

## Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja

### Neurobiologija bioloških ritmova

U razdoblju između dva svjetska rata, istraživanja Curta Richtera i nekih drugih znanstvenika su jasno pokazala da tijelo iznutra stvara vlastite cikluse aktivnosti i neaktivnosti. Životinjski organizmi iznutra generiraju otprilike 24-satne cikluse budnosti i spavanja, čak i u okolini u kojoj su uvjeti rasvjete, temperature, buke i bilo koje druge zamislive varijable krajnje postojani.

#### *Endogeni ciklusi su oblik priprema za promjene u okolini*

Kad bi ponašanje životinje bilo tek odgovor na neki tekući podražaj, bio bi to ozbiljan nedostatak. Primjerice, životinje se vrlo često moraju pripremiti na promjenu stupnja osvjetljenosti ili temperature i prije no što te promjene doista nastupe. Kad bi ptice selice svoje putovanje prema jugu započinjale tek kad padne prvi snijeg, ne bi do juga nikada ni stigle. No, kako ptica selica zna koje je godišnje doba i kad treba započeti putovanje na jug? Možda im kao pokazatelj služi postupno skraćivanje dana i produljavanje noći, pa kad se dani skrate na neko "kritično trajanje", ptice znaju da je vrijeme za putovanje. No, kako onda znaju kad je vrijeme da se iz tropskih krajeva vrate natrag? Naime, tamo dan i noć podjednako dugo traju u svim godišnjim dobima. Zbog sličnih razloga (a i zbog mnogo veće varijabilnosti i nepredvidivosti), razlike u temperaturi također ne pružaju zadovoljavajuće objašnjenje. Očigledno je da ptice selice za tu svrhu imaju neki unutarnji mehanizam – svojevrsni unutarnji kalendar. Neki mehanizam u ptičjem tijelu u točno određenom razdoblju generira promjene ponašanja i fizioloških funkcija koje pticu pripremaju za promjenu sezone. To se kroz godine odvija prema točno određenom ritmu, pa je riječ o endogenom cirkannualnom ritmu. **Endogeni cirkannualni ritam** je iznutra generirani ritam s ciklusom od otprilike jedne godine. Slični mehanizmi u sisavaca upravljaju i sezonskim promjenama ponašanja, npr. razdobljima parenja, nakupljanjem ili gubljenjem potkožnog sala, zimskim snom (hibernacijom).

Osim toga, životinje imaju i **endogene cirkadijane ritmove** (ritmove što imaju ciklus od otprilike jednog dana). Ciklične promjene aktivnosti su temeljno obilježje života, a skupno ih nazivamo **bioritmovima**. Najznačajniji primjer cirkadijanog bioritma je ciklus budnosti i spavanja. Ako morate probdjeti cijelu noć, osjećet ćete sve veću i veću pospanost dok noć odmiče – sve do rane zore. S dolaskom jutra iznenada počnete osjećati sve *manju* pospanost. Očigledno, poriv za spavanjem ovisi i o tome koje je doba dana ili noći, a ne samo o tome koliko smo nedavno spavali. Sisavci i ljudi imaju cirkadijane ritmove budnosti i spavanja, učestalosti jedenja i pijenja, tjelesne temperature, sekrecije nekih hormona, volumena izlučene mokraće, osjetljivosti na neke droge ili lijekove, učestalosti zijevanja i niza drugih fizioloških i psiholoških varijabli. Primjerice, normalna tjelesna temperatura fluktuiraju tijekom dana i noći za otprilike 0,5°C, od najniže vrijednosti u rano jutro (pred buđenje) do najviše vrijednosti u kasno popodne ili predvečer. U zdrave osobe, svi su ti cirkadijani ciklusi

međusobno usklađeni, a to pokazuje da svima njima vjerojatno upravlja jedna te ista **unutarnja biološka ura**. Kako dokazati da postoji endogeni biološki sat? Prvo, ritam može pokazivati frekvenciju što nije posve sinkrona s bilo kojim poznatim geofizičkim faktorom (npr. svjetlošću, temperaturom). Drugo, period endogenog ritma obično pokaže otklon od prirodnog ritma, kad ga proučavamo u laboratorijskim uvjetima. Treće, ritam ostaje čak i kad pokusnu životinju premjestimo s jednog kraja svijeta na drugi. Osim toga, još je Richter pokazao da je biološki sat neosjetljiv na gotovo sve oblike interferencije. U pokusne životinje, endogeni ciklus budnosti i spavanja nije se bitno promijenio nakon niza drastičnih zahvata (koji inače moćno utječu na opću razinu aktivnosti): oslijepljivanja, oglašivanja, kroničnog gladovanja i žeđanja, radioaktivnog ozračivanja, davanja alkohola, anestetika, sedativa, LSD-a, odstranjivanja bilo koje endokrine žlijezde, razaranja većine moždanih područja, dugih razdoblja prinudne neaktivnosti, pa čak niti nakon elektrošokova ili pothlađivanja.

No, postoji pouzdan način da se potpuno poremeti cirkadijane ritmove – to je razaranje **suprahijazmatske jezgre** u preoptičkom području. Stoga je danas općenito prihvaćeno da je baš ta jezgra endogeni biološki sat sisavaca i čovjeka.

#### *Određivanje i ponovno podešavanje cirkadijanog ritma*

Kako endogeni ritmovi pokazuju tendenciju postupnog otklona od egzogenog (geofizičkog) ciklusa, npr. dnevnih promjena temperature ili izmjene dana i noći u različitim godišnjim dobima, organizam mora posjedovati neki mehanizam sinkroniziranja svog endogenog ritma i ciklusa vanjskih zbivanja. Odnosno, vanjsko ciklično zbivanje mora na neki način moći utjecati na endogeni biološki sat (inače postojanje tog sata ne bi bilo evolucijski adaptivno). Za takav izvanjski faktor, koji usklađuje (engl. entrains) biološki sat s okolnim svijetom, Jürgen Aschoff je 1960. uveo naziv **Zeitgeber** (dosl. davalac vremena).

Pretpostavimo da imamo ručni sat koji svakog dana kasni 2 minute. Svaki dan ga iznova navijemo, ali kazaljke nikad ne pomaknemo 2 minute naprijed. Takav ručni sat bi imao **slobodni ritam** (engl. free-running rhythm) od 24 sata i 2 minute. Biološki sat se ponaša baš tako – ima slobodni ritam, koji ne iznosi točno 24 sata, pa ga svakog dana treba iznova podesiti (resetirati). Izvanjski podražaj što izvodi to resetiranje je Zeitgeber. Za sve kopnene životinje, dominantni Zeitgeber je **svjetlost** (a za većinu morskih životinja bitniji faktor je izmjena plime i oseke!). Kad ciklus dana i noći zbog bilo kojeg razloga nije dostupan kao Zeitgeber (npr. kod astronauta u svemirskom brodu), u tu svrhu mogu poslužiti i drugi podražaji: zvuci (prvi jutarnji tramvaj), objedi (5 o'clock tea), itd. No, učinkovitost tih nevidnih Zeitgebera je vrlo raznolika, ovisno o naravi i navikama dotične osobe.

*Može li se ritam biološkog sata promijeniti ili podesiti tako da nam bitno olakša transkontinentalna putovanja i rad u noćnim smjenama?*

Daleka je budućnost i dio čovječanstva je preselio na novu planetu (Earth 2), na kojoj ciklus dana i noći ne traje 24 sata, nego 30 sati. Bi li se ti ljudi lako prilagodili, ili bi im trebale nebrojene generacije evolucijske promjene? U nastojanju da se odgovori na takva pitanja, načinjeni su brojni pokusi na dragovoljcima. Primjerice, dvojica su provela cijeli mjesec duboko u izoliranom dijelu Mamutske pećine (država Kentucky, S.A.D.), gdje su cijelo vrijeme konstantni i temperatura (12°C) i relativna vlažnost zraka (100%), a jedino dostupno svjetlo je ono od umjetne rasvjete (koja se palila i gasila prema strogo određenom rasporedu). Cijeli mjesec raspored mraka i svjetlosti je bio takav da ciklus traje ukupno 28 sati, a da je pritom 19 sati svjetla (dnevna aktivnost) i potom 9 sati mraka (noćno spavanje). Jedan se ispitanik na takav ciklus aktivnosti prilično dobro prilagodio: njegov se cirkadijani ciklus tjelesne temperature prilagodio novog ritmu (tako da je temperatura bila najniža dok je spavao). No, uvijek je bio pospan znatno prije vremena propisanog za odlazak na počinak, a teško se i budio u propisano vrijeme. Drugi ispitanik je bio mnogo manje uspješan. Nastavio je osjećati pospanost u za sebe uobičajeno vrijeme (jednom svakih 24 sata), a cirkadijani ritam tjelesne temperature i dalje mu se pridržavao 24-satnog ciklusa. Stoga mu je bilo vrlo teško zaspati u propisano vrijeme i niti nakon mjesec dana nije pokazivao nikakvih znakova prilagodbe na 28-satni ciklus. Drugi slični pokusi su pokazali da je, u pravilu, prilagodba lakša ako se novi ciklus samo malo razlikuje od 24-satnog (za 30 minuta do 1 sat). Očigledno, ljudima se vrlo teško naviknuti na cikluse bitno različite od 24-satnih.

Nadalje, kad nam je evolucija ugrađivala biološki sat, nije bila osobito pribrana. Umjesto da dobijemo endogeni sat koji pokazuje točno 24 sata, dobili smo sat sa slobodnim ritmom od otprilike 24 sata i 30 minuta (do 24 sata i 45 minuta). Stoga se svaki dan moramo iznova prilagoditi, ili ćemo dospjeti u raskorak s okolnim svijetom. Tijekom neradnih vikenda ostajemo dulje budni, a i budimo se kasnije nego obično. Kad u ponedjeljak ujutro budilica pokazuje 7 sati, naš biološki sat kaže da je tek 5 sati ujutro! Na slične poteškoće nailaze i transkontinentalni avionski putnici. Većini tih putnika se lakše prilagoditi na putovanje kroz vremenske zone u smjeru zapada, nego li u smjeru istoka. Naime, pri putu na zapad ostajemo budni dulje u noć, a ujutro se budimo kasnije nego kod kuće. No, pri putu na istok, idemo ranije spavati, ali se i budimo ranije. Takav poremećaj bioritma tijekom putovanja kroz vremenske zone slikovito se naziva "jet lag" (prije izuma aviona, Amerikanci i Englezi su to opisivali kao "boat lag").

Slične probleme imaju i ljudi koji zbog naravi posla imaju nepravilne cikluse budnosti i spavanja (piloti, vozači kamiona, dežurni specijalizanti u kliničkim bolnicama, radnici u noćnim smjenama). Svi oni znaju da o tome u koje doba dana idu spavati ovisi koliko će dugo spavati. Kad nakon cjelonoćnog rada idu spavati rano ujutro ili rano popodne, spavaju kratko; najdulje spavaju kad odu spavati rano navečer ili oko ponoći. Ima ljudi koji trajno rade u noćnoj smjeni, a potom spavaju tijekom dana. I kad po takvom rasporedu rade mjesecima ili godinama, mnogi od tih ljudi se jednostavno ne uspiju prilagoditi. Trajno se na poslu osjećaju blago omamljeno, ne spavaju dobro tijekom dana, a tjelesna temperatura im je i dalje najviša

poslijepodne (kad spavaju) umjesto tijekom noći (kad rade). Ukratko, sam rad u noćnoj smjeni uopće ne mora promijeniti bioritam. No, jarko svjetlo to može. U nekim istraživanjima, mladi radnici su tijekom noći bili izloženi vrlo jarkom svjetlu (7.000 do 12.000 luksa – slično kao podnevno sunce; normalno osvijetljena soba po noći ima tek oko 150 luksa!). Za razliku od kontrolne skupine (uobičajeni uvjeti noćnog rada), ti su se mladi radnici posve prilagodili na novi bioritam već nakon 6 dana. Bili su budni i pozorni tijekom noći, dobro su spavali preko dana, a tjelesna temperatura bila im je najviša dok rade (po noći), a najniža dok spavaju (po danu) – bioritam upravo obrnut od normalnog! Jednostavna pokus iz tog pokusa je da bi noćne radnike tijekom rada trebalo izlagati vrlo jarkom svjetlu. Napokon, zanimanje za cirkadijane bioritmове kojima upravlja razdoblje svjetlosti (fotoperiod) ima i dodatno kliničko značenje. Osim što su poremećaji cirkadijanog bioritma značajan javnozdravstveni problem u stresu vezanom uz rad u noćnim smjenama i uz transkontinentalna putovanja, uočeno je i da se neki poremećaji spavanja i određeni oblici manično-depresivnih stanja mogu liječiti manipuliranjem cirkadijanog sustava. Primjerice, vjeruje se da su rekurentne zimske depresije vezane uz skraćeno trajanje dana, a barem u nekim slučajevima takve su depresije učinkovito liječene umjetnim produljivanjem fotoperioda. Nadalje, dezorganizacija cirkadijane ritmičnosti jedno je od ključnih obilježja starenja, a još više senilne demencije Alzheimerovog tipa (u kojoj se javljaju poremećaji spavanja praćeni stanjem konfuzije početkom sumraka te noćnim lutanjem).

*Endogeni biološki sat u sisavaca i čovjeka je suprahijazmatska jezgra (SCN)*

Razaranje **suprahijazmatske jezgre** (SCN = *nucleus suprachiasmaticus*) je pouzdan način razaranja cirkadijanih bioritmovā. Ta jezgra je dokazani endogeni biološki sat sisavaca i sama generira biološke ritmove, tj. svima njima koordinirano upravlja. Ta jezgra ne samo da generira i koordinira mnoge fiziološke, endokrine i bihevioralne cirkadijane ritmove, nego je uključena i u sezonsku kontrolu reprodukcije, spolnog ponašanja i energetskog metabolizma. Ljudska SCN je skup parvocelularnih neurona u bazalnom dijelu prednjeg hipotalamusa (u preoptičkom području), smještenih tik dorzalno od hijazme vidnog živca s obje strane preoptičkog zatona III. moždane komore. Na uobičajenim citoarhitektonskim preparatima (Nisslovo bojanje) teže se uočava, no različitim imunocitokemijskim metodama se može vrlo dobro prikazati i ograničiti od okoline. Štoviše, takve metode bojanja su omogućile da se spozna kako je ljudska SCN sastavljena od nekoliko strukturno-funkcionalnih odjeljaka. Dosad je u ljudskoj SCN opisano 5 odjeljaka: dorzalni, centralni, ventralni, medijalni i vanjski. Dorzalni dio jezgre sadrži brojne neurone što sintetiziraju vazopresin (arginin-vazopresin = AVP), dok centralni dio jezgre sadrži brojne neurone što sintetiziraju vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Ljudska SCN sadrži i brojne druge neuropeptide (npr. somatostatin, neurotenzin), no značajno je da su neuroni što sintetiziraju neuropeptid Y (NPY) dosad otkriveni jedino u ljudskoj SCN.

Ako je svjetlost Zeitgeber, a SCN je endogeni biološki sat, kako svjetlost uspijeva resetirati aktivnost SCN? Jednostavno: postoji u svih sisavaca (a dokazana je i u

ljudskom mozgu) **izravna retinohipotalamička projekcija**, što se odvoji od hijazme i izravno sinaptički završava na neuronima SCN. Pritom retinohipotalamički aksoni završavaju samo u onom dijelu SCN u kojem su brojni VIP-neuroni (dakle, u centralnom odjeljku ljudske SCN). U glodavaca i majmuna je opisan još jedan, dodatni put, kojim svjetlost može neizravno utjecati na endogeni sat SCN. Naime, tzv. ekstragenikulatne projekcije završavaju u majmuna u posebnoj **pregenikulatnoj jezgri** (*nucleus praegeniculatus* – u glodavaca je homologna jezgra tzv. “intergeniculate leaflet”), smještenoj tik uz CGLd. Neuroni te jezgre sintetiziraju NPY, a njihovi se aksoni izravno projiciraju u SCN, i to u isto ono područje u kojem završavaju i retinohipotalamički aksoni (područje bogato VIP-neuronima). No, dok su u životinja NPY-neuroni nazočni jedino u pregenikulatnoj jezgri, a u SCN završavaju samo NPY-reaktivni aksoni, dosad su jedino u ljudskoj SCN pronađeni i NPY-reaktivni neuroni. S druge strane, još uvijek nije istraženo postoji li i u ljudskom mozgu NPY-reaktivna projekcija iz pregenikulatne jezgre u SCN. Eferentne projekcije SCN neurona još uvijek nisu dobro istražene (osobito ne u majmuna i čovjeka – glavni eksperimentalni model je štakor). No, zna se da se SCN projicira u brojna područja hipotalamusa i okolne bazalne strukture, tako da zasigurno može izravno utjecati na regulaciju niza autonomnih i endokrinih funkcija. Za ljudsku SCN je karakteristično da je njezina populacija AVP-neurona (u dorzalnom odjeljku) oko 4 puta brojnija od populacije VIP-neurona (u centralnom odjeljku), a pritom *postoje značajne dobne i/ili spolne razlike u obje populacije neurona*. U prosjeku, AVP-neurona ima oko 7.000, a VIP-neurona oko 1.700 (no, to je zajedno još uvijek jedva 20% od ukupnog broja neurona u ljudskoj SCN – za razliku od životinja, ljudska SCN sadrži i brojne neurotenzinske i NPY-reaktivne neurone!).

S jedne strane, ukupan broj AVP-neurona u SCN (na jednoj strani mozga) je u oba spola konstantan sve do najstarije dobi (80 godina i više), kad se naglo smanji za 50-60% (u usporedbi s dobnom skupinom od 61-80 godina). Štoviše, u oba spola se u dubokoj starosti (80-100 godina) smanjuje i volumen SCN i ukupni broj njezinih neurona, a to je posebno izraženo u Alzheimerovoj bolesti. Stoga je moguće da je strukturno propadanje SCN u starosti podloga općeg poremećaja bioritmovâ tijekom starenja i Alzheimerove bolesti.

S druge strane, **populacija VIP-neurona u ljudskoj SCN pokazuje izražen spolni dimorfizam**, a tja dimorfizam pritom je različito izražen u različitim životnim razdobljima. Naime, mladi muškarci imaju dvostruko više VIP-neurona od žena. U srednjoj dobi je obrnuto, pa tada žene imaju gotovo dva puta više VIP-neurona nego muškarci. U staraca se te spolne razlike izgube. Do naglog obrata spolnog dimorfizma) dolazi oko 40. godine života – uglavnom zbog toga što se tada *dramatično smanjuje broj VIP-neurona u muškom mozgu*. Dakle, starenje i propadanje VIP-neurona u SCN jezgri čovjeka je specifično za spol i za dob: dok se u žena broj tih neurona uglavnom ne mijenja bitno sve do starosti (a potom se smanjuje), u muškaraca se broj tih neurona dramatično smanjuje u razdoblju između 40. i 65. godine života. Funkcionalno i kliničko značenje tih dramatičnih promjena spolnog dimorfizma unutar ključnog endogenog biološkog sata nažalost još uvijek ne poznajemo.

## Neurobiologija termoregulacije

Većina životinja može u određenoj mjeri utjecati na temperaturu vlastitog tijela, bilo aktivacijom specifičnih fizioloških mehanizama bilo primjerenom promjenom ponašanja. No, u oba slučaja, prijeko je potrebno da organizam može detektirati temperaturu okoline, temperaturu vlastitog tijela, ili (što je uglavnom slučaj) temperaturu i okoline i vlastitog tijela. Taj proces detekcije obuhvaća različite osjetne procese, no sve ih objedinjujemo nazivom **termorecepcija**. Za razumijevanje termoregulacije, nije dovoljno poznavati samo proces termorecepcije, nego moramo znati i kako samo tijelo proizvodi toplinu, te kako tu toplinu razmjenjuje s okolinom.

Termoregulacija (homeostatsko održavanje više-manje postojeane tjelesne temperature) je jedna od ključnih, prioritetnih zadataka tijela, a taj proces zahtijeva trajan i značajan utrošak energije. Zbog čega je održavanje postojeane tjelesne temperature vrijedno tolikog utroška životne energije? Glavni odgovor na to pitanje leži u učinku reakciju na kemijske reakcije – za svaku kemijsku reakciju postoji neka optimalna temperatura pri kojoj se najlakše odvija. Štoviše, kad se temperatura smanji ispod neke minimalne vrijednosti ili poveća iznad neke maksimalne vrijednosti, kemijske reakcije se obično silno uspore ili posve prekinu (to posebice vrijedi za biokemijske reakcije u koje su uključeni proteini). Povrh toga, optimalna temperatura je često različita za različite biokemijske reakcije. Zbog svega toga, održavanje postojeane tjelesne temperature omogućuje precizno usklađivanje različitih biokemijskih procesa u tijelu. U ljudskom tijelu, takvo je usklađivanje optimalno kad je prosječna tjelesna temperatura otprilike 37°C. Pritom homeostatska točka podešenosti tjelesne temperature nije posve fiksna, nego podliježe cirkadijanom ritmu – u ljudi je prosječna tjelesna temperatura rano ujutro 36,7°C, a 37,5°C kasno popodne. Kako je termoregulacija energetske skupocjen proces, takve cirkadijane fluktuacije tjelesne temperature vjerojatno služe kao mehanizam štednje energije (sukladno cikličkim varijacijama stupnja aktivnosti organizma). Iz navedenih razloga proizlazi i druga značajna evolucijska prednost termoregulacije: životinje koje mogu svoju tjelesnu temperaturu održavati oko neke postojeane vrijednosti mogu ostati aktivne čak i kad se temperatura okoline bitno smanji, a isto tako uspješno preživljavaju znatna povećanja okolne temperature.

Metaboličke reakcije u tijelu neprekidno proizvode toplinu. Životinje koje tjelesnu toplinu dobivaju primarno na temelju unutarnjih metaboličkih procesa su **endotermne** (= **homeotermne**) životinje (to su ptice i sisavci), a često ih slikovito nazivamo “toplokrvnim”. Životinje koje tjelesnu toplinu dobivaju poglavito od vanjskih izvora topline su **egzotermne** (= **poikilotermne**) životinje (to su ribe, vodozemci i većina gmazova), a često ih slikovito nazivamo “hladnokrvnim”. Njihova se tjelesna temperatura trajno mijenja sukladno temperaturi okoline. One nemaju fiziološke mehanizme termoregulacije kao što su drhtanje ili znojenje, nego na vlastitu temperaturu mogu poglavito utjecati adaptivnom promjenom ponašanja (izlazak na sunce, skrivanje u hladovinu).

Neprekidna metabolička proizvodnja topline je dvosjekli mač. S jedne strane, kad je u okolini hladno (pa bazalni metabolizam ne proizvodi dovoljno topline za održavanje

postojane tjelesne temperature), endotermni organizam može proizvesti više topline na nekoliko načina:

- a) Pojačavanjem metabolizma – bilo pojačavanjem mišićne aktivnosti (npr. drhtanjem) bilo izravnim endokrinim učincima pojačanog lučenja tiroidnih hormona.
- b) Povećanim unosom hrane – toplina se oslobađa tijekom probave (to mnoge životinje doista i čine).
- c) Adaptivnom promjenom ponašanja, usmjerenom na sprečavanje nepotrebnog gubitka topline (obući suhu i toplu odjeću, upaliti peć).

S druge strane, trajna metabolička proizvodnja topline može lako dovesti do *pregrijavanja* organizma, posebice kad je pojačano aktivan. Do pregrijavanja može doći ili kad je temperatura okoline osobito povećana ili kad je na bilo koji način ometeno gubljenje suviše topline. Smrtonosna tjelesna temperatura nije mnogo veća od normalne (kod čovjeka takav poguban učinak mogu imati već temperature od 41-42°C), mehanizmi rashlađivanja moraju biti i posebno brzi i posebno učinkoviti. Četiri temeljna mehanizma gubitka suviše temperature, tj. rashlađivanja tijela su: kondukcija, konvekcija, radijacija i evaporacija.

**Kondukcija** (vođenje) je prenošenje topline kroz čvrsta tijela i tekućine (između područja različite temperature), pa se može odvijati između različitih tkiva i između tijela i okoline. Kondukcijski gubitak topline se može smanjiti izolacijskim slojem potkožnog msnog tkiva te izolacijskim slojem zraka što se nakuplja između perja ili dlaka u krznu.

**Konvekcija** je prenošenje topline kroz tekući medij – do gubitka topline dolazi uslijed cirkulacije tople krvi iz unutrašnjosti tijela u hladnija površinska tkiva (poglavito kožu). Stoga je kontrola periferne cirkulacije (vazokonstrikcija ili vazodilatacija kožnih krvnih žila) vrlo značajan oblik termoregulacije.

**Radijacija** (zračenje) je oblik prenošenja topline što ne ovisi o materijalnom posredniku (može se zbivati i u vakuumu). Gubitak topline radijacijom je ugrubo razmjerni različiti temperature tijela i okoline, pa stoga organizmi radijacijom toplinu i gube i dobivaju. Pritom boja (npr. crna ili bijela koža/krzno) praktički ne utječe na gubitak topline radijacijom, ali utječe na radijacijsko primanje topline.

**Evaporacija** (hlapljenje) vode s vlažnih površina tijela je praćena gubitkom topline, pa je to značajan oblik termoregulacije u mnogih životinjskih vrsta i čovjeka. Pritom u evaporacijskom gubljenju topline ne sudjeluje samo znojenje (*perspiratio*) nego i disanje – slikovit naziv za respiracijsku evaporaciju je neprimjetno znojenje, *perspiratio insensibilis*.

Koji od navedenih načina rashlađivanja će imati značajnu ulogu, ovisi o okolnostima, ali i o vrsti životinje. Primjerice, ježenje dlake (ili sušenje perja) je mehanizam izolacije (za sprečavanje kondukcijskog gubitka topline) što ga redovito primjenjuju svi sisavci i ptice. No, iako se i ljudi od zime naježe, to im slabo pomaže jer nemaju krzno. S druge strane, periodično nakupljanje i gubljenje potkožnog sala (zimsko debljanje i ljetno mršavljenje) je dugoročni cirkularni izolacijski mehanizam što ga barem u određenoj mjeri imaju i ljudi i životinje. Mokro perje i krzno (u ljudi mokra odjeća, kosa i brada) povećavaju kondukcijski gubitak topline – u životinja se bitno stanji izolacijski sloj zraka između dlaka ili perja, a u čovjeka takav sloj zraka između slojeva odjeće i kože. Na radijacijski gubitak ili dobitak topline utječe se poglavito promjenom ponašanja. Kad se na zimi skutrimo i šćućurimo, smanjimo ukupnu radijacijsku površinu –

toplina se stvara razmjerno s masom tijela, ali se zrači razmjerno s površinom, a ne masom! Napokon, evaporacijski gubitak topline kroz kožu ne mogu regulirati vodozemci, gmazovi i ptice, ali mogu sisavci koji imaju žlijezde znojnice. U ljudi, znojne žlijezde dlanova su poglavito pod emocionalnim nadzorom, dok su sve ostale uključene u normalnu termoregulaciju. Pritom znojenje ne nadziru termoreceptori u koži, nego termoreceptori u mozgu. Zbog toga se ljudi obično znoje tijekom tjelovježbe, ali se često ne znoje dok sjede pokraj tople peći.

Pravu toplinsku homeostazu ostvaruju jedino endotermne životinje, koje održavaju postojanu temperaturu obično višu od temperature okoline, unatoč velikim promjenama okolne temperature. Visok bazalni metabolizam im služi kao unutarnji izvor topline, izolacijski slojevi (salo, krzno, perje) na površini tijela sprečavaju nenadzirano gubljenje topline, a žlijezde znojnice omogućuju nadzirano gubljenje topline. No, pritom u termoregulaciji značajnu ulogu imaju i adaptivne promjene ponašanja. Mozak prima informacije i o temperaturi okoline i o temperaturi tijela, pa može precizno nadzirati mehanizme zagrijavanja i rashlađivanja tijela. Kad se temperatura mozga prekomjerno poveća, aktiviraju se rashladni mehanizmi. Kad se temperatura mozga prekomjerno smanji, aktiviraju se mehanizmi zagrijavanja i štednje topline. Cijeli sustav djeluje prema istom načelu povratne sprege kao i sobni termostat – stoga je termoregulacija najbolji primjer homeostatske funkcije organizma.

Termoregulaciju omogućuje tek integrirana aktivnost autonomnog, endokrinog i skeletomotoričkog sustava. Stoga su značajna sljedeća pitanja: gdje su u mozgu termosenzitivni neuroni? koji dio mozga služi kao integrator termoregulacijskih funkcija?

Ključna moždana struktura za termoregulaciju je **preoptičko područje**. Neuroni tog područja su termosenzitivni i pritom jedni mjere snižavanje, a drugi povećavanje temperature. Ti neuroni reagiraju na lokalno zagrijavanje ili hlađenje svoje okoline, a to je određeno temperaturom okolne krvi. Štoviše, neuroni preoptičkog područja također primaju aferentne osjetne informacije iz termoreceptora u koži.

Na ključnu ulogu preoptičkog područja u termoregulaciji ukazuju nam nalazi brojnih pokusa u kojima je to područje, a često i prednji dio hipotalamusa, u pokusnih životinja ili električki podraživano ili razoreno. Nakon eksperimentalnog zagrijavanja preoptičkog područja, životinja dahće i znoji se, čak i u hladnoj okolini. Nakon eksperimentalnog pothlađivanja preoptičkog područja, životinja počne drhtati, čak i u toploj sobi. Nadalje, životinja naj snažnije drhti kad hladnoća djeluje i na preoptičko područje i na periferne termoreceptore, a najviše se znoji i dahće kad toplina djeluje i na preoptičko područje i na periferne termoreceptore. Električno podraživanje preoptičkog i prednjeg hipotalamičkog područja u neanestezirane životinje uzrokuje vazodilataciju kožnih krvnih žila i inhibiciju drhtanja, pa time i snižavanje tjelesne temperature.

S druge strane, električno podraživanje stražnjeg dijela hipotalamusa ima obrnuti učinak – aktiviraju se mehanizmi za proizvodnju i očuvanje topline (npr. drhtanje – iz tog se može zaključiti da se preoptičko područje projicira u stražnji dio hipotalamusa). Ako u pokusu preoptičko područje razorimo, životinja izgubi sposobnost termoregulacije – upada u kroničnu hipertermiju i izgubi sposobnost aktivacije

mehanizama za gubljenje prekomjerne topline. Ozljede stražnjeg dijela hipotalamusa ne izazivaju upadljive učinke dok je životinja na ugodnoj sobnoj temperaturi (oko 22°C). No, kad je izložimo hladnoći naglo postaje hipotermična, jer ne uspijeva aktivirati mehanizme za stvaranje i očuvanje topline.

Ukratko, termoregulacija je jasan primjer integrativne funkcije hipotalamusa u nadziranju združene aktivnosti autonomnog i endokrinog sustava te motivacijskog stanja. Taj homeostatski primjer nam pokazuje kako hipotalamus djeluje izravno na unutarnju okolinu ili pak (na temelju informacija dobivenih iz unutarnje okoline) šalje eferentne signale u druga moždana područja zadužena za adaptivnu promjenu ponašanja.

Ljudi koji obole od bakterijskih i virusnih infekcija općenito dobiju vrućicu – povisi im se tjelesna temperatura. U pravilu, *vrućica nije dio bolesti – ona je dio obrambene reakcije tijela na bolest*. Vjeruje se da vrućicu izazivaju posebni kemijski spojevi, **pirogeni**, što djeluju na neurone preoptičkog područja. Čini se da sistemski pirogeni, npr. interleukin-1 kojeg proizvode makrofagi, prodiru u mozak kroz područja u kojima nema krvno-moždane barijere (cirkumventrikularni organi) i potom djeluju na preoptičke neurone – možda izravno, a možda tako što prvo potiču sintezu prostaglandina E1 (taj potom djeluje na neurone). Posljedica toga je da se povisi točka podešenosti tjelesne temperature, pa se temperatura povećava sve dok se ne dosegne ta nova vrijednost. No, čini se da u mozgu postoji i **antipiretičko područje**, što se aktivira tijekom vrućice i nastoji ograničiti porast tjelesne temperature. Prema većini pokusa na životinjama, antipiretičko područje su **septalne jezgre**, a njih po svoj prilici tijekom vrućice aktivira pojačano lučenje **vazopresina**. Naime, injiciranje vazopresina u septalne jezgre ima sličan učinak kao i antipiretički lijekovi. Štoviše, injiciranjem antagonista vazopresina u septalno područje ponište se antipiretski učinci nesteroidnih protuupalnih lijekova. To pokazuje da su barem neki učinci antipiretičkih lijekova posredovani centralnom aktivacijom vazopresinskih neurona u hipotalamusu i septalno-preoptičkom području.

### Neurobiologija pijenja i žeđi

Svim je životinjama voda potrebna za održavanje metaboličkih procesa – brzina svih kemijskih reakcija u tijelu ovisi o koncentraciji kemijskih spojeva otopljenih u vodi, pa stoga količina vode u tijelu (u sisavaca oko 70% ukupne tjelesne težine!) mora biti pod trajnim i preciznim nadzorom. Pored toga, određen volumen vode je potreban (unutar krvožilnog sustava) i za održavanje normalnog krvnog tlaka. Postojana ravnoteža tjelesnih tekućina rezultat je ravnoteže između unošenja i gubljenja vode. Vodu u tijelo unosimo pijenjem i jedenjem hrane, a neprekidno je gubimo izlučivanjem (kao mokraću, feces, znoj) i hlapljenjem (respiracijska evaporacija). Evaporacijska komponenta termoregulacije nužno uzrokuje određeni gubitak vode, a gubitak određene količine vode je prijeko potreban za normalno odvijanje disanja i izlučivanja štetnih tvari (npr. mokraćom).

Vrlo žedan čovjek može u jednoj minuti popiti litru vode (a vjerojatno 3 litre u 10 minuta). No, Schmidt-Nielsen je zabilježio kako je devac (težak 352 kg) nakon povratka ih Saharskih dina u jednom pokušaju ispio čak 104 litre vode!

Uzroci pijenja vode su vrlo raznoliki, pa se već tu susrećemo s pojavom koju se ne može u potpunosti objasniti mehanizmima homeostaze. Nekad su fiziolozi vjerovali da je svako pijenje vode odgovor na “suho grlo” – no, danas znamo da je to tek skromni činitelj u poticanju pijenja (primjerice, ako se pokusnoj životinji prereže jednjak i spoji na cijev što se izljevava izvan tijela, životinja nastavlja piti goleme količine vode iako joj je grlo trajno i potpuno ovlaženo). Ljudi često piju i kad nisu zbilja žedni – kad neko piće osobito vole ili kad s prijateljima ispijaju “društvenu čašicu”. Za razliku od hranjenja, točna količina popijene vode nije osobito značajna sve dok se u organizam unosi dovoljno vode – suvišak se lako odstranjuje.

Pored toga, postoje različite vrste žeđi: jedna se javlja kad se poveća koncentracija tvari otopljenih u izvanstaničnoj tekućini, npr. nakon jedenja vrlo slane hrane, a druga kad se smanji ukupni volumen tjelesne tekućine. Prva žeđ je **osmotska žeđ**, a druga je **hipovolemijska žeđ**. Stoga je i pijenje vode pod nadzorom dvije glavne fiziološke varijable: tkivne osmolalnosti (u slučaju osmotske žeđi) i volumena krvi (u slučaju hipovolemijske žeđi). Prema današnjim shvaćanjima i eksperimentalnim nalazima, zasebni, ali međusobno povezani, moždani sustavi nadziru te dvije vrste žeđi, tj. pijenja vode.

Ukupna koncentracija svih tvari otopljenih u tjelesnim tekućinama održava se na prilično konstantnoj razini od 0,15 M – stoga tu vrijednost možemo smatrati točkom podešenosti homeostatskog sustava za reguliranje pijenja ili izlučivanja vode. Svaki otklon od te točke podešenosti homeostatski aktivira mehanizme zadužene za povrat na normalnu vrijednost. Kad se poveća koncentracija otopljenih tvari u tjelesnoj tekućini, poveća se i njezin osmotski tlak (bilo zbog toga što tijelo gubi vodu, bilo zbog toga što dobiva novu količinu otopljene tvari, npr. soli). Opći odgovor organizma na to stanje se sastoji u sljedećem: izlučuje se koncentrirana mokraćna (tako se iz tijela odstranjuje suvišak otopljenih tvari) i pijenjem se u organizam unosi nova voda. Riječ je o osmotskoj žeđi. Naime, povećana koncentracija otopljenih tvari u izvanstaničnoj tekućini navlači vodu iz stanica, pa se stanice skvrče. Bitno je da te promjene pogađaju i posebne, osmoreceptorne, neurone u mozgu (no, znanstvenici se ni danas ne uspijevaju složiti oko sljedećeg: bilježe li ti neuroni promjene koncentracije tvari u izvanstaničnoj tekućini, ili jednostavno reagiraju na vlastito skvrčavanje?).

**Osmoreceptorni neuroni** su smješteni poglavito u području *organum vasculosum laminae terminalis* (**OVL**) – tu nema krvno-moždane barijere, pa se stoga lako bilježe sve promjene u izvanstaničnoj tekućini. Osmotsko podraživanje neurona OVL ima dva glavna učinka: aktiviraju se različiti mehanizmi za očuvanje vode i organizam osjeti osmotsku žeđ, pa traga za vodom koju će popiti.

Naime, OVL neuroni se projiciraju u nekoliko područja hipotalamusa, a posebice u supraoptičku i paraventrikularnu jezgru te u lateralno preoptičko područje. Neuroni supraoptičke i paraventrikularne jezgre sintetiziraju **vazopresin** (= **antidiuretski hormon, ADH**), a taj kroz neurohipofizu dopijeva u sistemski krvotok. S druge strane, neuroni lateralnog preoptičkog područja upravljaju onim oblicima ponašanja što su uključeni u traganje za vodom i pijenje.

No, organizam može postati dehidriran i zbog smanjenja ukupnog volumena izvanstanične tekućine – ako se volumen krvi (pa stoga i krvni tlak) odveć smanji, krv

stanicama ne donosi dovoljno vode, kisika i hranjivih tvari. Volumen krvi tipično se smanjuje nakon krvarenja, a tada organizam mora nadomjestiti ne samo izgublenu vodu, nego i izgubljene otopljene tvari. U odgovoru na krvarenje (i druge oblike smanjenja volumena izvanstanične tekućine) pojavi se **hipovolemijska žeđ**. Životinja tad pojačano pije, ali pritom nije sklona popiti velike količine čiste vode, nego mnogo radije pije velike količine zasoljene vode. Kako organizam “otkrije” da je došlo do gubitka volumena? Mehanizmi su, naravno, različiti. Primjerice, ako ste liječnik i vidite da vam iz prerezane žile istječe krv, znat ćete što treba piti odmah nakon zaustavljanja krvarenja i bez oslanjanja na podsvjesne fiziološke mehanizme. No, hoćete li bez posebnih laboratorijskih mjerenja znati koliko toga treba popiti? Vjerojatno ne – ali će vaš bubreg i hipotalamus svejedno znati! Naime, ključni mehanizam detekcije gubitka volumena se aktivira u bubregu: kad se smanji volumen krvi, smanji se i protok krvi kroz bubrežne žile, a to je poticaj za lučenje hormona **renina**. Taj dospije u krv i tu potiče pretvaranje proangiotenzina u angiotenzin I, a potom u angiotenzin II. Nastali **angiotenzin II** potom ima četiri glavna učinka:

1. izaziva vazokonstrikciju krvnih žila,
2. pojačava lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde,
3. pojačava lučenje ADH u hipotalamusu,
4. potiče osjećaj hipovolemijske žeđi i pijenje vode.

Inače, osim angiotenzina II, pijenje vode uzrokovano hipovolemijom mogu svojim osjetnim informacijama potaknuti i **baroreceptori** smješteni u stijenci desnog atrija i susjednih velikih srčanih vena, a kad je hipovolemija izražena, i baroreceptori smješteni u luku aorte i karotidnom sinusu. No, kako angiotenzin II potiče pijenje vode? Tako što također zaobilazi krvno-moždanu barijeru, u području **subfornikalnog organa (SFO)** i potom aktivira SFO-neurone. Ti se neuroni projiciraju u **preoptičko područje**, a odatle u druga područja hipotalamusa (u tim putovima angiotenzin II čak služi kao neurotransmiter!). Štoviše, preoptičko područje prima i aferentne informacije prisjele iz perifernih baroreceptora. Potom se iz hipotalamusa eferentni signali prenose u različita moždana područja što upravljaju oblicima ponašanja uključenim u pronalaženje i pijenje vode.

### Neurobiologija hranjenja, gladi i sitosti

Regulacija tjelesne težine se bitno razlikuje od termoregulacije. Dok je tjelesna temperatura upadljivo slična u različitim ljudima, tjelesna težina je u ljudi podjednake visine i spola upadljivo različita. Osim toga, nekim ljudima je jedenje hrane tek prijeka potreba, a drugima pravi obred. To jasno ukazuje da unošenje hrane u organizam nije tek jednostavna homeostatska funkcija gladi, nego su osjećaji gladi i sitosti kao i navike jedenja pod snažnim utjecajem brojnih drugih faktora – psiholoških, socijalnih i kulturnih. Neki ljudi poput vjeverica stalno grickaju male količine hrane, dok se drugi poput pitona zaokupljaju moćnim obrocima nakon duljih razdoblja.

Pri jedenju nije bitna samo ukupna količina unesene hrane, nego i njezina prehrambena i energetska vrijednost. I danas je prava zagonetka kako ljudi i životinje spontano uspijevaju pojesti upravo odgovarajuće količine raznovrsne hrane, potrebne da zadovolji njihove vitalne potrebe. No, da je taj proces odabira hrane daleko od savršenstva (u okolnostima podjednake dostupnosti svih vrsta hrane!), dokazuju nam

vrlo prošireni poremećaji tjelesne težine: **gojaznost** ili pak pretjerana odbojnost prema hrani (**anorexia nervosa**) praćena silnim mršavljenjem koje ugrožava život.

Što je fiziološki signal za započinjanje hranjenja? Ni danas to točno ne znamo, a omiljeni odgovor se kroz protekla desetljeća mijenjao. Neki su vjerovali da su glavni poticaj za hranjenje osjetni podražaji iz usne šupljine (okus hrane), drugi da glavnu ulogu imaju neugodne kontrakcije praznog želuca (grčevi od gladi), treći da je ključna koncentracija glukoze u krvi te da u hipotalamusu postoje posebni neuroni što služe kao glukoreceptori ili glukostati. Slično vrijedi i za pretpostavljeni signal sitosti, tj. znak za prestanak jedenja. Prema nekima, to je rastezanje napunjenog želuca. Drugi misle da je to prelazak veće količine hrane u duodenum, treći da je to pojačano lučenje kolekistokinina iz duodenuma. Svi ti činitelji imaju određenu ulogu u započinjanju i prekidanju hranjenja, no njihovo relativno značenje i interakcije ni danas ne poznajemo dovoljno dobro.

S druge strane, uspješnije odgovaramo na sljedeća pitanja: Je li neka moždana struktura posebno značajna za regulaciju hranjenja, gladi i sitosti? Postoje li u mozgu “centri za glad” i “centri sitosti”? Brojni pokusi su pokazali da razaranje lateralnog hipotalamusa bitno smanji poriv za jedenjem, a razaranje ventromedijalnog hipotalamusa bitno pojača poriv za jedenjem. Prvo se mislilo da je lateralni hipotalamus “centar za glad”, a da je ventromedijalni hipotalamus “centar za sitost”. No, ta je hipoteza prejednostavna.

**Lateralni hipotalamus** je doista područje značajno za kontrolu hranjenja. Nakon lezije tog područja, životinja odbija jesti i piti, uz izraz gađenja okreće glavu od ponuđene hrane (kao da hrana ima odvratni okus) i može gladovati do smrti uz obilje ukusne hrane ako je hranimo prisilno – tada postupno opet počinje jesti! S druge strane, električno podraživanje lateralnog hipotalamusa potiče životinju da jede i krene u potragu za hranom, ako joj nakon stimulacije nije odmah ponuđena. Dakle, električno podraživanje lateralnog hipotalamusa ne aktivira tek jednostavni refleks žvakanja (ili neki slični refleksi), nego aktivira cijeli kompleks složenih oblika ponašanja čiji je cilj pronalaženje i jedenje hrane. No, što je doista oštećeno ili električki podraženo u lateralnom hipotalamusu – neuroni ili samo aksoni koji tuda prolaze? Glavni sadržaj lateralnog hipotalamusa je MFB snop, a glavni kontingent vlakana u tom snopu čine dopaminski uzlazni aksoni. Selektivno razaranje neurona lateralnog hipotalamusa (kainatnom kiselinom) ili pak dopaminskih aksona koji tuda prolaze (npr. injiciranjem toksina 6-OHDA, tj. 6-hidroksidopamina) je pokazalo da su aksoni MFB snopa značajni za održavanje stupnja pobuđenosti pokusne životinje. Nakon razaranja tih aksona, životinja postaje kronično neaktivna i ne odgovara na osjetne podražaje. No, iako takve životinje mogu imati problema u pronalaženju hrane ili u odgovoru na bilo koji drugi osjetni podražaj, kad im jednom hrana dospije u usta one normalno jedu. S druge strane, odabirno razaranje neurona lateralnog hipotalamusa ne promijeni stupanj pobuđenosti životinje niti njezine osjetne reakcije, ali poremeti hranjenje. Stoga je jasno da ti neuroni imaju važnu ulogu u započinjanju hranjenja – no, njihovu točnu ulogu i neuronske veze tek treba istražiti.

S druge strane, kad se životinji razori **ventromedijalni hipotalamus**, ona se počne prežderavati i debljati. I neki bolesnici s tumorom u tom području su se silno debljali (dobivajući svakog mjeseca više od 10 kilograma!). Stoga je

ta pojava opisana kao **ventromedijalni hipotalamički sindrom**. No, pritom je bitno da štakori s takvim ozljedama ne jedu sve odreda. Ako je hrana normalna i zaslađena, oni se prežderavaju i ponekad čak danonoćno jedu umjesto da spavaju. No, ako je hrana gorka ili neobičnog (bljutavog) okusa, štakori jedu mnogo manje. Očito, ozljede ventromedijalnog hipotalamusa ne povećavaju tek opću glad (sklonost jedenju) – štakorima ne nedostaje osjećaj sitosti. Oni zapravo jedu obroke normalne veličine, ali im se poremećaj sastoji u tome da sljedeći obrok započinju ranije no što je to normalno, pa tako tijekom dana jedu više puta nego normalni štakori i zato se debljaju. Za to ima nekoliko razloga. Prvo, ti štakori imaju pojačan motilitet želuca i pojačano lučenje želučanih sokova. Stoga im se želuci isprazne prebrzo, pa i štakori postaju prebrzo gladni. Drugo, takva ozljeda uzrokuje trajno povećanje sinteze inzulina, pa se zbog toga veći postotak svakog obroka pohranjuje u obliku masti u masnom tkivu – ako životinji onemogućite prežderavanje, ona se i dalje deblja! Dakle, štakori se ne debljaju zbog toga što se prežderavaju, nego obrnuto – moraju se prežderavati jer zbog poremećenog metabolizma u masno tkivo odlažu tako mnogo masti da im za tekuće potrebe jednostavno preostaje premalo “metaboličkog goriva”.

Kad štakorima razorimo susjednu paraventricularnu jezgru, oni se također prežderavaju, ali zbog drugačijeg razloga. Umjesto da češće jedu normalne obroke, oni jedu više-manje normalan broj bitno obilnijih dnevnih obroka. Čini se da paraventricularna jezgra ima ključnu ulogu u prekidanju jedenja te u odabiru vrste hrane. Kad u nju injiciramo noradrenalin ili kortikosteron, pojača se jedenje ugljikohidrata. No, kad injiciramo galanin ili aldosteron, pojača se jedenje masne hrane. Dakle, različiti neurotransmiterski i hormonski sustavi mogu na hranjenje djelovati različito, no svi izgleda djeluju preko paraventricularne jezgre hipotalamusa.

U svezi s time, posebno su značajni noviji nalazi o ključnoj ulozi neuropeptida Y i leptina u regulaciji jedenja i odlaganja masti. Injiciranjem **neuropeptida Y (NPY)** u treću moždanu komoru može se posve site životinje natjerati da ponovno pojedu cijeli ručak te da količinu tjelesne masti utrostruče kroz svega 10 dana. Neuroni koji sintetiziraju NPY su vrlo brojni u *nucleus arcuatus hypothalami*, a njihovi aksoni inerviraju brojne strukture, pa tako i paraventricularnu jezgru. Tijekom gladovanja, pojačaju se i sinteza i egzocitoza NPY u arkuatnoj i paraventricularnoj jezgri, dok hranjenje ima suprotan učinak. Štoviše, genetski gojazne životinje (npr. vrsta mutantnih štakora, Zucker fatty rats) imaju bitno povećanu koncentraciju NPY u hipotalamusu. Isto tako, ozljede ventromedijalnog hipotalamusa koje uzrokuju prežderavanje i gojaznost, uzrokuju i velik porast koncentracije NPY u arkuatnoj jezgri. Učinak tih ozljeda može se blokirati davanjem protutijela na NPY. Na temelju svega toga, zaključeno je da je *NPY-projekcija iz arkuatne u paraventricularnu jezgru glavni aktivacijski put za započinjanje jedenja*. To ukazuje na posve novu mogućnost liječenja pretjerane gojaznosti, blokiranjem NPY receptora u hipotalamusu.

S druge strane, već dulje vrijeme postoji **hipoteza lipostata**, tj. sustava negativne povratne sprege što regulira jedenje i odlaganje masti. Ključna komponenta tog sustava bila bi neka difuzibilna tvar što iz masnog tkiva prelazi u krv i tako dospijeva u mozak gdje djeluje kao *signal za prestanak jedenja*. Nedavno je pokazano da je taj inhibicijski faktor protein

**leptin**, kojeg sintetizira masno tkivo. Kad miševima injiciramo leptin, oni prestaju jesti, mršave i pojača im se metabolizam. Peptid djeluje već nakon 30 minuta, a hipotalamus sadrži obilje leptinskih receptora i u njemu leptin inhibira aktivnost NPY-neurona arkuatne jezgre.