

Az íz-érzékelés és a metabolizmus központi idegrendszeri szabályozásának vizsgálata emberben ill. állatkísérletes modellen

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szalay Csaba

Témavezető:
Prof. Dr. Karádi Zoltán

Programvezető:
Prof. Dr. Lénárd László

Doktori Iskola vezetője:
Prof. Dr. Lénárd László

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Élettani Intézet

Pécs, 2013.

Tartalomjegyzék

Általános bevezető	4
I. Irodalmi áttekintés.....	5
1. Általános funkciók.....	5
1.1. Táplálékfelvétel.....	5
1.2. Az energiaforgalom.....	6
1.3. A testtömeg változása	7
2. A táplálékfelvétel központi szabályozása.....	8
2.1. Centrum- és pályateóriák.....	8
2.1.1. Kettős központ a hypothalamusban.....	8
2.1.2. Extrahypothalamikus agyterületek	9
2.2. Katecholaminergiás pályarendszerek	11
2.3. Glukóz-monitorozó sejthálózat.....	12
3. Az ízlelés	14
3.1. Íz-ingerek, táplálkozás	14
3.2. Központi íz-információ feldolgozás	15
4. Mágneses rezonancia képalkotás.....	16
4.1. Történeti áttekintés	16
4.2. Az MR alapjelenség	17
4.2.1. Spin	17
4.2.2. Atommagok viselkedése külső mágneses térben	18
4.2.3. Mágnesezettség	19
4.2.4. Gerjesztés és jeldetektálás	20
4.2.5. Az MR-jel relaxációja	21
4.2.6. Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI).....	22
4.2.7. fMRI paradigma	24
4.2.7.1. Az adatok előfeldolgozása (preprocessing)	24
4.2.7.2. Statisztikai analízis	25
II. Kérdésfelvetés.....	27
III. Kísérletek.....	28
A. Humán klinikai vizsgálatok	28
5. Anorexia nervosa.....	28
5.1. Bevezetés	28
5.2. Alanyok és módszerek.....	29
5.3. Eredmények.....	31
6. Az íz-percepció képalkotó vizsgálata anorexia nervosában	33
6.1. Bevezetés.....	33
6.2. Alanyok és módszerek.....	34
6.2.1. Alanyok.....	34
6.2.2. Íz-ingerlés	34
6.2.3. MR képalkotás	35
6.2.4. Kísérleti design	35
6.2.5. Adatértékelés.....	36
6.3. Eredmények.....	36
6.3.1. Vizuális analóg skála	36

6.3.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció	37
7. Az íz-percepció változásának vizsgálata fMRI alkalmazásával kórosan elhízott betegekben	40
7.1. Bevezetés	40
7.2. Alanyok és módszerek	42
7.2.1. Alanyok	42
7.2.2. Módszerek	43
7.3. Eredmények.....	43
7.3.1. Vizuális analóg skála	43
7.3.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció	43
B. fMRI vizsgálatok főemlős állatokon	48
8.1. Bevezetés	48
8.2. Módszerek	49
8.2.1. Alanyok.....	49
8.2.2. Anaesthesia	49
8.2.3. MR protokoll.....	49
8.2.4. Kísérleti elrendezés	50
8.2.5. Vércukor és inzulin meghatározás.....	50
8.2.6. fMRI adatértékelés.....	50
8.2.7. Eredmények.....	51
8.2.7.1. Vércukorszint.....	51
8.2.7.2. Inzulinszint	52
8.2.7.3. Agyi aktiváció.....	53
8.2.7.4. Statisztikai analízis	55
IV. Megbeszélés	56
V. Általános következtetések.....	63
Köszönetnyilvánítás.....	64
Irodalom.....	65
Függelék.....	78
Saját publikációk jegyzéke.....	84

Általános bevezető

Napjaink modern civilizált társadalmában az egyik legnagyobb problémát az ún. táplálkozási illetve metabolikus betegségek egyre nagyobb előretörése jelenti. A 2-es típusú diabetes mellitus, a metabolikus szindróma, a kóros elhízás, illetve a médiában is ma már nagy teret kapó anorexia és bulimia nervosa, egyre több ember és család életét teszi tönkre.

Ezen betegségek többségében a kuratív kezelésre irányuló törekvések ezidáig sajnos nem vezettek eredményre. Minthogy a therápia elsősorban a tünetek enyhítésére és ezáltal a betegek szenvedésének csökkentésére szorítkozhat, e megbetegedések mortalitási rátája egyre nő.

Ezen típusosan "civilizációs" betegségek hátterében a kutatások mindeddig a periférián lévő mechanizmusok károsodását feltételezték. A jelen kísérleteink mögött is meghúzódó hipotézis viszont azt sugallja, hogy ezen összetett táplálkozási- és anyagcsere betegségek döntő hányadának alapját a központi regulációs mechanizmusokban támadt működési zavar képezheti. A táplálkozás és az anyagcsere centrális szabályozása akár apró részleteinek mind pontosabb feltérképezésével fény derülhet ezen betegségek oki meghatározóira és a megfelelő, a mainál hatékonyabb gyógymódok bevezetéséhez is közelebb juthatunk.

I. Irodalmi áttekintés

1. Általános funkciók

1.1. Táplálékfelvétel

A sejtek működéséhez szükséges energiát a külvilágból felvett tápanyagok (szénhidrát, zsír, fehérje) nagyenergiájú kötésesei hordozzák. A táplálkozás (energiafelvétel) periodikus, viszont a sejtek működéséhez folyamatos energiaellátásra van szükség. Ez csak úgy lehetséges, hogy a felvett tápanyagok egy része metabolizálódik és energiát szolgáltat, valamint a szervezet építőelemeiként funkcionál, míg a többi (a májban és a zsírszövetben glikogén és zsír formájában) raktározódik. A táplálékfelvétel nem a szövetek pillanatnyi igényeinek kielégítésére, hanem sokkal inkább a raktárak állandó szinten tartására szolgál. A táplálékfelvétel iránti igény már akkor jelentkezik, amikor a raktárak csökkentek ugyan, de még fedezni tudják az energiaszükségletet. Ez az igény egy komplex pszichofiziológiai állapot formájában jelentkezik, melyet éhségérzetnek hívunk. Az éhségérzet abszolút vagy relatív energiadeficit következtében kialakuló centrális motivációs állapotot jelent, melynek során olyan viselkedésformák kerülnek előtérbe, melyek ezen hiányállapot megszüntetésére irányulnak. A táplálékfelvétel első mozzanata a táplálék felkutatása, megkeresése, mely nagymértékben függ az egyén aktuális aktivitásától és motivációs állapotától. Emberben különös a jelentősége a megszokott étkezési időpontoknak, az étel látványának, ízének és természetesen a szagoknak is. Az állatvilágban a fentiekén kívül a fényviszonyoknak is alapvető a szerepe, hiszen például a patkány csak a sötétség beálltával kezd táplálékot keresni. A táplálékfelvétel következő mozzanata a felkutatott, megszerzett táplálék percepció hatásaitól (pl. különösképpen íz-élményektől) is kísért elfogyasztása. E folyamatot egyrészt a meglévő táplálék elfogyása, s még sokkal inkább ezelőtt bizonyos percepció mechanizmusok, illetve egy komplex "belső" folyamatsor eredményeként létrejövő állapot, a jóllakottság szakítja meg. Ez már jóval előbb jelentkezik minthogy a tápanyagraktárak feltöltődtek volna, gyakorlatilag már a preabszortív fázisban, melyben különösen az ízeknek,

illetve bizonyos “belső” tényezőknek, pl. a bélfalfeszülésnek, egyes neurokémiai anyagoknak, és természetesen a központi idegrendszernek van kitüntetett szerepe. Az íz-érzésnek azért is alapvető a jelentősége a táplálék értékelésében, mivel ez az első olyan kapu a szervezetben, ahol az életműködésekre gyakorolt hatást is értékelő kémiai analízis történik (mely egyben nélkülözhetetlen információt szolgáltat a táplálék pozitív vagy negatív megítéléséhez is). Mindenki által ismert, hogy akinek valamely meghatározott ízű étel vagy ital elfogyasztása ún. gasztrointesztinális (GI) diszkomfort érzést okoz (illetve, ha a táplálék- vagy folyadékfelvétellel párhuzamosan e diszkomfort kialakul), attól fogva kerülni fogja azt. Ez a kondicionált íz-averzió (KÍA) jelensége, mely az állatvilágban a túlélésben igen alapvető, eredendően az ehető táplálék és a mérgező anyag adaptív magatartási mintázatban manifesztálódó elkülönítésére szolgál.

1.2. Az energiaforgalom

A sejtek működéséhez szükséges kémiai anyagok utánpótlása a közös anyagcserekészletből történik, melyen az extracellularis térben lévő szénhidrátokat, lipideket, aminosavakat és rövid szénláncú anyagcsere termékeket értjük. A kémiai energia felszabadulásával járó folyamatok során bonyolultabb vegyületek egyszerűbb anyagokra - általában szén-dioxidra és vízre - bomlanak le. Az energiaforgalom ilyen folyamatait katabolizmusnak, fordítottját – amikor egyszerűbb vegyületekből bonyolultabb végtermék képződik – anabolizmusnak hívjuk. Az adott élőlény életben maradását és szervezetének normális működését a külső és belső munka folyamatai teszik lehetővé.

A belső munkának négy fajtáját különítjük el: mechanikai, ozmotikus, kémiai, illetve elektromos munkát. A külső munkán pedig a környezet erőinek ellenében végzett mechanikai munkát értjük.

Számos olyan kóros állapot ismert, melyben az energiaforgalom valamely részének működése zavart szenved a biokémiai reakciók vagy a szabályozó mechanizmusok oldaláról. A biokémiai reakciók diszfunkcióit szokásosan a folyamatban részt vevő anyag minősége szerint osztályozzuk, így

elkülöníthetjük a cukor, az aminosav illetve a lipid anyagcsere zavarával járó állapotokat. A perifériás szabályozó mechanizmusok diszfunkciói közé soroljuk korunk népbetegségét, a diabetes mellitust, annak is elsősorban a későbbi életkorban kialakuló nem inzulin dependens (NIDDM) vagy 2-es típusú formáját, illetve a kóros elhízást is, mely a nagy táplálékfelvétel miatt lehet az előbb említett NIDDM okozója is. Ezen regulációs folyamatok sérülése ugyanakkor vezethet igen súlyos lesoványodáshoz is, mely nem ritkán az életet is veszélyeztetheti. Bonyolult központi idegrendszeri folyamatok egyensúlyának megbomlása által meghatározott formája ennek például a manapság egyre jobban az érdeklődés homlokterébe kerülő anorexia nervosa.

1.3. A testtömeg változása

Testtömegünk változása sokrétű hatással lehet életünkre. Nagymértékű növekedése kóros elhízáshoz, diabetes mellitushoz, metabolikus szindrómához vezethet, míg súlyos, esetenként hirtelen csökkenése jelezhet malignus kórfolyamatot, gastroenterológiai megbetegedést, hormonális problémákat, de utalhat anorexia nervosára is.

A testtömeg és testmagasság szorosan összefügg, ezen reláció hatékony jelzője az ún. "body mass index" (BMI), mely jó indikátora lehet kezdődő elhízásnak vagy éppen pathológiás súlycsökkenésnek, amelyek bármelyike azután ha progrediál, igen súlyos szív-érrendszeri, metabolikus és légzőrendszeri problémákat okozhat.

A testtömeg nagyjából állandó szinten maradása két párhuzamosan működő mechanizmus, a táplálékfelvétel és az energialeadás egyensúlyának az eredménye. Bármelyik pozitív vagy negatív irányú kitérése a másik tényezőre is hatással van. Ezen egyensúly tartós felbomlása kóros elhízáshoz vagy soványsághoz vezet. A táplálékfelvétel a szabályozó rendszerek természetes aktiválódása nyomán növekszik betegség utáni felépüléskor illetve munkavégzés után, míg az energialeadás növekedése miatt fokozott éhségérzet alakul ki például pajzsmirigy túlműködésben.

2. A táplálékfelvétel központi szabályozása

2.1. Centrum- és pályateóriák

Klasszikus neurofiziológiai kutatások bizonyítékai alapján bizonyos agyi magokat, magcsoportokat az éhség illetve a jóllakottság szabályozásáért felelős központnak feltételeztek a táplálkozási magatartást meghatározó szerepük miatt.

2.1.1. Kettős központ a hypothalamusban

A hypothalamus, mely a diencephalon thalamus alatti basalis részén helyezkedik el, funkcionális jelentősége szinte egyedülálló a központi idegrendszerben. Térfogata mindössze a teljes agytérfogat 1 %-a, sérülései azonban életfontosságú funkciókat függeszthetnek fel. Léziós elektrofiziológiai vizsgálatok bizonyítékait látva, Sherrington vetette fel először, hogy a hypothalamus talán a zsigeri funkciók "legfőbb feji ganglionja". Ezt az elméletet a rengeteg azóta keletkezett kísérletes adat sem cáfolta meg.

A táplálékfelvétel szabályozásának kutatásában a XX. század közepére teret nyert az a nézet, hogy abban antagonisztikus működésű központok vesznek részt. Ezen elmélet alapjait a lateralis és medialis hypothalamus elektromos ingerléseit és sértéseit kísérő tünetek vetették meg. A lateralis hypothalamus areában (LHA) lokalizált és éhség-központnak nevezett terület ingerlésének hatására az állat komplex táplálékkereső és konzummatív válaszokat produkál, tehát felismeri, megközelíti és elfogyasztja a táplálékot. A konzummatív válasz kényszerítő jellegű: mindaddig tart, amíg az ingerlés folyik, és független a gyomor-béltraktus teltségi állapotától. Ugyanezen régió sértése tartós afágiát, adipsziát, rohamos testtömegvesztést okoz. A hypothalamus ventromedialis magjának (VMH) ingerlése következtében az evés gátlódik (az állat még a szájában tartott falatot is kiejti). A VMH

roncsolása viszont (a LHA sejtjei működésének túlsúlya miatt) falánk étvágnövekedést, elhízáshoz vezető gyors testtömeggyarapodást idéz elő.¹⁻³ Ma már közismert, hogy a hypothalamus alapvető szerepet játszik a metabolikus, a hormonális, és a vegetatív szabályozásban is. Körülírt területeinek léziójához különféle anyagcsere zavarok csatlakoznak. A VMH sértését követően az anyagcsere anabolikus irányba tolódik el, ami legfőképpen a zsíryanycserét érinti: következményként emelkedett glukóz-, szabad zsírsav (FFA) és inzulinszint figyelhető meg, míg LHA lézió hatására éppen ellenkező irányú változások jönnek létre.^{4, 5}

A preopticus mag testhőmérséklet szabályozásában szerepet játszó hőérzékeny neuronjai is befolyásolják a VMH idegsejtjeinek aktivitását. A hőemelkedés és a láz gyulladáshoz vezető folyamatok kísérője lehet, melyek citokin mediálta mechanizmus közvetítésével a VMH neuronok fokozott működéséhez vezetnek, s az ún. betegség-viselkedés részeként a táplálékfelvétel csökkenését eredményezik.⁶

Neuroendokrin vizsgálatok eredményei rámutatnak arra, hogy a nucl. arcuatus és a paraventricularis mag is részt vesz a szabályozásban. Többek között az előbbi neuronjai érzékelik a zsírraktárak mennyiségével arányos mértékben, magában a zsírszövetben termelődő peptidet, a leptint, ami ezen az úton értesíti a központi idegrendszert a zsírraktárak állapotáról. A raktárak csökkenésekor a kevesebb leptin molekula hatására e magok aktivitása fokozódik, ami a táplálkozás fokozódásához vezet. Az inzulin is hasonló hatású és szintje a zsírszövet növekedésével ugyancsak változik.^{7, 8}

2.1.2. Extrahypothalamikus agyterületek

Az utóbbi évtized kutatásai során több olyan extrahypotalamikus agyterületet is találtak, melyek lézióival a LH szindrómáéhoz hasonló tüneteket tudtak kiváltani. Ezek közül, alapvető fontosságuk okán kiemelendő az amygdala,⁹ valamint a globus pallidus.¹⁰ Megjegyzendő, hogy úgyszintén hasonló zavarok idézhetők elő más agyi régiók, így pl. a középagyi tegmentum,¹¹ a substantia nigra,¹² a nucl. accumbens,¹³ vagy a temporális lebeny¹⁴ roncsolásával is.

Amygdala

Az amygdala (AMY) mediális területének elektromos ingerlése a táplálkozás fokozódásához, a bazolaterális AMY ingerlése ezzel szemben a táplálkozási magatartás gátlásához vezet.¹⁵ A dorzomediális AMY bilaterális, elektromos sértése ugyanakkor időleges afágiát és az instrumentális táplálkozási reakciók megszűnését okozza.^{15, 16} Fonberg tehát a fentiekben bemutatott kísérletek alapján a HT-hoz hasonló kettős centrum - dorzomediális vs. bazolaterális régió - létét feltételezte az AMY-ban.

Későbbi vizsgálatok azt igazolták, hogy az amygdala kettős katekolamin, noradrenalin (NA) és dopamin (DA) beidegzés alatt áll¹⁷ a ventrális noradrenergias köteg (VNAB) és a mezolimbikus dopaminergias rendszer (MLDR) révén. Ezek egyensúlya a vizsgálatok tükrében szintén nagy jelentőségű a táplálékfelvétel szabályozásában: ha a DA/NA arány nőtt, akkor hízás, ha csökkent, akkor fogyás volt megfigyelhető.¹⁸

Globus Pallidus

A globus pallidusnak (GP) a központi táplálkozásszabályozásban betöltött szerepére Morgane kísérletei irányították rá a figyelmet.¹⁹ Mivel a LH "far-lateral" régiója jelentős pallidális efferenciával bír, Morgane feltételezte, hogy a diszfunkció mögött a pallidofugális rendszer megszakadása áll. Ezen elképzelést később a GP elektrolitikus léziójával nyert kísérleti eredmények is alátámasztották: a kétoldali GP lézió súlyos afágiához, adipsziához, testtömegvesztéshez vezetett.^{10, 20} Az open-field aktivitásban lényeges változás nem történt, inkább a perioralis régió és a táplálkozási magatartást szolgáló motoros mintázatok kivitelezése módosult, így ennek a testtömeg csökkenésben játszott szerepe nem zárható ki. A túlélés nemtől függőnek bizonyult, elsősorban a nőstények éltek túl a léziót, s a gyógyulásuk is gyorsabb ütemű volt a hímekénél.²⁰ A nemek közötti különbség megfigyelhető volt posztpuberális kasztrációt követően, viszont neonatalis kasztráció után elmaradt. A léziót túlélő állatok lassan és csak kismértékben híztak, míg az intakt kontroll patkányok testtömege egész életükön át, az élettartam vége felé csökkenő ütemben növekedett.

A GP előbb leírt funkcióján túl, a klasszikus irodalomban hangsúlyozottan, kiemelkedő szerepet tölt be a mozgások szenzomotoros kontrolljában. A GP elektromos ingerlésével patkányban evéshez hasonló konzummációs motoros válaszminták (rágás, száj felé irányuló mellső végtagmozgás) voltak kiválthatók.²¹

Prefrontális kéreg (PFC), orbitofrontális kéreg (OBF)

PFC alatt korábban a motoros és premotoros kérgi areáktól rostrálisan elhelyezkedő, jól elkülönülő, jellemző granuláris réteggel rendelkező, kiterjedt kéregterületet értettük, mely csak főemlős állatokban és emberben található meg.²² Mind rágcsálókban, mind főemlősökben meg kell különböztetni a PFC-ben egy dorzális és egy ventrális területet, melyre az elmúlt évtizedek anatómiai, idegéletteni és preklinikai-klinikai vizsgálatai mutattak rá. A kutatócsoportunk által korábban vizsgált két fő régió a PFC-ben a mediodorzális (mdPFC) és a ventrolaterális (vIPFC) terület. Az utóbbi - több vizsgálat tanúsága szerint - nagyjából a főemlős OBF-nek feleltethető meg (*vIPFC=OBF*).

A PFC funkcióira először az ún. sértéses vizsgálatok világítottak rá, melyek már akkor részben megvilágították a PFC komplex, integratív szabályozó szerepét. A léziós kísérletekben számos, a táplálékfelvétellel kapcsolatos diszfunkció volt megfigyelhető, így pl. magatartási vizsgálatok során változásokat írtak le a testtömegben, a táplálék- és folyadékfelvételben. Az OBF ablációját követően hipofágiát, hipodipsziát és átmeneti testtömeg csökkenést tapasztaltak.^{23, 24}

2.2. Katecholaminergiás pályarendszerek

A táplálékfelvétel és a metabolizmus szabályozásában nem kizárólag agyi központoknak van szerepe. Ezen folyamatok központi idegrendszeri regulációjában különösen a noradrenergias és dopaminergiás rostkötegek is fontosak.

A jóllakottság pálya elnevezést a ventrális noradrenergiás rendszer (VNAR) kapta, mert sértésével a VMH-ban végzett léziós kísérletekhez hasonló eredményeket kaptak. Így e rostok elektrolitikus vagy kémiai léziója hiperfáigiához és obezitáshoz vezetett.²⁵

Az éhség pálya szerepét valószínűleg két másik katecholamin rostrendszer, az ún. nigrostriális dopaminergias rendszer (NSDR) és a mezolimbikus dopaminergias rendszer (MLDR) együttesen tölti be. Mindkét utóbbi rendszer áthalad a laterális hypothalamuson, de pl. a globus palliduson is,^{17, 26} s az MLDR széles rostkötegei végül a prefrontális kéregbe vetülnek. A substantia nigra (SN) pars compacta állományába juttatott, a katecholamin projekciós terminálokot szelektíven roncsoló 6-hidroxi-dopamin (6-OHDA), a LHA lézióhoz hasonló tüneteket (afágia, adipositas, hipokinézis) okozott.¹² A SN említett állományába juttatott kisebb mennyiségű 6-OHDA csak mozgási zavarokat eredményezett.¹⁷ Ezekért inkább az NSDR, míg a komplexebb táplálkozási, szenzomotoros, percepcióz zavarokért a MLDR sérülése lehet felelős.²⁷

Lénárd és kutatócsoportjának vizsgálatai mutatták meg azt, hogy a testtömeg regulációjában nem a katecholaminok abszolút mennyisége, hanem azok aránya a döntő, így dopamin hiányt okozó lézió testtömeg csökkenést, míg a noradrenalin depléciójával járó sértés testtömeg növekedést eredményez.^{17, 18}

2.3. Glukóz-monitorozó sejthálózat

A táplálkozás szabályozásának vizsgálata kapcsán felmerült az a kérdés, hogy a szervezet melyik anyaga (plazma metabolit, humorális faktor, stb.) funkcionál szignálként arra, hogy hiánya éhségérzetet keltsen és így táplálékfelvételt indukáljon, illetve ezen anyag túltengésekor jóllakottság alakuljon ki és leálljon a további tápanyagfelvétel. Kézenfekvő volt, hogy a három legfontosabb tápanyagot (cukor, zsír, aminosav) tegyék ezért felelőssé. Így született meg a táplálkozás szabályozásának ún. glukosztatik²⁸, liposztatik²⁹ és aminosztatikus³⁰ modellje. Értekezésem szempontjából az első a legrelevánsabb, így a következőkben ennek szentelek néhány szót.

Mayer (1955) fogalmazta meg azt a teóriát, miszerint a szervezetben, így a központi idegrendszerben is, minden bizonnyal léteznek olyan receptorok, amelyek a környezet glukóz-koncentrációját érzékelik, s működésük vagy a táplálkozási magatartás valamely aktusának elindításához, vagy pedig azok befejezéséhez vezet. Az elmélet alapját azon kísérlet képezi, melynek során aranytioglukóz i.p. adásával glukóz-receptorokat sikerült kimutatni mind a centrális, mind pedig a perifériás idegrendszerben. Ezen kísérletek eredményeit centrálisan és perifériásan egyaránt a későbbiekben elektrofiziológiai módszerekkel is megerősítették. Nijima tengerimalac portális érrendszerébe áramoltatott különböző cukoroldatok hatását vizsgálva azt tapasztalta, hogy egyedül a D-glukóz perfúziójával váltható ki a vagusrostok tüzelési frekvenciájának csökkenése.³¹ Központi idegrendszeri egységjelvezetések során derült ki az, hogy a neuronok a glukózra adott válaszkészségük alapján három nagy csoportra oszthatók: glukóz-szenzitív neuronok (GS), ezen idegsejtek intravenásan vagy mikroelektroforetikusán adott glukózra tüzelési frekvenciájuk csökkentésével válaszolnak; glukóz-receptor idegsejtek (GR), ezen sejtek ugyanezen eljárások során glukózra az aktivitásukat növelik; glukóz-inszenzitív neuronok (GIS), ezen idegelemek a glukóz-koncentráció semminemű változására nem reagálnak (a glukózt csak metabolizmusukhoz használják fel).

A VMH-ban az idegsejtek egyharmada GR neuron, míg a LHA-ban a sejtek hasonló hányada GS típusú.^{2, 32}

A GS és GR sejtek azonban messze nemcsak a glukózra, hanem a belső és külső környezet számos kémiai ingerére (szabad zsírsavak, inzulin, glukagon, neuropeptidok, ízek, szagok stb.), valamint egyéb (vizuális, akusztikus) szenzoros szignálra egyaránt reagálnak (ld. összefoglalóan Oomura, 1980). Minthogy több agyi struktúrában megtalálhatók a GS ill. a GR sejtek, a továbbiakban összefoglalóan a glukóz-monitorozó (GM) neuron kifejezést használjuk. E neuronok jelenlétét a HT-on kívül az AMY-ban részben munkacsoportunk korábbi vizsgálatai igazolták, s ugyancsak kutatócsoportunk írta le létezésüket a GP-ban, s újabban az orbitofrontális kéregben, a mediodorsalis prefrontalis kéregben és a nucleus accumbensben is.³³⁻⁴³ A fentiek alapján elmondható, hogy a komplex, hierarchikusan

rendezett hálózatot képező GM idegsejteken a belső és külső környezetből érkező információk széles skálája konvergál, megteremtve ezzel egy bonyolult és sokrétű szereppel bíró regulációs mechanizmus neuronális alapját.

A szénhidrát anyagcsere szabályozásában mind központi idegrendszeri, mind perifériás struktúrák részt vesznek. E két rendszer "vezérlő" sejtjei, a GM neuronok és a hasnyálmirigy inzulin termelő egységei, a β -sejtek több szempontból hasonlítanak egymásra. Újabb kutatások szerint a központi idegrendszeri GM neuronok egyes csoportjaiban az a hexokináz található meg, mely lényegében megegyezik a pancreas inzulin termelő sejtjeinek glukokinázával.⁴⁴ A hasnyálmirigyben kimutatott ATP-szenzitív K-csatornák jelenléte a hypothalamus GM sejtjeiben is igazolható.⁴⁵ Korábbi nézetekkel ellentétben – miszerint az agyban csak GLUT1 és GLUT3 glukóztranszporter fehérje található – ma azt tartjuk, hogy ugyanaz a GLUT2 felelős a GM neuronokba történő glukóztranszportért, mint ami a pancreas Langerhans-szigeteinek β -sejtjeiben is működik.⁴⁶

3. Az ízlelés

3.1. Íz-ingerek, táplálkozás

Az íz-érzékelés a táplálkozás folyamatában az egyik legfontosabb és legbonyolultabb szenzoros-percepció tényező. Az ízlelés által vagyunk képesek az adott táplálékok minőségi kontrolljára, így tudjuk elkülöníteni az ehetőt az ehetőtlentől, a veszélytelen, éppenhogy nutritív táplálékot a veszélyes, mérgező objektumtól. A szaglással ellentétben, ahol több ezer különböző illat különíthető el, az íz-érzékelésben mindössze öt alapvető ingermodalitást különböztetünk meg. A sós, az édes, a savanyú, a keserű, és a Kikunae Ikeda japán kutató által a XX. század elején felfedezett ún. "umami" ízt. Az umami ízhatás egyik legszélesebb körben elterjedt reprezentánsa a glutamát aminosav nátrium sója, ami a legnagyobb mennyiségben gombákban, paradicsomban illetve a tengeri halakban és bizonyos moszatokban fordul elő. Receptora ugyanúgy megtalálható a

nyelven, a légyszájpadon, a hátsó garatfalán, illetve a gégefedő környékén, mint a másik négy ízféleségé.

Az íz-ingereknek nemcsak hedonikus (kellemes illetve kellemetlen) komponensük van, hanem az étel illetve az ital minőségének jelzései is. Az édes és az umami íz azt jelzi, hogy a táplálék energia szempontjából értékes. A keserű íz mérgezőanyag jelenlétére utalhat. A savanyú íz a szerves savak szignálja, illetve jelezheti azt, hogy egy adott táplálék fogyasztásra alkalmatlan, romlott. A sós íz a szervezet elektrolit és folyadékháztartásának szabályozásához ad értékes információkat.

3.2. Központi íz-információ feldolgozás

Íz-ingerek hatására az ingerület a perifériáról a nervus facialis (VII.), a n. glossopharyngeus (IX.) és a n. vagus (X.) által jut a központi idegrendszerbe. A nyelv íz-érzéséért a n. VII. és a n. IX. a felelős. Az elülső 2/3-ot a facialis, a hátsó 1/3-ot a glossopharyngeus idegzi be. A nervus vagus a légyszájpadról, nervus laryngeus superior ága a garat hátsó faláról és a gégetájékról szállít íz-információt. Az afferensek a nucleus tractus solitarii (NTS) elülső részében végződnek. Innen a másodlagos gustatoros rostok a parabrachialis mag (PBN) ventromedialis régiójában található ún. "pontin íz-érző area"-ba sugároznak. Ugyanakkor a PBN dorsolateralis részébe visceroszenzoros rostok is érkeznek, melyek a NTS caudalis régiójában található, nem íz-érző területéről továbbítódnak. Mivel a NTS rostralis és caudalis részéről érkező rostok a PBN-ban átfedik egymást, ezzel lehetővé válik az ízlelés és az autonóm-viszcerális működések közötti integráció. A hídból az íz-pályarendszer két irányban halad tovább. Egyrészt a ventroposteromedialis thalamuson (VPM) keresztül az elsődleges és másodlagos íz-kéregbe, mely rágcshalókban a dysgranularis és agranularis insulában található. A másik út a ventrális íz-projekció, melynek rostjai előagyú területekre, a LHA-ba, AMY-ba és a stria terminalis bed nucleusába irányulnak.

Főemlősökben és az emberben folyamatos, mintegy soros kapcsoláshoz hasonló az íz-információk feldolgozása. Az agytörzs magasságában csupán

az elemi jelenségek reprezentálódnak, a magasabb rendű feldolgozás csak később, felsőbb, limbikus előagy szinteken valósul meg.⁴⁷

4. Mágneses rezonancia képalkotás

4.1. Történeti áttekintés

A mágneses rezonancia képalkotás kezdetei az 1920-as évekbe, Wolfgang Pauli munkásságáig nyúlnak vissza. Miután anomáliákat tapasztalt a gerjesztett atomok által kibocsátott sugárzás elektromágneses spektrumában, kijelentette, hogy az atommag két tulajdonsággal rendelkezik: spinnel és mágneses momentummal, melyek csak diszkrét értékeket vehetnek fel. Analógiával élve az atommagokat elképzelhetjük iránytűkként, melyek meghatározott frekvenciával forognak (ez a spin) és kicsiny mágneses erőt fejtenek ki (mágneses momentum). Ebben az időben az atommag tulajdonságairól meglehetősen keveset tudtak (a neutront is csak 1932-ben fedezte fel James Chadwick), így Pauli sejtéseit majdnem egy évtizedig nem vizsgálták. Stern és Gerlach kísérletei voltak azok, melyekben választ próbáltak találni arra a kérdésre, vajon különböző atommagok különböző meghatározott frekvencián precesszálnak, forognak-e. Ezekben a kísérletekben egy adott elem gáznemű nyalábját vezették keresztül egy erős mágneses téren, mely szétválasztotta a nyalábot a különböző frekvenciájú spinnek megfelelően.⁴⁸ Isidor Rabi volt az, aki módosítva Stern és Gerlach metodikáját, azáltal, hogy egy oszcilláló mágneses teret is létrehozott és ezen is átvezette a nyalábot, felfedezte a magmágneses rezonancia (nuclear magnetic resonance [NMR]) jelenségét.⁴⁹ Rájött arra, hogy ha az oszcilláló mágneses tér frekvenciája megegyezik az atommagok spin frekvenciájával, akkor a magok energiát nyelnek el a változó mágneses tértől. E felfedezéséért Rabi 1944-ben megkapta a fizikai Nobel díjat.

1945-ben, a második világháború után, Felix Bloch a Stanford Egyetemen, míg Edward Purcell a Harvard/MIT-n egymástól függetlenül folytatták kísérleteiket, melyben Purcell paraffin,⁵⁰ míg Bloch vízmintán^{51, 52} vizsgálta a Rabi által felfedezett magmágneses rezonanciát. Bloch kísérleti elrendezésében a mintát erős mágneses térbe helyezték, ahol két tekercs közül az egyik közvetítette az elektromágneses pulzust, míg egy másik mérte

a minta által elnyelt, majd visszasugárzott energia közötti változást. Mindketten detektálni tudták a rezonancia jelenségét mintáikban, és 1952-ben erőfeszítéseiket Nobel-díjjal jutalmazták.

Bloch metodikája az, melyet a mai modern MR berendezésekben is alkalmaznak, ahol egy gerjesztő tekercs generálja az oszcilláló mágneses teret, míg egy vevő tekercs detektálja a minta gerjesztett atommagjai által visszasugárzott energiát.

Az 1970-es évek elejéig a mágneses rezonancia jelenségét a kutatásban csak korlátozottan alkalmazták. Raymond Damadian vetette fel először, hogy az NMR rákos és egészséges szövetek között különbséget tud tenni, és eredményeit 1971-ben publikálta.⁵³ Az amerikai fizikus Paul Lauterbur volt az első, aki képet tudott alkotni két vízzel töltött csőről, gradiens tekercsek alkalmazásával, ezzel letéve a mágneses rezonancia képalkotás (MRI) alapjait.⁵⁴ 1977-ben Peter Mansfield alkalmazta először az *echo-planar imaging* (EPI) technikát, mely nagyon gyors képalkotást tett lehetővé.⁵⁵ 2006-ban Lauterbur és Mansfield munkásságukért megosztva megkapták az orvosi Nobel-díjat.

4.2. Az MR alapjelenség

4.2.1. Spin

Minden anyag atomokból épül fel, melyek három elemi részt tartalmaznak: protont, neutronot és elektront. A protonok és neutronok építik fel az atommagot, és minden elem ezeket különböző arányban tartalmazza. A legegyszerűbb atommaggal a hidrogén rendelkezik, mely egy protonból áll, és mivel ennek a legnagyobb a mennyisége az emberi testben, ezért ennek a példáján mutatjuk be az MR alapjelenséget. Képzeljünk el egy hidrogén atommagot. Az atommag a saját tengelye körül forog. Ennek a forgásnak két következménye van. Először is az atommag felszínén töltésáramlás jön létre, hasonlóan ahhoz, ahogy egy zárt vezetőben mozgó elektromos töltés áramot generál. A mozgó töltés mágneses mezőt illetve külső mágneses térbe helyezve mágneses nyomatékot generál. Ezen mágneses nyomatékot elosztva a külső mágneses tér nagyságával kapjuk meg a mágneses

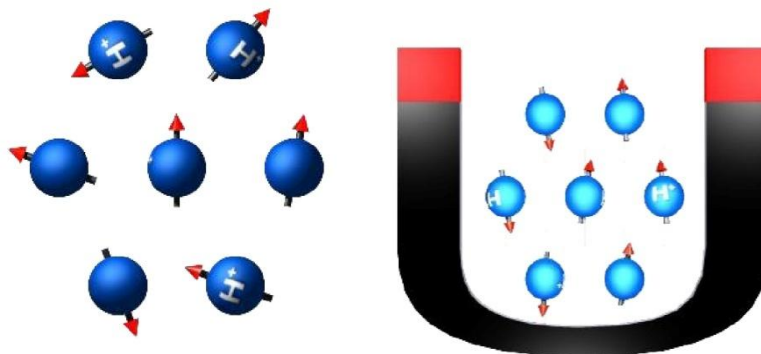
momentumot. Másodsor, mivel a hidrogén atomtömege páratlan, ezért rendelkezik impulzusmomentummal is. E két tulajdonság (mágneses momentum, ill. impulzusmomentum) teszi lehetővé a hidrogén MR képzését. Kizárólag olyan atomokról lehet képet nyerni MRI során, melyek mindkét tulajdonsággal (mágneses ill. impulzusmomentum) egyaránt rendelkeznek, ilyen például a ^1H , a ^{13}C , a ^{19}F , a ^{23}Na és a ^{31}P .

4.2.2. Atommagok viselkedése külső mágneses térben

Az atommagok tengelyei a tér minden irányába mutatnak. Ha erős mágneses térbe helyezzük őket, a tengelyek a külső mágneses tér irányával párhuzamosan rendeződnek, miközben a tengelyük körül forognak is, mely forgást precesszióknak nevezünk (1. ábra). E precesszió frekvenciája (ú.n. Larmor-frekvencia [ω]) függ a külső mágneses térerősségtől (B_0), az úgynevezett giromágneses együtthatótól (γ) és az alábbi egyenlettel írható le:

$$\omega = \gamma B_0$$

A forgó protonok a mágneses térben két állapotot vehetnek fel: parallel és antiparallel. Az első esetben a tengelyük iránya a mágneses tér irányával megegyező, míg a másik állapotban azzal ellentétes. A parallel állapotú atommagok alacsonyabb energiájúak, mint az antiparallel protonok. A Föld mágneses mezejében a parallel és antiparallel állapotú protonok száma közel egyenlő, a hőmérséklet emelkedésével az antiparallel állapotba energia felvétellel több proton kerül.

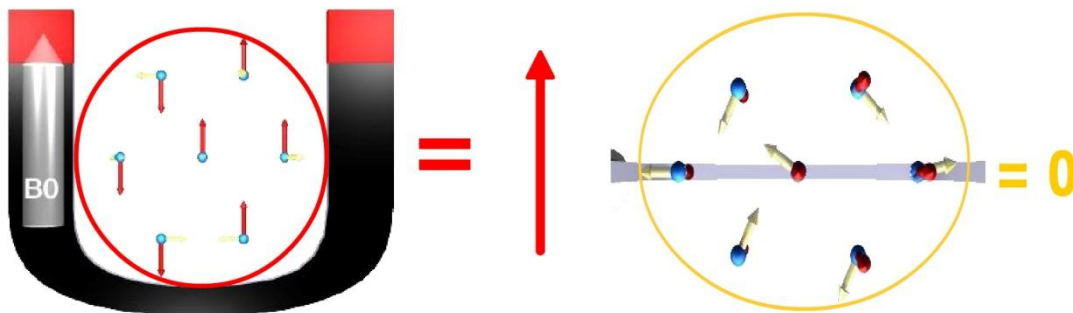


1. ábra ^1H atommagok véletlenszerű orientációja szabad térben (bal), illetve meghatározott irányultságú orientációjuk erős mágneses térben (jobb)

[forrás:emri.org]

4.2.3. Mágnesezettség

Fontos hangsúlyozni, hogy az MR képalkotás során nem egyetlen proton mágnesezettségét mérjük, hanem egy adott térfogatban lévő összes atommagét. Az eredő mágneses vektornak két komponensét különítjük el: létezik egy transzverzális mágneses vektor, mely parallel vagy antiparallel a külső mágneses tér irányával, illetve egy longitudinális összetevő, mely a külső mágneses tér irányára merőleges. Mivel még a legkisebb térfogatban is elképzelhetetlenül nagyszámú atommag van, ezek transzverzális mágneses vektorai kioltják egymást, ezért alapesetben az eredő transzverzális mágnesezettség nulla. Ennek megfelelően az eredő mágnesesezettség, a vektor (\mathbf{M}) iránya a külső mágneses tér irányával megegyező, nagysága pedig a parallel és antiparallel protonok arányától függ. Minél több atommag parallel, annál nagyobb az \mathbf{M} vektor (2. ábra).



2. ábra A longitudinális (bal) és transzverzális (jobb) mágneses vektorok

[forrás:emri.org]

Mivel a parallel protonok száma a hőmérséklet csökkenésével nő, ezért kézenfekvő megoldás lenne a hőmérsékletet csökkentve emelni a parallel állapotban lévő protonok számát. A másik megoldás, mely a Zeeman effektuson alapszik, az, hogy a térerő növelésével több proton marad a parallel állapotban, a két energiaszint (parallel vs. antiparallel) közötti különbség megnő, ezáltal az eredő mágnesesség szintén nő. Az eredő mágnesesség, illetve a két energiaszint közötti különbség a térerő

emelkedésével lineáris összefüggést mutat. A protonok eredő mágnessége az alapja az MR képzésnek, de maga a longitudinális mágnesség egyensúlyi körülmények között közvetlenül nem mérhető. Hasonlóan ahhoz, ahogy egy test tömegének a meghatározásához sem elég csak ránézni a testre, hanem meg kell emelni, ki kell mozdítani az egyensúlyi helyzetből és így lehet a tömegét megmérni, a protonokat is ki kell mozdítani az egyensúlyból ahhoz, hogy az eredő mágnességről információt kapjunk.

4.2.4. Gerjesztés és jeldetektálás

Bármely alacsonyabb energiájú proton energia felvételével – melynek nagysága megegyezik a két energiaszint közötti különbséggel - a magasabb energiájú állapotba kerülhet. Az MR berendezésekben ez az energiabetáplálás a rendszerbe rádiófrekvenciás (RF) impulzusok formájában történik. Az RF tekercsek a protonokat fotonokkal „bombázzák”, melyek tulajdonképpen elektromágneses hullámok, mégpedig olyanok, amelyek pontosan a vizsgálandó atommagok rezonanciafrekvenciáján (Larmor frekvencia) oszcillálnak (példaképpen: a hidrogén atommag rezonanciafrekvenciája 42 MHz/Tesla).

A rendszerrel való energiaközlés megváltoztatja a protonok megoszlását az alacsony és magasabb energiaállapotok között, több atommagot juttatva a magasabb energiaszintre. Ez a folyamat a gerjesztés. Abban az esetben, ha a rendszerrel való energiaközlés folyamatos, elérünk egy pontot, amikor a két állapotban lévő protonok száma megegyezik, a longitudinális mágneses vektor teljesen a transzverzális síkba (a külső mágneses tér irányára merőlegesen) kerül. Az elektromágneses energiát, mely elegendő ahhoz, hogy a két állapotban lévő atommagok száma megegyezzen, 90°-os gerjesztő pulzusnak nevezzük. Ez az elnevezés az MR jelenség klasszikus mechanikai megközelítéséből ered, nevezetesen, hogy a longitudinális mágneses vektort 90°-al „kidöntjük” a transzverzális síkba. Abban az esetben, ha az RF pulzust hosszabb ideig alkalmazzuk, elérjük azt a pontot, amikor az arány az alacsonyabb és magasabb energiájú protonok között a kiindulásnak pontosan az ellenkezője lesz, a magasabb energiájú protonok száma lesz

nagyobb. Azt az elektromágneses energiát, mely szükséges ahhoz, hogy ellenkezőjére fordítsa az eredő mágneses vektort, ill. az arányt a két energiaszinten lévő protonok között, 180° -os pulzusnak nevezzük.

Kikapcsolva az RF pulzust az atommagok gerjesztése leáll. Azon protonoknak, melyek a gerjesztés során a magasabb energiaszintre kerültek, vissza kell kerülniük az alacsonyabb energiaállapotra, hogy visszaálljon az egyensúlyi állapot. A magasabb energiaállapotról való visszatérés során az atommag fotonokat emittál, melyek energiája megegyezik a két szint különbségével. Ezt az atommagok által kisugárzott energiát ún. vevőtekercsekkel detektálni tudjuk. Mivel a gerjesztés és a vétel frekvenciája megegyezik, ezért ugyanazon tekercs működhet gerjesztő és vevőtekercsként is. A tekercsekben a vétel során indukált váltakozó áramot nevezzük MR-jelnek.

4.2.5. Az MR-jel relaxációja

A tekercsekkel detektált MR-jel kétféle módon változik: a transzverzális mágnesezettség elveszíti a fáziskoherenciáját, míg a longitudinális mágnesezettség lassan újra felépül. Ezen a mágnesezettségben fellépő változásokat az MR-jel relaxációjának nevezzük. A gerjesztés során az eredő mágneses vektor a transzverzális síkba „dől”. Mivel az eredő mágnesezettség az egyes atommagok mágneses vektorainak összege, ebből következik, hogy ennek amplitúdója függ a spinek koherenciájától, tehát ez akkor a legnagyobb, ha az összes proton ugyanabban a fázisban, azonos frekvenciával precesszál. Az idő előrehaladtával azonban a protonok elveszítik fáziskoherenciájukat. A protonok közötti kölcsönhatás miatt, néhányan gyorsabban kezdenek forogni, míg mások forgása kissé lelassul. A forgás frekvenciájának különbsége miatt az egyes atommagok nem ugyanabban a fázisban fognak forogni, mely az MR-jel exponenciális csökkenéséhez vezet, s ezt a lecsengést a T_2 időállandóval jellemezhetjük. A statikus mágneses térben fellépő bármilyen inhomogenitás az atommagok fáziskoherenciájának gyorsabb elvesztését okozza, mely hatás hozzáadódik az atommagok közötti kölcsönhatáshoz, és e két hatás interakcióját a T_2^*

időállandóval jellemezzük. A T_2^* lecsengés eredményeképpen a protonok gyorsabban veszítik el a fáziskoherenciájukat (pár tíz milliszekundum alatt) ezáltal a transzverzális eredő mágnesezettség megszűnik. Az atommagok gerjesztését követően a rendszerbe táplált energia egy részét az atommagok rádiófrekvenciás hullámok formájában kisugározzák, melyek a minta körül elhelyezett tekercsekkel MR-jelként detektálhatók.

Ahogy az atommagok energiát veszítenek, visszakerülnek a gerjesztést megelőző állapotba, az eredő mágneses vektor újra a longitudinális tengely mentén fog elhelyezkedni. A longitudinális mágnesezettség felépülése relatíve lassú folyamat, pár száz milliszekundumtól pár szekundumig terjed és a T_1 időállandóval jellemezhető.

E két relaxációs mechanizmus a különböző szövetekben más és más, lehetővé téve különböző súlyozású felvételek készítését. Bár a T_1 és T_2 relaxáció egyidejűleg történik, gyakorlati megfontolásokból úgy is tekinthetjük, hogy az MR jel kialakulásához egymástól függetlenül járulnak hozzá. Attól függően, hogy a képalkotás a relaxáció folyamán mikor történik, a T_1 , T_2 , vagy ezek kombinációja fogja meghatározni az MR jel nagyságát és a kép intenzitását. Megfelelő képalkotási paraméterek választásával a különböző szövetek (pl. fehér vagy szürkeállomány) eltérő jelintenzitásúak lesznek és így könnyen elkülöníthetők egymástól.

4.2.6. Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI)

A haemoglobin molekulaszervezetének tanulmányozása során 1936-ban a Nobel-díjas amerikai kémikus Linus Pauling és tanítványa Charles Coryell váratlan felfedezést tett: a haemoglobin molekula mágneses tulajdonsággal bír, attól függően, hogy köt-e oxigént vagy sem. Az első esetben az oxihaemoglobin (HbO) diamágneses: nincsenek párosítatlan elektronjai és emiatt mágneses momentummal sem rendelkezik. Ezzel szemben a deoxihaemoglobin (dHb) paramágneses: van párosítatlan elektronja és mágneses momentuma. A deoxihaemoglobinnak 20%-al nagyobb a mágneses szuszceptibilitása, mint a Hb-nak. A mágneses szuszceptibilitás az adott anyag mágnesességének intenzitása, ha mágneses térbe helyezzük.

Mivel a paramágneses anyagok torzítják a mágneses teret, ezért, mint azt az előbbiekben felvázoltuk, a transzverzális mágnesezettség gyorsabban csökken, így az adott anyag T_2^* relaxációja rövidebb lesz. Tehát azon MR pulzusszekvenciák, melyek érzékenyek a T_2^* relaxációra, nagyobb jelet kell detektáljanak, ott ahol több az oxihemoglobin, és kevesebb jelet kell mérjenek deoxihemoglobin jelenlétében. Ezt a sejtést az 1980-as évek elején Thulborn és munkatársai kísérletesen is bebizonyították.⁵⁶ Azt találták, hogy a transzverzális mágnesezettség változása függ a mintájukban található oxihemoglobin arányától, és ez a hatás a külső mágneses tér növekedésével négyzetes összefüggést mutat. Ezen eredmények azt mutatták, hogy a vér oxigéntartalmának változása MRI-vel mérhető. Seiji Ogawa az 1980-as évek végén kutatásokat végzett, hogy az MRI milyen módon alkalmazható az agyi működések vizsgálatára. Thulborn kísérleteit alapul véve feltételezte, hogy a vér oxigéntartalmának változtatása befolyásolja az agyi erek láthatóságát a T_2^* súlyozott felvételeken. Bizonyítandó eme hipotézisét, oxigén- illetve deoxihemoglobint tartalmazó vérmintákat egy vízzel teli nagyobb tárolóedénybe helyeztek. Az oxihemoglobint tartalmazó vérmintáknál nem találtak jelcsökkenést, míg a deoxihemoglobin tartalmú csöveknél drámai jelcsökkenés volt megfigyelhető. Ezen eredmények kétséget kizáróan bizonyították, hogy a deoxihemoglobin a T_2^* súlyozott képeken csökkenti az MR jelet. Ezek után Ogawa és munkatársai úgy gondolták, hogy a vér oxigénátlagságától függő (blood oxygenation level dependent [BOLD]) kontraszt alkalmas lehet a megnövekedett aktivitású agyterületek azonosítására. További kísérleteik során azt találták, hogy a BOLD kontraszt függ az adott agyterületen lévő deoxihemoglobin mennyiségétől, amely viszont az adott terület O_2 igényétől és a rendelkezésre álló oxigén mennyiségétől függ. Azt feltételezték, hogy a megnövekedett agyi aktivitás miatti emelkedett metabolizmus a deoxihemoglobin szintjét megemeli, ezáltal az MR jel lecsökken. Vizsgálataik azonban ennek pont az ellenkezőjét mutatták: az aktiválódó agyterületeken nőtt a jel. Későbbi kísérletek tisztázták ezt az ellentmondásosnak tűnő eredményt. Alap esetben az idegsejtekhez szállított oxihemoglobin mennyisége illetve az onnan távozó deoxihemoglobin

mennyisége állandó, és csaknem azonos. Azonban ha a neuronok aktivitása megnő, az odaszállított oxigén mennyisége nagyobb, mint amire a sejteknek szüksége van, a deoxihaemoglobin szint lecsökken, mivel az kimosódik az adott területről, ennek eredményeképpen jelnövekedést tapasztalunk a T_2^* súlyozott felvételeken.

4.2.7. fMRI paradigma

Mivel a BOLD jel változása meglehetősen kicsi (1-5%), ezért az aktivációt mutató agyterületek azonosításához egyrészt a stimulus ismételt alkalmazására, illetve különböző statisztikai próbák elvégzésére van szükség. Ha meg akarjuk határozni, mely agyterületek vesznek részt pl. íz-ingerek feldolgozásában, akkor az íz-ingert többször kell alkalmazni felváltva egy semleges ingerrel, például desztillált vízzel. Az aktív voxelek (3 dimenziós térfogategységek, melyekből az MR jel detektálása történik) meghatározása során statisztikai próbák sorával határozzuk meg, hogy egy adott terület jelmenete szignifikánsan változik-e az eltérő feltételek (passzív-aktív fázis) közepette.

4.2.7.1. Az adatok előfeldolgozása (preprocessing)

Általában, az MR scanner által készített „nyers” képek nem alkalmasak azonnali kiértékelésre, ezért a statisztikai analízist megelőzően azok mozgáskorrekciója, regisztrációja, illetve más transzformációk szükségesek. Ezen lépéseket foglalja magában az előfeldolgozás folyamata, melyről egy rövid áttekintést adunk a következőkben.

Mozgáskorrekció: Az alanyok a scannerben a mérés során - kis mértékben ugyan, de - mozognak, ennek ellenére mindegyik voxelnek meg kell tartani az anatómiai lokalizációját. A kiértékelést legjobban befolyásolja a stimulussal szinkron mozgás, ezért elsősorban ennek a kiszűrése a legfontosabb, mivel abban az esetben, ha ez nem történik meg, a mozgás aktivációként jelenik meg, ami az eredmények interpretálását is nagyban megnehezíti, illetve fals-

pozitív eredményként gondot okoz a ténylegesen aktiválódott területek azonosításában.

Regisztráció: A funkcionális és strukturális felvételek iránya, nagysága, felbontása különbözik, ezért az alanyok agyaiban meg kell határozni az azonos anatómiai lokalizációt, a voxel és anatómiai lokalizációt meg kell feleltetni egymásnak. Mivel minden állat (és minden ember) agyának saját formája van, ezért, ha össze akarjuk hasonlítani több alany eredményeit, akkor az agyakat transzformálni kell egy általánosan elfogadott, úgynevezett standard agyhoz.

A gyakorlatban kétféle elfogadott standard humán agyatlasz használatos: a Talairach-Tournoux, mely egy post mortem agyról készült, és az MNI-152, mely 152 egészséges alany adatainak felhasználásával jött létre. Az ezen standardok egyikéhez történő regisztráció után már mindegyik vizsgált személy agya a standard térben lesz, ezáltal már csoporton belüli, illetve csoportok közötti összehasonlítás is tehető.

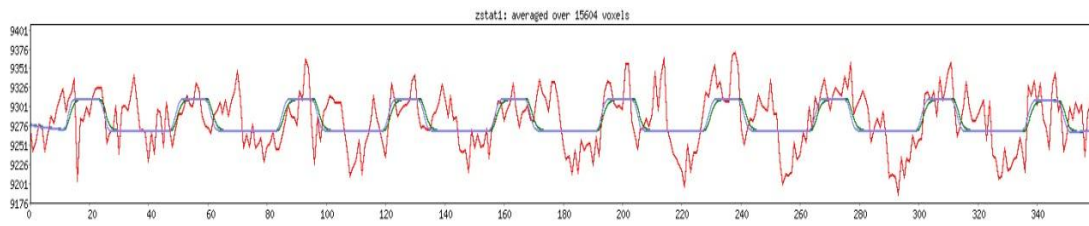
Térbeli szűrés vagy simítás (smoothing): egy 3D Gauss filter alkalmazásával csökkenti az alanyok közötti anatómiai variabilitást, növeli a jel-zaj arányt, bár a szűrés eredményeképpen a térbeli felbontás csökken.

4.2.7.2. Statisztikai analízis

Az fMRI vizsgálatok adatainak kiértékelésekor a célunk az, hogy megtaláljuk azon voxeleket, melyek aktivitásának időbeli lefutása hasonlít a kísérleti stimulusnak megfelelő elvárt jelváltozáshoz. Sokféle statisztikai próba áll rendelkezésünkre, de az általános lineáris modell (General Linear Model [GLM]) ezek közül a legelterjedtebb. A GLM statisztika a következőképpen írható le:

$$Y = \beta X + \epsilon$$

ahol Y a BOLD jel változása, X az általunk elvárt jelmenet, β az elvárt jelmenet és a BOLD jel közti korreláció (minél nagyobb a β , annál jobban korrelál a modell és a mért jel jelmenete egymással), illetve az ϵ a mérés hibája. Az értékelés során tehát meg tudjuk mondani, mely voxelek jelmenete változott a kísérleti modellnek megfelelően, ezen voxelek lesznek „aktívak” (3. ábra).



3. ábra Stimulussal jól korreláló voxel jelmenete. (kék: modell, piros: az adott voxel jelmenete)

II. Kérdésfelvetés

Munkacsoportunk hagyományos kutatási irányvonalának megfelelően, a mindössze néhány éve rendelkezésre álló korszerű képalkotó eljárásokat is felhasználva sokrétű, emberen ill. rhesus majmokon többszörös klinikai kollaborációban végzendő kísérletek tervét dolgoztuk ki.

Az értekezésben bemutatandó vizsgálatainkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. van-e bármiféle íz-percepció változás evészavarban szenvedő betegekben?

2. funkcionális képalkotó eljárással táplálkozási és anyagcsere megbetegedésekben (anorexia nervosában, kóros elhízásban) szenvedőkben az egészségesekhez képest kimutatható-e különbség az íz-ingerek kiváltotta agyi aktivációban?

3. kimutatható-e többszörös intravénás cukorterhelést követően aktivitásváltozás a központi idegrendszerben (különös tekintettel azon agyi struktúrákra, melyek nagy számban tartalmaznak glukóz-monitorozó idegsejteket)?

III. Kísérletek

A. Humán klinikai vizsgálatok

5. Anorexia nervosa

5.1. Bevezetés

Az anorexia nervosa (AN) komplex pszichiátriai betegség, mely világszerte egyre gyorsabban emelkedő tendenciát mutat,⁵⁷ és a legnagyobb a halálozási aránya az összes pszichiátriai betegség közül.⁵⁸ A betegségnek két típusa különíthető el: restriktív és purgatív. Legfőképpen serdülő lányok között jelenik meg először.⁵⁹ Jellemzőek a szigorú diétás önmegszorítások, törekvés a karcsúság elérésére, kifejezett félelem az elhízástól, a testtömegvesztés, illetve különböző metabolikus és endokrin változások, mint például a primer és szekunder amenorrhoea.⁶⁰⁻⁶² A páciensek énképe a saját testtömegükről és alakjukról is zavart szenved.

Számos vizsgálat próbált fényt deríteni a megbetegedés hátterében álló kórélettani és pszichológiai folyamatokra. Bár az ok még távolról sem világos, az viszont nyilvánvaló, hogy a betegek táplálkozási magatartása jelentősen eltér az egészséges populációétól. Mivel a táplálékfelvételi magatartásban az ízlelés központi szerepet játszik, tanulmányok tucatjai születtek az AN-ben feltehetően jelenlévő íz-percepció zavarok tisztázására. Cukor/zsír keverék alkalmazásakor a betegek elutasítóak voltak a zsírban gazdag stimulussal szemben, míg az édes íz percepciójában és preferenciájában nem mutatkozott különbség.⁶³ Különböző technikákkal végzett gustometriai mérések hypogeusiát és dysgeusiát valószínűsítettek evészavaros betegekben,^{64, 65} míg Nozoe és munkatársai kimutatták, hogy az íz-válaszkészség szignifikánsan javult viselkedésterápia alatt és a korai javulás a terápia jobb progresszióját is eredményezte.⁶⁶ Az emberi íz-érzékelés hedonikus aspektusa, a Steiner és munkatársai által kifejlesztett, állatkísérletekben is alkalmazott,⁶⁷ íz-reaktivitás teszt segítségével⁶⁸⁻⁷⁰ tanulmányozva, számos vizsgálat témája lett. A módszer könnyen kivitelezhető és csekély terhet ró a vizsgálatban résztvevő alanyokra. Eiber és munkatársai más módszer alkalmazása során azt találták, hogy a

különböző koncentrációjú nádcukor oldatokra adott hedonikus reakció csökkent evészavaros betegekben, ha az oldatot lenyelték, ahhoz képest, ha azt kiköpték.⁷¹ A relatíve nagy számú íz-érzékeléssel kapcsolatos tanulmány ellenére, AN betegekben a mind az öt alapízt magában foglaló íz-reaktivitás tesztet eddig nem végeztek. Ezen okok miatt, anorexiában szenvedő betegek íz-reaktivitás vizsgálatát végeztük el és hedonikus válaszaikat összehasonlítottuk korban és nemben egyeztetett egészséges alanyok válaszaival.

5.2. Alanyok és módszerek

Összesen 25 személy vett részt a vizsgálatokban. A restriktív típusú anorexia nervosa-ban szenvedő és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (PTE KK) Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján gondozott betegeket a DSM IV. kritériumai alapján diagnosztizáltuk.⁵⁹ Három páciens bizonytalan diagnózisuk miatt kizártunk, így végül 11 AN, tíz nő és egy férfi beteg (testtömeg index [BMI]: 16.7 ± 1.6 , átlagéletkor: 23.3 év), illetve 11 egészséges kontroll, 9 nő és 2 férfi (BMI: 22.8 ± 1.9 átlagéletkor: 24 év) vett részt a vizsgálatokban. Az alanyok mindegyike kitöltötte az EAT-40 tesztet (betegek: 41.2 ± 12.9 ; kontrollok: 20.3 ± 4.6), és az EDI tesztet ("drive for thinness" [DFT] alskála, betegek: 15.5 ± 3.8 ; kontrollok: 5.4 ± 2.5 ; "bulimia" alskála, betegek: 3.4 ± 2.7 ; kontrollok: 6.4 ± 1.8 ; "body dissatisfaction" [BD] alskála, betegek: 21.7 ± 6.9 ; kontrollok: 6.5 ± 3.1 ; "ineffectiveness" [IE] alskála, betegek: 23.6 ± 4.4 ; kontrollok: 7.3 ± 2.5 ; "perfectionism" alskála, betegek: 12.4 ± 3.4 ; kontrollok: 6.1 ± 3.1 ; "interpersonal distrust" alskála, betegek: 13.6 ± 4.2 ; kontrollok: 4.7 ± 2.6 ; "interoceptive awareness" [IA] alskála, betegek: 22.7 ± 4.3 ; kontrollok: 8.3 ± 3.7 ; "maturity fears" [MF] alskála, betegek: 18.1 ± 4.5 ; kontrollok: 6.8 ± 2.5) is elvégeztük.

Az alanyok egyike sem szenvedett nyálevlasztási zavarban, és a kórelőzményekben egyiküknél sem fordult elő emésztőrendszeri, illetve olyan megbetegedés, mely az eredményeket befolyásolta volna. A szérum cink és az amiláz koncentrációja is fiziológias volt mindkét csoportban ($12-24 \mu\text{mol/l}$ és $28-100 \text{ IU/l}$).

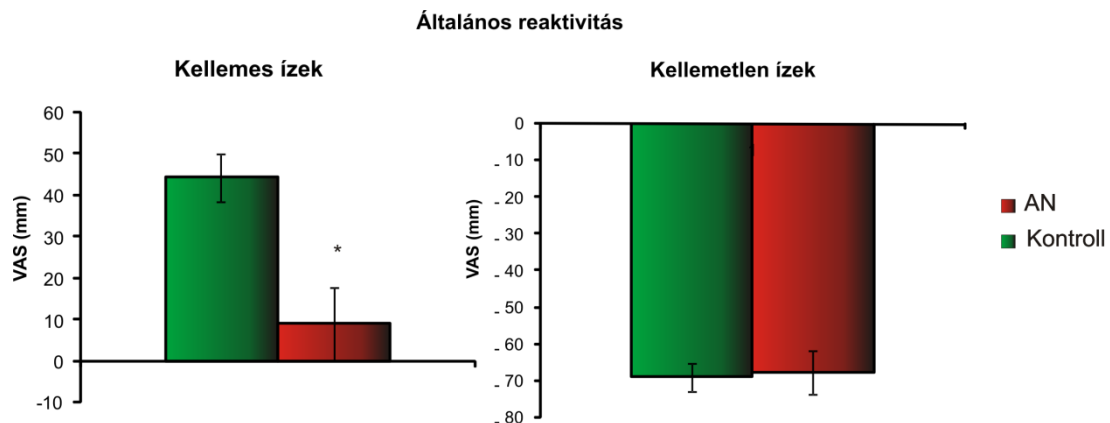
Vizsgálatainkat a PTE KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának egy erre a célra kialakított helyiségében végeztük. A kísérlet kezdete előtt minden alany írásban beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe. A kísérleti protokoll teljes mértékben összhangban volt a nemzetközi illetve a helyi (Helsinki 1995; rev. Edinburgh, 2000; Pécsi Tudományegyetem, Kísérletes Etikai Bizottság) előírásokkal.

Az íz-percepció vizsgálatára szobahőmérsékletű íz-oldatokat használtunk. Az alanyok 6 órás koplalást követően ezekből eldobható poharakban 5-5 ml-t kaptak, és az ingerek közötti kötelező öblítéshez igény szerint vehettek magukhoz desztillált vizet. Az íz-ingerek a nemzetközileg elfogadott standardok szerint a következők voltak: 0.1 M és 0.5 M nádcukor (édes); 0.1 M és 0.5 M nátrium-klorid [NaCl] (sós), 0.003 M és 0.03 M sósav [HCl] (savanyú), 0.3 mM és 3 mM kinin-hidroklorid [QHCl] (keserű), 0.1 M és 0.5 M nátrium-glutamát [MSG] (ún. „umami”), illetve 10 és 25% narancslé (komplex íz), melyek minden személynél random sorrendben követték egymást. Az úgynevezett „sip and spit” módszert alkalmaztuk.⁶⁸ Az alanyok először az oldatot körbe kellett forgatni a szájában, majd kiköpte azt. Két íz-oldat között desztillált vizes öblítés történt az íz teljes, szájüregből történő eliminációjának céljából. Minden ízeletést követően az alany egy mindkét irányban 100-100 mm hosszú vizuális analóg skálán (VAS) bejelölte, hogy az adott inger számára mennyire volt kellemes vagy kellemetlen. A skála bal oldala (-100-ig) az ízek kellemetlen, a jobb oldala (+100-ig) a kellemes voltát jelezte, míg a középső pont, a 0 jelentette azt, hogy az adott inger semlegesnek bizonyult a vizsgált személy számára. Az adatok elemzéséhez a 0 és az adott jel közötti távolság lett lemérve milliméteres pontossággal. Irodalmi adatok alapján a nádcukor és narancslé mindkét, illetve a NaCl és az MSG alacsonyabb koncentrációját kellemes, míg a HCl, QHCl mindkét, a NaCl és a MSG magasabb koncentrációját kellemetlen íznek tekintettük.^{72, 73} Az alanyok előzetes beleegyezésével a kísérletről videofelvétel készült az íz-ingerléssel összefüggő, az íz-receptorok adekvát stimulusára bekövetkező, veleszületett válaszmintázatok további analízise céljából.⁶⁹ A vizsgált személyek szubjektív kommentárjait szintén lejegyeztük.

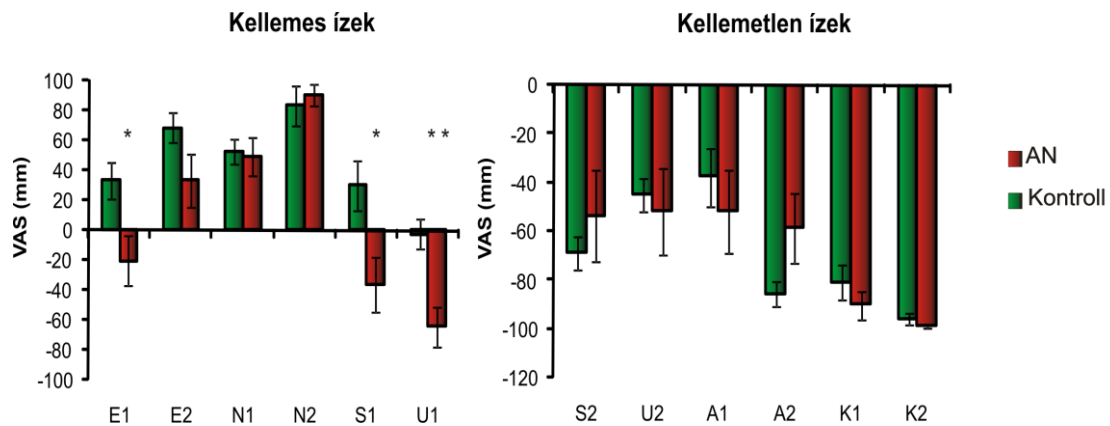
Az adatok statisztikai elemzése során az SPSS programcsomagot használtuk. Az egyéni skálaértékeket, illetve a VAS értékek csoportátlagát is kiszámoltuk, és független t-próbát végeztünk az előzetesen normalizált átlagértékeken. A csoportok közötti összehasonlításra a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk és a Spearman-féle korrelációs koefficiens (Srho) is meghatározásra került. Az adatokat szignifikánsnak tekintettük $p < 0.05$ esetén.

5.3. Eredmények

Jelen vizsgálataink az AN-ban szenvedő betegek karakterisztikus íz-érzékelési zavarait tárták fel. Egyrészt, az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva, AN-ban az általános íz-reaktivitás csökkent mértékűnek, gyengébbnek bizonyult. Másrészt, a betegek körében igen kifejezett zavar mutatkozott az íz-ingerek hedonikus értékelésében. Ahogy a 4. ábrán látható, a betegek által a kellemes ízekre adott válasz-értékek szignifikánsan elmaradtak a kontrollokétól ($t_{2,130}=2.714$; $p < 0.008$). A kellemetlen ízek esetében ilyen eltérést nem tapasztaltunk ($t_{2,130}=0.564$; N.S.)



4. ábra AN betegek kontrollokétól elmaradó általános íz-reaktivitása (t-próba, * $p < 0.008$)



5. ábra Anorexiás betegek és kontroll személyek egyes íz-ingerekre adott skálaértékei (E1: nádcukor 0.1 M; E2: nádcukor 0.5 M; N1: narancslé 5%; N2 narancslé 25%; S1: NaCl 0.1 M; S2: NaCl 0.5 M; U1: MSG 0.1 M; U2: MSG 0.5 M; A1: HCl 0.003 M; A2: HCl 0.03 M; K1: QHCl 0.3 mM; K2: QHCl 3 mM; a statisztikai elemzés eredményét ld. a szövegben)

Az egyes íz-ingerekre adott válaszok statisztikai elemzése is a betegek karakterisztikus íz-percepció változásaira világított rá (5. ábra). A hedonikus rangskála-jelzések szignifikánsan kisebbek voltak az AN csoportban az egészségesekhez viszonyítva az alacsonyabb koncentrációjú nádcukor ($t_{1,20}=2.561$; $p<0.02$), NaCl ($t_{1,20}=2.61$; $p<0.02$), és umami ($t_{1,20}=3.812$; $p<0.002$) esetében. Az erősebb íz-érzetet kiváltó ingerekre adott válaszok, függetlenül kellemes vagy kellemetlen voltuktól (a töményebb nádcukor, a narancslé mindkét koncentrációja, a NaCl és az umami magasabb koncentrációja, a HCl, és a QHCl mindkét oldata) nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. A BMI, az EAT-40, illetve az EDI teszt számos alszkálájából (DFT, BD, IE, IA, és MF) származó értékek csoportok közötti összehasonlítása ugyancsak jelentős különbségekre világított rá (BMI és EAT-40 $p<0.001$; DFT $p<0.01$, BD $p<0.001$, és IE, IA, MF $p<0.01$). Emellett korrelációs kapcsolat mutatkozott a fentebb említett paraméterek, illetve az íz-reaktivitás tesztre adott skálajelzések között is (0.1 M umami vs. BMI: $Srho$, 0.529, $p<0.01$; 0.1 M nádcukor vs. EAT-40: $Srho$, 0.448, $p<0.05$; 0.1 M NaCl vs. EAT-40: $Srho$, 0.434, $p<0.05$; 0.1 M umami vs. EAT-40: $Srho$, 0.557, $p<0.01$). Az EDI alszkálák közül a DFT és a BD skála, valamint az íz-reaktivitás adatai között volt szignifikáns korreláció (nádcukor vs. DFT: $Srho$, 0.432, $p<0.05$; 0.1 M NaCl vs. DFT: $Srho$, 0.429, $p<0.05$; 0.1 M umami vs.

DFT: S_{rho} , 0.467 $p < 0.05$; nádcukor vs. BD: S_{rho} , 0.435, $p < 0.05$; 0.1 M NaCl vs. BD: S_{rho} , 0.421, $p < 0.05$; 0.1 M umami vs. BD: S_{rho} , 0.479 $p < 0.05$).

6. Az íz-percepció képalkotó vizsgálata anorexia nervosában

6.1. Bevezetés

Korábbi vizsgálataink (lásd 5. fejezet) és irodalmi adatok egyaránt felvetették íz-percepció zavar a tüneteket is befolyásoló meglétének lehetőségét anorexia nervosában (AN).^{63, 64, 71, 74-79}

Evészavarokban viszonylag kevés funkcionális képalkotó vizsgálat történt napjainkig. AN betegek korai SPECT megfigyelése során az anterior cingularis kéreg vérátáramlásában az egészségesektől való eltérést találtak nyugalomban az anorexiás csoportban.⁸⁰ Egy másik tanulmányban az ételek gondolatban történő felidézésekor a purgáló típusú AN betegekben a parietalis régió különböző területein nőtt meg a vérátáramlás a nem purgáló paciensekhez, illetve az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva.⁸¹ Funkcionális MR vizsgálatokban ételek képeit prezentálva AN betegeknek ill. egészséges kontroll személyeknek, egyrészt a betegek az ételeket kevésbé ítélték kellemesnek, másrészt jóllakott állapotban aktivációjuk elmaradt a kontrollokhoz képest az inferior parietalis cortex területén, és éhség alatt a jobb oldali vizuális occipitalis kéregben is kisebb aktivációt lehetett regisztrálni. Összehasonlítva az aktivációkat éhségben és jóllakottságban, az AN személyekben ez nagyobbak adódtak a jobb occipitalis kéreg területén, míg a bal lateralis OBF, a jobb anterior cingulum középső része és a bal gyrus temporalis medius aktivációja az egészségesekben mutatott nagyobb aktivációt jóllakottságban, mint éhezés alatt.⁸² Kellemes íz-inger alkalmazásakor Wagner és kutatócsoportja azt találta, hogy az insula aktivációja eltér AN-ban az egészségesekétől.⁸³

Mindezek a leletek egyértelműen jelzik az íz-percepció megváltozását AN-ban, így a fentiek figyelembevételével kézenfekvőnek tűnt további képalkotó vizsgálatokban tisztázni a háttérben álló íz-érzékeléssel összefüggő központi idegrendszeri aktivációs folyamatokat nemcsak kellemes, hanem kellemetlen és nagy kalóriájú íz-ingerek esetében is.

6.2. Alanyok és módszerek

6.2.1. Alanyok

Vizsgálatainkban tíz AN, a PTE KK Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján kezelt beteg és tíz egészséges, korban és nemben egyeztetett kontroll személy vett részt (életkor: AN: 30.3 ± 4.21 év; kontroll: 34.5 ± 3.73 év; BMI: AN: 17.16 ± 3.02 ; kontroll: 21.75 ± 2.12). Az összes vizsgálati alany jobbkezes volt, a kísérletekben való részvételbe a méréseket megelőzően mindannyian írásban beleegyeztek. A nemzetközi és a hazai előírásokhoz igazodó vizsgálatokba a DSM-IV kritériumok alapján választottuk be az AN betegeket; kizártuk ugyanakkor azokat, akiknek más típusú pszichiátriai megbetegedése is volt (pl. depresszió, schizophrenia), illetve bármilyen olyan szert használtak, mely az íz-érzékelést befolyásolta (gyógyszerek, rendszeres alkoholfogyasztás, dohányzás).

6.2.2. Íz-ingerlés

Az fMRI mérésekre 3-4 órával azután került sor, hogy az alanyok elfogyasztottak egy nemzetközi standardnak megfelelő szabványos ebédet (rizs és csirkemell; 465 kcal/100 g), így az éhség illetve a túlzott jóllakottság zavaró hatásait minimalizáltuk. A mérések előtt egy 10 pontos skálán mértük az alanyok éhségérzetét, mely nem különbözött a két csoport között (5.1 ± 0.4 vs. 4.8 ± 0.3). Szintén az fMRI vizsgálatot megelőzően került sor az alanyok íz-érzékelésének hozzávetőleges megbecsülésére az öt alapíz kis koncentrációjú oldataival. Nem mutatkozott különbség a két csoport érzékenysége között ezzel a módszerrel.

A kísérlet kezdetekor 2 darab, egyenként 1 mm belső átmérőjű PVC csövet helyeztünk el és rögzítettünk az alanyok szájában az ajak középvonalaiban, úgy, hogy fals aktivációt okozva a csövek ne érhessenek hozzá a nyelvhez.

Három inger-oldatot alkalmaztunk három, egymást követő fMRI mérés során. 0.1 M nádcukor (unimodális, édes) kellemes, 0.03 mM kinin HCl (QHCl); unimodális, keserű) kellemetlen (averzív), illetve nagy-kalóriájú (150 kcal/100 ml), multimodális ingerként vanília ízesítésű folyékony tápszer (Nutridrink[®])

szolgált. Semleges ingerként desztillált vizet (DW) alkalmaztunk. Minden mérés során csak egyféle oldat prezentációjára került sor. Azért, hogy a sorrendiségből adódó zavaró effektusokat minimalizáljuk, a mérések alanyonként random módon követték egymást. Minden mérés után a kísérleti személyek 3-4 percet pihenhettek. A fMRI vizsgálatok után - mint azt már egy korábbi kísérletünk ismertetésekor említettük - az alanyok egy mindkét irányban 100-100 mm hosszú vizuális analóg skálán (VAS) bejelölték, hogy az adott inger számukra mennyire volt kellemes illetve kellemetlen. A skála bal oldala (-100-ig) az ízek kellemetlen, a jobb oldal (+100-g) a kellemes voltukat reprezentálta, míg a középső pont, a 0 jelentette azt, hogy az adott inger semlegesnek bizonyult a vizsgált személy számára.

6.2.3. MR képalkotás

A képalkotó vizsgálatra egy 3T térerejű Siemens Magnetom TIM Trio (Siemens AG., Erlangen, Németország) klinikai MR scanner felhasználásával került sor. Az alanyok a mérések alatt csukott szemekkel, hanyatt fekvé helyezkedtek el a mágnesalagútban. A funkcionális vizsgálatok során 360, egyenként 23 szeletből álló T2* súlyozott EPI kép készült (TR/TE: 2500/36 ms, FoV: 192 mm, matrix: 96*96, szeleten belüli felbontás: 2 x 2 mm², szeletvastagság: 4 mm). A szeletek síkja párhuzamos volt a commissura anteriort és a commissura posteriort összekötő képzeletbeli vonallal. A funkcionális vizsgálatokat követően egy nagy felbontású T1-súlyozott axialis síkú anatómiai kép készült (TR/TE/TI: 1900/3.41/900 ms, FA: 9°, FoV: 210 x 240 mm², matrix: 224 x 256, szeletvastagság: 0.94 mm, voxel méret: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm) a későbbi standard MNI térben való regisztrációhoz.

6.2.4. Kísérleti design

Blokk elrendezést (block-design) alkalmaztunk, mely 12 aktív és 24 passzív scanból állt. A blokkokat tíz alkalommal ismételtük, így összesen 360 scan készült egy funkcionális vizsgálat alatt. Az aktív illetve a passzív szakok kezdetén az oldatok és a DW 3-4 s alatt kerültek az alanyok szájába 5-5 ml

térfogatban pneumatikus pumpa alkalmazásával. Minden aktív illetve passzív szakasz alatt az adott oldatokat a kísérleti személyeknek addig kellett a szájukban forgatni, míg nem kaptak arra utasítást, hogy a folyadékot nyeljék le.

6.2.5. Adatértékelés

Az adatok előfeldolgozása és statisztikai értékelése a FEAT program (fMRI Expert Analysis Tool) 5.98 verziójával történt.

Az előfeldolgozás magában foglalta a nem-agyi struktúrák adategyüttesből történő eltávolítását,⁸⁴ mozgáskorrekciót,⁸⁵ térbeli simítást 5 mm-es Gauss szűrővel, és 100 s-os high-pass szűrő alkalmazását. Az alanyonkénti GLM (General Linear Model) statisztikai analízist a FILM (FMRIB's Improved Linear Model) programmal végeztük autokorreláció korrekcióval.⁸⁶ Minden alany egyéni eredményei a standard MNI térhez lettek regisztrálva a FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) program alkalmazásával, két lépcsős folyamat eredményeként.⁸⁵ Először minden alany kis felbontású adatát regisztráltuk a saját nagy felbontású anatómiai képéhez, majd a nagy felbontású kép standard agyhoz történő regisztrációjára került sor. Ezek után a két transzformáció matematikai kombinációjával került sor az alacsony felbontású fMRI adatok regisztrációjára a standard MNI térhez. A csoport szintű értékeléshez minden alany egyedi aktivációs térképe segítségével határoztuk meg a két csoport átlagos aktivációját, illetve a csoportok közötti különbséget. Kétmintás t-próbát alkalmaztunk a statisztikailag szignifikáns különbségek megállapításához. Mindezek mellett regresszió analízist végeztünk, az agyi aktiváció, illetve a BMI és a hedonikus értékelések (VAS) közötti esetlegesen meglévő kapcsolat feltárására.

6.3. Eredmények

6.3.1. Vizuális analóg skála

Szignifikáns különbség volt a két csoport hedonikus értékelése között a kellemes illetve a nagy kalóriájú inger alkalmazásakor, míg a keserű oldat

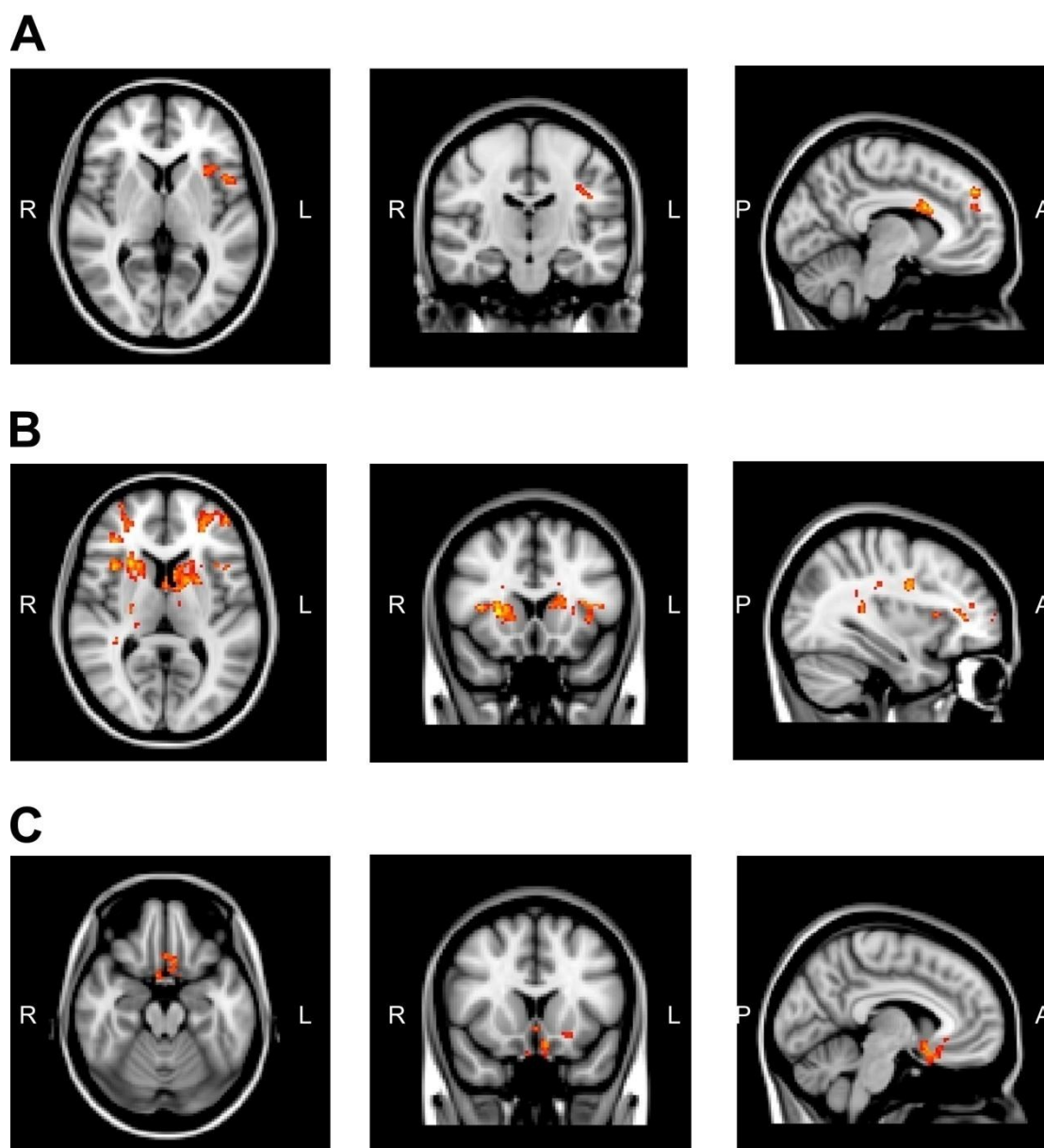
értékelésében nem mutatkozott eltérés (nádcukor: 3.9 ± 5.76 AN vs. 35.1 ± 8.77 kontroll, $p < 0.0001$; kinin: -95.6 ± 5.25 AN vs. -99.3 ± 1.63 kontroll, N.S.; folyékony vanília ízű tápszer (31.8 ± 9.02 AN vs. 58.8 ± 19.03 kontroll, $p < 0.001$).

6.3.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció

A hedonikusan pozitív nádcukorral történt ingerlést követően a kontrollokban az AN betegekhez viszonyítva szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk a bal és a jobb anterior cinguláris kéreg, a bal frontalis, a centralis opercularis kéreg, a bal insularis kéreg, mindkét oldali középső frontalis gyrus, illetve mindkét oldali caudatum területén (Függelék 1. táblázat és 6A ábra).

A hedonikus szempontból kellemetlen, keserű kinin esetében a kontrollokban detektáltunk nagyobb aktivációt mindkét oldalon a frontalis opercularis kéregben, a bal és a jobb oldali insulában, a jobb parietalis opercularis kéregben, mindkét oldali OBF-ben, bilaterálisan a középső frontalis gyrus, illetve a bal és a jobb oldali pallidum, továbbá a bal és a jobb oldali caudatum területén (Függelék 2. táblázat és 6B ábra).

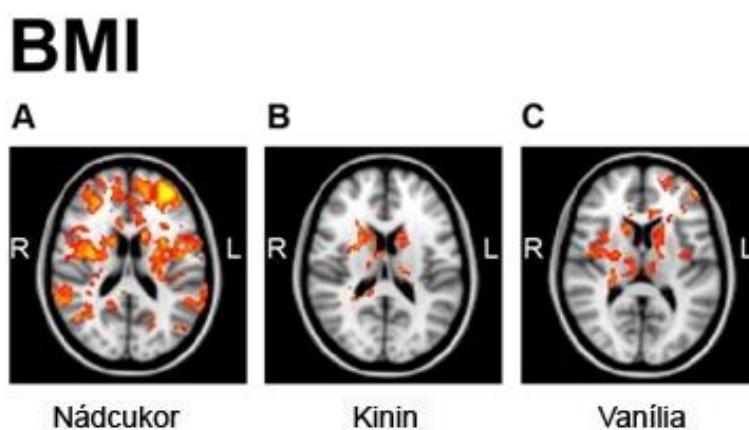
A nagy kalóriájú, vanília ízű tápszer esetében viszont az AN betegek mutattak szignifikánsan nagyobb aktivációt a kontrollokhoz viszonyítva a bal és a jobb anterior cingularis kéregben, a bal OBF-ben, a jobb középső frontalis gyrusban, illetve a bal NAcc-ben és a bal putamenben (Függelék 3. táblázat és 6C ábra).



6. ábra Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokban a nádcukor (A) és a kinin (B) esetében, illetve melyek aktivációja az AN betegekben volt jelentősebb a nagy kalóriájú tápszer (C) adását követően

A BMI és az agyi aktiváció közötti összefüggés elemzése során a nádcukor esetében mindkét oldali anterior cingularis kéreg, a bal és a jobb centralis opercularis cortex, a bal és a jobb frontalis opercularis cortex, a bal és a jobb parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a jobb amygdala, a bal és a

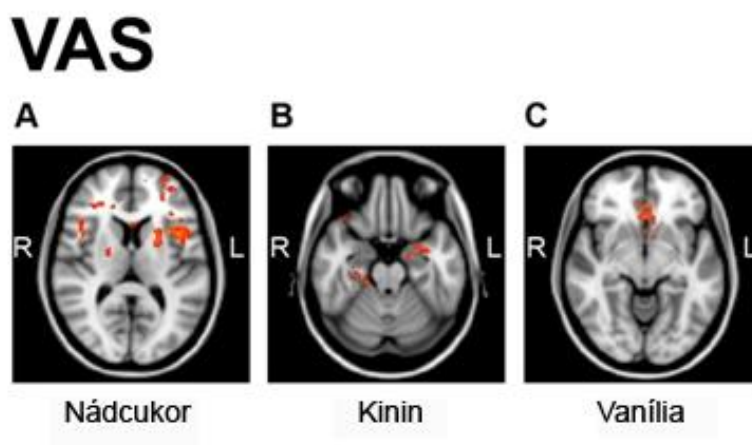
jobb putamen, a bal és a jobb pallidum, mindkét oldali caudatum és a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.545; $p < 0.05$) (7A ábra). A hedonikusan kellemetlen, keserű kininnel történt ingerléskor az aktiváció és a BMI ugyancsak pozitívan korrelált a jobb centralis opercularis cortex, a jobb insula, a jobb középső frontalis gyrus, és a bal és jobb thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.715; $p < 0.001$) (7B ábra). A nagy kalóriatartalmú folyékony tápszer esetében a bal és a jobb anterior cingularis kéreg, a bal és a jobb frontalis és centralis, a jobb parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal OBF, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum, a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.538; $p < 0.05$) (7C ábra).



7. ábra BMI-vel korreláló agyterületek a nádcukor (A), a kinin (B), és a vanília ízű tápszer esetében (C)

Amikor a hedonikus értékelések (VAS) szerepeltek változóként, a nádcukor esetében pozitív korreláció mutatkozott a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb centralis, frontalis és parietalis opercularis cortex, a bal insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal putamen és a bal caudatum területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.725; $p < 0.001$) (8A ábra). A kininnel történt ingerléskor az agyi aktiváció negatívan korrelált a VAS értékekkel a bal parietális opercularis kéregben, a jobb középső frontalis gyrusban, a bal amygdalában, a bal pallidumban, a bal putamenben, és a bal

thalamusban (Pearson korrelációs koeff.: -0.744; $p < 0.001$)(8B ábra). Végül a multimodális, vanília ízesítésű tápszer esetében a bal és a jobb NAcc és a jobb caudatum aktivációja mutatott pozitív korrelációt a VAS értékekkel (Pearson korrelációs koeff.: 0.736; $p < 0.001$)(8C ábra).



8. ábra A hedonikus értékeléssel korreláló agyterületek a nádcukor (A), a kinin (B), és a vanília ízű tápszer esetében (C)

7. Az íz-percepció változásának vizsgálata fMRI alkalmazásával kórosan elhízott betegeknél

7.1. Bevezetés

A táplálkozási és metabolikus betegségek (pl. kóros elhízás, diabetes mellitus, metabolikus szindróma) hátterében álló idegi folyamatok megértése napjainkban az idegtudományi kutatások fontos területét képezi, mivel a fent említett megbetegedések kezelése hatalmas terhet ró a modern társadalmak egészségügyi ellátó rendszereire. A releváns patofiziológiai folyamatok megértése így igen fontos lenne, azonban még az egészséges szervezet megfelelő működéseiről sem tudunk eleget. Bár a kognitív folyamatok vizsgálatában a funkcionális MR használata elterjedtnek mondható, az íz-percepció központi feldolgozási folyamatainak zavaraival járó evészavarok és táplálkozási-metabolikus betegségek hátterében álló idegrendszeri diszfunkciók feltérképezésében mégis ritkán alkalmazták eddig.

Korábbi, főemlősön végzett elektrofiziológiai vizsgálatok rávilágítottak azon neokortikális régiók szerepére, amelyek fontosak az íz-percepció regulációjában. Azt találták, hogy az insula és a szomszédságában lévő frontalis operculum elsődleges, míg a caudolateralis orbitofrontalis kéregterület (OBF) másodlagos íz-kéregként funkcionál.⁸⁷⁻⁸⁹ Az idegsejtek az elsődleges íz-kéregben jellemző válaszkésztséget mutattak íz-ingerekre, mely válasz független volt az éhségtől vagy a jóllakottságtól.^{90, 91} Ezzel ellentétben, az OBF neuronjainak válaszkésztséget jelentősen befolyásolta az éhség.⁹² Emberben képalkotó vizsgálatok világítottak rá az insula és a frontalis operculum érintettségére az íz-információk feldolgozásában.⁹³ Az OBF aktivációját találták kellemes és kellemetlen íz-ingerek alkalmazása során egyaránt.⁹⁴ Az insula elülső része reprezentálja az adott íz minőségét (édes, sós, stb.) és intenzitását, míg az OBF és a gyrus cinguli elülső része felelős a jutalmazó értékért, és az utóbbi két területen az aktiváció nagysága korrelált az adott íz hedonikus értékelésével.⁹⁵ Az amygdala, melynek addig csak a negatív emóciókban játszott szerepe volt ismert,⁹⁶ aktivációt mutatott kellemetlen ízeken kívül⁹⁴ a kellemes, édes ízű glukózra is.⁹³ Egy étel viszkozitása az anterior és középső insuláris kéregben reprezentálódik, mely területek a szájüregi szomatoszenzoros ingerek feldolgozásában is részt vesznek.⁹⁷ A viszkózus íz-ingerek az OBF-et és a pregenualis cinguláris kéreg területét szintén aktiválják, s ezek közül az utóbbi erős aktivációt mutatott az inger-oldat zsírtartalmára is.^{97, 98} Ezen aktiváció szintén erősen korrelált a zsírtartalom szubjektív megítélésével.⁹⁹ Pozitron emissziós tomográfiás (PET) és fMRI vizsgálatok a táplálkozással kapcsolatos reakciók megváltozását tárták fel. Összehasonlítva egy semleges tartalmú kép (pl. tájkép) és egy ételt ábrázoló fotó közötti aktiváció különbségeket, az elhízott csoportban az agyi vérátáramlás (rCBF) nagyobb volt a jobb parietális és temporális kéreg területén, mint a kontroll csoportban¹⁰⁰. Emellett a túlsúlyos vizsgálati alanyok ételfotók vetítése alatti éhségérzete korrelációt mutatott a jobb parietális kéreg aktivációjával.^{100, 101} Abban az esetben, amikor vizuális ingerként nagy kalóriájú étel fotóját prezentálták, a dorsalis striatum aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a túlsúlyos nők csoportjában, és emellett a dorsalis striatum, az anterior insula, a claustrum, a posterior

cingularis-, postcentralis-, és lateralis orbitofrontalis kérgi aktivációk valószínűsíthetőek voltak az alanyok BMI-je alapján.¹⁰² További képalkotó vizsgálatok feltárták az éhség és jóllakottság alatti idegi aktivitás változásait elhízásban.^{100, 103, 104} Ezekben a vizsgálatokban az alanyok táplálékmegevonást követően az fMRI mérések alatt vagy folyékony táplálékot kaptak, vagy fotókat mutattak nekik tárgyokról, illetve ételekről.¹⁰⁰ Az OBF, a parietalis, temporalis, cingularis és prefrontalis kéreg, az insula, a hypothalamus, a NAcc, az AMY és a középagy mutatott nagyobb aktivációt az elhízott csoportban a kontroll személyekhez képest.^{100, 103-105} Szintén megfigyelték, hogy elhízott nőkben, nagy kalóriájú ételek fotóinak prezentációjakor a jutalmazó rendszer nagymértékű aktivációja következik be,¹⁰⁶ illetve az OBF, AMY és NAcc közötti kapcsolatok ebben a csoportban az egészségesekéitől eltérőek.¹⁰⁷ A táplálkozással kapcsolatos kísérletek ezen látszólagos nagy száma ellenére csak kevés fókuszált az íz-információk feldolgozásának változására elhízásban. Ezért jelen kísérleteinkben arra kerestük a választ, vajon van-e különbség elhízottak illetve egészséges személyek agyi aktivitásában íz-ingerlést követően, abban az esetben, ha sem éhség, sem jóllakottság nem befolyásolja a vizsgálatot.

7.2. Alanyok és módszerek

7.2.1. Alanyok

Tizenkét kórosan elhízott, a PTE KK I. sz. Belgyógyászati, illetve a Sebészeti Klinika által beutalt (BMI: 34.05 ± 3.35 , életkor: 38.3 ± 4.2 év, 9 nő, 3 férfi) továbbá 12 egészséges (BMI: 21.42 ± 2.53), korban (37.1 ± 3.8 év) és nemből egyeztetett alany vett részt a vizsgálatokban. Az alanyokat nemzetközileg elfogadott szempontok szerint válogattuk, a kizárási kritériumok a következők voltak: 1) dohányzás, 2) íz-érzékelést befolyásoló gyógyszerek használata, 3) bármilyen pszichiátriai betegség a kórelőzményben, 4) bármilyen endokrinológiai megbetegedés az anamnézisben, illetve 5) napi kettőnél több alkoholtartalmú ital rendszeres fogyasztása.

Mindegyik alany jobbkezes volt, és egyikük sem diétázott. A kísérletek kezdete előtt minden résztvevő beleegyezett a vizsgálatokba, melyek minden tekintetben megfeleltek a nemzetközi és a hazai előírásoknak is.

7.2.2. Módszerek

A kísérleti paradigma, a mérési paraméterek és az adatértékelési metodika mindenben megegyezett a korábban az anorexiás betegeken elvégzett vizsgálatokban alkalmazottakkal (lásd 6.2.2.-6.2.5. pontok).

7.3. Eredmények

7.3.1. Vizuális analóg skála

Szignifikáns különbség volt a két csoport hedonikus értékelései között (nádcukor: 62.5 ± 11.38 elhízott vs. 27 ± 4.4 kontroll, $p < 0.001$; QHCl: -92 ± 7.9 elhízott vs. -67.5 ± 14.36 kontroll, $p < 0.001$; folyékony vanília ízű tápszer (94.5 ± 5.4 elhízott vs. 48.75 ± 11.89 kontroll; $p < 0.001$).

7.3.2. Íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció

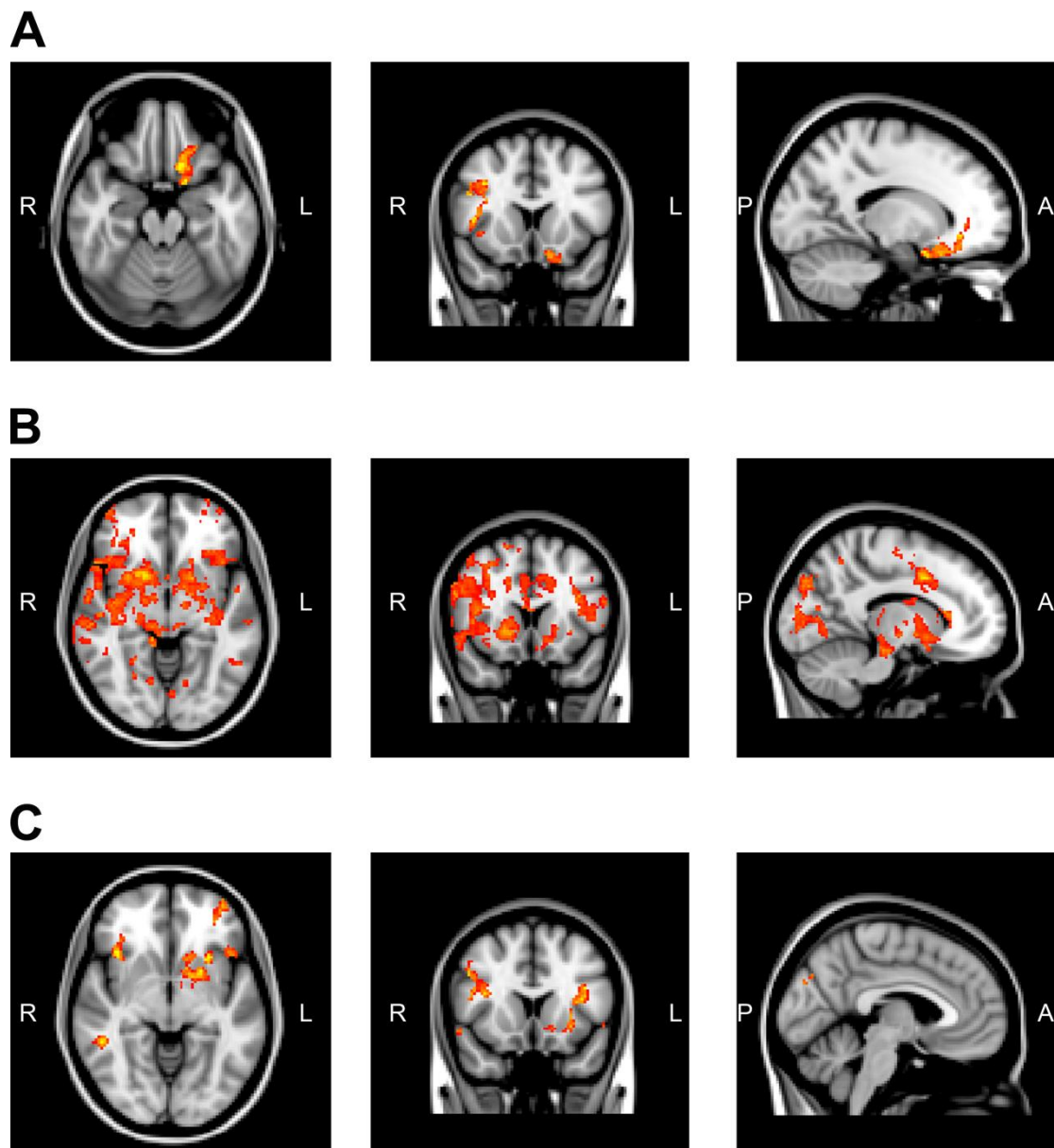
Általánosságban megállapítható, hogy az íz-ingerlés kiváltotta agyi aktiváció nagysága, mindhárom íz-oldat esetében, szignifikánsan nagyobb volt a beteg, mint a kontroll csoportban. A hedonikusan kellemes, édes nádcukorral történt ingerléskor szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk a beteg csoportban a jobb centralis operculum, a jobb frontalis operculum, a bal és a jobb insula, a jobb középső frontalis gyrus, a bal OBF, a bal parietalis operculum, a jobb amygdala és a bal NAcc területén (Függelék 4. táblázat és 9A ábra).

A hedonikusan kellemetlen, keserű kinin esetében a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis és parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum,

továbbá a bal és a jobb thalamus mutatott szignifikánsan nagyobb aktivációt a túlsúlyos csoportban, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (Függelék 5. táblázat, 9B ábra).

A nagy kalóriatartalmú tápszer esetében a bal centralis opercularis cortex, a bal és a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal amygdala, a bal NAcc, a bal pallidum, a bal putamen és a bal caudatum aktivációja volt nagyobb a betegekben, mint a kontrollokban (Függelék 6. táblázat és 9C ábra).

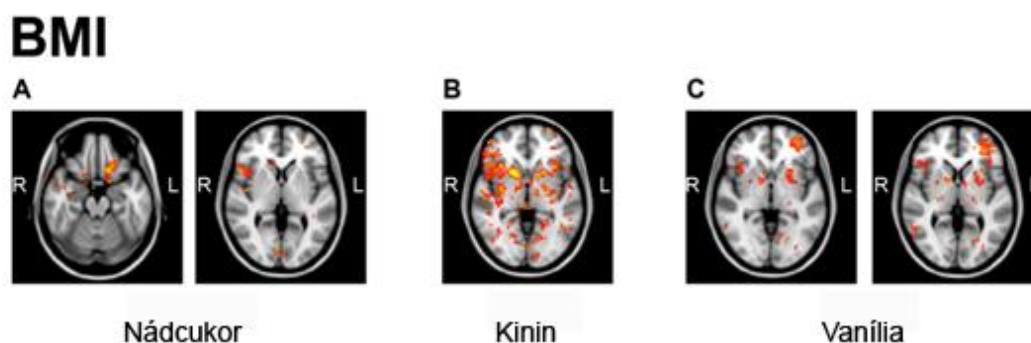
A kontroll csoportban nem találtunk egyik agyterület esetében sem a betegekénél szignifikánsan nagyobb aktivációt. Mindezekén túlmenően, a deaktivációs mintázatban ugyancsak nem volt a két csoport között szignifikáns különbség.



9. ábra Aktiválódott agyterületek a nádcukor (A), a kinin (B), illetve a nagy kalóriájú tápszer (C) adását követően

A BMI és az agyi aktiváció közötti összefüggés vizsgálatokor, a nádcukor esetében a bal és a jobb centralis opercularis cortex, a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a jobb amygdala, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb NAcc aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.681; $p < 0.001$) (10A ábra). A kininnel történt ingerléskor az aktiváció és a BMI szintén pozitív korrelációja

igazolódott a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis, és a parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.717; $p < 0.001$) (10B ábra). A nagy kalóriatartalmú folyékony tápszer esetében a bal és a jobb frontalis, a bal centralis, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insula, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a bal és a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a bal és a jobb caudatum és a bal és a jobb thalamus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a BMI-vel (Pearson korrelációs koeff.: 0.705; $p < 0.001$)(10C ábra).

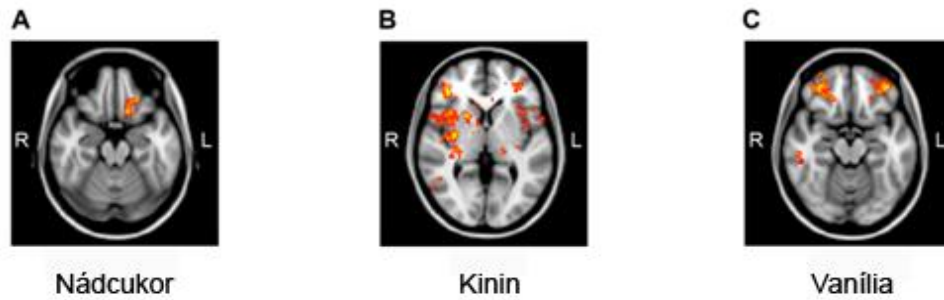


10. ábra BMI-vel korreláló agyterületek a nádcukor (A), a kinin (B), valamint a vanília ízű tápszer esetében (C)

A hedonikus értékelések változóként való szerepeltetésekor a nádcukor esetében pozitív korreláció mutatkozott a bal anterior cingularis cortex, a bal frontalis és a bal parietalis opercularis cortex, a bal insularis cortex, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb középső frontalis gyrus és a bal NAcc területén (Pearson korrelációs koeff.: 0.690; $p < 0.001$)(11A ábra). A kinin esetében az agyi aktiváció negatívan korrelált a VAS értékekkel a bal és a jobb anterior cingularis cortex, a bal és a jobb frontalis, centralis és parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb insularis cortex, a bal és a jobb középső frontalis gyrus, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb amygdala, a jobb NAcc, a bal és a jobb pallidum, a bal és a jobb putamen, a jobb caudatum, a bal és a jobb thalamus területén (Pearson korrelációs koeff.: -0.691; $p < 0.001$)(11B ábra). Végül a multimodális, vanília ízesítésű tápszer esetében a bal centralis

opercularis cortex, a bal és a jobb frontalis opercularis cortex, a bal parietalis opercularis cortex, a bal és a jobb OBF, a bal és a jobb középső frontalis gyrus aktivációja mutatott pozitív korrelációt a VAS értékekkel (Pearson korrelációs koeff.: 0.624; $p < 0.001$)(11C ábra).

VAS



11. ábra Szubjektív, hedonikus értékeléssel korreláló agyterületek a nádcukor (A), a kinin (B) és a vanília ízű tápszer esetében (C)

B. fMRI vizsgálatok főemlős állatokon

8.1. Bevezetés

A homeosztázis szabályozásában résztvevő rendszerek működését már korábban számos vizsgálatban leírták. Ezen szabályozó rendszerekben kitüntetett helyet foglal el a hypothalamus, mely a vegetatív és hormonális működések szabályozásán túl a táplálékfelvételi magatartás regulációjában is döntő fontosságú szerepet játszik.¹⁰⁸ Az e szabályozó folyamatok központi elemeiként számontartott glukóz-monitorozó (GM) neuronokat legelőször ugyancsak ebben a struktúrában írták le.³² Tudjuk ezekről az idegsejtekről, hogy nemcsak glukózra, hanem más kémiai-humorális és egyéb ingerekre is reagálnak.^{32, 109-111} Saját, közelmúltbeli állatkísérletes eredményeink azt mutatják, hogy a ventromedialis hypothalamus magba (VMH) injektált streptozotocin (STZ) ezen neuronok szelektív elpusztításával 2-es típusú diabetes mellitushoz hasonló állapotot idéz elő.¹¹² Patkányban intraperitoneális glukóz infúziót követően a hypothalamus BOLD jelmenetében csökkenést tapasztaltak.¹¹³ Erőfeszítések történtek a hypothalamikus glukóz-érzékelés biokémiai hátterének tisztázására is.¹¹⁴ Speciális kísérleti elrendezésben főemlősökben vizsgálták intravénás glukóz és fruktóz infúziók hatását a leptin plazma koncentrációjára.¹¹⁵ Emberi fMRI vizsgálatokban hasonló glukóz és fruktóz infúziók agyi aktivációra kifejtett hatását tanulmányozták.¹¹⁶ Korábban ugyancsak emberben kimutatták, hogy 2-es típusú DM-ben szenvedő betegek orális cukorterhelést követő hypothalamikus aktivitása különbözik az egészséges kontroll személyek aktivitásától.¹⁰⁵

Az említett vizsgálatok alapján kialakított protokoll szerint kísérleteket végeztünk rhesus majmokon annak kiderítésére, hogy ismételt intravénás glukóz infúziókat követően kimutatható-e bármiféle agyi aktivitásváltozás, különös tekintettel azon agyterületekre, melyekben a glukóz-monitorozó sejtek nagyobb arányban fordulnak elő.

8.2. Módszerek

8.2.1. Alanyok

Vizsgálatainkba 3, a PTE ÁOK Élettani Intézetének állatházi kolóniájából származó felnőtt rhesus majmot (*Macaca mulatta*) vontunk be (2 hím, 1 nőstény; életkor(év): 9 ± 2.48 ; testtömeg(kg): 7.5 ± 2.89). A hazai és nemzetközi előírásoknak megfelelően tartott állatokat a kísérlet idejére 12-12 órás éjjel-nappali megvilágítású kontrollált hőmérsékletű és páratartalmú külön helyiségben, egyedi ketrecekben helyeztük el. A vizsgálatok elvégzésére állatkísérletes etikai engedély biztosított lehetőséget. (BA02/2000-8/2012)

8.2.2. Anaesthesia

Az MR vizsgálatot megelőzően az állatok 12 órás táplálék megvonásban részesültek. A mérés napján ketamin (10 mg/kg) (Calypsol[®], Richter Gedeon Rt.) intramuscularis premedicatiót követően, mindkét karon egy-egy intravénás kanül behelyezésére került sor. A fMRI mérés egész ideje alatt infúziós pumpa segítségével adott (flow rate: 0.6 ml/min; dózis: 0.025 mg/min) 0.5%-os Propofollal teljes intravénás anaesthesiát alkalmaztunk. A behelyezett kanülok egyikén folyamatosan Salsol infúzió ment és a glukóz adások történtek, míg a másik kanülon keresztül adtuk az altatószert. (Azért választottuk a propofolt, mert adatok vannak arra, hogy a szer alkalmazása nem befolyásolja a vércukorszintet.¹¹⁷)

8.2.3. MR protokoll

Az állatok jobb oldalukra fektetve kerültek be a mágnesalagútba. A gerjesztéshez és jeldetektáláshoz felszíni flex-tekercset használtunk. A funkcionális mérések alatt 1300, egyenként 20 szeletből álló T2* súlyozott EPI kép készült (TR/TE: 3000/36 ms, FoV: 65 mm, matrix: 64*64, szeleten belüli felbontás: 1 x 1 mm², szeletvastagság: 1.9 mm). A funkcionális vizsgálatokat követően egy nagy felbontású T1-súlyozott axialis síkú

anatómiai kép készült (TR/TE/TI: 1900/3.78/900 ms, FA: 9°, FoV: 140 x 140 mm², matrix: 245 x 256, szeletvastagság: 0.94 mm, voxel méret: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm), a későbbi standard térhez való regisztrációhoz.

8.2.4. Kísérleti elrendezés

A funkcionális mérés első 5 perce (100 scan) szolgált nyugalmi szakaszként, majd a vizsgálat 5., 20., 35. és 50. percében (100., 400., 700., 1000. scan) 10 ml 20%-os glukóz oldat intravénás adására került sor kb. 10 sec alatt. Ezt követően a cukor-oldatot nagy cseppszámú infúzióval kb. 30 másodpercig bemostuk.

A vérminták vételére vércukor és inzulin meghatározás céljából az MR méréstől függetlenül, egy másik ülésben került sor. A protokoll megfelelt a mérések során alkalmazottnak, a cukorterhelés ekkor is ugyanazon időpillanatokban történt, így a glukóz és inzulin koncentrációk korrelálthatók voltak a fMRI vizsgálatban nyert adatokkal.

8.2.5. Vércukor és inzulin meghatározás

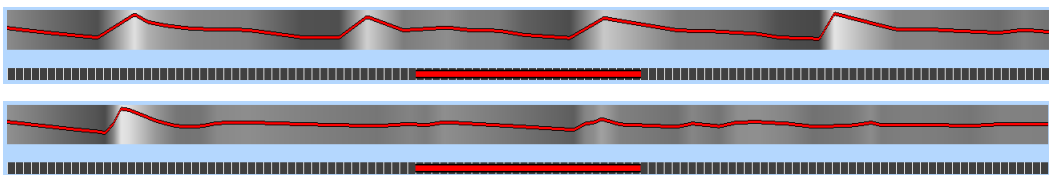
A vércukor mérése a véna kanülökből nyert teljes vénás vérből történt hidegkémiás fotométer (Spotchem, EZ SP4430, Arkray, Japán) segítségével, míg az inzulin szinteket ELISA módszerrel határoztuk meg (Human Insulin Kits, Alpcó Immunoassays, USA, IEMS Reader MF, 140100-735, Inter Labsystems Kft, Labsystems). Ehhez a vérmintákat 4°C-on 1000 rpm-en 20 percig centrifugáltuk. Az altatószer lipid részecskéit LRA-val (Lipid Removal Agent, Sigma-Aldrich Co.) távolítottuk el a plazmából.

8.2.6. fMRI adatértékelés

Az adatok előfeldolgozása magában foglalta a nem-agyi struktúrák eltávolítását,⁸⁴ mozgáskorrekciót,⁸⁵ térbeli simítást 1.5 mm-es Gauss szűrővel, valamint 840 s-os high-pass szűrő alkalmazását. A statisztikai kiértékelés a MELODIC program (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) 3.01 verziójával történt. A

MELODIC algoritmus képes arra, hogy egy kevert jelből az azt alkotó komponenseket különválassza. Analógiaként az ún. koktél-party effektust említhetjük: ha egy összejöveten a szórakozók felett elhelyezünk mikrofonokat, akkor a felvételeket meghallgatva, csak zajt fogunk hallani. A zaj komponenseit szétválasztva viszont külön-külön meghallgathatjuk az egyes beszélgetéseket. A MELODIC program a fentihez hasonló elven alapuló eljárással szeparálja el egymástól a teljes adategyüttes különböző összetevőit.

Az értékelés során regresszorként adtuk be az átlagos vércukor illetve inzulin görbéket. A vércukor illetve inzulin adatokat először 1300 pontra extrapoláltuk, a 3 állat adatait átlagoltuk, majd 840 s-os high-pass filter alkalmazásával az adatokat megszürtük, végül a varianciát normalizáltuk. A kapott görbéket demonstrálja a 12. ábra.



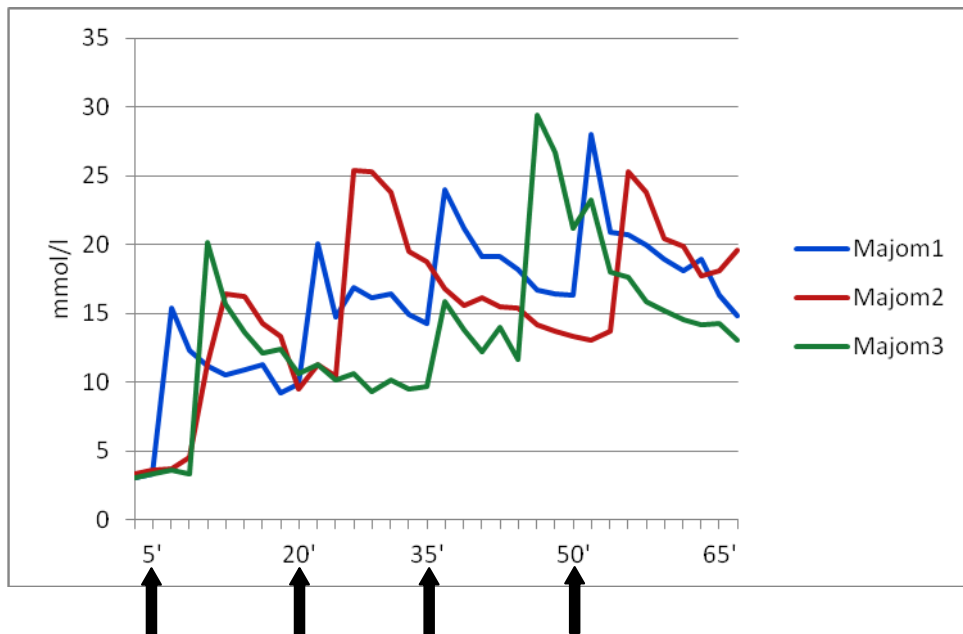
12. ábra 1300 pontra extrapolált, átlagolt, megszürt és variancia-normalizált vércukor (felső panel) illetve inzulin görbék (alsó panel)

A program ezek után azonosította azokat az agyterületeket, amelyeknek jelmenete korrelált vagy a glukóz vagy az inzulin görbék időbeli lefutásával.

8.2.7. Eredmények

8.2.7.1. Vércukorszint

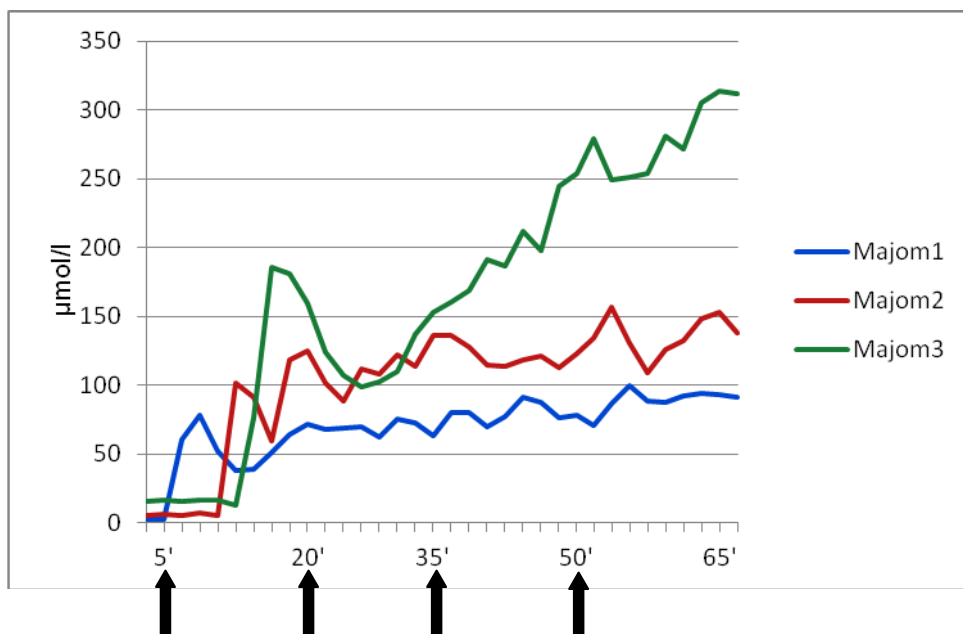
Az alábbi diagramon mutatjuk be a vércukorszint változását a vizsgálat során (13. ábra).



13. ábra A vércukorszint változása a vizsgálat során. Abszcissza: idő (perc), ordináta: vércukorszint (mmol/l). A nyilak a cukorterhelések időpontját jelzik.

8.2.7.2. Inzulinszint

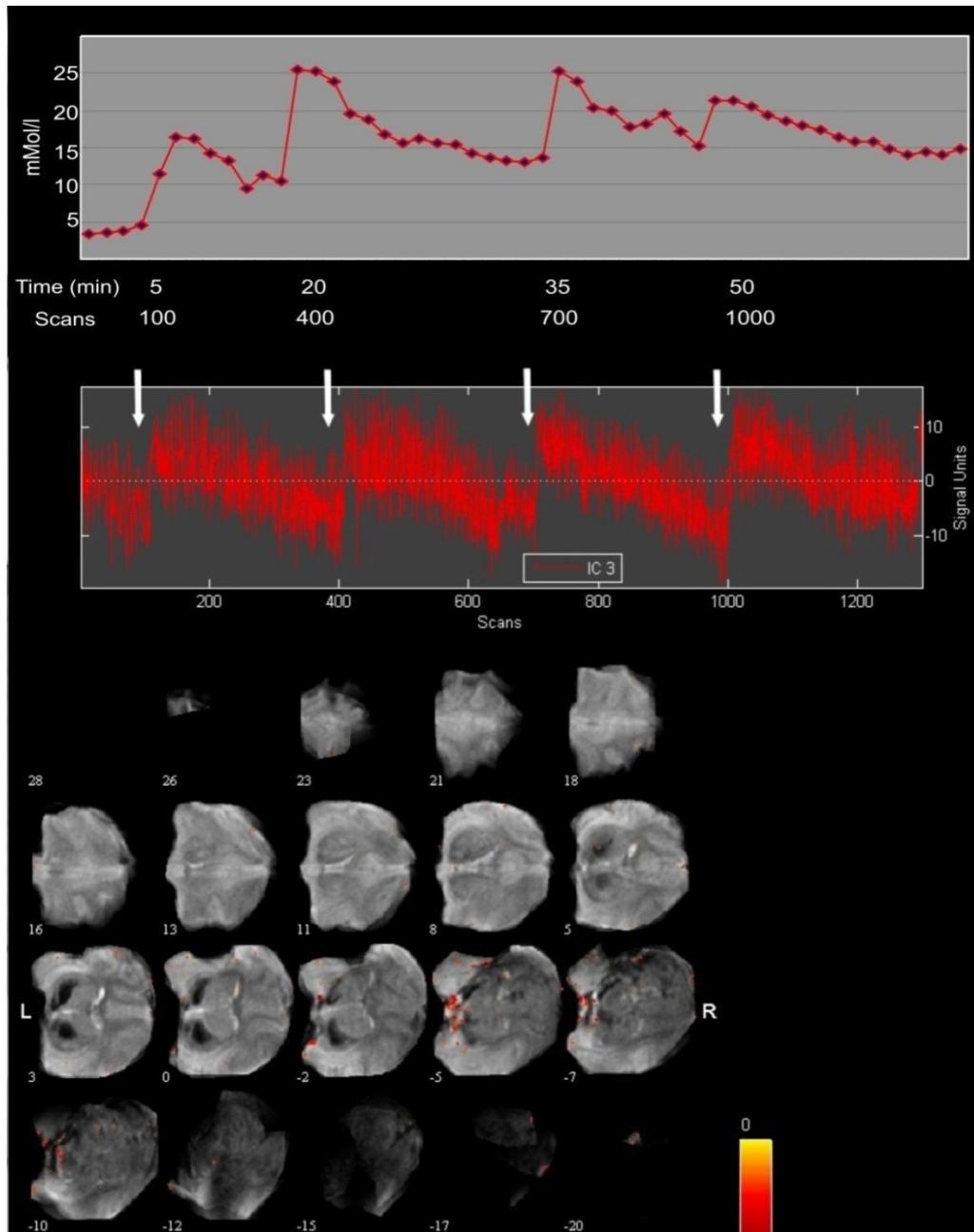
Az alábbi grafikon az inzulinszint változását demonstrálja a vizsgálat során (14. ábra).



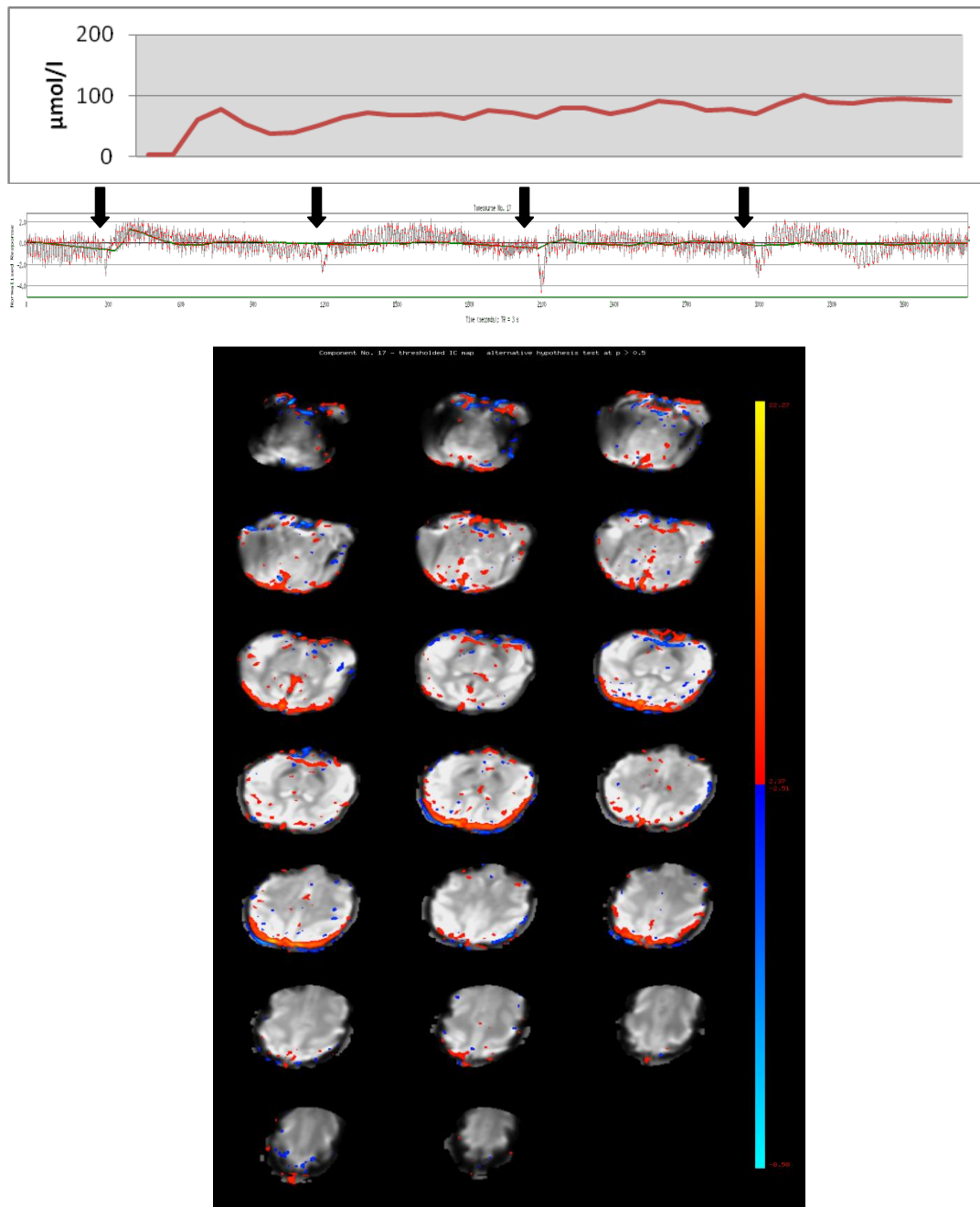
14. ábra. Az inzulinszint változása a vizsgálat során. Abszcissza: idő (perc), ordináta: inzulinszint ($\mu\text{mol/l}$). A nyilak a cukorterhelések időpontját jelzik.

8.2.7.3. Agyi aktiváció

Az adatok értékelése során az algoritmus összefüggést talált a vércukorszint és az inzulinszint változásai, illetve az agyi jelmenetek között a hypothalamus, mindkét amygdala és az OBF területén (15. és 16. ábra).



15. ábra Összefüggés a vércukorszint (felső panel), és az agyi jelmenet (középső és alsó panel) között. A nyilak a cukorterhelések időpontját jelzik. Az agyszeleteken jól látható a cukorterheléseket követő szignálváltozás.



16. ábra Összefüggés az inzulinszint (felső panel), és az agyi jelmenet (középső és alsó panel) között. A nyilak a cukorterhelések időpontját jelzik.

8.2.7.4. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis során F-tesztet végeztünk, azt eldöntendő, vajon az agyi jelmenet változása illetve a glukóz- és inzulinszintek változása összefügg-e egymással, vagy sem. A glukóz esetében az eredmény $F=79.28$, $p<0.001$, míg az inzulinra vonatkozóan: $F=82.67$, $p<0.001$ volt.

IV. Megbeszélés

Anorexia nervosa

A mind az öt alapvető íz-kvalitást illetve komplex íz-ingert (narancslé) egyaránt magában foglaló íz-reaktivitás tesztet anorexia nervosában eddig nem végeztek. Kísérleteink rávilágítottak a betegek általános íz-válaszkészségében tapasztalható csökkenésre. Ez a csökkenés még kifejezettebben megmutatkozott az egyes íz-ingerekre adott válaszok külön-külön történő elemzésekor: jellemző különbség volt a kellemes ízekre adott válaszokban, míg a kellemetlen stimulusok esetében lényeges eltérést nem tapasztaltunk a beteg és az egészséges kontroll csoportok eredményeinek összehasonlításakor. A korreláció analízis is megerősítette az íz-ingerlési válaszok és a kognitív funkciók közötti nyilvánvaló kapcsolatot. Hypogeusia és dysgeusia - mely elsősorban a savanyú, keserű és sós ízeket érintette - jelenlétét már korábbi tanulmányok is igazolták AN-ban.^{64, 65, 118-120} Az eredmények percepció-s-motivációs aspektusainak magyarázatai azonban elég szerteágazó képet mutattak. Néhány korai tanulmány hangsúlyozta egy karakterisztikus „szénhidrát-fóbia” jelenlétét AN-ban.^{60, 62} Későbbi vizsgálatok azonban nem találtak eltérést az édes íz preferenciájában, viszont zsírban gazdag ételekkel szemben a restriktív AN betegek elutasítóbbak voltak.^{63, 75, 121} Sunday és Halmi azt is kimutatták, hogy a betegek a kontrollokkal együtt jobban kedvelték az édes ízű oldatot.¹²¹ A mi adataink csak részben harmonizálnak a fentiekkel, mivel vizsgálatunkban csak a magasabb koncentrációjú nádcukor oldat esetében nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. A saját vizsgálataink leletei és a mások által publikált adatok közötti látszólagos eltérés – nincs különbség a savanyú és keserű oldatokra adott válaszok között, ill. az alacsony koncentrációjú nádcukor oldat csökkent hedonikus értékelése – feloldható, ha számításba vesszük az alkalmazott módszerek nyilvánvaló heterogenitását. A többi vizsgálatban vagy valamiféle étel szolgált íz-ingerként (sajtkrém nádcukorral ízesítve, tej, tejszín), vagy alapíz, de más koncentrációban, mennyiségben, illetve alkalmazási módban. A fentiek tükrében vizsgálatunk az első a szakirodalomban, ahol *par*

excellence íz-reaktivitási tesztet végeztek evészavaros betegek körében a stimulusra adott hedonikus válaszok azonnali értékelésével. A restriktív AN betegek szignifikánsan alacsonyabb értékeket adtak a kisebb koncentrációjú édes íz esetében, mely felvetheti, hogy a betegek kevésbé leltek örömet az evésben. Korábban felvetődött már egy „hedonikus monitor” létezése, melyet a testtömeg és a kalória bevitel befolyásol, illetve az is, hogy az étkezés által kiváltott kellemes érzés fontos szerepet játszik a testtömeg élettani szabályozásában egészségesekben és elhízottakban egyaránt.¹²² Az édes íz preferenciája mindezek mellett jó mutatója, indexe lehet az egyén tápláltsági állapotának.¹²³ Eiber és munkatársai evészavaros betegekben a cukor oldatok közötti hedonikus értékelésben csökkenést mutattak ki, ha az alanyok lenyelték az oldatokat, szemben azzal, mikor kiköphették azokat.⁷¹ Ez megerősíti azt a tényt, hogy az AN páciensekben amellet, hogy csökken az öröm megélésének a képessége, még az elhízástól való félelem is erőteljesen jelentkezik.

Modern képalkotó eljárások alkalmazásával fény derült az íz-információ feldolgozásának zavarára már felépült restriktív típusú anorexiás betegekben is: ez a zavar az insula, a ventralis és a dorsalis striatum területén volt a legkifejezettebb.⁸³ A meghatározó percepció-motivációs mechanizmusok zavarára utalnak EEG vizsgálatok eredményei is, amelyek egyrészt az omega-komplexitás csökkenését,⁷⁷ másrészt a theta hullámok arányának emelkedését és az alfa1 aktivitás csökkenését igazolták.⁷⁸ Az általunk elvégzett funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei is összhangban vannak a fenti adatokkal. Nevezetesen az AN páciensek kisebb aktivációt mutattak nádcukorral történő ingerlést követően az elsődleges íz-kéregnek számító insularis illetve opercularis kérgi területen, illetve az íz-ingerek hedonikus értékelésében részt vevő anterior cingularis kéregben. A keserű kinin alkalmazásakor az elsődleges íz-kéreg és a hedonikus értékelésben szintén érintett OBF illetve más előagyi struktúrák (pallidum, putamen) mellett a caudatum is csökkent aktivációt mutatott.

Korábbi, fMRI mérésekre támaszkodó kutatásokban bizonyos kalóriamennyiség felvételétől való félelmet is valószínűsítettek az AN hátterében.⁷⁶ Képalkotó vizsgálataink eredményei új elmélettel szolgálhatnak

ezzel kapcsolatban. Az AN betegek kisebb aktivációt mutattak „tisztá” íz-oldatokra, míg a nagyobb konzisztenciával rendelkező ingerek esetében a kérgi területekben (OBF, középső frontalis gyrus) és limbikus előagyi struktúrákban (putamen, NAcc) az aktiváció szignifikánsan nagyobb volt az evészavaros, mint az egészséges csoportban. Ez felveti annak lehetőségét, hogy nem a kalóriatartalom elriasztó hatása az, ami gátló tényezőként szerepet játszhat a betegség kialakulásában, hanem a tisztábban hedonikus értéket képviselő íz-inger viselkedést alapvetően befolyásoló emocionális-motivációs hatása. A beteg az ízekhez könnyebben társít kellemes vagy kellemetlen emléket, s mintegy a kondicionált íz-averzióhoz hasonló állapotba kerülve táplálékfelvétele jelentősen csökkenhet. Kísérleteink bizonyítékkal szolgáltak a restriktív AN-ban jelenlévő, íz-ingerekkel összefüggő komplex percepció-s-motivációs zavarok jelenlétére, mely felismerés remélhetőleg a későbbiekben segítheti hatékonyabb terápiás stratégiák kialakítását is.

Kóros elhízás

Vizsgálataink rávilágítottak a hedonikusan különböző íz-ingerek kiváltotta agyi aktiváció különbségére kórosan elhízott betegek illetve egészséges alanyok között. Semleges stimulusként desztillált vizet alkalmaztunk. Bár számtalan korábbi kutatásban az ún. műnyálat használták,^{97, 124-126} nem példa nélküli a DW alkalmazása sem semleges ingerként.^{83, 127-135} Ismeretes ugyan a DW kérgi aktivációt okozó hatása,¹³⁶ mégis azért döntöttünk az alkalmazása mellett, mert azt a vehiculumot akartuk használni semleges ingerként, amiben az íz-anyagokat feloldottuk.

Napjainkig csak kevés képalkotó módszert használó tanulmány foglalkozott a különböző íz-ingerek agyi aktivációra gyakorolt hatásával. Korábbi PET vizsgálatok feltárták az insularis, opercularis és orbitofrontalis kérgi területek íz-információ feldolgozásban betöltött alapvető szerepét.^{96, 137-139} További magnetoencephalograpiás (MEG) és fMRI kísérletekben különféle kellemes és kellemetlen íz-ingerek agyi aktivációra gyakorolt hatását vizsgálták egészséges önkénteseken^{94, 140}. Amellett, hogy mindkét tanulmányban

demonstrálták az insula és az opercularis kéreg aktivációját, a fMRI vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy az OBF és az amygdala nem csak kellemes, hanem kellemetlen ingerekre is aktiválódik. Az elhízással kapcsolatos képalkotó vizsgálatok eddig főleg táplálékot megjelenítő ingerek hatásának feltárását célozták. PET kísérletekben a regionális agyi vérátáramlás elhízott betegekben nagyobb volt a kontrollokhöz viszonyítva a jobb parietalis és temporalis kéregben, miközben felváltva étellel kapcsolatos és semleges képeket mutattak az alanyoknak. Mindemellett az ételeket megjelenítő képek prezentációjakor a túlsúlyos nők csoportjában az éhségérzet is szignifikánsan nagyobb volt, mely korrelált a jobb parietalis kéreg aktivációjával.¹⁰⁰ Más fMRI vizsgálatok is hasonló megállapításra jutottak.¹⁴¹ Kimutatták, hogy elhízott gyerekekben a dorsolateralis prefrontalis kéreg (dlPFC) aktivációja az egészséges csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb volt ételképek prezentációjakor, illetve a szív működésük decelerációja és a ventrolateralis prefrontalis kéreg aktivációja között pozitív korreláció mutatkozott. Egy másik, nemrégiben elvégzett képalkotó vizsgálat szintén bizonyította a PFC nagyobb aktivációját éhezés alatt elhízott gyerekekben, és a tanulmány kimutatta azt is, hogy az aktiváció nem csökkent jóllakottság állapotában, sem a PFC/OBF, sem pedig a jutalmazásért felelős NAcc területén.¹⁴² Eredményeink összhangban vannak az eddigiekben említett vizsgálatokkal. A kontrollokhöz viszonyítva az elhízott csoportban szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk nádcukor adását követően az OBF-ben és a cingularis kéregben, mely agyterületek egy adott inger jutalmazó értékének kódolásáért felelősek.¹²⁵ Faurion és munkatársainak vizsgálatai megmutatták, hogy elsősorban az inferior insula lateralizált aktivitása tapasztalható íz-ingerlést követően, mely aktiváció kapcsolatban lehet a kezeséssel is.¹⁴³ Saját leleteink lényegében ugyancsak megfelelnek e fenti adatoknak, minthogy a kísérletben résztvevő összes alanyunk jobbkezes volt. Bár az elsődleges íz-kéregben nem, viszont a másodlagos íz-kéregben mutatkoztak a lateralizációra utaló jelek. A nádcukor adását követően az aktiváció csak a bal oldali OBF-ben jelentkezett, míg a keserű kinin, illetve a nagy kalóriájú Nutridrink esetében az aktiváció a bal OBF-ben kifejezettebb volt a jobb oldalhoz viszonyítva.

A kinin adásával kapcsolatos csoportanalízis kimutatta az elődleges (insula, opercularis kéreg) és másodlagos íz-kéreg (OBF), illetve a putamen, a caudatum és különböző limbikus rendszeri struktúrák (AMY, NAcc, pallidum) megnövekedett aktivációját a betegcsoportban. Ezen eredmények értelmezhetőek akként is, hogy a betegek „finnyásabbak” az ízeket illetően, és ez teljes mértékben összhangban van Kennedy klasszikus kísérletével, amelyben kimutatta, hogy a túlsúlyos állatokban bizonyos fokú válogatós, finnyás viselkedés alakul ki.¹⁴⁴

A vanília ízesítésű tápszer esetében nagyobb aktivációt találtunk a betegek között az OBF, egyéb limbikus területek, a pallidum, putamen, caudatum területén, mely struktúrákról jól ismert, hogy az ingerek zsírtartalmának, illetve ízletességének kódolásában is közreműködnek.⁹⁹ A nagy kalóriájú stimulus esetében a parietalis operculum területén tapasztaltunk nagyobb aktivációt, ahol az orális szomatoszenzoros kéreg helyezkedik el. Ezen eredmény összhangban van Wang korábbi vizsgálataival, amelyekben kimutatta, hogy elhízottakban az orális szomatoszenzoros kéreg nyugalmi aktivitása magasabb a kontrollokhoz viszonyítva.¹⁴⁵ Az OBF nagy kalóriájú stimulusra mutatott nagyobb aktivációját alátámasztják Drewnowski korábbi vizsgálatai, amelyek szerint a különböző cukor/zsír keverékeket a túlsúlyos alanyok az egészségesekhez képest jobban preferálták.¹⁴⁶ Az OBF aktivációja kapcsolatot mutatott az adott folyékony íz-inger szubjektív ízletességével is.¹⁴⁷ Vizsgálatainkban a vanília ízesítésű tápszer esetében az OBF, az opercularis kéreg és a középső frontális gyrus aktivációja pozitív korrelációt mutatott a hedonikus értékeléssel.

Kísérleteink eredményei magyarázatot adhatnak az elhízás hátterében álló motivációs folyamatokra is. A betegekben az OBF aktivitása a nádcukor adását követően szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokénál. Emögött állhat megnövekedett motiváció is, mivel az OBF egy adott inger kellemes, illetve kellemetlen voltának „értékelését” végzi.¹⁴⁷ Minél nagyobb ez a jutalmazó érték, annál többet fog az alany fogyasztani az adott ételből/italból. Ezt a gondolatmenetet támasztják alá Schäfer és munkatársainak vizsgálatai,¹⁴⁸ akik kimutatták, hogy az OBF strukturális eltérései döntő szerepet játszhatnak

binge-eatingben illetve bulimia nervosában a jutalmazó illetve önszabályozó mechanizmusok befolyásolása révén.

Korábbi, főemlősön illetve rágcsálón végzett ideglettani kísérletek eredményei felvetik a glukóz-monitorozó sejthálózat károsodásának szerepét is az elhízásban tapasztalható íz-érzékelési változások hátterében. Ezen hierarchikusan szerveződött chemosensoros idegsejtek megtalálhatóak több agyterületen (úgy mint hypothalamus^{32, 149}, amygdala¹⁵⁰, globus pallidus^{36, 40}, nucleus accumbens⁴³, orbitofrontalis és mediodorsalis prefrontalis cortex^{42, 151}) és ismeretes az is, hogy endogén (neuromodulátorok, inzulin, illetve a vércukorszint változásai) és exogén ingerek mellett íz-ingerekre is jellemző válaszkészséget mutatnak.^{32, 36, 40, 110, 149, 151} Szelektív elpusztításuk a 2-es típusú cukorbetegséghez hasonló tünetek mellett az íz-érzékelésben is változásokat okoz.¹⁵¹⁻¹⁵³ Jelen vizsgálatainkban a túlsúlyos betegekben azokon a területeken (OBF, AMY, NAcc, pallidum) tapasztaltunk nagyobb, illetve AN páciensekben kisebb aktivációt, ahol az előbb említett GM neuronok találhatóak. Joggal feltételezhetjük, hogy az AMY, a NAcc és az OBF – a jutalmazó és motivációs szabályozó rendszer központi elemei - területén található chemosensoros sejtek működési zavara kitüntetett szereppel bírhat az elhízás és az evészavarok hátterében álló kórélettani folyamatokban.

Majmokon végzett vizsgálatok

Főemlősön végzett képalkotó vizsgálataink is alátámasztják a glukóz-monitorozó idegsejteknek a metabolikus szabályozásban játszott központi szerepét. A többszöri cukorterhelést követően aktivációfokozódást regisztráltunk a hypothalamus, az AMY, illetve az OBF területén. A vércukorszint emelkedése ezen túlmenően aktiválta a megfelelő, chemosensoros neuronokat ugyancsak tartalmazó humoralis-vegetatív-visceralis központokat is.³¹ Leleteink teljes összhangban állnak korábbi kísérletek eredményeivel, melyekben a glukóz-monitorozó idegsejtek jelenlétét igazolták többek között a hypothalamusban,^{32, 109-111} az amygdalában,¹⁵⁰ az OBF-ben,¹⁵² és a mdPFC-ben.^{38, 42}

A többszörös cukorterhelés, mely természetes körülmények között a viszonylag rövid időközökben történő táplálék ill. szénhidrátfelvétel modelljének is tekinthető, jelentős humorális-metabolikus ill. generalizált organizmikus, homeosztaticus változásokkal (hormon- és metabolit szintek módosulása, kardiovaszkuláris-keringési eltérések, stb.) jár, melyek jól koordinált megjelenésében és a hatásaik következményeinek kompenzálására, a homeosztázis egyensúlyának biztosítására irányuló folyamatok összehangolt szervezésében számos, a jelen vizsgálatokban is aktivációt mutató agyterület fontos szerepet játszik.^{17, 18, 32, 108, 110, 154}

Rhesus majmokkal folytatott vizsgálataink további kiterjesztése remélhetőleg még több adattal szolgálhat az elhízás, az evészavarok és a metabolikus betegségek hátterében álló kóros folyamatok jobb megértéséhez.

V. Általános következtetések

Az orvostudományi alapkutatások feladata a szervezet ép és kóros működési folyamatainak feltárása azon céllal, hogy ezek jobb megértésével hatásosabb gyógymódok bevezetéséhez járjunk hozzá. A táplálkozási és metabolikus betegségek kialakulásának és gyógyításának eddigi, perifériás mechanizmusokat hangsúlyozó elméletei, és az ezekre alapozott terápiás próbálkozások nem sok sikerrel jártak. A betegségek komplexitása és az eddigi gyógymódok csekély hatékonysága új irányú megközelítés és kutatás igényét vetette fel. Annál is inkább szükséges ezen megbetegedések gyógyítása terén új lehetőségek felderítése, mert egyre nagyobb mértékben, egyre gyorsabban terjednek a jóléti társadalmakban, így hazánkban is. Egészségügyi jelentőségüket csak fokozza, hogy más, több szervrendszert érintő káros hatásaik mellett a szív- és érrendszeri betegségek elsődleges rizikófaktoraként is fontos szerepet játszanak.

A táplálkozás és anyagcsere szabályozása centrális mechanizmusainak tanulmányozása biztató új megfigyeléseket, eredményeket hozott, s ez a homeosztatisz folyamatok jobb megértésén túl közvetett vagy akár közvetlen úton új terápiás eljárások kidolgozásához vezethet. Jelen vizsgálatainkban is rávilágítottunk arra, hogy a KIR-i károsodás komplex táplálék- és folyadékfelvételi, sajátos íz-percepciószavarokban is manifesztálódó deficittel társul. Klinikai vizsgálataink úgyszintén a centrális szabályozó mechanizmusok érintettségét igazolják e megbetegedésekben. Az eddig nagyrészt ismeretlen eredetűnek tartott táplálkozási és metabolikus betegségek, továbbá számos más, a homeosztázis egyensúlyának felborulásával járó megbetegedés KIR-i vonatkozásainak vizsgálata további fontos eredményekkel szolgálhat. Saját megfigyeléseink alapján azt valószínűsítjük, hogy sokuk háttérében agyi neuronális diszfunkció található az etiológiában, és így centrális irányultságú kezeléssel remélhetően a károsodott reguláció kedvező irányban történő befolyásolására is lehetőség nyílik a jövőben.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt témavezetőmnek, **Dr. Karádi Zoltán** intézetigazgató professzor úrnak tartozom köszönettel és hálával, hogy bepillantást nyerhettem az idegtudományi kutatások titkokkal teli világába.

Szeretném megköszönni az évek során adott tanácsait, útmutatásait és azt a kifogyhatatlan, önzetlen segítséget és türelmet, mely nélkül e doktori értekezés sem születhetett volna meg.

Meg kell köszönnöm **Dr. Szabó István** és **Dr. Nagy Bernadett** egyetemi tanársegédek, valamint **Fuchs Ildikó** szakasszisztensnő áldozatos munkáját és támogató segítségét, amellyel a kísérletek sikeréhez nagymértékben hozzájárultak.

Köszönöm **Dr. Lénárd László** professzor úrnak, hogy TDK hallgató koromtól az Intézet munkájában részt vehettem.

A klinikai vizsgálatok feltételeinek megteremtéséért, az anorexiás ill. az elhízott betegek részvételével folytatott munkánk irányításáért külön köszönet illeti **Dr. Gáti Ágnest**, a PTE ÁOK Pszichológiai és Pszichoterápiás Klinikájának docensét, **Dr. Bajnok László** egyetemi docenst, a PTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztály vezetőjét, illetve **Prof. Dr. Vereczkei András**t, a PTE ÁOK Sebészeti Klinikájának vezetőjét is.

Kiemelt köszönet illeti meg a Pécsi Diagnosztikai Központ egykori vezetőjét, **Németh Bélát**, aki sajnos már nem lehet közöttünk, s akinek ma is hálás vagyok azért, hogy a képalkotó vizsgálatok elvégzéséhez a feltételeket biztosította.

Megkülönböztetett módon köszönöm **Dr. Aradi Mihálynak**, **Dr. Orsi Gergelynek** és **Perlaki Gábornak** a kifogyhatatlan segítséget, a rengeteg tanácsot, amelyeket a fMRI vizsgálatok adatainak értékelése során kaptam tőlük.

Irodalom

1. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*. 1951; **77**(2): 323-4.
2. Oomura Y. Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. In: Morgane P, Panksepp J (eds). *Handbook of the hypothalamus*, vol. 2. Marcel Dekker: New York, 1980, pp 557-620.
3. Teitelbaum P, Epstein AN. The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol Rev* 1962; **69**: 74-90.
4. Nisbett RE. Hunger, obesity, and the ventromedial hypothalamus. *Psychol Rev* 1972; **79**(6): 433-53.
5. Tannenbaum GA, Paxinos G, Bindra D. Metabolic and endocrine aspects of the ventromedial hypothalamic syndrome in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1974; **86**(3): 404-13.
6. Nakayama T, Imai-Matsumura K. Response of glucose-responsive ventromedial hypothalamic neurons to scrotal and preoptic thermal stimulation in rats. *Neurosci Lett* 1984; **45**(2): 129-34.
7. Seeley RJ, Grill HJ, Kaplan JM. Neurological dissociation of gastrointestinal and metabolic contributions to meal size control. *Behav Neurosci* 1994; **108**(2): 347-52.
8. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996; **387**(2-3): 113-6.
9. Fonberg E. Aphagia, produced by destruction of the dorsomedial amygdala in dogs. *Bull Acad Pol Sci Biol* 1966; **14**(10): 719-22.
10. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol* 1961; **201**: 420-8.
11. Gold RM. Aphagia and Adipsia Following Unilateral and Bilaterally Asymmetrical Lesions in Rats. *Physiology & Behavior* 1967; **2**(2): 211-220.
12. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; **367**: 95-122.

13. Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science* 1962; **135**: 375-7.
14. Pubols LM. Changes in food-motivated behavior of rats as a function of septal and amygdaloid lesions. *Exp Neurol* 1966; **15**(2): 240-54.
15. Fonberg E. The inhibitory role of amygdala stimulation. *Acta Biologiae Experimentalis* 1963; **23**(3): 171-180.
16. Fonberg E, Del Gado JM. Avoidance and alimentary reactions during amygdala stimulation. *Journal of Neurophysiology*. 1961; **24**: 651-64.
17. Lenard L, Hahn Z. Amygdalar noradrenergic and dopaminergic mechanisms in the regulation of hunger and thirst-motivated behavior. *Brain research* 1982; **233**(1): 115-32.
18. Lenard L, Hahn Z, Karadi Z. Body weight changes after neurochemical manipulations of lateral amygdala: noradrenergic and dopaminergic mechanisms. *Brain research* 1982; **249**(1): 95-101.
19. Morgane PJ. Electrophysiological studies of feeding and satiety centers in the rat. *Am J Physiol* 1961; **201**: 838-44.
20. Lenard L, Sarkisian J, Szabo I. Sex-dependent survival of rats after bilateral pallidal lesions. *Physiol Behav* 1975; **15**(5): 389-97.
21. Lénárd L, Karádi Z, Szabó I, Hahn Z. Pallidal mechanisms in the organizations of feeding and sensorimotor integration. In: Lissák K (ed) *Recent Developments in Neurobiology in Hungary IX*. Akadémiai Kiadó: Budapest, 1982, pp 79-113.
22. Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Principien, dargestellt auf grund des Zellenbaues*, 1 edn Johann Ambrosius Barth Verlag: Leipzig, 1909.
23. Kolb B, Nonneman AJ. Prefrontal cortex and the regulation of food intake in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1975; **88**(2): 806-15.
24. Kolb B, Wishaw IQ, Schallert T. Aphagia, behavior sequencing and body weight set point following orbital frontal lesions in rats. *Physiology and Behavior* 1977; **19**(1): 93-103.
25. Ahlskog JE, Hoebel BG. Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. *Science* 1973; **182**(108): 166-9.
26. Marshall JF, Richardson JS, Teitelbaum P. Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *J Comp Physiol Psychol* 1974; **87**(5): 808-30.

27. Lenard LG, Beer B. Modification of avoidance behavior in 6-hydroxydopamine-treated rats by stimulation of central noradrenergic and dopaminergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1975; **3**(5): 887-93.
28. Mayer J. Regulation and energy intake and the body weight. The glucostatic theory and the lipostatic mechanism. *Annals New York Academy of Sciences* 1955; **63**: 15-49.
29. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; **140**(901): 578-96.
30. Melinkoff SM, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 1956; **8**: 535-538.
31. Nijijima A. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**(2): 690-700.
32. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; **222**(5190): 282-4.
33. Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Lenard L. Gustatory and olfactory responses of chemosensitive pallidal neurons. In: Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (eds). *Olfaction and Taste IX*. Springer Verlag: Tokyo, 1994, pp 357-358.
34. 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* 1995; **3**(3-4): 241-56.
35. Karadi Z, Faludi B, Hernadi I, Vigh J, Lenard L. Orbitofrontal neurons process both endogenous and exogenous chemical informations. *Functional Organization of Associate Cortices, Sattelite Symposium of the IVth IBRO Congress* 1995: 10.
36. 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**(2): 157-62.
37. Karádi Z, Lukáts B, Hernádi I, Kellényi L, Papp S, Göde J *et al*. Complex attributes of chemosensory neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Neurobiology* 2002; **9-10**: 16.
38. Karadi Z, Lukáts B, Papp S, Szalay C, Göde J, Lénárd L. New sites of the central glucose monitoring system: the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex *Acta Physiol. Hung.* 2002; **89**(1-3): 245.

39. Lenard L, Faludi B, Karadi Z, Czurko A, Vida I, Niedetzky C. Responses of pallidal neurons to microelectrophoretically applied glucose and neurochemicals. In: Percheron G, McKenzie JS, Féger J (eds). *The Basal Ganglia IV*. Plenum Press: New York, 1994, pp 239-244.
40. 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**(2): 149-55.
41. 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**(3-4): 223-39.
42. Nagy B, Szabo I, Papp S, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain research* 2012; **1444**: 38-44.
43. Papp S, Lukats B, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2007; **18**(15): 1561-5.
44. Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, Zimmerman EC, Cox FG, Horvath K *et al*. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem* 1994; **269**(5): 3641-54.
45. Ashford ML, Boden PR, Treherne JM. Glucose-induced excitation of hypothalamic neurones is mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *Pflugers Arch* 1990; **415**(4): 479-83.
46. Leloup C, Arluison M, Lepetit N, Cartier N, Marfaing-Jallat P, Ferre P *et al*. Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei. *Brain research* 1994; **638**(1-2): 221-6.
47. Small DM. Central gustatory processing in humans. *Adv Otorhinolaryngol* 2006; **63**: 191-220.
48. Gerlach W, Stern O. Das magnetische Moment des Silberatoms. *Zeitschrift für Physik* 1922; **9**(1): 353-355.
49. Rabi I, Zacharias JR, Millman S, Kusch P. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Physical review* 1938; **53**: 318.
50. Purcell E, Torrey, HC, Pound, RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review* 1946; **69**(1-2): 37-38.
51. Bloch F. Nuclear induction. *Physical review* 1946; **70**(7-8): 460-474.

52. Bloch F, Hansen, W, W., Packard, M. The nuclear induction experiment. *Physical review* 1946; **70**(7-8): 474-485.
53. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; **171**(976): 1151-3.
54. Lauterbur P. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; **242**: 190-191.
55. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; **50**(591): 188-94.
56. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 1982; **714**(2): 265-70.
57. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed* 2004; **6**(3): 49.
58. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; **152**(7): 1073-4.
59. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn American Psychiatric Association: Washington, D.C., 1994.
60. Crisp AH. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. *Psychosom. Res.* 1967; **11**: 117-131.
61. Johnson C, Lewis C, Hagman J. The syndrome of bulimia. Review and synthesis. *Psychiatr Clin North Am* 1984; **7**(2): 247-73.
62. Russell GFM. The nutritional deficit of anorexia nervosa. *J. Psychosom. Res.* 1967; **11**: 141-149.
63. Simon Y, Bellisle F, Monneuse MO, Samuel-Lajeunesse B, Drewnowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993; **162**: 244-6.
64. Jirik-Babb P, Katz JL. Impairment of taste perception in anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eating Disord.* 1988; **7**(3): 353-360.
65. Nakai Y, Kinoshita T, Koh S, Tsuji S, Tsukada T. Taste function in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int. J. Eating Disord.* 1987; **6**: 257-265.
66. Nozoe S, Masuda A, Naruo T, Soejima Y, Nagai N, Tanaka H. Changes in taste responsiveness in patients with anorexia nervosa during behavior therapy. *Physiol Behav* 1996; **59**(3): 549-53.

67. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain research* 1978; **143**(2): 263-79.
68. Perl E, Hamburger R, Steiner JE. Taste- and odor-reactivity in elderly demented patients. . *Chemical senses* 1992; **17**: 779-794.
69. Steiner JE. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 1974; **237**(0): 229-33.
70. Steiner JE, Lidar-Lifschitz D, Perl E. Taste and odor: reactivity in depressive disorders, a multidisciplinary approach. *Percept Mot Skills* 1993; **77**(3 Pt 2): 1331-46.
71. Eiber R, Berlin I, de Brettes B, Foulon C, Guelfi JD. Hedonic response to sucrose solutions and the fear of weight gain in patients with eating disorders. *Psychiatry Res* 2002; **113**(1-2): 173-80.
72. Moskowitz HK, V.; Sharma, KN.; Jacobs, HL.; Sharma, SD Effects of hunger, satiety and glucose load upon taste intensity and taste hedonics. *Physiol Behav* 1976; **16**: 471-475.
73. Yamaguchi S. Basic properties of umami and its effects on food flavour. *Food Reviews International* 1998; **14**: 139-176.
74. Drewnowski A. Taste responsiveness in eating disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1989; **575**: 399-408; discussion 408-9.
75. Drewnowski A, Halmi KA, Pierce B, Gibbs J, Smith GP. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**(3): 442-50.
76. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; **352**(9135): 1192.
77. Toth E, Kondakor I, Tury F, Gati A, Weisz J, Molnar M. Nonlinear and linear EEG complexity changes caused by gustatory stimuli in anorexia nervosa. *Int J Psychophysiol* 2004; **51**(3): 253-60.
78. Toth E, Tury F, Gati A, Weisz J, Kondakor I, Molnar M. Effects of sweet and bitter gustatory stimuli in anorexia nervosa on EEG frequency spectra. *Int J Psychophysiol* 2004; **52**(3): 285-90.
79. Szalay C, Abraham I, Papp S, Takacs G, Lukats B, Gati A *et al*. Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; **64**(4): 403-7.
80. Naruo T, Nakabeppu Y, Deguchi D, Nagai N, Tsutsui J, Nakajo M *et al*. Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in Anorexia

- Nervosa Restricters assessed by SPECT image analysis. *BMC Psychiatry* 2001; **1**: 2.
81. Naruo T, Nakabeppu Y, Sagiya K, Munemoto T, Homan N, Deguchi D *et al.* Characteristic regional cerebral blood flow patterns in anorexia nervosa patients with binge/purge behavior. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(9): 1520-2.
 82. Santel S, Baving L, Krauel K, Munte TF, Rotte M. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain research* 2006; **1114**(1): 138-48.
 83. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K *et al.* Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**(3): 513-23.
 84. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**(3): 143-55.
 85. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; **17**(2): 825-41.
 86. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage* 2001; **14**(6): 1370-86.
 87. Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1990; **64**(4): 1055-66.
 88. Scott TR, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ, Rolls ET. Gustatory responses in the frontal opercular cortex of the alert cynomolgus monkey. *J Neurophysiol* 1986; **56**(3): 876-90.
 89. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1990; **63**(4): 689-700.
 90. 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.
 91. 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**(3): 223-9.

92. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *Eur J Neurosci* 1989; **1**(1): 53-60.
93. Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A *et al.* The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 1999; **10**(3): 453-9.
94. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 2001; **85**(3): 1315-21.
95. Grabenhorst F, Rolls ET. Selective attention to affective value alters how the brain processes taste stimuli. *Eur J Neurosci* 2008; **27**(3): 723-9.
96. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 1998; **121 (Pt 6)**: 1143-54.
97. De Araujo IE, Rolls ET. Representation in the human brain of food texture and oral fat. *J Neurosci* 2004; **24**(12): 3086-93.
98. Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Hernadi I, Lenard L. Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 1999; **19**(4): 1532-40.
99. Rolls ET. Neural representation of fat texture in the mouth. In: Montmayeur J-P, Coutre I (eds). *Fat detection: Taste, Texture, and Postingestive Effects*. CRC Press: Boca Raton, FL, 2010, pp 197-223.
100. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Vanninen EJ, Kuikka JT, Uusitupa MI. Regional cerebral blood flow during food exposure in obese and normal-weight women. *Brain* 1997; **120 (Pt 9)**: 1675-84.
101. Kinomura S, Kawashima R, Yamada K, Ono S, Itoh M, Yoshioka S *et al.* Functional anatomy of taste perception in the human brain studied with positron emission tomography. *Brain research* 1994; **659**(1-2): 263-6.
102. Rothemund Y, Preuschhof C, Bohnert G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H *et al.* Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage* 2007; **37**(2): 410-21.
103. Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Gautier JF, Ravussin E, Reiman EM *et al.* Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. *Neuroreport* 2002; **13**(9): 1141-5.

104. Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Frost J, Salbe AD *et al.* Regions of the human brain affected during a liquid-meal taste perception in the fasting state: a positron emission tomography study. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**(5): 806-10.
105. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J *et al.* Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes* 1999; **48**(9): 1801-6.
106. Stoeckel LE, Weller RE, Cook EW, 3rd, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage* 2008; **41**(2): 636-47.
107. Stoeckel LE, Kim J, Weller RE, Cox JE, Cook EW, 3rd, Horwitz B. Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res Bull* 2009; **79**(6): 388-95.
108. Oomura Y, Kimura K, Ooyama H, Maeno T, Iki M, Kuniyoshi M. Reciprocal Activities of the Ventromedial and Lateral Hypothalamic Areas of Cats. *Science* 1964; **143**: 484-5.
109. Oomura Y. Chemosensitive neuron in the hypothalamus related to food intake behavior. *Jpn J Pharmacol* 1981; **31 Suppl**: 1P-12P.
110. Oomura Y, Kita H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia* 1981; **20 Suppl**: 290-8.
111. Oomura Y, Ooyama H, Yamamoto T, Ono T, Kobayashi N. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**(2): 642-65.
112. Egyed R, Lukats B, Karadi Z. Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *J. Physiol. (Lond.)* 2000; **526**: 173-174.
113. Mahankali S, Liu Y, Pu Y, Wang J, Chen CW, Fox PT *et al.* In vivo fMRI demonstration of hypothalamic function following intraperitoneal glucose administration in a rat model. *Magn Reson Med* 2000; **43**(1): 155-9.
114. Mobbs CV, Kow LM, Yang XJ. Brain glucose-sensing mechanisms: ubiquitous silencing by aglycemia vs. hypothalamic neuroendocrine responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**(4): E649-54.
115. Adams SH, Stanhope KL, Grant RW, Cummings BP, Havel PJ. Metabolic and endocrine profiles in response to systemic infusion of fructose and glucose in rhesus macaques. *Endocrinology* 2008; **149**(6): 3002-8.

116. Purnell JQ, Klopfenstein BA, Stevens AA, Havel PJ, Adams SH, Dunn TN *et al.* Brain functional magnetic resonance imaging response to glucose and fructose infusions in humans. *Diabetes Obes Metab*; **13**(3): 229-34.
117. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 2009; **109**(5): 1479-85.
118. Nozoe S, Naruo T, Yonekura R, Nakabeppu Y, Soejima Y, Nagai N *et al.* Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Res Bull* 1995; **36**(3): 251-5.
119. Casper RCK, B.; Sandstead, H. H.; Jacob, R. A.; Davis, J. M. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; **33**: 1801-1808.
120. Lacey JHS, O. A.; Crutchfield, M.; Crisp, A. H. Sucrose sensitivity in anorexia nervosa. *J. Psychosom. Res.* 1977; **21**: 17-21.
121. Sunday SR, Halmi KA. Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiol Behav* 1990; **48**(5): 587-94.
122. Thompson DA, Moskowitz HR, Campbell RG. Effects of body weight and food intake on pleasantness ratings for a sweet stimulus. *J Appl Physiol* 1976; **41**(1): 77-83.
123. Cabanac M. Physiological role of pleasure. *Science* 1971; **173**: 1103-1107.
124. Grabenhorst F, Rolls ET, Parris BA, d'Souza AA. How the brain represents the reward value of fat in the mouth. *Cereb Cortex* 2010; **20**(5): 1082-91.
125. Kringelbach ML, de Araujo IE, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2004; **21**(2): 781-8.
126. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol* 2008; **117**(4): 924-35.
127. Cerf-Ducastel B, Van de Moortele PF, MacLeod P, Le Bihan D, Faurion A. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem Senses* 2001; **26**(4): 371-83.
128. Haase L, Cerf-Ducastel B, Buracas G, Murphy C. On-line psychophysical data acquisition and event-related fMRI protocol

- optimized for the investigation of brain activation in response to gustatory stimuli. *J Neurosci Methods* 2007; **159**(1): 98-107.
129. Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage* 2009; **44**(3): 1008-21.
 130. Jacobson A, Green E, Murphy C. Age-related functional changes in gustatory and reward processing regions: An fMRI study. *Neuroimage* 2010; **53**(2): 602-10.
 131. Kobayashi M, Takeda M, Hattori N, Fukunaga M, Sasabe T, Inoue N *et al.* Functional imaging of gustatory perception and imagery: "top-down" processing of gustatory signals. *Neuroimage* 2004; **23**(4): 1271-82.
 132. Ogawa H, Wakita M, Hasegawa K, Kobayakawa T, Sakai N, Hirai T *et al.* Functional MRI detection of activation in the primary gustatory cortices in humans. *Chem Senses* 2005; **30**(7): 583-92.
 133. Schoenfeld MA, Neuer G, Tempelmann C, Schussler K, Noesselt T, Hopf JM *et al.* Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience* 2004; **127**(2): 347-53.
 134. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, Nievelstein RA, van der Grond J. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**(6): 1297-305.
 135. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional MRI of human hypothalamic responses following glucose ingestion. *Neuroimage* 2005; **24**(2): 363-8.
 136. Zald DH, Pardo JV. Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans. *Chem Senses* 2000; **25**(3): 267-75.
 137. Petrides M, Alivisatos B, Pandya DN, Evans AC. Gustatory Cortex: Comparative Architectonic Analysis in the Human and the Macaque Brain and Functional Data. *Neuroimage* 1996; **3**: S344.
 138. Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 1997; **8**(18): 3913-7.
 139. Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S *et al.* Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 1999; **10**(1): 7-14.
 140. Kobayakawa T, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. *Chem Senses* 1999; **24**(2): 201-9.

141. Davids S, Lauffer H, Thoms K, Jagdhuhn M, Hirschfeld H, Domin M *et al.* Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**(1): 94-104.
142. Bruce AS, Holsen LM, Chambers RJ, Martin LE, Brooks WM, Zarcone JR *et al.* Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**(10): 1494-500.
143. Faurion A, Cerf B, Van De Moortele PF, Lobel E, Mac Leod P, Le Bihan D. Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neurosci Lett* 1999; **277**(3): 189-92.
144. Kennedy G. The hypothalamic control of food intake in rats. *Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. B.* 1950; **137**: 535-549.
145. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR *et al.* Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002; **13**(9): 1151-5.
146. Drewnowski A, Kurth CL, Rahaim JE. Taste preferences in human obesity: environmental and familial factors. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**(4): 635-41.
147. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 2003; **13**(10): 1064-71.
148. Schafer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; **50**(2): 639-43.
149. 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**(2): 389-400.
150. 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.
151. 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**: 30-33.

152. 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.
153. Nagy B, Takacs G, Szabo I, Lenard L, Karadi Z. Taste reactivity alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex. *Behavioural brain research* 2012; **234**(2): 228-32.
154. Fekete EM, Bagi EE, Toth K, Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull* 2007; **71**(4): 386-92.

Függelék

1. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokban, mint az AN betegekben 0.1 M nádcukor adását követően.

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
anterior_cingulum_bal	49	3.579	-8	10	24
anterior_cingulum_jobb	76	3.41	16	24	26
central_operculum_bal	56	3.012	-42	-12	24
frontal_operculum_bal	84	3.228	-38	14	12
insula_bal	55	3.158	-32	16	0
középső_frontalis_gyrus_bal	119	3.786	-30	38	38
középső_frontalis_gyrus_jobb	31	3.323	32	34	38
putamen_bal	13	2.78	-24	6	12
caudatum_bal	25	3.089	-12	10	20
caudatum_jobb	7	3.08	12	8	22

2. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokban, mint az AN betegekben 0.03 mM QHCI adását követően.

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
frontal_operculum_bal	37	3.223	-32	18	12
frontal_operculum_jobb	40	3.289	38	16	8
insula_bal	42	3.487	-26	8	12
insula_jobb	40	3.34	26	18	10
középső_frontalis_gyrus_bal	34	3.224	-32	26	22
OBF_jobb	20	3.238	28	34	0
parietal_operculum_jobb	11	2.893	30	-30	24
pallidum_bal	14	3.476	-20	4	0
pallidum_jobb	19	2.862	24	-12	6
putamen_bal	74	4.158	-22	8	12
putamen_jobb	115	4.439	26	16	6
caudatum_bal	212	3.823	-18	10	12
caudatum_jobb	153	3.342	10	-4	20
thalamus_bal	76	3.428	-6	-6	-2
thalamus_jobb	86	3.119	2	-8	0

3. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt az AN betegekben, mint a kontrollokban a nagy kalóriájú tápszer adását követően.

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
anterior_cingulum_bal	5	2.719	-2	32	-6
anterior_cingulum_jobb	8	2.783	6	34	-8
középső_frontalis_gyrus_jobb	11	3.189	26	34	30
OBF_bal	54	3.594	-22	18	-14
putamen_bal	12	2.976	-22	16	-10
NAcc_bal	25	3.153	-6	10	-12

4. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kórosan elhízott betegekben, mint a kontroll személyekben a 0.1 M nádcukor adását követően.

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
centralis_operculum_jobb	11	3.125	42	8	10
frontalis_operculum_jobb	82	3.806	42	12	8
insula_bal	12	3.057	-30	-24	20
insula_jobb	12	2.655	38	14	-2
középső_frontalis_gyrus_jobb	271	3.296	36	14	34
OBF_bal	264	3.601	-16	8	-20
parietalis_operculum_bal	52	3.185	-40	-36	22
AMY_jobb	15	3.27	20	2	-18
NAcc_bal	10	3.345	-10	18	-10

5. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kórosan elhízott betegekben, mint a kontroll személyekben a 0.03 mM QHCl adását követően.

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
anterior_cingulum_bal	274	3.969	-12	6	38
anterior_cingulum_jobb	445	3.36	12	42	12
centralis_operculum_bal	132	3.716	-44	-12	22
centralis_operculum_jobb	162	3.292	44	0	18
frontalis_operculum_bal	90	3.318	-48	20	-2
frontalis_operculum_jobb	255	3.858	36	22	4
insula_bal	157	3.304	-32	-16	6
insula_jobb	499	4.033	34	20	0
középső_frontalis_gyrus_bal	496	3.55	-28	36	22
középső_frontalis_gyrus_jobb	1213	3.99	44	30	36
OBF_bal	341	3.672	-22	36	-14
OBF_jobb	203	3.673	24	8	-10
parietalis_operculum_bal	106	3.886	-56	-40	22
parietalis_operculum_jobb	155	3.669	50	-36	22
AMY_bal	7	2.826	-26	0	-12
AMY_jobb	30	3.39	24	2	-12
caudatum_bal	126	3.201	-16	20	-8
caudatum_jobb	124	3.689	14	12	-2
NAcc_bal	107	3.245	-14	8	-8
NAcc_jobb	86	3.609	14	10	-6
pallidum_bal	281	3.633	-20	-6	-4
pallidum_jobb	177	3.783	16	8	-6
putamen_bal	413	3.767	-18	8	-6
putamen_jobb	624	4.161	18	10	-6
thalamus_bal	172	3.549	-18	-28	2
thalamus_jobb	105	3.36	10	-4	-2

6. táblázat. Agyterületek, melyek aktivációja szignifikánsan nagyobb volt a kórosan elhízott betegekben, mint a kontroll személyekben a nagy kalóriájú tápszer adását követően

Agyterület	voxelek	max. z-score	MNI koordináták (mm)		
			x	y	z
centralis_operculum_bal	23	3.053	-44	-22	26
frontalis_operculum_bal	122	3.701	-32	24	12
frontalis_operculum_jobb	63	3.362	36	16	18
insula_bal	80	4.356	-28	18	-6
insula_jobb	34	3.461	38	20	-6
középső_frontalis_gyrus_bal	493	3.858	-48	32	32
középső_frontalis_gyrus_jobb	273	3.928	48	20	30
OBF_bal	154	3.252	-22	8	-10
OBF_jobb	43	3.45	40	22	-6
parietalis_operculum_bal	149	3.45	-40	-36	28
parietalis_operculum_jobb	25	3.146	64	-26	18
AMY_bal	30	3.189	-22	0	-14
caudatum_bal	17	2.937	-12	16	-6
NAcc_bal	58	3.122	-12	10	-6
pallidum_bal	30	3.223	-16	4	-6
putamen_bal	137	3.728	-22	8	-8

Saját publikációk jegyzéke

I. Folyóiratcikkek

A. Az értekezéshez szorosan kapcsolódó publikációk

Csaba Szalay, Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gergely Orsi, Gábor Perlaki, Livia Németh, Sophia Hanna, Gábor Takács, István Szabó, László Bajnok, András Vereczkei, Tamás Dóczi, József Janszky, Sámuel Komoly, Péter Örs Horváth, László Lénárd and Zoltán Karádi: Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study. *Brain research* 1473:131-140, 2012 **IF:2,728**

Vereczkei András, **Szalay Csaba**, Aradi Mihály, Schwarcz Attila, Orsi Gergely, Perlaki Gábor, Karádi Zoltán, Németh Livia, Hanna Sophia, Takács Gábor, Szabó István, Bajnok László, Mohos Elemér, Lénárd László, Dóczi Tamás, Janszky József, Komoly Sámuel, Horváth Örs Péter: Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation. *Magyar Sebészet* 2011; 64(6): 289–293

Csaba Szalay, Ildikó Ábrahám, Szilárd Papp, Gábor Takács, Balázs Lukáts, Ágnes Gáti, Zoltán Karádi: Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psych. Clin. Neurosci.* 64(4):403-7 (2010) **IF:1.559**

B. Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó publikációk

Takács G, Szalay C, 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 Physiol Hung.* 2012; 99(4):472-8. **IF:0.75**

Nagy B, Szabó I, Papp S, Takács G, Szalay C, Karádi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain Res.* 2012;1444:38-44. **IF:2,728**

G. Orsi, G. Perlaki, N. Kovács, M. Aradi, Z. Papp, K. Karadi, **C. Szalay**, Z. Karadi, L. Lenard, T. Tenyi, E. Plozer, R. Gabriel, F. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, H. Jokeit, A. Schwarcz, J. Janszky: Body weight and the reward system: the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men. *Brain imaging and behavior* 5:149-157 (2011) **IF: 1.044**

Horvath RA, Schwarcz A, Aradi M, Auer T, Feher N, Kovacs N, Tenyi T, **Szalay C**, Perlaki G, Orsi G, Komoly S, Doczi T, Woermann FG, Gyimesi C, Janszky J.: Lateralisation of non-metric rhythm. *Laterality.* 21:1-16 (2011) **IF:1.514**

M. Aradi, R. Steier, P. Bukovics, **C. Szalay**, G. Perlaki, G. Orsi, J. Pál, J. Janszky, T. Dóczi, A. Schwarcz: Quantitative proton MRI and MRS of the rat

brain with a 3 T clinical MR scanner. *J Neuroradiol* 38(2):90-97 (2011), doi:10.1016/j.neurad.2009.11.003 **IF: 2.1**

Gábor Takács, Szilárd Papp, Balázs Lukáts, **Csaba Szalay**, Bernadett Nagy, Dimitrios Fotakos, Zoltán Karádi: Homeostatic alterations after IL-1b microinjection into the nucleus accumbens of the rat. *Appetite* 54 (2010) 354-362 **IF: 2.341**

Gábor Takács, Balázs Lukáts, Szilárd Papp, **Csaba Szalay**, Zoltán Karádi: Taste reactivity alterations after IL-1b microinjection into the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat *Neuroscience Research* 62 (2008) 118–122 **IF: 2,121**

Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, **Szalay C**, Horvath RA, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J.: History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1562-9. **IF 3.569**

Auer T, Schwarcz A, Aradi M, Kalmár Z, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, **Szalay C**, Dóczy T, Komoly S, Janszky J.: Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality*. 2008 Sep;13(5):427-38. **IF 0.962**

Papp, Sz., B. Lukáts, G. Takács, **Cs. Szalay**, Z. Karádi: Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *NeuroReport* 18 (5): 1561-1565, 2007. **IF: 1.995**

Zoltán Karádi, Balázs Lukáts, Szilárd Papp, **Csaba Szalay**, Róbert Egyed, László Lénárd and Gábor Takács (2005). Involvement of forebrain glucose-monitoring neurons in taste information processing: Electrophysiological and behavioral studies. *Chemical Senses* 30 Suppl 1:i168-i169 **IF 2.691**

II. Könyvrészlet

Lukáts, B., Egyed, R., Papp, S., Takács, G., **Szalay, Cs.**, Lénárd, L. & Karádi, Z. (2006). Involvement of the orbitofrontal cortical IL-1 β mechanisms in the central homeostatic control. In K. Ishii, K. Natsume & A. Hanazawa (Eds.), *International Congress Series*, (Vol. 1291, pp. 137-140): Elsevier.

III. Konferencia absztraktok

Gálosi, R., Szalay, Cs., Aradi, M., Pál, J., Perlaki, G., Schwarcz, A., Lénárd, L., and Karádi, Z.: Examination of MnCl₂ toxicity to develop a useful method for activity-induced MEMRI in 3T clinical scanner. 14th Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), 2013. január 17-19. Budapest, Hungary

Szalay, C, Aradi, M, Schwarcz, A, Orsi, G, Perlaki, G, Németh, L, Takács, G, Gáti, Á, Lénárd, L and Karádi, Z: Taste perception disturbances in anorexia nervosa: fMRI investigations. IBRO International Workshop, 2012. január 19-22, Szeged, Hungary

Gálosi, R, **Szalay, C**, Aradi, M, Pál, J, Perlaki, G, Schwarcz, A, Lénárd, L and Karádi, Z: Mapping of brain structures involved in complex behavioural processes: Application of manganese-enhanced magnetic resonance imaging in rats., IBRO International Workshop, 2012. január 19-22, Szeged, Hungary

Szalay C, Aradi M, Auer T, Orsi G, Schwarcz A, Hanna S, Nemeth L, Nagy B, Takács G, Lénárd L and Karadi Z (2009). Human and Monkey fMRI Pilot Experiments in the Understanding of Central Regulatory Disturbances of Feeding and Metabolism. *Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society*. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.020

Csaba Szalay, Mihály Aradi, Attila Schwarcz, Gergely Orsi, Bernadett Nagy, Gábor Takács, László Lénárd and Zoltán Karádi: Brain Activation Changes Following Intravenous Glucose Loads: a Primate fMRI Study. 69th Scientific Session of the American Diabetes Association New Orleans, LA 2009. június 5-9. Diabetes: Vol. 58 Suppl 1: A398

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. november 6-8.

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. 6th FENS Forum of European Neuroscience, Genf 2008. július 5-9.

Szalay Cs., Aradi M., Auer T., Schwarcz A., Kotek Gy., Nagy B., Takács G., Lénárd L. és Karádi, Z.: Glukóz homeosztázissal összefüggő agyi aktivitásváltozások rhesus majomban: fMRI vizsgálatok. A Magyar Élettani Társaság LXXI. Vándorgyűlése Debrecen 2008. június 4-6.

Szalay, Cs., Schwarcz, A., Auer, T., Janszky, J., Dóczi, T., Hanna, S., Rábai, M., Karádi, Z. : Gustatory stimulation elicited changes in the human brain an fMRI study. MITT 2007, Szeged.