

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Az elhízás és a migrén kapcsolatának háttérében álló trigeminovaskuláris
diszfunkciók, különös tekintettel a meningeális kemoszenzitív
nociceptorok szerepére**

Marics Balázs

Témavezetők: Dr. Dux Mária, Dr. Peitl Barna



DEBRECENI EGYETEM

GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017

**Az elhízás és a migrén kapcsolatának háttérében álló trigeminovaszkuláris diszfunkciók,
különös tekintettel a meningeális kemoszenzitív nociceptorok szerepére**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a gyógyszerészeti tudományok tudományágban

Írta: Marics Balázs, okleveles táplálkozástudományi szakember

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok doktori iskolája
(Farmakológia program) keretében

Témavezetők:

Dr. Dux Mária, PhD

Dr. Peitl Barna, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Csonka Csaba, PhD

Dr. Mogyorósy Gábor, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék könyvtára,
2017. május 3., 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Horváth Viktor, PhD

Dr. Zsuga Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Csonka Csaba, PhD

Dr. Horváth Viktor, PhD

Dr. Mogyorósy Gábor, PhD

Dr. Zsuga Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme
2017. május 3., 13:00

BEVEZETÉS

Az elhízás napjaink és a közeljövő egyik legsúlyosabb egészségügyi-, társadalmi- és gazdasági problémája, mely összefüggésbe hozható számos krónikus betegség kialakulásával. Az utóbbi évek epidemiológiai és klinikai megfigyelései alátámasztani látszanak az elhízás és a primer fejfájások, elsősorban a migrén progressziója közötti kapcsolatot. Az elhízás elősegítheti a migrén kialakulását, már meglévő betegség esetén pedig növelheti a fejfájásos rohamok gyakoriságát és súlyosságát. A háttérben álló mechanizmusok azonban mind a mai napig nem ismertek.

A migrén patogenezisében meghatározó szerepet tulajdonítanak a trigeminovaskuláris rendszer aktivációjával összefüggő eseményeknek, melyek a dura matert beidegző primer szenzoros afferensek, illetve a teljes trigeminális fájdalomérző pálya aktiválódásához és/vagy szenzitizációjához vezethetnek. Korábbi kutatások egyértelműen igazolták a tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) és a tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) ioncsatornák szerepét a meningeális nocicepció folyamatában. A TRPV1 és TRPA1 receptorokat expresszáló ún. kemoszenzitív idegrostok peptiderg neuron-populációjának aktiválódása a nociceptív szignálok centrális irányú továbbítása mellett olyan vasoaktív neuropeptidok felszabadulásával is együtt jár, melyek pozitív visszacsatolásos reakciók beindítása révén a fejfájásos fájdalom kialakulásához és súlyosbodásához vezethetnek. A trigeminális primer afferensekből felszabaduló szenzoros neuropeptidok közül jelenleg a calcitonin gén-rokon peptid (CGRP) kórélettani szerepe tűnik a legjelentősebbnek, melyet a migrénes fejfájás egyik kulcsfontosságú mediátoraként tartanak számon, de az elhízás és a migrén közötti kapcsolat szempontjából is felvetődött a szerepe. A jelenlegi elképzelések szerint az elhízás, elsősorban a gyulladáshoz vezető folyamatok felerősödésén keresztül, a trigeminális fájdalomérző pálya aktivációs küszöbének csökkenéséhez és a fejfájásos rohamok kiváltásában szerepet játszó tényezők iránti érzékenység növekedéséhez vezethet. Ezen elképzelések kísérletes eredmények által történő bizonyítása azonban még várat magára.

A szenzoros neuronok TRPV1 és TRPA1 receptorait számos olyan tényező aktiválhatja, melyeket a migrénes rohamok rizikófaktoraik között is számon tartanak. Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az elhízás számos olyan patofiziológiai változás kialakulásához vezethet, melyek a TRPV1 és a TRPA1 receptorok működését is befolyásolhatják. A meningeális nociceptorok funkciójában, valamint azok kemoszenzitív neuronpopulációjának aktivációját követő trigeminovaskuláris eseményekben bekövetkező

változások hozzájárulhatnak a migrénes fejfájás elhízással összefüggő progressziójához és az ehhez kapcsolódó betegségteher növekedéséhez.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatainkkal hozzá kívánunk járulni az elhízás és a migrén progressziója közötti kapcsolat hátterében álló patomechanizmusok felderítéséhez. Munkánk során magas zsír és magas szacharóz (high-fat, high-sucrose, HFHS) tartalmú étrend által elhízott patkányokban modelleztük azokat a metabolikus és immunológiai változásokat, melyek az elhízott emberek szervezetre is jellemzőek lehetnek. *In vivo* és *ex vivo* kísérleteket végeztünk annak eldöntésére, hogy az elhízás befolyásolhatja-e a trigeminovaskuláris rendszer aktivációjával összefüggő neuropeptid felszabadulást és a dura mater encephali perfúziós viszonyait, melyek diszfunkciója potenciálisan hozzájárulhat a trigeminális fájdalomérző pálya aktivitásának elhízással összefüggő fokozódásához.

Munkánk során az alábbi kérdéskörök vizsgálatára koncentráltunk:

1. Történik-e változás a meningeális erek vazomotor működésében, valamint a TRPV1 és a TRPA1 receptorok aktivációját követő neurogén szenzoros érreakciókban?
2. Befolyásolja-e az elhízás a fejfájások patogenezisében és a lokális regulatorikus működésekben egyaránt kulcsfontosságúnak tekintett CGRP tartalmú meningeális afferensek funkcióját, különös tekintettel a perifériás idegvégződésekből történő spontán, valamint kálium-klorid által kiváltott CGRP felszabadulásra?
3. Megvizsgáltuk, hogy az elhízás hatással van-e a meningeális kemoszenzitív nociceptorok TRPV1 és TRPA1 ioncsatornákat expresszáló populációjának válaszkészségére?
4. A funkcionális eltérések tanulmányozásán túl szemikvantitatív vizsgálatokat végeztünk a kemoszenzitív meningeális afferensek elhízással összefüggő változásainak kimutatására. Dura mater totálpreparátumban immunhisztokémiai festéssel azonosítottuk a TRPV1 receptort expresszáló és a CGRP-t tartalmazó idegrostokat, majd vizsgáltuk azok megoszlását és morfológiai jellemzőit, továbbá meghatároztuk a TRPA1 receptor fehérje expresszióját a trigeminális ganglionban.

5. A trigeminovaszkuláris rendszer működésére vonatkozó megfigyeléseinket kiegészítettük az általunk alkalmazott magas zsír és magas szacharóz tartalmú étrend táplálékfelvételre, testsúlyra, zsírszövet mennyiségére és a máj tömegére gyakorolt hatásának jellemzésével. Vizsgáltuk továbbá a glükóz és inzulin homeosztázisban, valamint a szisztémás gyulladáshoz vezető folyamatokban bekövetkező változásokat.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Étrend-indukált elhízás állatmodellje

Kísérleti állatok és étrendi kezelés

Vizsgálatainkhoz hím Sprague-Dawley patkányokat használtunk. Az állatokat 6 hetes korukban random módon kontroll és kezelt csoportba osztottuk, majd 20 héten keresztül standard állatházi körülmények között tartottuk. A kontroll csoport standard laboratóriumi tápot (3,20 kcal/g, 59% szénhidrát, 32% fehérje, 9% zsír) és csapvizet kapott. A kezelt csoport tagjai HFHS tartalmú étrendben részesültek, melyet zsírdús táp (4,56 kcal/g, 35% szénhidrát, 20% fehérje, 45% zsír) és 5% szacharóz tartalmú csapvíz alkotott. Rendszeresen mértük az *ad libitum* táp- és folyadékfogyasztást, valamint az állatok testsúlyában bekövetkező változást. A kísérletek elvégzésére a 20 hetes étrendi kezelést követően került sor.

Inzulinérzékenység vizsgálata

Hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp (HEGC)

Éjszakai éheztetést követően az állatokat intraperitoneálisan (ip.) adott thiopentállal (100 mg/kg) altattuk, majd trachea kanül behelyezésével biztosítottuk a szabad légutakat. Egy-egy polietilén kanült vezetünk be a jobb- és baloldali vena jugularisba inzulin, valamint 20%-os glükóz oldat infúziója számára, majd kanült helyeztünk a jobb oldali arteria carotis communisba mintavételezés céljából. Rövid stabilizációs időszakot követően megkezdjük az inzulininfúzió állandó sebességgel történő adagolását (3 mU/kg/perc). A normoglikémiás állapot ($5,5 \pm 0,5$ mmol/l) megtartása érdekében az inzulin hipoglikémizáló hatását a glükóz infúzió sebességének változtatásával kompenzáltuk a vércukormérő készülékkel 10 percenként mért vércukorértékek alapján. A teljes test inzulinérzékenységet az egyensúlyi állapot során mért átlagos glükóz infúziós sebességgel (glükóz infúziós ráta, GIR, mg/kg/perc) jellemeztük. A plazma inzulinszintek meghatározása céljából vérmintákat gyűjtöttünk antikoaguláns tartalmú csövekbe a HEGC megkezdése előtt és az egyensúlyi

állapot során. A minták centrifugálását (10000 g, 2 perc, 4 °C) követően a felülúszót eltávolítottuk és -70 °C-on tároltuk.

HOMA-IR és QUICKI index

Az inzulinérzékenység további jellemzése érdekében elvégeztük az inzulinrezisztencia index (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) és a kvantitatív inzulinérzékenységi index (quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI) számítását, melyekhez a HEGC vizsgálat és a gyulladásos citokinek plazmakoncentrációjának mérésére irányuló kísérleteink során nyert vérmintákból meghatározott éhgyomri vércukor és plazma inzulin értékeket használtuk. A HOMA-IR index számításához elosztottuk az éhgyomri vércukor (mmol/l) és az éhgyomri plazma inzulinszintek ($\mu\text{U/ml}$) szorzatát 22,5-del, míg a QUICKI index kalkulációja az alábbi képlet szerint történt: $\text{QUICKI} = 1/[\log \text{ éhgyomri vércukor (mg/dl)} + \log \text{ éhgyomri plazma inzulin } (\mu\text{U/ml})]$.

Gyulladásos citokinek plazmakoncentrációjának meghatározása

Éjszakai éheztetést követően az állatokat thiopentállal (100 mg/kg, ip.) altattuk, majd vérvétel céljából polietilén kanült vezetünk a jobb oldali arteria carotis communisba. Rövid stabilizációs periódust követően meghatároztuk az éhgyomri vércukorértéket, majd vérmintákat gyűjtöttünk antikoagulánst tartalmazó csövekbe. A minták centrifugálását (10000 g, 2 perc, 4 °C) követően a felülúszót elválasztottuk, majd -70 °C-on tároltuk a tumor nekrozis faktor α (TNF α), interleukin-1 β (IL-1 β) és interleukin-6 (IL-6) gyulladásos citokinek plazmakoncentrációjának enzyme-linked immunoassay (EIA) módszerrel, valamint az inzulinszintek immunoradiometric assay (IRMA) módszerrel történő meghatározásáig.

Zsírszövet mennyiségének és a máj tömegének mérése

A kísérletek végén az állatok túlaltatását követően (thiopentál 250 mg/kg, i.p.) eltávolítottuk az intraabdominális és az epididimális fehér zsírszövetet, majd az adipozitás mértékét a zsírpárnák abszolút tömegében, valamint azok össztömegének testtömeghez viszonyított százalékos arányában határoztuk meg. Végezetül mindkét csoport esetében eltávolítottuk a kísérleti állatok máját, majd összehasonítottuk azok abszolút tömegét.

Trigeminális nociceptorok funkcionális állapotának jellemzése

Meningeális érreakciók vizsgálata in vivo

Az állatok a thiopentállal (150 mg/kg, ip.) történő anesztéziát követően a kísérlet ideje alatt trachea kanülön keresztül spontán lélegeztek. Az artériás középnyomást az arteria femoralisba vezetett és transzducer közbeiktatásával manométerhez csatlakoztatott kanül segítségével monitoroztuk. Az állatok fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, a parietális koponyacsont egy 4 × 6 mm-es területének eltávolításával feltártuk a dura matert, majd pH 7,4-es szintetikus intersticiális folyadékkal (SIF) fedtük be. A véráramlást az arteria meningea media (AMM) kortikális artériáktól távol eső ágai fölött lézer Doppler áramlásmérővel mértük. A stimuláló anyagokat mikropipetta segítségével 40 µl térfogatban juttattuk a dura mater felszínére, majd 5 perc múlva eltávolítottuk. A véráramlás-értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig a durát SIF-kal fedtük. A szabaddá tett dura mater kémiai ingerléséhez kapszaicint (100 nM és 10 µM) és akroleint (50, 100 és 300 µM) használtunk. Az akrolein (300 µM) meningeális érreakciókra gyakorolt hatását a TRPA1 receptor antagonistá HC-030031-gyel (50 µM) történő előkezelést követően is meghatároztuk. Az akrolein hatásmechanizmusát a dura mater CGRP receptor antagonistá CGRP₈₋₃₇ peptiddel (100 µM) történő előkezelését követő akrolein (300 µM) applikációval vizsgáltuk. Az antagonistákat közvetlenül a kémiai stimulációt megelőzően 5 perc időtartamra juttattuk a dura mater felszínére. Az AMM reaktivitását a CGRP (100 µM) és a hisztamin (100 µM) véráramlást fokozó hatásának mérésével teszteltük. A meningeális alapáramlás értékét a vizsgálandó anyag applikációja előtti 3 perces időintervallum alatt mért átlagértékek adták. A kémiai stimulus hatására bekövetkező véráramlás változásokat az alapáramlás százalékában tüntettük fel, mely során az applikációs periódus alatt megfigyelt maximális mértékű véráramlás változás 1 perces időintervallumának átlagértékét vagy az applikációs időszak percenkénti értékeit hasonlítottuk az alapáramláshoz.

CGRP felszabadulás mérése ex vivo

Az állatokat thiopentállal (150 mg/kg, ip.) altattuk, majd dekapitáltuk. A koponyát a külső felszín megtisztítása után a középvonal mentén kettévágtuk és az agyféltekéket eltávolítottuk. Az intakt dura materrel fedett preparátumokat 30 percre karbogénnel átáramoltatott SIF-ba helyeztük. A koponyagödröket 300 µl SIF-kal töltöttük fel. A koponyafelekből mikropipetta segítségével 5 percenként mintát gyűjtöttünk CGRP meghatározás céljából. A nyugalmi CGRP felszabadulás mértékét a dura mater SIF-kal

történő atmoszféráját követően nyert mintából határoztuk meg. Az ezt követő inkubációs periódusokban a dura matert kapszaicinnal (10 és 100 nM), akroleinnal (10, 50, 100 és 300 μ M) vagy kálium-kloriddal (KCl, 60 mM) stimuláltuk. Kontroll állatokban vizsgáltuk a HC-030031-gyel (50 μ M) történő előkezelés hatását az akrolein (300 μ M) által kiváltott CGRP felszabadulás mértékére. A gyűjtött mintákat EIA puffert tartalmazó Eppendorf csövekbe gyűjtöttük, majd -70 °C-on tároltuk a CGRP koncentráció EIA módszerrel történő meghatározásáig.

CGRP és TRPV1 kettős immunhisztokémiai festés dura mater totálpreparátumon

A thiopentállal (150 mg/kg, ip.) altatott állatokat fiziológiás sóoldattal, majd 0,1 M foszfát-pufferben (pH 7,4) oldott 4%-os paraformaldehid oldattal transzkardiálisan perfundáltuk, majd dekapitáltuk. A külső felszín megtisztítása után a koponyát a középvonal mentén kettévágtuk és az agyféltekéket eltávolítottuk. A koponyagödrök parietális területéről eltávolítottuk az AMM ágait és a környező idegrostokat is tartalmazó dura matert, majd 2 órán keresztül utófixáltuk a perfúzióhoz is használt fixáló oldatban. A TRPV1- és CGRP-immunreaktív képleteket indirekt immunfluoreszcens festéssel azonosítottuk. A dura mater totálpreparátumokat 4 °C-on egy éjszakán át inkubáltuk TRPV1 ellen nyúlban termeltetett poliklonális antitesttel, valamint monoklonális egér anti-CGRP antitesttel 1:500 hígításokban. Foszfát-pufferrel történő mosást követően a preparátumokat 1:500 hígítást alkalmazva 2 órán keresztül inkubáltuk Cy3- illetve DL488-konjugált másodlagos antitestekkel. A dura mater totálpreparátumokról konfokális fluoreszcens mikroszkóppal készítettünk felvételeket.

TRPA1 fehérje expressziója a trigeminális ganglionban

A TRPA1 fehérje expresszióját western blot analízissel határoztuk meg. Éjszakai éheztetést követően az állatokat thiopentállal (150 mg/kg, ip.) altattuk, majd dekapitáltuk. A trigeminális ganglionokat eltávolítottuk, majd proteáz inhibitor koktéllal és 1 mM phenylmethylsulfonyl fluorid-dal szupplementált NP40 sejtlízis pufferben homogenizáltuk kézi homogenizátor segítségével. A homogenizátumokat 2×10 perces szonikálást követően 2 órán keresztül 4 °C-on rázattuk, majd centrifugáltuk (13680 g, 20 perc, 4 °C). A felülúszó fehérjetartalmának meghatározásához BCA Protein Assayt használtunk. A teljes sejt lizátumokat (40 - 50 μ g fehérje) redukáló közegben 10%-os poliakrilamid gélen elektroforetizáltuk, majd nitrocellulóz membránra blottoltuk. A membránokat nyúlban termeltetett anti- β -aktin antitesttel (1:1000) és anti-TRPA1 antitesttel (1:2500) inkubáltuk 4 °C-on egy éjszakán át. Ezt követően a membránokat szobahőmérsékleten 1 órán át inkubáltuk

torma peroxidázzal konjugált, számban termeltetett anti-nyúl IgG másodlagos antitesttel 1:5000 hígításban. A vizualizálást SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate használatával végeztük Gel Logic 1500 Imaging System készülék segítségével.

Statisztikai kiértékelés

Az eredményeket átlag \pm SEM formában tüntettük fel. A statisztikai elemzés Statistica 12 (StatSoft, USA) szoftverrel történt. A CGRP és citokin koncentrációk, a véráramlás, a TRPA1 fehérje expresszió, a táp- és folyadékfogyasztás, valamint az energiabevitel statisztikai kiértékeléséhez Student t-tesztet ($n \geq 10$) és Mann-Whitney U-tesztet ($n < 10$) használtunk. A többi paraméter esetében Bonferroni-féle *post hoc* módosítással kiegészített egyszempontos varianciaanalízist (One-Way ANOVA) alkalmaztunk. Az átlagértékek különbségeit akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

Étrend-indukált elhízás állatmodell jellemzése

Étrendi kezelés hatása a táp- és folyadékfogyasztásra, valamint az energiabevitelre

A HFHS tartalmú étrenden tartott állatok szignifikánsan kevesebb tápot ($28,5 \pm 0,4$ vs. $18,4 \pm 0,2$ g/nap, $p < 0,001$, $n = 17-17$) és több folyadékot ($39,7 \pm 0,5$ vs. $125,9 \pm 1,8$ ml/nap, $p < 0,001$, $n = 17-17$) fogyasztottak, mint a kontroll csoport. A zsírdús táp magasabb energiataralma, valamint a cukros vízből származó többlet kalóriabevitel miatt az obezitogén étrend szignifikánsan magasabb átlagos napi energiabevitelt ($90,7 \pm 1,7$ vs. $110,1 \pm 1,2$ kcal/nap, $p < 0,001$, $n = 17-17$) eredményezett a kontroll csoporthoz viszonyítva.

A testsúly, a zsírszövet mennyiségének és a máj tömegének változása

Az étrendi kezelés kezdetekor nem volt szignifikáns különbség a kontroll és a kezelt csoport átlagos testsúlyában (155 ± 3 vs. 158 ± 2 g, $p = 0,48$, $n = 17-17$). A 20. hét végére azonban a HFHS tartalmú étrenden lévő állatok testsúlya szignifikánsan meghaladta a kontroll csoportra jellemző értékeket (616 ± 11 vs. 740 ± 15 g, $p < 0,001$). A kontroll és a kezelt csoport testsúlyában megfigyelhető különbség a 8. héttől vált szignifikánssá ($p < 0,01$), mely ezt követően az étrendi kezelés végéig megmaradt. A zsírdús táp és a cukros víz fogyasztása az intraabdominális ($10,09 \pm 0,64$ vs. $27,09 \pm 1,84$ g, $p < 0,001$, $n = 22-23$) és az epididimális ($12,59 \pm 0,70$ vs. $23,73 \pm 1,15$ g, $p < 0,001$, $n = 22-23$) zsírszövet mennyiségének, valamint a

teljes zsírszövet testtömeghez viszonyított százalékos arányának ($3,93 \pm 0,16$ vs. $7,35 \pm 0,3$ %, $p < 0,001$, $n = 22-23$) növekedéséhez vezetett, mely a máj megnagyobbodásával is együtt járt ($13 \pm 0,36$ vs. $17,53 \pm 0,59$ g, $p < 0,001$, $n = 22-23$).

A glükóz és az inzulin homeosztázis károsodása

A HFHS tartalmú étrend által kiváltott elhízás az éhgyomri vércukorérték enyhe, ugyanakkor szignifikáns emelkedéséhez vezetett ($5,61 \pm 0,13$ vs. $6,31 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$, $n = 22-23$), mellyel párhuzamosan az éhgyomri inzulinkoncentráció jelentős mértékű növekedése is megfigyelhető volt ($18,05 \pm 1,68$ vs. $43,08 \pm 4,36$ μ U/ml, $p < 0,001$, $n = 22-23$). Az étrend-indukált elhízott állatok mindemellett szignifikánsan magasabb HOMA-IR indexszel ($4,49 \pm 0,44$ vs. $12,53 \pm 1,59$, $p < 0,001$, $n = 22-23$), alacsonyabb QUICKI értékkel ($0,31 \pm 0,004$ vs. $0,28 \pm 0,004$, $p < 0,001$, $n = 22-23$) és csökkent glükóz infúziós rátával ($9,66 \pm 1,35$ vs. $4,60 \pm 1,34$, $p < 0,05$, $n = 5-5$) rendelkeztek.

A gyulladós citokinek plazmakoncentrációjának változása

Elhízott állatokban jelentős mértékű növekedés volt megfigyelhető az IL-1 β ($61,63 \pm 3,67$ vs. $195,87 \pm 29,57$ pg/ml, $p < 0,001$, $n = 17-18$) és az IL-6 plazmaszintjében ($53,21 \pm 1,33$ vs. $126,27 \pm 9,74$, $p < 0,001$, $n = 17-18$), a TNF α koncentrációjában azonban nem következett be érdemi változás ($19,03 \pm 1,22$ vs. $16,87 \pm 1,43$ pg/ml, $p = 0,26$, $n = 9-9$).

Étrend-indukált elhízás hatása a trigeminovaszkuláris nociceptív rendszer működésére

A meningeális vazoreaktivitásban és a szenzoros neurogén érreakciókban bekövetkező változások

Az AMM ágai fölött mért perfúziós értékek nem különböztek szignifikáns mértékben a kontroll és az elhízott állatok esetében ($226,1 \pm 20,29$ vs. $214,4 \pm 20,1$ PU, $p = 0,96$). Szintén nem találtunk érdemi különbséget a kontroll és az elhízott állatok átlagos vérnyomásértékeiben (128 ± 17 vs. 134 ± 13 Hgmm, $p = 0,96$), habár azok enyhén magasabbak voltak a korábban, hasonló kísérletes körülmények között regisztrált értékeknel. A dura mater felszínére applikált anyagok sem a kontroll, sem az elhízott állatokban nem befolyásolták a szisztémás vérnyomás értékeket.

Kapszaicin-szenzitív neurogén vazodilatáció

A kapszaicin (100 nM) applikációja a kontroll állatok esetében a meningeális véráramlás mérsékelt fokozódásához vezetett, mely az 5 perces applikációs periódus utolsó

két percében elérte a statisztikailag szignifikáns szintet ($p = 0,048$ és $p = 0,035$, $n = 8$). Az étrend-indukált elhízás a kapszaicin által kiváltott vazodilatáció jelentős mértékű fokozódását eredményezte. Elhízott állatokban a 100 nM-os kapszaicin oldat az applikáció teljes időtartama alatt szignifikáns véráramlás növekedést okozott ($p \leq 0,023$, $n = 9$), melynek mértéke az utolsó perc esetében elérte a $20 \pm 3,1$ %-ot, jelentősen meghaladva ($p \leq 0,049$) a kontroll mérések ugyanezen időpontjában regisztrált értéket ($6,1 \pm 2,3$ %).

A kapszaicin vazokonstriktor hatása

A 10 μM -os kapszaicin oldat mindkét állatcsoport esetében a meningeális véráramlás azonnali csökkenéséhez vezetett, ugyanakkor az étrend-indukált elhízás együtt járt a kapszaicin vazokonstriktor hatásának jelentős erősödésével. A kontroll csoportban ($n = 6$) a véráramlás csökkenés mértéke $4,7 \pm 2,7$ és $2,7 \pm 2,5$ % között változott, mely az első két perc során elérte a statisztikailag szignifikáns szintet ($p \leq 0,048$). Elhízott állatokban ($n = 6$) a kapszaicin az alapáramlás $14,5 \pm 2,9$ és $8 \pm 2,8$ % közötti csökkenését eredményezte, melynek mértéke a teljes applikációs periódus során szignifikánsnak adódott, továbbá a második, harmadik és negyedik percben is szignifikánsan meghaladta a kontroll csoportra jellemző értékeket ($p \leq 0,037$).

Akrolein által kiváltott véráramlás fokozódás

Kontroll állatokban az 50 μM -os akrolein oldat hatástalannak bizonyult ($0,35 \pm 0,94$ %, $p = 0,71$, $n = 10$), míg a 100 μM -os ($7,7 \pm 1,4$ %, $p < 0,001$, $n = 10$) és a 300 μM -os ($14,4 \pm 2,3$ %, $p < 0,001$, $n = 12$) koncentrációk alkalmazása a meningeális véráramlás szignifikáns és dózisfüggő fokozódásához vezetett. TRPA1 antagonistá HC-030031 (50 μM) előkezelés kivédte az akroleinnel (300 μM) történő stimulációt követő véráramlás növekedést ($2,05 \pm 1,2$ %, $p = 0,001$, $n = 8$). A CGRP receptor antagonistá CGRP₈₋₃₇ (100 μM) hasonlóan blokkolta az akrolein (300 μM) véráramlás-fokozó hatását ($1,9 \pm 1,2$ %, $p = 0,001$, $n = 8$). Az akrolein (100 μM) topikális applikációja az elhízott állatokban is jelentős véráramlás fokozódást eredményezett ($13,1 \pm 2,2$ %, $p < 0,001$, $n = 9$), melynek mértéke szignifikánsan meghaladta a kontroll csoport esetében mért értéket ($p = 0,049$).

Endothel- és simaizom függő relaxáció

A hisztamin (100 μM) a kontroll állatokban $7,1 \pm 2,3$ és $11,6 \pm 2$ %, elhízott állatokban pedig $7,1 \pm 1,6$ és $11,3 \pm 2,1$ % közötti véráramlás változásokat indukált az 5 perces applikáció egyes perceire számítva. A perfúzió alapáramláshoz viszonyított szignifikáns növekedését mértük mindkét állatcsoportban az applikáció teljes időtartama alatt

($p \leq 0,015$ és $p \leq 0,035$, $n = 8-8$). CGRP (100 μM) hatására kontroll állatokban $6 \pm 1,7$ és $14,7 \pm 3,6$ %, elhízottakban pedig $7,4 \pm 2,7$ és $13,6 \pm 3,6$ % közötti véráramlás fokozódást mértünk, melynek mértéke az applikáció teljes időtartama alatt szignifikánsan meghaladta az alapáramlást ($p \leq 0,015$ és $p \leq 0,035$, $n = 8-10$). A kontroll és az elhízott állatcsoportok között azonban sem a hisztamin ($p \leq 0,98$), sem a CGRP ($p \leq 0,92$) esetében nem volt különbség a véráramlás változás mértékében.

A dura mater afferens idegrostjaiból történő nyugalmi- és kémiai stimulációt követő CGRP felszabadulás elhízással összefüggő változásai

Bazális CGRP felszabadulás

Az *ex vivo* dura mater preparátumokban nyugalmi körülmények között felszabaduló CGRP mennyisége elhízott állatok esetében jelentősen meghaladta a kontroll csoport értékeit ($16 \pm 1,5$ vs. $42,1 \pm 6,6$ pg/ml, $p = 0,005$, $n = 13-22$).

TRPV1 receptor aktivációját követő CGRP felszabadulás

Az alacsonyabb kapszaicin koncentráció (10 nM) a kontroll állatokban $34,7 \pm 2,3$ pg/ml-re ($196,6 \pm 21,2$ %, $p < 0,001$, $n = 7$), az elhízott csoportban pedig $120 \pm 27,6$ pg/ml-re ($300,1 \pm 60,1$ %, $p = 0,004$, $n = 11$) növelte a CGRP felszabadulás mértékét. A 100 nM-os kapszaicin oldat a CGRP felszabadulást $75,6 \pm 7$ pg/ml-re ($612,7 \pm 58,9$ %, $p < 0,001$, $n = 6$), illetve $358,1 \pm 95,5$ pg/ml-re ($853,1 \pm 76$ %, $p = 0,004$, $n = 11$) növelte a kontroll és az elhízott állatok mintáiban. Étrend-indukált elhízott állatokban mindkét kapszaicin koncentráció szignifikánsan nagyobb mértékű CGRP felszabadulást eredményezett a megfelelő kontroll csoportokhoz viszonyítva ($p = 0,027$ és $p < 0,048$).

TRPA1 receptor-mediált CGRP felszabadulás

A kontroll állatok kemény agyhártyájának 10 és 50 μM -os akroleinnel történő stimulációja nem befolyásolta számottevően a trigeminális afferensekből történő CGRP felszabadulást ($p = 0,88$, $n = 7$ és $p = 0,203$, $n = 6$). A 10 μM -os akrolein oldat alkalmazása az elhízott csoport esetében is hatástalannak bizonyult ($p = 0,51$, $n = 7$). Az akrolein magasabb, 100 és 300 μM -os koncentrációi a kontroll mintákból felszabaduló CGRP mennyiségének szignifikáns növekedéséhez vezettek ($227,1 \pm 29,9$ %, $p < 0,001$, $n = 8$ és $232,7 \pm 18,8$ %, $p < 0,001$, $n = 8$). Az akroleinnel (300 μM) kiváltható CGRP felszabadulás blokkolható volt a TRPA1 antagonistá HC-030031 (50 μM) előkezelés segítségével ($132,2 \pm 15,9$ %, $p = 0,001$, $n = 8$). A 100 μM -os akrolein applikációja elhízott állatokban is jelentősen megnövelte a

felszabaduló CGRP mennyiségét ($336 \pm 33,1$ %, $p = 0,001$, $n = 14$), melynek mértéke szignifikánsan meghaladta a kontroll csoportra jellemző értéket ($p = 0,039$).

KCl által kiváltott CGRP felszabadulás

A 60 mM-os KCl oldattal történő stimuláció jelentősen megnövelte a CGRP felszabadulást mind a kontroll ($307,4 \pm 38,3$ %, $p < 0,001$, $n = 8$), mind pedig az elhízott ($182,7 \pm 18,2$ %, $p < 0,001$, $n = 13$) állatok mintáiban. Az elhízott állatokban a KCl által kiváltott CGRP felszabadulás mértéke elmaradt a kontrollban mért értékektől ($p = 0,001$).

TRPV1- és CGRP-immunreaktivitás patkány kemény agyhártyájában

Mind a kontroll, mind az elhízott állatok esetében nagyszámú TRPV1- és CGRP-immunreaktív idegrost volt látható a supratentorialis dura mater encephali teljes területén. A TRPV1-CGRP kettős immunhisztokémia festés jelentős mértékű kolokalizációt mutatott. A TRPV1- és a CGRP-immunreaktív afferensek megoszlása nagymértékű hasonlóságot mutatott a két állatcsoportban. Az elhízott állatok dura preparátumaiban az erektől távolabbi területeken megfigyelhető, idegkötegekből kiváló egyes rostok esetében jellegzetes morfológiai változásokat figyeltünk meg. Míg a kontroll állatokban a CGRP immunreaktivitás egyenletes megoszlást mutatott az idegrostokban, addig az elhízott állatok afferenseinek esetében gyöngysor szerű mintázat volt megfigyelhető.

TRPA1 fehérje expressziója a trigeminális ganglionban

A TRPA1 elleni antitest egy ~110 kDa-os sávot jelölt meg, mely az antitest kontroll peptidjével történő előinkubálással blokkolható volt, alátámasztva az alkalmazott antitest antigén-specifitását. A ~110 kDa-os immunpozitív csík β -aktinra normalizált optikai denzitásának meghatározása igazolta, hogy étrend-indukált elhízás hatására csökkent a TRPA1 receptor fehérje expressziója a hagyományos étrenden tartott kontroll állatok értékeihez képest ($0,62 \pm 0,1$ vs. $0,52 \pm 0,09$ a β -aktinra normalizálva, $p = 0,048$, $n = 7-8$).

MEGBESZÉLÉS

Magas zsír és magas szacharóz tartalmú étrend által kiváltott elhízás

A táp- és folyadékfogyasztására vonatkozó adataink arra utalnak, hogy az általunk alkalmazott HFHS tartalmú étrend hatással volt a táplálékfelvétel- és az energiaegyensúly szabályozására. A táp energiasűrűségének növelése a tápfogyasztás abszolút mennyiségének

csökkenését vonhatja maga után, mely a szervezet energia-egyensúlyra való törekvésével áll összefüggésben. Korábbi vizsgálatok leírták, hogy a cukros víz fogyasztása jelentős mértékben megnövelheti az állatok folyadékfelvételét, melynek hátterében az agy jutalmazó rendszerére gyakorolt hatások állhatnak. A HFHS tartalmú étrenden tartott állatok szignifikánsan magasabb összenergia-beviteléből látszik, hogy az obezitogén étrendi faktorok e kombinációja az energiaegyensúly megbomlásához vezetett. Ezt támasztja alá a testsúly, az intraabdominális és az epididimális zsírszövet mennyiségének, valamint a zsírszövet teljes testtömeghez viszonyított arányának szignifikáns növekedése is. Az inzulinérzékenység, valamint a glükóz és inzulin homeosztázis károsodását támasztja alá az éhgyomri vércukor- és inzulinszint emelkedése, a QUICKI érték csökkenése, a HOMA-IR emelkedése és az alacsonyabb glükóz infúziós ráta. Az IL-1 β és az IL-6 citokinek plazmaszintjének emelkedése a szisztémás gyulladásos állapot kialakulását jelzi. A plazma TNF α koncentrációjában bekövetkező változás hiánya természetesen nem zárja ki a dura materben lokálisan képződő TNF α szerepét a trigeminális idegek szenzitizációjában és a létrejött neurovaszkuláris eltérésekben.

Összességében elmondható, hogy az étrend-indukált elhízott állatmodellünk egyszerre több olyan kórélettani folyamat jeleit is mutatta, melyek gyakran megfigyelhetők elhízott egyéneknél és amelyeknek a migrénes fejfájás patofiziológiájában is szerepet tulajdonítanak. Irodalmi adatok alapján e tényezőknek a trigeminovaszkuláris rendszert érintő funkcionális változások kiváltásában is szerepe lehet.

Étrend-indukált elhízás hatása meningeális érreakciókra

A CGRP és a hisztamin applikációját kontroll és elhízott állatokban azonos mértékű véráramlás fokozódás követte, ami arra utal, hogy az általunk alkalmazott állatmodellben az étrend-indukált elhízás nem befolyásolta azokat az útvonalakat, melyek a dura mater ereinek endothel- és simaizom sejtjeiben a CGRP és a hisztamin értágító hatásáért felelősek. Eredményeink igazolták, hogy az elhízás fokozza a kemoszenzitív afferensek TRPV1 és TRPA1 stimulációra mutatott válaszkészségét. Mivel a CGRP direkt értágító hatása nem változott, a jelenség hátterében a szenzoros idegekből történő CGRP felszabadulás mértékének növekedése állhat, melyet a dura materen végzett *ex vivo* kísérleteink is alátámasztottak. A TRPV1 receptort expresszáló CGRP tartalmú meningeális afferensek működésében megfigyelt változások alapján feltételezhető, hogy az elhízás hasonló módon érintheti a trigeminális afferensek TRPV1-pozitív, de CGRP-t nem tartalmazó neuronpopulációját is.

A TRPA1 receptor aktiváció és a CGRP kapcsolatát az akrolein által kiváltott vazodilatációban a szelektív TRPA1 antagonistá HC-030031 és a CGRP receptor antagonistá CGRP₈₋₃₇ előkezelés vazodilatációt csökkentő hatásával igazoltuk. Ezen eredményeink további bizonyítékul szolgálnak arra vonatkozóan, hogy a környezetünkben jelentős mennyiségben megtalálható égéstermék akrolein, a TRPA1 receptorok stimulációja révén váltja ki aktiváló hatását a trigeminovaskuláris rendszerben, ami CGRP felszabaduláshoz vezet.

A korábbi megfigyelésekhez hasonlóan nagy dózisu kapszaicin mindkét állatcsoport meningeális ereiben azonnali és szignifikáns mértékü véráramlás csökkenést eredményezett. Mivel a kapszaicin véráramlást csökkentő hatása elhízott állatokban kifejezettebb volt, számolni kell a meningeális erek érszükítő stimulusra adott válaszána elhízással összefüggő fokozódásával, ami kedvezőtlenül befolyásolhatja a migrénes fájdalom kiváltásában és fenntartásában szerepet játszó mediátorok eltávolítását és így késleltetheti a szöveti homeosztázis helyreállítását.

Elhízás hatása a trigeminális afferensekből történő CGRP felszabadulásra

Elhízott állatokban a bazális CGRP felszabadulás növekedése a durát innerváló peptiderg afferensek, vagy azok egy csoportjának fokozott aktivitására utal. A dura mater kapszaicinnal és akroleinnal történő stimulációja a CGRP felszabadulás szignifikáns fokozódását eredményezte. A TRPA1 receptorok szerepét igazolta, hogy a TRPA1 antagonistá HC-030031-gyel történő előkezelés kivédte az akrolein hatására bekövetkező CGRP felszabadulást. A peptiderg afferensek fokozott nyugalmi aktivitása a TRPV1 és TRPA1 receptorokat érő stimulusokra adott fokozott válaszkészséggel kombinálva olyan mértékü CGRP felszabadulást eredményezhet, melynek fontos szerepe lehet a migrénes fejfájás kialakulásával összefüggő perifériás eseményekben, így például a szöveti hízósejtek aktiválásában és ennek következtében a perifériás vaszkuláris reakciók felerősödésében. A metabolikus háttér jellemzésére irányuló vizsgálataink alapján felvetődik az IL-1 β és az IL-6 gyulladásoos citokinek szerepe a kapszaicin és az akrolein által kiváltott CGRP felszabadulás növekedésében. Irodalmi adatok alapján e két mediátor számos direkt és indirekt mechanizmuson keresztül képes lehet módosítani a szenzoros neuronok, illetve azok TRPV1 és a TRPA1 receptorainak működését. Mindemellett az elhízás, az inzulinrezisztencia, a hiperinzulinémia, valamint a glükóz és inzulin homeosztázis károsodása az oxidatív és a nitrozatív stressz mértékének fokozásán keresztül hozzájárulhat a TRPV1 és a TRPA1 receptorok szenzitizációjához.

A direkt depolarizáló hatású KCl applikációja által kiváltott CGRP felszabadulás csökkenése lehet a meningeális afferensek nyugalmi membránpotenciáljának elhízással összefüggő depolarizációjának következménye, melyet az érzőneuronok gyulladási mediátorok hatására bekövetkező szenzitizációjának hátterében álló egyik legfontosabb mechanizmusként tartanak számon.

Elhízás hatása a CGRP- és TRPV1-immunreaktív afferensek megoszlására és morfológiájára

Az elhízott állatok dura mater totálpreparátumaiban a CGRP- és TRPV1-immunreaktív rostok sűrűsége és eloszlása nagyfokú hasonlóságot mutatott az irodalmi adatokkal és nem különbözött a kontroll állatokétól. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a kapszaicin által kiváltott szenzoros neurogén vazodilatáció elhízott állatokban megfigyelhető fokozódása nem elsősorban a TRPV1 receptorok membránba történő kihelyeződésének növekedésével, hanem sokkal inkább a receptor aktiválhatóságának, kapuzási tulajdonságainak megváltozásával állhat összefüggésben. A TRPV1 ioncsatorna foszforilációját gátló és ezáltal a csatorna nyitása- és szenzitizációja ellen ható kináz gátlók ígéretes kezelési stratégiaként merülhetnek fel elhízott migrénesekben, akik esetében a TRPV1 és TRPA1 receptorok megváltozott funkciója jelentős patofiziológiai tényezőnek tűnik. A vastagabb idegkötegekből leágazó és a dura kötőszövetes állományában haladó axonok CGRP-immunreaktívásában megfigyelhető jellegzetes morfológiai eltérés a rostokból történő fokozott CGRP felszabadulás jeleként értelmezhető, de a neurodegeneratív folyamatok szerepe is felvetődhet.

Elhízás hatása a TRPA1 receptor expressziójára a trigeminális ganglionban

A HFHS tartalmú étrend által kiváltott elhízás a TRPA1 fehérje mennyiségének enyhe, ugyanakkor szignifikáns mértékű csökkenését eredményezte. Figyelembe véve azt a nagyszámú, elhízással is kapcsolatba hozható faktort és mechanizmust, melyek irodalmi adatok alapján a trigeminális afferensek és a TRPA1 receptor aktivitásának fokozódása irányába hathatnak, beleértve a TRPV1 és a TRPA1 receptorok közötti interakciók lehetőségét is, a TRPA1 fehérje expressziójában megfigyelhető változás a tartósan fokozott neuronális aktivitás kedvezőtlen hatásainak ellensúlyozására, mérséklésére irányuló negatív, kompenzatorikus mechanizmusként is felfogható.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Magas zsír és magas szacharóz tartalmú étrend által kiváltott elhízás hatására:

- jelentősen fokozódik a kapszaicin és az akrolein által kiváltott szenzoros neurogén vazodilatáció mértéke, mely a meningeális kemoszenzitív afferensek TRPV1 és TRPA1 receptorainak aktivációját követő CGRP felszabadulás növekedésére vezethető vissza.
- fokozódik a dura matert beidegző trigeminális afferensekből történő nyugalmi CGRP felszabadulás, míg a magas extracelluláris kálium-klorid koncentráció által kiváltható CGRP felszabadulás mértéke csökken.
- fokozódik a kapszaicin vazokonstriktor hatása, mely felhívhatja a figyelmet az AMM érzékítő folyamatainak elhízással összefüggő rendellenességeire.
- változás következik be a meningeális afferensek CGRP-immunreaktivitásának idegroston belüli eloszlásában, a TRPV1- és CGRP-immunreaktív idegrostok dura materben történő megoszlása és sűrűsége tekintetében azonban nem mutatható ki számottevő változás.
- enyhe, ugyanakkor szignifikáns mértékű csökkenés következik be a TRPA1 fehérje trigeminális ganglionban történő expressziójában.

Eredményeink arra utalnak, hogy elhízás hatására:

- fokozódik a CGRP tartalmú meningeális nociceptorok érzékenysége.
- fokozódik a TRPV1 és TRPA1 receptor-mediált trigeminovaszkuláris reakciók mértéke, mely ezen ioncsatornaként működő receptorok aktiválhatóságának megváltozásával állhat összefüggésben.

A metabolikus háttér jellemzéséből származó eredményeink elsőként hívják fel a figyelmet az IL-1 β és az IL-6 gyulladáshoz kapcsolódó mediátorok, valamint a glükóz és inzulin homeosztázis károsodásának potenciális kóroki szerepére a trigeminovaszkuláris rendszer elhízással összefüggő változásaiban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni legmélyebb hálámat **Dr. Dux Máriának**, aki áldozatos munkájával, támogatásával és folyamatos iránymutatásával lehetővé tette az értekezésem alapjául szolgáló kísérletes munka és a PhD tanulmányaim elvégzését. Köszönettel tartozom Neki azért is, mert nem csak szakmai mentorként nyújtotta számomra a lehető legtöbbet, de emberi példamutatásával egy életre szóló mintául szolgált, melyhez csak remélhetem, hogy egyszer képes leszek felnőni.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Peitl Barnának**, aki lehetőséget adott, hogy bekapcsolódjak a tudományos kutatások világába, majd pedig szakmai elképzeléseimnek teret engedve hozzájárult a kísérletek elvégzéséhez.

Kiemelt köszönettel tartozom **Dr. Jancsó Gábor Professor Úrnak**, amiért figyelmén, támogatásán és a Szegedi Tudományegyetem Élettani Intézetében működő tudománytörténeti jelentőségű szellemi műhelyén keresztül hozzájárult kísérletes munkánk sikeréhez és céljaim megvalósításához.

Köszönöm **Prof. Dr. Szilvássy Zoltánnak**, hogy a Debreceni Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében dolgozhattam.

Szeretném megköszönni szerzőtársaimnak **Dr. Varga Angelikának**, **Dr. Pázmándi Kittinek**, **Oszlács Orsolyának**, **Dr. Bácsi Attilának** és **Dr. Németh Józsefnek**, hogy értékes munkájukkal és észrevételeikkel emelték a kutatásunk színvonalát.

Szeretnék kiemelt köszönetet mondani **Dr. Benkő Iona** tanárnőnek, aki a debreceni éveim során a legnagyobb hatást gyakorolta emberi- és szakmai fejlődésemmre, akihez rengeteg teendője ellenére bármikor bizalommal fordulhattam, valamint aki szívügyének tekintette az igényes, minőségi gondolkodásmód kialakítását és az olyan értékek átadását, melyek által nem csak hogy többé válhattam, de egyúttal iránymutatást is adnak egész további életemre nézve.

Köszönöm **Dr. Drimba Lászlónak** a rengeteg baráti támogatást, melyet a közösen eltöltött évek során kaptam. Köszönöm **Dr. Pórszász Róbertnek**, hogy tanácsaival hozzájárult tudományos munkám és PhD tanulmányaim sikereihez. Köszönöm, **Dr. Hegedűs Csabának**, hogy matematika és statisztikai készségeire bármikor számíthattam. Köszönöm **Szegváriné Erdős Andreának** a mindig precíz és magas színvonalú asszisztenciát, valamint köszönöm a

Debreceni Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet valamennyi dolgozójának, aki valamilyen formában hozzájárult tudományos munkám sikeréhez.

Külön köszönettel tartozom **Oláh Zsuzsannának**, aki elkötelezettségével és önzetlen segítőkészségével számtalan PhD hallgató életében jelent biztos pontot, továbbá aki nap mint nap megmutatja, hogy egy ideális világban hogyan kellene az embereknek egymáshoz viszonyulniuk.

Köszönettel tartozom a **Richter Gedeon Talentum Alapítvány**, valamint a **GINOP-2.3.2-15-2016-00043 számú pályázat** által biztosított anyagi támogatásért.

A legnagyobb hálával pedig feleségemnek, **Tar Ibolyának** tartozom, az egyetlennek, aki tisztában van az éveken át tartó, hullámvölgyekkel és hullámhegyekkel tarkított munkám minden egyes percével, aki a számtalan nehézség, valamint a sokszor végeláthatatlannak tűnő munkaóra és nélkülözés ellenére mindvégig hittel, megértéssel és támogatással állt mellettem, továbbá aki megteremtette a munkám elvégzéséhez szükséges nyugodt családi hátteret. Nélküled nem sikerült volna. Köszönöm továbbá **szüleimnek**, **anyósomnak** és **apósomnak**, a **családom többi tagjának**, valamint **barátaimnak**, köztük **Aszalós Imrének** a folyamatos biztatást és támogatást.



Nyilvántartási szám: DEENK/21/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Marics Balázs
Neptun kód: GMMTO4
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Marics, B.**, Peitl, B., Varga, A., Pázmándi, K. L., Bácsi, A., Németh, J., Szilvássy, Z., Jancsó, G., Dux, M.: Diet-induced obesity alters dural CGRP release and potentiates TRPA1-mediated trigeminovascular responses.
Cephalalgia. [Epub ahead of Print], 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416654883>
IF: 6.052 (2015)
2. **Marics, B.**, Peitl, B., Pázmándi, K. L., Bácsi, A., Németh, J., Oszlács, O., Jancsó, G., Dux, M.: Diet-induced obesity enhances TRPV1-mediated neurovascular reactions in the dura mater.
Headache. [Epub ahead of Print] [1-30], 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13033>
IF: 2.961 (2015)





További közlemények

3. Docsa, T., **Marics, B.**, Németh, J., Hüse, C., Somsák, L., Gergely, P., Peitl, B.: Insulin sensitivity is modified by a glycogen phosphorylase inhibitor: glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin in streptozotocin-induced diabetic rats.

Curr. Top. Med. Chem. 15 (23), 2390-2394, 2015.

IF: 2.9

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,913

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,013

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.02.09.

