

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

Ph.D. tézis

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.

I. Bevezetés

A sejtek működéséhez szükséges energiát a külvilágból felvett tápanyagok (szénhidrát, zsír, fehérje) nagyenergiájú kötéseit 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 percepciók hatásaitól (pl. különösképpen íz-élményektől) is kísért elfogyasztása. E folyamatot egyrészt a meglévő táplálék elfogyása, s még sokkal inkább ezelőtt bizonyos percepciók 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 preabszorptív 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.

Számos olyan kóros állapot ismert, melyben az energiaforgalom valamely részének működése zavart szenved a biokémiai reakciók vagy a szabályozó mechanizmusok oldaláról. 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.

A táplálékfelvétel szabályozásának kutatásában a XX. század közepére teret nyert az a nézet, hogy abban antagonisztikus működésű központok vesznek részt. A lateralis hypothalamus areában (LHA) lokalizált és éhség-központnak nevezett terület ingerlésének hatására az állat komplex táplálékkereső és konzumatív válaszokat produkál, tehát felismeri, megközelíti és elfogyasztja a táplálékot. A konzumatív 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

Az utóbbi évtized kutatásai során több olyan extrahipotalamikus agyterületet is találtak, melyek lézióival a LH szindrómáéhoz hasonló tüneteket tudtak kiváltani. Ezek közül, alapvető fontosságuk okán kiemelendő az amygdala,⁴ valamint a globus pallidus.⁵ Megjegyzendő, hogy úgyszintén hasonló zavarok idézhetők elő más agyi régiók, így pl. a közepagi tegmentum,⁶ a substantia nigra,⁷ a nucl. accumbens,⁸ vagy a temporális lebeny⁹ roncsolásával is.

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. glukosztatikus¹⁰, liposztatikus¹¹ és aminosztatikus¹² modellje. Központi idegrendszeri egyséjtelvezetések során derült ki az, hogy a neuronok a glukózra adott válaszkészségük alapján három nagy csoportra oszthatók: glukóz-szenzitív neuronok (GS), ezen idegsejtek intravenásan vagy mikroelektroforetikusan 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, 13}

A GS és GR sejtek azonban messze nemcsak a glukózra, hanem a belső és külső környezet számos kémiai ingerére (szabad zsírsavak, inzulin, glukagon, neuropeptidok, stb. ill. ízek, szagok), 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.¹⁴⁻²⁴ 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.

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 ehető 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 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.

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 képző 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

3. Anorexia nervosa

3.1. Bevezetés

Az anorexia nervosa (AN) komplex pszichiátriai betegség, mely világszerte egyre gyorsabban emelkedő tendenciát mutat,²⁵ és a legnagyobb a halálozási aránya az összes pszichiátriai betegség közül.²⁶ A betegségnek két típusa különíthető el: restriktív és purgatív. Legfőképpen serdülő lányok között jelenik meg először.²⁷ 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 amenorrhéa.²⁸⁻³⁰ A páciensek énképe a saját testtömegükről és alakjukról is zavart szenved.

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.

3.2. Alanyok és módszerek

Összesen 25 személy vett részt a vizsgálatokban. A restriktív típusú anorexia nervosában szenvedő és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (PTE KK) Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján gondozott betegeket a DSM IV. kritériumai alapján diagnosztizáltuk.²⁷ 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 és emellett az EDI tesztet is elvégeztük velük.

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 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.³¹ Az alanyok először az oldatot körbe kellett forgatni a szájában, majd kiköpte azt. Két íz-oldat között desztillált vizes öblítés történt az íz szájüregből történő teljes 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.^{32, 33} Az alanyok előzetes beleegyezésével a kísérletről videofelvétel készült az íz-ingerléssel összefüggő, az íz-receptorok adekvát stimulusára bekövetkező, veleszületett válaszmintázatok további analízise céljából.³⁴ 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.

3.3. 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. A betegek által a kellemes ízekre adott válasz-értékek szignifikánsan elmaradtak a kontrollokéitól ($t_{2,130}=2.714$; $p < 0.008$). A kellemetlen ízek esetében ilyen eltérést nem tapasztaltunk ($t_{2,130}=0.564$; N.S.)

Az egyes íz-ingerekre adott válaszok statisztikai elemzése is a betegek karakterisztikus íz-percepció változásaira világított rá. 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 alsóskálájából (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 alsóskálák 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: Srho, 0.467 $p < 0.05$; nádcukor vs. BD: Srho, 0.435, $p < 0.05$; 0.1 M NaCl vs. BD: Srho, 0.421, $p < 0.05$; 0.1 M umami vs. BD: Srho, 0.479 $p < 0.05$).

3.4. Az íz-percepció képzővizsgálata anorexia nervosában

Korábbi vizsgálataink (lásd 5. fejezet) és irodalmi adatok egyaránt felvetették íz-percepció zavar tüneteket is befolyásoló meglétének lehetőségét anorexia nervosában (AN),³⁵⁻⁴³ így kézenfekvőnek tűnt további képzővizsgálatokban tisztázni a háttérben álló íz-érzékeléssel összefüggő központi

idegrendszeri aktivációs folyamatokat nemcsak kellemes, hanem kellemetlen és nagy kalóriájú íz-ingerek esetében is.

3.5. Alanyok és módszerek

3.5.1. 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).

3.5.2. 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 középvonalában, 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 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.

3.5.3. MR képképzés

A képképzés 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 fekvéssel 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 anterior és a commissura posterior 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.

3.5.4. 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.

3.5.5. 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,⁴⁴ mozgáskorrekciót,⁴⁵ 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.⁴⁶ Minden alany egyéni eredményei a standard MNI térhez lettek regisztrálva a FLIRT

(FMRIB's Linear Image Registration Tool) program alkalmazásával, két lépcsős folyamat eredményeként.⁴⁵ 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.

3.6. Eredmények

3.6.1. 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, $p < 0.001$).

3.6.2. 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.

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, bilaterálsan a középső frontalis gyrus, illetve a bal és a jobb oldali pallidum, továbbá a bal és a jobb oldali caudatum területén.

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.

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 ; $p < 0.05$). 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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.05$).

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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$).

3.7. Az íz-percepció változásának vizsgálata fMRI alkalmazásával kórosan elhízott betegekben

3.7.1. 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.

A táplálkozással kapcsolatos kísérletek 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.

3.7.2. Alanyok és módszerek

3.7.2.1. 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, nagy mennyiségű 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.

3.7.2.2. Módszerek

A kísérleti paradigma, a mérési paraméterek és az adatértékelési metodika mindenben megegyezett a korábban az anorexiás betegekben elvégzett vizsgálatokban alkalmazottakkal (lásd 3.5.2.-3.5.5. pontok).

3.7.3. Eredmények

3.7.3.1. Vizuális analóg skála

Szignifikáns különbség volt a két csoport hedonikus értékelései között (nádcukor: 62.5 ± 11.38 elhízott vs. 27 ± 4.4 kontroll, $p < 0.001$; QHCI: -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; $p < 0.001$).

3.7.3.2. 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.

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.

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.

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

A BMI és az agyi aktiváció közötti összefüggés vizsgálatakor, 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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$).

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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$). 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; $p < 0.001$).

B. fMRI vizsgálatok főemlős állatokon

3.8.1. Bevezetés

A homeosztázis szabályozásában résztvevő rendszerek működésének több összetevőjét már korábban számos vizsgálatban leírták. Ezen szabályozó rendszerekben kitüntetett helyet foglal el a hypothalamus, mely a vegetatív és hormonális funkciók regulációján túl a táplálékfelvételi magatartás regulációjában is döntő fontosságú szerepet játszik.⁴⁷ Az e szabályozó folyamatok központi elemeiként számoltartott glukóz-monitorozó (GM) neuronokat legelőször ugyancsak ebben a struktúrában írták le.¹³ Tudjuk ezekről az idegsejtekről, hogy nemcsak glukózra, hanem más kémiai-humorális és egyéb ingerekre is reagálnak.^{13, 48-50} 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.⁵¹ 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.

3.8.2. Módszerek

3.8.2.1. 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)

3.8.2.2. 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.⁵²)

3.8.2.3. 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.

3.8.2.4. 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 korreláltathatók voltak a fMRI vizsgálatban nyert adatokkal.

3.8.2.5. Vércukor és inzulin meghatározás

A vércukor mérése a véna kanülokből 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.

3.8.2.6. fMRI adatértékelés

Az adatok előfeldolgozása magában foglalta a nem-agyi struktúrák eltávolítását,⁴⁴ mozgáskorrekciót,⁴⁵ 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. 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 program ezek után azonosította azokat az agyterületeket, amelyeknek jelmenete korrelált vagy a glukóz vagy az inzulin görbék időbeli lefutásával.

3.8.3. Eredmények

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.

F-tesztet is 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.^{39, 53-56} Az eredmények percepció-s-motivációs aspektusainak magyarázatai azonban elég szerteágazó képet mutattak. Néhány korai tanulmány hangsúlyozta egy karakterisztikus „szénhidrát-fóbia” jelenlétét AN-ban.^{28, 30} Későbbi vizsgálatok azonban nem találtak eltérést az édes íz preferenciájában, viszont zsírban gazdag ételekkel szemben a restriktív AN betegek elutasítóbbak voltak.^{36, 40, 57} Sunday és Halmi azt is kimutatták, hogy a betegek a kontrollokkal együtt jobban kedvelték az édes ízű oldatot.⁵⁷ 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 vizsgálatunk 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 elsők 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 lelik 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.⁵⁸ Az édes íz preferenciája mindezek mellett jó mutatója, indexe lehet az egyén tápláltsági állapotának.⁵⁹ 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.³⁷ 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.⁶⁰ A meghatározó percepció-s-motivációs mechanizmusok zavarára utalnak EEG vizsgálatok eredményei is, amelyek egyrészt az omega-komplexitás csökkenését,⁴¹ másrészt a theta hullámok arányának emelkedését és az alfa1 aktivitás csökkenését igazolták.⁴² 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.³⁸ Képzalkotó 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-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. Napjainkig csak kevés képzalkotó 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.⁶¹⁻⁶⁴ További magnetoencephalograpiás (MEG) és fMRI kísérletekben különféle kellemes és kellemetlen íz-ingerek agyi aktivációra gyakorolt hatását vizsgálták egészséges önkénteseken^{65, 66}. 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 képzalkotó vizsgálatok eddig főleg táplálékot megjelenítő ingerek hatásának feltárását célozták. PET kísérletekben a regionális agyi vérátáramlás elhízott betegekben nagyobb volt a kontrollokhoz 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.⁶⁷ Más fMRI vizsgálatok is hasonló megállapításra jutottak.⁶⁸ Kimutatták, hogy elhízott gyerekekben a dorsolateralis prefrontalis kéreg (dlPFC) aktivációja az egészséges csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb volt ételképek prezentációjakor, illetve a szív működésük deceleratioja 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.⁶⁹ Eredményeink összhangban vannak az eddigiekben említett vizsgálatokkal. A kontrollokhoz 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.⁷⁰ Faurion és munkatársainak vizsgálatai megmutatták, hogy elsősorban az inferior insula lateralizált aktivitása tapasztalható íz-ingerlést követően, mely aktiváció kapcsolatban lehet a kezeséssel is.⁷¹ 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 ízekeket illetően, és ez teljes mértékben összhangban van Kennedy klasszikus kísérletével, amelyben kimutatta, hogy a túlsúlyos állatokban bizonyos fokú válogatós, finnyás viselkedés alakul ki.⁷²

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.⁷³ 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.⁷⁴ 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.⁷⁵ Az OBF aktivációja kapcsolatot mutatott az adott folyékony íz-inger szubjektív ízletességével is.⁷⁶ 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.⁷⁶ 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,⁷⁷ 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 idegéletani 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^{13, 78}, amygdala⁷⁹, globus pallidus^{17, 21}, nucleus accumbens²⁴, orbitofrontalis és mediodorsalis prefrontalis cortex^{23, 80}) és ismeretes az is, hogy endogén (neuromodulátorok, inzulin, illetve a vércukorszint változásai) és exogén ingerek mellett íz-ingerekre is jellemző válaszkésztséget mutatnak.^{13, 17, 21, 49, 78, 80} Szelektív elpusztításuk a 2-es típusú cukorbetegséghez hasonló tünetek mellett az íz-érzékelésben is változásokat okoz.⁸⁰⁻⁸² 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.⁸³ Leleteink teljes összhangban állnak korábbi kísérletek eredményeivel, melyekben a glukóz-monitorozó idegsejtek

jelenlétét igazolták többek között a hypothalamusban,^{13, 48-50} az amygdalában,⁷⁹ az OBF-ben,⁸¹ és a mdPFC-ben.^{19, 23}

A többszörös cukorterhelés, mely természetes körülmények között a viszonylag rövid időközökben történő táplálék ill. szénhidrátfelvétel modelljének is tekinthető, jelentős humorális-metabolikus ill. generalizált organizmikus, homeosztatiszikus 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.^{13, 47, 49, 84-86}

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.

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**: 323-324.
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. Fonberg E. Aphagia, produced by destruction of the dorsomedial amygdala in dogs. *Bull Acad Pol Sci Biol* 1966; **14**: 719-722.
5. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol* 1961; **201**: 420-428.
6. Gold RM. Aphagia and Adipsia Following Unilateral and Bilaterally Asymmetrical Lesions in Rats. *Physiology & Behavior* 1967; **2**: 211-220.
7. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; **367**: 95-122.
8. Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science* 1962; **135**: 375-377.
9. Pubols LM. Changes in food-motivated behavior of rats as a function of septal and amygdaloid lesions. *Exp Neurol* 1966; **15**: 240-254.
10. 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.
11. 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**: 578-596.
12. Melinkoff SM, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 1956; **8**: 535-538.
13. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; **222**: 282-284.
14. 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.
15. 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**: 241-256.

16. 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.
17. Karadi Z, Faludi B, Lenard L, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, *et al.* Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 157-162.
18. 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.
19. 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**: 245.
20. 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.
21. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, *et al.* Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 149-155.
22. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Hernadi I. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: I. Behavioral properties and neurotransmitter sensitivities. *Neurobiology (Bp)* 1995; **3**: 223-239.
23. Nagy B, Szabo I, Papp S, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain Res* 2012; **1444**: 38-44.
24. Papp S, Lukats B, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2007; **18**: 1561-1565.
25. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed* 2004; **6**: 49.
26. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 1073-1074.
27. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, D.C., 1994.
28. Crisp AH. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. *Psychosom Res* 1967; **11**: 117-131.
29. Johnson C, Lewis C, Hagman J. The syndrome of bulimia. Review and synthesis. *Psychiatr Clin North Am* 1984; **7**: 247-273.
30. Russell GFM. The nutritional deficit of anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1967; **11**: 141-149.
31. Perl E, Hamburger R, Steiner JE. Taste- and odor-reactivity in elderly demented patients. *Chemical senses* 1992; **17**: 779-794.
32. 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.
33. Yamaguchi S. Basic properties of umami and its effects on food flavour. *Food Reviews International* 1998; **14**: 139-176.
34. Steiner JE. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 1974; **237**: 229-233.
35. Drewnowski A. Taste responsiveness in eating disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1989; **575**: 399-408; discussion 408-399.
36. Drewnowski A, Halmi KA, Pierce B, Gibbs J, Smith GP. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**: 442-450.
37. 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**: 173-180.
38. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; **352**: 1192.
39. Jirik-Babb P, Katz JL. Impairment of taste perception in anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eating Disord* 1988; **7**: 353-360.
40. Simon Y, Bellisle F, Monneuse MO, Samuel-Lajeunesse B, Drewnowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993; **162**: 244-246.

41. 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**: 253-260.
42. 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**: 285-290.
43. 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**: 403-407.
44. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**: 143-155.
45. 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**: 825-841.
46. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* 2001; **14**: 1370-1386.
47. 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**: 484-485.
48. Oomura Y. Chemosensitive neuron in the hypothalamus related to food intake behavior. *Jpn J Pharmacol* 1981; **31 Suppl**: 1P-12P.
49. Oomura Y, Kita H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia* 1981; **20 Suppl**: 290-298.
50. 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**: 642-665.
51. Egyed R, Lukats B, Karadi Z. Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *J Physiol (Lond)* 2000; **526**: 173-174.
52. 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**: 1479-1485.
53. 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.
54. 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**: 251-255.
55. Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, Jacob RA, Davis JM. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980; **33**: 1801-1808.
56. Lacey JH, Stanley OA, Crutchfield M, Crisp AH. Sucrose sensitivity in anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1977; **21**: 17-21.
57. Sunday SR, Halmi KA. Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiol Behav* 1990; **48**: 587-594.
58. 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**: 77-83.
59. Cabanac M. Physiological role of pleasure. *Science* 1971; **173**: 1103-1107.
60. 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**: 513-523.
61. 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.
62. Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 1997; **8**: 3913-3917.
63. 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**: 7-14.
64. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 1998; **121 (Pt 6)**: 1143-1154.

65. 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**: 201-209.
66. 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**: 1315-1321.
67. 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)**: 1675-1684.
68. 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**: 94-104.
69. 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**: 1494-1500.
70. Kringelbach ML, de Araujo IE, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2004; **21**: 781-788.
71. 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**: 189-192.
72. Kennedy G. The hypothalamic control of food intake in rats. *Proc Roy Soc Lond, Ser B* 1950; **137**: 535-549.
73. 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.
74. 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**: 1151-1155.
75. Drewnowski A, Kurth CL, Rahaim JE. Taste preferences in human obesity: environmental and familial factors. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 635-641.
76. 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**: 1064-1071.
77. Schafer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; **50**: 639-643.
78. Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, Aou S. Responses of lateral hypothalamic glucose-sensitive and glucose-insensitive neurons to chemical stimuli in behaving rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 1992; **67**: 389-400.
79. 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**: 488-492.
80. 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.
81. 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**: i168-169.
82. Nagy B, Takacs G, Szabo I, Lenard L, Karadi Z. Taste reactivity alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2012; **234**: 228-232.
83. Nijijima A. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**: 690-700.
84. Lenard L, Hahn Z. Amygdalar noradrenergic and dopaminergic mechanisms in the regulation of hunger and thirst-motivated behavior. *Brain Res* 1982; **233**: 115-132.
85. Lenard L, Hahn Z, Karadi Z. Body weight changes after neurochemical manipulations of lateral amygdala: noradrenergic and dopaminergic mechanisms. *Brain Res* 1982; **249**: 95-101.
86. Fekete EM, Bagi EE, Toth K, Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull* 2007; **71**: 386-392.

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. Dóczy, 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.

Investigation of the central regulation of taste perception and metabolism in human and animal experiments

Ph.D. thesis

Csaba Szalay M.D.

Tutor: Prof. Dr. Zoltán Karádi

Head of the Ph.D. program: Prof. Dr. László Lénárd

Head of the Ph.D. School: Prof. Dr. László Lénárd

Pécsi University, Medical School,
Institute of Physiology

Pécs, 2013

I. Introduction

The energy which is necessary for the proper function of the cells is stored in the high-energy chemical bonds of the nutriment (carbohydrates, fat, protein) of the outer milieu. The food intake (energy-uptake) is a periodic process, but the function of the cells needs constant energy supply. To fulfil this requirement, a part of the consumed nutrients is metabolized and supplies energy and functioning as building blocks, whereas the other part is stored in the liver and in the adipose tissue as glycogen and fat. The function of food intake is to maintain a constant level of energy stores and not to fulfill the momentary needs of the tissues. The urge for food intake is present, when the energy stores are decreased but are still capable to cover the energy needs. This necessity develops in the form of a complex psychophysiological state called hunger. Hunger is a central motivational state caused by an absolute or relative energy deficit. During this state such behavioral processes are pronounced which try to eliminate this energy deficiency. The first phase of food intake is the seeking of the nutrients, which phase remarkably depends on the actual activity and motivational state of the individual. In humans the regular dining time, the sight, the taste and smell of the food all have pronounced significance. In the animals besides the above mentioned factors, light is also essential because e.g. rats start to seek food only after getting dark. The next phase of food intake is the consummation of the given food which is accompanied by perceptual effects (e.g. oddly taste-experiences). On the one hand, this process, the eating is terminated by running out of the nourishment but prior to that by perceptual-motivational mechanisms, and the result will be a complex intrinsic state called satiety. Satiety develops much earlier than the repositories are filled practically in the preabsorptive phase in which tastes and certain intrinsic factors such as e.g. tension of the intestinal wall, neurochemicals and the central nervous system play a distinct role. Taste perception has a fundamental role because it is the first "gate" in the organism where chemical analysis happens which provides essential information regarding the positive or negative judgment of a given nutrient. It is well-known, that if consummation of a food or drink with a determined taste causes gastrointestinal discomfort, then the individual will avoid the given food or drink. This is known as the conditioned taste aversion (CTA) phenomenon which is fundamental in the survival of the animal and it has a role in distinguishing the eatable food from the poisonous material.

Numerous pathological processes are known where the energy balance is disturbed either on the side of the biochemical reactions or on the side of regulatory mechanisms. Diabetes mellitus (DM) -mainly the non-insulin dependent form-, which is endemic in our days, is rated among the dysfunction of both the peripheral and central regulatory mechanisms together with obesity which could cause the above mentioned DM because of the excessive food intake. The dysfunction of these regulatory processes could cause serious weight-loss such as in case of anorexia nervosa which could often be life-threatening.

Since the end of the 19th and the beginning of the 20th century the so called center

theories have emerged, and the most popular theory stated that antagonistic centers play role in the regulation of food intake. The stimulation of the so-called hunger-center, localized in the lateral hypothalamic area (LHA), causes complex food-searching and consummative responses, so the animal recognizes approaches and ingests the food. The consummative response has an imperative manner: it sustains until the stimulation is terminated and it is independent from the fullness state of the gastrointestinal tract. The lesion of the same region causes aphagia, adipsia and a rapid loss in body weight. The stimulation of the ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH) inhibits eating (the animal even drops the food from the mouth). However, the destruction of the VMH -because of the dominance of the neurons in the LHA - provokes rapid increase in appetite and an increment in body weight which leads to obesity.¹⁻³

During the last decades, several extrahypothalamic brain regions were found whose lesion causes similar symptoms to what was shown in the LHA or VMH syndrome. The amygdala⁴ and the globus pallidus⁵ have to be emphasized because of their fundamental significance. It has to be noted as well, that similar disturbances could be induced by the lesion of several brain regions such as the tegmentum⁶, substantia nigra⁷, nucleus accumbens⁸ or the temporal lobe.⁹ In the investigation of the regulation of feeding, the question emerges, which substance (plasma metabolite, humoral factor, etc.) functions as a signal of hunger or satiety: in the former, the lack of this substance induces feeding, whereas in the latter, the presence of this substance terminates feeding. It was obvious, that related materials of the three main nutrients (glucose, fat, amino acids) were held for responsible for this. So, the glucostatic,¹⁰ lipostatic¹¹, and aminostatic¹² models of the regulation of feeding were born. It was revealed by single-neuron recordings in the central nervous system, that the neurons could be divided in three groups based on the responses to glucose: glucose-sensitive (GS) neurons decrease the firing-rate to intravenously or microiontophoretically administered glucose; glucose-receptor (GR) neurons increase their activity to glucose; glucose insensitive (GIS) neurons do not respond to any changes in the glucose concentration (they only utilize glucose for metabolism). In the VMH, one-third of the neurons are GR, whereas in the LHA similar fraction of the neurons are of the GS type.^{2, 13}

The GS and GR neurons respond not only to glucose, but to several chemical stimuli of the inner and outer environment (free fatty acids, insulin, glucagon, neuropeptides, taste, smell etc.) and to other sensory signals (visual, acoustic) as well.² Because the responsive types of these neural elements could be found in several brain regions hereafter the term glucose-monitoring (GM) neurons will be used. The presence of these neurons was proven by our research group in the HT, AMY, GP and recently in the orbitofrontal- and mediodorsal prefrontal cortex and in the nucleus accumbens as well.¹⁴⁻²⁴ Based on the above, in this complex, hierarchically organized GM network, information converges from the inner and outer environment, creating the neural base of complex and diverse regulatory mechanisms.

Taste-perception is one of the most important and most delicate sensory-perceptual factor in feeding. Taste perception makes it possible to make a "quality-control"

among the given foods. It makes it possible to distinguish between edible from non-eatable, the nutritive food from the dangerous, poisonous object. Unlike smell, where thousands of different scents could be differentiated, in taste perception there are only five primary taste stimuli: salty, sweet, sour, bitter and the so called “umami”, which was discovered by Kikunae Ikeda in the early 20th century. Taste-stimuli not only have hedonic (pleasant or unpleasant) components, but they relay information about the quality of a given food or drink. The sweet and umami taste has information that the food is rich in energy. The bitter taste could refer to the presence of poisonous substance. The sour taste is the signal of organic acids, and it could indicate that a given food is uneatable, vicious. The salty taste provides information in the control of electrolyte and fluid homeostasis.

II. Aims and questions

In accordance with the research profile of our group, diverse human and animal experiments were conducted in multiple clinical collaboration by the means of modern imaging techniques.

Experiments were performed to answer the following questions:

1. is there any taste perception disturbance in patients with eating disorder?
2. is there any difference in the brain activity, observed by functional imaging methods, in eating and metabolic diseases (anorexia nervosa, obesity) compared to healthy individuals?
3. could be observed activity changes in the central nervous system (especially in the regions rich in glucose-monitoring neurons) following multiple intravenous glucose administration?

III. Experiments

A. Human clinical investigations

3. Anorexia nervosa

3.1. Introduction

Anorexia nervosa (AN) is a complex psychiatric disorder posing rapidly increasing burden on the modern societies.²⁵ It has an increasing frequency all over the world, and it has the highest death rate of any psychiatric diseases.²⁶ AN has two main types: restrictive and purgative ones. It develops overwhelmingly in young adolescent women.²⁷ AN is characterized by extreme dietary restriction, a relentless pursuit of thinness, an obsessive fear of becoming fat, loss of body weight, and a variety of metabolic and endocrine alterations, including primary or secondary amenorrhea.²⁸⁻³⁰ The persons suffering from AN exhibit a disturbed perception of their own body shape and size as well.

Despite the relative abundance of taste studies in eating disorder patients, in AN a par excellence taste reactivity study with the use of all the five primary taste qualities has not been performed yet. In the present experiments, therefore, taste reactivity

study was conducted in restrictive type AN patients, and their hedonic evaluations were compared to those of age-matched healthy control subjects.

3.2. Subjects and methods

Altogether 25 subjects volunteered initially in this study. Restrictive type AN subjects were diagnosed based on criteria of the DSM-IV.²⁷ Finally, after excluding three volunteers because of their uncertain diagnosis or unfitting morphometric or other examination data, 11 AN patients, ten women and one man (BMI: 16.7 ± 1.6 ; age: mean 23.3 years) and 11 age-matched healthy control subjects, nine women and two men (BMI: 22.8 ± 1.9 ; age: mean 24 years) participated in these experiments. All the volunteers were screened with the EAT-40 test and the EDI test has been additionally performed as well.

All subjects were free of salivary dysfunction, and histories of gastrointestinal or other diseases, and their serum zinc and amylase concentrations were in the physiological range (12-24 $\mu\text{mol/l}$ and 28-100 IU/l, respectively).

The sessions took place in a quiet, well-separated room in the Psychiatry and Psychotherapy Clinic of the Pécs University, Medical School. Written informed consent was obtained from all subjects. The protocol fully conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki (1995; rev. Edinburgh, 2000). The project has been approved by the Ethics Committee of Pécs University, Medical School.

Gustatory functions were tested by presenting 5 ml liquid taste stimuli at room temperature in disposable plastic cups. Subjects, fasting for at least 6 hrs before the examination, were instructed to perform inter-stimulus distilled water (DW) rinses ad lib. Two concentrations of each tastants were used: 0.1 M and 0.5 M sucrose as sweet, 0.1 M and 0.5 M NaCl as salty, 0.1 M and 0.5 M monosodium glutamate (MSG) as umami, 0.003 M and 0.03 M HCl as sour, 0.3 mM and 3 mM quinine HCl (QHCl) as bitter, and 5 and 25% orange juice (OJ) as complex (pleasant) taste. The sip and spit method was employed.³¹ The testee had to swirl around the solution in the mouth and then had to spit it out. Between two taste solutions, DW rinses were performed to eliminate the taste from the subjects' oral cavity. After each taste solution, the subject had to put a single pencil mark on a 200 mm visual analogue scale (VAS) where the left side (-100 mm) meant the hedonically negative, whereas the right side (+100 mm) meant the hedonically positive tastes. The middle point of the scale, the 0, meant that the solution was neutral for the participant. For the VAS data, the distance between the 0 and any given pencil mark was measured to the accuracy of 1 mm. Both concentrations of sucrose, the lower concentration salt (0.1 M NaCl) and umami (0.1 M MSG), and both concentrations of orange juice were considered as the hedonically positive tastes, whereas the hedonically negative tastes were the stronger salt (0.5 M NaCl) and umami (0.5 M MSG), and both concentrations of the acid (0.003 M, 0.03 M HCl) and quinine solutions (0.3 mM, 3 mM QHCl).^{32, 33}

The sessions were videotaped for further analysis of the facial expressions regarding innate, discriminative motor reactions of the facial muscles to adequate stimulation of

the peripheral gustatory receptors.³⁴ Verbal commentaries of the subjects were also recorded.

For statistical analysis of data, the SPSS software package was used. Both individual and group VAS-score averages were calculated and independent samples t-tests were employed for averaged and normalized scores. Group comparisons were made by the Mann-Whitney U test, and Spearman rank correlation coefficients (Spearman's rho /Srho/) were calculated as well. Statistical differences were considered to be significant at $p < 0.05$ or less.

3.3. Results

In the present study, characteristic taste perception abnormalities were found in the AN patients. On the one hand, their general taste reactivity tended to be weaker compared to that of individuals in the control group ($t_{2,262}=1.945$; $p=0.053$). On the other hand, and the most characteristically, pronounced deficits were seen in the hedonic evaluation of gustatory stimuli. The hedonic ratings of the anorexic patients given for the pleasant tastes, in comparison to the controls, proved to be significantly lower ($t_{2,130}=2.714$; $p < 0.008$), whereas the ratings given for the unpleasant, aversive tastes were similar ($t_{2,130}=0.564$; N.S.).

The analysis of reactivity data of the individual stimuli also revealed characteristic gustatory perception deficit of the patients. Pleasantness ratings in the AN group, compared to controls, significantly decreased for the lower concentration of sucrose ($t_{1,20}=2.561$; $p < 0.02$), salt ($t_{1,20}=2.61$; $p < 0.02$), and umami ($t_{1,20}=3.812$; $p < 0.002$). Reactivity scores to the strong and either pleasant or unpleasant, robust taste sensation eliciting test solutions (higher concentration of sucrose, both concentrations of orange juice, as well as the stronger salt and umami, and both concentrations of HCl and QHCl) did not differ significantly in the AN patients and control subjects.

The group comparisons of BMI, EAT 40, and several of the EDI subscales (drive for thinness /dft/, body dissatisfaction /bd/, ineffectiveness /ie/, interoceptive awareness /ia/, maturity fears /mf/) revealed remarkable differences between the anorexic and control subjects (for both BMI and EAT 40, $p < 0.001$; for dft, $p < 0.01$, for bd, $p < 0.001$, and for ie, ia, and mf, $p < 0.01$, respectively). In addition, a clear relationship among these parameters and the taste reactivity scores was also clearly demonstrated (lower concentration umami vs. BMI, Srho: 0.529, $p < 0.01$; lower concentration sucrose vs. EAT 40, Srho: 0.448, $p < 0.05$; lower concentration salt vs. EAT 40, Srho: 0.434, $p < 0.05$; lower concentration umami vs. EAT 40, Srho: 0.557, $p < 0.01$). Of the EDI subscales, correlation of these data with taste reactivity scores was found especially high in case of drive for thinness (lower concentration sucrose vs dft, Srho: 0.432, $p < 0.05$; lower concentration salt vs. dft, Srho: 0.429, $p < 0.05$; lower concentration umami vs. dft, Srho: 0.467, $p < 0.05$;) and body dissatisfaction (lower concentration sucrose vs bd, Srho: 0.435, $p < 0.05$; lower concentration salt vs. bd, Srho: 0.421, $p < 0.05$; lower concentration umami vs. bd, Srho: 0.479, $p < 0.05$).

3.4. fMRI investigation of taste perception associated brain activity in AN

Our previous experiments and other published data raised the possibility of the presence of taste perception abnormalities in AN.³⁵⁻⁴³ Therefore, it was reasonable to clarify the central taste perception mechanisms by applying not only pleasant and unpleasant but high-calorie taste stimuli as well.

3.5. Materials and methods

3.5.1. Subjects

Ten AN patients and 10 healthy, age and gender matched control subjects participated in this study (age: AN: 30.3±4.21 years; control: 34.5±3.73 years; BMI: AN: 17.16±3.02; control: 21.75±2.12). All the subjects were right-handed and all of them signed an informed consent before the experiment. The patients were recruited by the DSM-IV criteria but those were excluded who either suffered in any other psychiatric disease (depression, schizophrenia) or used any kind of agents modifying taste perception (medications, alcohol consumption, smoking).

3.5.2 Taste stimulation

The fMRI session was scheduled 3-4 h after the subject consumed a standardized meal (465 kcal/100 g, rice with chicken) to avoid the confounding effect of hunger or satiety. By using a ten points arbitrary scale, the hunger ratings were recorded prior to scanning, and there was no significant difference between the two groups (5.1±0.4 vs. 4.8±0.3, respectively). Before the scanning session, the taste sensitivity of the subjects was roughly estimated by presenting them a low concentration solution of the five basic taste qualities. No sensitivity deficit was detected by this method in the subjects. Two polyvinyl (PVC) tubes with inner diameter of 1 mm were placed into the mouth of the volunteer. Two unimodal and one multimodal taste solution in three separate fMRI runs were used as stimuli, whereas distilled water (DW) served as rinse and a neutral stimulus in all runs. 0.1 M sucrose (sweet, unimodal) as pleasant, 0.03 mM quinine hydrochloride (bitter, unimodal) as unpleasant, and, a high-calorie (150 kcal/100 ml), vanilla flavoured nourishment solution (Nutridrink©) as a complex multimodal stimulus were delivered via the tubing. In each run only one taste solution was used, so there were a sucrose vs. DW, QHCl vs. DW, and Nutridrink vs. DW run. To minimize order effects the runs followed each other in a random order. Between each run, the subjects were allowed to have a rest for 3-5 min.

As it was described earlier, after the functional measurements, the subjects had to put a single pencil mark on a 200 mm visual analogue scale (VAS) where the left side (-100 mm) meant that the taste was hedonically negative, whereas the right side (+100 mm) meant that the taste was hedonically positive. The middle point of the scale, the 0 meant that the solution was neutral for the participant.

3.5.3. MR imaging

Subjects were laid into a Siemens Magnetom TIM Trio (Siemens AG., Erlangen, Germany) 3T clinical MR scanner in supine position with eyes closed. During all functional MR imaging runs, 360 volumes of T2*-weighted EPI image series with 23 axial slices were acquired (TR/TE: 2500/36 ms, FoV: 192 mm, matrix: 96*96, in-plane resolution: 2x2 mm, slice thickness: 4 mm, no gap, interleaved slice order to avoid crosstalk). The slices were positioned parallel to the AC-PC line. Following the functional scans, a high-resolution anatomical T1-weighted axial 3D-MPRAGE image (TR/TE/TI: 1900/3.41/900 ms; FA: 9°; FOV: 210 x 240 mm²; 224x256 matrix; slice thickness: 0.94 mm; 160 slices; voxel size: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm³; 180 Hz/pixel receiver bandwidth) was acquired for later usage during the registration to a standard image in the MNI-space.

3.5.4. Experimental design

A block design was used, in which one block contained 12 active and 24 baseline (passive) scans, and the blocks were repeated ten times. Altogether 360 scans were acquired during one functional measurement. The solutions and the DW in 5 ml volume were delivered in 2-3 sec at the start of every active and passive phases, respectively, by using a pneumatic syringe pump. The subjects had to swirl around the solution in their mouth during all phases, and then, when instructed, had to swallow it.

3.5.5. fMRI data analysis

Pre-processing and statistical analysis were performed using FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) Version 5.98, part of FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Pre-processing included brain extraction,⁴⁴ MCFLIRT motion correction,⁴⁵ spatial smoothing with 5mm full width at half maximum, and a high-pass temporal filter of 100 s. The temporal filtering applied to the data was used for the model as well. Whole brain general linear model (GLM) time-series statistical analysis of individual data sets was carried out using FILM (FMRIB's Improved Linear Model) with local autocorrelation correction.⁴⁶ The single-session data sets were registered into standard space using FLIRT in a two-step process.⁴⁵ An independent samples t-test was applied on the data sets to find any statistically significant differences between the two subject groups. Furthermore, individual contrasts were entered into a simple linear regression model with either the BMI or the VAS as the covariate of interest.

3.6. Results

3.6.1 Visual analogue scale

There was a significant difference between the two groups in the hedonic responses in the pleasant and the high-calorie stimuli, whereas in case of the unpleasant stimuli

no significant differences were observed (sucrose: 3.9 ± 5.76 AN vs. 35.1 ± 8.77 control, $p < 0.0001$; quinine: -95.6 ± 5.25 AN vs. -99.3 ± 1.63 control, N.S.; vanilla flavored nourishment (31.8 ± 9.02 AN vs. 58.8 ± 19.03 control, $p < 0.001$).

3.6.2. Taste stimulation induced brain activation

After stimulating with the hedonically positive sucrose solution, the controls showed significantly higher activation compared to AN in left and right anterior cingular cortex, left frontal-, central opercular cortex, in the left insular cortex, in the bilateral middle frontal gyrus, and in left and right caudate nucleus.

Stimulating with the hedonically unpleasant quinine the controls showed significantly higher activation in the frontal opercular cortex, in the left and the right insula, in the right parietal opercular cortex, in the left and right OBF, in the bilateral middle frontal gyrus, in the left and right pallidum, furthermore in the left and right caudate nucleus. In case of the high-calorie vanilla flavored nourishment the AN patients showed significantly higher activation compared to controls in the left and right anterior cingular cortex, in the left OBF, in the right middle frontal gyrus, in the left NAcc and in the left putamen.

When the BMI was added in a single regression model as a covariate, positive correlation was found in the sucrose condition in the left, right anterior cingular cortices; left, right central opercular cortices; left, right frontal opercular cortex; left, right parietal opercular cortex; left, right insular cortices; left, right middle frontal gyrus; left, right OBF; right amygdala; left, right putamen; left, right pallidum; left, right caudate nuclei and in the left, right thalamic nuclei (Pearson correlation.: 0.545; $p < 0.05$). In the quinine condition, the activation also positively correlated with BMI left, central opercular cortex; right insula; right middle frontal gyrus, and in the left and right thalamic nuclei (Pearson correlation.: 0.715; $p < 0.001$). In the high-calorie condition, the left, right anterior cingulate cortices; left, right frontal-; left, right central-; right parietal opercular cortices; left, right insula; left, right middle frontal gyri, left OBF; left, right pallidum; left, right putamen; left, right caudate nuclei and in the left and right thalamic nuclei showed activation positively correlating with BMI (Pearson correlation: 0.538; $p < 0.05$).

When the subjective VAS hedonic scores were entered into the regression model, in the sucrose vs. water condition the left and right anterior cingulate cortex; the left, right frontal- central and parietal opercular cortices; left insular cortex; the left and right middle frontal gyri; the left putamen and the left caudatum showed activation positively correlating with the VAS scores (Pearson correlation: 0.725; $p < 0.001$). In the quinine vs. water condition, the activation in the left parietal opercular cortex; right middle frontal gyrus; left amygdala; left pallidum; left putamen; and in the left thalamic nuclei showed activation negatively correlating with the hedonic scores (Pearson correlation: -0.744; $p < 0.001$). Finally, in the high-calorie vs. water condition, activation in the left and right NAcc and the right caudate showed positive correlation with the subjective ratings (Pearson correlation: 0.736; $p < 0.001$).

3.7. Investigating taste perception alteration in obesity by applying fMRI

3.7.1. Introduction

Elucidating the underlying neural mechanisms of the central control of feeding and metabolism is fundamental in the neurophysiological research because related diseases (obesity, type 2 diabetes mellitus, etc.) put enormous and increasing costs on the health care systems of the modern societies. The pathophysiological mechanisms of these illnesses and the central regulation of relevant functions even in healthy condition are not sufficiently understood yet. Although functional MR is broadly utilized to examine various cognitive functions, to date it was rarely employed in the investigation of brain mechanisms associated with taste perception deficits in eating and metabolic disorders. Despite a relative abundance of these feeding associated investigations, only a few similar studies focused on changes of taste information processing in obese patients. In the present series of experiments, therefore, our purpose was to compare gustatory stimulation elicited brain activity changes of obese and healthy control subjects in a condition when the intrinsic physiological state of hunger and satiety were kept on a constant level.

3.7.2 Materials and methods

3.7.2.1 Subjects

Twelve obese (BMI: 34.05 ± 3.35 , 9 women, 3 men) and twelve healthy, age (38.3 ± 4.2 vs. 37.1 ± 3.8) and gender matched subjects (BMI: 21.42 ± 2.53) participated in this study. The exclusion criteria were the following: 1) smoking, 2) medications influencing taste perception, 3) any psychiatric disorder in the history, 4) any kind of endocrinological disease in the history, 5) chronic alcohol consumption (more than 2 alcoholic beverages/day). All subjects tested were right-handed and none of them were on diet. Examinations were initiated after informed consent of the participants have been signed. The protocol was in full agreement with international, national and university regulations.

3.7.2.2. Methods

The experimental design, the measuring parameters and the data evaluation were the same as applied in the previously demonstrated experiments in anorexia nervosa (see sections 3.5.2.-3.5.5.).

3.7.3. Results

3.7.3.1.. Visual analogue scale

Significant differences were found between the two groups in the pleasantness ratings given for sucrose (62.5 ± 11.38 in obese vs. 27 ± 4.4 in controls; $p < 0.001$), for quinine (-92 ± 7.9 in obese vs. -67.5 ± 14.36 in controls; $p < 0.001$), and for vanilla (94.5 ± 5.4 in obese vs. 48.75 ± 11.89 in controls; $p < 0.001$), respectively.

3.7.3.2. Taste stimulation induced brain activation

In general, taste vs. distilled water (DW) stimulation induced brain activation was found to be significantly bigger in the obese patients compared to the control subjects.

In the sucrose vs. water condition, a significantly higher activation was found in the obese group compared to controls in the right central_operculum; right frontal operculum; left, right insula; right middle frontal gyrus; left OBF; left parietal operculum; right amygdala and in the left NAcc. In the quinine vs. water condition, there was significantly higher activation in the obese group in the left, right anterior cingulate cortices; left, right frontal, central and parietal opercular cortices; left, right insular cortices; left, right middle frontal gyri; left, right OBF; left, right amygdala; left, right NAcc; left, right pallidum; left, right putamen; left, right caudate nuclei and left and right thalamic nuclei. In the high-calorie vs. water condition, the obese group showed significantly higher activation compared to controls in the left central opercular cortex; left, right frontal opercular cortices; and left parietal opercular cortices; left, right insular cortices; the left, right middle frontal gyri; left, right OBF left amygdala; left NAcc; left pallidum, left putamen and in the left caudate nucleus. Responses of the control group were not found significantly greater than those of the obese group for any of the taste stimuli compared to DW. Furthermore, there was no significant difference in the deactivation patterns between the two groups in response to any taste stimulus.

When the BMI was added in a single regression model as a covariate, positive correlation was found in the sucrose vs. water condition in the; left, right central opercular cortices; right frontal opercular cortex; left parietal opercular cortex; left, right insular cortices; right middle frontal gyrus; left; right OBF; right amygdala; left, right caudate nuclei and in the left, right NAcc (Pearson correlation: 0.681; $p < 0.001$). In the quinine vs. water condition, the activation also positively correlated with BMI in the left, right anterior cingulate cortices; left, right frontal-;central-;parietal opercular cortices; left, right insula; left, right middle frontal gyri, left, right OBF; left, right amygdala; left, right NAcc; left, right pallidum; left, right putamen; left, right caudate nuclei and in the left and right thalamic nuclei (Pearson correlation: 0.717; $p < 0.001$). In the vanilla vs. water condition, the left, right frontal-; left central-;left parietal opercular cortices; left, right insula; left, right middle frontal gyri, left, right OBF; left, right amygdala; left, right NAcc; left, right pallidum; left, right putamen; left, right caudate nuclei and in the left and right thalamic nuclei showed activation positively correlating with BMI (Pearson correlation: 0.705; $p < 0.001$).

When the subjective VAS hedonic scores were entered into the regression model, in the sucrose vs. water condition the left anterior cingulate cortex; the left frontal and parietal opercular cortices; left insular cortex; left, right OBF, the left and right middle frontal gyri, and the left NAcc showed activation positively correlating with the VAS scores (Pearson correlation: 0.690; $p < 0.001$). In the quinine vs. water condition, the activation in the left, right anterior cingulate cortices; left, right frontal, central and

parietal opercular cortices; left, right insular cortices; left, right middle frontal gyri; left, right OBF; left, right amygdala; right NAcc; left, right pallidum; left, right putamen; right caudate nuclei and left and right thalamic nuclei showed activation negatively correlating with the hedonic scores (Pearson correlation: -0.691; $p < 0.001$). Finally, in the high-calorie vs. water condition, activation in the left central opercular cortex; left, right frontal opercular cortices, left parietal opercular cortex; the left, right OBF and left and right middle frontal gyri showed positive correlation with the subjective ratings (Pearson correlation: 0.624; $p < 0.001$).

B. Primate fMRI experiments

3.8.1 Introduction

The function of neural systems involved in the regulation of homeostasis was described in several studies. In this regulating circuit the hypothalamus has a distinct role, by controlling not only the vegetative and hormonal functions but the feeding associated behavior as well.⁴⁷ The glucose-monitoring neurons, the key elements of this regulatory circuit were first described in this region as well.¹³ It is known about these neurons that they respond not only to glucose but to other chemical-humoral and various many other stimuli.^{13, 48-50} Our recent animal experiments showed that the streptozotocin injected into the VMH, by selective destruction of these neurons, causes symptoms similar to those seen in the type 2 diabetes mellitus.⁵¹ Based on these studies, experiments were conducted on rhesus monkeys to elucidate whether repeated intravenous glucose administration could cause any activity changes in the central nervous system, especially in the regions rich in glucose monitoring neurons.

3.8.2. Methods

3.8.2.1. Subjects

Three adult rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) from the colony of the PUMS Institute of Physiology were involved in the investigations (2 male, 1 female; age (years): 9 ± 2.48 ; body weight (kg): 7.5 ± 2.89). Obeying domestic and international regulations the animals were kept in separated, individual cages. In the animal room, 12-12 hours long light-dark cycle was employed and constant room temperature and humidity were also assured. Conduction of the experiments was officially approved (BA02/2000-8/2012).

3.8.2.2. Anesthesia

Prior to the scanning session a 12 hour food deprivation took place. On the day of the MR experiment, following an intramuscular premedication of ketamine (10mg/kg) (Calypsol[®], Richter Gedeon Rt.), intravenous cannulas were inserted in both arms. Total intravenous anesthesia was conducted during the fMRI measurement by administering 0.5% Propofol (flow rate: 0.6 ml/min; dose: 0.025 mg/min) by means of an infusion pump. Through one of the cannulas, Salsol infusion solution was administered and the glucose loads were conducted, and through the other cannula the Propofol was administered. (Propofol was chosen because there are data that

this agent does not affect blood glucose level⁵²)

3.8.2.3. MR protocol

The animals were laid on the right side during the measurement. Flex-coil was used for excitation and signal reception. During all functional MR imaging runs, 1300 volumes of T2*-weighted EPI image series with 20 axial slices were acquired (TR/TE: 3000/36 ms, FoV: 65 mm, matrix: 64*64, in-plane resolution: 1x1 mm, slice thickness: 1.9 mm) Following the functional scans, a high-resolution anatomical T1-weighted axial 3D-MPRAGE image (TR/TE/TI: 1900/3.78/900 ms; FA: 9°, FOV: 140 x 140 mm²; 245x256 matrix; slice thickness: 0.94 mm; voxel size: 0.94 x 0.94 x 0.94 mm) was acquired for later usage during the registration to the standard space.

3.8.2.4 Experimental design

The first five minutes (100 scans) of the functional measurement served as a baseline, then in the 5., 20., 35., and 50. minutes (100., 400., 700., 1000. scan) 10 ml 20% glucose solution was administered in 10 seconds. Then the solution was washed in by a high flow-rate of Salsol infusion for approximately 30 seconds. The blood samples were taken independently from the MR experiments. The protocol was the same as in the MR measurements, the glucose infusions appeared in the same times so those could be correlated with the data from the fMRI experiments.

3.8.2.5. Blood glucose and insulin measurements

The blood glucose level was determined from whole venous blood by means of cold-chemistry photometry (Spotchem, EZ SP4430, Arkray, Japan), whereas insulin levels were determined by ELISA (Human Insulin Kits, Alpco Immunoassays, USA, IEMS Reader MF, 140100-735, Inter Labsystems Kft, Labsystems). The blood samples were centrifuged on 4°C 1000 rpm for 20 minutes. The lipid particles of Propofol were removed from the plasma by LRA (Lipid Removal Agent, Sigma-Aldrich Co.)

3.8.2.6 fMRI data analysis

Pre-processing included brain extraction,⁴⁴ motion correction,⁴⁵ spatial smoothing with 1.5mm Gaussian filter, and a high-pass temporal filter of 840 s. Statistical evaluation of the data was carried out by applying MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) v3.01. The algorithm of MELODIC is capable to separate individual signal from a mixed noisy data set. The average blood glucose and insulin values were entered as regressors. First the blood glucose and insulin values were extrapolated to 1300 time points, then an average were calculated, a 840 s high-pass filter was applied, then the variance was normalized.

The program identified the regions whose signals correlated with the values of either the glucose or the insulin levels.

3.8.3 Results

During data evaluation, the algorithm found correlation with changes of the blood glucose and insulin levels and the signal intensity changes in hypothalamus, in both amygdala and the OBF. F-test was also conducted to clarify whether the signal intensity changes and the changes in the blood glucose and the insulin levels are related or not. In case of the glucose the result was $F=79.28$, $p<0.001$, whereas in case of the insulin it was: $F=82.67$, $p<0.001$.

IV. Discussion

Anorexia nervosa

A full-scale taste reactivity study, including all five primary gustatory qualities and a complex taste (orange juice), with immediate hedonic evaluation of the stimulus solutions has not been performed yet in AN. Our experiments elucidated a relative weakness in general taste reactivity of AN patients. As the most characteristic finding of the present study, however, the hedonic ratings of the restrictive type anorexic patients for the pleasant, but not for the aversive tastes proved to be significantly lower compared to those of control subjects. Furthermore, the correlation analysis substantiated the clear relationship of these results with the cognitive disturbances characterizing AN.

Hypogeusia and dysgeusia, mainly involving the sour, bitter and salty tastes have already been demonstrated in AN,^{39, 53-56} nevertheless, perceptual-motivational aspects of the findings so far received diverse interpretations. Earlier studies emphasized that a characteristic “carbohydrate phobia” exist in anorexic patients.^{28,}

³⁰ Later reports, however, suggested no alteration of sweet taste preference but a definite dislike of foods rich in fat in anorexic-restrictors.^{36, 40, 57} Sunday and Halmi also pointed out that in the patients (alike healthy subjects) the sweeter the solution perceived the more the solution liked.⁵⁷ Our findings only partly agree with the above data since in the present examinations hedonic ratings of the higher concentration sucrose solution in the AN patients did not differ from those in the control subjects.

The virtual contradiction between our results - no difference in sour and bitter responsiveness, and decreased hedonic ratings for the lower concentration sucrose solution - and data of literature can be resolved by taking into consideration the obvious heterogeneity of the methodologies employed. In fact, all the other studies used either food items (e.g. sucrose sweetened cheese, milk or cream) or “pure” gustatory stimuli but in different volume, concentration or delivery method, whereas, to date, our investigation appears to be the first to use in eating disorder patients a par excellence human taste reactivity test with immediate hedonic evaluation of the stimulus solutions.

Restrictive type anorexics displayed significantly lower hedonic ratings for the mild pleasant taste stimuli, indicating that these patients may experience a reduced pleasure in eating. Previously it has already been suggested that a hedonic monitor, biased by body weight and caloric intake, exists, and also that pleasure plays physiological role in regulating body weight in lean and obese subjects.⁵⁸ More specifically, taste preference profiles for sweet solutions were shown to be a

sensitive index of nutritional status of the organism.⁵⁹ Eiber and her co-workers observed a decrease in hedonic response of patients when sucrose solutions were swallowed compared to when they were spit.³⁷ This reflects to the fact that AN patients in addition to their decreased ability to experience pleasure, do have excessive fear of gaining weight.

Modern neuroimaging studies revealed that there are taste information processing deficits in the insula and ventral and dorsal striatum present even in recovered restrictive-type anorexics.⁶⁰ Disturbance of the relevant perceptual-motivational mechanisms in AN is also substantiated by the findings of Tóth and her co-workers who reported a lower omega complexity during taste exposure,⁴² and found a significantly higher proportion of theta and lower percentage of alpha1 activity in anorexic patients.⁴³ Our functional neuroimaging studies are in harmony with the above mentioned results. The AN patients showed reduced activation after stimulating with sucrose in the insula and in the opercular cortex, both are in the primary gustatory cortex and in the anterior cingulate cortex which is responsible for the hedonic evaluation of the given stimulus. When stimulating with quinine besides the elements of the primary gustatory cortex, and the OBF which is also involved in hedonic evaluation, with other forebrain structures (pallidum, putamen) the caudate showed decreased activation as well. Previous fMRI studies raised the possibility of a certain calorie-fear in the background of AN.³⁸ Our imaging investigations could supply a new theory. The AN patients showed decreased activation to “pure” taste stimuli, but for solutions with higher consistency, the eating disorder patients showed a significantly higher activation compared to healthy controls in cortical regions (OBF, middle frontal gyrus) and in limbic structures (putamen, NAcc). This could raise the possibility, that the calorie-content might not have an inhibiting effect, but the emotional-motivational effect of taste stimulus with a hedonic value. The patient could associate pleasant or unpleasant memories to taste stimuli, and similar to conditioned taste aversion, therefore it could reduce food intake. Our results showed evidence for the existence of taste-associated complex perceptual-motivational disturbance in restrictive type AN patients. To achieve a better understanding of the background of symptoms of this complex disease may also contribute to developing well-targeted and more effective therapeutic approaches.

Obesity

In the present study, gustatory stimulation induced differential fMRI brain activation patterns were revealed in obese patients compared to healthy control subjects. In general, to date, relatively few imaging studies aimed to identify brain areas involved in gustatory perception in relation to the ingestion of various taste solutions. Early PET studies demonstrated the crucial role of the insular and opercular cortices and that of the OBF in taste information processing.⁶¹⁻⁶⁴ Further fMRI and MEG experiments compared the brain activation effects of various pleasant and aversive taste stimuli in healthy volunteers.^{65, 66} In addition to demonstrating the activation of the insula and the opercular cortex in both studies, the fMRI investigations revealed that the OFC and the AMY get activated not only by a pleasant taste stimulus but by an aversive one as well.

Imaging studies in obesity so far mainly focused on recognizing differential responsiveness of patients to various food cues. In PET examinations, the rCBF was found higher in the right parietal and temporal cortices in the obese patients compared to control subjects during the presentation of food items vs. non-food items. In addition, in the obese women, the activation of the right parietal cortex was associated with an enhanced feeling of hunger when looking at food.⁶⁷ Similar results were assessed among obese children by using fMRI.⁶⁸ It was found that the obese group showed increased dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) activity for visual food stimuli, and furthermore, their heart rate deceleration showed a positive correlation with the activation in the ventrolateral PFC. In a recent study, increased PFC activity was observed in obese children to food pictures in a starving state, and no activity reduction during satiation in the PFC/OFC as well as in other reward processing regions such as the nucleus accumbens.⁶⁹

Our results are in agreement with these above findings. Compared to controls, in the obese patients, significantly higher activation was observed to the hedonically positive stimulus sucrose in the secondary gustatory cortex (OFC) and the cingulate cortex, both responsible for coding the reward value of a given taste.⁷⁰ Observations of Faurion et al showed that there can be a lateralized activation in the gustatory cortex (mainly in the inferior insula) for taste stimuli, which could be related to handedness.⁷¹ Our findings are in full harmony with these results. All of the participants were right-handed in the present study. Although we did not find lateralized activity in the primary gustatory cortex, but the secondary taste cortices showed lateralization. Brain areas with significantly higher activation to the sweet stimulus in the obese group were identified in the left OFC, and in case of the quinine, and the high calorie condition, the activation of the OFC was more prominent on the left side.

The within-group analysis of the quinine vs. water condition provided evidence for significantly increased activation of the primary (insular, opercular) and secondary (OFC) taste cortices, putamen, caudate and different limbic areas (AMY, NAcc, pallidum) in the obese compared to control subjects. This result, interpreted as the obese patients showed a pronounced finickiness to quinine, is in concordance with the classic data of Kennedy who demonstrated that hyperphagic rats in the static phase of obesity developed finickiness.⁷²

In case of stimulating by the vanilla flavoured nourishment as a high-calorie multimodal stimulus, significantly higher activation was found in the obese group in the OFC, limbic areas, the pallidum, putamen and caudate nucleus, structures involved in sensing fat content and the palatability of food.⁷³ Enhanced activation was also detected in the parietal operculum where the oral somatosensory cortex is localized. This result is in agreement with findings of another study demonstrating increased resting activity of the somatosensory cortex in obese patients.⁷⁴ The high activation of the OFC in the obese group in the vanilla condition is well substantiated by previous reports on the preference of sugar/fat mixtures by obese subjects.⁷⁵ The OFC also has been shown to exert liquid food stimulus related activity depending on the subjective pleasantness of the given food. In our present study, for the vanilla

flavoured high-calorie liquid food stimulus, the VAS hedonic scores also positively correlated with the activation in the OFC, opercular cortices, and in the middle frontal gyri as well.

Our results support an explanation for the motivational background of overeating in obesity. The patients, compared to controls, had an increased activity for sucrose in the OFC. This can be due to an enhanced motivation to eat more of the pleasant foods, because this region are responsible for „scoring” the reward value of a food or any other stimulus.⁷⁶ The higher the given intrinsic score the more palatable the given food or taste is, therefore, more and more will be consumed of it to feel more pleasure. This theory is supported by the findings of Schäfer and colleagues.⁷⁷ They have shown that the structural abnormality of the OFC could have a crucial role in binge eating disorder and bulimia nervosa by affecting the reward processing and self-regulatory mechanisms as well.

Results of previous neurophysiological experiments in the rat and rhesus monkey raise the possibility that malfunctioning of the network of the so called glucose-monitoring (GM) neurons could be in the background of the taste perception alterations of obese patients. These hierarchically organized special chemosensory neural cells are found in several brain regions (such as the hypothalamus,^{13, 78} amygdala⁷⁹ globus pallidus,^{17, 21} nucleus accumbens,²⁴ orbitofrontal and mediodorsal prefrontal cortices^{23, 80}), and are known to respond to various endogenous (e.g. neuromodulators, changes of the blood glucose level, insulin) and exogenous signals, among others, gustatory stimuli as well.^{13, 17, 21, 49, 78, 80} The selective destruction of these neurons reportedly elicit characteristic, type 2 diabetes mellitus like homeostatic disturbances and taste perception deficits.⁸⁰⁻⁸² In the present study, the obese patients displayed significantly enhanced activation to intraorally delivered stimuli of differential hedonic value and palatability, predominantly just in those limbic forebrain regions (OFC, AMY, NAcc, pallidum) where the above mentioned GM neurons have been localized. In obesity dysfunctions of the chemosensory cells in the AMY and NAcc, key structures of the reward circuitry, may have a distinguished role in overeating due to their altered responsiveness to tastes.

Primate experiments

Our imaging studies on primates also support the central role of the glucose-monitoring neurons in the regulation of metabolism. After multiple glucose loads, activity changes could be observed in the region of the hypothalamus, the AMY and the OBF. The increase in blood glucose also activated the relevant humoral-vegetative-visceral centers which contain GM neurons as well.⁸³ Our findings are in full harmony with previous investigations in which the presence of GM neurons were proven in the hypothalamus,^{13, 48-50} in AMY⁷⁹, in the OBF⁸¹, and in the mdPFC as well.^{19, 23}

The repeated i.v. glucose administration, which could be the model of the rapid, repeated food or carbohydrate intake, causes significant humoral-metabolic and generalized homeostatic changes (fluctuation in hormone and metabolite levels, cardiovascular-circulatory alterations). The coordinated appearance of compensatory processes to these changes, in order to maintain the balance of homeostasis, is of

distinguished significance, and this has become possible by the increased activation of brain regions demonstrated in the above investigations.^{13, 47, 49, 84-86}

Extending these primate studies may supply more data and help to understand the pathophysiological processes in obesity, eating disorders and metabolic diseases as well.

References

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**: 323-324.
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. Fonberg E. Aphagia, produced by destruction of the dorsomedial amygdala in dogs. *Bull Acad Pol Sci Biol* 1966; **14**: 719-722.
5. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Am J Physiol* 1961; **201**: 420-428.
6. Gold RM. Aphagia and Adipsia Following Unilateral and Bilaterally Asymmetrical Lesions in Rats. *Physiology & Behavior* 1967; **2**: 211-220.
7. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; **367**: 95-122.
8. Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science* 1962; **135**: 375-377.
9. Pubols LM. Changes in food-motivated behavior of rats as a function of septal and amygdaloid lesions. *Exp Neurol* 1966; **15**: 240-254.
10. 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.
11. 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**: 578-596.
12. Melinkoff SM, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 1956; **8**: 535-538.
13. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; **222**: 282-284.
14. 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.
15. 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**: 241-256.
16. 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.
17. Karadi Z, Faludi B, Lenard L, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: II. Complex functional attributes. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 157-162.
18. Karadi Z, Lukáts B, Hernadi 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.
19. 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**: 245.
20. 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.
21. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Czurko A, Niedetzky C, Vida I, et al. Glucose-sensitive neurons of the globus pallidus: I. Neurochemical characteristics. *Brain Res Bull* 1995; **37**: 149-155.
22. Lenard L, Karadi Z, Faludi B, Hernadi I. Role of forebrain glucose-monitoring neurons in the central control of feeding: I. Behavioral properties and neurotransmitter sensitivities.

- Neurobiology (Bp)* 1995; **3**: 223-239.
23. Nagy B, Szabo I, Papp S, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain Res* 2012; **1444**: 38-44.
 24. Papp S, Lukats B, Takacs G, Szalay C, Karadi Z. Glucose-monitoring neurons in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2007; **18**: 1561-1565.
 25. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of eating disorders: a comparison of Western and non-Western countries. *MedGenMed* 2004; **6**: 49.
 26. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 1073-1074.
 27. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, D.C., 1994.
 28. Crisp AH. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. *Psychosom Res* 1967; **11**: 117-131.
 29. Johnson C, Lewis C, Hagman J. The syndrome of bulimia. Review and synthesis. *Psychiatr Clin North Am* 1984; **7**: 247-273.
 30. Russell GFM. The nutritional deficit of anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1967; **11**: 141-149.
 31. Perl E, Hamburger R, Steiner JE. Taste- and odor-reactivity in elderly demented patients. . *Chemical senses* 1992; **17**: 779-794.
 32. 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.
 33. Yamaguchi S. Basic properties of umami and its effects on food flavour. *Food Reviews International* 1998; **14**: 139-176.
 34. Steiner JE. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 1974; **237**: 229-233.
 35. Drewnowski A. Taste responsiveness in eating disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1989; **575**: 399-408; discussion 408-399.
 36. Drewnowski A, Halmi KA, Pierce B, Gibbs J, Smith GP. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**: 442-450.
 37. 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**: 173-180.
 38. Ellison Z, Foong J, Howard R, Bullmore E, Williams S, Treasure J. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; **352**: 1192.
 39. Jirik-Babb P, Katz JL. Impairment of taste perception in anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eating Disord* 1988; **7**: 353-360.
 40. Simon Y, Bellisle F, Monneuse MO, Samuel-Lajeunesse B, Drewnowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993; **162**: 244-246.
 41. 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**: 403-407.
 42. 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**: 253-260.
 43. 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**: 285-290.
 44. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**: 143-155.
 45. 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**: 825-841.
 46. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* 2001; **14**: 1370-1386.

47. 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**: 484-485.
48. Oomura Y. Chemosensitive neuron in the hypothalamus related to food intake behavior. *Jpn J Pharmacol* 1981; **31 Suppl**: 1P-12P.
49. Oomura Y, Kita H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia* 1981; **20 Suppl**: 290-298.
50. 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**: 642-665.
51. Egedy R, Lukats B, Karadi Z. Diabetes mellitus-like metabolic deficits elicited by ventromedial hypothalamic streptozotocin microinjection. *J Physiol (Lond)* 2000; **526**: 173-174.
52. 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**: 1479-1485.
53. Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, Jacob RA, Davis JM. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980; **33**: 1801-1808.
54. Lacey JH, Stanley OA, Crutchfield M, Crisp AH. Sucrose sensitivity in anorexia nervosa. *J Psychosom Res* 1977; **21**: 17-21.
55. 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.
56. 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**: 251-255.
57. Sunday SR, Halmi KA. Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiol Behav* 1990; **48**: 587-594.
58. 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**: 77-83.
59. Cabanac M. Physiological role of pleasure. *Science* 1971; **173**: 1103-1107.
60. 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**: 513-523.
61. 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.
62. Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 1997; **8**: 3913-3917.
63. 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**: 7-14.
64. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 1998; **121 (Pt 6)**: 1143-1154.
65. 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**: 201-209.
66. 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**: 1315-1321.
67. 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)**: 1675-1684.
68. 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**: 94-104.
69. 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**: 1494-1500.
70. Kringelbach ML, de Araujo IE, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2004; **21**: 781-788.
 71. 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**: 189-192.
 72. Kennedy G. The hypothalamic control of food intake in rats. *Proc Roy Soc Lond, Ser B* 1950; **137**: 535-549.
 73. 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.
 74. 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**: 1151-1155.
 75. Drewnowski A, Kurth CL, Rahaim JE. Taste preferences in human obesity: environmental and familial factors. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 635-641.
 76. 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**: 1064-1071.
 77. Schafer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; **50**: 639-643.
 78. Karadi Z, Oomura Y, Nishino H, Scott TR, Lenard L, Aou S. Responses of lateral hypothalamic glucose-sensitive and glucose-insensitive neurons to chemical stimuli in behaving rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 1992; **67**: 389-400.
 79. 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**: 488-492.
 80. 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.
 81. 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**: i168-169.
 82. Nagy B, Takacs G, Szabo I, Lenard L, Karadi Z. Taste reactivity alterations after streptozotocin microinjection into the mediodorsal prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2012; **234**: 228-232.
 83. Nijijima A. Afferent impulse discharges from glucoceptors in the liver of the guinea pig. *Ann N Y Acad Sci* 1969; **157**: 690-700.
 84. Fekete EM, Bagi EE, Toth K, Lenard L. Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Res Bull* 2007; **71**: 386-392.
 85. Lenard L, Hahn Z. Amygdalar noradrenergic and dopaminergic mechanisms in the regulation of hunger and thirst-motivated behavior. *Brain Res* 1982; **233**: 115-132.
 86. Lenard L, Hahn Z, Karadi Z. Body weight changes after neurochemical manipulations of lateral amygdala: noradrenergic and dopaminergic mechanisms. *Brain Res* 1982; **249**: 95-101.

Own publications

I. Papers

A. Publications related to the thesis

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 Lukács, Ágnes Gáti, Zoltán Karádi: Taste reactivity deficit in anorexia nervosa. *Psych. Clin. Neurosci.* 64(4):403-7 (2010) IF:1.559

B. Further publications

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. Book section

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. Conference abstracts

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., Dóczy, T., Hanna, S., Rábai, M., Karádi, Z. : Gustatory stimulation elicited changes in the human brain an fMRI study. MITT 2007, Szeged.