

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM - ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

AZ INTRACRANIALIS VÉRZÉSEK IN VITRO MODELLEZÉSE ÉS
VASCULARIS PATHOPHYSIOLÓGIÁJA

A perivascularis vér és a β_1 -receptor blokkoló neбивolol hatása
izolált agyi erek vasomotor működésére

DR. CSÉPLŐ PÉTER

Doktori (Ph.D.)-értekezés kivonata



Témavezető

Prof. Dr. Koller Ákos, egyetemi tanár

Programvezető

Dr. Szokodi István, egyetemi docens

Doktori Iskola vezetője

Prof. Dr. Kovács L. Gábor, egyetemi tanár, akadémikus

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
TRANSZLÁCIÓS MEDICINA INTÉZET, KÓRÉLETTANI TANSZÉK
ÉS SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT

Pécs, 2016

Tartalomjegyzék

I.	I. rész: A perivascularis vér vasomotor hatása izolált agyi ereken	4.
I.1.	Bevezetés.....	4.
I.2.	Hypothesisek és célkitűzések.....	4.
I.3.	Kísérleti módszerek.....	4.
I.4.	Eredmények.....	6.
I.4.1.	Hemolizált vér vasomotor hatása.....	6.
I.4.1.1.	Hemolizált vér vasomotor hatása izolált agyi ereken.....	6.
I.4.1.2.	A hemolizált vér vasomotor hatása az agyi erek dilatátor válaszára.....	6.
I.4.1.3.	Hemolizált vér komponenseinek vasomotor hatása BA ereken.....	6.
I.4.2.	Szérum vasomotor hatása BA ereken.....	6.
I.4.3.	Hemolizált vörösvértest koncentrációjának vasomotor hatása BA ereken.....	7.
I.4.4.	Vérplazma vasomotor hatása BA ereken.....	7.
I.4.5.	Thrombocyták vasomotor hatása BA ereken.....	7.
I.4.6.	Hemoglobin vasomotor hatása BA ereken.....	7.
I.4.7.	$[Ca^{2+}]_i$ szerepe a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában BA erekben.....	7.
I.4.8.	A perivascularis vér és komponenseinek vasomotor hatása BA ereken.....	7.
I.5.	Összegzés.....	7.
I.6.	Új eredmények összefoglalása.....	11.
II.	II. rész: A nebulol vasomotor hatása izolált agyi ereken	11.
II.1.	Bevezetés.....	11.
II.2.	Hypothesisek és célkitűzések.....	13.
II.3.	Módszerek.....	13.
II.4.	Eredmények.....	14.
II.4.1.	Az endothelium és simaizom vasomotor funkcióban betöltött szerepének vizsgálata izolált agyi ereken.....	14.
II.4.2.	A nebulol hatása az a. basilaris átmérőjére.....	14.
II.4.3.	Ismert hatásmechanizmusú gátlószerek hatása a nebulol-indukálta vasodilatációra a. basilaris ereken.....	14.
II.4.4.	$[Ca^{2+}]_i$ szerepe a nebulol-indukálta vasodilatatio kialakulásában BA erekben.....	14.
II.4.5.	A nebulol hatása a perivascularis vér által indukált vasoconstrictiora izolált agyi erekben.....	14.
II.5.	Összegzés.....	15.
II.6.	Új eredmények összefoglalása.....	18.
II.7.	Disszertáció tartalmi pontjainak összefüggése.....	18.
III.	Köszönetnyilvánítás	19.
IV.	Publikációs lista	19.
V.	Irodalomjegyzék	26.

Rövidítések jegyzéke

4-AP	4-aminopiridin
5-HT	Szerotonin
20-HETE	20-hidroxi-eikozatetraénsav
AA	Arachidonsav
AC	Adenilát-cikláz enzim
BA	Arteria basilaris
BD	Alapátmérő (Basal Diameter)
[BD%]	Normalizált érátmérő az alapátmérő százalékában
BK _{Ca}	Nagy konduktanciájú Ca ²⁺ -aktivált kálium csatorna (large conductance Ca ²⁺ -activated potassium channel)
BQ-485	Hexahydro-1H-azepinylcarbonyl-Leu-D-Trp-D-Trp-OH, Na
BTXN	Butoxamin
CaM	Calmodulin
Ca-CaM	Ca ²⁺ -calmodulin komplex
CGRP	Calcitonin gén asszociált protein (Calcitonin gene-related protein)
COX	Ciklooxigenáz enzim
CSD	Agykérgi terjedő depolarizáció (Cortical Spreading Depolarization)
CSH	Agykérgi terjedő hyperaemia (Cortical Spreading Hyperemia)
CSI	Agykérgi terjedő ischaemia (Cortical Spreading Ischemia)
E5555	1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholinophenyl)-2-(5,6-diethoxy-7-fluoro-1-iminoisoindolin-2-yl)ethanone hydrobromide
EDTA	Etilén-diamin-tetraecetsav
eNOS	Endoteliális nitrogén-monoxid szintáz enzim
ER	Endoplazmás reticulum
ET _{A/B}	Endothelin-A/-B receptor
Fura2-AM	5-Oxazolecarboxylic acid, 2-(6-(bis(2-((acetyloxy)methoxy)-2-oxoethyl) amino)-5-(2-(2-(bis(2-((acetyloxy)methoxy)-2-oxoethyl)amino)-5-methylphenoxy)ethoxy)-2-benzofuranyl)-, (acetyloxy)methyl ester
H ₁ R	Hisztamin H ₁ -receptor
HB	Hemolizált teljes vér (Hemolyzed Blood)
HET0016	N-hydroxy-N'-(4-n-butyl-2-methylphenyl)Formamidine
Hgb	Hemoglobin
HÖ-1/-2	Haem-oxigenáz enzim-1/-2
hRBC	Hemolizált vörösvértest koncentrátum (hemolysed Red Blood Cell Concentrate)
IBTX	Iberiotoxin
IK _{Ca}	Közepes konduktanciájú Ca ²⁺ -aktiválta kálium csatorna (intermediate conductance Ca ²⁺ -activated potassium channel)
INDO	Indomethacin
[K ⁺]	Kálium-ion koncentráció
K _{ATP}	ATP-függő kálium csatorna
K _{Ca}	Ca ²⁺ -aktivált kálium csatorna
K _v	Feszültség-függő K ⁺ -csatorna
KMUP-1	7-[2-[4-(2-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
L-Arg	L-Arginin
L-NAME	N ω -nitro-L-arginin-metil-észter
MCA	Arteria cerebri media
MLCK	Miozin könnyű-lánc kináz
NO	Nitrogén-monoxid
ODQ	1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one
ozagrel	(2E)-3-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylic acid
PBS	Foszfát-puffer sóoldat (Phosphate-buffered saline)
PD	Passzív diameter
[PD%]	Normalizált érátmérő a passzív átmérő százalékában
PLTc	Intakt thrombocyt (platelet) koncentrátum
PLTs	Dekompartmentalizált thrombocyt (platelet) szuszpenzió
PTA	Percutan transluminalis (ballon) angioplasztika
S1P	Sztingozin-1-foszfát
SAV	Subarachnoidealis vérzés
sGC	Szolubilis guanilát-cikláz enzim
SK _{Ca}	Alacsony konduktanciájú Ca ²⁺ -aktiválta kálium csatorna (small conductance Ca ²⁺ -activated potassium channel)
SPPO	Stabil plazma protein oldat
SQ22536	9-(Tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amin
SQ29548	[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α]-7-[3-[[2-[(phenylamino)carbonyl]hydrazino]methyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid
TEA	Tetraethyl-ammonium klorid
TP-receptor	Thromboxán-A ₂ /prostanoid receptor

I. I. rész: A PERIVASCULARIS VÉR VASOMOTOR HATÁSA IZOLÁLT AGYI EREKEN

I.1. Bevezetés

Az agyi vérkeringés (cerebral blood flow; CBF) szabályozása kulcsfontosságú az agy komplex működésének ellátásában, úgy mint az agyszövet tápanyagellátása, vér és interstitium közötti optimális gázcsere, valamint az intracranialis nyomás és térfogat állandó szinten tartása [1]. A fenti folyamatok, így az agyi vérkeringés bonyolult, interdependens és heterogén szabályozás alatt áll: az agyi autoregulációt biztosító ér- és biomechanikai szabályozás [1, 2], kémiai (respiratorikus komponensű) szabályozás [3, 4], neurogén szabályozás [3, 5], metabolikus szabályozás [3, 6-9], microvascularis kommunikáció [9-15], valamint a neurovascularis csatolás (neurovascular coupling) [5, 16, 17].

Az agy vérellátását anatómiai szempontból egyrészt az agytörzset ellátó vertebro-basilaris rendszer, másrészt döntően a cerebrum vérellátásáért felelős a. carotis interna ágrendszere biztosítja [18]. Ezen két artériás rendszer az agy alapon elhelyezkedő circulus arteriosus Willisii-n keresztül kommunikál, kiemelt jelentőséget tulajdonítva ezzel a patológiás véráramlási körülmények esetén, lehetőséget teremtve a véráramlás és az intravascularis nyomáseloszlás kiegyenlítésére, ill. korrekciójára. A cerebrális artériák a pia mater arterioláira oszlanak, majd az agyfelszínről a penetráló arteriolák a Virchow-Robin [19, 20] téren áthatolva intraparenchimális arteriolák hálózatát alkotják, melyek végül kapillárisokká oszlanak, cerebrovascularis szegmenseket hozva létre. Itt a kapillárisok 6-7 μm átmérőjűek, egymástól 40 μm távolságban elhelyezkedő, összességében ~ 650 km hosszúságú hálózatot alkotnak [21, 22]. A kapilláris hálózat később, billentyű nélküli, centrális/mély venulákba, majd felszíni corticális vénákba torkollik, melyek az agyfelszínen végül (traumás behatásra különösen vulnérabilis) sinusokat alkotnak, melyek a vena jugularisokba továbbítják a vért.

Az intracranialis vérzés hatása az agyi erek vasomotor működésére

Intracranialis vérzések alatt a traumás, vagy nem traumás eredetű, koponyán belüli ér folytonosságának megszakadásával járó kórállapotokat értjük [23]. A traumás intracranialis vérzések epiduralis, subduralis, subarachnoidealis és intracerebralis eredetűek lehetnek, az agyhártyákhoz és az agyhoz való viszonyától függően [23]. A nem traumás intracranialis vérzések hátterében valamilyen cerebrovascularis rendellenesség áll, mely magába foglalja az extracerebralis (subarachnoidealis vérzés) és intracerebralis, más néven parenchymás vérzéseket [24]. Fontos megemlíteni, hogy a stroke a fejlett országokban a harmadik leggyakoribb halálok a cardiovascularis és a daganatos betegségek után, valamint a legfontosabb tényezője a súlyos, élethosszig tartó fogyatékoságnak [25]. Mindemellett, míg a nyugati társadalmakban a koponyasérülés következtében kialakuló mortalitás 20-25%, addig Magyarországon eléri a 45%-ot [26]. Craniocerebrális traumák esetén kimagasló a SAV incidenciája [27-29], egyben a SAV jelenléte növeli a morbiditást és mortalitást [28, 29], valamint az egyik legfontosabb prognosztikai faktor [27, 30], kiemelve a SAV felismerésének és pontos kezelésének jelentőségét.

Klinikai és experimentális kutatások szerint haemorrhagiás stroke [31] és craniocerebrális trauma [27-30] talaján kialakuló subarachnoidealis vérzés (SAV) az agyi autoregulációt súlyosan károsítja [32-34]. Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy SAV fokozott vasoconstrictiót idéz elő, ezzel a környező agyszövet vérellátását rontja, így szekunder ischaemiás agykárosodást eredményez [35-37]. Korábbi kutatások alapján az agyi erek vasospasmusában két fázis különíthető el: 1) korai (akut) vasospasmus az első 48 órában fejlődik ki, valamint a 2) késői típusú vasospasmus 3-7 nappal később alakul ki [38]. SAV-t követő korai szekunder ischaemiás agykárosodás részben a kiserek sérülésével és parenchymás arteriolás diszfunkcióval jár [39], melynek hátterében vasoconstrictio és következményes csökkent agyi vérátáramlás áll, egyben meghatározza a SAV súlyos kimenetelét [37, 38].

I.2. Hypothesisiek és célkitűzések

A cerebrovascularis ellenállás (átmérő) kiemelten fontos a folyamatos vérellátás és perfúzió biztosításában [2, 31, 40]. A megnövekedett vascularis contractilitás hátterében endothel- és/vagy simaizom-diszfunkció állhat [41]. A SAV-indukálta vasoconstrictor válaszok hátterében számos mechanizmust, és a vér multifaktoriális jellegű vasoconstrictor komponenseit említik [36, 41-67], azonban a perivascularis teljes hemolizált vér vasomotor hatása nem kellően tisztázott.

Mindezek miatt, kísérleteinkben feltételeztük, hogy:

- 1.) a hemolizált vér és komponensei az agyi erek különböző mértékű constrictióját hozzák létre,
- 2.) a hemolizált vér az agyi erek átmérőjét a vascularis $[\text{Ca}^{2+}]_i$ emelése révén csökkenti,
- 3.) ezen vasoconstrictor hatások létrejöttében számos Ca^{2+} -jel feletti mechanizmusok aktiválódnak és multifaktoriális eredetűek.

Ezen hipotézisek tesztelésére célul tűztük ki, hogy izolált agyi erekben:

- 1.) karakterizáljuk a vér vasoactiv komponenseit,
- 2.) ismert hatásmechanizmussal rendelkező farmakológiai gátlószerek alkalmazásával tisztázzuk a háttérben húzódo intracelluláris vasoconstrictor mechanizmusokat.

I.3. Módszerek

I.3.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinkben ~ 2 hónapos (testsúly: 250±50 g) hím Wistar patkányok agyából izolált arteria basilaris (BA) illetve arteria cerebri media (MCA) ereket vizsgáltunk. Az állatokat elkülönítve tenyésztettük 12 óras

nappal/éjszaka ciklussal, ahol *ad libitum* standard patkány táppal tápláltuk, valamint szabad hozzáférésük volt a vízhez. Az állatok tartása és a különböző kísérleti beavatkozások elvégzése az alapvető állatkísérletes etikai normák szerint, a Pécsi Tudományegyetem Állatkísérleti Etikai Bizottságának jóváhagyásával, és a Baranya megyei Kormányhivatal engedélyével (BA 02/2000-13/2008, BA 02/2000-12/2011) történt, figyelembe véve a hatályos magyar Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács és EU Direktívákat (2010/63/EU), valamint az ARRIVE irányelvet.

I.3.2. Az agyi erek izolálása

Korábbi közleményeink szerint [37, 68, 69], a patkányokat éteres altatás után decapitáltuk, majd ügyelve az agyszövet épségére az agyat a koponyából kiemeltük, majd azt fiziológiás kalciumos Krebs (Ca-Krebs) oldatba helyeztük. Ezt követően az agyat rögzítettük egy szilikon aljzatú Petri-csészében, és mikrosebészeti eszközökkel az agyi erekből egy megfelelő hosszúságú szakaszt kiperaráltunk.

I.3.3. Funkcionális mérések a miográf kamrában

A kiperarált agyi arteriákat egy 5 ml térfogatú, nyomás-áramlás típusú izotóniás miográf kamrába helyeztük, melyben az erek mindkét végét kanuláltuk, üveg mikropipettákra rögzítettük, és az oldalágakat lekötöttük. Az üveg mikropipetták átmérője egységes volt, ezáltal elkerülve a különböző hidrodinamikai rezisztenciából adódó nyomási és áramlási diszturbanciákat. A miográf-kamrába helyezett érszakasz belső átmérőjét video-mikroszkóp segítségével, angiométerrel mértük, mely közvetlenül a miográf kamra fölött található, és egy interfészen keresztül számítógéphez csatlakozott. Így az adatokat digitális úton folyamatosan rögzítettük. Az ereket fiziológiás Ca-Krebs oldatban, zéró áramlás és 80 Hgmm intraluminális nyomás jelenlétében, oxigenizálva (21% O₂, 5% CO₂, 74% N₂) inkubáltuk egy órán át a spontán myogen tónus kialakulásáig. Ekkor megmértük az erek basalis diaméterét (BD), melyre a vasomotor válaszokat a későbbiekben normalizáltuk. Kísérleteink végén kalcium-mentes Krebs-oldattal és 10⁻⁴ M-os nifedipin jelenlétében megmértük az erek maximális, passzív átmérőjét (passzív diaméter; PD), melyre a későbbiekben szintén normalizáltuk az eredményeinket. Méréseink során a BD és PD között észlelt szignifikáns különbség jelezte a contractilis elemek épségét, és a funkcionális érválaszok validitását az adott kísérleti körülmények között. Amennyiben az erek BD és PD értéke nem különbözött szignifikánsan, valamint az erek vasomotor funkciójának vizsgálatok szignifikáns hatást nem észleltünk, úgy az érszakaszt életképtelennek ítéltük és kísérletet nem végeztünk rajta. A kísérlet teljes időtartama alatt biztosítottuk a megfelelő hőmérsékletet (36,5-37 °C), oxigén- és ionkoncentrációt.

I.3.4. Vasoaktiv hatóanyagok és blokkolók

Az erek vasomotor működését az adott kísérleti anyag közvetlenül a miográf-kamrába történő injektálásával vizsgáltuk: a simaizom- és endothelium-dependens, bifázisos (constrictio a simaizom P_{2X1} receptoron keresztül, majd dilatatio az endotheliális P_{2Y} receptoron keresztül) választ adó adozin-trifoszfáttal (ATP) [70], endothel-függő acetil-kolinnal (ACh), NO-donor nitroprusszid-nátriummal (SNP), Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipinnel vagy nimodipinnel, és CO₂-vel (15% CO₂, 21% O₂, 64% N₂) vizsgáltuk korábbi közleményünknek megfelelően [37]. Ezáltal meggyőződhattünk mind az endothelium, mind a simaizom funkciók állapotáról. A receptor-independens vasomotor funkciót a korábban publikált adatoknak megfelelően KCl (10-60 mM) oldattal ellenőriztük [71].

a.) A hemolizált vér és alkotó elemeinek elkészítése

A perivascularis vér hatását 200 µl hemolizált vér (hemolysed blood, HB) kamrába történő juttatásával modelleztük [37]. Az autológ vért heparinos kémcsőbe (Vacutainer) gyűjtöttük. A hemolizált vért a heparinos teljes vér desztillált vízzel 1:4 arányban történő osmolysisével értük el. A hemolizált vér hatását 5-10 percen keresztül regisztráltuk, majd a vér kimosását megelőzően ismételten megvizsgáltuk az ACh-ra, SNP-re, nifedipinre és CO₂-re adott vasomotor válaszokat. A CO₂ vasomotor hatását vékony levegőztető kanulón keresztül a gáz direktben a kamrába juttatásával modelleztük CO₂-t tartalmazó tartályból (15% CO₂, 21% O₂, 64% N₂). A vér és komponenseinek vizsgálatok minden kísérlet végén újból teszteltük a fenti dilatátorok vasomotor hatásait.

További, különálló vizsgálat-sorozatban elemeztük a hemolizált-vörösvértest koncentrátum (hemolysed red blood cell concentrate; hRBC), vérplazma, szérum, ép thrombocytá-koncentrátum (platelet concentrate; PLTc; 10 µl), osmolysisel dekompartmentalizált thrombocytá-szuspenziót (platelet suspension; PLTs; 100 µl), illetve tisztított hemoglobin (Hgb) hatását az agyi ereken. A hemolizált vörösvértest koncentrátumot (100 µl) alvadásban gátolt autológ vér 10 percig, 3000-es fordulatszámon történő centrifugálásával nyertük, majd a vörösvértesteket tartalmazó üledék (20 µl) leszívásával és ennek desztillált vízzel 1:4 arányban történő osmolysisével készítettük. A vérplazmát (20 µl) heparinizált autológ vér 10 percig, 3000-es fordulatszámon történő centrifugálásával állítottuk elő. A vérszérumot (20 µl) alvadásban nem gátolt autológ vér 10 percig, 3000-es fordulatszámon történő centrifugálásával állítottuk elő. Az ép thrombocytá-koncentrátumot (10 µl) EDTA-s vér 5 percig, 800-as fordulatszámon történő centrifugálásával nyertünk, majd a thrombocytá-dús felülúszót tíz percig 2800-as fordulatszámon centrifugáltuk, ezután a thrombocytá üledéket EDTA-s PBS-sel kimostuk. A dekompartmentalizált thrombocytá-szuspenziót (100 µl) az izolált üledék (10 µl) desztillált vízzel 1:9 arányban történő osmolysisével állítottuk elő.

Vizsgáltuk a prostanoidok szerepét a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában. Így a prostanoidok szintézisét a non-szelektív COX inhibitor indometacinnal gátoltuk [72] (INDO; 5x10⁻⁵ M, 30 min; n=11), melyet arachidonsav hozzáadásával teszteltünk [73, 74] (AA, 10⁻⁵ M, 15 min; n=11). A thromboxánok hatását hemolizált vér hozzáadását megelőzően a korábbi kísérleteinknél használt TP-receptor (TXA₂/PGH₂-receptor) antagonistával [1, 72] (SQ29548; 10⁻⁴ M; 20 min; n=7) blokkoltuk. Az SQ29548 karakterizálásához az ismert hatású TP-receptor

agonista, szintetikus PGH₂ analógot [74, 75] használtuk BA ereken (U46619; 10⁻⁷ M, n=9). Az endotheliális NO szintázt L-NAME-mel blokkoltuk [76] (10⁻⁴ M; 20 min; n=5-11).

b.) Vegyszerek és gátlóanyagok

A kísérleti vegyszereket a Sigma Aldrich Kft-től (Budapest, Magyarország), valamint az SQ29548, HET0016 a Cayman Chemicals-tól rendeltük (Cayman Europe, Tallinn, Estonia). A kálium-ion koncentrációt [K⁺] koncentráció meghatározását a Nova Biomedical pHOx plus vérgáz-analizátorral végeztük (Nova Biomedical, Waltham, MA, USA) a 0., 5. és 10. percben.

I.3.5. Vasculáris Ca²⁺ mérése

Korábbi leírásnak megfelelően [37], az intracelluláris Ca²⁺-ion ([Ca²⁺]_i) koncentrációt raciométrikus (R) Ca²⁺-méréssel végeztük Fura2-AM fluoreszcens festéssel 340 nm és 380 nm hullámhosszon [77, 78]. A kísérleti méréseket a Debreceni Egyetem ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológia Tanszékén végeztem. A mérés során a miográf-kamra fiziológias Krebs oldatát Fura2-AM (5 μmol/L) fluoreszcens Ca²⁺ festékkel egészítettük ki BSA (bovine serum albumin; 1%) hozzáadásával a 60 perces inkubációs periódus alatt. Az intravasculáris Ca²⁺ koncentrációt fluoreszcens mikroszkóp segítségével, valamint a hozzá kapcsolt interfészen keresztül IncyteIm2 mérőberendezéssel (Intracellular Imaging Inc, Cincinnati, OH, USA) regisztráltuk, és mértük a 340 és 380 nm váltakozó hullámhosszon gerjesztett sorozatfelvételek alapján (cutoff >510 nm). A sorozatfelvételeket 4 másodpercenként rögzítettük, a kiértékelése utólag történt meg. Az érfali Ca²⁺ koncentrációkat a 340 és 380 nm-es excitáció átlagolt jelintenzitás arányából (R) számoltuk a teljes érfalszegmensben.

I.3.6. Statisztikai analízis

Az adatainkat kifejeztük μm, valamint normalizálás esetén az alapátmérő-változás [BD%] és passzív átmérő-változás [PD%] százalékában is. A tézisben bemutatott kísérletek eredményeit, valamint az azok között lévő statisztikai különbségeket a normalitás-vizsgálatot követően egyutas-ANOVA (Holm-Sidak módszer), vagy Student-féle t-tesztel igazoltuk. A statisztikai analízist SPSS 11.0 programmal végeztük. Az eredmények közötti különbségeket p<0,05 esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

I.4. Eredmények

I.4.1.1. Hemolizált vér vasomotor hatása izolált agyi ereken

A hemolizált vér hozzáadása az alapátmérőt szignifikáns mértékben csökkentette BA és MCA ereken míg a vér kimosását követően az alapátmérő visszatért az eredeti értékre.

I.4.1.2. A hemolizált vér vasomotor hatása az agyi erek dilatátor válaszaira

Az ACh a hemolizált vér hozzáadása előtt szignifikáns vasodilatációt indukált BA és MCA ereken, majd hemolizált vér hozzáadásakor, valamint a vér kimosását követően szignifikáns dilatatio-csökkenést észleltünk.

Az SNP a hemolizált vér hozzáadása előtt szignifikáns dilatációt indukált BA és MCA ereken, majd HB hozzáadásakor, valamint a vér kimosását követően szignifikáns dilatatio-csökkenés volt megfigyelhető.

Nifedipin a hemolizált vér hozzáadása előtt szignifikáns vasodilatációt indukált BA és MCA ereken, azonban a vér hozzáadásakor, valamint a vér kimosását követően szignifikáns dilatatio-csökkenést nem észleltünk.

A CO₂ a hemolizált vér hozzáadása előtt szignifikáns vasodilatációt indukált BA ereken, azonban vér hozzáadásakor, valamint a vér kimosását követően szignifikáns dilatatio-csökkenés nem volt megfigyelhető.

A CO₂ expozíció a Krebs oldat pCO₂ értékét szignifikánsan növelte, míg a pH értékét szignifikáns mértékben csökkentette. A CO₂ az alapátmérőt szignifikáns mértékben növelte, valamint a HB jelenlétében is visszaállította az alapátmérőt.

A nifedipin szignifikáns dilatator hatása nem különbözött a SAV terapiában alkalmazott, nagy cerebrovasculáris specificitású **nimodipin** dilatator hatásától.

I.4.1.3. Hemolizált vér komponenseinek vasomotor hatása BA ereken

A hemolizált vér hozzáadását követő 0. percben a Ca-Krebs oldat [K⁺] koncentrációja szignifikáns mértékben megemelkedett. A 20 mM koncentrációjú KCl oldat szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott, míg a 60 mM koncentrációjú KCl oldat a hemolizált vér oldatával azonos mértékű vasoconstrictiót idézett elő.

A szintetikus PGH₂ analóg U46619 szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken, melyet a TP-receptor (TXA₂/PGH₂-receptor) antagonistá SQ29548 szignifikáns mértékben gátolt.

Mind a HB, mind az SQ29548-cal inkubált HB, mind az indometacinnal inkubált HB azonos mértékű, szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken.

Az arachidonsav hozzáadása bifázisos választ, elsőként szignifikáns mértékű vasoconstrictiót, majd jelentős, szignifikáns dilatációt okozott BA ereken. Az indometacin inkubációt követően mind a constrictio, mind a dilatatio szignifikáns mértékben lecsökkent.

I.4.2. Szérum vasomotor hatása BA ereken

Autológ szérum kamrába juttatása szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre BA ereken, majd a szérum kamrából történő kimosását követően szignifikáns vasodilatatio volt észlelhető.

Az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott BA ereken. Míg szérum jelenlétében szignifikáns mértékben csökkent az ACh- és SNP-indukálta vasodilatatio, és a nifedipin-indukálta dilatatio nem

csökkent, addig a szérum kimosását követően az ACh-indukálta dilatatio csökkent maradt, de sem az SNP, sem a nifedipin esetében nem regisztráltunk dilatatio-csökkenést.

I.4.3. Hemolizált vörösvértest koncentrátum vasomotor hatása BA ereken

Autológ hemolizált vörösvértest koncentrátum (hRBC; hemolysed Red Blood Cell concentrate) szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre BA ereken, majd a hRBC kamrából történő kimosását követően szignifikáns vasodilatatio volt észlelhető.

Az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatatiót okozott BA ereken. A hRBC jelenlétében, valamint a kimosást követően szignifikáns mértékben csökkent az ACh- és SNP-indukálta vasodilatatio, addig nifedipin-indukálta dilatatio nem csökkent sem hRBC hozzáadásakor, sem a kimosást követően.

I.4.4. Vérplazma vasomotor hatása BA ereken

Autológ vérplazma (plazma) szignifikáns constrictiót hozott létre BA ereken, majd a plazma kimosását követően az alapátmérő visszatért az eredeti értékre.

Az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatatiót okozott BA ereken. Míg a plazma jelenlétében és kimosását követően sem az ACh-, sem a nifedipin-indukálta vasodilatatio nem csökkent, addig az SNP-indukálta vasodilatatio lecsökkent.

I.4.5. Thrombocyták vasomotor hatása BA ereken

Míg a thrombocytá-koncentrátum (PLTc) kamrába juttatása szignifikáns vasoconstrictiót nem hozott létre, addig a thrombocytá-szuszpenzió (PLTs) szignifikáns vasoconstrictiót, majd kimosást követően dilatatiót okozott BA ereken.

I.4.6. Hemoglobin vasomotor hatása BA ereken

Tisztított hemoglobin (Hgb) nem okozott vasoconstrictiót 10^{-12} – 10^{-6} M koncentrációban BA ereken, valamint az alapátmérő kimosást követően sem változott. A HB-indukálta szignifikáns vasoconstrictio mértékétől az L-NAME+HB indukálta vasoconstrictio szignifikánsan nem különbözött.

I.4.7. $[Ca^{2+}]_i$ szerepe a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában BA erekben

A perivascularis hemolizált vér koncentráció-függően szignifikáns racionális (R) Ca^{2+} -jelintenzitás növekedést okozott, jelezve ezzel az intravascularis $[Ca^{2+}]_i$ növekedést, majd a HB kimosását követően, a funkcionális vasodilatationak megfelelően, az R szignifikáns mértékben lecsökkent.

I.4.8. A perivascularis vér és komponenseinek vasomotor hatása BA ereken

A hemolizált vér, a szérum, a hemolizált vörösvértest koncentrátum, a plazma, a thrombocytá-szuszpenzió szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken, míg sem a thrombocytá-koncentrátum, sem a hemoglobin nem okozott szignifikáns vasoconstrictiót. A fenti eredményeket figyelembe véve, a vasoconstrictio mértékében szignifikáns különbség mutatkozott a HB és szérum, majd a szérum és hRBC, majd a hRBC és plazma között. Míg nem volt különbség a plazma és PLTs között, addig különbség volt észlelhető a PLTs és PLTc közötti vasoconstrictio mértékében, valamint nem tapasztaltunk különbséget a PLTc és Hgb között.

I.5. Összegzés

I.5.1. A hemolizált vér vasoconstrictiót okoz BA és MCA ereken

Kísérleteinkben a spontán myogen tónus [1, 2, 79, 80] (alapátmérő vs. passzív átmérő) kialakulását figyelhetjük meg mind a BA, mind az MCA esetén, így pre-constrictor vegyületek nem befolyásolták a celluláris vasomotor mechanizmusokat. A fentiek jelzik, hogy kísérleteinket az erek vasomotor kapacitásának optimumában végeztük. Adataink mutatják, hogy a HB szignifikáns és jelentős vasoconstrictor tulajdonsággal bír BA és MCA esetén. Érdekes, és klinikailag fontos, hogy a HB kimosását követően az alapátmérők elérték a kiindulási értékeket. Fontos megjegyezni, hogy a kisebb agyi erek (MCA) is hasonló constrictióval válaszoltak HB jelenlétében. Valószínűsíthető, hogy a még kisebb agyi ereket is károsítja a perivascularis vér, hiszen korábbi kutatások felvetették annak lehetőségét, hogy a pia mater arterioláinak myogen válaszai károsodtak a vér kimosását követően is [54]. Mindazonáltal úgy tűnik, hogy a HB-indukált vasomotor válaszok hely- és lokalizáció-függőek.

I.5.2. A HB-indukálta vasoconstrictio helyreállításának lehetséges mechanizmusai

Érdekes, hogy a szakirodalmi áttekintés során, a régóta ismert, agyi erekre specifikus vasodilatator hatású CO_2 hatásmechanizmusával kapcsolatban máig nincs egységes álláspont. A CO_2 vasomotor hatása nagyban függ a kísérleti feltételektől, így a CO_2 -indukálta vasodilatatio és/vagy a CO_2 szint csökkenésével összefüggő vasoconstrictio. A CO_2 pH-függő mechanizmusát számos kutató megerősítette [81, 82], mások azonban ezt nem igazolták [83-85]. Sokan endothelium-függő [81, 86], míg mások NO-függő [82, 87] mechanizmusokat írtak le. Számos esetben az arachidonsav-származékokat [86, 88], más irodalmi adatok alapján SK_{Ca}/IK_{Ca} csatornákat [86, 89], és a sejtmembrán polarizáció változását [90, 91] tették felelőssé a CO_2 vasomotor hatásáért. Mindezek alapján fontosnak tartottuk tisztázni a CO_2 vasomotor hatását az agyi ereken, különösképp HB jelenlétében, - az in vivo esetben megtalálható - környező szövetek zavaró hatásától mentesen. Kísérleteinkben a 0., 5. és 10. percben mértük egyrészt a CO_2 vasomotor hatását, másrészt a miográf-kamra oldatának pCO_2 és pH értékét. Eredményeinkből

kitűnik, hogy a CO₂ az 5. perctől szignifikáns mértékben növelte a pCO₂ értékét, mely a pH szignifikáns csökkenésével járt. A CO₂ szignifikáns vasodilatációt idézett elő az expozíció 10. percében, valamint a megelőző, HB-indukálta vasoconstrictiót szignifikáns mértékben dilatálta, ezzel visszaállítva az alapátmérőt. Másrészt úgy tűnik, hogy a CO₂ vasodilatator hatása kellően erőteljes ahhoz, hogy ellensúlyozza mindazokat a perivascularis vérben található vasoconstrictor molekulákat, melyek felelős lehetnek a kritikus vasospasmus kialakításáért. Mindezek alapján fontosnak tartjuk, hogy a jelentős vasodilatátor hatású perivascularis CO₂ lokális emelésének lehetséges alternatívái további kutatások alapját képezze.

Számos klinikai vizsgálat bizonyította a SAV terapiában használatos, nagy cerebrovasculáris specificitású **nimodipin** dilatator hatását [92-96]. A korábbi kísérleteinkben használt [37, 68], a szintén Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipin vasodilatator hatása nem különbözött a szakirodalomból ismert nimodipin dilatator hatásával. A **nifedipin**-indukálta vasodilatatio a kontroll, a HB jelenlétében, majd a kimosást követően is szignifikáns mértékű maradt, valamint nem volt különbség a kontroll, a HB, vagy a kimosást követő dilatatio mértékében sem BA, sem MCA esetében. Ebből adódóan a Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipin jelentős és szignifikáns mértékben dilatálja az agyi ereket, endotheliális és simaizom függő mechanizmusok károsodása esetén is, valamint megbízhatóan helyreállítja az alapátmérőt a HB-indukálta vasoconstrictio esetén is, így a Ca²⁺-csatorna blokkolóknak fontos szerepe lehet a SAV-indukálta vasospasmus kivédésében és helyreállításában.

Korábbi tanulmányok beszámoltak a SAV során kiszabadult vér perivascularis térből történő eltávolításának jelentőségéről [97, 98]. Kutatásaink során a **HB kimosásával** az alapátmérő visszatért az eredeti értékre mind BA, mind MCA esetében, jelezve a perivascularis vér evacuatiojának kiemelt fontosságát. Az alapátmérő visszatérése ellenére azonban a perivascularis HB mind az endotheliális, mind a simaizomfüggő mechanizmusokat károsította BA és MCA esetén. Az általunk leírt endothel diszfunkciót mások is igazolták [99], ahol az endothel károsodást követően, ~3 hétig fennálló endothel diszfunkció során mind az ATP-, mind az ACh-indukálta vasodilatatio károsodik [64], míg mások szerint az endothelium-dependens relaxáció változatlan marad [50, 100]. A fenti ellentmondásokat Nystoriak és mtsai az érátmérő különbségből adódó eltérésekkel magyarázta [54]. Fenti kísérleteinkkel igazoltuk, hogy a hemolizált vér-indukálta vasoconstrictio során károsodik az endothel- és simaizom-függő, NO-mediálta vasodilatatio, melyet mások is megerősítettek [36, 44, 101-103].

A felfedezés, hogy a HB-indukálta vasoconstrictio ellensúlyozható egyrészt Ca²⁺-csatorna blokkolókkal, lokális CO₂-szint emelésével, vagy a vér kimosásával, megerősítette azt az elképzelést, hogy a vasculáris Ca²⁺-szint változása, – és nem a Ca²⁺ érzékenysége – állhat a HB-indukálta constrictio háttérében. Feltételezzük, hogy kísérleti eredményeink klinikai jellegű extrapolálásával új terapiás lehetőségek nyílnak a SAV kezelésében.

I.5.3. A perivascularis vér és komponensei által indukált vasoconstrictio feltételezett mechanizmusai

Mint korábban említettük, számos irodalmi adat igazolja a **vér** multifaktoriális jellegű vasoconstrictor komponenseit [36, 41-67], így a későbbi kutatásoknak kell majd tisztázni a háttérben húzódó komplex vasoconstrictor mechanizmusokat.

A **szérum** és az aktivált koagulációs kaszkád számos vasoactív eicosanoid [47] és prosztanoid [48, 104] derivátumot tartalmazhat. Figyelembe véve azonban kísérleti eredményeinket, sem a non-szelektív COX gátló indometacin, sem a TXA₂/PGH₂ receptor blokkoló SQ29548 nem gátolta szignifikáns mértékben a HB-indukálta vasoconstrictiót. Úgy tűnik, hogy a. basilaris esetén a HB-indukálta vasoconstrictio során sem az arachidonsav származékok, sem a TXA₂/PGH₂ receptorok nem játszanak jelentős szerepet, hasonlóan Ansar és Toshima munkacsoportjainak eredményeihez [56, 58]. A szérum továbbá tartalmazhat egyéb, CYP450 eredetű 20-HETE-t [46, 47], alacsony molekulású peptidket (pl. endothelin-1 [9, 61, 105, 106]), vagy thrombint [41, 50, 60, 62, 107], melynek szintén jelentős szerepe lehet a kialakult vasoconstrictióban. Az indometacin COX-gátló hatását arachidonsavval (AA) teszteltük. AA hozzáadása kezdetben vasoconstrictiót, majd vasodilatációt idézett elő, melynek háttérében feltehetően kezdeti vasoconstrictor, majd vasodilatator hatású prosztaglandinok szintézise áll. Indometacin inkubációt követően az AA által indukált bifázisos vasomotor hatás szignifikáns mértékben csökkent, ezzel igazolva az indometacin COX-gátló hatását.

Az inaktív koagulációs faktorokkal keringő **vérplazmának** szignifikánsan kisebb vasomotor hatása van a szérumnál, de funkcionális eredményeinknek megfelelően a benne található fibrinogén [63, 65, 108] és plazma proteinek [51, 53] felelhetnek a kialakult vasoconstrictióért.

A hemolizált **vörösvértest-koncentrátum** azonban szignifikáns vasoconstrictiót okozott, amit részben a hemoglobin és bilirubin oxidációs végtermékek [42] endotheliumból felszabaduló NO megkötésével [42, 44] magyaráznak, másrészt a constrictio háttérében a felszabaduló és megemelkedett [K⁺] szint [36, 45, 54] állhat. Kísérleteinkben a [K⁺] szignifikáns mértékben megemelkedett HB jelenlétében, valamint a KCl szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre. Továbbá, hemolysis során mind vörösvértest-koncentrátumból, mind a teljes vérből [K⁺] szabadulhat fel, mely alapján feltételezzük a [K⁺] szint jelentős szerepét a perivascularis vér-indukálta vasoconstrictio kialakulásában.

Érdekes, hogy korábban mások, a **hemoglobin és metabolitjai, a bilirubin oxidációs termékei (BOX)** [42, 44, 54, 109, 110] vasoconstrictor hatását leírták, azonban kísérleteinkben a hemoglobin-indukálta vasoconstrictiót a. basilaris ereken igazolni nem tudtuk. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy a hemoglobin a HB-indukálta vasoconstrictióban szignifikáns mértékben nem vesz részt. Kísérleteink mindezt alátámasztják, hiszen az eNOS megelőző blokkolása (L-NAME) – mely feltételezhetően a Hgb-NO interakció révén a fő constrictor mechanizmus – esetén is a HB hozzáadásakor szignifikáns vasoconstrictiót észleltünk.

Érdekes, hogy míg a **thrombocyta-koncentrátum** nem okozott szignifikáns vasoconstrictiót, addig osmolyssal **dekompartmentalizált thrombocyták** jelentős vasoconstrictiót alakítottak ki, feltehetően a nagy koncent-

rációban felszabaduló thrombocyta eredetű vasoactiv anyagok révén. Ugyan irodalmi adatok megemlítik a TXA₂ agyi keringésben [49, 111] és SAV-ban betöltött szerepét [57], azt a hemolizált vér esetében, a TP-receptorok gátlásakor nem tudtuk igazolni, hasonlóan másokhoz [56, 58, 112]. A látszólagos ellentét feloldható, hiszen a multifaktoriális, vér-indukálta vasoconstrictióban a TXA₂ szerepe eltörpülhet és/vagy abban valóban nem TXA₂ szabadul fel (szignifikáns különbség a HB és PLTs-indukálta vasoconstrictio között), valamint a thrombocyták dekompartmentalizációjával izoláltan nagy koncentrációban felszabaduló egyéb thrombocyta-eredetű vasoactiv anyagok (szerotonin [46], hisztamin [55, 98], szfingozin-1-foszfát [59, 113-115]) jelentős constrictiót hozhatnak létre.

A HB-indukálta, NO-mediálta, endothelium-, és simaizomfüggő mechanizmusok gátlása és károsodása (ACh, SNP) alapján feltételezhetjük, hogy HB jelenlétében a magas [K⁺] szint közvetlenül befolyásolja a simaizom működését, depolarizációt [83] és következményes Ca²⁺ felszabadulást hoz létre, a perivascularis KCl-hez hasonló mértékben. Dreier és munkacsoportja által leírt CSD [116] hátterében a SAV során felszabaduló megannyi vasomotor hatású molekula részt vehet, ide értve az [K⁺] emelkedést, az oxyhemoglobint, az NO csökkent biológiai hozzáférhetőségét, a fokozott glutamát-szintet, és az ET-1 fokozott expresszióját is [117, 118]. Mindezek hátterében a SAV-t követő nagy arteriák vasospasmus, majd a spasmus korai fázisában a pia mater kis arteriáinak kompenzatórikus vasodilatációja állhat (corticalis terjedő hyperaemia; Cortical Spreading Hyperemia, CSH). A vasospasmus csúcspontjában pedig a CSD a fenti vasoconstrictorok részvételével alakul ki, mely a regionális CBF csökkenésével jár, majd kialakítva a következményes CSI-t (corticális terjedő ischaemia; Cortical Spreading Ischemia) és késői típusú vasospasmust [41]. (1. ábra).

I.5.4. A hemolizált vér és alkotórészeinek szerepe az agonista-indukált vasodilatációban

Korábbi tanulmányok leírták, hogy az endothelium-eredetű faktorok kiemelten fontosak a cerebrovascularis vasomotor szabályozásban [2, 119, 120]. Irodalmi adatokból tudjuk, hogy az oxyhemoglobin vasoconstrictiót okoz agyi erekben, amit a korábban ismertetett, NO megkötésével magyaráznak [42, 44]. Másrészt a hemoglobin a tirozin tirozin kináz mechanizmus révén a feszültségfüggő K⁺ csatornák (K_v1,5) [54] internalizációjával és következményes inaktiválásával képes közvetlenül a simaizomsejtekre hatni, vasoconstrictiót előidézve. Továbbá leírták kutya SAV modellekben a K_v2,2 csatornák expressziójának csökkenését is [121].

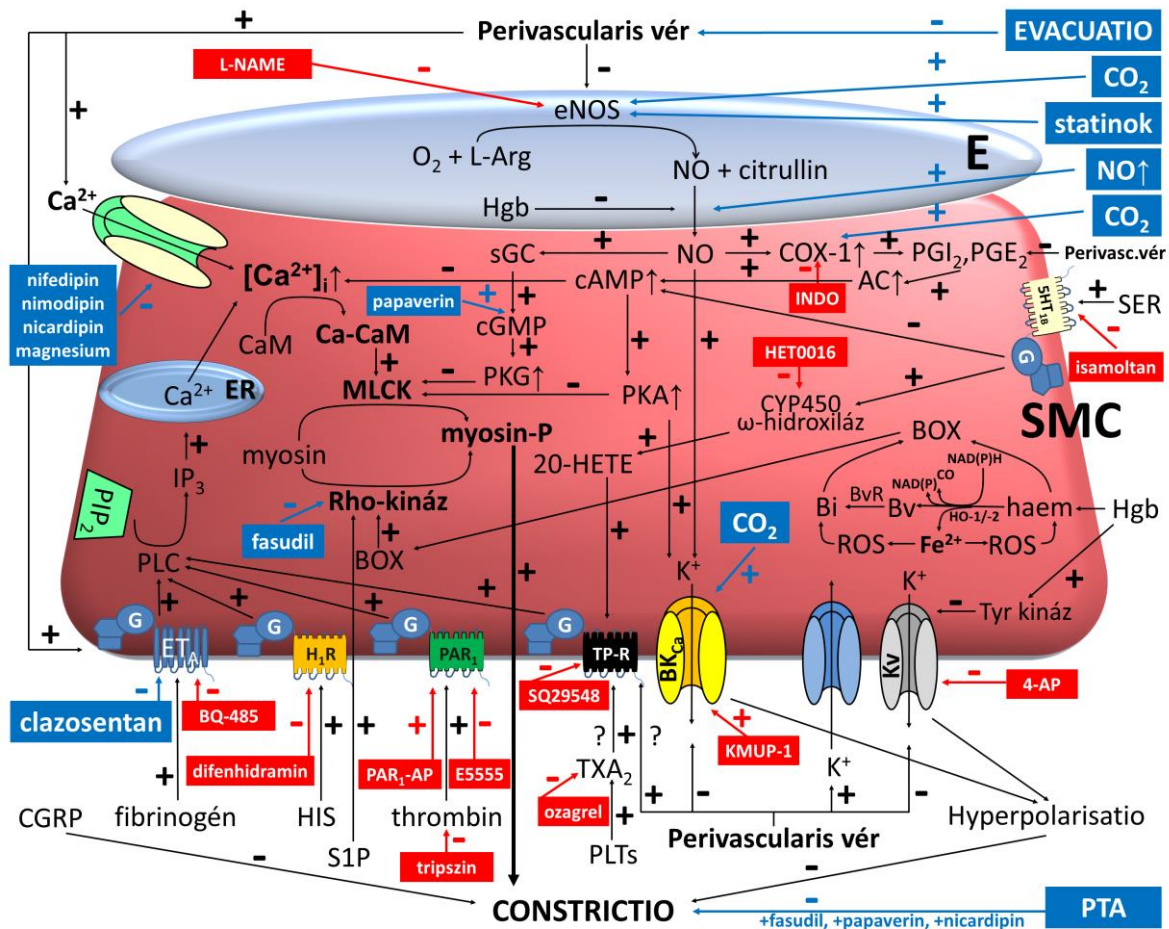
HB jelenlétében az ACh- és SNP-indukálta vasodilatátor mechanizmusok szignifikánsan csökkentek, melyet mások is megerősítettek [64], majd a HB kimosását követően is csökkent maradt. Mindez azt sugallja, hogy korábbi kutatásokkal összhangban [36, 44, 101-103], a HB károsítja mind az endotheliális, mind a simaizomfüggő, NO-mediálta vasodilatációs mechanizmusokat, mely a kimosást követően is károsodott maradt. Mindezek alapján, SAV során endothel károsodás alakul ki, mely mások által is leírt endothel diszfunkciót, majd degenerációt idéz elő [99]. A fenti eredmények alapján elmondható, hogy bár a HB-indukálta vasoconstrictio kimosással megszüntethető, a háttérben húzódnó fontos vasomotor mechanizmusok súlyosan károsodnak. Továbbá, kísérleteinkben sem a Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipin, sem a CO₂-indukálta vasodilatatio nem károsodott a HB jelenlétében, és a kimosást követően sem, melynek jelentős klinikai vonatkozásai vannak. Tekintettel arra, hogy a CO₂ vasodilatator hatása összemérhető a Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipin hatékonyságával mind kontroll, mind HB jelenlétében és kimosást követően, ezért a CO₂ hatásmechanizmusával kapcsolatban igazolódni látszik a károsodott endothel- és simaizomfüggő mechanizmusok ellenére fennálló, szignifikáns dilatator hatás, melynek hátterében feltehetően hyperpolarizatio [86, 89] és Ca²⁺-antagonista hatás áll [90, 91].

Szérum esetében az endothel-függő dilatator mechanizmusok szintén károsodtak mind a szérum jelenlétében, mind a kimosást követően. Érdekes, hogy míg szérum jelenlétében a simaizomfüggő dilatator mechanizmusok károsodtak, addig szérum kimosását követően nem észleltünk szignifikáns dilatator-csökkenést. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy a szérumban található elhúzódó hatású vasoconstrictor ágensek döntően endotheliumhoz asszociáltak, míg a simaizom dependens dilatator-csökkenés csak transziens gátlás következménye. A nifedipin dilatator hatásában nem tapasztaltunk csökkenést sem a szérum jelenlétében, sem kimosást követően, egyben szignifikáns dilatatiót észleltünk az expozíció előtt, közben és kimosást követően is.

A **hRBC** jelenlétében a vasodilatatio szignifikáns mértékben lecsökkent mind az endothel, mind a simaizom-függő mechanizmusok károsodása miatt, mely a hRBC kimosását követően is károsodott maradt. A hRBC vasoconstrictor mechanizmusának hátterében feltehetőleg bilirubin oxidációs termékek [42] felszabadulása, valamint saját kísérleti eredményeink és mások által leírt K⁺-szint emelkedés [36, 45, 54] állhat (lásd: I.5.3 rész), mely felelőssé tehető a kialakult vasodilatatio elhúzódó gátlásáért. A Ca²⁺-csatorna blokkoló dilatator hatása továbbra is szignifikáns mértékű volt, és abban csökkenést nem tapasztaltunk sem a hRBC hozzáadásakor, sem a kimosást követően.

Érdekes, hogy míg a **vérplazma** expozícióját követően az endothel-függő dilatatio nem, addig a simaizomfüggő mechanizmusok károsodtak, melyek a kimosást követően is fennálltak. A plazma dilatator-hatást csökkentő komponensei korábbi kutatások szerint a fibrinogén [63, 65, 108] és egyéb plazma proteinek [51, 53] lehetnek. Mindez azzal magyarázható, hogy a nagy molekulásúlyuk miatt az extravascularis tér felől adva, primeren a simaizomszövet dilatator mechanizmusait károsították. A nifedipin dilatator hatása itt sem változott a plazma expozícióját vagy kimosását követően a kontrollhoz képest.

A fentiek szerint, míg az endothelium és simaizomfüggő dilatator mechanizmusok károsodtak, addig a CO₂ és Ca²⁺-csatorna blokkoló nifedipin okozta dilatator hatás csökkenését nem tapasztaltuk sem a HB és komponenseinek expozíciójakor, sem a kimosást követően. Mindezek alapján elmondható, hogy a vér és komponensei által indukált vasospasmus az endothel- és simaizom-dependens dilatator folyamatok gátlása ellenére CO₂-vel, Ca²⁺-csatorna blokkolókkal és kimosással ellensúlyozható, egyben az alapátmérőt visszaállítva fontos terápiás konzekvenciái lehetnek (lásd I.5.2. rész) további kutatások alapját képezve.



1. ábra. A perivascularis vér és komponenseinek feltételezett vasomotor hatása agyi erekben (fekete nyilak), fenti mechanizmusok experimentális vizsgálatára alkalmas hatóanyagok (piros nyilak), valamint a perivascularis vér és komponensei által indukált vasoconstrictio lehetséges therapiás támadáspontjai (kék nyilak).

A magyarázatot lásd a megelőző szövegben (I.1.2.2, I.1.2.3, I.1.2.4. és I.5. rész). Az ábrán felhasznált rövidítések: + aktivál; - gátol; E: endothelium; SMC: vascularis simaizomsejt; L-Arg: L-Arginin; NO: nitrogén oxid; sGC: szolubilis guanilat-cikláz; cGMP: ciklikus guanozin monofoszfát; PKG: proteinkináz-G; MLCK: myosin könnyű-lánc kináz; COX-1: ciklooxigenáz-1; PGI₂/PGE₂: Prostaglandin₂/E₂; AC: adenilat cikláz; cAMP: ciklikus adenosin monofoszfát; PKA: proteinkináz-A; PIP₂: foszfatidil-inozitol-bifoszfát; PLC: foszfolipáz-C; IP₃: inozitol trifoszfát; ER: endoplasmás reticulum; CaM: calmodulin; Ca-CaM: Ca²⁺-calmodulin komplex; ET_A: endothelin-A receptor; BQ-485: endothelin-A receptor antagonista; H₁R: hisztamin H₁ receptor; HIS: hisztamin; PAR₁: proteáz aktivált receptor-1; PAR₁-AP: PAR₁ aktiváló peptid; E5555: PAR₁ antagonista; TP-R: TXA₂/PGH₂ receptor; SQ29548: TP-R antagonista; ozagrel: TXA₂ szintézis-gátló; PLTs: dekompartmentalizált thrombocytaszuszpenzió; BK_{Ca}: nagy konduktanciájú, Ca²⁺-aktiválta K⁺-csatorna; KMUP-1: nonszelektív BK_{Ca} csatorna gátló; Kv: feszültség-függő K⁺-csatorna; 4-AP: 4-aminopiridin, Kv csatorna blokkoló; Hgb: hemoglobin; Tyr-kináz: tirozin-kináz; ROS: reaktív oxigén származékok; BOX: bilirubin oxidációs produktum; CO: szénmonoxid; HO-1/-2: haem oxigenáz-1/-2; Bv: biliverdin, BvR: biliverdin reduktáz; Bi: bilirubin; SER: szerotonin; 5HT_{1B}: szerotonin 5HT_{1B} receptor; INDO: indomethacin, nonszelektív COX inhibitor; HET0016: CYP450 ω-hidroxiláz inhibitor; 20-HETE: 20-hidroxi-eicosatetraénsav; PTA: percutan transluminális angioplasztika; CO₂: széndioxid; CGRP: calcitonin gene-related peptide; L-NAME: Nω-nitro-L-arginin-metil-észter; S1P: szfingozin-1-foszfát.

Nem jelölt útvonalak: PAR₁ receptor és az S1P G_i mediálta útvonalon csökkenti az AC aktivitását, ezzel indirekt vasoconstrictiót idézve elő.

I.5.5. A hemolizált vér növeli a vascularis $[Ca^{2+}]_i$ szintet

A HB koncentráció-függően (lépcsőzetesen 20 μ l-ként 0 és 200 μ l között), szignifikáns mértékben növelte a raciométrikus (R) Ca^{2+} -jelet, jelezve az intravascularis $[Ca^{2+}]_i$ szint növekedését. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a HB szignifikáns vasoconstrictiót okoz BA ereken, ezért feltételeztük, hogy a proximális jelátviteli folyamatoktól függetlenül, a HB a vasoconstrictiót $[Ca^{2+}]_i$ szint növelésén keresztül alakítja ki. Érdekes, hogy a HB kimosása szignifikánsan csökkentette a $[Ca^{2+}]_i$ szintet, elérve a kontroll alapátmérő értékét. Eredményeink a párhuzamos átmérő- és Ca^{2+} -szint változások alapján alátámasztják, hogy az agyi ereken a HB által előidézett végső szignáltranszdukciós mechanizmus a simaizom $[Ca^{2+}]_i$ szint – és nem a Ca^{2+} -érzékenység – emelkedése. Eredményeinket Nystoriak és Koide munkacsoportjai igazolták [54, 122], míg Sasaki és mtsai szerint a SAV-indukálta vasoconstrictio háttérében a Ca^{2+} -érzékenység fokozódása, valamint a feed-back mechanizmusok regulációjának komplex zavara áll [41].

I.5.6. Klinikai jelentőség

A cerebrovascularis véráramlás módosítására és fokozására alkalmas gyógyszer kutatása máig nagy kihívást jelent az orvostudomány számára, különösképp a károsodott CBF patofiziológiás körülmények között, mint haemorrhagiás stroke [32, 123] és traumás agykárosodás [27-30, 34] esetén. Ezekben az állapotokban a cerebrovascularis ellenállás jelentősen megnő, csökkentve ezáltal a regionális agyi véráramlást és károsítva a parenchymás artériás funkciókat [34, 39]. Mindezek alapján hisszük, hogy kísérleti eredményeink klinikai jellegű extrapolálásával új therapiás lehetőségek alapjául szolgálhatnak majd a subarachnoidealis vérzés és a traumás agysérülés kezelésében, lehetőséget teremtve a károsodott cerebrovascularis véráramlás optimalizálásában.

Összegzésként elmondható, hogy a perivascularis hemolizált vér (traumás agykárosodás és egyéb szöveti faktoroktól mentesen) szignifikáns vasoconstrictiót okozott a különböző átmérőjű agyi ereken, a vascularis simaizomsejtek $[Ca^{2+}]_i$ szint emelése révén, amely ellensúlyozható volt lokális Ca^{2+} -csatorna blokkolóval, CO_2 szint növelésével, illetve a vér kimosásával.

I.6. Új eredmények összefoglalása

Kutatásaink alapján a főbb eredményeink és megállapításaink a következők:

1. A perivascularis hemolizált vér szignifikáns és funkcionálisan számottevő vasoconstrictiót okozott mind az arteria basilarison, mind az arteria cerebri medián.
2. A fenti funkcionális mérések korrelálnak és megegyeznek a vascularis Ca^{2+} jelintenzitás változásával.
3. A vér és komponenseinek vasoconstrictor hatása antagonizálható volt Ca^{2+} -csatorna blokkoló nifedipinnel, CO_2 szint lokális emelésével, valamint a vér kimosásával.
4. A perivascularis hemolizált teljes vér és komponensei súlyosan károsították az NO-mediált endothel-, és simaizomfüggő dilatátor mechanizmusokat agyi ereken, mely a vér kimosását követően is károsodott maradt.
5. A perivascularis hemolizált teljes vérnek, a szérumnak, a hemolizált vörösvértest-koncentrátumnak, a plazmának és a dekompartmentalizált thrombocytáknak jelentős szerepük van a kialakult vasoconstrictióban.

II. II. rész: A NEBIVOLOL VASOMOTOR HATÁSA IZOLÁLT AGYI EREKEN

II.1. Bevezetés

Irodalmi adatok bizonyítják, hogy számos cerebrális kórfolyamat és betegség (hypertensiv encephalopathia, vascularis kognitív károsodás [VCI; vascular cognitive impairment], Alzheimer-betegség, Pre/eclampsia, ischaemiás- és haemorrhagiás stroke) háttérében a károsodott agyi keringés és mikrocirkulációs zavar áll [2]. Emiatt több experimentális és klinikai kutatás tűzte ki célul az agyi vérátáramlás és vérkeringés fokozásával és/vagy helyreállításával kapcsolatos gyógyszerkísérletek elvégzését [124]. Továbbá feltételezték, hogy fontos szerepet tölt be a számos szövettípusban megtalálható, vasodilatátor hatású nitrogén monoxid (NO) [125] az agyi erek vasomotor működésében [126], ezáltal az agyi véráramlás szabályozásában [127] is. Irodalmi adatok igazolják, hogy az NO-mediált jelátviteli folyamatok károsodása különös szereppel bír egyes cerebrovascularis kórfolyamatok kialakulásában, ezért számos kutatás fókuszált az NO jelátviteli folyamatok helyreállítására és megőrzésére [128, 129].

A múlt század utolsó harmadában a cardiovascularis betegségek gyógyszeres kezelésében vezető helyre kerültek a **beta-adrenerg receptor blokkolók** (β -blokkolók), melyeket elsődlegesen a szívelégtelenség és hypertonia kezelésében alkalmaztak [130]. Napjainkban továbbra is elsőként választandó szerként említik a hypertonia monoterapiájában (II/B evidencia-ESH/ESC 2013) [131], hypertonia és chronicus obstruktív légúti betegség (COPD) esetén (ESH/NEWS-N51 IIB) [132-134], kettős kombinált therapiában hypertonia és

szívelégtelenség esetén (I/A evidencia-ESH/ESC 2013) [134], hármas kombinált terapiában ischaemiás szívbetegek [135], szívelégtelenség [136], vagy tachycardia [137] esetén (I/A evidencia-ESH/ESC 2013) [134]. A β -blokkolók generációi között számos alapvető különbség van, ide értve a β_1 -szelektivitást, a membránstabilizáló hatást, az intrinsic sympaticomimeticus aktivitást (ISA) és vasodilatator hatást [130].

A nebivolol egy hosszú hatású, 3. generációs β_1 -receptor blokkoló [138, 139], mely a d- és l-nebivolol [140] enantiomerek keveréke, valamint nagy szelektivitású a β_1 -adrenoceptorra [139, 141, 142]. Tekintettel a magas maradékcúshatásra (90%), elegendő a napi egyszeri használata, illetve felfüggesztése nem jár a β -blokkolókra jellemző rebound effektussal [130]. A nebivolol hatékonyan csökkenti mind a perifériás, mind a centrális vérnyomást, mely utóbbi pozitív hatás kiemelkedik más β -blokkolókkal összehasonlítva [132], valamint atenolollal összehasonlítva a nebivolol szignifikánsan jobban csökkentette az aorta pulzusnyomást [143].

Klinikai kutatások alapján a nebivolol különösen előnyös **szívelégtelenségben**, hiszen csökkenti a szívfrekvenciát, csökkenti a pre- és afterloadot, a bal kamrai végdiasztolés nyomást, és növeli a verőtér fogatot [130]. Az ENECA vizsgálat szerint 65 évnél idősebb, szívelégtelenségben szenvedők esetében javult a bal kamrai ejekciós frakció és az életminőség a kontrollhoz képest [144]. A SÉNIORS tanulmányban a 70 évnél idősebb, szívelégtelenségben szenvedők (<35% EF) esetében 38%-kal csökkent az ösztörtalitás [145].

Korábbi vizsgálatok szerint a nebivolol **előnyös metabolikus profillal** rendelkezik, hiszen nem módosítja negatívan sem a szénhidrát-, sem a lipidanyagcserét [146-148]. Nebivolol alkalmazása nem okozott testtömegnövekedést, valamint nem növelte az újonnan kialakuló diabetes gyakoriságát [145]. Celik és mtsai szerint a nebivolol fokozta az inzulin-szenzitivitást és csökkentette az inzulinrezisztenciát [149], egyben mások is igazolták, hogy az inzulin-szenzitivitas nem csökkent [148, 150, 151]. Celik és Lacourciere munkacsoportjai nebivolol alkalmazása során csökkent LDL- és összkoleszterin-szintet mértek [149, 152], valamint Makolkin és mtsai a szérumban trigliceridszint csökkenéséről számoltak be [153].

COPD-ben szenvedő betegek esetében a β -blokkolók használata sokáig kontraindikált volt, azonban a nebivolol megjelenésével mára egyéb indikáció párhuzamos fennállása esetén alkalmazhatóvá vált (ESH/NEWS-51 IIB) [134]. Számos tanulmány igazolja a nebivolol biztonságos felhasználását COPD-s betegek esetén [154, 155], mivel nem rontja a légúti áramlás paramétereit [156, 157], és csökkentette a mortalitást [158]. In vitro kísérletek [159] és klinikai tanulmányok szerint a nebivolol csökkenti az oxidatív stressz mértékét, és az oldható P-szelektin koncentrációját, valamint növeli az adiponectin-tartalmat [149], melyeknek fontos szerepe lehet a COPD-ben kialakuló légúti gyulladási folyamatok gátlásában, így az exacerbatiók kockázatának csökkentésében [134].

A nebivolol alkalmazása **nem okozott erectilis diszfunkciót**, egyben a szexuális aktivitás fokozódását írták le más β -blokkolókkal összehasonlítva [160]. A nebivolol nem befolyásolta a fizikai aktivitást [146], valamint a legtöbb β -blokkolóval ellentétben, nem okozott alvászavart, egyben szignifikáns mértékben javította a betegek életminőségét [161].

Korábban kimutatták, hogy a nebivolol **vasodilatator** tulajdonsággal bír [139, 145], és különböző szövetekben és szervekben jelentős hatása lehet az **NO-mediálta útvonalon** [162], valamint mérsékli az NO inaktivációját, csökkenti az endotheliális NO szintáz (eNOS) inhibitor aszimmetrikus dimetil arginin (ADMA) szintjét [159], egyben fokozza az eNOS aktivitását [163]. Ignarro és munkatársai kutya a. pulmonalis és a. carotis ereken elvégzett kísérletek alapján feltételezték, hogy a nebivolol az eNOS stimulálásával növeli az NO szintjét és következményes dilatációt okoz [164], melynek szerepe lehet a nebivolol okozta antihypertensív hatás kialakulásában [165]. A nebivolol-indukálta endothelium-függő vasorelaxációt mások is megerősítették: Gao és mtsai endothelium-függő relaxációt észleltek kutya a. coronariákon [166], Bowman és mtsai venodilatációt detektáltak humán felső végtagi kísérletekben [167], valamint Cockcroft és mtsai arteriális dilatációt mértek humán felső végtagon [168]. Érdekes, hogy Ignarro és mtsai patkány aorta-gyűrűkkel végzett kísérletekben mind endothel-függő, mind endothel-független relaxációt említenek [164].

Mindazonáltal fontos megemlíteni, hogy a nebivolol a gátolt endotheliális NOS (eNOS) esetében is vasorelaxációt hozott létre, melynek hátterében felvetették az endotheliális hyperpolarizáló faktor szerepét is [164]. A fentiek figyelembe vételével ez a kettős hatás különösen fontos lehet a csökkent NOS aktivitással járó és/vagy csökkent NO biológiai hozzáférhetőséggel társuló, ischaemiás kórfolyamatokban [169-171].

Érdekes, hogy egyes tanulmányok beszámoltak **más β -blokkolók** által indukált vasorelaxációról mind centrális, mind perifériás artériákban [172-174]. Sakanashi és mtsai propranolol-indukálta relaxációt mutattak ki kutya coronaria ereken, valamint leírták a propranolol Ca^{2+} -influxot csökkentő hatását [174]. Priviero és mtsai patkány aortán és a. mesentericán igazolták a propranolol-indukálta relaxatio hátterében álló, β -adrenerg receptor blokádtól független, Ca^{2+} -influx csökkentő hatást [173]. Cekic és mtsai kimutatták a β -blokkoló propranolol **Ca^{2+} -antagonista hatását** patkány a. basilarisban [172].

Haemorrhagiás stroke és craniocerebrális trauma talaján kialakuló **SAV** a cerebrális vasospasmus gyakori megjelenésével az agyi autoregulációt súlyosan károsítja [32, 33], egyben szignifikáns mértékben növeli a SAV morbiditását és mortalitását [27-30]. Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy SAV fokozott vasoconstrictiót idéz elő, ezzel a környező agyszövet vérellátását rontja, így szekunder ischaemiás agykárosodást eredményez [35-37]. Korábbi kísérleteinkben igazoltuk, hogy a hemolizált vér szignifikáns vasoconstrictiót idéz elő mind BA, mind MCA ereken [37]. A kutatás fontosságát alátámasztja, hogy - jelentős mellékhatások nélkül - máig limitált therapiás lehetőségek állnak rendelkezésünkre a károsodott agyi vérkeringés fokozására és helyreállítására a fenti esetekben.

II.2. Hypothesisiek és célkitűzések

A nebiivolol direkt vasomotor hatása az agyi erekben a mai napig nem kellően tisztázott, figyelembe véve az eddigi kísérleti modellekben a környező agyszövet potenciális zavaró hatásait. A fentiek alapján logikusnak tűnt, hogy feltételezzük, hogy a nebiivolol:

- 1.) számos intracelluláris mechanizmus révén növeli az agyi erek átmérőjét,
- 2.) elsősorban az irodalmi adatok alapján feltételezett NO-mediálta jelátviteli útvonalon, és
- 3.) a vasculáris $[Ca^{2+}]_i$ csökkentése révén, valamint
- 4.) helyreállítja a perivascularis hemolizált vér által indukált vasoconstrictiót.

Ezen hipotézisek tesztelésére célul tűztük ki, hogy:

- 1.) karakterizáljuk a nebiivolol vasomotor hatását izolált patkány agyi erekben, kontrollált körülmények között, a környező agyszövet zavaró hatásától mentesen.
- 2.) ismert hatásmechanizmussal rendelkező farmakológiai gátlószerek alkalmazásával tisztázzuk a háttérben húzódozó intracelluláris vasodilatator mechanizmusokat.

Tekintettel az a. basilaris anatómiai helyzetére, fontos és speciális funkcionális szerepe van a Willis-kör és az agytörzs vérellátásában [175], ezért kísérleteinkben izolált basilaris artériákat használtunk.

II.3. Módszerek

II.3.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinkben a korábbiaknak megfelelően (I.3.1. rész), ~ 2 hónapos (testsúly: 250±50 g) hím Wistar patkányok agyából izolált arteria basilaris (BA) ereket vizsgáltunk. Az állatok tenyésztése és tartása a korábbiaknak megfelelő módon történt (I.3.1. rész).

II.3.2. Az agyi erek izolálása

Korábbi közleményeink szerint [37, 68, 69], a patkányokat éteres altatás után decapitáltuk, ezután ügyelve az agyszövet épségére az agyat a koponyából kiemeltük, majd azt fiziológias kalciumos Krebs (Ca-Krebs) oldatba helyeztük a korábban leírt izolálási protokollnak megfelelően [37, 69] (I.3.2. rész).

II.3.3. Funkcionális mérések a miográf kamrában

A kiperarált agyi artériákat a korábbi leírásnak megfelelően egy 5 ml térfogatú, nyomás-áramlás típusú izotóniás miográf kamrába helyeztük, melyben az erek mindkét végét üveg mikropipettákra rögzítettük és az oldalágakat lekötöttük. A további vasomotor választást vizsgálata a korábbi leírásnak megfelelően (I.3.3. rész), és mindenben megegyező módon végeztünk a. basilaris erekben.

II.3.4. Endothel eltávolítása

Az endothelium denudációját korábbi kísérleteink szerint [69] az erekben történő levegőbuborék intraluminalis perfúziójával végeztük egymást követő két alkalommal (1 ml levegő 5 percen keresztül). Majd az ereket feltöltöttük az előzőekben is használt Krebs oldattal, mely segítségével kimostuk az endotheliális szövettermelékét. Az erek ezt követően ~15 percen belül kialakítottak egy steady-state tónust, melyben a további kísérleteket végeztük. Ezt követően az erek sikeres denudációját, illetve épségének megítélését az endothel-függő acetil-kolinra (ACh) adott vasodilatatio hiánya, míg NO-donor nitroprusszid-nátriumra (SNP) adott dilatációs válasz esetén fogadtuk el.

II.3.5. Vasoactív hatóanyagok és blokkolók

A kísérleti vegyszereket a Sigma Aldrich Kft-től (Budapest, Magyarország), az ODQ, SQ22536 és iberiotoxint a Cayman Chemicalstól rendeltük. A nebiivololt a Berlin-Chemie/A. Menarini Ltd térítésmentesen biztosította számunkra. A nebiivolol vasomotor hatásának modellezésére növekvő koncentrációjú (10^{-7} - 10^{-4} M) nebiivololt közvetlenül a miográf-kamrába fecskendeztük, más vasoactív tulajdonságú kísérleti hatóanyaggal megegyezően.

Az erek vasomotor működését a simaizom- és endothelium-dependens, bifázisos választ adó adenozin-trifoszfáttal [70] (ATP), endothel-függő acetil-kolinnal (ACh), NO-donor nitroprusszid-nátriummal (SNP), Ca^{2+} -csatorna blokkoló nifedipinnel vizsgáltuk. A receptor-független vasomotor funkciókat a korábban publikált adatoknak megfelelően KCl (10-60 mM) oldattal ellenőriztük [71].

Az endotheliális NO szerepének tisztázása érdekében az endotheliális NO szintáz (eNOS) L-NAME-mel blokkoltuk a korábbi szakirodalomnak megfelelően [76]. Az L-NAME hatásának vizsgálatára ACh- és SNP-indukálta vasomotor válaszokat ellenőriztük az erek L-NAME-mel történő inkubációt megelőzően, majd azt követően. Más kísérletekben a szolubilis guanilat cikláz ODQ-val blokkoltuk [176]. Az ODQ hatékonyságának megítélésében ACh- és SNP-indukálta vasomotor válaszokat az ODQ hozzáadása előtt, majd azt követően elvégeztük. Az adenilat-cikláz SQ22536-tal [177, 178] blokkoltuk. A β_1 adrenerg receptorok nebiivolol-indukálta vasodilatációban betöltött szerepét vizsgáltuk, ehhez a β_1 adrenerg receptor blokkoló atenololt használtunk. A β_2 adrenerg receptorok nebiivolol-indukálta vasodilatációban betöltött szerepének vizsgálatához β_2 adrenerg antagonistá butoxamint [179, 180] használtunk (BTXN). A nebiivolol-indukálta vasodilatációban vizsgáltuk a Ca^{2+} -aktiválta kálium-csatornák (K_{Ca}) szerepét is: a K_{Ca} csatornákat tetraethylammoniummal [179, 180] (TEA), míg a

nagy konduktanciájú Ca^{2+} -aktiválta kálium csatornákat (BK_{Ca}) iberiotoxinnal [179, 180] (IBTX) blokkoltuk. Vizsgáltuk továbbá az autológ perivascularis hemolizált vér (HB) vasomotor hatását BA ereken a HB miográf-kamrába történő direkt beadásával. A HB elkészítése és kísérleti felhasználása a korábbi leírásnak megfelelően (I.3.4. rész) történt [37].

II.3.6. Vascularis Ca^{2+} mérése

Korábbi leírásnak megfelelően (I.3.5. rész; [37]), az intracelluláris Ca^{2+} -ion ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) koncentrációt racio-metrikus (R) Ca^{2+} -méréssel végeztük Fura2-AM fluorescens festéssel 340 nm és 380 nm hullámhosszon [37, 77, 78]. A kísérleti méréseket a Debreceni Egyetem ÁOK, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológia Tanszékén végeztem. A mérés során a miográf-kamra fiziológiai Krebs oldatát Fura2-AM (5 $\mu\text{mol/L}$) fluorescens Ca^{2+} festékkel egészítettük ki BSA (bovine serum albumin; 1%) hozzáadásával a 60 perces inkubációs periódus alatt. Az intravascularis Ca^{2+} koncentrációt fluoreszcens mikroszkóp segítségével, valamint a hozzá kapcsolt interfészen keresztül IncyteIm2 mérőberendezéssel (Intracellular Imaging Inc, Cincinnati, OH, USA) regisztráltuk, és mértük a 340 and 380 nm váltakozó hullámhosszon gerjesztett sorozatfelvételek alapján (cutoff >510 nm). A sorozatfelvételeket 4 másodpercenként rögzítettük, a kiértékelése utólag történt meg. Az érfali Ca^{2+} koncentrációkat a 340 és 380 nm-es excitáció átlagolt jelintenzitás arányából (R) számoltuk a teljes érfal-szegmensen.

II.3.7. Statisztikai analízis

Az adatainkat kifejeztük μm , valamint normalizálás esetén az alapátmérő [BD%] és passzív átmérő [PD%] százalékában is. Az intracelluláris Ca^{2+} jelintenzitás változás mérésekor a Ratio (R), és a delta Ratio (Ratio változás; ΔR) értékeket tüntettük fel. A tézisben bemutatott kísérletek eredményeit, valamint az azok között lévő statisztikai különbségeket a normalitás-vizsgálatot követően egyutas-ANOVA (Holm-Sidak módszer), vagy Student-féle t-tesztel igazoltuk. A statisztikai analízist SPSS 11.0 programmal végeztük. Az eredmények közötti különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak. Az 50%-os hatásos koncentrációt (EC_{50}) a nebulolol dózis-hatás görbéinek nonlinearis regressziós módszerével számoltuk ki „SigmaPlot for Windows 11.0” szoftver segítségével.

II.4. Eredmények

II.4.1. Az endothelium és simaizom vasomotor funkcióban betöltött szerepének vizsgálata izolált agyi ereken

Míg intakt endothelium esetén (E+) mind az ACh, mind az SNP szignifikáns vasodilatációt okozott, addig endothelium denudált (E-) ereken az SNP dilatációt idézett elő, az ACh-ra viszont az alapátmérő változatlan maradt BA ereken. Az ATP ép endothelium és simaizom esetén gyors bifázisos választ okozott BA ereken: kezdetben vasoconstrictiót, majd vasodilatációt.

II.4.2. A nebulolol hatása az a. basilaris átmérőjére

A nebulolol növekvő koncentrációja ($10^{-7} - 10^{-4}$ M) szignifikáns mértékű vasodilatációt hozott létre BA ereken. Mások által leírt koncentrációknak megfelelően, a nebulolol EC_{50} értéke $7,8 \pm 0,19 \times 10^{-6}$ M volt. Emiatt a kísérleteinkben használt specifikus blokkolókat a nebulolol 10^{-5} M jelenlétében végeztük.

II.4.3. Ismert hatásmechanizmusú gátlószerek hatása a nebulolol-indukálta vasodilatációra a. basilaris ereken

Az eNOS gátló L-NAME szignifikánsan csökkentette a BA alapátmérőjét. Sem az ODQ, sem a specifikus β_1 -R antagonistá atenolol, sem a butoxamin, sem a TEA, sem az IBTX szignifikáns alapátmérő-változást nem hozott létre BA ereken. Az SQ22536 az alapátmérőt szignifikáns mértékben növelte BA ereken.

A nebulolol szignifikáns vasodilatációt okozott BA ereken. Míg az ODQ nem befolyásolta szignifikánsan a nebulolol-indukálta vasodilatatio mértékét BA ereken, addig a nebulolol-indukálta vasodilatatio redukciójának mértéke, növekvő sorrendben a következő: butoxamin, iberiotoxin, TEA, endothelium denudatio, L-NAME, és SQ22536. Az atenolol teljes mértékben gátolta a nebulolol-indukálta vasodilatációt.

II.4.4. $[\text{Ca}^{2+}]_i$ szerepe a nebulolol-indukálta vasodilatatio kialakulásában BA ereken

A nebulolol koncentráció függően, szignifikáns mértékben csökkentette a racio-metrikus Ca^{2+} -jelet (ΔR) BA ereken. A nebulolol-indukálta vasodilatációval megegyezően, szignifikáns mértékben csökkent a vascularis $[\text{Ca}^{2+}]_i$ koncentráció.

II.4.5. A nebulolol hatása a perivascularis vér által indukált vasoconstrictióra izolált agyi ereken

A hemolizált vér (HB) szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken. A nebulolol a HB jelenlétében koncentráció-függően (10^{-7} -től 10^{-5} M-ig) szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott BA ereken, egyben a nebulolol 10^{-5} M koncentrációnál HB jelenlétében elérte az alapátmérőt.

II.5. Összegzés

Legjobb tudásunk szerint, ez az első kísérletsorozat, ahol izolált agyi erekben kimutatjuk a nebulol vasodilatator hatását. Úgy tűnik, a nebulolnak régió-specifikus hatása van, hiszen a cerebrovasculáris dilatatio számos, parallel-hatású vasomotor mechanizmus által közvetített, beleértve az endothelium-függő, NO- és cAMP-mechanizmusokat, a $\beta_{1/2}$ adrenerg receptorokat, hyperpolarizáló faktorokat/BK_{Ca} csatornákat, melyek végül a simaizomsejt Ca²⁺-szint csökkenéséhez vezetnek. Továbbá, a nebulol gátolta a HB-indukálta vasoconstrictiót. Ezáltal a nebulol hatásos lehet az agyi keringés fokozásában és helyreállításában károsodott körülmények között, különösképp akkor, amikor kiemelten fontos és előnyös lehet a vérnyomás csökkentésével párhuzamos vasodilatatio, a megfelelő agyi véráramlás és perfúzió biztosításával (2. ábra)

II.5.1. A nebulol régió-specifikus vasodilatatiót okoz

Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy a nebulol szerv-specifikus vasodilatator tulajdonságokat mutat, hiszen egyrészt Ignarro és mtsai endothelium dependens és independens relaxatiót találtak patkány aorta gyűrűkön végzett vizsgálataikban [164], másrészt egyéb vasodilatator hatásokat is leírtak a nebulol hatásmechanizmusának feltérképezése során: Evangelista és mtsai a nebulol hatásáért döntően az antioxidáns hatást tették felelőssé, ahol a humán umbilicális vénák endothel sejtjeiben egyrészt az NO indukciója (egyben az NO oxidatív inaktivációjának gátlása) révén alakult ki vasodilatatio, másrészt a $\beta_{1/2/3}$ receptoroknak tulajdonítottak jelentős szerepet [181]. Továbbá, Georgescu és mtsai kimutatták, hogy a nebulol vasodilatatiót okoz egerek veseartériáin egyrészt a β_2 receptorok, másrészt Ca²⁺-aktiválta kálium csatornák révén [180]. Tran-Quang és mtsai igazolták a nebulol β_2 és β_3 adrenerg receptor-agonista, és/vagy α_1 , β_1 adrenerg receptor antagonisták által mediálta vasorelaxatiót patkány aorta gyűrűkön [182]. Mindazonáltal fontos megemlíteni, hogy a nebulol a gátolt endotheliális NOS (eNOS) esetében is vasorelaxatiót hozott létre [164], melynek hátterében felvetették az endotheliális hyperpolarizáló faktor szerepét is [179]. A fentiek figyelembe vételével ez a kettős hatás különösen fontos lehet a csökkent NOS aktivitással járó és/vagy csökkent NO biológiai hozzáférhetőséggel társuló, ischaemiás kórfolyamatokban [169-171].

II.5.2. A nebulol dilatatiót okoz agyi erekben

A nebulol széles körben alkalmazott 3. generációs β -adrenerg receptor blokkoló [138-140, 142], melyeknek kiemelt szerepük van az antihypertensív terapiában [139, 165] (I/A evidencia) [131], coronaria-betegségben [135], szívelégtelenségben [136], és pitvarfibrillációban [137]. Továbbá kimutatták, hogy perifériás erekben vasodilatatiót okoz [139, 145, 167, 168], részben az eNOS aktivitás emelésével, és következményes NO-cGMP útvonal aktiválásával [164]. Érdekes, hogy nincsenek adatok a nebulol cerebrovasculáris hatásairól. Ezért célul tűztük ki a nebulol vasomotor hatásának karakterizálását izolált agyi erekben. A nebulol kamrakoncentrációját korábbi tanulmányok [164, 179, 180, 182] alapján 10^{-7} és 10^{-4} M között határoztuk meg, melyek saját cerebrovasculáris mérési eredményeinkkel jól korreláltak. Eredményeink alapján a nebulol koncentráció-függően szignifikáns és jelentős vasodilatatiót okozott agyi erekben. Tekintettel, hogy az EC₅₀ is $7,8 \pm 0,19 \times 10^{-6}$ M között volt, a további, blokkolók jelenlétében végzett vizsgálatainkat az EC₅₀ körül végeztük, egyezményesen 10^{-5} M koncentrációnál. Humán kutatások során az 5 mg per os elfogyasztott nebulol esetében mért alacsonyabb plazma koncentrációk is szignifikáns szisztémás vasculáris rezisztencia csökkenést okoztak [182], utalva ezzel a klinikailag releváns felhasználásra, mely alapján feltételezhetjük, humán esetben is hatással lehet az agyi erekre.

II.5.3. Az endothelium szerepe a nebulol-indukálta cerebrális vasodilatációban

Jól ismert, miszerint az endothelium fontos mechanikai és biológiai aktív közeg a keringő vér és szövetek között. Számos speciális funkciót tölt be a gázcsere-től a vasomotor [183] funkcion át a barrier tulajdonságig. Az endothelium vasomotor funkciója kiterjed a véráramlás által kialakított fali nyíróerő érzékelésére, valamint a saját és külső (farmakológiai) behatás által kialakult jelátviteli folyamatokra [184, 185]. Ezáltal az endothelium eltávolítása jelentős szereppel bír a vasomotor funkció és myogen tónus kialakításában. Adataink szerint az endothelium denudatio szignifikánsan csökkentette az agyi erek alapátmérőjét, bizonyítva az alapvető szerepét a spontán myogen tónus kialakításában [2, 119, 120]. A nebulol által indukált cerebrovasculáris dilatatio szignifikáns mértékben csökkent az endothelium hiányában, utalva ezzel a nebulol endothelium-mediálta jelátviteli szerepére. A nebulollal kapcsolatos eredményeink összhangban vannak a mások által leírt, endothelium-függő vasorelaxációval [162, 164-168, 180].

II.5.4. A nitrogén monoxid (NO) szerepe a myogen tónus fenntartásában agyi erek esetében

Előzőekben említett eredményekből tudjuk, hogy az NO-nak fontos szerepe van a myogen tónus és alapátmérő kialakításában. A korábbi kutatások által leírt [1, 126, 175], az NO alapátmérő kialakításában betöltött kiemelkedő szerepét kísérleteink során mi is igazoltuk, hiszen az L-NAME szignifikáns mértékben csökkentette az alapátmérőt a basilarisban, aláhúzza az NO élettani szerepét az agyi erek vasomotor tónusának szabályozásában [2, 119, 120].

II.5.5. Az eNOS-NO és cGMP/cAMP jelátviteli útvonalak szerepe a nebulol - indukálta vasodilatációban

A korábbiakban említett irodalmi adatok a *perifériás erek* nebulol-indukálta eNOS/NO mediálta folyamatát támasztják alá [164-168]. Jelen tanulmányban az eNOS blokkoló L-NAME szignifikánsan csökkentette a nebulol-indukálta vasodilatatiót *agyi erekben*, utalva az NO-mediálta folyamatok szerepére [126-128]. Ismert, miszerint az eNOS által termelt NO növeli a simaizom szolubilis guanilát-cikláz enzim aktivitását, ami a ciklikus

guanozin monofoszfát (cGMP) intermediér molekula szintézisét végzi, mely aktiválja a protein-kináz G-t (PKG) [186]. A PKG foszforiláció útján inaktíválja a miozin könnyűlánc kinázt (MLCK), ami a vasoconstrictióban elementáris fontosságú lenne, így indirekt vasodilatatót okoz [187]. Korábbi kutatások szintén tisztázták az adenilát cikláz (AC) enzim által termelt ciklikus adenosin monofoszfát (cAMP) vasodilatációban betöltött szerepét [188]. Így a cAMP egyrészt aktiválhatja a protein-kináz A-t (PKA), inaktíválva ezzel az MLCK-t, vasodilatatót okozva. Másrészt aktiválhatja a Ca^{2+} -ATPázt, csökkentve a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -t, így vasodilatációhoz vezetve. Harmadrészt gátolja a Ca-CaM komplex kialakulását, így alakítva ki a vasodilatatót. Fentiek figyelembe vételével kísérleteinkben gátoltuk a cAMP (SQ22536; [177]) és cGMP (ODQ) szintézisét.

Korábbi tanulmányokkal (kutya a. coronaria és pulmonalis arteriákon, ill. human alkaron) ellentétben [164, 166-168], de Ogawa és mtsai [189] kutatásaival megegyezően, valamint saját kísérleteink alapján elmondhatjuk, hogy az sGC-inhibitor ODQ nem módosította sem az alapátmérőt, sem a nebvivolol-indukálta vasodilatatio mértékét. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy az intracelluláris sGC/cGMP útvonal szignifikáns mértékben nem járul hozzá a nebvivolol-indukálta vasodilatációhoz agyi erek esetében, mely egy NO mediálta sGC/cGMP független útvonal szerepére világít rá [189-196]. Mindemellett evidencia van arra, hogy az NO vasodilatator hatása ciklooxigenáz (COX)-dependens, cAMP mediálta útvonalon alakul ki patkány retina erekben [189, 190]. Szakirodalmi adatok igazolják, hogy az NO közvetlenül a BK_{Ca} csatornán képesek hatni a simaizom-sejteken, vasodilatatót okozva [191, 193], vagy csökkentve a vascularis simaizomsejt Ca^{2+} szenzitivitását [197].

Adataink szerint az AC inhibitor SQ22536 szignifikáns alapátmérő növekedést idézett elő BA erekben, emiatt feltételezzük a constrictor faktorok tónusos jelenlétét és/vagy nem-specifikus enzimgátlást [198]. Garland munkacsoportja alapján a β_1 receptor agonista az endogen/exogen induktor (ACh) jelenlétében csökkentette a vasodilatatót az endotheliális cAMP szint növelésével [199]. Az endotheliális AC gátlása (SQ22536) utánozhatja a fenti kísérletben igazolt, β_1 adrenerg receptor antagonista által gátolt endotheliális AC-cAMP-PKA útvonalat, következményes vasodilatatót okozva, mely egyben alátámasztja az SQ22536 által okozott alapátmérő-növekedést. SQ22536 jelenlétében a nebvivolol-indukálta vasodilatatio szignifikáns mértékben csökkent, utalva a feltehetőleg NO-mediálta AC/cAMP/PKA útvonal prioritására a nebvivolol hatásmechanizmusában, az sGC/cGMP/PKG útvonallal szemben. Ezek az adatok mások eredményeivel kongruensek [189], ahol bizonyos erek esetében igazolták az NO alternatív jelátviteli útvonalát, kiemelten a cAMP, valamint COX-PGI₂/PGE₂-Gs útvonalat.

II.5.6. A β -adrenerg receptorok és a BK_{Ca} csatornák szerepe a nebvivolol-indukálta dilatációban BA erekben

Cekic és mtsai kimutatták, hogy a specifikus β_1 adrenerg receptor antagonista atenolol nem okozott cerebrovascularis relaxációt, míg a nem-szelektív propranolol vasorelaxációt idézett elő [172]. Tran-Quang és mtsai leírták, hogy a β_1 receptor antagonista nem okozott szignifikáns változást a nebvivolol-indukálta vasorelaxációban patkány aortagyűrűkön, jelezve, hogy a β_1 receptorok jelentős mértékben nem vesznek részt a nebvivolol-indukálta vasodilatációban [182]. Yarova és mtsai alapján patkány mesenterialis artériákon az endotheliális β -adrenerg receptor agonista csökkentette az ACh-indukálta vasodilatatót, míg β_1 receptor antagonista atenolol- az ACh-indukálta vasodilatatót nem befolyásolta [199]. Mindezek alapján feltételezzük, hogy – bizonyos körülmények között – a β_1 receptor antagonista funkcionális agonista hatást válthat ki a gátolt endotheliális Gs-AC-cAMP-PKA útvonalon, ezzel csökkentve a K_{Ca} csatornák inaktivációját, ami endotheliális és (myoepithelialis gap junction segítségével) simaizom hyperpolarisációját okozza, vasodilatatót előidézve [199].

Kimutattuk, hogy a β_1 szelektív antagonista atenolol nem befolyásolta az agyi erek alapátmérőjét, amit részben az endotheliális indukciós faktor [172] hiánya magyaráz, részben a Nuttall és mtsai által feltételezett, β_2 antagonista hatásnak köszönhető [200]. Mindazonáltal eredményeink azt mutatják, hogy az atenolol teljes mértékben meggátolta a nebvivolol-indukálta vasodilatatót agyi erekben. Ezt részben az atenolol β_2 antagonista hatásának (és következményes vasodilatatio gátlásának) tulajdonítjuk [200], részben a β_1 receptorok elfedésével (kompetitív antagonizmus) magyarázzuk, ahol a nebvivolol a hatását ki tudná fejteni NO jelenlétében. Mindez azt sugallja, hogy a nebvivolol-indukálta vasodilatatio részben β_1 receptor specifikus.

Dorobantu és mtsai feltételezték a β_2 receptorok szerepét a nebvivolol vasodilatator hatásában egerek vesearteriáin [180]. Emiatt kísérleteinkben vizsgáltuk a β_2 receptorok szerepét a nebvivolol-indukálta vasodilatatio során. A β_2 -receptor antagonista butoxamin szignifikáns mértékben csökkentette a nebvivolol vasodilatator hatását BA erekben. β_2 -receptorok az endotheliumban és simaizomsejteken is expresszálódhatnak. Az endothelium-dependens, NO-mediálta útvonal a β_2 -receptorok fő jelátviteli útvonala lehet. A β_2 -receptorok stimulációja a simaizomsejteken AC-cAMP-PKA útvonal aktivációjához vezet, és vasodilatatót okoz, amit részben az MLCK inaktivációjával, részben a BK_{Ca} csatornák aktivációjával [201] és hyperpolarisatioval ér el.

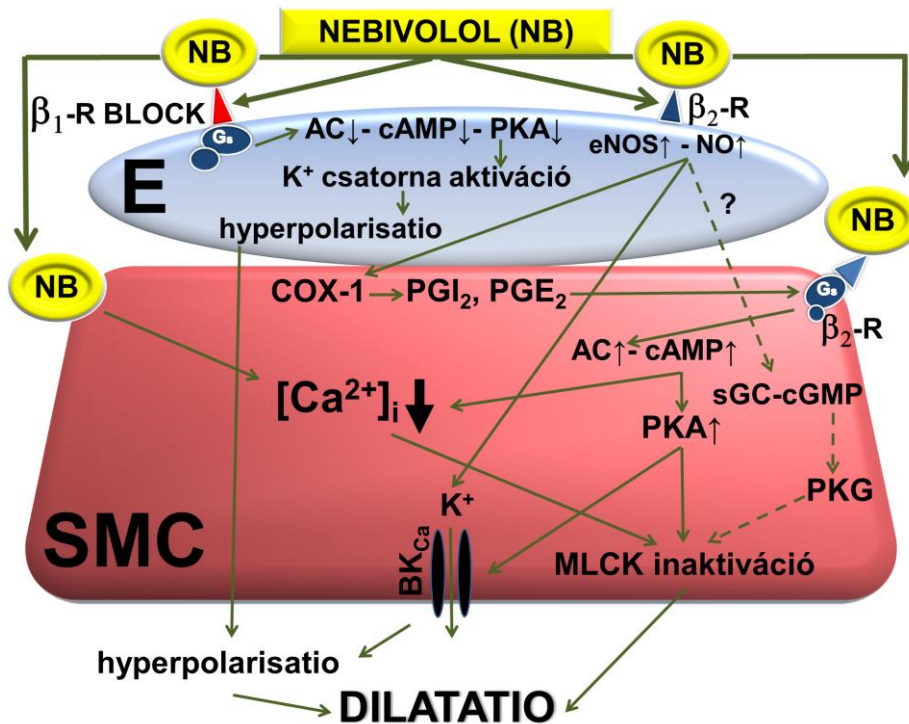
Bolotina és mtsai igazolták a BK_{Ca} csatornák szerepét az NO-mediálta jelátviteli útvonalban [191], majd Popov munkacsoportja igazolta a BK_{Ca} csatornák szerepét a nebvivolol-indukálta vasodilatációban [179]. Korábbi kutatásokkal megegyezően, kísérleteinkben igazoltuk, hogy a BK_{Ca} csatorna blokkoló iberiotoxin (IBTX) és TEA, szignifikáns mértékben csökkentette a nebvivolol-indukálta vasodilatatót agyi erekben. Mindezek alapján feltételezzük, hogy a nebvivolol-indukálta vasodilatációban jelentős szerepe van az endothelium-függő, NO-mediálta, BK_{Ca} csatorna aktivációnak és hyperpolarisációnak, valamint a cAMP-PKA, a β_1 és β_2 receptoroknak, melyek az agyi erekre specifikusnak tűnnek.

II.5.7. A nebivolol csökkenti a vascularis $[Ca^{2+}]_i$ szintet

Érdekes, hogy egyes tanulmányok beszámoltak más β -blokkolók által indukált, endothelium independens vasorelaxációról mind centrális, mind perifériás artériákban [172-174]. Többek között Sakanashi és mtsai propranolol-indukálta vasorelaxációt mutattak ki kutya a. coronariáin, valamint leírták a propranolol Ca^{2+} -influxot csökkentő hatását [174]. Priviero és mtsai igazolták patkány aortán és a. mesentericán a propranolol-indukálta vasorelaxatio hátterében álló, β -adrenoreceptor blokádtól független, Ca^{2+} -influx csökkentő hatást [173]. Cécic és mtsai kimutatták a β -blokkoló propranolol kalcium antagonistá hatását patkány a. basilarisban [172]. Tekintettel arra, hogy a kísérleteinkben a nebivolol agyi erekben vasodilatációt hozott létre, feltételeztük, hogy a proximális jelátviteli folyamatoktól függetlenül, a nebivolol csökkenti a vascularis Ca^{2+} -szintet, vasodilatációt idézve elő. Emiatt párhuzamos kísérlet-sorozatot végeztünk, ahol az érátmérő-méréssel parallel, a korábbiakban közölt módon [37, 77, 78, 202], raciométrikus módszerrel vascularis Ca^{2+} jelintenzitás (R) változást vizsgáltunk. Adataink alapján a nebivolol szignifikáns R-érték csökkenést idézett elő, jelezve a csökkent vascularis $[Ca^{2+}]_i$ koncentrációt. Ezen adatok összhangban vannak funkcionális érátmérő-méréseinkkel, melyek azt sugallják, hogy az agyi erekben a nebivolol-indukálta végső jelátviteli folyamat a simaizom intracelluláris Ca^{2+} -szint csökkenése.

II. 5.8. A nebivolol gátolja a perivascularis vér-indukálta vasoconstrictiót

Korábbi kísérleteinkből tudjuk, hogy a perivascularis hemolizált vér szignifikáns vasoconstrictiót idéz elő agyi erekben [37]. Tekintettel a HB által indukált vasoconstrictio multifaktoriális etiológiájára, komplex hatásmechanizmusára, és NO-mediált endothel-és simaizomfüggő mechanizmusok károsodására, vizsgáltuk a cerebrovascularis erek alapátmérőjének a helyreállítására alkalmas CO_2 , Ca^{2+} -csatorna blokkolók és a kimosási módszereket. Mindazonáltal a nebivolol szignifikáns és funkcionálisan jelentős vasodilatator hatással bír, melynek hátterében komplex hatásmechanizmus érvényesül, ahol felvetettük többek között a $[Ca^{2+}]_i$ szintet csökkentő hatását is. A fentiek alapján kísérleteinkben vizsgáltuk a nebivolol vasomotor hatását HB-indukált vasoconstrictióban. Eredményeink alapján a szignifikáns mértékű, HB-indukált vasoconstrictio esetén a nebivolol növekvő koncentrációi szignifikáns vasodilatációt idéztek elő. Figyelemre méltó, hogy a nebivolol már 10^{-5} M koncentrációban kivédte a HB okozta vasoconstrictiót, utalva a releváns EC_{50} koncentrációnál kialakult, szignifikáns és jelentős funkcionális hatásra, valamint a nebivolol Ca^{2+} -antagonista tulajdonságára, melynek fontos klinikai relevanciái lehetnek.



2. ábra. A nebivolol feltételezett hatásmechanizmusa cerebrális arteriákon

(E, endothelium; SMC, simaizomsejt) Adataink alapján 1.) izolált cerebrális arteriákona nebivolol szignifikáns vasodilatációt okozott, 2.) amelyben szerepet játszik a β_2 -receptor mediálta, endothelium-dependens NO- és cAMP-mechanizmus, mely részben csökkenti a $[Ca^{2+}]_i$ szintet, részben simaizom-hyperpolarizációt vált ki. 3.) Másrészt úgy tűnik, hogy a vasodilatatio kialakulásáért részben a β_1 -receptor (β_1 -R) specifikus kötőhelyek és a párhuzamosan megjelenő endothelium-függő hyperpolarisatio felelnek. 4.) Úgy tűnik, hogy a cGMP hatásmechanizmusa szignifikáns mértékben nem vesz részt a nebivolol-indukálta vasodilatációban. Ezen kutatási eredmények hozzájárulhatnak a β_1 -receptor blokkoló nebivolol komplex hatásmechanizmusának a jobb megértéséhez az agyi erekben, valamint felvetik az agyi véráramlás fokozásának újabb fontos therapiás lehetőségét pathológiás körülmények között.

II.5.9. Klinikai jelentőség

A klinikai gyakorlatban az agyi véráramlás fokozásával járó therapiás lehetőségek kutatása a mindennapok kihívását jelenti. Ischaemiás kórállapotokban (ischaemiás [203] és haemorrhagiás stroke [123]) esetén a cerebrovascularis rezisztencia nagymértékben megnő, gátolva ezzel a kielégítő agyi véráramlást. Kísérleti eredményeink alapján a nebivolol hatására jelentős vasodilatatio alakult ki a basilaris ereken a környező idegi és egyéb szöveti faktorok zavaró hatása nélkül.

Tekintettel a vascularis válaszok hasonlóságára, a vasodilatatorok hatásának vizsgálatában a patkány-kísérletek megbízhatóan modellezik a humán vasomotor folyamatokat [204]. Ezáltal a kísérletes adatok klinikai extrapolálásával új therapiás lehetőségek nyílhatnak meg ezen 3. generációs specifikus β_1 adrenerg receptor blokkoló felhasználása előtt. Fontos megemlíteni, hogy szakirodalmi adatok szerint a SAV akut fázisában a betegek harmadánál szivritmuszavar fordulhat elő, mely a prognózist rontja, és monitorizálást indokol [23]. Korábbi study (BEST) alapján vizsgálták már a β -blokkoló propranolol cerebrovascularis hatását subarachnoideális vérzés esetén. Acut stroke-ban szenvedő betegek esetében a hosszútávú kimenetelben biztató adatok jelentek meg, míg a rövidtávú túlélést rontotta [205].

Azonban a nebivolol alacsonyabb dózisban használják a propranololnál [198], valamint biztonságosságáról és hatékonyságáról [132] már számos tanulmány beszámolt [206], ezért valószínűsíthető, hogy kevesebb mellékhatása lehet tranziens ischaemiás attack-ban (TIA), vagy egyéb stroke formákban történő alkalmazáskor. Figyelembe véve a kísérleti eredményeinket, a nebivolol szignifikáns és funkcionálisan jelentős mértékben növelte a cerebrális erek átmérőjét perivascularis vér jelenlétében. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy haemorrhagiás strokeban, subarachnoideális vérzés okozta vasospasmus esetén therapiás alternatívaként szolgáljon, ahol kiemelten fontos és előnyös lehet az antiarrhythmias hatás mellett a vérnyomás csökkentésével párhuzamos vasodilatatio, valamint a megfelelő agyi véráramlás és perfúzió biztosítása [207]. Feltételezzük, hogy kísérletes eredményeink a későbbiekben további kutatások alapjául szolgálnak majd, ezzel eredményeink hozzájárulhatnak a β_1 receptor blokkoló nebivolol komplex vasomotor hatásmechanizmusának jobb megértéséhez az agyi erekben.

II.6. Új eredmények összefoglalása

1. Elsőként mutattuk ki, hogy a nebivolol koncentráció-függő módon, szignifikáns, és funkcionálisan jelentős mértékű vasodilatatiót hozott létre agyi ereken.
2. A nebivolol-indukálta vasodilatációban számos, parallel intracelluláris jelátviteli folyamat vesz részt,
3. beleértve a β_2 adrenerg receptorokat, az endothelium-függő NO és cAMP által regulált mechanizmusokat,
4. melyek a $[Ca^{2+}]_i$ csökkenését és/vagy a BK_{Ca} csatornákon a simaizom hyperpolarisációját hozzák létre.
5. A β_1 specifikus kötőhely fontos szerepet játszik a nebivolol-indukálta vasodilatatio kialakításában.
6. A fenti funkcionális vasomotor válaszok korrelálnak a vascularis Ca^{2+} jelintenzitás-változásával.
7. A nitrogén monoxid fontos szereppel bír az agyi erek vasomotor tónusának szabályozásában.
8. A nebivolol a hemolizált vér okozta vasoconstrictio esetében is jelentős vasodilatator hatással bír, valamint megbízhatóan helyreállítja az alapátmérőt a HB-indukálta vasoconstrictio esetén is, utalva a későbbi, lehetséges therapiás alternatívára.

II.7. Disszertáció tartalmi pontjainak összefüggése:

Bár kezdetben kísérleteim két irányban indultak el, azonban látva a heterogén patofiziológiai folyamatok interdependens hálózatát és kapcsolódási pontjait, a két irány között fontos kapcsolat alakult ki.

A cerebrovascularis véráramlás módosítására és fokozására alkalmas gyógyszer kutatása máig nagy kihívást jelent az orvostudomány számára, különösképp a károsodott agyi véráramlással járó patofiziológias körülmények között, úgy mint ischaemiás kórállapotokban, vagy subarachnoideális vérzés okozta vasospasmus esetén. Mindezek során a cerebrovascularis ellenállás jelentősen megnő, csökkentve ezáltal a regionális agyi véráramlást és károsítva a parenchymás artériás funkciókat.

Kutatási eredményeink kimutatták, hogy a direkt perivascularis hemolizált vér (traumás agykárosodás és egyéb szöveti faktoroktól mentesen) vasoconstrictiót okozott, mely kivédhető volt lokális Ca^{2+} -csatorna blokkoló és CO_2 -szint növelésével, a vér kimosásával, valamint nebivolol alkalmazásával.

Mindezek alapján feltételezzük, hogy eredményeink hozzájárulhatnak a β_1 -receptor blokkoló nebivolol komplex hatásmechanizmusának jobb megértéséhez az agyi erekben. Experimentális adataink klinikai extrapolálása felveti az agyi véráramlás fokozásának újabb fontos therapiás lehetőségét pathológiás körülmények között, úgy, mint a subarachnoideális vérzés kezelésében. Ezáltal lehetőséget teremtve a károsodott cerebrovascularis véráramlás optimalizálásában ott, ahol kiemelten fontos és előnyös lehet az antiarrhythmias hatás mellett a vérnyomás csökkentésével párhuzamos vasodilatatio, és megfelelő agyi véráramlás biztosítása.

Összegzésként elmondható, hogy tudomásunk szerint ezek az első kísérletek, ill. kutatások melyek feltárják a hemolizált vér és egy β_1 -receptor blokkoló - eddig nem ismert - cerebrovascularis hatásait. Eredményeink önmagában, de együttesen is további kutatások alapjául szolgálhatnak, melyek fontosak lehetnek a mindennapi gyógyító praxis számára.

III. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Koller Ákos* professzor úrnak, aki kritikus szemléletre, higgadt önmérsékletre, objektivitásra és adekvát kérdésfelvetésre tanított, egyben sokdimenzióssá tette tudományos gondolkodásomat. Köszönetet mondok *Hamar János* tanár úrnak, aki példát mutatva alapos és megbízható tudás megszerzésére ösztönzött.

Köszönöm munkatársaimnak, *dr. Springó Zsoltnak*, *Ivic Ivannak*, *dr. Tóth Péternek*, *Németh Zoltánnak*, és *Büki András* professzor úrnak, hogy segítették munkámat, *Hegyi Péter* professzor úrnak, hogy lehetővé tette az utolsó időszak intézeti munkavégzését, valamint *dr. Tóth Attilának*, aki lehetővé tette a Ca^{2+} -imaging méréseket. Köszönetemet szeretném kifejezni *dr. Ezer Erzsébetnek*, aki megannyi gyakorlati segítséget nyújtott doktori értekezésem megírásához.

Szeretném megköszönni diákjaimnak és TDK hallgatóimnak, *dr. Török Orsolyának*, *dr. Bátai István Zoárdnak*, *dr. Kalinics Péternek*, *dr. Szöllősi Regőnek*, *dr. Kósa Dalmának*, *dr. Szántó Viviennek*, *dr. Kálovits Ferencnek*, *dr. Springman Fanninak*, *dr. Belák Márknak*, *dr. Szijjártó Gábornak*, *dr. Szekeres Eszternek*, *dr. Kis Gergelynek* és *dr. Borbély Gábornak*, hogy jelenlétükkel színesebbé tették a napjainkat, munkájukkal segítették a méréseket, és kérdéseikkel letisztultabb válaszokra, célratörő oktatásra sarkallottak.

Külön köszönöm barátomnak és kollégámnak, *dr. Vámos Zoltánnak*, hogy az intézetben töltött kutatói munkánk hosszú évei alatt kialakult barátság jellemformáló mérföldkövé vált, de őszintén kritikus tudott maradni a tudományos munkában.

Köszönettel tartozom kiváló gyakorlatvezetőmnek, *dr. Pétervári Erikának*, aki megszerettette velem a kórélettant, és lehetővé tette TDK hallgatóként a kutatói munka megkezdését az akkori PTE AOK Kórélettani és Gerontológiai Intézetben. Hálával tartozom *Székely Miklós* professzor úrnak, aki biztosította részemre a precíz kutatói háttérrel, és utat mutatott a kiváló oktatói tevékenység eléréséhez. Köszönöm az oktatásban nyújtott segítségét *dr. Balaskó Mártának*, *dr. Soós Szilviának*, *dr. Garami Andrásnak*, *dr. Solymár Margitnak* és *dr. Garai Jánosnak*. Köszönöm munkatársaim segítségét, *Dusikné Szommer Dalmának*, *Visnyei Tündének*, *Pótóné Oláh Emőkének*, *Dr. Garaminé Pákai Eszternek*, *Mihállfyne Jech Andreának*, *Gáspárné Koncsecskó Margitnak*, *Girán Juditnak*, *Kissné Bóka Adriennek*, *Szűcs Istvánné Magdinak*, *Illés Gabriellának*, *Kiss Johannának*, hogy munkájukkal hozzájárultak sikeres kísérleteinkhez.

Köszönöm *dr. Jancsó Gábornak*, *dr. Lantos Jánosnak* és *dr. Kasza Gábornak*, hogy előopponensként kritikai észrevételeikkel javították a dolgozat szakmai színvonalát.

Köszönöm az opponenseknek, *dr. Kanizsai Péternek* és *Nyáry István* professzor úrnak, hogy kritikus véleményükkel ellenjegyezték tudományos munkámat és doktori értekezésemet.

Végül szeretném megköszönni *családomnak*, akik mindvégig támogattak: ha kellett, a kritikus nehéz időszakokban, vagy az örömteli pillanatokban. Megkülönböztetett hálával tartozom feleségemnek, *Katának*, aki mindvégig mellettem állt és feltétel nélkül támogatott, egyben a család nyugodt békéjével megteremtette a lehetőséget tudományos munkám végzéséhez.

Kutatásaimat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) OTKA K71591, K67984, K108444; Társadalmi Megújulás Operatív Program, TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0024; TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017, a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) 2010-2015, valamint a TAMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 "Nemzeti Kiválósági Program" és a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság „Wittek László Ösztöndíj” pályázatok támogatták.

IV. Publikációs lista

IV.1. Idegen nyelvű eredeti közlemények

Értekezés alapjául szolgáló idegen nyelvű eredeti közlemények:

1. **Cseplő P**, Vámos Z, Torok O, Ivic I, Toth A, Buki A, Koller A: Hemolysed blood elicits - calcium antagonist and high CO₂ reversible - constrictions via elevation of Ca²⁺ in isolated cerebral arteries; J Neurotrauma. 2016 May 26. [Epub ahead of print] PMID: 27018759; doi: 10.1089/neu.2015.4365 (**IF: 4,377**)
2. **Cseplő P**, Vámos Z, Ivic I, Torok O, Toth A, Koller A: The beta-1-receptor blocker nebivolol elicits dilation of cerebral arteries by reducing smooth muscle [Ca²⁺]_i; PLoS One. 2016 Oct 7;11(10):e0164010. doi: 10.1371/journal.pone.0164010. PMID: 27716772 (**IF: 3,234**)

Egyéb idegen nyelvű eredeti közlemények:

3. Ivic I, Vámos Z, **Cseplő P**, Koller A: Morphological and functional remodeling of arteries from newborn to senescence leads to increased contractile capacity; J Gerontol A Biol Sci Med Sci.; J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016 May 17. pii: glw085. doi: 10.1093/gerona/glw085 [Epub ahead of print] (**IF: 5,416**)
4. Vámos Z, Ivic I, **Cseplő P**, Toth G, Tamas A, Reglodi D, Koller A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) induces relaxations of peripheral and cerebral arteries, which are differentially impaired by aging; J Mol Neurosci. 2014 Nov;54(3):535-42. doi: 10.1007/s12031-014-0349-9. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24939249 (**IF: 2,343**)

5. Vámos Z, **Cseplo P**, Ivic I, Matics R, Hamar J, Koller A: Age determines the magnitudes of angiotensin II-induced contractions, mRNA, and protein expression of angiotensin type 1 receptors in rat carotid arteries; *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May; 69(5):519-26. doi: 10.1093/gerona/glt128. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24013672 (**IF: 5,416**)
6. Balaskó M, Rostás I, Füredi N, Mikó A, Tenk J, **Cséplő P**, Koncsecskó-Gáspár M, Soós S, Székely M, Pétervári E: Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance; *Exp Gerontol*. 2013 Nov;48(11):1180-8. doi: 10.1016/j.exger.2013.07.006. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23876629 (**IF: 3,529**)
7. Hamar J, Solymár M, Tanai E, **Cseplo P**, Springo Z, Berta G, Debreceni B, Koller A: Bioassay-comparison of the antioxidant efficacy of hydrogen sulfide and superoxide dismutase in isolated arteries and veins; *Acta Physiol Hung*. 2012 Dec;99(4):411-9. doi: 10.1556/APhysiol.99.2012.4.5. PMID: 23238543 (**IF: 0,882**)
8. Toth P, Csiszar A, Sosnowska D, Tucsek Z, **Cseplo P**, Springo Z, Tarantini S, Sonntag WE, Ungvari Z, Koller A: Treatment with the cytochrome P450 ω -hydroxylase inhibitor HET0016 attenuates cerebrovascular inflammation, oxidative stress and improves vasomotor function in spontaneously hypertensive rats; *Br J Pharmacol*. 2013 Apr;168(8):1878-88. doi: 10.1111/bph.12079. PMID: 23194285 (**IF: 4,990**)
9. Papp J, Sandor B, Vámos Z, Botor D, Toth A, Rabai M, Kenyeres P, **Cseplo P**, Juricskay I, Mezosi E, Koller A, Toth K: Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination - in vitro and in vivo comparisons; *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;56(1):1-12. doi: 10.3233/CH-2012-1636. PMID: 23076007 (**IF: 2,242**)

Nemzetközi folyóiratokban megjelent eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: **32,429**

Nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményekre való hivatkozások száma: **41**

Az idézhető publikációk kumulatív impakt faktora: **149,077**

Idézhető absztraktok száma: **64**

IV.2. Idézhető magyar nyelvű közlemények

1. Vámos Z, **Cséplő P**, Koller Á: Az életkor hatása a vaszkuláris renin–angiotenzin rendszer működésére. *Hypertonia és Nephrologia* 16(5):187-200 (2014).
2. Koller Á, Vámos Z, Koller ÁH, **Cséplő P**: Új eredmények a renin-angiotenzin rendszer és a hypertonia kutatásában. *Orvostovábbképző Szemle, XVIII. Évf. 5. szám, 11-15, május* (2011).

IV.3. Tankönyfejezet

1. Ezer Erzsébet, **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán: Súlyos koponyasérültek primer ellátása; In: Komoly Sámuel (szerk.) *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon*. 2299 p. ; Pécs: Dialóg Campus Kiadó, 2014. pp. 1900-1919.; (ISBN:978-963-642-631-6)
2. Ezer Erzsébet, **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán: Primary treatment of severe neurotrauma. Neural regulation of human life processes – from the neuron to the behaviour. Interdisciplinary teaching material concerning the structure, function and clinical aspects of the nervous system for students of medicine, health and life sciences in Hungary, 2014; p. 1876-1895.
3. Ezer Erzsébet, **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán: Primäre Versorgung nach schweren Schädeltraumata; In: Komoly Sámuel (szerk.) *Neurologische Regulierung humaner Lebensprozesse – vom Neuron zum Verhalten. Interdisziplinärer Lernstoff zum Thema Aufbau, Funktion und Klinik des Nervensystems für Studierende der Medizin, Gesundheits- und Biowissenschaften in Ungarn*. 2453 p. ; Pécs: Dialóg Campus Kiadó, 2014. pp. 2032-2053.; (ISBN:978-963-642-633-0)

IV.4. Idézhető angol nyelvű absztraktok

1. Akos Koller, Orsolya Torok, Zoltan Vámos, **Peter Cseplo**: In Vitro Model of Brain Trauma: in Isolated Basilar Artery Hemolysed Blood-induced Constriction is Inhibited by Calcium Channel Blocker and Increased CO₂; *FASEB JOURNAL* 29:(1) Paper 832.8. (2015) (**IF:5,043**)
2. **P Cseplo**, Z Vámos, I Ivic, G Toth, A Tamas, D Reglodi, A Koller: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) induces location- and age-related relaxations of isolated arteries; *ACTA PHYSIOLOGICA* 211: p. 97. (2014) (**IF: 4,382**)
3. **Peter Cseplo**, Zoltan Vámos, Istvan Batai, Orsolya Torok, Zsolt Springo, Attila Toth, Akos Koller: Nebivolol reduces intracellular Ca²⁺ and elicits dilations in isolated rat basilar arteries; *FASEB JOURNAL* 28:(1) Paper 1070.7. (2014) (**IF:5,043**)
4. Z Vámos, **P Cséplő**, I Ivic, R Mátics, Á Koller: Changes in norepinephrine induced vasomotor response and vascular α 1-receptor expression as a function of age; *ACTA PHYSIOLOGICA* 211: pp. 183-184. (2014) (**IF: 4,382**)

5. Zsolt Springo, Peter Toth, Stefani Tarantini, Zsuzsanna Tucsek, **Peter Csepló**, Akos Koller, William Sonntag, Anna Csiszar, Zoltan Ungvari: Aging impairs myogenic adaptation to pulsatile pressure in mouse cerebral arteries; *FASEB JOURNAL* 28:(1) Paper 1079.7. (2014) (*IF*:5,043)
6. **Cséplő P**, Török O, Csató V, Vámos Z, Batai I, Hamar J, Tóth A, Koller Á: Role of intracellular calcium-ion in the development of hemolysed blood induced cerebrovascular constriction; *CLINICAL NEUROSCIENCE* 66:(3-4) p. 130. (2013)
7. **Cséplő P**, Vámos Z, Hamar J, Molnár T, Koller Á: Ca²⁺-binding protein-S100B elicits dose-dependent dilation/relaxation of rat cerebral arteries; *CLINICAL NEUROSCIENCE* 66:(3-4) pp. 130-131. (2013)
8. **Cséplő P**, Ivic I, Vámos Z, Reglődi D, Tamás A, Toth G, Koller Á: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) induces location- and age-dependent changes in vasomotor responses on isolated rat arteries; In: Reglődi D, Tamás A (szerk.) *The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides*. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.08.27-2013.08.31. Pécs: [s. n.], 2013. p. 129; DOI 10.1007/s12031-013-0105-6; *J. MOL NEUROSCI* . 51: (Suppl1): S224-225. (2013) (*IF*: 2,343)
9. Ivic I, Vámos Z, **Csepló P**, Koller Á: During physiological aging the contractile force of arteries increases; In: Springó Zsolt (szerk.). *2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013*. Program and book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.09.11-2013.09.12. Pécs: PTE, 2013. pp. 76-77. (ISBN:978 963 08 7403 8)
10. Kalinics P, Vámos Z, Ivic I, **Cséplő P**, Koller Á: Aging increases the contractile responses of isolated arteries to potassium chloride (KCl); *ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA* 21: p. 54. (2013)
11. Springo Z, Solymar M, **Csepló P**, Toth P, Berta G, Hamar J, Koller Á: In isolated vessels H₂S is a less effective scavenger of exogenous superoxide than SOD; *FASEB JOURNAL* 27: p. 900.2. 1 p. (2013) (*IF*: 5,480)
12. Toth P, Csiszar A, Sosnowska D, Tucsek Z, **Csepló P**, Springo Z, Tarantini S, Sonntag WE, Ungvari Z, Koller Á: INCREASED PRODUCTION OF THE ARACHIDONIC ACID METABOLITE 20-HETE CONTRIBUTES TO HYPERTENSION-INDUCED CEREBROVASCULAR ALTERATIONS; *FASEB JOURNAL* 27: Paper 700.9. (2013) (*IF*: 5,480)
13. Vámos Z, **Cséplő P**, Papp J, Toth K, Koller Á: Acetylsalicylic acid, but not metamizol elicits dose-dependent contraction of isolated rat carotid arteries; *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 54:(2) p. 214. (2013) (*IF*: 2,215)
14. Vámos Z, **Cséplő P**, Hamar J, Molnár T, Koller Á: Ca²⁺ binding protein-S100B elicits concentration-dependent relaxation of rat cerebral arteries; *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 54:(2) pp. 214-215. (2013) (*IF*: 2,215)
15. Vámos Z, Dancs K, **Csepló P**, Ivic I, Springo Z, Koller Á: Subcellular mechanisms of AT₁-receptor mediated vasomotor responses change with aging; In: Springó Zsolt (szerk.) *2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences 2013*. Program and book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.09.11-2013.09.12. Pécs: PTE, 2013. pp. 73-74. (ISBN:978 963 08 7403 8)
16. Zoltan Vámos, **P Csepló**, Z Batai, O Torok, I Ivic, R Matics, J Hamar, A Koller: Changes in angiotensin II-induced vasomotor function from newborn to senescence: correlation with expression of AT₁ and AT₂ receptors; *FASEB JOURNAL* 27:(1) Paper 1165.4. (2013) (*IF*: 5,480)
17. Batai I Z, **Cséplő P**, Török O, Springó Zs, Vámos Z, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Ex-vivo modelling of vasoactive effects of subarachnoidale hemorrhage on isolated cerebral arteries; *ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA* 20:(2) pp. 16-17. (2012)
18. **Csepló P**, Torok O, Springo ZS, Vámos Z, Kosa D, Hamar J, Koller Á: Hemolysed blood elicits substantial constriction of isolated basilar artery, which is restored by calcium channel blocker and increased CO₂; *CARDIOVASCULAR RESEARCH* 93: p. S75. (2012) (*IF*: 5,940)
19. **Csepló P**, Torok O, Vámos Z, Kosa D, Springo Zs, Hamar J, Koller Á: Perivascular blood induces substantial constrictions of isolated basilar artery, which can be reversed by high pCO₂; *FASEB JOURNAL* 26: p. 707.3. (2012) (*IF*: 5,704)
20. Hamar J, Solymar M, Tanai E, **Csepló P**, Springo Z, Berta G, Debreceni B, Koller Á: Bioassay-comparison of the antioxidant efficacy of hydrogen sulfide and superoxide dismutase in isolated arteries and veins; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 99:(4) pp. 411-419. (2012) (*IF*: 0,882)
21. Ivic I, Vámos Z, Csepló P, Kosa D, Torok O, Hamar J, Koller Á: Vascular contractility increases from newborn to senescence; *CARDIOVASCULAR RESEARCH* 93: p. S122. (2012) (*IF*: 5,940)
22. Springó Z, Toth P, Csepló P, Szijjártó G, Koller Á: The nature and mediation of flow-induced responses of cerebral arteries depends on the origin of vessels; *CARDIOVASCULAR RESEARCH* 93: p. S33. (2012) (*IF*: 5,940)
23. Szijjártó G, **Cséplő P**, Springó Zs, Tóth P, Török O, Batai I.Z., Vámos Z, Németh Z, Hamar J, Koller Á: Increases in intraluminal flow elicit biphasic responses in isolated rat basilar arteries; *ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA* 20:(2) pp. 17-18. (2012)
24. Török O, **Cséplő P**, Vámos Z, Kósa D, Ivic I, Batai I.Z., Németh Z, Hamar J, Koller Á: Nebivolol induces dilation in isolated rat basilar artery; *ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA* 20:(2) p. 17. (2012)
25. Vámos Z, **Cséplő P**, Gara E, Koller Á: Treatments of hypertensive urgency in children and in elderly; *ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA* 20:(2) p. 24. (2012)
26. Vámos Z, **Cséplő P**, Ivic I, Toth P, Ungvari Z, Koller Á: Aging induced changes in angiotensin II-induced vasomotor responses and AT₁-receptor expression; *GERONTOLOGIST* 52:(S1) p. 772. (2012) (*IF*: 2,283)
27. **P Cséplő**, Z Vámos, Á Koller: Hemolysed blood-induced vasomotor dysfunction in isolated rat cerebral arteries; *FASEB JOURNAL* 25: Paper 1b435. (2011) (*IF*:5,712)
28. **Cséplő P**, Vámos Z, Tucsek Zs, Pákai E, Koller Á: In vitro model of hemorrhagic stroke: extraluminal blood increases basal tone and impairs vasomotor responses of isolated rat cerebral arteries; *ACTA PHYSIOLOGICA* 202:(S684) pp. 23-24. (2011) (*IF*: 3,090)

29. Papp J, Vámos Z, Sándor B, Tóth A, Rábai M, Kenyeres P, **Cséplő P**, Koller Á, Tóth K: In vitro comparison of platelet aggregation inhibitory effect of acetylsalicylic acid and metamizole in blood samples of healthy subjects; *ACTA PHYSIOLOGICA* 202:(Suppl. 684) pp. 91-92. (2011) (**IF: 3,090**)
30. Vámos Z, **Cseplo P**, Koller H, Degrell P, Hamar J, Toth P, Koller A: Functional availability of vascular angiotensin type 1 (AT1) receptors is altered by aging; *FASEB JOURNAL* 25: Paper 635.2. (2011) (**IF: 5,712**)
31. Vámos Z, **Cséplő P**, Koller AH, Kósa D, Degrell P, Hamar J, Koller Á: Aging alters angiotensin II - induced contractile responses and tachyphylaxis of rat carotid arteries. Correlation with changes in blood pressure; *ACTA PHYSIOLOGICA* 202:(S684) p. 126. (2011) (**IF: 3,090**)
32. **Cseplo P**, Vámos Z, Toth P, Hamar J, Koller A: Vasomotor Effects of Hemolysed Blood in Isolated Rat Cerebral Arteries; *KIDNEY AND BLOOD PRESSURE RESEARCH* 35:(6) p. 417. (2010) (**IF: 1,50**)
33. **P Cséplő**, Z Vámos, J Hamar, Á Koller: Modeling of vasomotor effects of hemorrhagic stroke in isolated rat cerebral arteries; *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE-CLINICAL NEUROSCIENCE* 63: pp. 200-201. (2010)
34. Koller A, Vámos Z, **Cseplo P**, Toth P, Rozsa B, Hamar J: Age-related changes in the angiotensin II-induced vasomotor activity; *EUROPEAN HEART JOURNAL* 31:(Suppl. 1) p. 101. (2010) (**IF: 2,153**)
35. Koller A, Toth P, Rozsa B, **Cseplo P**, Hamar J, Vámos Z: Aging-induced changes in angiotensin II-induced contractions and tachyphylaxis of isolated carotid arteries; *FASEB JOURNAL* 24: Paper 775.1. (2010) (**IF: 6,515**)
36. Toth P, Vámos Z, Rozsa B, Tekus E, **Cseplo P**, Hamar J, Komoly S, Koller A: Increases in flow/shear stress elicit constrictions of small cerebral arteries; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 97:(1) pp. 144-145. (2010) (**IF: 1,226**)
37. Vámos Z, Cseplo P, Koller A, Toth P, Degrell P, Hamar J: Aging Dependent Changes in Angiotensin II-Induced Contractions of Isolated Rat Carotid Arteries; *KIDNEY AND BLOOD PRESSURE RESEARCH* 35:(6) p. 436. (2010) (**IF: 1,50**)
38. **Cséplő P**, Garami A, Solymár M, Balaskó M, Pétervári E, Székely M: Feeding pattern after intraperitoneal capsaicin desensitization in rats; *FRONTIERS IN SYSTEMS NEUROSCIENCE Conference Abstract: Paper 006*. (2009) (**IF: 3,656**)
39. Pétervári E, **Cséplő P**, Bartha Z L, Soós S, Székely M: Regulatory changes of food intake upon CRF administration; *FRONTIERS IN SYSTEMS NEUROSCIENCE Conference Abstract: Paper 018*. (2009) (**IF: 3,656**)
40. Soos S, **Cseplo P**, Vámos Z, Petervari E, Szekely M: Age-related alterations in alpha-MSH-induced acute anorexia; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 96:(1) p. 127. (2009) (**IF: 0,75**)
41. Vámos Z, Garami A, **Cseplo P**, Soos S, Szekely M: Effects of a central alpha-MSH infusion on parameters of energy balance in young and old rats; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 96:(1) pp. 142-143. (2009) (**IF: 0,75**)
42. M Balaskó, **P Cséplő**, Sz Soós, E Pétervári, M Székely: Age-related variations of alpha-MSH-induced anorexia; *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE-CLINICAL NEUROSCIENCE* 61:(S1) p. 14. (2008)
43. **Cseplo P**, JM Vinagre, T Schjottelvik: Melanocortins: Age-dependent effects on the regulation of food intake; In: *International Life Sciences Student's Conference*. Konferencia helye, ideje: Varsó, Lengyelország, 2008.09.10-2008.09.14. Varsó:2008. p. 68. (ISBN:978-83-927731-0-8)
44. Schjottelvik T, **Cseplo P**: Leptin and energy balance in rats: The effects of age and body composition; In: *International Life Sciences Student's Conference*. Konferencia helye, ideje: Varsó, Lengyelország, 2008.09.10-2008.09.14. Varsó:2008. p. 68. (ISBN:978-83-927731-0-8)
45. E Petervari, M Balasko, **P Cseplo**, Sz Soos, M Szekely: Age-related changes in food intake upon acute central alpha-MSH-administration; In: - (szerk.) *Federation of European Neuroscience Societies*. Konferencia helye, ideje: Genf, Svájc, 2008.07.12-2008.07.16. Genf: [s. n.], 2008. p. 52. (ISBN:92-990014-3-X)
46. Soos S, Balasko M, **Cseplo P**, Szekely M, Garami A: The effects of alpha-MSH on spontaneous food intake in rats; *ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA* 94:(4) p. 391. (2007) (**IF: 0,453**)

IV.5. Idézhető magyar nyelvű absztraktok

47. **Cséplő P**, Bártai I.Z., Török O, Ivic I, Vámos Z, Hamar J, Koller Á: A B1 szelektív adrenerg receptoe gátló nebiivolol az NO-cGMP útvonaltól független dilatációt okoz izolált agyi ereken; In: *Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa*. 270 p. ; Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2013.06.05-2013.06.08. Budapest: Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Kar, p. 57.
48. **Cséplő P**, Török O, Bártai I.Z., Vámos Z, Hamar J, Csató V, Toth A, Koller Á: A perivaszkuláris hemolizált vér a simaizom intracelluláris Ca²⁺ növekedése révén okoz cerebrovaszkuláris konstriktiót; In: *Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa*. 270 p. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2013.06.05-2013.06.08. Budapest: Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Kar, p. 58.
49. **Cséplő P**, Török O, Vámos Z, Bártai I.Z., Hamar J, Toth A, Koller Á: Az intracelluláris Ca²⁺ ion szerepe az intracranialis vérzés indukálta vasospasmusban; *MAGYAR SEBÉSZET* 66:(2) p. 77. (2013)
50. Koller Á, **Cséplő P**, Ivic I, Hamar J, Vámos Z: Az életkor hatása az Angiotensin II-AT1 receptor által kiváltott értériás kontrakcióra; In: *Magyar Élettani Társaság. A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa*. 270 p. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2013.06.05-2013.06.08. Budapest: Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Kar, p. 56.
51. Springo Zs, Tóth P, **Cséplő P**, Dóczy T, Hamar J, Koller Á: Áramlás indukálta vascularis válaszok izolált agyi ereken (humán és patkány vizsgálatokban); *MAGYAR SEBÉSZET* 66:(2) p. 108. (2013)
52. **Cséplő P**, Vámos Z, Török O, Bártai I, Hamar J, Koller Á: A nebiivolol dilatációt okoz izolált arteria basilarisban; *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 16:(S3) p. 38. (2012)
53. **Cséplő P**: Az extraluminális vér hatása az agyi erek vasomotoros működésére; *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 16:(S3) p. 48. (2012)
54. Kósa D, Vámos Z, Török O, Szijjártó G, **Cséplő P**, Hamar J, Koller Á: Experimentális Oxyologia: Az öregedés hatása a vérnyomás szabályozásra - in vitro – kísérlet; In: *Szamonek Vera (szerk.) 10. Országos interdiszciplináris Grastyán*

- konferencia előadásai. 432 p. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2012.04.12-2012.04.13. Pécs: Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, 2012. p. z. (ISBN:978 963 642 470 1)
55. Szijjártó G, **Cséplő P**, Török O, Kósa D, Vámos Z, Koller Á: Experimentális Oxyologia: Az agy vérkeringésének modellezése izolált agyi erekben; In: Szamonek Vera (szerk.); 10. Országos interdiszciplináris Grastyán konferencia előadásai. 432 p. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2012.04.12-2012.04.13. Pécs: Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, 2012. (ISBN:978 963 642 470 1)
 56. Torok O, **Cséplő P**, Szijjártó G, Kósa D, Vámos Z, Koller Á: Experimentális Oxyologia: gyógyszerhatások modellezése izolált agyi erekben; In: Szamonek Vera (szerk.) 10. Országos interdiszciplináris Grastyán konferencia előadásai. 432 p. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2012.04.12-2012.04.13. Pécs: Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Szakkollégium, 2012. (ISBN:978 963 642 470 1)
 57. Vámos Z, **Cséplő P**, Bártai I, Török O, Hamar J, Koller Á: Az angiozintin II indukálta vasomotor válasz és az AT1R-expresszió változása a kor függvényében; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 16:(S3) p. 40. (2012)
 58. **P Cséplő**, O Török, Z Vámos, I Ivic, D Kósa, Zs Springó, J Hamar, Á Koller: A nebulol az izolált arteria basilaris dilatációját okozza: Előzetes eredmények; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 15:(Suppl 3) pp. 29-30. (2011)
 59. **Cséplő P**, Vámos Z, Török O, Springó Zs, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Hemolizált vér vazomotor hatása izolált cerebrális artériákon. Hipertónia talaján kialakuló subarachnoidalis vérzés; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 15:(S3) p. 20. (2011)
 60. D Kósa, Z Vámos, **P Cséplő**, O Török, J Hamar, Á Koller: Izolált patkány carotis artériák Norepinephrin indukálta vazomotor válasza és az $\alpha 1$ -receptor expresszió változása az életkorral; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 15:(Suppl 3) p. S41. (2011)
 61. Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Kósa Dalma, Deres László, Ivan Ivic, Hamar János, Koller Ákos: Az Angiotenzin II. indukálta vazomotor válasz és az AT1R expresszió változása a kor függvényében; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 15:(S3) p. 44. (2011)
 62. Magyar K, Vámos Zoltán, Bruszt Kitti, Solti Izabella, **Cséplő Péter**, Hideg Kálmán, Sümegi Balázs, Tóth Kálmán, Halmosi Róbert, Koller Ákos: Egy új PARP-gátló vazoprotektív hatása spontán hipertóniás patkányokban; CARDIOLOGIA HUNGARICA 40:(Suppl. G) p. G45. (2010) A Magyar Kardiológusok Társasága 2010. évi Tudományos Kongresszusa. Balatonfüred, Magyarország: 2010.05.05 -2010.05.08.
 63. Z Vámos, P Tóth, **P Cséplő**, B Rózsa, J Hamar, Á Koller: Izolált carotis artériák Angiotensin I- ill. II-re adott eltérő vazomotor válasza.: Az ACE és az AT1 Receptorok szerepe; ÉRBETEGSÉGEK XVI:(2) p. 55. (2009)
 64. Z Vámos, P Tóth, **P Cséplő**, B Rózsa, J Hamar, Á Koller: Az öregedés hatása az AT1-receptorok vazomotor működésére; HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 13:(S3) p. 204. (2009)

IV.6. Egyéb angol nyelvű absztraktok

65. Ivic Ivan, Solymár M, Vámos Z, **Cséplő P**, Koller Á: EFFECT OF FE³⁺ ON THE VASOMOTOR TONE OF ARTERIES. ROLE OF REACTIVE OXYGENS SPECIES; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26.p. 17.
66. Ivic Ivan, Vámos Z, **Cséplő P**, Koller Á: RECEPTOR- AND NON-RECEPTOR MEDIATED CONTRACTILITY OF ARTERIES INCREASES FROM NEWBORN TO SENESCENCE; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26.p. 18.
67. Kalinics P, Kis G, Szollosi R, Belak M, Torok O, Vámos Z, **Cseplő P**, Koller A: In vitro model of subarachnoid hemorrhage induced vasospasm: role of blood components; In: HMAA (szerk.) HMAA Summer Conference Balatonfüred, 2014. Konferencia helye, ideje: Balatonfüred, Magyarország, 2014.08.22-2014.08.23.pp. 26-27.
68. Rego Szollosi, Peter Kalinics, Zoltan Vámos, **Peter Cseplő**, Robert Matics, Akos Koller: Age related changes in AT1-receptor (AT-1R) dependent vasoconstriction, and its mediation by subcellular mechanisms; In: HMAA (szerk.) HMAA Summer Conference Balatonfüred, 2014. Konferencia helye, ideje: Balatonfüred, Magyarország, 2014.08.22-2014.08.23.pp. 15-16.
69. O Török, **Cséplő P**, Vámos Z, Csató V, Toth A, Koller A: Role of intracellular Ca²⁺ in the development of hemolysed-blood induced cerebrovascular constriction; In: Third International Symposium on Hypertension. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2014.11.28-2014.11.30.p. CD.
70. **Cséplő P**, Vámos Z, Török O, Bártai I.Z., Hamar J, Koller Á: Nebivolol induces dilation in isolated rat cerebral artery, independent of NO-cGMP pathway; In: International Union of Physiological Sciences (IUPS). Konferencia helye, ideje: Birmingham, Anglia, 2013.07.21-2013.07.26.p. 876.
71. Ivic I, Yousif L, Vámos Z, **Cséplő P**, Hallmann R, Sorokin L, Koller Á: Aging - induced structural changes in arteries. Role of collagen and laminin isoforms; In: International Union of Physiological Sciences (IUPS). Konferencia helye, ideje: Birmingham, Anglia, 2013.07.21-2013.07.26.p. 839.
72. Kósa D; Egyéb szerzőség: Koller Á, Vámos Z, **Cséplő P** (forráskiad.): Age related changes in NE-induced vasomotor activity; In: 8th International Croatian Student Summit: book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Zágráb, Horvátország, 2012.03.28-2012.03.31.p. 15.
73. Springó Zs, Vámos Z, Ivic I, **Cséplő P**, Koller Á: Aging induced alterations in the vasomotor function of smooth muscle; In: SmArt Symposium 2012. Vascular Progenitors in Biology and Medicine. Konferencia helye, ideje: Fribourg, Svájc, 2012.09.13-2012.09.15. Fribourg: p. 37.
74. Torok O, **Cséplő P**, Vámos Z, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Nebivolol induces dilation in isolated rat basilar artery; In: 8th International Croatian Student Summit: book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Zágráb, Horvátország, 2012.03.28-2012.03.31.p. 11.
75. **Cséplő P**, Vámos Z, Török O, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Vasomotor responses induced by hemolysed blood; In: Workshop on Animal Physiology and Immunology. Konferencia helye, ideje: Brno, Csehország, 2011.06.23-2011.06.24. Brno.
76. Ivic I, Vámos Z, **Cséplő P**, Kósa D, Deres L, Matics R, Hamar J, Koller Á: Aging differently alters angiotensin II, norepinephrin and KCl -induced contractile responses of rat carotid arteries; In: International Meeting of Croatian Physiological Society. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2011.09.23-2011.09.25. Osijek: p. 21.

77. Szijjártó G, Springó Zs, **Cséplő P**, Tóth P, Koller Á: Increases in intraluminal flow elicit dilations in isolated rat basilar arteries; In: International Meeting of Croatian Physiological Society. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2011.09.23-2011.09.25. Osijek: p. 5.
78. Szijjártó G, Springó Zs, **Cséplő P**, Tóth P, Koller Á: Increases in intraluminal flow elicit dilations in isolated rat basilar arteries: Az intraluminális áramlás növekedése dilatációt okoz patkány agyból izolált artéria basilárisban; In: HMAA. Konferencia helye, ideje: Balatonfüred, Magyarország, 2011.08.19-2011.08.20.
79. Vámos Z, **Cséplő P**, Deres L, Ivic I, Kósa D, Mátyics R, Hamar J, Koller Á: Aging alters angiotensin-II induced vasomotor responses. Correlation with changes in AT1-receptor expression; In: International Meeting of Croatian Physiological Society. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2011.09.23-2011.09.25. Osijek: p. 6.
80. Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Koller Agnes Hanna, Kósa Dalma, Degrell Péter, Hamar János, Koller Akos: AGING ALTERS ANGIOTENSIN II - INDUCED CONTRACTILE RESPONSES AND TACHYPHYLAXIS OF RAT CAROTID ARTERIES. CORRELATION WITH CHANGES IN BLOOD PRESSURE; In: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani (FAMÉ) társaságok 2011. évi közös tudományos konferenciája. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2011.06.08-2011.06.11. Pécs: p. 299.
81. **Cséplő P**, Vámos Z, Tóth P, Hamar J, Koller Á: Vasomotor effects of hemolysed blood in isolated rat cerebral arteries; In: Second International Symposium on Hypertension: Translational Medicine in Hypertension; Croatian-Hungarian Young Investigator Conference. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2010.11.17-2010.11.21. Osijek: pp. 23-24.
82. **Cséplő P**, Vámos Z, Tóth P, Hamar J, Koller Á: Vasomotor effects of hemolysed blood in isolated rat cerebral arteries; In: IX. World Congress for Microcirculation. Konferencia helye, ideje: Paris, Franciaország, 2010.09.26-2010.09.28. Paris
83. Vámos Z, **Cseplő P**, Toth P, Hamar J, Koller A: Angiotensin II-induced contractions and tachyphylaxis of isolated carotid arteries change as a function of age. CNS, Stockholm 2010 (2010)
84. Vámos Z, **Cséplő P**, Koller Á, Tóth P, Degrell P, Hamar J: Aging dependent changes in angiotensin II-induced contractions of isolated rat carotid arteries; In: Second International Symposium on Hypertension: Translational Medicine in Hypertension; Croatian-Hungarian Young Investigator Conference. Konferencia helye, ideje: Osijek, Horvátország, 2010.11.17-2010.11.21. Osijek: pp. 38-39.

IV.7. Egyéb magyar nyelvű absztraktok

85. Vámos Zoltán, Mondello Stefania, Czeiter Endre, Sorinola Abayomi, Menon David, Maas Andrew, Ezer Erzsébet, Szabó Zoltán, **Cséplő Péter**, Büki András: A koponyasérülést kísérő szöveti károsodást jelző potenciális neurobiomarkerek szerepe a kimenetel előrejelzésében (cochrane típusú „systematic review” és meta-analízis); In: Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Továbbképző Napok és Nemzetközi Kongresszus - ANESZTEXPO 2016. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2016.05.19-2016.05.21. p. 7.
86. **Cséplő P**, Vámos Z, Koller Á: A vér komponenseinek szerepe a subarachnoidális vérzés indukálta vasospasmus kialakításában; A XIV. Magyar Sürgősségi Orvostani Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2015.11.19-2015.11.21. (Magyar Sürgősségi Orvostani Társaság), Budapest
87. **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán, Koller Ákos: A nebulol hatása a cerebrovaszkuláris keringésre; In: Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 43. Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2015.05.28-2015.05.30. p. 8.
88. Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Szabó Zoltán, Ezer Erzsébet, Koller Ákos: A Noradrenalin-indukálta vazokonstriktió és annak molekuláris mechanizmusainak változása csecsemő-kortól aggyáig; Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 43. Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2015.05.28-2015.05.30. p. 7
89. Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Szabó Zoltán: A Bupivacain és Ropivacain helyi érzéstelenítők izolált patkány carotis artériákra kifejtett vazomotor hatása; Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 43. Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2015.05.28-2015.05.30. p. 7.
90. **Cséplő Péter**, Vámos Z, Török O, Ivic I, Kalinics P, Solymár M, Szöllősi R, Koller Á: A VÉR KOMPONENSEINEK SZEREPE A SUBARACHNOIDÁLIS VÉRZÉS INDUKÁLTA VASOSPASMUS KIALAKULÁSÁBAN; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26. p. 16.
91. **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán, Koller Ákos: VASZKULÁRIS ENDOTÉL DISZFUNKCIÓ: KÓRÉLETTANI MECHANIZMUSOK; In: Blázovics A (szerk.) Oxidatív stressz és betegségek: Országos konferencia (absztrakt füzet). Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2014.11.06-2014.11.07. p. 1.
92. Kalinics Péter, Szöllősi R, **Cséplő P**, Vámos Z, Koller Á: AZ ACETILSZALICILSÁV (ASZPIRIN), ELLENTÉTBEN A METAMIZOLLAL (ALGOPYRIN) DÓZIS-FÜGGŐ KONTRAKCIÓT VÁLT KI IZOLÁLT PATKÁNY CAROTIS ARTÉRIÁKON; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26. p. 17.
93. Solymár Margit, Springó Zs, Török O, **Cséplő P**, Tóth P, Koller Á: AZ ÁRAMLÁSNÖVEKEDÉS DILATÁCIÓT OKOZÓ PATKÁNY IZOLÁLT BASILÁRIS ARTÉRIÁKBAN, AMIT ÚGY TŰNIK NEM AZ ENDOTHELIUM ÉS A NITROGÉN MONOXID KÖZVETÍT; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26. p. 17.
94. Szöllősi Regő, Kalinics P, **Cséplő P**, Ezer E, Vámos Z, Koller Á: INTRAVÉNÁSAN ADOTT NON-SZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK TROMBOCITA FUNKCIÓRA KIFEJTETT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA GERINC- SÉRÜLÉSEK (HDI) KÖVETŐEN; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26. p. 16.
95. Vámos Zoltán, Csabai Laura, **Cséplő Péter**, Szenohradzski Katalin, Ezer Erzsébet: Intravénásan adott non-szteroid gyulladáscsökkentők tromboocita funkcióra kifejtett hatása idegsebészeti műtétek során; In: Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 42. Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.05.22-2014.05.24. p. 8.

96. Vámos Zoltán, Ivic I, **Cséplő P**, Tamás A, Reglődi D, Koller Á: PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE (PACAP) INDUKÁLTA RELAXÁCIÓ ALAKULÁSA CEREBRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁKON AZ ÉLETKOR FÜGGVÉNYÉBEN; In: A Magyar Hypertonia Társaság XXII. Kongresszusa: Absztrakt könyv. Konferencia helye, ideje: Siófok, Magyarország, 2014.09.25-2014.09.26.p. 17.
97. Batai I Z, Török O. Egyéb szerzőség: Koller Á, **Cséplő P**, Vámos Z (forráskiad.): A nebulol dilatációt okozó izolált arteria basilarison; In: Tudományos Diákköri Konferencia - absztraktfüzet: Students' Research Conference - book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.02.07-2013.02.08. Pécs: p. 44.
98. Deres László, Vámos Zoltán, Erős Krisztián, Mátics Róbert, **Cséplő Péter**, Halmosi Róbert, Sümegi Balázs, Tóth Kálmán, Koller Ákos: Az AT1-receptor közvetített vazomotor válasz szubcelluláris mechanizmusainak változása a kor függvényében; In: Magyar Kardiológusok Társasága 2013. évi Tudományos Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonfüred, Magyarország, 2013.05.08-2013.05.11.p. B16
99. Török O, Batai I.Z.; Egyéb szerzőség: Koller Á, **Cséplő P** (forráskiad.): Az intracelluláris Ca²⁺ ion szerepe a perivaszkuláris hemolizált vér-indukált cerebrovaszkuláris konstriktio kialakulásában; In: Tudományos Diákköri Konferencia - absztraktfüzet: Students' Research Conference - book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2013.02.07-2013.02.08. Pécs: p. 127.
100. Vámos Zoltán, Deres László, Erős Krisztián, Mátics Róbert, Ivic Ivan, Bertalan Andrea, Sipos Elemér, Koller Ákos, **Cséplő Péter**: Az AT1-receptor közvetített vasomotoros válasz változása a kor függvényében, izolált patkány carotis artériákon; In: Magyar Kardiológusok Társasága 2013. évi Tudományos Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonfüred, Magyarország, 2013.05.08-2013.05.11.p. B32.
101. **Cséplő P**, Solymár M, Debreczeni B, Vámos Z, Németh Z, Springó Zs, Párniczky A, Hamar J, Koller Á: Az érfal simaizom kontrakciójának iszkémia/reperfúzió okozta károsodása az artériákban és vénákban; In: Csernoch László (szerk.) A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2012.06.10-2012.06.13. (Magyar Élettani Társaság), p. 9.
102. **Cséplő P**, Török O, Németh Z, Vámos Z, Szijjártó G, Batai I, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Hemolizált vér vazomotor hatása izolált cerebrális artériákon – subarachnoidalis vérzés modellezése; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökgyógyászati Társaság 3. közös kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2012.04.27-2012.04.28.
103. **Cséplő P**, Solymár M, Debreczeni B, Vámos Z, Németh Z, Springó Zs, Párniczky A, Hamar J, Koller Á: Az érfal simaizom kontrakciójának iszkémia/iszkémia-reperfúzió okozta károsodása az artériákban és vénákban; In: Csernoch László (szerk.) A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2012.06.10-2012.06.13. (Magyar Élettani Társaság) p. 73.
104. Debreczeni B, Gara E, Veresh Z, Rác A, Márki A, **Cséplő P**, Tamás R, Koller Á: A hidrogén peroxid (H₂O₂) vasomotor mediáció szerepe arteriolákban és vénulákban; In: Csernoch László (szerk.) A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2012.06.10-2012.06.13. (Magyar Élettani Társaság), p. 83.
105. Kósa Dalma, Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Török Orsolya, Ivan Ivic, Németh Zoltán, Hamar János, Koller Ákos: Az öregedés hatása a norepinephrin-indukálta vazomotor funkcióra és a vaszkuláris 1-receptor expresszióra; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökgyógyászati Társaság 3. közös kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2012.04.27-2012.04.28.p. 41.
106. Németh Zoltán, Vámos Zoltán, **Cséplő Péter**, Solymár Margit, Seffer István, Cziráki Attila, Koller Ákos: A humán perikardiális folyadék (PF) növeli az izolált patkány artériák vazomotor tónusát; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökgyógyászati Társaság 3. közös kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2012.04.27-2012.04.28.p. 28.
107. Springó Zs, Tóth P, **Cséplő P**, Vámos Z, Solymár M, Koller Á: Az intraluminalis áramlás növekedése dilatációt okozó izolált artéria basilaris-ban; In: Csernoch László (szerk.) A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2012.06.10-2012.06.13. (Magyar Élettani Társaság), p. 179.
108. Szijjártó G, **Cséplő P**, Török O, Batai I, Vámos Z, Németh Z, Kósa D, Koller Á, Springó Zs: Az intraluminalis áramlás növekedésének hatása patkány artéria basilarisra; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökgyógyászati Társaság 3. közös kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2012.04.27-2012.04.28.
109. Török O, **Cséplő P**, Vámos Z, Kósa D, Ivic I, Batai I, Németh Z, Hamar J, Koller Á: Nevibolol az izolált arteria basilaris dilatációját okozza; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökgyógyászati Társaság 3. közös kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2012.04.27-2012.04.28.
110. Török O, Kósa D; Egyéb szerzőség: **Cséplő P**, Vámos Z, Koller Á (forráskiad.): Hemolizált vér részben reverzibilis vasomotor diszfunkciót okozó izolált cerebrális artériákon; In: Tudományos Diákköri Konferencia - absztraktfüzet: Students' Research Conference - book of abstracts. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2012.04.17-2012.04.18. Pécs: p. 120.
111. **Cséplő Péter**, Vámos Zoltán, Tucsek Zsuzsanna, Pákai Eszter, Koller Ákos: IN VITRO MODEL OF HEMORRHAGIC STROKE: EXTRALUMINAL BLOOD INCREASES BASAL TONE AND IMPAIRS VASOMOTOR RESPONSES OF ISOLATED RAT CEREBRAL ARTERIES; In: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani (FAME) társaságok 2011. évi közös tudományos konferenciája. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2011.06.08-2011.06.11; Pécs: p. 95.
112. Vámos Z, **Cséplő P**, Koller A H, D Hamar J, Koller Á: Aging alters angiotensin II-induced contractile responses of rat carotid arteries. Correlation with changes in blood pressure and expression of AT1-receptors; In: Magyar

- Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani (FAMÉ) társaságok 2011. évi közös tudományos konferenciája. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2011.06.08-2011.06.11. Pécs: Paper O57.
113. Vámos Z, **Cséplő P**, Tucsek Zs, Mátics R, Kósa D, Hamar J, Koller Á: Az Angiotenzin-II indukálta vazomotor válasz, és az AT1R expresszió változása a kor függvényében; In: Fiatal Hypertonológusok V. fóruma. Konferencia helye, ideje: Hajdúszoboszló, Magyarország, 2011.09.23-2011.09.25.
 114. **Cséplő P**, Vámos Z, Hamar J, Koller Á: A hemolizált vér vazomotor hatása izolált cerebrális artériákban; In: A Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXXIV. Vándorgyűlése és a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) II. Közös Tudományos Konferenciája. 194 p. ; Konferencia helye, ideje: Szeged, Magyarország, 2010.06.16-2010.06.18. Szeged: Szegedi Tudományegyetem, pp. 53-54.
 115. **Cséplő P**, Vámos Z, Hamar J, Koller Á: A vérzéses stroke vazomotor hatásának modellezése izolált cerebrális artériákban; In: A Magyar Oxyológiai Társaság XV. Vándorgyűlése. Konferencia helye, ideje: Aggtelek, Magyarország, 2010.05.13-2010.05.15.
 116. **Cséplő P**, Vámos Z, Tóth P, Solymár M, Hamar J, Koller Á: A hemolizált vér vazomotor hatása izolált cerebrális artériákban; In: XVII Magyar Klinikai Hemoreológiai Kongresszus, a Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság II. közös kongresszusa: program, előadás és poszter összefoglaló. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2010.06.25-2010.06.26.p. 28.
 117. **Cséplő P**, Vámos Z: Experimentális Oxyologia: kraniocerebrális trauma, vaszkuláris agyi történések lehetséges pathophysiológiája; In: A Magyar Oxyológiai Társaság Tudományos Ülése: XVI. Őszi Szimpózium. Konferencia helye, ideje: Bük, Magyarország, 2010.10.07-2010.10.08.
 118. Vámos Z, **Cséplő P**, Hamar J, Koller Á: Az öregedés hatása az angiotenzin II-indukálta vazomotor funkcióra. Klinikai relevancia; Magyar Hypertonia Társaság XVIII. Kongresszusa és IX. Nemzetközi Továbbképző Kurzusa, Budapest 2010.12.03. - 2010.12.05. (2010)
 119. Vámos Z, **Cséplő P**, Rózsa B, Degrell P, Hamar J, Koller Á: Az Angiotenzin II vazomotor hatása a kor függvényében; In: XVII Magyar Klinikai Hemoreológiai Kongresszus, a Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság II. közös kongresszusa: program, előadás és poszter összefoglaló. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, 2010.06.25-2010.06.26.p. 11.
 120. Vámos Z, **Cséplő P**: Experimentális oxyologia: hipotézis - metodika - konklúzió - Allopurin, mint trombocita-aggregáció gátló szer?; In: A Magyar Oxyológiai Társaság Tudományos Ülése: XVI. Őszi Szimpózium. Konferencia helye, ideje: Bük, Magyarország, 2010.10.07-2010.10.08.
 121. Soós Sz, Balaskó M, **Cséplő P**, Székely M, Garami A: Alpha-MSH hatása patkányok spontán táplálék-felvételére; Magyar Élettani Társaság LXXI. Vándorgyűlése, Pécs, Június 6-8. (2007)

V. Irodalomjegyzék

1. Toth, P., et al., *Isolated human and rat cerebral arteries constrict to increases in flow: role of 20-HETE and TP receptors*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(10): p. 2096-105.
2. Koller, A. and P. Toth, *Contribution of Flow-Dependent Vasomotor Mechanisms to the Autoregulation of Cerebral Blood Flow*. Journal of vascular research, 2012. **49**(5): p. 375-389.
3. Kontos, H.A., *Regulation of the cerebral circulation*. Annu Rev Physiol, 1981. **43**: p. 397-407.
4. Kontos, H.A., A.J. Raper, and J.L. Patterson, *Analysis of vasoactivity of local pH, PCO2 and bicarbonate on pial vessels*. Stroke, 1977. **8**(3): p. 358-60.
5. Attwell, D., et al., *Glial and neuronal control of brain blood flow*. Nature, 2010. **468**(7321): p. 232-43.
6. Betz, E., *Cerebral blood flow: its measurement and regulation*. Physiol Rev, 1972. **52**(3): p. 595-630.
7. Kovach, A.G., et al., *Effect of the organic calcium antagonist D-600 on cerebrocortical vascular and redox responses evoked by adenosine, anoxia, and epilepsy*. J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(1): p. 51-61.
8. Dora, E., A. Koller, and A.G. Kovach, *Effect of topical adenosine deaminase treatment on the functional hyperemic and hypoxic responses of cerebrocortical microcirculation*. J Cereb Blood Flow Metab, 1984. **4**(3): p. 447-57.
9. Peterson, E.C., Z. Wang, and G. Britz, *Regulation of cerebral blood flow*. Int J Vasc Med, 2011. **2011**: p. 823525.
10. Dietrich, H.H., Y. Kajita, and R.G. Dacey, Jr., *Local and conducted vasomotor responses in isolated rat cerebral arterioles*. Am J Physiol, 1996. **271**(3 Pt 2): p. H1109-16.
11. Horiuchi, T., et al., *Mechanism of extracellular K+-induced local and conducted responses in cerebral penetrating arterioles*. Stroke, 2002. **33**(11): p. 2692-9.
12. Kajita, Y., H.H. Dietrich, and R.G. Dacey, Jr., *Effects of oxyhemoglobin on local and propagated vasodilatory responses induced by adenosine, adenosine diphosphate, and adenosine triphosphate in rat cerebral arterioles*. J Neurosurg, 1996. **85**(5): p. 908-16.
13. Rosenblum, W.I., P. Weinbrecht, and G.H. Nelson, *Propagated constriction in mouse pial arterioles: possible role of endothelium in transmitting the propagated response*. Microcirc Endothelium Lymphatics, 1990. **6**(4-5): p. 369-87.
14. Saez, J.C., et al., *Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions*. Physiol Rev, 2003. **83**(4): p. 1359-400.
15. Segal, S.S. and B.R. Duling, *Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction*. Science, 1986. **234**(4778): p. 868-70.
16. Lecrux, C. and E. Hamel, *The neurovascular unit in brain function and disease*. Acta Physiol (Oxf), 2011. **203**(1): p. 47-59.
17. Lok, J., et al., *Cell-cell signaling in the neurovascular unit*. Neurochem Res, 2007. **32**(12): p. 2032-45.
18. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism*. Textbook of Medical Physiology, 2011: p. 743-750.
19. Jones, E.G., *On the mode of entry of blood vessels into the cerebral cortex*. J Anat, 1970. **106**(Pt 3): p. 507-20.
20. Cipolla, M.J., in *The Cerebral Circulation*. 2009: San Rafael (CA).

21. Zlokovic, B.V. and M.L. Apuzzo, *Strategies to circumvent vascular barriers of the central nervous system*. Neurosurgery, 1998. **43**(4): p. 877-8.
22. Begley, D.J. and M.W. Brightman, *Structural and functional aspects of the blood-brain barrier*. Prog Drug Res, 2003. **61**: p. 39-78.
23. Ábrahám Hajnalka, Á.P., Albu Mónika, Bajnóczky István, Balás István, Benkő András, Birkás Béla, Bors László, Botz Bálint, Csathó Árpád, Cséplő Péter, Csernus Valér, Dorn Krisztina, Ezer Erzsébet, Farkas József, Fekete Sándor, Feldmann Adám, Füzesi Zsuzsanna, Gaszner Balázs, Gyimesi Csilla, Hartung István, Hegedűs Gábor, Helyes Zsuzsanna, Herold Róbert, Hortobágyi Tibor, Horváth Judit, Horváth Zsolt, Hudák István, Illés Enikő, Jandó Gábor, Jegesy Andrea, Kállai János, Karádi Kázmér, Kerekes Zsuzsanna, Koller Akos, Komoly Sámuel, Kovács Bernadett, Kovács Norbert, Kozma Zsolt, Kövér Ferenc, Kricskovics Antal, Lenzsér Gábor, Lucza Tivadar, Mezősi Emese, Mike Andrea, Montskó Péter, Nagy Alexandra, Nagy Ferenc, Pál Endre, Péley Iván, Pethő Gábor, Pethőné Lubics Andrea, Pfund Zoltán, Pintér Erika, Porpáczy Zoltán, Pozsgai Gábor, Reglődi Dóra, Rékási Zoltán, Schwarcz Attila, Sebők Agnes, Simon Gábor, Simon Mária, Sipos Katalin, Szapáry László, Szekeres Júlia, Szolcsányi Tibor, Tamás Andrea, Tényi Tamás, Tiringner István, Tóth Márton, Tóth Péter, Trauninger Anita, Vámos Zoltán, Varga József, Vörös Viktor, *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurotól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon*. Pécsi Tudományegyetem; Dialóg Campus Kiadó-Nordex Kft, 2014.
24. Rodriguez-Yanez, M., et al., *Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage*. Neurologia, 2013. **28**(4): p. 236-49.
25. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
26. Sandor, J., et al., *[Risk factors for fatal outcome in subdural hemorrhage]./A subdurális vérzés miatt kezelt betegek halálózását befolyásoló tényezők*. Ideggyógyászati szemle, 2003. **56**(11-12): p. 386-95.
27. Armonda, R.A., et al., *Wartime traumatic cerebral vasospasm: recent review of combat casualties*. Neurosurgery, 2006. **59**(6): p. 1215-25; discussion 1225.
28. Diringer, M.N. and Y. Axelrod, *Hemodynamic manipulation in the neuro-intensive care unit: cerebral perfusion pressure therapy in head injury and hemodynamic augmentation for cerebral vasospasm*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(2): p. 156-62.
29. Oertel, M., et al., *Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 299 patients*. J Neurosurg, 2005. **103**(5): p. 812-24.
30. Razumovsky, A., et al., *Cerebral hemodynamic changes after wartime traumatic brain injury*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 87-90.
31. Diedler, J., et al., *Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2009. **40**(3): p. 815-9.
32. Budohoski, K.P., M. Czosnyka, and P.J. Kirkpatrick, *The Role of Monitoring Cerebral Autoregulation After Subarachnoid Hemorrhage*. Neurosurgery, 2015. **62 Suppl 1**: p. 180-4.
33. Jaeger, M., et al., *Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2012. **43**(8): p. 2097-101.
34. Toth, P., et al., *Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: pathomechanism and therapeutic implications*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016: p. ajpheart 00267 2016.
35. Garcia-Roldan, J.L. and J.A. Bevan, *Flow-induced constriction and dilation of cerebral resistance arteries*. Circ Res, 1990. **66**(5): p. 1445-8.
36. Sobey, C.G. and F.M. Faraci, *Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries?* Clin Exp Pharmacol Physiol, 1998. **25**(11): p. 867-76.
37. Cseplo, P., et al., *Hemolysed blood elicits - calcium antagonist and high CO2 reversible - constrictions via elevation of Ca2+ in isolated cerebral arteries*. J Neurotrauma, 2016.
38. Sehba, F.A., et al., *Adenosine A(2A) receptors in early ischemic vascular injury after subarachnoid hemorrhage. Laboratory investigation*. J Neurosurg, 2010. **113**(4): p. 826-34.
39. Wellman, G.C. and M. Koide, *Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 173-7.
40. Paulson, O.B., S. Strandgaard, and L. Edvinsson, *Cerebral autoregulation*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1990. **2**(2): p. 161-92.
41. Sasaki, T. and Y. Kikkawa, *Proposed mechanism of cerebral vasospasm: our hypothesis and current topics*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 53-6.
42. Clark, J.F. and F.R. Sharp, *Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2006. **26**(10): p. 1223-33.
43. Qureshi, A.I., A.D. Mendelow, and D.F. Hanley, *Intracerebral haemorrhage*. Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1632-44.
44. Minneci, P.C., et al., *Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by compartmentalized oxyhemoglobin*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3409-17.
45. Harder, D.R., P. Dernbach, and A. Waters, *Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog*. J Clin Invest, 1987. **80**(3): p. 875-80.
46. Cambj-Sapunar, L., et al., *Contribution of 5-hydroxytryptamine1B receptors and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid to fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2003. **34**(5): p. 1269-75.
47. Kehl, F., et al., *20-HETE contributes to the acute fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage in the rat*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(4): p. H1556-65.
48. Uski, T.K. and K.E. Andersson, *Effects of prostanoids on isolated feline cerebral arteries. I. Characterization of the contraction-mediating receptor*. Acta Physiol Scand, 1984. **120**(1): p. 131-6.
49. Neppl, R.L., et al., *Thromboxane A2-induced bi-directional regulation of cerebral arterial tone*. J Biol Chem, 2009. **284**(10): p. 6348-60.

50. Maeda, Y., et al., *Up-regulation of proteinase-activated receptor 1 and increased contractile responses to thrombin after subarachnoid haemorrhage*. Br J Pharmacol, 2007. **152**(7): p. 1131-9.
51. Wurzel, M., et al., *Vasoactive Properties of Plasma Protein Fractions*. Am J Physiol, 1964. **206**: p. 923-5.
52. Toyoda, K., et al., *Gene transfer of calcitonin gene-related peptide prevents vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage*. Circ Res, 2000. **87**(9): p. 818-24.
53. Culliver, H.A. and D.G. Penington, *Mechanisms of vasomotor reactions in the use of SPPS*. Vox Sang, 1979. **36**(4): p. 201-7.
54. Nystoriak, M.A., et al., *Fundamental increase in pressure-dependent constriction of brain parenchymal arterioles from subarachnoid hemorrhage model rats due to membrane depolarization*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **300**(3): p. H803-12.
55. Islam, M.Z., et al., *Vasomotor effects of acetylcholine, bradykinin, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, histamine and angiotensin II on the mouse basilar artery*. J Vet Med Sci, 2014. **76**(10): p. 1339-45.
56. Ansar, S., et al., *Subarachnoid hemorrhage induces enhanced expression of thromboxane A2 receptors in rat cerebral arteries*. Brain Res, 2010. **1316**: p. 163-72.
57. Komatsu, H., et al., *Beneficial effect of OKY-046, a selective thromboxane A2 synthetase inhibitor, on experimental cerebral vasospasm*. Jpn J Pharmacol, 1986. **41**(3): p. 381-91.
58. Toshima, Y., et al., *Thromboxane A2 synthetase inhibitor failed to ameliorate the arterial narrowing during the chronic phase of cerebral vasospasm*. Life Sci, 1997. **61**(14): p. 1371-7.
59. Tang, H., et al., *Expression of Sphingosine-1-phosphate (S1P) on the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits*. Acta Cir Bras, 2015. **30**(10): p. 654-9.
60. Hirano, K. and M. Hirano, *Current perspective on the role of the thrombin receptor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Pharmacol Sci, 2010. **114**(2): p. 127-33.
61. Ide, K., et al., *The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage*. Neurol Res, 1989. **11**(2): p. 101-4.
62. Kai, Y., et al., *Prevention of the hypercontractile response to thrombin by proteinase-activated receptor-1 antagonist in subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2007. **38**(12): p. 3259-65.
63. Lominadze, D., et al., *Fibrinogen and fragment D-induced vascular constriction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(3): p. H1257-64.
64. Nakagomi, T., et al., *Impairment of endothelium-dependent vasodilation induced by acetylcholine and adenosine triphosphate following experimental subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1987. **18**(2): p. 482-9.
65. Sen, U., et al., *Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells*. Am J Physiol Cell Physiol, 2009. **296**(4): p. C840-7.
66. Dreier, J.P., et al., *Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage?* J Neurosurg, 2000. **93**(4): p. 658-66.
67. Leng, L.Z., M.E. Fink, and C. Iadecola, *Spreading depolarization: a possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage*. Arch Neurol, 2011. **68**(1): p. 31-6.
68. Toth, P., et al., *Treatment with the cytochrome P450 omega-hydroxylase inhibitor HET0016 attenuates cerebrovascular inflammation, oxidative stress and improves vasomotor function in spontaneously hypertensive rats*. Br J Pharmacol, 2013. **168**(8): p. 1878-88.
69. Cseplo, P., et al., *The Beta-1-Receptor Blocker Nebivolol Elicits Dilation of Cerebral Arteries by Reducing Smooth Muscle [Ca²⁺]_i*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0164010.
70. Dietrich, H.H., et al., *Mechanism of ATP-induced local and conducted vasomotor responses in isolated rat cerebral penetrating arterioles*. J Vasc Res, 2009. **46**(3): p. 253-64.
71. Vamos, Z., et al., *Age Determines the Magnitudes of Angiotensin II-Induced Contractions, mRNA, and Protein Expression of Angiotensin Type 1 Receptors in Rat Carotid Arteries*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013.
72. Racz, A., et al., *Thromboxane A(2) contributes to the mediation of flow-induced responses of skeletal muscle venules: role of cyclooxygenases 1 and 2*. J Vasc Res, 2009. **46**(5): p. 397-405.
73. Koller, A. and G. Kaley, *Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation*. Circ Res, 1990. **67**(2): p. 529-34.
74. Huang, A., D. Sun, and A. Koller, *Shear stress-induced release of prostaglandin H(2) in arterioles of hypertensive rats*. Hypertension, 2000. **35**(4): p. 925-30.
75. Gonzales, R.J., et al., *Testosterone treatment increases thromboxane function in rat cerebral arteries*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **289**(2): p. H578-85.
76. Koller, A. and Z. Bagi, *Nitric oxide and H2O2 contribute to reactive dilation of isolated coronary arterioles*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **287**(6): p. H2461-7.
77. Ungvari, Z., P. Pacher, and A. Koller, *Serotonin reuptake inhibitor fluoxetine decreases arteriolar myogenic tone by reducing smooth muscle [Ca²⁺]_i*. J Cardiovasc Pharmacol, 2000. **35**(6): p. 849-54.
78. Grynkiewicz, G., M. Poenie, and R.Y. Tsien, *A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties*. J Biol Chem, 1985. **260**(6): p. 3440-50.
79. Osol, G. and W. Halpern, *Myogenic properties of cerebral blood vessels from normotensive and hypertensive rats*. Am J Physiol, 1985. **249**(5 Pt 2): p. H914-21.
80. Osol, G., I. Laher, and M. Cipolla, *Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation*. Circ Res, 1991. **68**(2): p. 359-67.
81. Aoyama, Y., et al., *Effects of pH on contraction and Ca²⁺ mobilization in vascular smooth muscles of the rabbit basilar artery*. Jpn J Physiol, 1999. **49**(1): p. 55-62.
82. Kim, Y.C., S.J. Lee, and K.W. Kim, *Effects of pH on vascular tone in rabbit basilar arteries*. J Korean Med Sci, 2004. **19**(1): p. 42-50.
83. Harder, D.R. and J.A. Madden, *Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced PCO₂*. Pflugers Arch, 1985. **403**(4): p. 402-6.

84. Toda, N., Y. Hatano, and K. Mori, *Mechanisms underlying response to hypercapnia and bicarbonate of isolated dog cerebral arteries*. Am J Physiol, 1989. **257**(1 Pt 2): p. H141-6.
85. Edvinsson, L. and R. Sercombe, *Influence of pH and pCO₂ on alpha-receptor mediated contraction in brain vessels*. Acta Physiol Scand, 1976. **97**(3): p. 325-31.
86. Yoon, S., M. Zuccarello, and R.M. Rapoport, *pCO₂ and pH regulation of cerebral blood flow*. Frontiers in physiology, 2012. **3**: p. 365.
87. Sandor, P., et al., *Major role of nitric oxide in the mediation of regional CO₂ responsiveness of the cerebral and spinal cord vessels of the cat*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(1): p. 49-58.
88. Leffler, C.W., et al., *Hydrogen sulfide and cerebral microvascular tone in newborn pigs*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **300**(2): p. H440-7.
89. Hannah, R.M., et al., *Endothelial SK(Ca) and IK(Ca) channels regulate brain parenchymal arteriolar diameter and cortical cerebral blood flow*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(5): p. 1175-86.
90. Peng, H.L., et al., *On the cellular mechanism for the effect of acidosis on vascular tone*. Acta Physiol Scand, 1998. **164**(4): p. 517-25.
91. Peng, H.L., et al., *Effect of acidosis on tension and [Ca²⁺]_i in rat cerebral arteries: is there a role for membrane potential?* Am J Physiol, 1998. **274**(2 Pt 2): p. H655-62.
92. Etminan, N., M.D. Vergouwen, and R.L. Macdonald, *Angiographic vasospasm versus cerebral infarction as outcome measures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 33-40.
93. Pickard, J.D., et al., *Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. BMJ, 1989. **298**(6674): p. 636-42.
94. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD000277.
95. Kronvall, E., et al., *Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration*. J Neurosurg, 2009. **110**(1): p. 58-63.
96. Dorsch, N., *A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture*. Acta Neurochir Suppl, 2011. **110**(Pt 1): p. 5-6.
97. de Aguiar, P.H., et al., *Removal of clots in subarachnoid space could reduce the vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 91-3.
98. Zhang, Z.D., et al., *Vasospasm in monkeys resolves because of loss of and encasement of subarachnoid blood clot*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1868-74.
99. Sasaki, T., et al., *Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1985. **63**(3): p. 433-40.
100. Debdi, M., J. Seylaz, and R. Sercombe, *Early changes in rabbit cerebral artery reactivity after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1992. **23**(8): p. 1154-62.
101. Faraci, F.M. and D.D. Heistad, *Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels*. Physiol Rev, 1998. **78**(1): p. 53-97.
102. Cook, D.A., *Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage*. Pharmacol Ther, 1995. **66**(2): p. 259-84.
103. Hatake, K., et al., *Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1992. **23**(8): p. 1111-6; discussion 1116-7.
104. Sasaki, T., et al., *Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood*. J Neurosurg, 1981. **55**(5): p. 771-8.
105. Nakagomi, T., et al., *Pharmacological effect of endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictive peptide, on canine basilar arteries*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1989. **29**(11): p. 967-74.
106. Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988. **332**(6163): p. 411-5.
107. Kikkawa, Y., et al., *Impaired feedback regulation of the receptor activity and the myofilament Ca²⁺ sensitivity contributes to increased vascular reactivity after subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(9): p. 1637-50.
108. Tsakadze, N.L., et al., *Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1*. Am J Physiol Cell Physiol, 2004. **287**(1): p. C55-63.
109. Fathi, A.R., et al., *Reversal of cerebral vasospasm via intravenous sodium nitrite after subarachnoid hemorrhage in primates*. J Neurosurg, 2011. **115**(6): p. 1213-20.
110. Pluta, R.M., et al., *Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage*. JAMA, 2005. **293**(12): p. 1477-84.
111. Ellis, E.F., A.S. Nies, and J.A. Oates, *Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A₂*. Stroke, 1977. **8**(4): p. 480-3.
112. Satoh, H., et al., *Protective effects of KW-3635, a thromboxane A₂ antagonist, on arachidonic acid-induced transient cerebral ischemia in dogs*. Jpn J Pharmacol, 1994. **65**(1): p. 45-50.
113. Anliker, B. and J. Chun, *Lysophospholipid G protein-coupled receptors*. J Biol Chem, 2004. **279**(20): p. 20555-8.
114. Bischoff, A., et al., *Sphingosine-1-phosphate and sphingosylphosphorylcholine constrict renal and mesenteric microvessels in vitro*. Br J Pharmacol, 2000. **130**(8): p. 1871-7.
115. Okazaki, H., et al., *Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **190**(3): p. 1104-9.
116. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 439-47.
117. Dreier, J.P., et al., *Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura?* Brain, 2002. **125**(Pt 1): p. 102-12.
118. Petzold, G.C., et al., *Ischemia triggered by spreading neuronal activation is induced by endothelin-1 and hemoglobin in the subarachnoid space*. Ann Neurol, 2003. **54**(5): p. 591-8.

119. Andresen, J., N.I. Shafi, and R.M. Bryan, Jr., *Endothelial influences on cerebrovascular tone*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(1): p. 318-27.
120. Cosentino, F., et al., *Endothelial dysfunction and stroke*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38 Suppl 2**: p. S75-8.
121. Jahromi, B.S., et al., *Voltage-gated K⁺ channel dysfunction in myocytes from a dog model of subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(4): p. 797-811.
122. Koide, M., et al., *Impact of subarachnoid hemorrhage on local and global calcium signaling in cerebral artery myocytes*. Acta neurochirurgica. Supplement, 2011. **110**(Pt 1): p. 145-50.
123. Pool, J.L., S. Jacobson, and T.A. Fletcher, *Cerebral vasospasm; clinical and experimental evidence*. J Am Med Assoc, 1958. **167**(13): p. 1599-601.
124. Mohamed, A.A., et al., *Effect of the calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and metabolic coupling*. J Cereb Blood Flow Metab, 1985. **5**(1): p. 26-33.
125. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(24): p. 9265-9.
126. Faraci, F.M., *Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone in vivo*. Am J Physiol, 1990. **259**(4 Pt 2): p. H1216-21.
127. Toda, N., K. Ayajiki, and T. Okamura, *Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances*. Pharmacol Rev, 2009. **61**(1): p. 62-97.
128. Pluta, R.M., *Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment*. Pharmacol Ther, 2005. **105**(1): p. 23-56.
129. Grammas, P., U. Reimann-Philipp, and P.H. Weigel, *Cerebrovasculature-mediated neuronal cell death*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **903**: p. 55-60.
130. Légrády, P., *Nebivolol: a hosszú hatású, vasodilatator tulajdonságú béta-blokkoló*. LAM, 2010. **20**(3-4): p. 223-226.
131. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
132. Gaszner, B., et al., *Nebivolol kezelés hatásossága esszenciális hipertóniában szenvedő betegekben, krónikus obstruktív légúti betegség, aktív dohányzás és perifériás artériás érbetegség fennállása esetén*. Cardiologia Hungarica, 2013. **43**(4): p. 168-175.
133. Farsang, C., *A hypertonia kezelése krónikus obstruktív légúti betegség társulásakor: A nebulol jelentősége*. LAM, 2011. **21**(11): p. 699-703.
134. Munkabizottsága, a.M.H.T.S.I.F., *A hypertoniabetegség ellátása (Az MHT szakmai irányelve 2015)*. Hypertonia és Nephrologia, 2015. **19**(Suppl. 1): p. 1-38.
135. Task Force, M., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
136. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
137. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
138. Veverka, A., D.S. Nuzum, and J.L. Jolly, *Nebivolol: a third-generation beta-adrenergic blocker*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(7-8): p. 1353-60.
139. Prisant, L.M., *Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker*. J Clin Pharmacol, 2008. **48**(2): p. 225-39.
140. Ignarro, L.J., *Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebulol*. Cardiovasc Ther, 2008. **26**(2): p. 115-34.
141. McDevitt, D.G., *Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a beta-blocking drug*. Am J Cardiol, 1987. **59**(13): p. 10F-12F.
142. de Boer, R.A., A.A. Voors, and D.J. van Veldhuisen, *Nebivolol: third-generation beta-blockade*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(10): p. 1539-50.
143. Dhakam, Z., et al., *A comparison of atenolol and nebulol in isolated systolic hypertension*. J Hypertens, 2008. **26**(2): p. 351-6.
144. Edes, I., Z. Gasió, and K. Wita, *Effects of nebulol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(4): p. 631-9.
145. Flather, M.D., et al., *Randomized trial to determine the effect of nebulol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)*. Eur Heart J, 2005. **26**(3): p. 215-25.
146. Predel, H.G., et al., *Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebulol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension*. J Hum Hypertens, 2001. **15**(10): p. 715-21.
147. Rosei, E.A., et al., *Evaluation of the efficacy and tolerability of nebulol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study*. Blood Press Suppl, 2003. **1**: p. 30-5.
148. Fogari, R., et al., *Comparative effects of nebulol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes*. J Hum Hypertens, 1997. **11**(11): p. 753-7.
149. Celik, T., et al., *Comparative effects of nebulol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients*. J Hypertens, 2006. **24**(3): p. 591-6.
150. Poirier, L., et al., *Effects of nebulol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients*. J Hypertens, 2001. **19**(8): p. 1429-35.
151. Kaiser, T., et al., *Influence of nebulol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients*. J Hypertens, 2006. **24**(7): p. 1397-403.

152. Lacourciere, Y., et al., *Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins*. J Clin Pharmacol, 1992. **32**(7): p. 660-6.
153. Makolkin, V.I., et al., *[Clinical and metabolic effects of cardioselective beta-adrenoblockers nebivolol and metoprolol in patients with hypertension and ischemic heart disease associated with type 2 diabetes]*. Kardiologiia, 2003. **43**(2): p. 40-3.
154. Ovcharenko, S.I., I.V. Litvinova, and V.I. Mikolkin, *[Administration of cardioselective beta-adrenoblockers in patients with arterial hypertension and/or ischemic heart disease associated with bronchoobstructive syndrome]*. Ter Arkh, 2007. **79**(9): p. 12-8.
155. van Gestel, Y.R., et al., *Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(7): p. 695-700.
156. Matthys, H., V. Giebelhaus, and J. von Fallois, *[Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation--also for patients with obstructive lung diseases?]*. Z Kardiol, 2001. **90**(10): p. 760-5.
157. Short, P.M., et al., *Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study*. BMJ, 2011. **342**: p. d2549.
158. Rutten, F.H., et al., *Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med, 2010. **170**(10): p. 880-7.
159. Fratta Pasini, A., et al., *Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation*. J Hypertens, 2005. **23**(3): p. 589-96.
160. Brixius, K., et al., *Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007. **34**(4): p. 327-31.
161. Yilmaz, M.B., et al., *Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol*. Adv Ther, 2008. **25**(9): p. 871-83.
162. Kalinowski, L., et al., *Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action*. Circulation, 2003. **107**(21): p. 2747-52.
163. Kakoki, M., et al., *Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney*. Hypertension, 1999. **33**(1 Pt 2): p. 467-71.
164. Ignarro, L.J., et al., *Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms*. Nitric Oxide, 2002. **7**(2): p. 75-82.
165. Ignarro, L.J., *Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker*. Blood Press Suppl, 2004. **1**: p. 2-16.
166. Gao, Y.S., et al., *Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries*. J Cardiovasc Pharmacol, 1991. **17**(6): p. 964-9.
167. Bowman, A.J., C.P. Chen, and G.A. Ford, *Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol*. Br J Clin Pharmacol, 1994. **38**(3): p. 199-204.
168. Cockcroft, J.R., et al., *Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism*. J Pharmacol Exp Ther, 1995. **274**(3): p. 1067-71.
169. Tzemos, N., P.O. Lim, and T.M. MacDonald, *Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study*. Circulation, 2001. **104**(5): p. 511-4.
170. Cosentino, F., et al., *Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta1 -selective receptor blockade*. J Hypertens, 2002. **20**(3): p. 421-8.
171. Dessy, C., et al., *Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol*. Circulation, 2005. **112**(8): p. 1198-205.
172. Cekic, E.G., et al., *Propranolol-induced relaxation in the rat basilar artery*. Vascul Pharmacol, 2013. **58**(4): p. 307-12.
173. Priviero, F.B., et al., *Vasorelaxing effects of propranolol in rat aorta and mesenteric artery: a role for nitric oxide and calcium entry blockade*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006. **33**(5-6): p. 448-55.
174. Sakanashi, M. and S. Takeo, *Characterization of propranolol-induced relaxation of coronary artery*. Jpn J Pharmacol, 1983. **33**(3): p. 603-10.
175. Fujii, K., D.D. Heistad, and F.M. Faraci, *Role of the basilar artery in regulation of blood flow to the brain stem in rats*. Stroke, 1991. **22**(6): p. 763-7.
176. Jebelovszki, E., et al., *High-fat diet-induced obesity leads to increased NO sensitivity of rat coronary arterioles: role of soluble guanylate cyclase activation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. **294**(6): p. H2558-64.
177. Wu, B.N., et al., *KMUP-1 activates BKCa channels in basilar artery myocytes via cyclic nucleotide-dependent protein kinases*. British journal of pharmacology, 2005. **146**(6): p. 862-71.
178. Ramirez-Rosas, M.B., et al., *Pharmacological evidence that Ca(2)+ channels and, to a lesser extent, K+ channels mediate the relaxation of testosterone in the canine basilar artery*. Steroids, 2011. **76**(4): p. 409-15.
179. Georgescu, A., et al., *The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery*. European journal of pharmacology, 2005. **508**(1-3): p. 159-66.
180. Georgescu, A., et al., *Nebivolol induces a hyperpolarizing effect on smooth muscle cells in the mouse renal artery by activation of beta-2-adrenoceptors*. Pharmacology, 2008. **81**(2): p. 110-7.
181. Evangelista, S., et al., *Effect of DL-nebivolol, its enantiomers and metabolites on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells*. Pharmacol Res, 2007. **55**(4): p. 303-9.
182. Tran Quang, T., et al., *Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta*. Br J Pharmacol, 2009. **156**(4): p. 601-8.
183. Koller, A. and G. Kaley, *Endothelium regulates skeletal muscle microcirculation by a blood flow velocity-sensing mechanism*. Am J Physiol, 1990. **258**(3 Pt 2): p. H916-20.
184. Koller, A., D. Sun, and G. Kaley, *Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro*. Circ Res, 1993. **72**(6): p. 1276-84.
185. Katusic, Z.S., J.T. Shepherd, and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries*. Am J Physiol, 1987. **252**(3 Pt 2): p. H671-3.

186. Lincoln, T.M., N. Dey, and H. Sellak, *Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression*. J Appl Physiol (1985), 2001. **91**(3): p. 1421-30.
187. Kitazawa, T., et al., *Nitric oxide-induced biphasic mechanism of vascular relaxation via dephosphorylation of CPI-17 and MYPT1*. J Physiol, 2009. **587**(Pt 14): p. 3587-603.
188. Paterno, R., F.M. Faraci, and D.D. Heistad, *Role of Ca(2+)-dependent K⁺ channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat*. Stroke, 1996. **27**(9): p. 1603-7; discussion 1607-8.
189. Ogawa, N., et al., *Nitric oxide dilates rat retinal blood vessels by cyclooxygenase-dependent mechanisms*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009. **297**(4): p. R968-77.
190. Mollace, V., et al., *Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors*. Pharmacol Rev, 2005. **57**(2): p. 217-52.
191. Bolotina, V.M., et al., *Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle*. Nature, 1994. **368**(6474): p. 850-3.
192. Hardy, P., et al., *A major role for prostacyclin in nitric oxide-induced ocular vasorelaxation in the piglet*. Circ Res, 1998. **83**(7): p. 721-9.
193. Mistry, D.K. and C.J. Garland, *Nitric oxide (NO)-induced activation of large conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels (BK(Ca)) in smooth muscle cells isolated from the rat mesenteric artery*. Br J Pharmacol, 1998. **124**(6): p. 1131-40.
194. Salvemini, D., *Regulation of cyclooxygenase enzymes by nitric oxide*. Cell Mol Life Sci, 1997. **53**(7): p. 576-82.
195. Salvemini, D., M.G. Currie, and V. Mollace, *Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators*. J Clin Invest, 1996. **97**(11): p. 2562-8.
196. Salvemini, D., et al., *Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(15): p. 7240-4.
197. Ungvari, Z. and A. Koller, *Mediation of EDHF-induced reduction of smooth muscle [Ca(2+)](i) and arteriolar dilation by K(+) channels, 5,6-EET, and gap junctions*. Microcirculation, 2001. **8**(4): p. 265-74.
198. Silberstein, S.D., et al., *Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society*. Neurology, 2012. **78**(17): p. 1337-45.
199. Yarova, P.L., et al., *beta(1)-Adrenoceptor stimulation suppresses endothelial IK(Ca)-channel hyperpolarization and associated dilatation in resistance arteries*. Br J Pharmacol, 2013. **169**(4): p. 875-86.
200. Nuttall, S.L., H.C. Routledge, and M.J. Kendall, *A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers*. J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(3): p. 179-86.
201. Jaggar, J.H., et al., *Calcium sparks in smooth muscle*. Am J Physiol Cell Physiol, 2000. **278**(2): p. C235-56.
202. Czikora, A., et al., *Structure-activity relationships of vanilloid receptor agonists for arteriolar TRPV1*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(6): p. 1801-12.
203. Pierre, L.N. and A.P. Davenport, *Blockade and reversal of endothelin-induced constriction in pial arteries from human brain*. Stroke, 1999. **30**(3): p. 638-43.
204. Grande, G., E. Nilsson, and L. Edvinsson, *Comparison of responses to vasoactive drugs in human and rat cerebral arteries using myography and pressurized cerebral artery method*. Cephalalgia, 2013. **33**(3): p. 152-9.
205. Barer, D.H., et al., *Low dose beta blockade in acute stroke ("BEST" trial): an evaluation*. Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6624): p. 737-41.
206. Cockcroft, J., *A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient*. Vasc Health Risk Manag, 2007. **3**(6): p. 909-17.
207. Olah, C., et al., *Nebivolol alkalmazása többszörös agyi aneurysmák esetén [Nebivolol in treatment of multiple cerebral aneurysms]*. Ideggyogy Sz, 2013. **66**(7-8): p. 273-6.