy**, G. Takács, L. Lénárd, Z. Karádi: Repeated intravenous glucose loads elicit brain activation changes in the rhesus monkey: an fMRI study

Obesitologia Hungarica 10, Suppl. 1; p.:42, 2009.

G. Takács, Cs. Szalay, **B. Nagy**, B. Hideg, T. Csulak, S. Hanna, D. Keresztes, B. Faragó, L. Németh, Z. Karádi: Pyrogenic but not anorexigenic and adipogenic effects of interleukin-1 beta is mediated by cyclooxygenases in the nucleus accumbens of the rat

Obesitologia Hungarica 10, Suppl. 1; p.:43, 2009.

Nagy B., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Hideg B., Faragó B., Németh L., Csulak T., Hanna S. és Karádi Z.: Taste responsiveness of glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex

Acta Physiologica Hungarica 97, p.: 125, 2010.

Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Hideg B., Csulak T., Hanna S., Keresztes D., Faragó B., Németh L. és Karádi Z.: Differential mechanisms of the interleukin-1 beta induced homeostatic process in the nucleus accumbens of the rat

Acta Physiologica Hungarica 97, p.: 142, 2010.

Karádi Z., **Nagy B.**, Takács G, Szalay Cs, Papp Sz, Lukats B, Fotakos D, Keresztes D, Hideg B, Faragó B, Lénárd L: Előagyi glukóz-monitorozó idegsejtek a táplálkozás és az anyagcsere központi szabályozásában

Obesitologia Hungarica 11, Suppl. 1; S19, 2010.

Nagy B., Szabó I., Takács G., Szalay Cs., Faragó B., Keresztes D., Fotakos D., Karádi Z.: Intragastrikus és intraorális kémiai stimuláció hatása a mediodorsalis prefrontalis kéreg neuronjaira
Acta Physiologica Hungarica 97, p.: 463. 2010.

Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Szabó I., Fotakos D., Csulak T., Németh L., Keresztes D., Hanna S., Hideg B., Faragó B., Csulak E., Karádi Z.: Íz-percepció változások a limbikus előagyi interleukin-1 β mediálta anorexia hátterében
Acta Physiologica Hungarica 97, p.: 480. 2010.

Z. Karádi, **B. Nagy**, I. Szabó, D. Fotakos, D. Keresztes, B. Hideg, B. Faragó:
Responsiveness of Forebrain Glucose-Monitoring Neurons to Intraorally and Intragastrially Delivered Monosodium Glutamate
Chem.Senses 36: E10, 2011.
Doi: 10.1093/chemse/bjq126

Nagy B., Szabó I., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Faragó B., Hideg B., Bajnok-Góré M., Karádi Z.
Characteristic dopamine sensitivity pattern and chemical information processing of glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex
Acta Physiologica Volume 202, Supplement 684, p.: 85. 2011.

Karádi Z., **Nagy B.**, Szabó I., Szalay Cs., Takács G., Keresztes D., Hideg B., Faragó B., Bajnok-Góré M., Lénárd L.
Complex functional attributes of forebrain glucose-monitoring neurons in the maintenance of homeostasis
Acta Physiologica Volume 202, Supplement 684, p.: 49. 2011.

Szabó I., **Nagy B.**, Takács G., Szalay Cs., Papp S., Hideg B., Faragó B., Bajnok-Góré M., Keresztes D., Karádi Z.
Glucose-monitoring neurons: endogenous and exogenous chemical sensitivity in the nucleus accumbens
Acta Physiologica Volume 202, Supplement 684, p.: 112. 2011.

Nagy B., Szabó I., Keresztes D., Faragó B., Hideg B., Góré MB, Karádi Z:
Electrophysiological characteristics of feeding associated mdPFC neurons
Clinical neuroscience (Ideggyógyászati szemle) 65(S1): 47. 2012.

Szabó I, **Nagy B.**, Hideg B, Faragó B, Góré MB, Karádi Z: Endogenous and exogenous chemical responsiveness of umami sensitive neurons in the nucleus accumbens
Clinical neuroscience (Ideggyógyászati szemle) 65(S1): 62. 2012.

B. Egyéb konferencia összefoglalók

G. Takács, **B. Nagy**, Cs. Szalay, D. Fotakosz, Sz. Hanna, M. Mizuno, K. Narikiyo and Z. Karádi: Taste perception deficit after interleukin-1 β microinjection into the nucleus accumbens of the rat
IBRO Workshop Debrecen, 2008.

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

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

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

Takács G., Papp Sz., Szalay Cs., **Nagy B.**, Hanna S., Dimitrios F., Németh L., Csulak T., Hideg B., Faragó B., Keresztes D. and Karádi Z.: Interleukin-1beta Mediated Homeostatic Processes in the Nucleus Accumbens of the Rat
12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2009.

Nagy B., Papp Sz., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Németh L., Hideg B., Faragó B., Csulak T., Rábai M. and Karádi Z.: Endogenous and Exogenous Chemosensitivity of Neurons in the Mediodorsal Prefrontal Cortex
12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2009.

Szalay Cs., Aradi M., Auer T., Orsi G., Schwarcz A., Hanna S., Németh L., **Nagy B.**, Takács G., Lénárd L. and Karádi Z.: Human and Monkey fMRI Pilot Experiments in the Understanding of Central Regulatory Disturbances of Feeding and Metabolism
12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2009.

Keresztes D., Németh L., Hideg B., Faragó B., Csulak T., Hanna S., Fotakos D. and **Nagy B.**: Neurochemical attributes and taste responsiveness of neurons in the mediodorsal prefrontal cortex
Young Scientists and Students Conference of ISMA, 2009.

Nagy B., Takács G., Szalay Cs., Szabó I., Keresztes D., Hideg B., Fotakos D. és Karádi Z.: A mediodorzális prefrontális kéreg idegsejtjeinek endogén és exogén kémiai érzékenysége
Biológus doktoranduszok konferenciája Pécs, 2009.

Szalay Cs., Aradi M., Schwarcz A., Hanna S., Németh L., **Nagy B.**, Takács G., Lénárd L., Karádi Z.: Funkcionális MR alkalmazása táplálkozási és anyagcsere betegségek központi szabályozási zavarainak megértésében
Biológus doktoranduszok konferenciája Pécs, 2009.

Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Fotakos D., Keresztes D., Németh L., Hanna S., Hideg B., Csulak T., Faragó B., Karádi Z.: A nucleusnaccumbensbe adott interleukin-1 beta szerepe a homeosztázis központi szabályozásában
Biológus doktoranduszok konferenciája Pécs, 2009.

Nagy B., Szabó I., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Hideg B., Fotakos D., Faragó B., Karádi Z.: Neurochemical attributes and taste responsiveness of neurons in the mediodorsal prefrontal cortex
IBRO International Workshop Pécs, 2010.

Fotakos D., Hideg B., Szabó I., Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Karádi Z.: The effect of intraoral and intragastric administrations of chemicals on glucose monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat
IBRO International Workshop Pécs, 2010.

Takács G., Szalay Cs., **Nagy B.**, Fotakos D., Szabó I., Keresztes D., Németh L., Hanna S., Csulak T., Hideg B., Faragó B., Karádi Z.: Feeding and taste perception alterations after IL-1 beta microinjection into the nucleus accumbens
IBRO International Workshop Pécs, 2010.

Nagy B., Szabó I., Takács G., Szalay Cs., Keresztes D., Hideg B., Fotakos D., Faragó B. And Karádi Z.: Mediodorsal prefrontal cortex glucose-monitoring neurons change in activity in response to intraorally and intragastrically delivered chemical stimuli
7th FENS Forum of European Neuroscience. Abstract, 144.5, p.: 195. Amsterdam, 2010.

Fotakos D, Hideg B, Szabo I, Szalay C, Takacs G, **Nagy B**, Karadi Z: The effect of gustatory and intragastric chemical stimulation on glucose-monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat
7th FENS Forum of European Neuroscience. Abstract, 144.2, p.: 195. Amsterdam, 2010.

Takacs G, Szalay C, **Nagy B**, Fotakos D, Szabó I, Keresztes D, Németh L, Hanna S, Csulak T, Hideg B, Faragó B, Karádi Z
Involvement of interleukin-1beta in the control of feeding and taste perception in the nucleus accumbens
7th FENS Forum of European Neuroscience. Abstract, 175.5, p.: 217. Amsterdam, 2010.

Karádi Z, **Nagy B**, Szabó I, Fotakos D, Keresztes D, Hideg B, Faragó B
Responsiveness of forebrain glucose-monitoring neurons to intraorally and intragastrically delivered monosodium glutamate
7th FENS Forum of European Neuroscience. Amsterdam, 2010.

Szabó I, **Nagy B**, Takács G, Szalay C, Papp S, Hideg B, Faragó B, Bajnok Góré M, Keresztes D, Karádi Z: Endogenous and exogenous chemical sensitivity of glucose monitoring neurons in the nucleus accumbens
13th Conference of Hungarian Neuroscience Society. Budapest, 2011.

Nagy B, Szabó I, Papp S, Takács G, Szalay C, Keresztes D, Faragó B, Hideg B, Bajnok Góré M, Karádi Z: Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex: responsiveness to dopamine and exogenous chemical stimuli
DA and exogenous chemical sensitivity of glucose monitoring neurons in the mdPFC
13th Conference of Hungarian Neuroscience Society. Budapest, 2011.

Szabó I, **Nagy B.**, Ábrahám I., Lénárd L., Karádi Z.: Ösztrogén hatása a nucleus basalis magnocellularis idegsejtjeinek neurokémiai excitabilitására egérben in vivo
A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa, Debrecen, 2012.

Csetényi B., Hormay E., Szabó I, **Nagy B.**, Hideg B., Faragó B., Bajnok Góré M., Karádi Z.: Endogén és exogén kémiai ingerek hatása az umami-érzékeny idegsejtekre patkány cinguláris kérgében
A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa, Debrecen, 2012.

Hormay E., Csetényi B., Szabó I, **Nagy B.**, Faragó B., Hideg B., Bajnok Góré M., Karádi Z.: Patkány cinguláris kéreg glukóz-monitorozó idegsejtjeinek exogén és endogén kémiai érzékenysége
A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa, Debrecen, 2012.

Nagy B., Szabó I., Takács G., Faragó B., Hideg B., Bajnok Góré M., Karádi Z.: A prefrontális kéreg glukóz-monitorozó idegsejtjeinek szerepe az íz-reaktivitási mintázatok kialakulásában
A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa, Debrecen, 2012.

Nagy B., Takács G., Szabó I., Szalay C., Keresztes D., Faragó B., Hideg B., Bajnok Góré M., Karádi Z.: Taste reactivity deficit after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex
8th FENS Forum of Neuroscience. Barcelona, 2012.

Szabó I, **Nagy B.**, Takács G., Papp S., Hideg B., Faragó B., Bajnok Góré M., Karádi Z. Endogenous and exogenous chemical sensitivity of glucose-monitoring and glutamate sensitive neurons in the nucleus accumbens
8th FENS Forum of Neuroscience. Barcelona, 2012.

Csetényi B., Hormay E., **Nagy B.**, Szabó I., Bajnok Góré M., Hideg B., Karádi Z.: Homeostatic alterations after IL-1 β microinjection into the cingulate cortex of the rat
XIVth Conference of the Hungarian Neuroscience Society. Budapest, 2013.

Hormay E., Csetényi B., Szabó I., **Nagy B.**, Hideg B., Bajnok Góré M., Karádi Z.: Catecholamine responsiveness of glucose-monitoring neurons in the cingulate cortex of the rat
XIVth Conference of the Hungarian Neuroscience Society. Budapest, 2013.

Szabó I., **Nagy B.**, Csetényi B., Hormay E., Bajnok Góré M., Karádi Z.: Endogenous and exogenous chemical responsiveness in the medial orbitofrontal cortex
XIVth Conference of the Hungarian Neuroscience Society. Budapest, 2013.