

Neurofarmakológia Program

Programvezető: Dr. Szolcsányi János egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Szolcsányi János egyetemi tanár

Egyetemi Doktori (PhD) értekezés tézisei

Capsaicin vaszkuláris hatásai, antidrómos vazodilatáció és  
nocicepció: vizsgálatok új funkcionális módszerekkel

Dr. Pórszász Róbert

Pécsi Orvostudományi Egyetem  
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Pécs

1999

Az elmúlt 1-2 évtizedben a szenzoros idegrendszer vizsgálata eredményeként ma már általánosan elfogadottá vált az a koncepció, hogy a primer afferensek jelentős hányada kettős funkciójúval rendelkezik, így nemcsak a periféria felől érkező információval látják el a központot (szenzoros funkció), hanem a perifériás végződéseik környezetében a szöveteket közvetlenül befolyásolni (effektor funkció) is képesek (Szolcsányi, 1984). Új módszertani megközelítések, mint amilyen pl. a szöveti vérátáramlás mérő készülék, azaz a laser-Doppler használata a szenzoros neuronok vaszkuláris elemekre kifejtett hatásának vizsgálatában vagy a mágneses magrezonancia alkalmazása a jelenségek részleteinek megismerését nagymértékben elősegíti. A kutatásban eddig eltöltött időmben mindig hangsúlyt kapott az új módszerek kidolgozása, bevezetése, adaptálása. Külföldi tanulmányutam során alkalmam nyílt a nocicepció gerincvelői mechanizmusát functional Magnetic Resonance Imaging technikával in vivo rendszerben vizsgálni.

A szenzoros neuronokon szelektíven ható farmakonok kutatásában a paprika csípő anyaga, a capsaicin jelentős mértékben járult hozzá. Annak ellenére, hogy mind a mai napig nem rendelkezünk szelektíven az érző neuronra ható gyógyszerrel, a capsaicin receptor 1997-ben történt klónozása és a több évtizede folyó kutatás megnyitották az utat e téren is a racionális gyógyszerfejlesztéshez. E tekintetben meghatározóak voltak az alábbi felismerések. Jancsó Miklós először talált bizonyítékot arra, hogy a capsaicin nagyobb dózisaival a kémiai fájdalomérzés (nocicepció) szelektíven blokkolható anélkül, hogy a mechanikai úton kiváltott fájdalomérzés csökkenne (capsaicin deszenzibilizáció). Új utakat nyitó másik fontos felismerése, hogy a capsaicin deszenzibilizáció után neurogén gyulladás nem hozható létre. További hazai adatok bizonyították, hogy ezen hatások a kis sötét, B-típusú szenzoros neuronokhoz tartozó C-polimodális nociceptorokra gyakorolt szelektív támadáspont következménye. A kutatásnak új lendületet adott az a felismerés, hogy a neuroszelektív támadáspont egy capsaicin-érzékeny farmakológiai receptor jelenlétére vezethető vissza. A nemzetközi kutatások a fenti koncepciókat alátámasztották és két éve sikerült klónozni a „capsaicin receptort” vagy vanilloid (VR-1) receptort, mely forró ingerekkel aktiválható kation csatornának bizonyult. Így a szelektív nociceptoriális hatás ma már a molekuláris biológiai módszerekkel is bizonyítást nyert. Receptorkötési és funkcionális vizsgálatokban sikerült bizonyítani azt is, hogy az Euphorbia resinifera kaktusz vanilloid struktúrát tartalmazó irritáns anyaga a resiniferatoxin (RTX) több nagyságrenddel erősebben kötődik a capsaicin-receptorhoz és felveti a lehetőségét több vanilloid receptor altípus létezésének. A két anyag hatásának különbözőségére jó példa, hogy az RTX a pulmonális chemoreceptorok deszenzibilizációját képes előzetes aktiválás nélkül létrehozni, ellentétben a capsaicinnel. Kísérleteinkben az RTX akut deszenzibilizáló hatását használtuk ki, mivel a capsaicin erre alkalmatlan, így lehetővé vált önkontrollós kísérletek kivitelezése.

Ertekezésem alapjául szolgáló kutatási eredményeim didaktikailag 4 fő fejezetbe sorolhatók és mivel mindegyik a kérdéskör eltérő aspektusaival foglalkozik, ezért az egyes fejezetek külön bevezetést is tartalmaznak.

#### Az értekezés célkitűzései

1. Célunk a szisztémásan adott capsaicin és resiniferatoxin reflexes keringési és légzési hatásainak vizsgálata volt tengerimalacon valamint ennek összehasonlítása más specieszekben tapasztaltakkal (patkány, nyúl, macska, kutya). További cél volt annak megállapítása, hogy az újonnan felfedezett vanilloid, a resiniferatoxin e speciesben mennyire képes a capsaicin hatását akután gátolni.
2. Mivel a harántcsíkolt izomban hátsógyök ingerléssel plazmaextravazáció nem jön létre, célszerű volt megvizsgálni, hogy antidróm vazodilatáció ennek ellenére megfigyelhető-e. Korábbi irodalmi adatok e lehetőséget kizárták.
3. Célunk a capsaicin neurogén vagy nem neurogén úton létrejövő vazokonstriktor hatásának vizsgálata volt, amihez új perfúziós módszert dolgoztunk ki, mely lehetővé tette a mikrocirkuláció vizsgálatát laser-Dopplerrel (autolog vér perfúzió) és állandó átáramlási sebesség mellett a perfúziós nyomás közvetlen mérése is kivitelezhetővé vált.
4. Célunk volt, hogy olyan módszert dolgozzunk ki, mely alkalmassá válik a nocicepció objektív, gyors, többször elvégezhető mérésére a vizsgálati állatok viselkedésétől függetlenül, ami gyógyszergyári rutin módszerként további vizsgálatok alapját képezheti. Ennek érdekében functional Magnetic Resonance Imaging technikával vizsgáltuk a talp bőre alá fecskendezett formalin által kiváltott változásokat a gerinccsatornában.

#### Módszerek

Kísérleteink java részét patkányokon végeztük, egy kísérletsorozatban azonban tengerimalacokat használtunk. Az állatokat minden esetben az etikai szabályoknak megfelelően altattuk és a kísérletek folyamán folyamatosan figyelemmel kísértük a narkózis mélységét. Patkányoknál a különféle kísérletekben többféle altatószert használtunk (thiobutobarbital, nembutal, Isoflurane és N<sub>2</sub>O), míg a tengerimalacok esetén urethánalt alkalmaztunk. Az állatok testhőmérsékletét 37 °C-on tartottuk.

1. Az uretánnal (1,0-1,2 g/kg i.p.) altatott tengerimalacok vérnyomását és annak első deriváltját a bal a. carotis-ba kötött kanül segítségével mértük. A légzőmozgásokat a tracheába vezetett Y kanül egyik szárán keresztül regisztráltuk. Az anyagokat szisztémásan a v. jugularison keresztül adtuk. A kísérletek teljes időtartama alatt az állatok maghőmérsékletét egy önszabályozott melegítőpad segítségével 37 °C-on tartottuk.

2. A kísérleteket thiobutobarbitállal (100 mg/kg Inactin i.p.) altatott nőstény Wistar patkányokon végeztük. A jobb a. carotis communisba, a v. jugularisba, valamint a tracheába kanüloket kötöttünk. Az állatokon laminektómiát végeztünk a lumbosacralis régióknak megfelelően. A hát bőrét drótkerethez rögzítettük és az így kialakult teret paraffin olajjal töltöttük fel. A durazsák megnyitása után a beidegzési területnek megfelelően kiválasztott hátsó gyököket a gerincvelőhöz közel átvágtuk és a perifériás csontot bipolaris platina elektródra fektettük. Az elektromos ingerlést különböző frekvencia paraméterekkel, de mindig a C rostok szupramaximális ingerlésével végeztük. A mikrocirkulációs laser-Doppler egyik szondáját a talp bőrére, a másikat a gluteális izomzatra helyeztük. A kísérlet egész tartama alatt védtük a vizsgált területet (izom, hereburok, ízület) a kiszáradástól és az állat maghőmérsékletét önkontrollált fűtőpad segítségével 37 °C-on tartottuk. Regisztráltuk a vérnyomást, annak első deriváltját, a vizsgált területeken létrejövő mikrocirkulációs változásokat, valamint a légzőmozgásokat.

#### 3. Patkány hátsó végtag autolog vérperfúzió

100 mg/kg thiobutobarbitállal altatott 250-450 hím Wistar patkányokon a jobb a. carotis communisban mértük a szisztémás vérnyomást, míg a bal v. jugularist a szisztémás anyagadás érdekében kanüláltuk. A légzőmozgásokat a tracheába vezetett Y kanül segítségével regisztráltuk. A kísérlet közben fellépő légzésmegállás esetén az állatokat 60/min frekvenciával és 4.2 ml térfogattal lélegeztettük. A maghőmérsékletet 37 °C-on tartottuk fűtőpad és infravörös lámpa segítségével. Ezután az egyik a. iliaca communist kanüláltuk 1000 U/kg i.v. heparin adása után. A kanül másik végét a bal a. carotis communisba vezettük, míg egy T elágazáson keresztül a perfúziós rendszert Spectramed P23XL nyomásmérővel kötöttük össze. A perfúziós kanült a kanül afferens szára és a T elágazás között perisztaltikus pumpára kapcsoltuk és a perfúziót 3 ml/min sebességgel megindítottuk. Intraarteriális anyagadásra a perfúziós rendszert használtuk. Az előzetesen nem operált állatoknál akután átvágtuk a n. femoralist, genitofemoralist és az ischiadicust. A mikrocirkulációs laser-Doppler áramlásmérő szondáit a perfundált végtag bőrére és izomzatára helyeztük. A regisztrálást Beckman polifiziográfán végeztük.

#### Idegi degeneráció létrehozása patkány hátsó végtagon

A kísérlet előtt egy héttel az állatok egy csoportját (n=15) nembutal (40 mg/kg, i.p.) altatásban megoperáltuk. Egyik csoportjuknál (n=10) hasi behatolásból transzperitoneálisan átvágtuk a n. femoralist, a n. genitofemoralist valamint a n. ischiadicust. A másik csoportnál (n=5) a comb magasságában átvágtuk a n. ischiadicust és a n. saphenust. Az állatokat felébredésükig a kihülés elkerülése végett infravörös lámpa alatt tartottuk. Azokat az egyedeket, amelyeknél a következő egy hétben autotómiát észleltünk kizártuk a vizsgálatból. Patkányokban az a. carotis és a. iliaca közé kanült

iktattunk és állandó sebességre beállított perisztaltikus pumpára kapcsolunk, így perfundáltuk az alsó végtagot a carotisból jövő vérrel. Az anyagokat e kanülbe (intraarteriális adás) vagy intravénásan adtuk. Mértük a szisztémás vérnyomást a perfúziós nyomást, valamint a bőr és az izom mikrocirkuláció változásait.

#### 4. Nociceptív teszt

Kísérleteinkhez nociceptív ingerként a jól ismert formalin s.c. fecskendezési módszert választottuk, mivel ennek időbeli lefolyása kb. 1 óra és ezen belül is 2 fázis különíthető el. Egy azonnali (I. fázis) fájdalomreakció (amely az éber állaton az injiciált talp rázásában, nyalásában és tehermentesítésében nyilvánul meg). Ez a szakasz 5-10 perc alatt lezajlik, majd egy 5-10 perces eseménytelen időszak következik, amelyet ismét fájdalomreakció (II. fázis) követ, amely 40-45 percig tart. Ezek a változások elektrofiziológiailag is nyomomonkövethetők.

#### MRI vizsgálatok

A 100-120 g-os hím Sprague-Dawley patkányokat 1 %-os izofluránnal és nitrogén oxidul/oxigén 2:1 arányú keverékével altattuk maszkon keresztül. A házilag konstruált rezonátort, amely a speciális igényeknek megfelelően került megtervezésre, az állatok hátára erősítettük a mozgási artefaktumok lehető legteljesebb kiküszöbölése érdekében. Az állatok egyik talpának bőre alá tűt (27-es) szúrunk, amelyet egy kanülön keresztül a mágnesen kívül elhelyezkedő Hamilton fecskendővel kötöttünk össze. Ezen keresztül adtuk a formalint. A lidokainnal végzett kísérletek esetén még egy hasonló injekciós rendszert alakítottunk ki. A kísérletekhez a Rapid Acquisition for Relaxation Enhancement (RARE) pulzus szekvenciát használtuk. MRI beállítási paraméterek: Repetition time (TR): 1750 ms; Echo time (TE): 25 ms; Effective TE: 100 ms; RARE faktor: 8; Field of View (FOV): 30 mm X 30 mm; szeletvastagság: 1 mm; mátrix méretek: 256 X 128, ami 117  $\mu\text{m}$  X 234  $\mu\text{m}$  pixel méretet jelent; átlagolás (averages): 4. A kontroll felvételek (a továbbiakban image) után adtuk be az 50  $\mu\text{l}$ , 5%-os formalint és további 20 image-et készítettünk. A lidokainnal végzett kísérletek esetén csak 5 kontroll image-et használtunk és a lidokaint (50  $\mu\text{l}$ , 2 %) a harmadik kontroll image után adtuk. Az image-eket off-line értékeltük és a bal-jobb oldal identikus területeinek relatív intenzitás értékeit hasonlítottuk össze. Az aktivált területeket az alábbi módon tettük láthatóvá: A formalin adás utáni image-eket kivontuk a stimuláció előttiből, majd aluláteresztő mátrix szűrésnek vetettük alá és az intenzitás határok megfelelő megválasztásával kivilágosítottuk az érintett területet. Legvégül ezt szuperponáltuk a stimuláció előttire.

#### Elért új eredmények és következtetések

1. Tengerimalacon az intravénásan adott capsaicin (5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) bradikardia létrejötte nélkül kissé csökkentette a vérnyomást és 2 másodperces latenciával tachypnoét okozott. Ezzel szemben a patkányon a capsaicin 0.8-1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisa jelentős vérnyomás csökkenést, bradikardiát és apnoét hozott létre. 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  RTX átmeneti hipotenzió után vérnyomás emelkedést hozott létre és nem jött létre a Bezold-Jarisch reflex. Tengerimalacon az RTX adását követően a capsaicin légzési és keringési hatásai szignifikánsan csökkentek. A beadást követő 6-8 másodperc múlva azonban bradypnoe fejlődött ki. Bilaterális cervikális vagotómia után 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  capsaicin adását követően sem tachypnoe, sem hypotenzió nem jött létre, azonban a 8. másodpercet követő késői bradypnoe, ami csak az intakt vagusszal rendelkező RTX után alkalmazott capsaicin esetén volt megfigyelhető, sokkal kifejezettebbé vált. A vagus átmetszett állatokban az 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  RTX lassan kialakuló presszor választ és a légzőmozgások amplitudójának növekedését eredményezte (hyperpnoe).

*E fenti eredményekből következik:*

*a. Tengerimalacban a capsaicin, ellentétben más speciességekkel (patkány, nyúl, macska, kutya) a klasszikus Bezold-Jarisch reflex helyett jelzett hipotenziót és tachypnoét hoz létre.*

*b. Ezt a hatását lényegesen nagyobb dózisban (5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) fejtí ki, mint a pulmonális kemoreflexet patkány esetén (0.8-1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).*

*c. Az észlelt jelenségek létrejöttében a n. vagusok szerepet játszanak, mivel átmetszésükkel e jelenségek megszűnnek.*

*d. A késői (8. másodpercet követő) bradypnoe kialakulásában a vagusok nem vesznek részt és az: az RTX a tachypnoe megszüntetésével intakt vagusokkal rendelkező állatokban is mintegy láthatóvá teszi.*

2. Patkányon végzett laser-Doppler vizsgálatok alapján a kísérletek nagy részében spontán oszcillációt (~3/min) mutat a mikrocirkuláció az izomban, amelyet gallamminal (80 mg/kg i.v.) vagy az RTX kis dóziséval (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) nem sikerült gátolni, az RTX nagy dózisa (1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) viszont teljesen és irreverzibilisen megszüntette. Ez arra utal, hogy a szenzoros neuronok szerepet játszhatnak az izom mikrocirkuláció lokális szabályozásában, mely valószínűleg a szenzoros neuronokból származó neuropeptidok útján valósulhat meg. Az oszcilláció egyes esetekben a bőrben is tapasztalható volt. A hátsógyökök elektromos izgatása (0.5 Hz vagy 10 Hz; 0.5 ms; 20 V), mind az izomban, mind a bőrben vazodilatációt hozott létre, azonban jelentős különbségek adódtak a két terület között. A bőrben 0.5 Hz ingerlés már maximális hatást fejtett ki, míg az izomban 10 Hz-es ingerlés esetén szignifikánsan nagyobb volt a válasz, mint 0.5 Hz esetén. A két szöveti mikrocirkulációs válasz különbözősége az ingerlés és a vazodilatáció létrejötte közötti



latencia időben is megnyilvánult. Míg bőr esetén 9-10 s volt a latenciaidő függetlenül az ingerlési frekvenciától, addig az izomban 0.5 Hz-es ingerlés esetén 35-40 másodpercre volt szükség a hatás kialakulásához. 10 Hz-es ingerlés esetén azonban a bőrben tapasztaltakhoz hasonlóan 9-10 másodpercre volt szükség az ingerlés hatásának megjelenéséig. További kísérleteinkben vizsgáltuk a térdizület és a hereburkok hátsógyök ingerlésre létrejövő mikrocirkuláció változásait. Megállapítottuk, hogy a gerincvelői hátsógyökök antidiromos ingerlésével vazodilatáció mindkét területen létrehozható, azonban kinetikájuk különbözik a bőrben valamint az izomban tapasztaltaktól. Ezek a kísérletek jól kiegészítik és alátámasztják a kismedencei szerveken és a meningeális ereken tapasztalt antidiromos ingerléssel kiváltható mikrocirkuláció változás meglétét és felhívják a figyelmet a regionális különbségekre.

*Kísérleteink jelentőségét abban látjuk, hogy a korábbi ellentétes irodalmi adatokkal szemben először mutattuk ki a harántcsikolt izomban az antidiromos vazodilatáció jelenségét és bizonyítottuk, hogy a választ capsaicin/RTX érzékeny szenzoros neuronok közvetítik.*

3. Patkány hátsóvégtag autolog vérperfúzió preparátumon a capsaicint (0.3-10 µg) 0.01-0.03 ml térfogatú oldatban a perfúziós kanülbe i.a. adva a perfúziós nyomást dóziszfüggően emelte 1-3 percig. A capsaicin a bőr és az izom mikrocirkulációjára kifejtett hatása ellentétes irányú volt. A harántcsikolt izomban a perfúziós nyomásnövekedéssel párhuzamosan a vérátáramlás csökkenése követte, míg a bőrben csak vérátáramlás fokozódás jött létre. A mikrocirkulációban bekövetkezett változások sokkal variábilisabbak voltak, mint a perfúziós nyomás esetén. RTX (1 µg/kg i.v.) után (akut deszenzibilizáció) a capsaicin teljesen hatástalan maradt a perfúziós nyomás és szöveti vérátáramlások tekintetében. Ez a gátló hatás tartósan fennállt és a capsaicin 100-szoros dóziséval (100 µg i.a.) sem volt áttörhető. A nem kompetitív vanilloid receptor antagonistá ruthénium vörös (2 mg/kg i.v.) a capsaicin perfúziós nyomásra, a bőr ill. az izom mikrocirkulációjára kifejtett hatásait szignifikánsan gátolta ( $p < 0.01$ ). A krónikus denerváció szignifikánsan gátolta ( $p < 0.001$ ) a capsaicin okozta keringési válaszokat, de azokat teljesen nem szüntette meg. A megmaradó hatást azonban RTX adásával blokkolni lehetett.

Atropin (1 mg/kg i.v.), phentolamin (0.3 mg/kg i.v.) és propranolol (0.3 mg/kg i.v.) semmilyen gátló hatással nem volt a capsaicin fent említett hatásaira. Annak vizsgálatára, hogy az RTX mennyire volt szelektív a capsaicin okozta hatások gátlásában intraarteriálisan noradrenalin (0.5 és 1.0 µg) adtunk. A noradrenalin igen kifejezett perfúziós nyomásnövekedést hozott létre, amelyet az RTX nem volt képes gátolni. A krónikusan denervált állatokban az oxytocin hatása nem változott és azt RTX adása sem befolyásolta.

*Eredményeink jelentőségét abban látjuk, hogy az eddigi irodalmi adatokkal ellentétben a capsaicin okozta vazokonstriktio létrejöttében bizonyítottuk a neurogén komponens létezését. Az RTX és ruthénium vörös gátló hatása bizonyította, hogy a vazokonstriktio feltehetően vanilloid receptor izgatása útján jön létre mind a neurogén mind a nem neurogén válasz esetében.*

4. fMRI vizsgálatok: A kontroll image-ek intenzitásbeli változásai 3 %-on belül maradtak. Az 50 µl 5 %-os formalin injekcióját követően az ipsilaterális oldalon a gerincvelőben egy azonnal létrejövő jelintenzitás csökkenés volt megfigyelhető, míg a kontralaterális oldal változatlan maradt. Az L4-L5 szintnek megfelelően az ipsilaterális oldalon a relatív intenzitásváltozás maximuma  $12.7 \pm 3.7$  % (mean  $\pm$  sem) volt a kontroll image-ekhez viszonyítva. A nociceptív válasszal együtt a jelintenzitás időben folyamatosan csökkent és a 40. percre elérte  $4.5 \pm 1.3$  %-os szintet. Nem volt jele azonban a két fázis kialakulásának, ami az összehasonlításképpen elvégzett formalin injíciálást követő magatartásban (talpnyalás) látható volt (I fázis: 1-5 perc; 5 perc eseménytelen periódus; II fázis: 40-45 perc). Lidokainos helyi érzéstelenítés után a formalin indukálta jelváltozás nem jött létre.

Ezen kísérletek először szolgáltatnak bizonyítékot arra, hogy a fájdalom gerincvelői szinten fMRI-vel detektálható, láthatóvá tehető. E jelenség a vizsgált állatok 40 %-ában volt mérhető. Ennek hátterében valószínűleg az altatóként használt izoflurán e rendszerre kifejtett gátló hatása áll. A kísérleti eredmények elemzése során sikerült kizárni a mozgási artefaktum lehetőségét a síkbeli elmozdulás mértékének meghatározásával. Azonban a nem síkbeli mozgás lehetőségét kizárni nem tudtuk. A mozgási artefaktum ellen szól az is, hogy az észlelt jelenség reprodukálhatóan mindig ugyanazon anatómiai területen fordul elő, ami mindig megfelel a n. ischiadicus vetülésének. Az érintett terület diffúz megjelenése több okra vezethető vissza: 1. Szeletvastagság (kísérleteinkben 1 mm), ami a gerinccsatorna átmérőjéhez viszonyítva vékonyabb és így rosszul definiált határokhoz vezethet. (A szeletet vastagabbra véve csigolya részletek is fokozottan bekerülnek, ami az image minőségét és értelmezhetőségét rontja.) 2. Szűrés, ami a zaj csökkentése érdekében került alkalmazásra, ronthatja a síkbeli felbontást. 3. Biológiai variabilitás.

C rostok izgatása a gerincvelőben SP, NKA, CGRP felszabadulást hoz létre, melyek képesek a lokális mikrocirkulációt megváltoztatni (vazodilatáció), mindamellert, hogy a transzmisszóban szerepet játszanak (Schaible és mtsai, 1990). A két fázis hiánya arra enged következtetni, hogy az fMRI-vel észlelt jelenség nem párhuzamosan követi a neuronális tüzelést. Az 5 perces, két fázis közötti csendes periódus valószínűleg rövid idő ahhoz, hogy az fMRI jelintenzitásban restitúció jöjjön létre és így ez a rövid periódus mintegy fedve marad. A vazoregulációban a lassú változások sokszor jellemzők.

*Eredményeink jelentőségét abban látjuk, hogy egy új noninvazív módszerrel, az fMRI-vel sikerült láthatóvá tenni a formalin által létrehozott korai nociceptív válasz következtében kialakuló változásokat gerincvelői szinten. A módszer további tökéletesítése, a jövőben Lehetővé teheti analgetikus anyagok rutin vizsgálatát.*

#### *A disszertációban szereplő fontosabb új eredmények összefoglalása*

1. Tengerimalacban a capsaicin, ellentétben más speciesekkel (patkány, nyúl, macska, kutya) nem vált ki Bezold-Jarisch reflexet. A reflexes hipotenzió, bradikardia és apnoe helyett jelzett hipotenziót és tachypnoet hoz létre reflexes úton, melynek kiváltásához 5-10 -szer nagyobb dózisu capsaicinre van szükség, mint a fent említett fajok esetén.
2. Bizonyítottuk, hogy a korábbi irodalmi adatokkal ellentétben, patkány harántcsikolt izmaiban a gerincvelői hátsógyökök ingerlésével antidrómos vazodilatáció hozható létre, melyet capsaicin/RTX-érzékeny szenzoros rostok közvetítenek. E rostok fiziológiai funkciója jelenleg nem ismert, de valószínűsíthető, hogy a vázizomzat működése vagy bizonyos patológiás állapotok esetén (pl. shock) e rostok is aktiválódnak és így hozzájárulnak egyéb vazodilatatív folyamatokhoz. Az antidrómos vazodilatáció nemcsak a bőrben, viscerális szerveken, meningeális ereken, hanem harántcsikolt izomban is megfigyelhető.
3. A capsaicin az antidrómos vazodilatáción kívül vazokonstriktiót is kivált. A hatás létrejöttében szenzoros rostok vesznek részt, de emellett nem neuronális mechanizmusok is megfigyelhetők, mivel krónikus idegdegenerációval a capsaicin vazokonstriktor hatása csak részben gátolható. Az RTX szelektív gátló hatása bizonyítja, hogy a vazokonstriktió valamely vanilloid farmakológiai receptor aktivációja útján jön létre. A kísérletek felvetik annak lehetőségét, hogy a szenzoros idegvégződéseken kívül vaszkuláris capsaicin/RTX-érzékeny receptorok is léteznek.
4. Új noninvazív módszerrel, az fMRI-vel sikerült láthatóvá tenni a nocicepció formalinnal kiváltott aktivációját gerincvelői szinten. A módszer technikai jelentősége, hogy a fájdalomra létrejövő neuronális aktiváció keringést-mikrokeringést fokozó hatását altatott állatban képes megjeleníteni, ami az MRI érzékenységének további növelésével biztonságosabbá tehető. A felbontás további növelése alapját képezi a struktúrák finom megkülönböztetésének a gerinccsatornán belül, így a későbbiekben lehetővé teheti analgetikus anyagok rutin vizsgálatát a gyógyszerkutatásban.

## *A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények*

### Könyvfejezet

Szolcsányi, J., Pórszász, R., Pethő, G.: Capsaicin and pharmacology of nociceptors in Peripheral Neurones in Nociception. Physio-pharmacological aspects. J.M. Besson, G. Guilbaud, H. Ollat (eds.) John Libbey Eurotext, 1994 pp. 109-124.

### Referált folyóiratban megjelent közlemények

Pórszász, R., Szolcsányi, J.: Circulatory and respiratory effects of capsaicin and resiniferatoxin on guinea pigs.

Acta Biochim. Biophys. Hung. 26, 131-138, 1992. IF:0,51

Pórszász, R., Szolcsányi, J.: Antidromic vasodilatation in the striated muscle and its sensitivity to resiniferatoxin in rat.

Neurosci. Lett. 182, 267-270, 1994. IF:2.32

Pórszász, R., Beckmann, N., Bruttel, K., Urban, L. & Rudin, M.: Signal changes in the spinal cord of the rat after injection of formalin into the hindpaw: Characterization using Functional Magnetic Resonance Imaging.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 5034-5039, 1997. IF:10.52

Rudin, M., Beckmann, N., Pórszász, R., Reese, T., Bochelen, D. & Sauter, A.: In vivo magnetic resonance methods in pharmaceutical research: Current status and perspectives.

NMR in Biomed. 12, 69-97, 1999. IF:2.97

Pórszász, R., Százados, M., Peitl, B. and Szolcsányi, J.: Neural and non-neural vasoconstriction induced by capsaicin in the rat hindlimb blood perfused preparation in vivo.

Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology (submitted)

### Előadáskivonatok

Pórszász, R., Pethő, G., Szolcsányi, J.: Studies on the effects of resiniferatoxin, a novel pharmacological tool for investigation of capsaicin-sensitive primary afferents. (Abstr.)

Neuropeptides 22(1), 54, 1992.

Pórszász, R., Szolcsányi, J.: Antidromic vasodilatation in striated muscles. (Abstr.)

58<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Debrecen, Hungary, July 4-7, 1993.

Pórszász, R., Százados, M., Wilhelm, M., Szolcsányi, J.: The role of capsaicin/RTX sensitive neurones in the regulation of microcirculation of skin and striated muscle. (Abstr.)

Annual Meeting of the Austrian Neuroscience Association. Graz, September 22-23, 1995.

Pórszász, R., Rudin, M., Beckmann, N., Bruttel, K. & Urban, L.: Functional Magnetic Resonance Imaging of spinal cord activation induced by subcutaneously administered formalin: Sensitivity to Lidocaine. (Abstr.)

5<sup>th</sup> Congress of International Society for Magnetic Resonance In Medicine. Vancouver, Canada, April 13-18, 1997.

## *Egyéb közlemények*

### I. Proceedings kötet

1./ Szolcsányi, J., Pintér, E., Pethő, G., Helyes, Zs. & Pórszász, R.: Pain and modulation of inflammation by afferent fibers.

Proceedings of International Symposium on the Pain Sensory System: Current trends in pain research, Seoul, KOSEF press, pp. 30-36, 1996.

### II. Folyóiratok

1./ Abdel Salam, O.M.E., Szolcsányi, J., Pórszász, R. & Mózsik, Gy.: Effect of capsaicin and resiniferatoxin on gastrointestinal blood flow in rats.

Eur. J. Pharmacol. 305, 127-136, 1996. IF:2.64

2./ Pethő, G., Pórszász, R., Peitl, B. & Szolcsányi, J.: Spike generation from dorsal roots and cutaneous afferents by hypoxia or hypercapnia in the rat in vivo.

Exp. Physiol. 84, 1-15, 1999. IF:1.35

3./ Peitl, B., Pethő, G., Pórszász, R., Németh J. & Szolcsányi, J.: Capsaicin-insensitive sensory-afferent meningeal vasodilatation evoked by electrical stimulation of trigeminal nerve fibres in the rat.

Br. J. Pharmacol. 127, 457-467, 1999. IF:4.74

### III. Előadások és poszterek

- 1./ Pintér E., Pórszász R., Szolcsányi J.: An antiinflammatory effect evoked by antidromic stimulation of sensory nerve endings (Hung.).  
Session of Neuroscience Association (Hungarian Physiological Society), Pécs, Hungary, January 19, 1989
- 2./ Dávid M., Losonczy H., Pórszász R.: Cardiotoxicity observed after anthracyclin treatment of patients with non Hodgkin lymphomas (Hung.).  
37<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Internal Medicine Society, Esztergom, Hungary 1990.
- 3./ Pórszász R., Szolcsányi J.: Respiratory and circulatory effects of resiniferatoxin (RTX) and capsaicin (Hung.).  
Session of Neuroscience Association (Hungarian Physiological Society), Visegrád, Hungary, January 23-25, 1992
- 4./ Pintér E., Szolcsányi J., Pórszász R.: Effects of adrenergic blocking agents on microcirculation of the skin (Hung.).  
57<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Pécs, Hungary, July 1-4, 1992
- 5./ Balás I., Büki A., Pórszász R., Dóczi T.: Investigation of cerebral blood flow regulation by laser Doppler flowmetry (Hung.).  
National Academy of Sciences (Neurobiological Workshop), Pécs, Hungary, December 4, 1992
- 6./ Barzó P., Dóczi T., Jancsó G., Balás I., Büki A., Pórszász R., Horváth Z.: Neurogenic regulation of cerebral blood flow (Hung.).  
National Academy of Sciences (Neurobiological Workshop), Pécs, Hungary, March 10, 1993
- 7./ Pórszász R., Pethő G., Wilhelm M., Százados M., Szolcsányi J.: In vivo investigation of capsaicin/RTX sensitive afferents (Hung.).  
1<sup>st</sup> Congress of the Hungarian Neuroscience Association, Pécs, Hungary, January 27-29, 1994
- 8./ Pórszász R., Wilhelm M., Szolcsányi J.: Analysis of the local regulation of circulation in the rat by hindlimb perfusion (Hung.).  
59<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Budapest, Hungary, July 10-13, 1994

- 9./ Rozsos I., Kollár L., Pórszász R., Vereckei A., Gömöri É., Pataki N., Horváth Ö.P.: Perioperative investigation of microcirculation.  
Annual Meeting of the Hungarian Angiological Society, Pécs, June 1-3, 1995
- 10./ Pórszász R., Százados M., Wilhelm M., Szolcsányi J.: The role of capsaicin/RTX sensitive neurones in the regulation of microcirculation in the skin and in the muscle (Hung.).  
60<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Budapest, Hungary, July 6-8, 1995
- 11./ Pethő G., Pórszász R., Szolcsányi J.: Analysis of the activation of primer afferent neurones by asphyxia (Hung.).  
60<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Budapest, Hungary, July 6-8, 1995
- 12./ Pórszász, R., Pethő, G., Szolcsányi, J.: Studies on the effects of resiniferatoxin, a novel pharmacological tool for investigation of capsaicin-sensitive primary afferents. Neuropeptides in normal and pathological function. Second Meeting of the European Neuropeptide Club, Pisa, Italy, May 14-16, 1992.
- 13./ Pórszász, R., Szolcsányi, J.: Antidromic vasodilatation in striated muscles.  
58<sup>th</sup> Annual Congress of the Hungarian Physiological Society, Debrecen, Hungary, July 4-7, 1993.
- 14./ Pethő, G., Pórszász, R., Szolcsányi, J.: In vivo activation of peripheral and central terminals of primary afferent neurons by hypercapnia and/or hypoxia.  
Annual Meeting of the Austrian Neuroscience Association. Graz, September 22-23, 1995.
- 15./ Pórszász, R., Rudin, M., Beckmann, N., Bruttel, K. & Urban, L.: Visualization of spinal cord activation induced by subcutaneously administered formalin: A functional Magnetic Resonance Imaging study.  
2<sup>nd</sup> Congress of the European Federation of IASP Chapters. Barcelona, Spain, September 23-27, 1997.
- 16./ Peitl, B., Pethő, G., Pórszász, R. and Szolcsányi, J.: Effect of electrical stimulation of trigeminal nerve fibres on microcirculation of the rat dura mater. Marburg, European Neuropeptide Club 1997.



- 17./ Peitl, B., Pethő, G., Pórszász, R. and Szolcsányi, J.: A nervus trigeminus elektromos ingerlésének hatása a dura mater mikrocirkulációjára.  
MÉT LXII. Vándorgyűlés 1997.
- 18./ Beckmann, N., Schraa, E.O., Pórszász, R., Bruttel, K. and Schuurman, H.-J.:  $\gamma$ -Lactone in Chronic Rejection of Renal Allografts as Investigated in the Rat *in Vivo* by Magnetic Resonance Imaging.  
6<sup>th</sup> Congress of International Society for Magnetic Resonance In Medicine. Sidney, Australia, April 18-24, 1998.
- 19./ Peitl, B., Pethő, G., Pórszász, R. and Szolcsányi, J.: Capsaicinre érzéketlen trigeminus afferensek ingerlésével kiváltott vazodilatáció patkány dura materén.  
MITT V. Konferencia, Debrecen 1998.
- 20./ Peitl, B., Pórszász, R. and Szolcsányi, J.: The effect of 7-nitro-indazole and N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine on vasodilatation of the dura mater of the rat.  
MITT VI. Konferencia, Harkány 1999.