

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**AZ INTRACRANIALIS VÉRZÉSEK IN VITRO MODELLEZÉSE ÉS  
VASCULARIS PATHOPHYSIOLÓGIÁJA**

*A perivascularis vér és a  $\beta_1$ -receptor blokkoló nebivolol hatása  
izolált agyi erek vasomotor működésére*

**DR. CSÉPLŐ PÉTER**  
**Doktori (Ph.D.)-értekezés**



**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

<b>I.</b>	<b>I. rész: A perivascularis vér vasomotor hatása izolált agyi erekben</b> .....	7.
I.1.	Bevezetés.....	7.
I.1.1.	Az agyi véráramlás szabályozása és egyedi sajátosságai.....	7.
I.1.1.1.	Autoreguláció.....	9.
I.1.1.2.	Neurovascularis csatolás / neurovascular coupling.....	13.
I.1.2.	Az intracranialis vérzések.....	19.
I.2.	Hypothesisek és célkitűzések.....	29.
I.3.	Kísérleti módszerek.....	30.
I.4.	Eredmények.....	35.
I.4.1.	Hemolizált vér vasomotor hatása.....	35.
I.4.1.1.	Hemolizált vér vasomotor hatása agyi erekben.....	35.
I.4.1.2.	A hemolizált vér vasomotor hatása az agyi erek dilatátor válaszára...	36.
I.4.1.3.	Hemolizált vér komponenseinek vasomotor hatása BA erekben.....	40.
I.4.2.	Szérum vasomotor hatása BA erekben.....	43.
I.4.3.	Hemolizált vörösvértest koncentrátum vasomotor hatása BA erekben.....	44.
I.4.4.	Vérplazma vasomotor hatása BA erekben.....	45.
I.4.5.	Thrombocyták vasomotor hatása BA erekben.....	46.
I.4.6.	Hemoglobin vasomotor hatása BA erekben.....	47.
I.4.7.	[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> szerepe a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában BA erekben...	49.
I.4.8.	A perivascularis vér és komponenseinek vasomotor hatása BA erekben.....	51.
I.5.	Összegzés.....	52.
I.6.	Új eredmények összefoglalása.....	60.
<b>II.</b>	<b>II. rész: A neбивolol vasomotor hatása izolált agyi erekben</b> .....	61.
II.1.	Bevezetés.....	61.
II.2.	Hypothesisek és célkitűzések.....	64.
II.3.	Módszerek.....	65.
II.4.	Eredmények.....	70.
II.4.1.	Az endothelium és simaizom vasomotor funkcióban betöltött szerepének vizsgálata izolált agyi erekben.....	70.
II.4.2.	A neбивolol hatása az a. basilaris átmérőjére.....	70.
II.4.3.	Ismert hatásmechanizmusú gátlószerek hatása a neбивolol-indukálta vasodilatatio a. basilaris erekben.....	72.
II.4.4.	[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> szerepe a neбивolol-indukálta vasodilatatio kialakulásában.....	74.
II.4.5.	A neбивolol hatása a perivascularis vér által indukált vasoconstrictiora.....	75.
II.5.	Összegzés.....	77.
II.6.	Új eredmények összefoglalása.....	85.
II.7.	Disszertációm tartalmi pontjainak összefüggése.....	86.
<b>III.</b>	<b>Köszönetnyilvánítás</b> .....	87.
<b>IV.</b>	<b>Publikációs lista</b> .....	89.
<b>V.</b>	<b>Irodalomjegyzék</b> .....	99.

## Rövidítések jegyzéke

4-AP	4-aminopiridin
5-HT	Szerotonin
20-HETE	20-hidroxi-eikozatetraénsav
AA	Arachidonsav
AC	Adenilát-cikláz enzim
ACh	Acetil-kolin
ADMA	Aszimmetrikus dimetil arginin
ApoA/E	Apolipoprotein A/E
ATP	Adenozin-trifoszfát
AVM	Arteriovenosus malformatio
BA	Arteria basilaris
BD	Alapátmérő (Basal Diameter)
[BD%]	Normalizált érátmérő az alapátmérő százalékában
BK <sub>Ca</sub>	Nagy konduktanciájú Ca <sup>2+</sup> -aktivált kálium csatorna (large conductance Ca <sup>2+</sup> -activated potassium channel)
BOX	Bilirubin-oxidációs termékek
BQ-485	Hexahydro-1H-azepinylcarbonyl-Leu-D-Trp-D-Trp-OH, Na
BSA	Szarvasmarha szérum albumin (bovine serum albumin)
BTXN	Butoxamin
Bv	Biliverdin
BvR	Biliverdin-reduktáz
CaM	Calmodulin
Ca-CaM	Ca <sup>2+</sup> -calmodulin komplex
cAMP	Ciklikus adenozin-monofoszfát
cGMP	Ciklikus guanozin-monofoszfát
CGRP	Calcitonin gén asszociált protein (Calcitonin gene-related protein)
CO	Szén-monoxid
CO <sub>2</sub>	Szén-dioxid
COX	Ciklooxigenáz enzim
CSD	Agykérgi terjedő depolarizáció (Cortical Spreading Depolarization)
CSH	Agykérgi terjedő hyperaemia (Cortical Spreading Hyperemia)
CSI	Agykérgi terjedő ischaemia (Cortical Spreading Ischemia)
CSF	Cerebrospinalis folyadék
DAG	Diacil-glicerol
DSA	Digitális subtractios angiográfia
E5555	1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholinophenyl)-2-(5,6-diethoxy-7-fluoro-1-iminoisindolin-2-yl)ethanone hydrobromide
EDHF	Endothel-függő hyperpolarizáló faktor
EDRF	Endothel-függő relaxáló faktor
EDTA	Etilén-diamin-tetraecetsav
eNOS	Endoteliális nitrogén-monoxid szintáz enzim

ER	Endoplazmás reticulum
ET <sub>A/B</sub>	Endothelin-A/-B receptor
FGF	Fibroblast növekedési faktor (Fibroblast growth factor)
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
GABA	γ-amino-vajsav
GAG	Glükóz-aminoglikán
ggl.	Ganglion
H <sub>1</sub> R	Hisztamin H <sub>1</sub> -receptor
HB	Hemolizált teljes vér (Hemolyzed Blood)
HET0016	N-hydroxy-N'-(4-n-butyl-2-methylphenyl)Formamidine
Hgb	Hemoglobin
HIF-1	Hypoxia-indukálta faktor-1 (Hypoxia-Induced Factor-1)
HO-1/-2	Haem-oxigenáz enzim-1/-2
hRBC	Hemolizált vörösvértest koncentrátum (hemolysed Red Blood Cell Concentrate)
IBTX	Iberiotoxin
IK <sub>Ca</sub>	Közepes konduktanciájú Ca <sup>2+</sup> -aktiválta kálium csatorna (intermediate conductance Ca <sup>2+</sup> -activated potassium channel)
iNOS	Indukálható nitrogén-monoxid szintáz enzim
INDO	Indomethacin
IP <sub>3</sub>	Inozitol-trifoszfát
ISA	Intrinsic sympaticomimeticus aktivitás
[K <sup>+</sup> ]	Kálium-ion koncentráció
K <sub>ATP</sub>	ATP-függő kálium csatorna
K <sub>Ca</sub>	Ca <sup>2+</sup> -aktivált kalium csatorna
K <sub>v</sub>	Feszültség-függő K <sup>+</sup> -csatorna
KMUP-1	7-[2-[4-(2-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
L-Arg	L-Arginin
L-NAME	Nω-nitro-L-arginin-metil-észter
MCA	Arteria cerebri media
MLCK	Miozin könnyű-lánc kináz
NO	Nitrogén-monoxid
nNOS	Neuronális nitrogén-monoxid szintáz enzim
NOS	Nitrogén-monoxid szintáz enzim
ODQ	1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one
ozagrel	(2E)-3-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]acrylic acid
PaCO <sub>2</sub>	Artériás parciális szén-dioxid tensio
PaO <sub>2</sub>	Artériás parciális oxigén tensio
PAR <sub>1</sub>	Proteáz aktivált receptor-1
PAR <sub>1</sub> -AP	PAR <sub>1</sub> aktiváló peptid

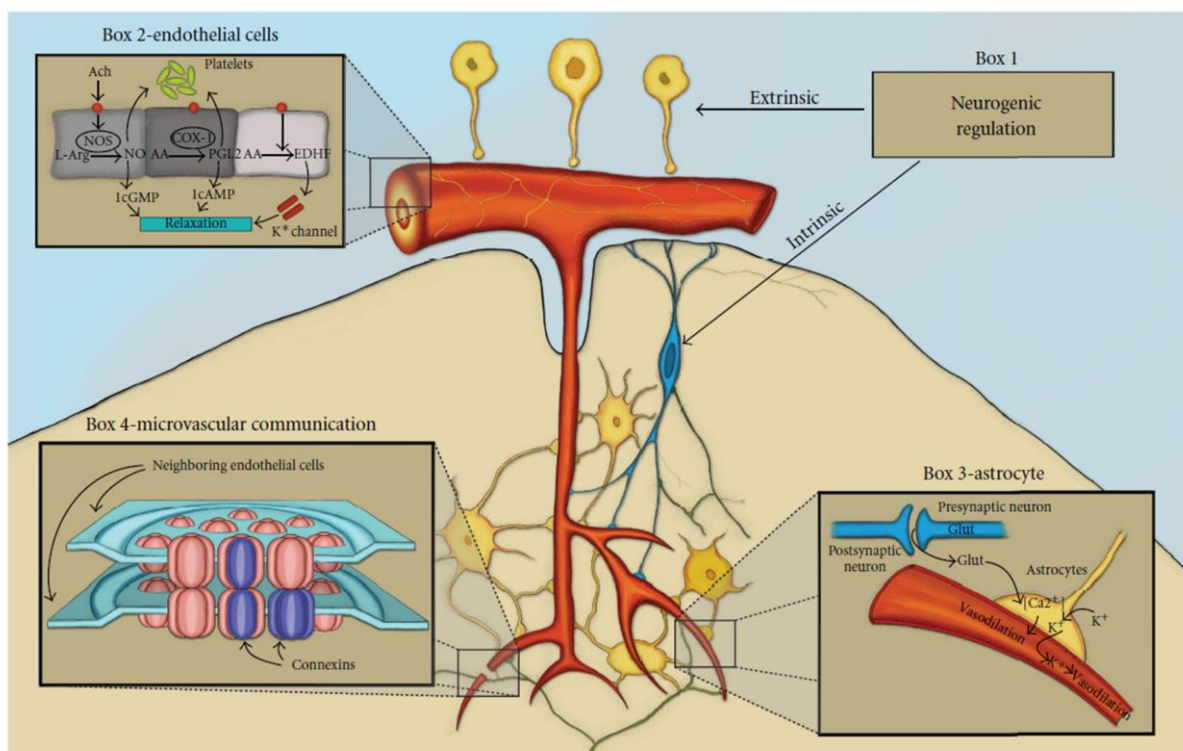
PBS	Foszfát-puffer sóoldat (Phosphate-buffered saline)
PD	Passzív diameter
[PD%]	Normalizált érátmérő a passzív átmérő százalékában
PDGF-β	Thrombocytá eredetű növekedési faktor-β (Platelet Derived Growth Factor)
PIP <sub>2</sub>	Foszfatidil-inozitol-bifoszfát
PKA	Proteinkináz-A
PKG	Proteinkináz-G
PLC	Fosfolipáz-C
PLTc	Ép thrombocytá (platelet) koncentrátum
PLTs	Dekompartmentalizált thrombocytá (platelet) szuszpenzió
PTA	Percutan transluminális (ballon) angioplasztika
ROS	Reaktív oxigén származékok
S1P	Szfingozin-1-foszfát
SAV	Subarachnoideális vérzés
sGC	Szolubilis guanilát-cikláz enzim
SK <sub>Ca</sub>	Alacsony konduktanciájú Ca <sup>2+</sup> -aktiválta kálium csatorna (small conductance Ca <sup>2+</sup> -activated potassium channel)
SNP	Nitroprusszid-nátrium
SPPO	Stabil plazma protein oldat
SQ22536	9-(Tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-amin
SQ29548	[1S-[1α,2α(Z),3α,4α]]-7-[3-[[2-[(phenylamino)carbonyl]hydrazino]methyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid
TCD	Transcranialis Doppler
TEA	Tetraethyl-ammonium klorid
TGF-β	Transzformáló növekedési faktor-β (transforming growth factor-β)
TP-receptor	Thromboxán-A <sub>2</sub> /prosztanoid receptor
TXA <sub>2</sub>	Thromboxán-A <sub>2</sub>
VCI	Vascularis kognitív károsodás (Vascular Cognitive Impairment)
VEGF	Vascularis endotheliális növekedési faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
WIT003	20-hydroxyeicosa-6(Z) 15(Z)-dienoic acid (stabil 20-HETE agonista)

# I. A PERIVASCULARIS VÉR VASOMOTOR HATÁSA IZOLÁLT AGYI EREKEN

## I.1. Bevezetés

### I.1.1. Az agyi véráramlás szabályozása és egyedi sajátosságai

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 neurovasculáris csatolás (neurovascular coupling) [5, 16, 17] (**1. ábra**)



**1. ábra. Az agyi keringés szabályozásának multiplex mechanizmusa [9]**

/Peterson, E.C., Z. Wang, and G. Britz, Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med*, 2011. 2011: p. 823525./

Az agy vérellátását anatómiai szempontból egyrészt az agytörzset ellátó vertebralis rendszer, másrészt döntően a cerebrum vérellátásáért felelős a. carotis interna ágrendszere biztosítja [18]. Ezen két artériás rendszer az agyalapon elhelyezkedő circulus arteriosus Willisii keresztül kommunikál, kiemelt jelentőséget tulajdonítva ezzel a patológiai véráramlási körülmények esetén, lehetőséget teremtve a véráramlás és az intravasculáris nyomáseloszlás kiegyenlítésére, ill. korrekciójára. A cerebrális artériák piális arteriolákra oszlanak, majd az agyfelszínről a penetráló arteriolák a Virchow-Robin [19, 20] téren áthatolva intraparenchimális arteriolák hálózatát alkotják, melyek végül kapillárisokká oszlanak, cerebrovasculáris szegmenseket hozva létre. Itt a kapillárisok 6-7  $\mu\text{m}$  átmérőjűek, egymástól 40  $\mu\text{m}$  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 vulnerábilis) sinusokat alkotnak, melyek a vena jugularisokba továbbítják a vért.

Az agy tömege a testtömeg mindössze 2%-a, de az agyi véráramlás felnőtt esetében 50-65 ml/100 g agyszövet/min, ami az egész agyszövetre számolva ~750-900 ml/min. Ez a nyugalmi perctérfogat ~15%-a [18]. A szervezet oxigénfogyasztásának 25%-a, az glükóz-fogyasztásnak a 70%-a az agyszövetre jut [23]. A neuronokban tárolt glycogen az agyszöveti glükóz-felhasználás mindössze ~2 perces időszakát képes fedezni [18]. Az 1-2 másodperces keringésleállás eszméletvesztéssel jár [23], míg a 6 percnél hosszabb vérellátási szünet irreverzibilis idegrendszeri károsodást okoz, ezért az agy minden más szervnél érzékenyebb a vérellátás hiányára [24].

Az agyi vérkeringés szabályozásával szemben egyedi és fontos fiziológiai követelmények állnak fenn: 1.) Az intracranialis nyomás és térfogat állandó szinten tartása az ún. agyi autoreguláció révén. 2.) A tápanyagellátás és gázcsere biztosítása, anyagcsere-termékek elszállítása térben és időben optimális legyen, melyet a neurovasculáris csatolás biztosít (neurovascular coupling). 3.) Az agyi lokális véráramlást metabolikus faktorok szabályozzák, lehetőséget teremtve a negatív feed-back mechanizmusra. 4.) Kritikus keringési körülmények (sokkos keringés) esetén az agyi vérellátás a végsőkig megtartott legyen, melyet döntően a kémiai (respiratórikus komponensű) agyi reguláció biztosít.



### **I.1.1.1. Autoreguláció.**

Ez olyan mechanizmusok eredménye, melyek az intracranialis volument (és nyomást), valamint a véráramlást közel állandó szinten tartják, és melyet az intraluminális hemodinamikai erők vezérelnek. Az eredeti Monro-Kellie doktrína már az 1820-as években [25, 26] kimondta, hogy a „cranium egy zárt doboz, melyben elhelyezkedik a csaknem összenyomhatatlan agyszövet”. Valamint, hogy „az intracranialis térfogat állandó”, így „bármilyen intracranialis térfogat-növekedés (agy, vér, cerebrospinalis folyadék) intracranialis nyomásnövekedéssel jár”. „Ha ezen három közül bármelyik térfogata megnövekszik, az csak a másik két térfogat terhére történhet”. Mindezek alapján a fenti élettani folyamatoknak a zárt, intracranialis térben kell megvalósulnia, figyelembe véve a három cerebrális kompartment (agyszövet+interstitium, intravascularis térfogat és a cerebrospinalis folyadék) dinamikus egyensúlyát. Ezt a napjainkig intenzíven kutatott agyi autoreguláció biztosítja [1, 2, 27]. Tekintettel arra, hogy az agyi erek az agytérfogat 25-30%-át teszik ki, valamint az agyi vértérfogat 70%-a vénákban és venulákban található, így az intravascularis térfogat jelentős autoregulációs puffer-kapacitással rendelkezik.

#### **a.) Az intraluminális nyomás szerepe**

Az autoregulációs elképzelésünk alapját részben a korábban Bayliss [28] által leírt, és róla elnevezett Bayliss-effektus adja. Ez az ún. myogen válasz, amely az intravascularis nyomás-növekedésre adott vasoconstrictio: az emelkedő intravascularis falfeszülés hatására a mechano-és stretch-receptorok eredményeképpen alakul ki, és a statikus myogen tónust alakítja ki [20]. Halpern és Osol igazolták, hogy az érfaltónus-növekedés és következményes vasoconstrictio elsődleges ingere az erek belső falára ható intraluminális nyomás-indukálta falfeszülés [29]. Az agyi autoreguláció hivatott biztosítani, hogy az artériás középnyomás 60-140 Hgmm tartományban az agyi véráramlás közel állandó szinten maradjon. Ez a reguláció egyéb szabályozási mechanizmusoktól függetlennek tekinthető, alapvetően ér- és biomechanikai (hemodinamikai) folyamatok hozták létre [30]. Az autoreguláció regionális és szegmentális eloszlást mutat. A vertebrobasilaris rendszer regionális agytörzsi szabályozása hatékonyabb és pontosabb, mint a regionális a. carotis interna ágrendszer által regulált cerebrum [1, 31, 32]. A szegmentális autoreguláció esetén mind a nagyartériák (cerebrum), mind a kisartériák (arteriolák az agytörzsben) jelentősen részt vesznek az agyi vascularis resistentia kialakításában, így minden cerebrovascularis szegmens részt vesz a CBF szabályozásában. A teljes agyi érellenállás ~40%-át az agyi nagyartériák biztosítják [2], míg a

resistentia ~20-30 %-áért az arteriolák felelősek [33, 34]. Mindezek alapján az állandó intracranialis térfogat és nyomás, valamint agyi perfúzió biztosítása érdekében a teljes agyi vérátáramlásnak konstansnak kell lennie. A Hagen-Poiseuille törvény ( $Q = [\Delta P \times \Pi \times r^4] / [8 \times \eta \times l]$ ); ahol Q az áramlás,  $\Delta P$  a perfúziós nyomás, r a sugár,  $\eta$  a viszkozitás és l az ér hossza) értelmében a véráramlás az ér sugarának negyedik hatványával arányos, így könnyen belátható, hogy az érfal kismértékű átmérőváltozása az áramlás exponenciális változásához vezetne. Mindemellett, a megnövekedett intravasculáris térfogat intracranialis nyomásnövekedést idézne elő, mely csak az intracranialis kompartmentek rovasára történhetne [35].

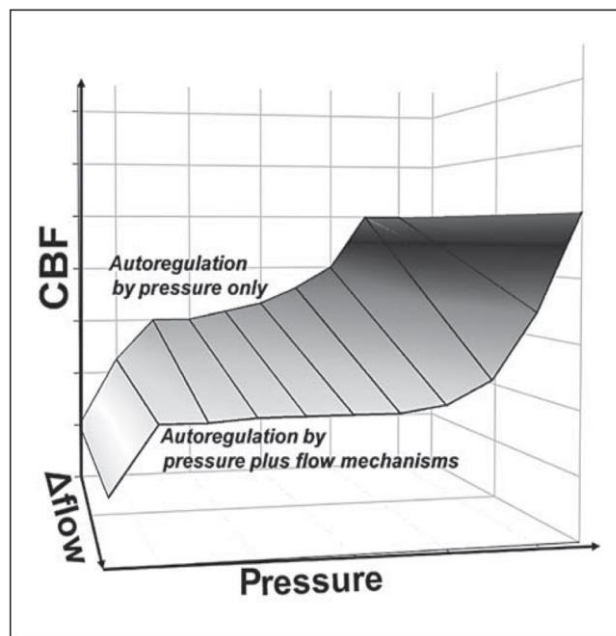
### **b.) Nyomás-indukálta molekuláris mechanizmusok**

Az **intraluminális nyomás** indukálta, érfal-feszülés hatására aktiválódó stretch-receptorok [36] egyrészt nem szelektív kation-csatornák [37], melyek membránpolarizáció révén a feszültségfüggő kalcium-csatornákat aktiválva vasoconstrictiót okoznak [38]. Míg Busija és Heistad [39] az arteriákban és arteriolákban az intravasculáris nyomásnövekedés okozta falfeszülésért és következményes vasoconstrictióért - azaz a myogen válaszáért - önmagában a simaizomszövetet tette felelőssé, addig Harder kutatásaiban a myogen tónus kialakítását endothelium-dependens folyamatként írta le [40]. Másrészt Gokina és mtsai igazolták, hogy a Rho-kináz gátlása szelektíven gátolta a nyomás-indukálta intravasculáris  $Ca^{2+}$ -szint növekedést és következményes myogen választ [41]. Mindezek mellett leírták, az aktin-miozin komplexum  $Ca^{2+}$ -érzékenység fokozódásával járó mechanizmusokat, mely során a miozin könnyű lánc foszfatáz aktivitásának szabályozásával a miozin könnyű lánc foszforiláltsági állapota változik [42, 43]. Így tehát az intraluminális nyomás hatására kialakuló érfal-válaszokban az endotheliumnak szenzoros és transzducer funkcióját az effektor simaizomszövet végzi el [40].

### **c.) Az intraluminális áramlás szerepe**

Állatkísérletes eredmények alapján korábban munkacsoportunk igazolta [1, 2], hogy az autoreguláció nem önállóan az intravasculáris nyomásnövekedésre adott válaszkészség. Ha csak az intravasculáris nyomást emeljük az autoregulációs tartományon belül, akkor az agyi artériák átmérője megközelítőleg állandó lesz. Viszont ez esetben nem számolunk az állandó átmérő mellett kialakuló nyomásgradiens által létrehozott áramlásnövekedéssel, amely luxus-perfúziót idézne elő. Amennyiben az intravasculáris nyomásnövekedés áramlásnövekedéssel egészül ki, úgy jelentősebb vasoconstrictio tapasztalható [1, 2]. Így tehát a nyomás- és

áramlás-grádiens in vivo egymást kiegészítő és erősítő szereppel bír, hatékonyabbá téve ezáltal az agyi autoregulációt (2. ábra).



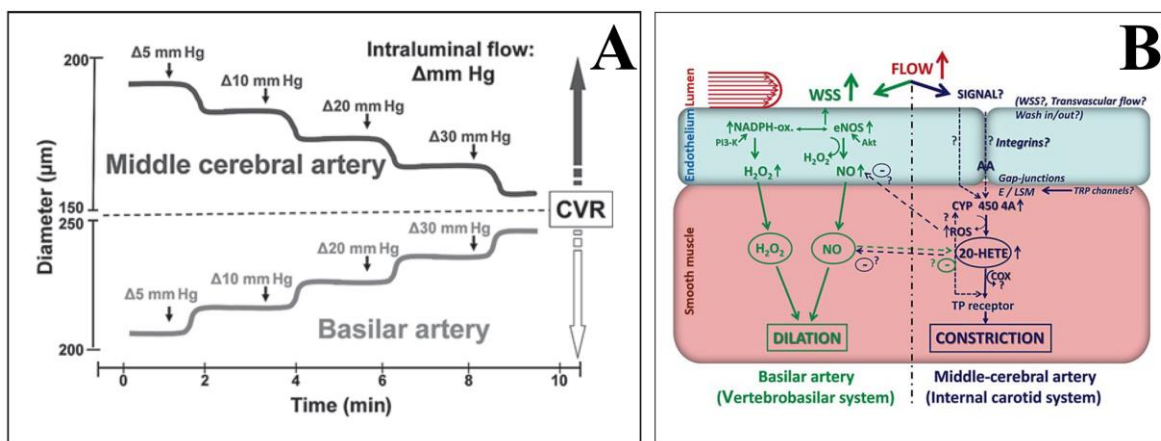
**2. ábra. Az agyi erek intraluminális nyomás- és áramlásváltozásra adott szerepe az agyi autoreguláció szabályozásában**

*/Koller A, Toth P.: Contribution of Flow-Dependent Vasomotor Mechanisms to the autoregulation of Cerebral Blood Flow. J Vasc Res; 2012 Jun 22;49(5):375-389./*

#### **d.) Áramlás-indukálta molekuláris mechanizmusok**

Az **intraluminális áramlás** hatására kialakuló vasomotor válaszok lokalizáció szerinti sajátosságokat mutat. Fontos megemlíteni, hogy míg a perifériás erek az intraluminális áramlás növekedésére dilatációval válaszolnak [44, 45], addig az agyi artériák döntően vasoconstrictióval [1] (lásd később). Mindez érthető, hiszen míg a limitált intracranialis térben az agyi erek esetében ez súlyos következményekkel járna, addig periférián (az aktivitás növekedésével párhuzamosan), a fokozódó anyagcsere megnövekedett perfúziót igénylő eseteiben, szabadon megvalósulhat. Ebben az esetben tehát, a Hagen-Poiseuille képlet és a perifériás érfelület nagyságának figyelembe vételével, az érátmérő-növekedés feltételezhető célja az áramlás-növekedéssel párhuzamos energiaveszteség csökkentése [33]. Itt a mechano-transzdukció szerepét részben az endotheliumhoz asszociált glycocalyx réteg tölti be [46], mely az endoteliális nitrogén monoxid (NO) szintáz aktivitás fokozódásával NO felszabadulást eredményez.

Újabb fontos felismerés azonban, hogy az agyi erek topográfiai különbözőségeit mutatnak intraluminális nyomás- és áramlásra adott vasomotor válaszaikban [2]: az a. cerebri mediában az áramlás növekedése vasoconstrictiót okoz [1, 47, 48], míg a. basilarisban vasodilatációt [49-51], vagy bifázisos választ ad [52, 53] (**3. A ábra**). Fenti kísérletes eredmények alapján mára körvonalazódtak az agyi erek eltérő áramlás-indukálta vasomotor válaszaiban tapasztalható különbségek intracelluláris hatásmechanizmusai: A vertebrobasilar rendszerben az áramlás - és következményes fali nyíróerő - növekedés az endotheliumban egyrészt NAD(P)H oxidáz→H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> útvonalon, másrészt endothelialis NO szintáz→NO útvonalon okoz vasodilatációt. Az a. carotis interna ágrendszerében tapasztalható vasoconstrictio az áramlás-növekedésre adott fokozott arachidonsav (AA) felszabadulást okoz, ami a citokróm P450 (CYP450 4A)→20-HETE→COX→TP-receptor útvonalon alakul ki. (**3. B ábra**)



**3. ábra. (A) Regionális különbségek az agyi erek intraluminális nyomás- és áramlászó változásra adott vasomotor válaszaiban. (B) Az eltérő áramlás-indukálta vasomotor válaszok feltételezett mechanizmusai agyi erekben.**

/Koller A, Toth P.: Contribution of Flow-Dependent Vasomotor Mechanisms to the autoregulation of Cerebral Blood Flow. J Vasc Res; 2012 Jun 22;49(5):375-389./

Mindezen folyamatok alapján feltételezhető, hogy az eltérő lokalizációjú agyi erek különböző tulajdonsággal, és eltérő autoregulációs funkcióval bírnak [33]. Ez magyarázza egyrészt az agytörzs vérellátási prioritását, másrészt biztosítja, hogy a zárt intracranialis térben a CBF közel állandó maradjon, a regionális funkcionális aktivitáshoz társuló agyi keringés lokális átrendeződése (Roy-Sherrington elv [54]) esetén is [2].

A fenti komplex áramlás és nyomás-indukálta autoregulációs rendszer kialakításában döntően az endothelium és a simaizom sejtek vesznek részt, míg mindössze modulátor szereppel bírnak a lokális metabolitok és a neurovascularis egység elemei [20]. Az intraluminális nyomásváltozást mechano- és/vagy stretch-receptorok érzékelik [36], az intraluminális áramlás a fali nyíróerő változásán keresztül érzékelhető, melyek feltehetően endotheliumhoz asszociáltak [9, 55].

### **I.1.1.2. Neurovascularis csatolás (neurovascular coupling): sejtes és molekuláris mechanizmusok**

Az agyi működés fenntartásában kiemelten fontos a tápanyagellátás és gázcsere biztosítása, valamint az anyagcsere-termékek elszállítása térben és időben optimálisnak kell lennie. Ezt a finoman szabályozott folyamatot a funkcionálisan aktív neuronok és fokozott anyagcseréjük biztosítja az ún. **“neurovascular coupling”**, magyarul neurovascularis csatolás révén [5, 16, 17]. A neurovascularis egység (neurovascular unit) az endotheliumból, a pericitákból, az asztrociták és az érfalat fedő végtalpaikból, valamint piramissejtekből és interneuronokból áll [30]. Kimutatták, hogy az interneuronok az akciós potenciáltól független mechanizmussal is képesek stimulálni az agyi vérátáramlást [9, 56]. Az asztrociták fokozzák az agyi véráramlást a neuronális aktivitásnak megfelelően az arteriolákat fedő végtalpak moderált  $K^+$  és  $H^+$  ionok [57] felszabadulása, következményes simaizom-hyperpolarisatio és vasodilatatio révén [5].

Az utóbbi időben a periciták (korábban Rouget-sejt) heterogén és komplex funkcióit intenzíven kutatják. A pericitákat Rouget fedezte fel, majd 1874-ben publikálta, mint a kapillárisokkal határos, és az endothelsejtekkel közös basalmembránt alkotó sejtípust [58]. A periciták központi idegrendszerben betöltött fontos szerepét mutatja, hogy a pericita/endothelsejt aránya kiemelkedően magas a többi szerv érhálózatához viszonyítva (agyszövetben 1:3; vázizomzatban 1:100) [58, 59]. A periciták részt vesznek a contractilitásban és a véráramlás szabályozásában, a döntően prekapilláris területen expresszált alfa-simaizomsejt aktin, valamint endothelin-receptor expressziója révén [30, 59]. Részt vesznek továbbá az immunitásban és fagocitálásban, ami az antigénprezentáló képességüknek és a termelt adhéziós molekuláknak köszönhető [59]. A migrációs képességük döntően az endoteliális eredetű PDGF- $\beta$  receptor-expresszió révén valósul meg [30]. Ennek kiemelt jelentősége van, hiszen patológias körülmények között, mint pl. traumás agysérülést követően a periciták ~40%-a microvasculáris nicheből a perivascularis térbe vándorol [60].

Irodalmi adatok alapján a periciták az agyi őssejt-rezerv része, hiszen *in vitro* FGF (fibroblaszt növekedési faktor) hatására a felületén glia-és neuron markerek mutathatók ki [61]. A véralvadási kaszkád ko-aktivátora [62, 63], továbbá részt vesz az angiogenesisben (TGF- $\beta$ ) [64], a vér-agy-gát “tight junction” és paracelluláris permeabilitás kialakításában is (TGF- $\beta$ ) [65], valamint a basalmembrán-képzésben (laminin, GAG, IV-típusú kollagén) [59].

#### **a.) Metabolikus regulációs mechanizmusok**

A neurovascularis csatolás alapját a fenti, már 1890-ben közölt Roy és Sherrington publikációja [54] szolgáltatja, mely során a regionális CBF az agyi metabolizmusnak megfelelően változik, melyet később funkcionális képalkotó vizsgálatokkal is alátámasztottak [9, 66]. A CBF szabályozásának feed-back mechanizmusát a **metabolikus végtermékek** által történő reguláció biztosítja. A metabolikus végtermékek (adenozin [67-70], laktát [71],  $K^+$ ,  $H^+$  [57, 72-74]) lokális felhalmozódása vasodilatációt okoz az agyi erekben [3]. Állatkísérletes adatok szerint a fokozott agyi aktivitás, ischaemia, vagy hypoxia esetén az agyi extracelluláris adenozin-koncentráció szignifikánsan megemelkedik [75]. Érdekes, hogy míg az agyszövet a szervezet glükóz-fogyasztásának 70%-ért felelős, addig a hypoglykaemia direkt agyi vasoregulációs mechanizmussal nem rendelkezik [9].

**b.)** Kritikus keringési körülmények (sokkos keringés) között a szervezet fiziológiás védelmi vonala jelenti az utolsó esélyt az agy keringésének kompromisszumos fenntartásában. Ezt a biztonsági védvonalat a **kémiai (respiratorikus komponensű)** agyi reguláció biztosítja. Szoros a korreláció a CBF és a  $CO_2/H^+$  (és következményes pH változás), valamint az artériás  $pO_2$  között. A cerebrovascularis reaktivitás speciális mediátora a  $CO_2$  [3], melynek hatásmechanizmusát máig is intenzíven kutatják. Izolált macska agyi erekben végzett kísérletek alapján az izohidrikus (állandó pH) körülmények között megnövelt  $pCO_2$  vasodilatációt, míg  $pCO_2$  csökkenés vasoconstrictiót okozott [76]. Kutya a. basilaris esetén is emelkedett  $pCO_2$  esetén vasodilatációt tapasztaltak [77]. Érdekes, hogy mások nyúl agyi artériákon nem a változó  $pCO_2$ -vel, hanem a változó pH-val igazolták a vascularis reaktivitást [78, 79].

Malacokon végzett kísérletek során, az alkalikus hypocapnia-indukálta inozitol trifoszfát ( $IP_3$ ) jelátviteli mechanizmus felerősödött az alkalikus isocapniával szemben [80]. A pH elsődleges szerepét erősítve, patkány agyi a. cerebri media esetében (izotóniás és izometriás rendszeren mért kísérletek során) mind az acidotikus hypercapnia, mind az acidotikus hypocapnia relaxációt okozott [81, 82]. Érdekes, hogy patkány a. cerebri media esetében sem az acidotikus isocapniának, sem az izohidrikus hypercapniának nem volt

vasomotor hatása [83]. A CO<sub>2</sub> hatásmechanizmusában az endotheliumban [78, 84] megemelkedett intracelluláris Ca<sup>2+</sup> [85], NO [79, 86], arachidonsav (AA) és metabolitjai [84, 87], SK<sub>Ca</sub>/IK<sub>Ca</sub> csatornák [84, 88], valamint a vascularis membránpolarizáció [81, 82] szerepét számos kísérlet bizonyítja. Figyelembe véve a fenti szakirodalmi adatokat és kísérleteket, máig nincs egységes álláspont, így intenzív kutatások alapját képezi a CO<sub>2</sub> és/vagy pH konkordáns, vagy ezek prioritást élvező vasomotor hatása.

Korábbi kutatások tisztázták az oxigén (O<sub>2</sub>) cerebrovascularis hatását. Az agyszövet a szervezet egyik legnagyobb oxigén fogyasztója, így nem meglepő, hogy a hypoxia potens vasodilatátor az agyi erekben, és markáns agyi vérátáramlást okoz [20, 89]. Az agyszöveti pO<sub>2</sub> 50 Hgmm csökkenéséig jelentős áramlás-növekedés nem tapasztalható, míg ez alatt jelentősen fokozódik [20, 89], akár 400%-os növekedést előidézve [90]. Korábbi kutatások alapján míg lokális agyi hypoxia enyhe agyi vasodilatációt okoz, addig a globális agyi artériás hypoxia vasodilatációt hoz létre a pia mater artériáin, valamint csökkenti a cerebrovascularis ellenállást, és fokozza az agyi vérkeringést [91, 92]. A hypoxia talaján kialakuló ATP-szint csökkenés megnyitja az erek simaizomzatán található K<sub>ATP</sub> csatornákat, ezáltal hyperpolarisációt és vasodilatációt hozva létre [93]. Míg az akut hypoxia rapid lokális NO és adenozin felszabadulást okoz, elősegítve ezáltal a vasodilatációt [94], addig a krónikus hypoxia inkább a HIF-1 (Hypoxia Indukált Faktor-1) és VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) révén a cerebrális microvascularis kapilláris denzitás növekszik [20, 95, 96].

### **c.) Neurogén szabályozás**

Szöveti és funkcionális kísérletekből tudjuk, hogy perivascularis idegelemek (extrinsic és intrinsic) [20] részt vesznek a CBF regulációban, melyben kiemelt szerepet kapott a korábban már ismertetett neurovascularis csatlás [5, 16, 17]. Az extrinsic perivascularis ideghálózat az agyszöveten kívül helyezkedik el. Három fontos helyről kap beidegzést, a ganglion (ggl.) trigeminale, ggl. cervicale superius és ggl. sphenopalatinum [97]. Ezek mind szenzoros, mind szimpatikus és paraszimpatikus beidegzést biztosítanak. A szimpatikus beidegzés fiziológiai körülmények között a vasoregulációban vesznek részt, míg a paraszimpatikus beidegzés patológiai körülmények között jut szerephez. A ggl. trigeminale fájdalomérző rostjai a (Calcitonin gene-related protein; CGRP mediált) migrén kialakulásában van szerepe [98]. A vasculatura a Virchow-Robin teret elhagyva, a mélybe bukva elveszti extrinsic beidegzését, kialakítva ezzel az intrinsic innervációt, mely döntően indirekt módon, interneuronokon keresztül kapcsolódik az érhálózatához, vagy az asztrocita-végtalpakon

keresztül látja el modulátor feladatát [99]. Az intrinsic beidegzést a basalis előagy, a locus coeruleus és nucleus raphe, vagy a lokális interneuronok biztosítják [20].

#### **d.) Microvascularis kommunikáció**

Számos korábbi kísérleti eredmény felvetette, majd további kísérletes adatok bizonyították a microvascularis kommunikáció agyi regulációban betöltött szerepét. Tekintettel arra, hogy az agyi vascularis resistentia kialakításában mind a nagyartériák, mind a kisebb artériák és arteriolák részt vesznek, a szöveti mikrokeringés biztosításának alapfeltétele a proximális és distalis érszakaszok optimális és interdependens vasoregulációja [9]. A koordinált vascularis választ (CVR-Coordinated Vascular Response) elsőként Rosenblum és mtsai igazolták in vivo kísérletekkel egerek pialis arteriáin [13]. Később Dietrich és mtsai leírták a penetráns arteriolák vezetett vasodilatációs mechanizmusát [10]. Segal és mtsai perifériás ereken igazolták, hogy a CVR háttérében nem állhat sem egyszerű diffúzió, sem innerváció, valamint intravascularis okklúzióval igazolták, hogy független az áramlás- és nyomásváltozásoktól is [15]. Feltételezik, hogy a CVR mechanizmusában a ( $K^+$ -dependens) endotheliális [11], simaizom-elemek, valamint a később azonosított connexinek vesznek részt, melynek elektromos és konduktív szerepet tulajdonítanak [9, 14]. Fontos megemlíteni, hogy kiemelkedő szerepet tulajdonítanak a subarachnoideális vérzés-indukálta vasospasmus kialakulásában a vezetett vasodilatatio gátlásában [12].

#### **e.) Az endothelium és a simaizom szerepe a vasoregulációban**

Ismert, miszerint az agyi perfúzió folyamatos fenntartásában fontos és kiemelt szerepe van az agyi artériák megfelelő ellenállásának, így az átmérőnek [2, 100, 101].

Az *endotheliumnak* rendkívül fontos szerepe van a központi idegrendszer vérkeringésének szabályozásában is. Jól ismert, miszerint az endothelium fontos mechanikai és biológiailag aktív közeg a keringő vér és szövetek között. Számos speciális funkcióval bír: részt vesz a gázcserében, gyulladás- és immunválasz regulációjában, fontos vasomotor funkciót [45] lát el, szabályozza az angiogenezist, a permeabilitást, az adhaesiót, valamint antithromboticus barrier tulajdonságú [20, 102]. Az endothelium vasomotor funkciója kiterjed a véráramlás által kialakított fali nyíróerő érzékelésére, valamint a saját és külső (farmakológiai) behatás által kialakult jelátviteli folyamatokra [44, 103]. A négy fő endotheliális regulátor vegyület: a nitrogén-monoxid (NO), az eikozanoidok, az endotheliumfüggő hyperpolarizáló faktor (EDHF) és az endothelinek [9].



Az *NO*-nak kiemelt szerepe van a központi idegrendszer vérkeringésének szabályozásában [104-106]. Az *NO* szerepére először Furchgott és Zawadzki [107, 108], majd Ignarro [109] világított rá, úgynevezett endothel-függő relaxáló faktornak (EDRF) nevezték el. Saját eredményeink is kimutatták, hogy az endotheliális nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) gátlásával (L-NAME) csökkent az a. basilaris erek alapátmérője (**24. C ábra**). Mindezek alapján feltételezzük, hogy az endothelből konstitutívan felszabaduló *NO*-nak fontos szerepe van a myogen tónus és az agyi erek alapátmérőjének szabályozásában (lásd később). A központi idegrendszer területén több NOS isoforma is található: az endoteliális (eNOS), a neuronális (nNOS) és az indukálható (iNOS). Ismert, miszerint az eNOS által termelt gázhalmazállapotú *NO* a simaizomba diffundálva fokozza a szolúbilis guanilát-cikláz (sGC) enzim aktivitását, ami a ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) intermediér molekula szintézisét végzi, ezáltal aktiválva a protein-kináz G-t (PKG) [110]. A PKG foszforiláció útján inaktíválja a miozin könnyűlánc kinázt (MLCK), ami a vasoconstrictióban elementáris fontosságú lenne, így indirekt vasodilatációt és vasorelaxációt okoz [111]. Mindemellett egyes kutatások felvetették az *NO* mediálta, sGC/cGMP független vasomotor mechanizmusok szerepét [112-119], melyet saját kutatásainkkal is bizonyítottunk. (**24. C és E ábra**)

Egyes kutatások fontos szerepet tulajdonítanak a ciklooxygenáz (COX), lipoxigenáz (LOX) [9, 120] és a citokróm P450 (CYP450) [121-123] enzimek által termelt *arachidonsav derivátumainak*, melyek lehetnek mind vasoconstrictor, mind vasodilatator hatásúak. A fenti enzimrendszerek fontosságát kiemeli, hogy számos szövetben és sejttípusban megtalálhatók, így hatásuk nem korlátozódik az endotheliumra. Korábbi kutatásaink alapján a CYP450 által termelt 20-HETE jelentős szereppel bír az áramlás mediálta vasoconstrictio kialakításában [1], de a részt vesz a hipertonia kialakításában és fenntartásában, ezzel fokozva az oxidatív stresszt és endothel diszfunkciót, valamint a következményes vascularis gyulladást, mely számos cerebrovascularis kórképet idéz elő [124].

Gátolt *NO*- és eikozanoid-dependens útvonalak esetén további dilatációs kapacitást írtak le, mely kiemeli az *EDHF* szerepét is [106, 125-127]. Saját eredményeink is igazolták, hogy a guanilát-cikláz blokkoló ODQ nem okozott szignifikáns mértékű csökkenést az acetilkolin (ACh)-indukálta vasodilatációban (**24. F ábra**). Ez felvetette annak lehetőségét, hogy az ACh az sGC/cGMP-mediálta útvonaltól független, feltehetően *EDHF*-ként hat [128-130].

Az *endothelinek* vasoregulációban betöltött szerepéről számos tanulmány beszámolt [9, 131-140]. Az endothelin hatásának kifejeződése döntően a receptor típustól ( $ET_A$  és  $ET_B$ ), és kevésbé a ligand típusától függ ( $ET-1/-2/-3$ ). Alapvetően az  $ET_A$  receptorok a simaizomsejteken helyezkednek el és az  $ET-1/-2$  liganddal vasoconstrictiót, míg az  $ET_B$

receptorok az endotheliumon helyezkednek el és mindhárom liganddal vasodilatációt hoznak létre [131, 132]. Az endothelin receptorok heterotrimer G-protein-kapcsolt receptorcsaládhoz tartoznak, ahol a 7 transzmembrán domén ligandkötése  $G_q$ -mediálta,  $PLC \rightarrow PIP_2 \rightarrow IP_3 + DAG$  aktiváció révén  $Ca^{2+}$  felszabadulást és következményes vasoconstrictiót idéz elő. Némileg árnyalja a képet, hogy míg az ET-1 a fő mediátor a cerebrovascularis keringésben [133], és intakt endothelium esetében  $ET_B$ -hez kötődve vasodilatatio [134], valamint endothelium denudatio esetén  $ET_A$ -hoz kötődve vasoconstrictio figyelhető meg [135, 136], addig  $ET_A$  receptorok jelen lehetnek az endotheliumon [137] és az  $ET_B$  receptorok pedig a simaizomsejteken is detektálhatóak [138]. Mindezek alapján az endothelin vasoregulációban betöltött szerepének dinamikus egyensúlyát az aktuális receptor-expresszió és ligandkötés határozza meg. A jelenlegi szakirodalmi adatok szerint azonban, a fentiek figyelembe vételével az endothelinek fiziológias körülmények között nem vesznek részt jelentősen a CBF szabályozásában, míg kiemelkedő szerephez jutnak patofiziológias (stroke, cerebrális vasospasmus) körülmények között [139].

A cerebrovascularis *simaizomsejtek* szenzoros (mechano- és stretch-receptorok) és alapvető effektor (aktin-miozin komplexum) szerepet töltenek be az agyi keringés szabályozásában. A simaizomszövetre hatással vannak egyrészt a különböző, endotheliumból felszabaduló molekulák így például NO, endothelinek, eikozanoid származékok [részben dilatátor hatásúak (pl.: prosztaciklin), részben constrictor hatásúak (pl.:  $TXA_2$ )], másrészt a lokálisan felszabaduló, simaizomszövetre ható vegyületek: adenzin [67-70], laktát [71],  $K^+$ ,  $H^+$  [57, 72-74], valamint a szintén jelentős vasoactiv tulajdonsággal bíró reaktív oxigén-gyökök (ROS) [124]. Utóbbi forrása lehet egyrészt a mitokondriális légzési lánc, a NAD(P)H oxidáz, a xantin oxidáz, az arginin-metabolizmus, a mikroszómális CYP450, COX és LOX aktivitás, makrofág aktivitás, valamint a zsírsavak peroxysomákban zajló beta-oxidációja.

## **I.1.2. Az intracranialis vérzések**

Intracranialis vérzések alatt a traumás, vagy nem traumás eredetű, koponyán belüli ér folytonosságának megszakadásával járó kór állapotokat értjük [141]. A traumás intracranialis vérzések epiduralis, subduralis, subarachnoidealis és intracerebralis eredetűek lehetnek, az agyhártyákhoz és az agyhoz való viszonyától függően [141]. A nem traumás intracranialis vérzések hátterében valamilyen cerebrovascularis rendellenesség áll, mely magába foglalja az extracerebralis (subarachnoidealis vérzés) és intracerebralis, más néven parenchymás vérzéseket [142]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) didaktikus meghatározása alapján az agyi érkatasztrófa (stroke) az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló tünetegyüttes, amely több mint 24 órán át fennáll, vagy a beteg halálához vezet, és amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben kialakult elváltozások. A szakirodalom a stroke két alapvető patofiziológiai formáját különbözteti meg: thromboticus vagy embóliás érelzáródással járó ischaemiás kórfolyamatok (80-85%), illetve az erek folytonosság-megszakadásával járó, haemorrhagiás elváltozások (15-20 %) [141].

### **I.1.2.1. Az intracranialis vérzések epidemiológiája**

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 fogyatéknak [143]. Becslések szerint az akut stroke miatt kórházba került betegek halálozási aránya az első hónapban az ellátó osztály típusától függően 12–18%, az első évben 25–30% [141]. A vérzéses stroke incidenciája 12-15/100.000/év, a korai mortalitása viszont közel 50% [141]. A nem traumás intracranialis vérzések 24%-a subarachnoidealis (SAV), 41%-a intracerebralis (ICH), 12%-a intraventricularis és 23%-ban az előzőek valamilyen kombinációja [141]. A SAV korai mortalitása 41,7% [144], az ICH korai halálozása 40,4%, és nagyban függ a vérzés kiterjedésétől és lokalizációjától. Míg a 60 cm<sup>3</sup> volument meghaladó vérzés esetében a mortalitás mély agyi lokalizáció esetén 93% és lobaris vérzésnél 72%, addig a 30 cm<sup>3</sup>-es volument el nem érő haemorrhagia esetén mély agyi területek esetében 39% és lobaris vérzésnél 7%, valamint cerebellaris érintettség esetén 57% a mortalitás [142].

Mindemellett, míg a nyugati társadalmakban a koponyasérülés következtében kialakuló mortalitás 20-25%, addig Magyarországon eléri a 45%-ot [145]. Craniocerebralis traumák esetén kimagasló a SAV incidenciája [146-148], egyben a SAV jelenléte növeli a

morbidityt és mortalitást [147, 148], valamint az egyik legfontosabb prognosztikai faktor [146, 149], kiemelve a SAV felismerésének és pontos kezelésének jelentőségét.

### **I.1.2.2. Az intracranialis vérzések etiológiája és tünetei**

Az **epiduralis vérzés** leggyakrabban fiatalokban előforduló (20 év alatt az intracranialis vérzések 2/3-a), kontakt erőbehatás következtében kialakuló, dura mater érsérülésével járó trauma következménye. Míg idős korban a dura mater jobban tapad a koponyacsont belső felszínéhez, addig fiatalokban a duralis erek (leggyakrabban a. meningeae media) sértésével az arteriális vérzés szeparálja a durat a csontos alapról, ezzel jellegzetes lencse alakú, jelentős, döntően fronto-temporalis térfoglalást idézve elő. Jellemző tünete a lucidum intervallum, majd a sérülést követő néhány órával agyi nyomásfokozódás tünetei észlelhetők: fejfájás, hányinger, hányás, vigilitás-csökkenés, majd fokális neurológiai tünetek alakulnak ki, végül a vitális paraméterek súlyosan romlanak, mely beavatkozás nélkül halálhoz vezet. Általában sürgős műtét indikált, ha tüneteket produkál, vagy meghaladja a vérzés a 30 cm<sup>3</sup>-t, vagy az átmérője a 15 mm-t, vagy az 5 mm-es középvonali dislocatiót [141].

A **subduralis vérzések** jellemzően acceleratiós/deceleratiós sérülések során keletkeznek, ahol a társuló primer laesio (agyi contusio, diffúz axonkárosodás) is jelentős. Pathomechanizmusában egyrészt a contusió vérzés subduralis térbe történő kitörése, másrészt a hídvénák (vv. cerebri superiores) hirtelen szakadása áll. Ezt gyermekkorban a vénák falának szakadékonysága, míg az idős korban az agyi atrophia magyarázza. Nagy mortalitással járó kórkép, míg felvételi GCS 6 esetén 50%-os mortalitás, addig felvételi GCS 3 esetén 90% [141]. Sürgős műtét végzendő, ha GCS<9, vagy vérzés vastagsága > 10 mm, vagy a középvonali dislocatio >5 mm, vagy GCS hirtelen romlani kezd [150].

A primer **agyállományi vérzések** hátterében leggyakrabban (60-70%) a 45-50 év feletti populációban, a krónikusan fennálló hypertonia acut nyomásfokozódásra kialakuló érfal-rupturát valószínűsítik, valamint előfordulhat arteriovenosus malformáció (AVM), Charcot-Bouchard aneurysma ruptura, amyloid angiopathia, daganatos megbetegedés, drog intoxikáció, de trauma és fokozott vérzéshajlam esetén is. A hypertensiv állományvérzések során az esetek 60%-ában a putamen, 20-30%-ban a thalamus, 10%-ban a cerebellum és 5-10%-ban a híd érintett [141, 151].

A **subarachnoidealis vérzések (SAV)** incidenciája 2-16/100.000/év. Primer és secunder formáit különíthetjük attól függően, hogy primeren a subarachnoidealis térben vagy az agyállományban történt-e a vérzés. SAV során az extra/perivascularis vér és komponensei az érfallal történő érintkezéskor feltételezhetően élénk vasomotor hatással rendelkeznek. A klinikai tünetekkel járó SAV 80 %-át saccularis (bogyó-) *aneurysma rupturája* okoz, melyhez intracranialis nyomás-növekedés, hydrocephalus és vasospasmus társulhat. Az aneurysmák 40 %-a az arteria carotis interna elágazásainál, 30%-ban a ramus communicans anterior területén, 20%-ban az MCA, míg 5-10 %-ban az a. basilaris területén fordul elő. A SAV akut fázisában a betegek harmadánál szívritmuszavar fordulhat elő, mely a prognózist rontja, monitorizálást indokol. Érdekes, hogy becslések szerint a lakosság 1-10%-a nem vérzett aneurysmát hordoz. A kezeletlen aneurysma rupturák 3-4%-a már az első 24 órában újravérzik. Míg az első aneurysma-ruptura mortalitása 15-20%, addig az első reruptura eléri a 60-70%-os összmortalitást, valamint a második reruptura mortalitása ennél is magasabb. A SAV maradék 20 %-ában AVM, trauma, kamrarendszerbe törő roncsoló vérzés, hematológiai és daganatos betegségek állnak. Míg 20 éves kor alatt a vérzésforrás leggyakrabban AVM eredetű, addig 30-60 év között aneurysma ruptura valószínűsíthető, valamint 50 év felett (korábban ismert hypertoniás betegnél) a vérzés az esetek többségében primer intracerebralis haemorrhagia [141].

SAV legfontosabb tünete a hirtelen, ütősszerűen jelentkező, megsemmisítő erejű fejfájás, melyet gyakran a beteg élete legrosszabb fejfájásaként említ. A fejfájást kísérheti hányinger/hányás, szédülés, fényérzékenység, meningeális izgalmi jelek, ritkábban göctünet és eszméletvesztés [141]. A SAV kimenetelének megítélésére, a klinikai tünetek súlyossága alapján, a Hunt-Hess féle klasszifikációt [152, 153] használják, melynek fő rendezési elve a fejfájás súlyossága és a vigilitás romlása (I/B evidencia [154]).

Míg a SAV már 1823-ban John Blackall leírásában [155] megjelent, addig a vérzés helyének pontos megítélésére 1927-ben kerülhetett sor, amikor Antonio de Egaz Moniz publikálta [156] a cerebralis angiográfia alapjait [157]. A SAV rutin diagnosztikus eszköze CT (vérzés esetén CT angiográfiával kiegészítve [141]), a diagnosztika és therapiás interventio része a DSA (digitalis subtractio angiográfia) [154], míg a vasospasmus követésének standardja a transcranialis Doppler (TCD; IIa/B evidencia- [154]) [149, 158, 159]. Amennyiben a SAV a CT-n a magas szenzitivitás (~90%) ellenére nem igazolódik, vagy a klinikai tünetek alapján gyanúja fennáll, úgy lumbalpunkció elvégzése javasolt [141, 154] (I/B evidencia). Irodalmi adatok szerint a SAV során a vasospasmus potenciális protein-biomarkereként az amyloid, Apolipoprotein E (ApoE) és ApoA családot azonosították, ahol a

szérum-szint változások jól korreláltak a vasospasmus megjelenésével [160]. Korábban felvetették az adrenomedullin [161] szerepét, többek között SAV előfordulásakor, melynek szintje korrelált a SAV súlyosságával [162], és a késői típusú vasospasmus megjelenésével [163].

A **SAV kezelésének** alapját az általános intenzív therapiás elvek mellett a vérzés intracranialis komplikációinak (újravérzés, artériás spasmus, epilepszia, agyödema és fokozott koponyaűri nyomás [164]) megelőzése és kezelése jelenti [150], kiemelt figyelemmel a vérnyomás csökkentésére 160 Hgmm systolés célérték alá (IIa/C evidencia [154]). A legfontosabb tényezője azonban az újravérzés megszüntetésének endovascularis (coiling, esetleg stent behelyezés [165]), vagy műtéti (clipping) úton történő rupturált aneurysma legkorábbi kiiktatása az agyi vérkeringésből (I/B evidencia) [141, 154, 166, 167]. A postoperatív, symptomaticus vasospasmus megjelenésekor a tripla-H terapia (hypertensio, hypervolaemia, haemodilutio) alkalmazásával szignifikánsan jobb kimenetelt észleltek [157]. Kosnik és Hunt 1976-ban humán tanulmányban leírták, hogy a kolloidok által indukált hypervolaemia és a fenilefrin-indukálta hypertensioval a neurológiai károsodás visszafordítható volt [153], melyet Giannotta 1977-ben megerősített [168]. Wood és mtsai 1982-ben igazolták a haemodilutio preventív hatását a symptomaticus vasospasmus megjelenésében [169]. A tripla-H terapia fontosságát Kassel és mtsai [170], majd Awad és mtsai [171] is igazolták, azonban mára a hangsúlyt az euvolaemiára és indukált hypertensióra fektették (I/B evidencia), ezzel a klasszikus tripla-H terapia, ajánlás szintjén érvényét veszítette [154, 172].

A SAV-hoz társuló vasospasmus **therapiás lehetőségei** a preventív célú nimodipin [173-177] (I/A evidencia [154]), a nicardipin [178, 179], a magnesium [180], az NO-szint emelése [181-183], vagy a vér evacuatioja [184, 185] lamina terminalis és Liliequist membrán fenestratiojával, percutan transluminális ballon angioplasztika (PTA; IIa/B evidencia [154]) [179, 186], az intra-arteriás Rho-kináz inhibitor fasudil [187, 188], valamint a clazosentan alkalmazása [189-198]. Sasaki és mtsai klinikai kutatásaiban a SAV-indukálta vasoconstrictio kialakulásában [191-193], egyben lehetséges therapiás támadáspontként az ET-1 clazosentannal történő ET<sub>A</sub> receptor-gátlását írták le [194]. Korábbi kísérletekben kutya a. basilarisban a preventív célú, folyamatos intravénás adagolású ET<sub>A</sub> receptor antagonist BQ-485 kivédte a vasoconstrictio kialakulását [195], majd a szelektív ET<sub>A</sub> receptor antagonist clazosentan humán esetben is csökkentette a vasospasmus kialakulását [196]. Míg a clazosentan a CONSCIOUS-1 klinikai study alapján a súlyos vasospasmus gátlását mutatta, és jobb funkcionális kimenetelt sugallt [197], addig a CONSCIOUS-2 szerint sem a

vasospasmus morbiditásában, sem a mortalitásában, sem a funkcionális kimenetelben nem mutatkozott szignifikáns hatás [190], viszont több nemkívánatos mellékhatást (pulmonalis oedema, máj- és veseelégtelenség) észleltek a clazosentan csoportban [198].

Míg korábban leírták a PTA-t követő foszfodiészteráz-gátló papaverin szuperszelektív intra-arteriás felhasználás előnyeit [179, 199, 200], később a számos, súlyos szövődmény megjelenése, és az ellentmondásos eredmények [201] kétségessé tették a beavatkozás sikerét a hosszú távú kimenetel szempontjából, ezáltal korlátozva felhasználását [179].

Megelőzőleg igazolták a HMG-Coenzim A reduktáz gátló statinok szerepét a SAV-indukálta vasospasmusban [202, 203], addig az újabb kutatások a statinok igazolt pleiotrop hatása ellenére, ezek preventív hatását nem tudták igazolni [194, 204, 205].

Gyakran azonban, ezen igen hatásos vasodilatátorok (pl.  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkolók) jelentős mellékhatással, pl. a szisztémás vérnyomás-csökkenéssel, coronaria és agyi véráramlás csökkenésével járnak, melyek limitálják felhasználásukat. A SAV-t túlélők kb. harmada tartós és súlyos neurológiai károsodásban szenved [167], valamint az esetek 32-67%-ában fatális kimenetelű [206]. A magas mortalitás hátterében a SAV egyik legsúlyosabb szövődménye, a multifaktoriális cerebrális vasospasmus áll, mely sekunder cerebrális ischaemiát okoz (fokális/globális) [207]. A cerebrális erek constrictioját (spasmusát) létrehozó mechanizmusok pontos természete nem kellően tisztázott.

### **I.1.2.3. Az intracranialis vérzés hatása az agyi erek vasomotor működésére**

Klinikai és experimentális kutatások szerint haemorrhagiás stroke és craniocerebrális trauma talaján kialakuló SAV [146-149] az agyi autoregulációt súlyosan károsítja [208, 209]. Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy SAV fokozott vasoconstrictiót idéz elő, ezzel a környező agyszövet vérellátását rontja, így szekunder ischaemiás agykárosodást eredményez [52, 210, 211]. 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. SAV-t követő korai szekunder ischaemiás agykárosodás részben a kiserek sérülésével és parenchymás arteriolás diszfunkcióval jár [212], melynek hátterében vasoconstrictio és következményes csökkent agyi vérátáramlás áll, egyben meghatározza a SAV súlyos kimenetelét [211, 213].

#### I.1.2.4. A vér és alkotórészeinek vasomotor hatása

Korábbi vizsgálatok rámutattak a vér és vasomotor hatású komponenseinek komplex, multifaktoriális vasoconstrictor mechanizmusára [194, 210].

Irodalmi adatok szerint a tisztított **hemoglobin** dózis-függő vasoconstrictiót okoz [214]. A fenti folyamat háttérében a ferro-oxihemoglobin és az NO dioxigenizációs reakciója megy végbe:  $\text{NO} + \text{HbFe}^{\text{II}}\text{-O}_2 \rightarrow \text{NO}_3^- + \text{HbFe}^{\text{III}}$ , melynek során egy tranziens ( $t_{1/2} \leq 1$  ms) Fe(III)-peroxynitrit komplex képződik, mely rapidan továbbalakul nem toxicus methemoglobinná ( $\text{HbFe}^{\text{III}}$ ) és  $\text{NO}_3^-$ -tá [214, 215]. Minneci és mtsai kísérletei szerint a 80 ppm koncentrációjú NO inhalálása a plazma oxihemoglobin 85-90%-át oxidálta methemoglobinná, így kivédte az endogén NO megkötésével járó, hemolízis által indukált szisztémás vasoconstrictiót [214]. Preklinikai kísérletekben leírták az NO protektív szerepét ischaemiás szövetkárosodásban [183], majd igazolták, hogy az arteriás NO szint növelése gátolta a késői típusú vasospasmus kialakulását [182, 216]. Később felvetették, hogy az intravascularis NO tartalék fenntartásában fontos szerepe van az  $\text{NO}_2$ -nek [217-219], mely a lokális szinten lezajló redukció révén NO-donorként viselkedik [218]. Az NO donor  $\text{NaNO}_2$  hatásosnak bizonyult főemlős modellekben a SAV-indukálta vasospasmus kivédésében [217, 220], és elnyújtott infúziós adagolása humán kutatásokban is biztonságosnak látszik [181]. Mindezek alapján feltételezték, hogy a dekompartmentalizált hemoglobinnak - az NO scavenging folyamat révén - szerepe lehet a SAV-indukálta vasospasmus kialakulásában. Mindemellett Nystoriak és mtsai kimutatták, hogy az oxyhemoglobin direkt vascularis hatásában szerepe lehet a tirozin-kináz aktiválásán keresztül kialakult, feszültség-függő kálium-csatornák ( $\text{K}_v1,5$ ) internalisatiójának és csökkent aktivitásának, mely membrán depolarizációt és következményes vasoconstrictiót vált ki [221].

A SAV által indukált **endothel diszfunkció** szakirodalma meglehetősen ellentmondásos. Sasaki és mtsai szerint kutya a. basilarisban SAV során kialakuló endothel károsodás ~3 hétig fennálló endothel diszfunkciót és degenerációt idéz elő [222], melynek során mind az ATP-, mind az ACh-indukálta vasodilatatio károsodik [223]. Míg a korábbi tanulmányok feltételezése szerint SAV során nagy agyi erekben az NO-mediált vasodilatatio károsodik [210, 214, 224-226], addig mások igazolták, hogy SAV-t követően az endothelium-dependens relaxáció változatlan marad [221, 227, 228]. A megfigyelések közti ellentmondások az ér-kaliber discrepantiával, egyben az érátmérőből adódó vasomotor kapacitás különbségével oldhatók fel [221].



Clark és mtsai szerint SAV során a hemoglobin és metabolitjai, a **bilirubin oxidációs termékei (BOX)** közrejátszhatnak a késői típusú vasospasmus kialakulásában [229]. Kísérleteikben autológ hemolizált vér injektáltak a subarachnoidális térbe, mely haemoxigenáz-1 (HO-1) enzim-indukciót idézett elő a mikrogliaokban, makrofágokban és az érfal simaizomsejtjeiben. Ismert, hogy a haemet az indukálható HO-1 és/vagy a konstitutív HO-2 metabolizálja BOX-á, ahol a biliverdin→bilirubin átalakulást követően a ROS-nak központi szerepe van. A BOX-nak izolált ereken endothel hiányában nem volt vasomotor hatása, azonban in vitro fokozták a hisztamin és phenylephrin által kiváltott contractio mértékét, valamint a kálium-klorid (KCl) által kiváltott depolarizációt. Azonban, in vivo dózis-függő módon vasospasmust idéztek elő. BOX-inkubált sertés simaizomsejt kultúrában fokozódott a laktát-dehidrogenáz (LDH) enzimszint, jelezve, hogy a sejtek magasabb metabolikus stressznek voltak kitéve, ahol feltehetően aktiválódott a simaizomsejt myosin ATP-áz enzimrendszer [229].

Korábban felvetették, hogy SAV során a citoszol **Ca<sup>2+</sup>-ion koncentrációja** megemelkedik, így fokozott vasoconstrictio alakul ki. Nystoriak és mtsai igazolták, hogy parenchymalis arteriolákban egyrészt a SAV fokozza a nyomás-indukálta vasoconstrictio kialakulását, másrészt azonban a SAV-indukálta constrictio függ az intravasculáris nyomástól, melynek háttérében membrán-depolarizáció és a feszültség-függő Ca<sup>2+</sup>-csatornák fokozott expressziója és/vagy aktivitása áll. Továbbá, SAV-indukálta [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> növekedés és vasoconstrictio független volt az endotheliális diszfunkciótól [221]. Ezzel ellentétben, Sasaki és mtsai szerint SAV során kialakuló fokozott vasoconstrictio háttérében a regulatorikus feedback mechanizmusok komplex zavara áll, beleértve a myofilementumok Ca<sup>2+</sup>-érzékenység szabályozásának zavarát is [194].

Több kutatás is felvetette, hogy a vér vasoactiv komponensei a cerebrális erek membrán-depolarizációjához vezetnek, feltehetően a **kálium-csatornák** aktivitás-csökkentése révén [210, 221, 230]. Mindezt igazolni látszik, hogy a K<sub>v</sub>-csatornák 4-aminopiridinnel történő gátlása membrán-depolarizációt és vasoconstrictiót idéz elő [221, 231, 232]. Nyúl pialis arteriák simaizomszövetén az oxyhemoglobin K<sub>v</sub>1,5 internalisatio révén vasoconstrictiót okozott [221], valamint K<sub>v</sub>2,2 csatornák expressziója csökkent kutya SAV modellekben [233]. Míg Zuccarello és mtsai [234] K<sup>+</sup>-csatorna aktivátor cromakalim [235, 236] alkalmazásával a SAV-indukálta vasospasmust sikeresen visszafordították nyúl a basilaris esetében, addig Chen és mtsai [237] KMUP-1 felhasználásával kivédtek a SAV-indukálta vasoconstrictiót a BK<sub>Ca</sub> aktivitás visszaállításával patkány a basilarisban.

Grande és mtsai szerint a **hisztamin** mind humán, mind patkány esetében vasodilatációt okozott agyi erekben [238], melynek hátterében a  $H_1$  receptorhoz kötött, endothel-dependens,  $G_q$  mediálta jelátviteli folyamatot írtak le, továbbá igazolták a  $H_2$  receptorok szerepét a vasorelaxációban [239]. Ezzel ellentétben, patkány a. mesentericában [240] és egér a. basilarisban a histamin koncentráció-függő vasoconstrictiót idézett elő, egyben a  $H_1$  receptor blokkoló difenhidramin jelenlétében szignifikáns mértékben csökkentette a vasoconstrictio mértékét, és a  $H_2$  receptor blokkoló cimetidin nem volt hatással a vasoconstrictióra [241].

Cambj-Sapunar és mtsai szerint SAV-t követően a cerebrospinalis folyadékban (CSF) a **serotonin (5-HT)** koncentrációja szignifikáns mértékben megnőtt, egyben jelentős cerebrovascularis constrictiót okozott [242]. Az  $5-HT_{1B}$  receptorok isamoltánnal történő blokkolása megelőzte egyrészt a **20-HETE** szintjének az emelkedését CSF-ben, másrészt a SAV után kialakult regionális agyi vérkeringés következményes csökkenését [242]. Mindezek alapján feltételezik, hogy az 5-HT közre játszik a 20-HETE szintézisében, melynek kiemelt szerepe van az agyi véráramlás szabályozásában [1, 242]. HET0016 (20-HETE szintézis-gátló) szignifikánsan csökkentette az 5-HT által kiváltott vasoconstrictiót patkány a. cerebri mediában, egyben a WIT003 (20-HETE agonista) részben visszaállította az 5-HT vasoconstrictor hatását [242]. Kehl és mtsai szintén igazolták a SAV-t követő **20-HETE** koncentráció emelkedését a CSF-ben, melynek a korábbiaknak megfelelően fontos szerepe van a regionális agyi vérkeringés csökkenésében [243].

Uski kísérletei igazolták [244], hogy izolált a. basilarison az alábbi **prosztanoidok és analógjaik** szignifikáns vasoconstrictiót idéztek elő:  $PGF_{2\alpha}$ , U46619, U44069,  $PGA_1$ ,  $PGA_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGB_1$ ,  $PGB_2$ .  $PGI_2$  és  $PGE_2$  esetében bimodális választ figyeltek meg, alacsony koncentráció esetén relaxációt, nagyobb koncentráció esetén contractiót tapasztaltak. A SAV során feltételezetten kialakuló endotheliális diszfunkció [222, 223] és degeneráció a  $PGI_2$  csökkent termelődésével [245] és következményes indirekt cerebrovascularis constrictióval jár, melynek jelentős szerepe lehet a megnövekedett vascularis contractilitás kialakulásában [194]. A thromboxán- $A_2$  ( $TXA_2$ ) fontos vasoconstrictor vegyület artériákon [246], mások a legpotensebb cerebrovascularis constrictorként említik [247], valamint összefüggést találtak a prosztanoidok constrictor hatásának nagysága és a  $TXA_2$ -szenzitív receptorok jelenléte között [244]. A  $TXA_2$ /prosztanoid receptor (TP-receptor) aktivációja simaizom kontrakciót és thrombocyta aggregációt hoz létre. Irodalmi adatok igazolják, hogy SAV esetén cerebrális artériák és mikroerek simaizom sejtjeiben fokozódott a TP-receptor expressziója, amely a regionális és globális agyi vérkeringés jelentős csökkenéséhez vezetett.

Míg a TP-receptor gátlása nem volt effektív a SAV modellekben, addig eredményes volt tranziens cerebralis ischaemia esetében kutya-modellben [248]. Érdekes, hogy míg a TXA<sub>2</sub> szintézisének gátlásával (ozagrel) megelőzhető volt kutya SAV modellben a vasospasmus kialakulása [249], addig ozagrel alkalmazása nem tudta visszafordítani a SAV-indukálta vasospasmust [250]. Továbbá, Ansar és mtsai szerint sem a prosztanglandinok sem a thromboxánok szintézisének gátlása nem okozott szignifikáns mértékű csökkenést a vasospasmus kialakulásában sem kísérletes sem humán esetben [251].

Tang és mtsai elsőknek mutatták ki nyúl SAV modellben a. basilarison a **szfingozin-1-foszfát (S1P)** szerepét a vasospasmusban [252]. A S1P membránlipid mediátor, mely az aktivált thrombocyták hatására szabadul fel, majd endothel és simaizomsejteken [253], nagy affinitással G-protein-kapcsolt receptorhoz kötődve (S1P<sub>1-5</sub>) Rho-kináz, illetve alacsony affinitással G<sub>i</sub> mediálta útvonalon [254, 255] vasoconstrictiót okoz [252].

Hirano és mtsai kimutatták, hogy SAV-t követően a cerebrospinalis folyadékban a **thrombin** szintje szignifikáns mértékben megemelkedik [256]. Megfigyelték, hogy SAV indukcióját követően a thrombin szignifikáns kontrakciót váltott ki patkány [227] és nyúl [257] a. basilarisban, melyet a SAV hatására kialakult proteáz aktivált receptor-1 (PAR<sub>1</sub>) fokozott expressziójával magyaráztak [227]. Míg a thrombin receptor agonista peptid fokozott constrictiót idézett elő [227], addig az intrathecalis PAR<sub>1</sub> antagonisták megakadályozta egyrészt a PAR<sub>1</sub> expresszióját, másrészt a thrombinra adott fokozott contractilis választ [257]. Továbbá igazolták, hogy SAV során a thrombin-indukálta fokozott contractilitás a thrombin eltávolítását követően is fennáll [191]. Nakayama és munkacsoportja kimutatta, hogy a tripszin képes volt a PAR<sub>1</sub> receptorok ligandjainak eltávolítására, kialakítva az inaktív PAR<sub>1</sub> konformációt [258], egyben a tripszin meggátolta a thrombin-indukálta elhúzódo vasoconstrictio kialakulását [191]. Mindezek alátámasztják, hogy autokrin módon a thrombin mediálta PAR<sub>1</sub>-aktiváció fontos szerepet játszik az önműn PAR<sub>1</sub> expresszió fokozásában, ezáltal megnövelve a thrombinra adott contractilis válaszok nagyságát SAV-t követően [194].

Lominadze és mtsai szerint a **fibrinogén** vasoconstrictor mechanizmusában szerepe lehet az ICAM-1 mediálta vascularis fibrinogén kötődésnek [259, 260], és az endothel sejtekben kialakult, fokozott endothelin-1 expresszióknak [261, 262], valamint kimutatták a fibrinogén potenciózó szerepét a noradrenalin-indukálta vasoconstrictióban [263].

Ide és mtsai leírták, hogy az **endothelin-1 (ET-1)** jelentős szerepet tölt be SAV során kialakult vasoconstrictióban [192, 193]. Kikkawa és mtsai igazolták – hasonlóan az autokrin módon ható thrombinhoz –, az ET-1 is fokozott contractiót okozott SAV indukcióját követően, melynek háttérében a SAV-t követő ET<sub>A</sub> receptorok – hasonlóan a thrombin PAR<sub>1</sub>

és a fenilefrin  $\alpha$ 1-adrenerg receptorához – fokozott expressziója állhat [191]. Továbbá leírták, hogy SAV során az elhúzódó vasoconstrictiót egyrészt gátolta a G $\alpha$ q protein inhibitor mind az ET-1-, mind a thrombin-, mind a fenilefrin-indukálta esetben, másrészt fokozta a GTP analóg GTP $\gamma$ S egy receptor-független, direkt G-protein-aktiváció útján [191], jelezve a SAV során kialakuló feed-back mechanizmusok komplex zavarát [194].

Toyoda és mtsai kísérletei alapján a **Calcitonin gén asszociált peptid (CGRP)** expresszáló adenovírusok által létrehozott CGRP géntranszfer esetén a CSF CGRP-koncentrációja 400-szorosára emelkedett. In vitro a CGRP vasodilatációt indukált mind SAV modellben, mind kontroll esetben, továbbá in vivo esetben az artériás vér cisterna magnába történő injektálása során a megelőző CGRP géntranszfer gátolta a SAV-indukálta vasoconstrictio kialakulását [264].

Culliver és Pennington kutatásaikban igazolták a **Stabil plazma protein oldat (SPPO)** vasomotor hatását [265], továbbá in vitro kísérletekben leírták, hogy a plazma proteinek, elsősorban az albumin fokozta a noradrenalin-indukálta vasocontractiót nyúl aortagyűrű preparátumban [263].

Az utóbbi évek kutatásai felvetették az **agykérgi terjedő depolarizáció (CSD; Cortical Spreading Depolarization)** [266] szerepét a SAV-indukálta korai [267] és késői típusú vasospasmusban [268, 269]. Míg fiziológias körülmények között a CSD a neuronok depolarizációjának következtében fellépő neurovascularis válasz, mely vasodilatációval és fokozott agyi véráramlással jár, addig kóros körülmények között a CSD súlyos hypoperfúziót idéz elő [270].

## I.2. Hypothesisiek és célkitűzések

Klinikai és experimentális adatok igazolják, miszerint vérzéses stroke [100] és craniocerebralis trauma [146-149] talaján kialakuló SAV [100] az agyi autoregulációt súlyosan károsítja [208, 209, 266]. A SAV korai illetve késői típusú cerebralis vasospasmust okoz [271], így a környező agyszövet vérellátását rontja, mely a regionális agyi vérkeringés súlyos károsodását okozza, ezzel szekunder ischaemiás agykárosodást eredményez [52, 210]. A cerebrovascularis ellenállás (átmérő) kiemelten fontos a folyamatos vérellátás és perfúzió biztosításában [2, 100, 101]. A megnövekedett vascularis contractilitás háttérben endothel-és/vagy simaizom-diszfunkció állhat [194]. A SAV-indukálta vasoconstrictor válaszok háttérben számos mechanizmust említenek (lásd fent), 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 vasculáris  $[Ca^{2+}]_i$  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 ereken:

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

### **I.3. Módszerek**

#### **I.3.1. Kísérleti állatok**

Kísérleteinkben ~ 2 hónapos (testsúly: 250±50 g) hím Wistar patkányok (CrI:WI; n=6-12 csoportonként; Charles River Magyarország kft, Budapest, Magyarország) agyából izolált arteria basilaris (BA) illetve arteria cerebri media (MCA) ereket vizsgáltunk. Az állatokat elkülönítve tenyésztettük 12 órás 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 guidelinet.

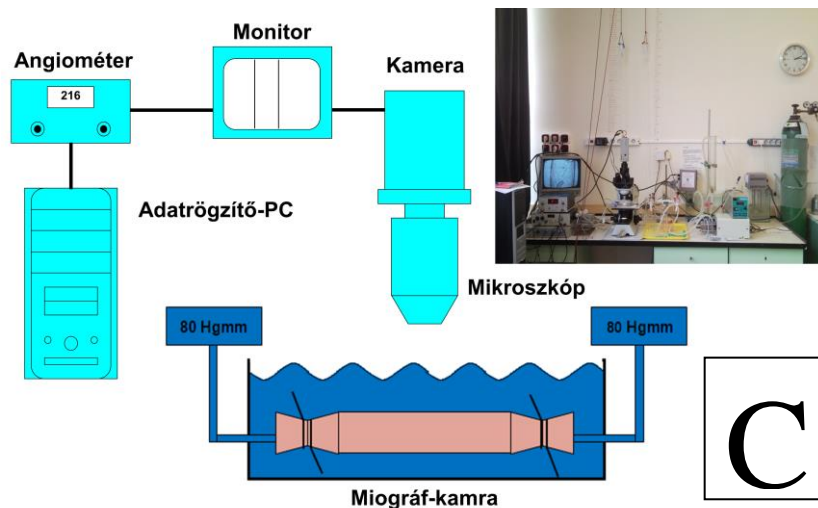
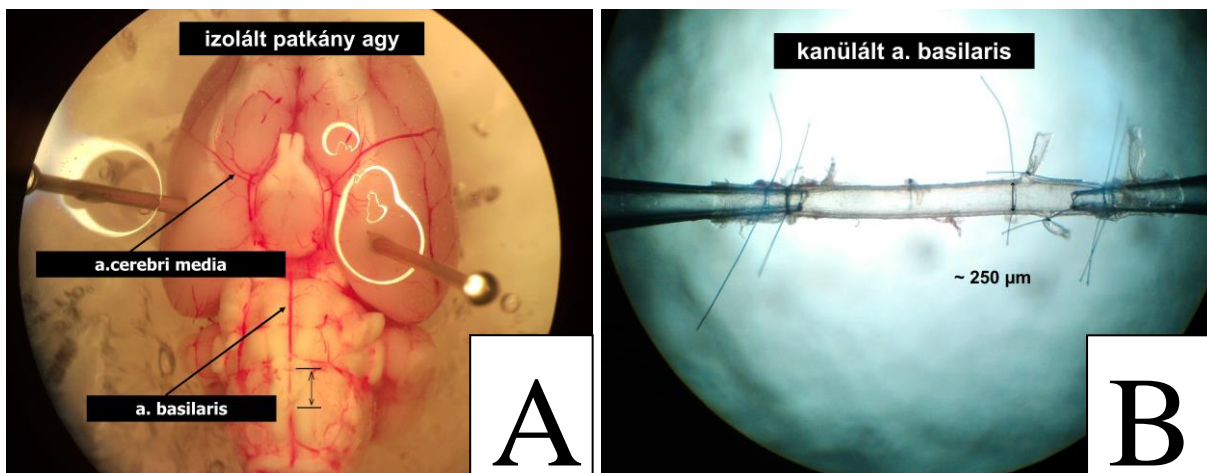
#### **I.3.2. Az agyi erek izolálása**

Korábbi közleményeink szerint [124, 211], 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 (110 mmol/l NaCl, 5 mmol/l KCl, 1,88 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, 1 mmol/l MgSO<sub>4</sub>, 1 mmol/l KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6,38 mmol/l glükóz és 24 mmol/l NaHCO<sub>3</sub>). Ezt követően az agyat rögzítettük egy szilikon aljzatú Petri-csészében, és mikrosebészeti eszközökkel az agyi erekből megfelelő hosszúságú szakaszt kipreparáltunk.

#### **I.3.3. Funkcionális mérések a miográf kamrában**

A kipreparált agyi arteriákat egy 5 ml térfogatú, nyomás-áramlás típusú izotóniás miográf kamrába helyeztük (**4. ábra**), melyben az erek mindkét végét üveg mikropipettákra rögzítettük, és az oldalágakat lekötöttük. Az üveg mikropipetták átmérője egységes volt, elkerülve ezáltal a különböző hidrodinamikai resistenciából 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 (Labchart 7 pro by PowerLab; ADInstruments, Bella Vista, NSW, Ausztrália). Az ereket fiziológiás Ca-Krebs oldatban, zéró áramlás és 80 Hgmm intraluminális nyomás jelenlétében, oxigenizálva (21% O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>, 74% N<sub>2</sub>) 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. Amennyiben az erek BD és PD értéke nem különbözött szignifikánsan, valamint az erek vasomotor funkciójának vizsgálatakor 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 (4. ábra).



**4. ábra. Az agyi erek izolálása (A), kanülálása (B), valamint a kísérleti műszer sematikus ábrázolása (C).**

*/Saját felvételek és rajzok/*

### **I.3.4. Vasoactív hatóanyagok és blokkolók**

A hatóanyagokat minden alkalommal frissen, a kísérlet reggelén oldottuk fel. A használatig  $-20^{\circ}\text{C}$  illetve  $+4^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk őket, a gyártó által forgalmazott hivatalos felhasználási útmutató szerint. Funkcionális méréseink során figyelembe vettük a szakirodalmi adatokat, valamint felvettük a dózis-hatás görbét az adott kísérleti körülmények között.

Az erek vasomotor működését az adott kísérleti anyag közvetlenül a miográf-kamrába történő injektálásával vizsgáltuk: a simaizom- és endothelium-dependens, bifázisos (constrictio a simaizom  $\text{P}_{2\text{X}_1}$  receptoron keresztül, majd dilatatio az endotheliális  $\text{P}_{2\text{Y}}$  receptoron keresztül) választ adó adenzin-trifoszfáttal [272] (ATP;  $10^{-6}$ - $10^{-4}$  M; **24. ábra**), endothel-függő acetil-kolinnal (ACh;  $10^{-6}$ - $10^{-4}$ M), NO-donor nitroprusszid-nátriummal (SNP;  $10^{-6}$ - $10^{-4}$ M),  $\text{Ca}^{2+}$ -csatorna blokkoló nifedipinnel ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$  M) vagy nimodipinnel ( $10^{-6}$  M), és  $\text{CO}_2$ -vel (15%  $\text{CO}_2$ , 21%  $\text{O}_2$ , 64%  $\text{N}_2$ ) vizsgáltuk a korábbi közleményünknek megfelelően [211]. 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 [273].

#### **a.) A hemolizált vér és alkotó elemeinek elkészítése**

A perivascularis vér hatását 200  $\mu\text{l}$  hemolizált vér (hemolysed blood, HB) kamrába történő juttatásával modelleztük [211]. 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  $\text{CO}_2$ -re adott vasomotor válaszokat. A  $\text{CO}_2$  vasomotor hatását vékony levegőztető kanülön keresztül a gáz direktben a kamrába juttatásával modelleztük  $\text{CO}_2$ -t tartalmazó tartályból (15%  $\text{CO}_2$ , 21%  $\text{O}_2$ , 64%  $\text{N}_2$ ). A vér és komponenseinek vizsgálatokor 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, thrombocytá-koncentrátum (platelet concentrate; PLTc), thrombocytá-szuspenziót (platelet concentrate; PLTs), illetve tisztított hemoglobint (Hgb) hatását az agyi erekben. A hemolizált vörösvértest koncentrátumot (100  $\mu\text{l}$ ) 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) alvadásában nem gátolt autológ vér 10 percig, 3000-es fordulatszámon történő centrifugálásával állítottuk elő. Az ép thrombocytakoncentrátumot (10 µl; PLTc) EDTA-s vér 5 percig, 800-as fordulatszámon történő centrifugálásával nyertünk, majd a thrombocytadús felülúszót tíz percig 2800-as fordulatszámon centrifugáltuk, ezután a thrombocyt üledéket EDTA-s PBS-sel kimostuk. A dekompartmentalizált thrombocytaszuszpenziót (100 µl) az izolált üledék (10 µl) desztillált vízzel 1:9 arányban történő osmolysisével állítottuk elő.

Vizsgáltuk a prosztanoidok szerepét a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában. Így a prosztanoidok szintézisét a non-szelektív COX inhibitor indometacinnal gátoltuk [274] (INDO;  $5 \times 10^{-5}$  M, 30 min; n=11; **13. C ábra**), melyet arachidonsav hozzáadásával teszteltünk [275, 276] (AA,  $10^{-5}$  M, 15 min; n=11; **13. B ábra**). A thromboxánok hatását hemolizált vér hozzáadását megelőzően a korábbi kísérleteinknél használt TP-receptor (TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>-receptor) antagonistával [1, 274] (SQ29548;  $10^{-4}$  M; 20 min; n=7; **13. C ábra**) blokkoltuk. Az SQ29548 karakterizálásához az ismert hatású TP-receptor agonista, szintetikus PGH<sub>2</sub> analógot [276, 277] használtuk BA ereken (U46619;  $10^{-7}$  M, n=9; **13. A ábra**). Az endotheliális NO szintázt L-NAME-mel blokkoltuk [278] ( $10^{-4}$  M; 20 min; n=5-11, **19. és 24. C ábra**)

## **b.) Vegyszerek és gátlóanyagok**

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

### **I.3.5. Vascularis Ca<sup>2+</sup> mérése**

Korábbi leírásnak megfelelően [211], az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-ion ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) koncentrációt raciometrikus (R) Ca<sup>2+</sup>-méréssel végeztük 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 (Fura2-AM; Invitrogen, Life Technologies, Budapest, Hungary) fluorescens festéssel 340 nm és 380 nm hullámhosszon [279, 280]. 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  $\mu\text{mol/L}$ ) fluorescens  $\text{Ca}^{2+}$  festékkel egészítettük ki BSA (bovine serum albumin; 1%) hozzáadásával a 60 perces inkubációs periódus alatt. Az intravascularis  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációt fluoreszcens mikroszkóp segítségével, valamint a hozzá kapcsolt interfészen keresztül IncyteIm2 mérőberendezéssel (Intracellular Imaging Inc, Cincinnati, OH, USA) regisztráltuk, és mértük a 340 és 380 nm váltakozó hullámhosszon gerjesztett sorozatfelvételek alapján (cutoff  $>510$  nm). A sorozatfelvételeket 4 másodpercenként rögzítettük, a kiértékelése utólag történt meg. Az érfali  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációkat a 340 és 380 nm-es excitáció átlagolt jelintenzitás arányából (R) számoltuk a teljes érfalszegmensen.

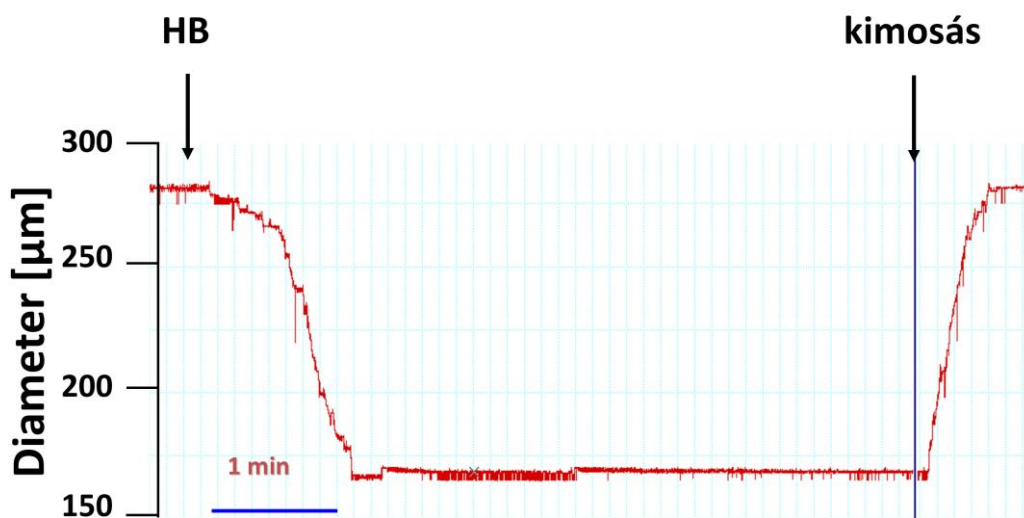
### **I.3.6. Statisztikai analízis**

Mind a szövegben, mind az eredményeket bemutató ábrákon a statisztikai adatok átlagát és az átlag standard hibáját tüntettük fel (átlag $\pm$ SEM). Az adatainkat kifejeztük  $\mu\text{m}$ , valamint normalizálás esetén az alapátmérő-változás [BD%] és passzív átmérő-változás [PD%] százalékában is. Az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -jelintenzitás változás mérésekor a Ratio (R), és a delta Ratio (Ratio változást;  $\Delta\text{R}$ ) 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-teszttel igazoltuk. A statisztikai analízist SPSS 11.0 (SPSS 11.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programmal végeztük. Az eredmények közötti különbségeket  $p<0,05$  esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, amit az ábrákon feltüntetett szimbólumokkal jelöltünk.

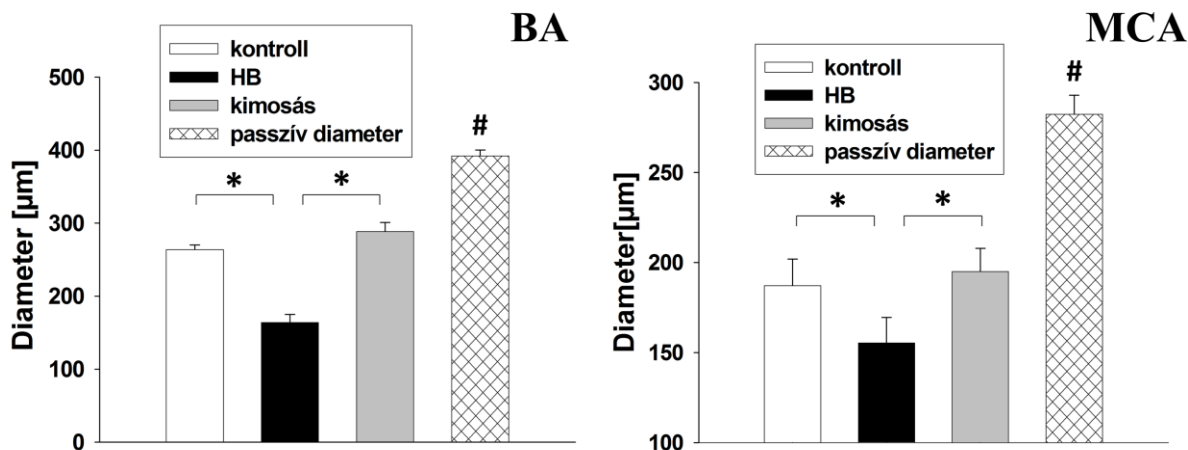
## I.4. Eredmények

### I.4.1.1. Hemolizált vér vasomotor hatása agyi erekben

Publikációknak megfelelően [211], a 80 Hgmm intraluminális nyomással történő inkubáció során a BA alapátmérője (BD)  $264 \pm 7 \mu\text{m}$ , az MCA esetében  $185 \pm 15 \mu\text{m}$  volt, míg a passzív átmérő (PD) BA esetében  $392 \pm 8 \mu\text{m}$ , MCA esetében  $282 \pm 10 \mu\text{m}$  volt. Az **5. ábra** eredeti regisztrátuma szerint a hemolizált vér (HB) jelentős vasoconstrictiót okozott a basilarison (kontroll:  $285 \mu\text{m}$ ; HB:  $168 \mu\text{m}$ ; kimosás:  $287 \mu\text{m}$ ). A **6. ábra** alapján a hemolizált vér hozzáadása az alapátmérőt szignifikáns mértékben csökkentette BA ( $164 \pm 11 \mu\text{m}$ ;  $-23,9 \pm 3$  [PD%]) és MCA ereken ( $155 \pm 14 \mu\text{m}$ ;  $-11,4 \pm 0,8$  [PD%]). Fontos megemlíteni, hogy a vér kimosását követően az alapátmérő visszatért az eredeti értékre (BA esetén  $288 \pm 12 \mu\text{m}$ , MCA esetén  $195 \pm 12 \mu\text{m}$ ; **5-6. ábra**). A BD és PD között szignifikáns különbséget tapasztaltunk mind az MCA, mind a BA esetében (**6. ábra**), mely jelzi a contractilis elemek épségét, és a funkcionális érválaszok validitását az adott kísérleti körülmények között.



5. ábra. Eredeti regisztrátum: hemolizált vér (HB) vasomotor hatása BA ereken.

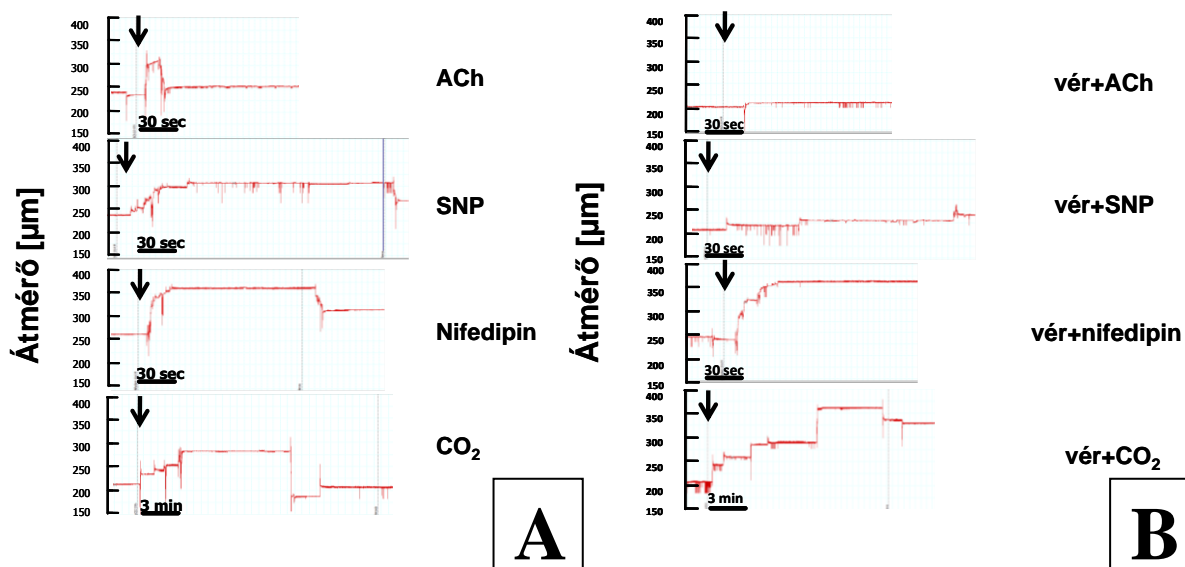


**6. ábra. Hemolizált vér (HB) vasomotor hatása BA (bal oldal, n=12) és MCA (jobb oldal, n=6) ereken.**

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontroll és a HB között, valamint a HB és kimosás között;  $p < 0,05$ . # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között;  $p < 0,05$ .

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

Vizgáltuk a dilatátorok hatását MCA és BA ereken a hemolizált vér (HB) hozzáadása előtt (kontroll), közben, és a kimosást követően. A 7. ábra eredeti regisztrátumai a dilatátorok (ACh, SNP, nifedipin és CO<sub>2</sub>) hatását mutatják a HB hozzáadása előtti kontroll körülmények között (A), majd a HB hozzáadása közben (B) BA ereken.



**7. ábra. Eredeti regisztrátumok: vasodilatátorok hatása hemolizált vér hozzáadása előtt (A) és közben (B) BA ereken.**

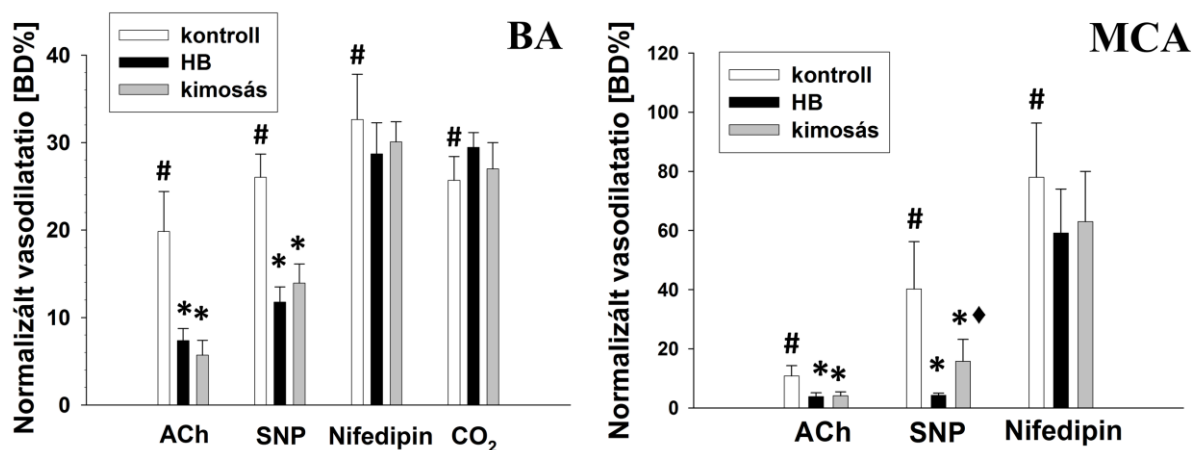
A **7. ábra** eredeti regisztrátumai alapján míg az ACh-indukálta vasodilatatio hemolizált vér (HB) hozzáadásakor szinte teljesen megszűnt (ACh: 237  $\mu$ m-ről 317  $\mu$ m-re vs. ACh+HB: 202  $\mu$ m-ről 208  $\mu$ m-re) és az SNP-indukálta vasodilatatio HB hozzáadásakor jelentősen csökkent (SNP: 234  $\mu$ m-ről 307  $\mu$ m-re vs. SNP+HB: 209  $\mu$ m-ről 240  $\mu$ m-re), addig sem a nifedipin (nifedipin: 262  $\mu$ m-ről 364  $\mu$ m-re vs. nifedipin+HB: 235  $\mu$ m-ről 361  $\mu$ m-re), sem a CO<sub>2</sub>-indukálta vasodilatatio mértéke nem csökkent HB hozzáadásakor (CO<sub>2</sub>: 212  $\mu$ m-ről 284  $\mu$ m-re vs. CO<sub>2</sub>+HB: 210  $\mu$ m-ről 328  $\mu$ m-re).

A szummációs **8. ábra** alapján, az **ACh** a hemolizált vér hozzáadása előtt (kontroll) szignifikáns vasodilatatiót indukált BA (19,9 $\pm$ 4,6 [BD%]) és MCA (10,8 $\pm$ 3,4 [BD%]) ereken. Hemolizált vér (HB) hozzáadásakor szignifikáns dilatatio-csökkenés volt megfigyelhető BA (7,4 $\pm$ 1,4 [BD%]) és MCA (3,8 $\pm$ 1,3 [BD%]) ereken, valamint a vér kimosását követően is szignifikáns mértékben csökkent maradt BA (5,7 $\pm$ 1,7 [BD%]) és MCA (4,9 $\pm$ 1,3 [BD%]) ereken.

Az **SNP** a hemolizált vér hozzáadása előtt (kontroll) szignifikáns dilatatiót indukált BA (26 $\pm$ 2,6 [BD%]) és MCA (40,2 $\pm$ 16 [BD%]) ereken. HB hozzáadásakor szignifikáns dilatatio-csökkenés volt megfigyelhető BA (11,8 $\pm$ 1,7 [BD%]) és MCA (4,3 $\pm$ 0,7 [BD%]) ereken, valamint a vér kimosását követően is szignifikáns mértékben csökkent maradt BA (13,9 $\pm$ 2,2 [BD%]) és MCA (15 $\pm$ 7,3 [BD%]) ereken. MCA esetében az SNP-indukálta vasodilatatio ugyan szignifikánsan csökkent maradt kimosást követően is, de ez egyben szignifikáns mértékű növekedést jelent a HB jelenlétében kialakult dilatatiohoz képest (4,3 $\pm$ 0,7 [BD%] vs. 15 $\pm$ 7,3 [BD%]) (**8. ábra**).

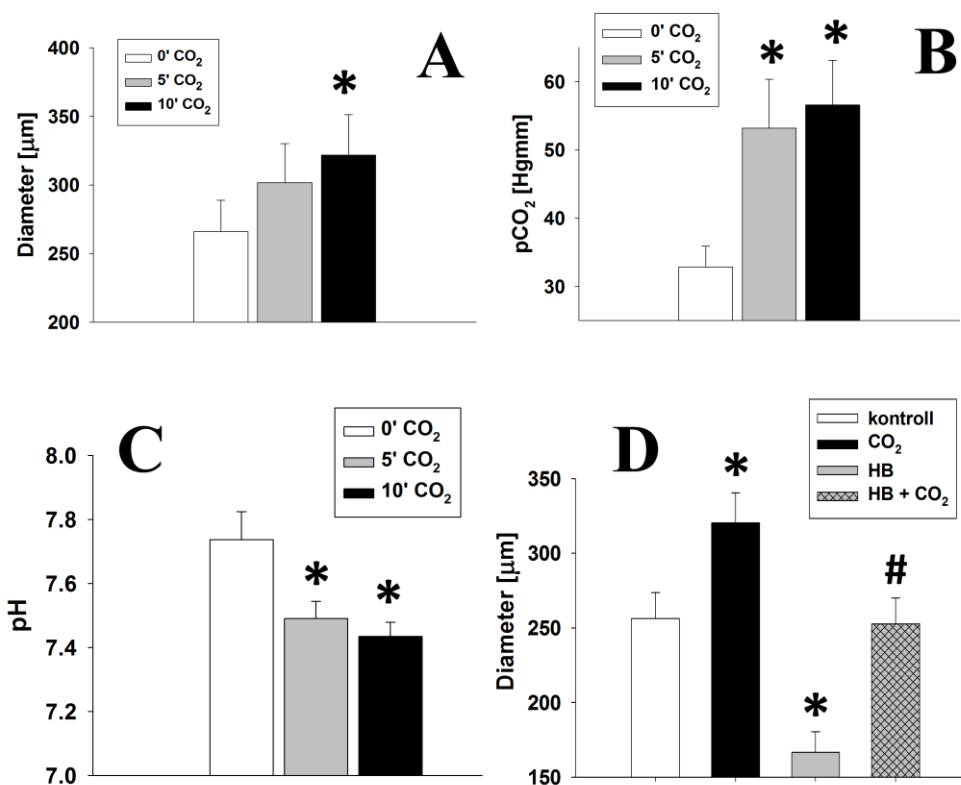
**Nifedipin** a hemolizált vér hozzáadása előtt (kontroll) szignifikáns vasodilatatiót indukált BA (32,6 $\pm$ 5,1 [BD%]) és MCA (78 $\pm$ 18,3 [BD%]) ereken. Vér hozzáadásakor azonban szignifikáns dilatatio-csökkenés nem volt megfigyelhető sem BA (28,7 $\pm$ 3,5 [BD%]) sem MCA (59,1 $\pm$ 14,9 [BD%]) ereken. Vér kimosását követően sem mértünk szignifikáns mértékű dilatatio-csökkenést sem BA (30 $\pm$ 2,3 [BD%]) sem MCA (63 $\pm$ 16,9 [BD%]) ereken (**8. ábra**).

A **CO<sub>2</sub>** a hemolizált vér hozzáadása előtt (kontroll) szignifikáns vasodilatatiót indukált BA (25,7 $\pm$ 2,7 [BD%]) ereken. Vér hozzáadásakor azonban szignifikáns dilatatio-csökkenés nem volt megfigyelhető BA (29,5 $\pm$ 1,7 [BD%]) ereken. Vér kimosását követően sem mértünk szignifikáns mértékű dilatatio-csökkenést BA (27 $\pm$ 3 [BD%]) ereken (**8. ábra-bal oldal**).



**8. ábra.** ACh, SNP, nifedipin és CO<sub>2</sub> vasomotor hatása hemolizált vér (HB) jelenlétében BA (bal oldal, n=10-12) és MCA (jobb oldal, n=5) ereken.

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontroll és a HB között, valamint a kontroll és kimosás között; p<0,05. # szignifikáns eltérés a dilatátorok-indukálta átmérő (kontroll) és az alapátmérő között; p<0,05. ♦ szignifikáns eltérés SNP esetében a HB és kimosás között MCA éren; p<0,05.

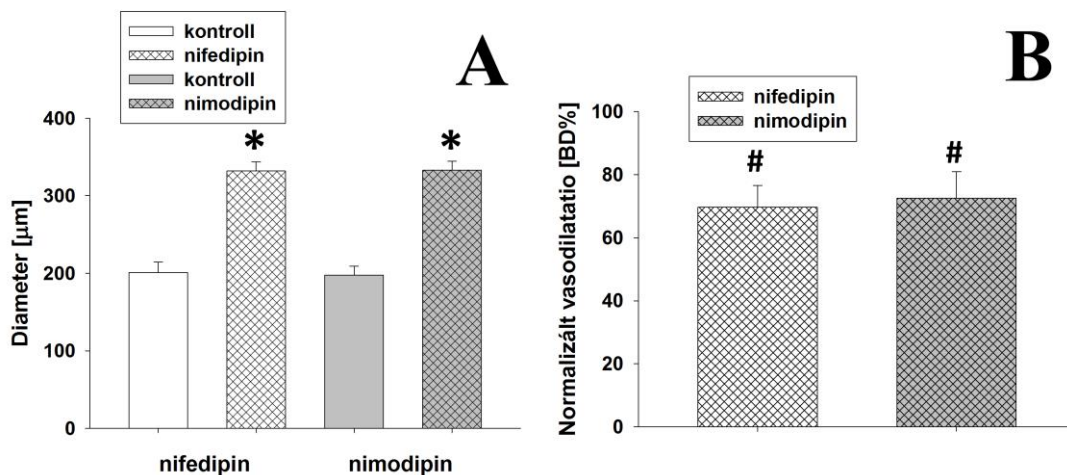


**9. ábra.** CO<sub>2</sub> hatása a BA átmérőjére (A; n=10), a miográf-kamra Krebs-oldatának parciális CO<sub>2</sub> tenziójára (B; n=7), valamint pH változására (C; n=7) 15% CO<sub>2</sub> expozíció 0., 5. és 10. percében. A CO<sub>2</sub>, hemolizált vér (HB), valamint HB és CO<sub>2</sub> vasomotor hatása BA ereken (D; n=10).

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest; p<0,05. # szignifikáns eltérés a HB-hez képest; p<0,05.

A CO<sub>2</sub> cerebrovascularis hatásainak vizsgálatokor külön kísérletsorozatban mértük a miográf-kamra Krebs-oldatának parciális CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) tenzióját, valamint pH változását, és BA ereken az ehhez tartozó érátmérőket a 15% CO<sub>2</sub> expozíció 0., 5. és 10. percében (0'; 5'; 10'). A **9. A ábra** szerint az alapátmérő szignifikáns mértékben növekedett az expozíció 10. percében (0': 266±23 μm; 5': 302±28 μm; 10': 322±29 μm; n=10). A **9. B ábra** alapján a 15% CO<sub>2</sub> a Krebs oldat pCO<sub>2</sub> értékét szignifikánsan növelte az 5. és 10. percben (0': 32,9±3 Hgmm; 5': 53,2±7,2 Hgmm; 10': 56,6±6,5 Hgmm; n=7). Ezzel párhuzamosan a **9. C ábra** szerint a 15% CO<sub>2</sub> a Krebs oldat pH értékét szignifikáns mértékben csökkentette az 5. és 10. percben (0': 7,74±0,87; 5': 7,49±0,05; 10': 7,43±0,04; n=7). A **9. D ábra** alapján a CO<sub>2</sub> az előzőekkel megegyezően, szignifikáns vasodilatációt idézett elő BA ereken a kontrollhoz képest (kontroll: 256±17 μm; CO<sub>2</sub>: 321±20 μm). Míg a kontrollhoz adott HB szignifikáns vasoconstrictiót okozott (HB: 167±13 μm), addig HB jelenlétében a 15% CO<sub>2</sub> expozíció szignifikáns vasodilatációt idézett elő BA ereken (HB+CO<sub>2</sub>: 253±17 μm), mely szignifikánsan nem különbözött az alapátmérőtől.

Kísérleteinkben vizsgáltuk a SAV terapiában alkalmazott, nagy cerebrovascularis specificitású nimodipin dilatator hatását. A **10. ábra** alapján elmondható, hogy a nifedipin (10<sup>-6</sup> M) szignifikáns dilatator hatása (201±13 μm-ről 332±12 μm; +69,6 [BD%]; n=11) nem különbözött a nimodipin (10<sup>-6</sup> M) dilatator hatásától (198±11 μm-ről 333±12 μm; +72,5 [BD%]; n=11).

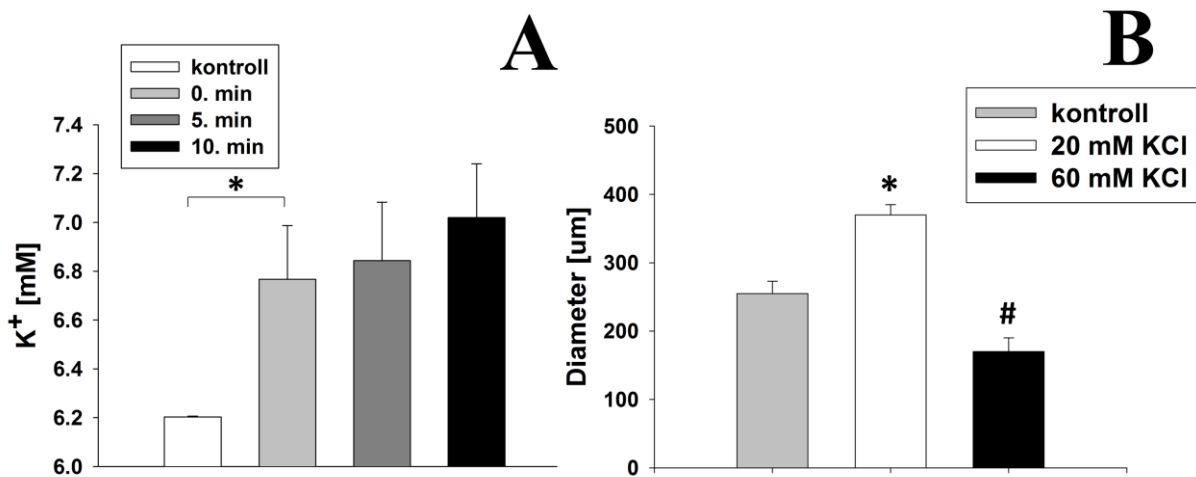


**10. ábra. Nifedipin és nimodipin vasodilatator hatása BA ereken az átmérő függvényében (A) és az alapátmérő-változás százalékában (B)**

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest; p<0,05; n=11. # szignifikáns vasodilatatio az alapátmérőhöz képest; p<0,05; n=11.

### I.4.1.3. Hemolizált vér komponenseinek vasomotor hatása BA ereken

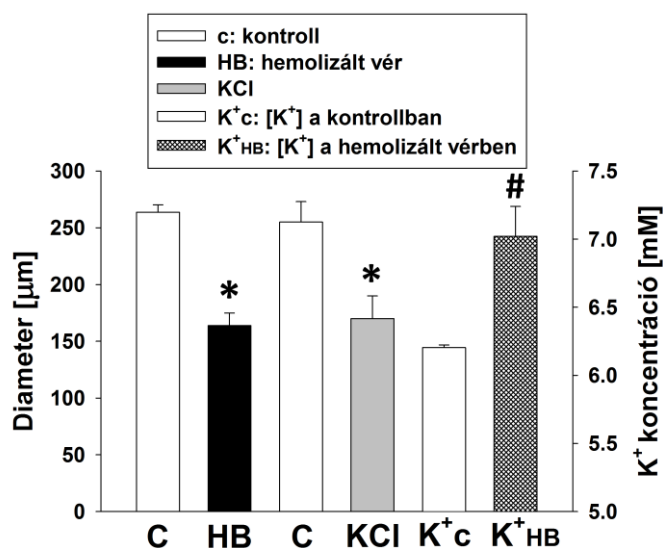
Kísérleteink során vizsgáltuk a **hemolizált vér oldatának  $K^+$  koncentrációját** [ $K^+$ ], a hemolysis 0. percében ( $6,77 \pm 0,22$  mM), az 5. percben ( $6,84 \pm 0,24$  mM), továbbá a 10. percben ( $7,02 \pm 0,22$  mM). A hemolizált vér hozzáadását követő 0. percben a [ $K^+$ ] szignifikáns mértékben megemelkedett a vér hozzáadása előtti Ca-Krebs oldat [ $K^+$ ]-hoz képest (kontroll;  $6,20 \pm 0,01$  mM), majd azonban a [ $K^+$ ] az inkubáció alatt nem emelkedett tovább szignifikáns mértékben (**11. A ábra**). Vizsgáltuk továbbá a KCl vasomotor hatását BA ereken. Itt a 20 mM koncentrációjú KCl oldat szignifikáns mértékű vasodilatációt ( $370 \pm 15$   $\mu$ m) okozott, míg a 60 mM koncentrációjú KCl oldat szignifikáns mértékű vasoconstrictiót ( $170 \pm 20$   $\mu$ m) hozott létre a kontroll alapátmérőhöz képest ( $255 \pm 18$   $\mu$ m) (**11. B ábra**). A **12. ábra** alapján elmondható, hogy a hemolizált vér ( $164 \pm 11$   $\mu$ m) és a 60 mM KCl ( $170 \pm 20$   $\mu$ m) szignifikáns vasoconstrictiót okozott a kontrollokhoz ( $264 \pm 7$   $\mu$ m, ill.  $255 \pm 18$   $\mu$ m) képest, valamint hogy a 60 mM KCl ( $170 \pm 20$   $\mu$ m) okozta szignifikáns vasoconstrictio mértékétől a hemolizált vér ( $164 \pm 11$   $\mu$ m) indukálta vasoconstrictio szignifikáns mértékben nem különbözött. Másrészt szignifikáns különbség található a superfusatum kontroll [ $K^+$ ] koncentrációja ( $6,20 \pm 0,01$  mM;  $K^+_C$ ), valamint a superfusatum hemolizált véres oldatának [ $K^+$ ] koncentrációja ( $7,02 \pm 0,22$  mM;  $K^+_{HB}$ ) között (**12. ábra**  $y_2$  tengely).



**11. ábra. Hemolizált vér hatása a superfusatum [ $K^+$ ] koncentrációjára HB hozzáadásának 0., 5. és 10. percében (A;  $n=9$ ). Különböző koncentrációjú KCl oldat vasomotor hatása BA ereken (B,  $n=9-12$ ).**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest;  $p < 0,05$ . # szignifikáns vasoconstrictio a kontrollhoz képest;  $p < 0,05$ .





**12. ábra.** A hemolizált vér (HB) és KCl oldat vasomotor hatása BA ereken ( $y_1$  tengely,  $n=9-12$ ), valamint HB hatása a superfusatum  $[K^+]$  koncentrációjára ( $y_2$  tengely;  $n=9$ )

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest;  $p < 0,05$ . # szignifikáns eltérés a superfusatum kontroll ( $K^+_c$ ) és a superfusatum hemolizált véres oldata ( $K^+_{HB}$ ) között;  $p < 0,05$ .

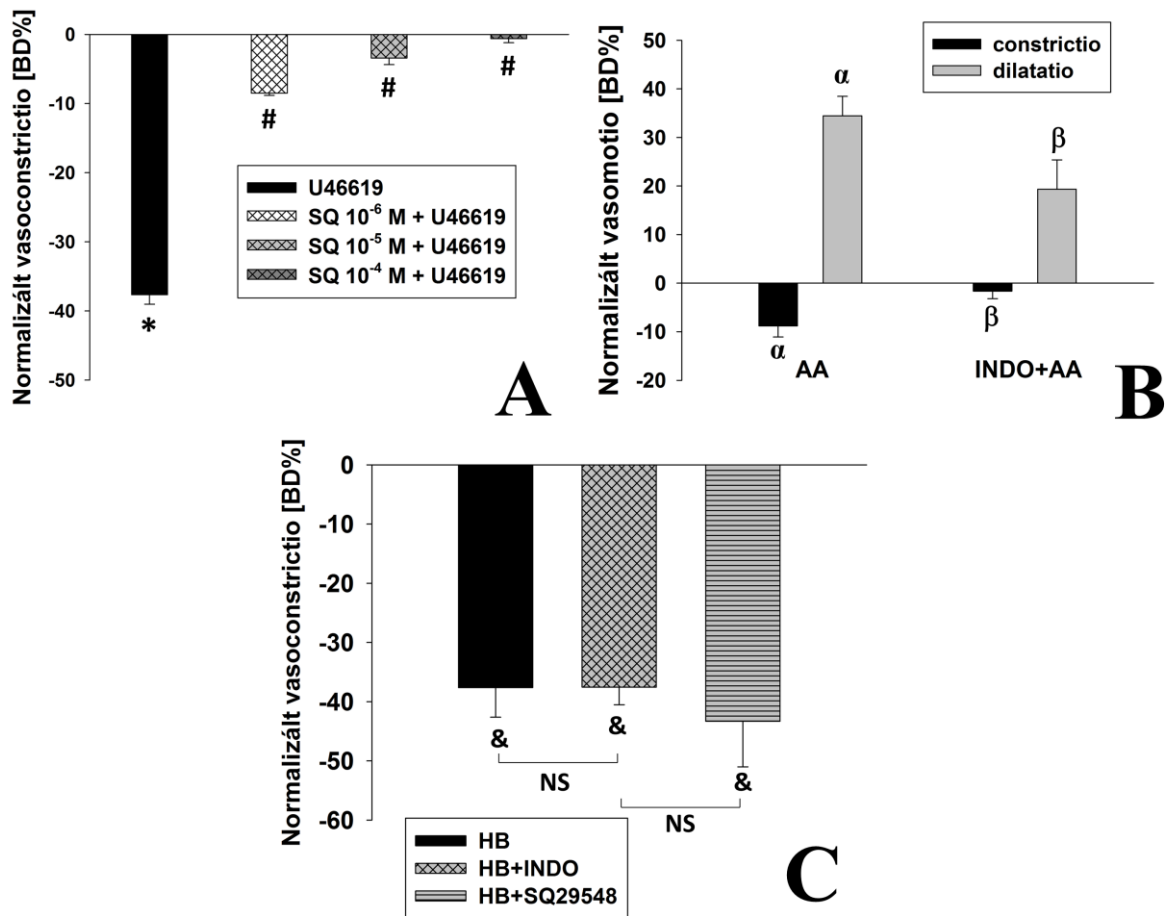
Vizsgáltuk továbbá prosztanoidok szerepét a HB-indukálta vasoconstrictio kialakulásában. Ehhez a prosztanoidok szintézisét a non-szelektív COX inhibitor indometacinnal gátoltuk (INDO;  $5 \times 10^{-5}$  M; 30 min;  $n=11$ ; **13. C ábra**), melyet arachidonsavval teszteltünk (AA;  $10^{-5}$  M; 15 min;  $n=11$ ; **13. B ábra**), míg a thromboxánok hatását hemolizált vér hozzáadását megelőzően a korábbi kísérleteinknél használt TP-receptor ( $TXA_2/PGH_2$ -receptor) antagonistával (SQ29548;  $10^{-4}$  M; 20 min;  $n=7$ ; **13. C ábra**) blokkoltuk. Az SQ29548 karakterizálásához az ismert hatású TP-receptor agonista, szintetikus  $PGH_2$  analógot használtuk BA ereken (U46619;  $10^{-7}$  M,  $n=9$ ; **13. A ábra**).

A **13. A ábrán** látható, hogy a U46619 ( $-37,7 \pm 1,4$  [BD%]) szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken az alapátmérőhöz képest. A U46619 vasoconstrictor hatását az SQ29548 szignifikáns mértékben gátolta  $10^{-6}$  M esetében ( $-8,5 \pm 0,3$  [BD%], a funkcionális blokk mértéke  $91,78 \pm 0,94\%$ ),  $10^{-5}$  M ( $-3,4 \pm 1$  [BD%], a funkcionális blokk mértéke  $96,42 \pm 0,89\%$ ) és  $10^{-4}$  M ( $-0,6 \pm 0,6$  [BD%], a funkcionális blokk mértéke  $99,37 \pm 0,73\%$ ) esetében is.

A **13. C ábrán** látható, hogy szignifikáns vasoconstrictio alakult ki mind a HB ( $-37,6 \pm 4,9$  [BD%]), mind az SQ29548-cal inkubált HB ( $-43,3 \pm 7,7$  [BD%]; HB+SQ29548), mind az indometacinnal inkubált HB ( $-37,5 \pm 3$  [BD%]; HB+INDO) esetén, és nem

tapasztaltunk szignifikáns különbséget a HB, HB+SQ29548 és HB+INDO indukálta vasoconstrictio mértékében.

A 13. B ábra alapján az arachidonsav hozzáadása szignifikáns mértékű vasoconstrictiót ( $-8,8 \pm 2,3$  [BD%]), majd nagyfokú, szignifikáns dilatatiót okozott BA ereken ( $+34,5 \pm 4$  [BD%]). Indometacin inkubációt követően mind a constrictio ( $-1,6 \pm 1,5$  [BD%]), mind a dilatatio szignifikáns mértékben lecsökkent ( $+19,3 \pm 6$  [BD%]).



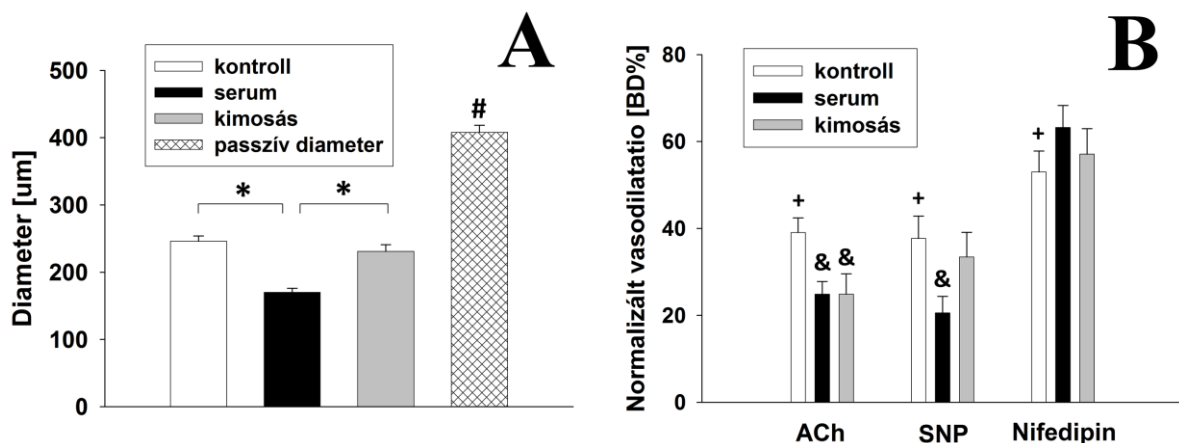
**13. ábra.** U46619 ( $10^{-7}$  M) vasomotor hatása BA ereken és SQ29548 (SQ;  $n=9$ ) jelenlétében (A). Arachidonsav (AA,  $10^{-7}$  M,  $n=11$ ) vasomotor hatása BA ereken és indometacin (INDO,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $n=11$ ) jelenlétében (B). Hemolizált vér vasomotor hatása BA ereken (HB,  $n=11$ ), indometacin (HB+INDO;  $n=11$ ) és SQ29548 (HB+SQ;  $n=7$ ) jelenlétében (C).

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontroll alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ . # szignifikáns eltérés a U46619 csoporthoz képest  $p < 0,05$ . & szignifikáns eltérés a kontroll alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ . NS nincs szignifikáns eltérés;  $p > 0,05$ . <sup>α</sup> szignifikáns eltérés a kontroll alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ . <sup>β</sup> szignifikáns eltérés az INDO+AA és AA között;  $p < 0,05$ .

#### I.4.2. Szérum vasomotor hatása BA ereken

A 14. A ábra alapján a vér vasomotor komponenseinek további elemzésekor a szérum vasomotor hatását vizsgáltuk a. basilaris ereken, ahol az alapátmérő (BD)  $246 \pm 8 \mu\text{m}$ , a passzív átmérő (PD)  $408 \pm 11 \mu\text{m}$  volt. 20  $\mu\text{l}$  autológ szérum kamrába juttatása szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre BA ereken ( $170 \pm 6 \mu\text{m}$ ;  $-19 \pm 0,9$  [PD%]) a kontrollhoz képest ( $246 \pm 8 \mu\text{m}$ ). Fontos megemlíteni, hogy a szérum kamrából történő kimosását követően szignifikáns vasodilatatio volt észlelhető ( $231 \pm 10 \mu\text{m}$ ). A BD és PD között szignifikáns különbséget tapasztaltunk, mely jelzi a contractilis elemek épségét, és a funkcionális érválaszok validitását az adott kísérleti körülmények között.

A 14. B ábra alapján az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott BA ereken (ACh:  $39,1 \pm 3,4$  [BD%]; SNP:  $37,7 \pm 5,1$  [BD%]; nifedipin:  $53 \pm 4,8$  [BD%]). Szérum jelenlétében szignifikáns mértékben csökkent az ACh- és SNP-indukálta vasodilatatio, míg nifedipin-indukálta dilatatio nem csökkent (ACh:  $24,9 \pm 2,9$  [BD%]; SNP:  $20,6 \pm 3,8$  [BD%]; nifedipin:  $62 \pm 5,1$  [BD%]). Szérum kimosását követően, míg az ACh-indukálta dilatatio csökkent, addig sem az SNP, sem a nifedipin esetében dilatatio-csökkenést nem regisztráltunk a kontrollhoz képest (ACh:  $24,9 \pm 4,7$  [BD%]; SNP:  $33,5 \pm 5,7$  [BD%]; nifedipin:  $57,1 \pm 5,9$  [BD%]).



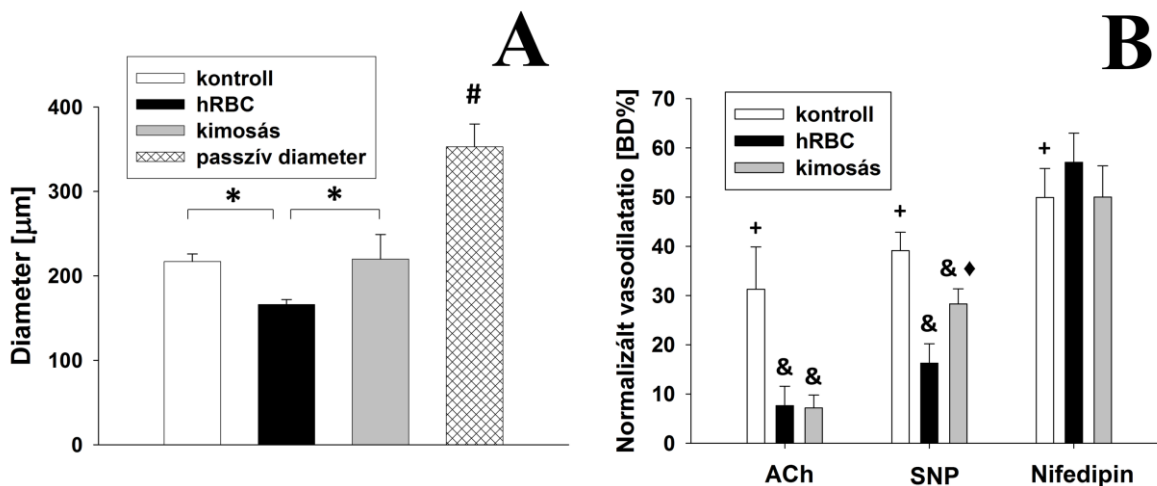
**14. ábra. Szérum vasomotor hatása BA ereken (A). ACh, SNP és nifedipin vasomotor hatása szérum jelenlétében BA ereken (B).**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve;  $n=9$ . \* szignifikáns eltérés a kontroll és a szérum között, valamint a szérum és kimosás között;  $p<0,05$ . # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között;  $p<0,05$ . + szignifikáns eltérés a dilatátorok-indukálta átmérő (kontroll) és az alapátmérő között;  $p<0,05$ . & szignifikáns eltérés a kontroll vasodilatatiohoz képest;  $p<0,05$ .

### I.4.3. Hemolizált vörösvértest koncentrátum vasomotor hatása BA ereken

A 15. A ábra alapján a hemolizált vörösvértest koncentrátum (hRBC; hemolysed Red Blood Cell concentrate) vasomotor hatását vizsgáltuk a. basilaris ereken, ahol az alapátmérő (BD)  $217 \pm 9 \mu\text{m}$ , a passzív átmérő (PD)  $353 \pm 27 \mu\text{m}$  volt.  $100 \mu\text{l}$  autológ hRBC kamrába juttatása szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre BA ereken ( $166 \pm 6 \mu\text{m}$ ;  $-14 \pm 1$  [PD%]) a kontrollhoz képest ( $217 \pm 9 \mu\text{m}$ ). Fontos megemlíteni, hogy a hRBC kamrából történő kimosását követően szignifikáns vasodilatatio volt észlelhető ( $220 \pm 29 \mu\text{m}$ ). A BD és PD között szignifikáns különbséget tapasztaltunk, mely jelzi a contractilis elemek épségét, és a funkcionális érválaszok validitását az adott kísérleti körülmények között.

A 15. B ábra alapján az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott BA ereken (ACh:  $31,3 \pm 8,6$  [BD%]; SNP:  $39,1 \pm 3,7$  [BD%]; nifedipin:  $49,9 \pm 5,9$  [BD%]). Azonban hRBC jelenlétében szignifikáns mértékben csökkent az ACh- és SNP-indukálta vasodilatatio, míg nifedipin-indukálta dilatatio nem csökkent (ACh:  $7,6 \pm 3,9$  [BD%]; SNP:  $16,2 \pm 3,9$  [BD%]; nifedipin:  $57,1 \pm 5,9$  [BD%]). Majd hRBC kimosását követően, míg az ACh-indukálta dilatatio csökkent maradt, az SNP-indukálta dilatatio is csökkent maradt, de egyben szignifikánsan nőtt a hRBC jelenlétében kialakult dilatatiohoz képest, addig a nifedipin esetében dilatatio-csökkenést nem tapasztaltunk a kontrollhoz képest (ACh:  $7,2 \pm 2,6$  [BD%]; SNP:  $28,3 \pm 3,1$  [BD%]; nifedipin:  $50 \pm 6,3$  [BD%]).



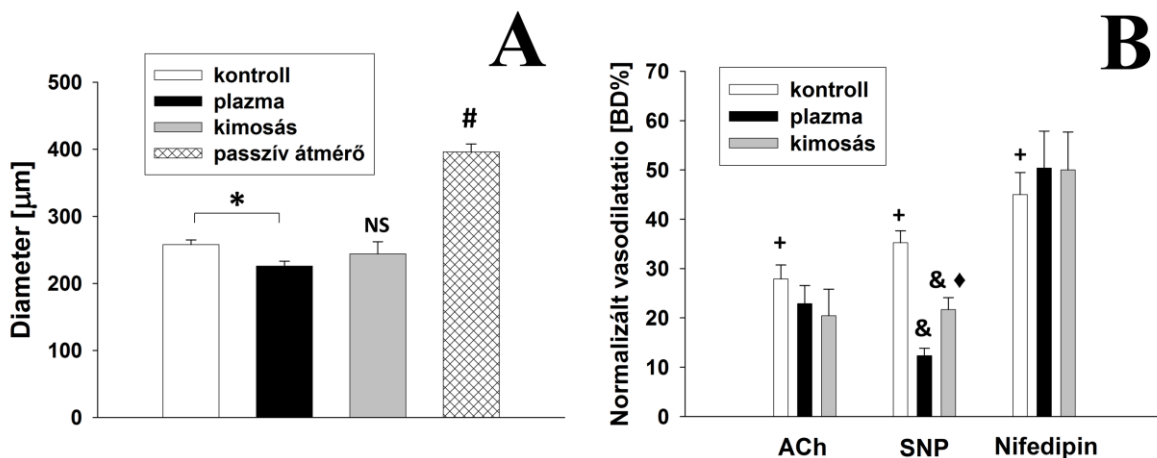
**15. ábra. Hemolizált vörösvértest koncentrátum (hRBC) vasomotor hatása BA ereken (A). ACh, SNP és nifedipin vasomotor hatása hRBC jelenlétében BA ereken (B).**

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve; n=6. \* szignifikáns eltérés a kontroll és a hRBC között, valamint a hRBC és kimosás között;  $p < 0,05$ . # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között;  $p < 0,05$ . + szignifikáns eltérés a dilatatorok-indukálta átmérő (kontroll) és az alapátmérő között;  $p < 0,05$ . & szignifikáns eltérés a kontroll vasodilatatiohoz képest;  $p < 0,05$ . ♦ szignifikáns eltérés SNP esetében a hRBC és kimosás között;  $p < 0,05$ .

#### I.4.4. Vérplazma vasomotor hatása BA ereken

A 16. A ábra alapján a vérplazma (plazma) vasomotor hatását vizsgáltuk a basilaris ereken, ahol az alapátmérő (BD)  $258 \pm 7 \mu\text{m}$ , a passzív átmérő (PD)  $396 \pm 12 \mu\text{m}$  volt.  $20 \mu\text{l}$  autológ plazma kamrába juttatása szignifikáns constrictiót hozott létre BA ereken ( $226 \pm 7 \mu\text{m}$ ;  $-7,7 \pm 0,5$  [PD%]) a kontrollhoz képest ( $258 \pm 7 \mu\text{m}$ ). Érdekes, hogy a plazma kamrából történő kimosását követően szignifikáns vasodilatatio ugyan nem volt észlelhető ( $244 \pm 18 \mu\text{m}$ ), viszont kimosást követően nem volt szignifikáns különbség az alapátmérő és a kimosási átmérő között ( $258 \pm 7 \mu\text{m}$  vs.  $244 \pm 18 \mu\text{m}$ ). A BD és PD között továbbra is szignifikáns különbséget tapasztaltunk, mely jelzi a contractilis elemek épségét, és a funkcionális érválaszok validitását az adott kísérleti körülmények között.

A 16. B ábra alapján az ACh, SNP és nifedipin szignifikáns mértékű vasodilatatiót okozott BA ereken (ACh:  $27,9 \pm 2,8$  [BD%]; SNP:  $35,2 \pm 2,4$  [BD%]; nifedipin:  $45 \pm 4,4$  [BD%]). Érdekes, míg vérplazma jelenlétében sem az ACh, sem a nifedipin-indukálta vasodilatatio mértéke nem csökkent, addig az SNP-indukálta vasodilatatio szignifikáns mértékben lecsökkent (ACh:  $22,9 \pm 3,7$  [BD%]; SNP:  $12,4 \pm 1,5$  [BD%]; nifedipin:  $50,4 \pm 7,5$  [BD%]). Plazma kimosását követően, míg sem az ACh-, sem a nifedipin-indukálta dilatatio nem csökkent, addig az SNP esetében dilatatio-csökkenést tapasztaltunk a kontrollhoz képest (ACh:  $20,5 \pm 5,4$  [BD%]; SNP:  $21,7 \pm 2,4$  [BD%]; nifedipin:  $50 \pm 7,7$  [BD%]).

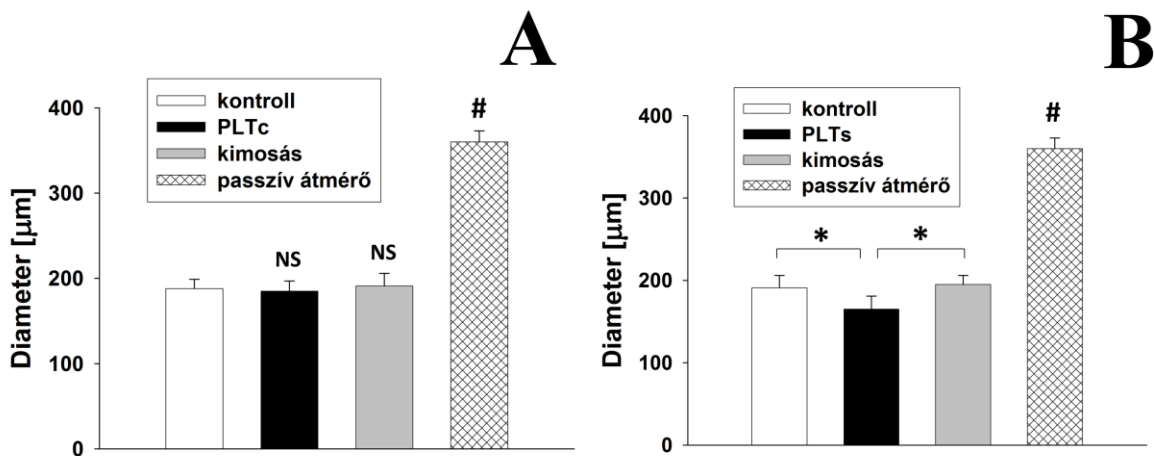


**16. ábra. Plazma vasomotor hatása BA ereken (A). ACh, SNP és nifedipin vasomotor hatása plazma jelenlétében BA ereken (B).**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve;  $n=9$ . \* szignifikáns eltérés a kontroll és a plazma között;  $p<0,05$ . <sup>NS</sup> nincs szignifikáns eltérés a kontroll és kimosás alapátmérői között;  $p>0,05$ . # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között;  $p<0,05$ . + szignifikáns eltérés a dilatatorok-indukálta átmérő (kontroll) és az alapátmérő között;  $p<0,05$ . & szignifikáns eltérés a kontroll vasodilatatiohoz képest;  $p<0,05$ . ♦ szignifikáns eltérés SNP esetében a plazma és kimosás között;  $p<0,05$ .

#### I.4.5. Thrombocyták vasomotor hatása BA ereken

Kísérleteink során vizsgáltuk a 10 µl ép thrombocyta-koncentrátum (PLTc; platelet concentrate) és 100 µl osmolysissel előállított thrombocyta-szuszpenzió (PLTs) hatását BA ereken. A **17. ábrán** látható, hogy az alapátmérő (BD) a PLTc esetén  $188 \pm 11$  µm, PLTs esetén  $191 \pm 15$  µm, valamint a passzív átmérő (PD)  $360 \pm 13$  µm és  $356 \pm 12$  µm volt. Érdekes, hogy míg a PLTc kamrába juttatása szignifikáns vasoconstrictiót nem hozott létre ( $185 \pm 12$  µm;  $-0,8 \pm 0,9$  [PD%]), addig a PLTs szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken ( $165 \pm 16$  µm;  $-7,5 \pm 2$  [PD%]). Míg a PLTc kimosását követően szignifikáns vasodilatatio nem volt tapasztalható ( $191 \pm 15$  µm), addig PLTs esetén szignifikáns vasodilatatiót észleltünk ( $195 \pm 11$  µm). A BD és PD között továbbra is szignifikáns különbséget tapasztaltunk, mely itt is jelzi a contractilis elemek épségét, valamint a funkcionális érválaszok validitását ebben a kísérleti szituációban.

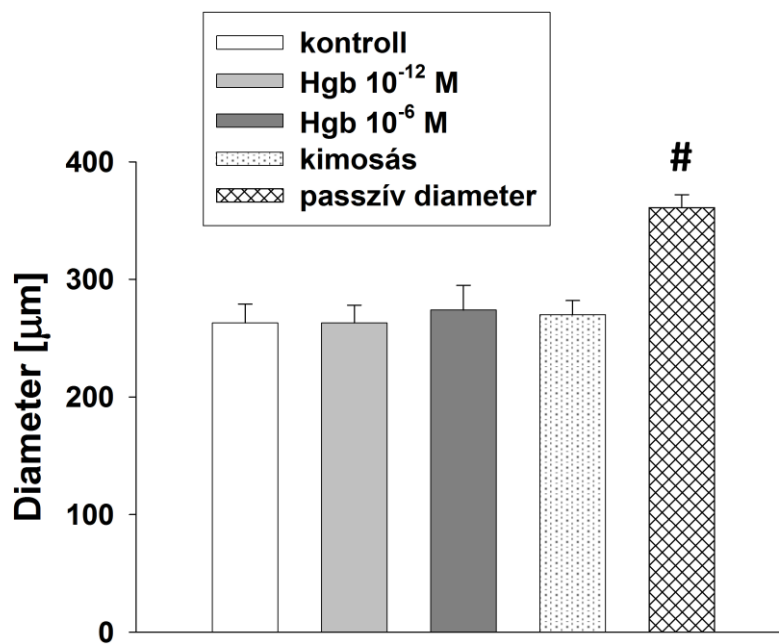


**17. ábra. Thrombocyta (PLTc) koncentrátum (A), és thrombocyta-szuszpenzió (PLTs) vasomotor hatása BA ereken (B).**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve;  $n=5$ . *NS* nincs szignifikáns különbség a kontroll alapátmérőhöz képest;  $p>0,05$ . \* szignifikáns eltérés a kontroll és a PLTs között, valamint a PLTs és kimosás között;  $p<0,05$ . # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között;  $p<0,05$ .

#### I.4.6. Hemoglobin vasomotor hatása BA ereken

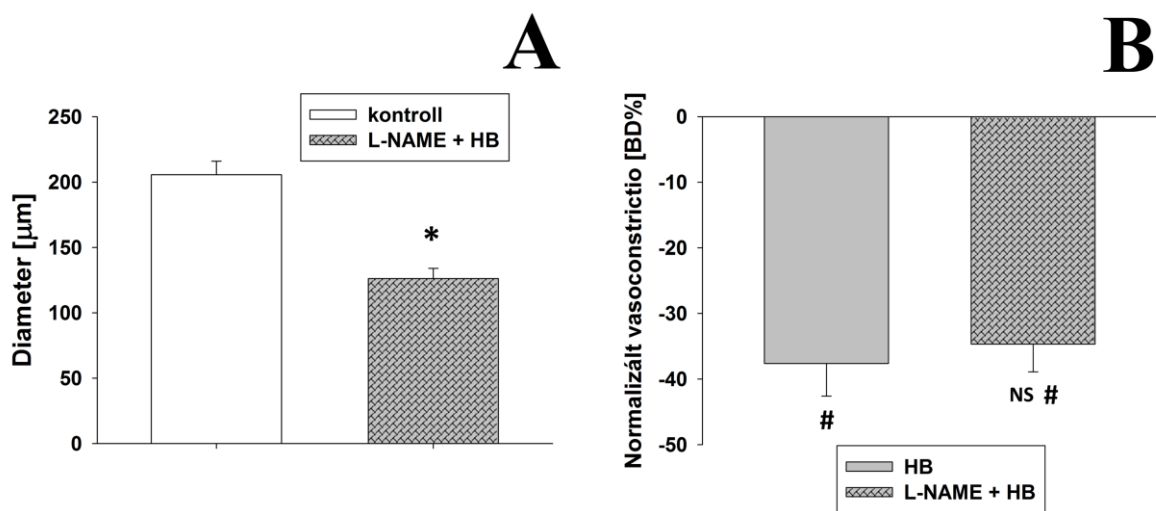
Korábbi kutatások alapján feltételeztük, hogy a tisztított hemoglobin vasoconstrictiót okoz [214, 221], így szerepe lehet a perivascularis vér-indukálta vasospasmus kialakításában. Méréseink során tisztított hemoglobin (Hgb) vasomotor hatását vizsgáltuk BA ereken. A **18. ábrán** látható, hogy az alapátmérő (BD  $263 \pm 16 \mu\text{m}$ , valamint a passzív átmérő (PD)  $361 \pm 11 \mu\text{m}$  volt. Érdekes, hogy szignifikáns vasoconstrictio nem alakult ki sem a  $10^{-12}$  M Hgb ( $263 \pm 15 \mu\text{m}$ ;  $-0,27 \pm 211$  [PD%]), sem a  $10^{-6}$  M Hgb ( $274 \pm 21 \mu\text{m}$ ;  $-0,12 \pm 1,91$  [PD%]) jelenlétében BA ereken. A kimosást követő átmérő ( $270 \pm 12 \mu\text{m}$ ) és kontroll alapátmérő ( $263 \pm 16 \mu\text{m}$ ) között szignifikáns különbség nem volt regisztrálható. A BD és PD között továbbra is szignifikáns különbséget tapasztaltunk.



**18. ábra. Hemoglobin (Hgb) vasomotor hatása BA ereken**

A Hgb  $10^{-12}$  M és  $10^{-6}$  M koncentrációban vannak feltüntetve. Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában találhatóak. # szignifikáns eltérés a kontroll és a passzív diameter között ( $n=8$ );  $p < 0,05$ .

Feltételeztük, hogy ha az irodalmi adatok szerint leírt hemoglobin az NO inaktivációján keresztül fejt ki vasoconstrictor hatását BA esetében is, úgy az endogén NO megkötésével további vasoconstrictio nem alakul ki. Ezért a korábban leírt [281] módon az endotheliális NO szintázt L-NAME-mel blokkoltuk ( $10^{-4}$  M; 20 min; n=11), és jelenlétében vizsgáltuk a hemolizált teljes vér hatását BA ereken. A **19. A ábra** alapján elmondható, hogy L-NAME jelenlétében a HB szignifikáns vasoconstrictiót ( $126 \pm 8 \mu\text{m}$ ;  $-34,67 \pm 4,2$  [BD%]) idézett elő a kontroll átmérőhöz képest BA ereken ( $206 \pm 10 \mu\text{m}$ ). A **19. B ábra** szerint a HB-indukálta szignifikáns vasoconstrictio ( $-37,62 \pm 4,9$  [BD%]) mértékétől az LNAME+HB indukálta vasoconstrictio ( $-34,67 \pm 4,2$  [BD%]) szignifikánsan nem különbözött, egyben mind a HB, mind az L-NAME+HB szignifikáns mértékű constrictiót idézett elő a kontroll alapátmérőhöz képest BA ereken.



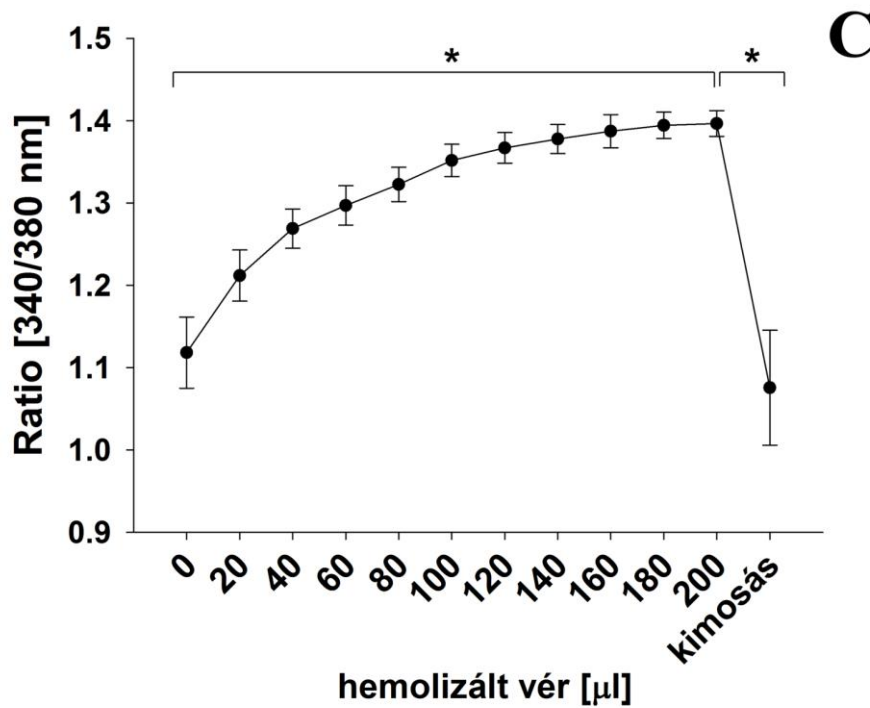
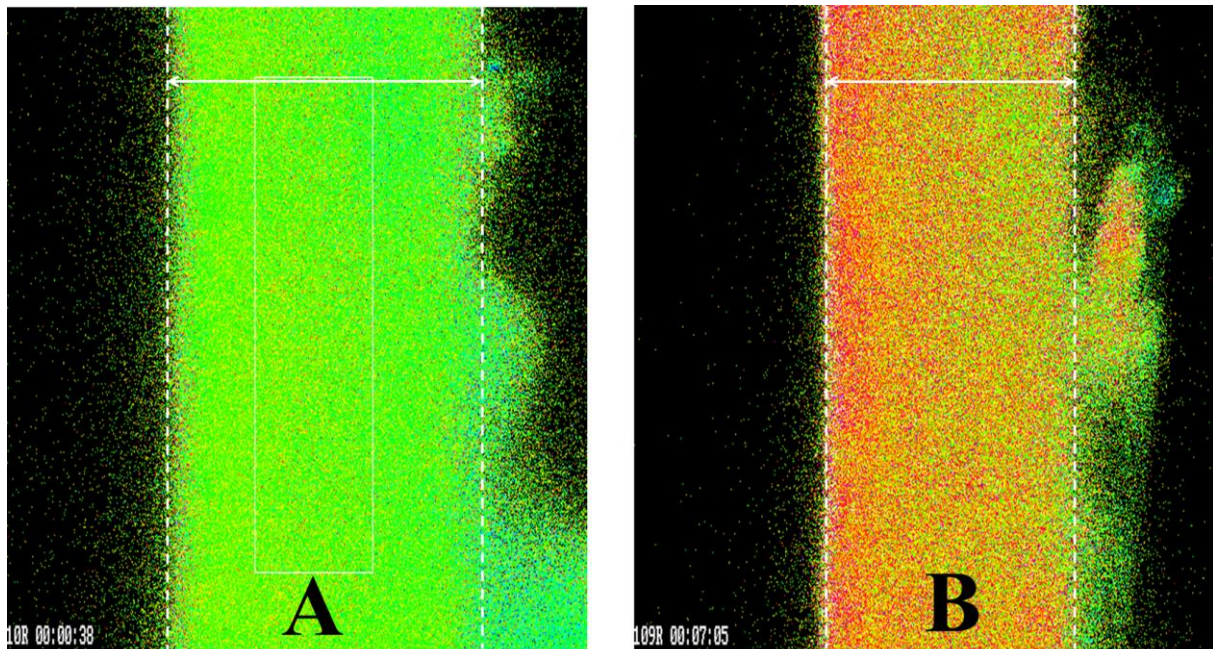
**19. ábra. HB vasomotor hatása BA ereken L-NAME jelenlétében az átmérő függvényében (A) és az alapátmérő-változás százalékában (B)**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve; n=11. \* szignifikáns eltérés a kontroll átmérő és a HB+LNAME között;  $p < 0,05$ . # szignifikáns vasoconstrictio az alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ . <sup>NS</sup> nincs szignifikáns eltérés a HB és a HB+LNAME között;  $p > 0,05$ .



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

A **20. ábra (C)** szerint a perivascularis hemolizált vér (HB) koncentráció-függően szignifikáns raciométrikus (R)  $Ca^{2+}$ -jelintenzitás növekedést okozott, jelezve ezzel az intravascularis  $[Ca^{2+}]_i$  növekedést. A HB-t 20  $\mu$ l-ként adagoltuk az izotóniás miográf-kamrába installált érhez 0 és 200  $\mu$ l dózis között. Kontroll körülmények között, a HB hozzáadása előtt az R értéke  $1,118 \pm 0,043$  volt. 100  $\mu$ l HB hozzáadására ez megemelkedett  $1,352 \pm 0,019$ -re ( $\Delta R = 0,154 \pm 0,013$ ), majd a 200  $\mu$ l HB hozzáadásakor tovább emelkedett  $1,397 \pm 0,016$ -ra ( $\Delta R = 0,211 \pm 0,022$ ). A HB-indukálta vascularis  $[Ca^{2+}]_i$  növekedés alátámasztotta a HB-indukálta vasoconstrictiót BA erekben. A HB kimosását követően, a funkcionális vasodilatációnak megfelelően, az R szignifikánsan lecsökkent  $1,076 \pm 0,069$ -re ( $\Delta R = 0,293 \pm 0,079$ ). A **20. ábra** a vascularis  $[Ca^{2+}]_i$  változást mutatja a fluoreszcens fotókon, ahol a HB hozzáadása előtti kontroll (**A**) esetén a zöld az alacsony, míg a HB-indukálta vasoconstrictio (**B**) esetén a piros a magas  $Ca^{2+}$ -szintet jelzi.

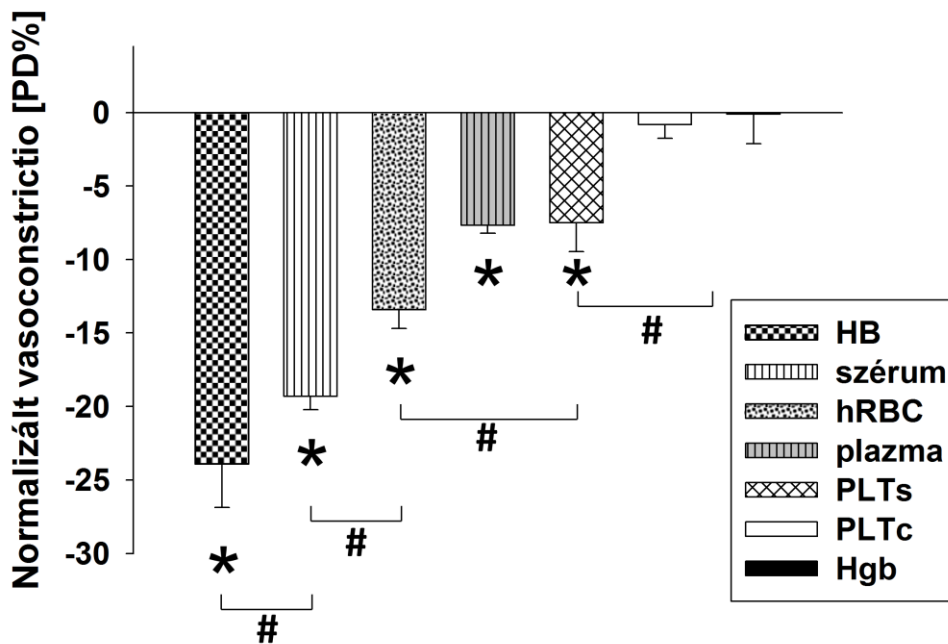


**20. ábra. Floureszcens eredeti fotók a HB hozzáadása előtti (A) és a HB hozzáadásakor (B). Raciometrikus intravasculáris  $Ca^{2+}$ -jelintenzitás-változás a HB függvényében (C).**

Zöld szín az alacsony (A), piros a magas  $[Ca^{2+}]_i$  szintet (B) jelöli. Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontroll és a 200  $\mu$ l HB, valamint a kimosás között;  $p < 0,05$  ( $n=18$ ).

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

A 21. ábra mutatja a vér komponenseinek szummációs vasomotor hatását BA ereken. A **hemolizált vér** (kontroll:  $264 \pm 7 \mu\text{m}$ , HB:  $164 \pm 11 \mu\text{m}$ ,  $-23,9 \pm 3$  [PD%]), a **szérum** (kontroll:  $246 \pm 8 \mu\text{m}$ , szérum:  $170 \pm 6 \mu\text{m}$ ;  $-19 \pm 0,9$  [PD%]), a **hemolizált vörösvértest koncentrátum (hRBC)**, (kontroll:  $217 \pm 9 \mu\text{m}$ , hRBC:  $166 \pm 6 \mu\text{m}$ ;  $-14 \pm 1$  [PD%]), a **plazma** (kontroll:  $258 \pm 7 \mu\text{m}$ , plazma:  $226 \pm 7 \mu\text{m}$ ;  $-7,7 \pm 0,5$  [PD%]), a **thrombocytaszuszpenzió (PLTs)**, (kontroll:  $191 \pm 15 \mu\text{m}$ , PLTs:  $165 \pm 16 \mu\text{m}$ ;  $-7,5 \pm 2$  [PD%]) szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken, míg sem a **thrombocytakonzentrátum (PLTc)** (kontroll:  $188 \pm 11 \mu\text{m}$ , PLTc:  $185 \pm 12 \mu\text{m}$ ;  $-0,8 \pm 0,9$  [PD%]) sem a **hemoglobin (Hgb)** (kontroll:  $263 \pm 16 \mu\text{m}$ ; Hgb  $10^{-12}$  M:  $263 \pm 15 \mu\text{m}$ ;  $-0,27 \pm 2,11$  [PD%]; Hgb  $10^{-6}$  M:  $274 \pm 21 \mu\text{m}$ ;  $-0,12 \pm 1,91$  [PD%]) 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.



**21. ábra. A hemolizált vér (HB), szérum, hemolizált vörösvértest koncentrátum (hRBC), a plazma, a thrombocytaszuszpenzió (PLTs), a thrombocytakonzentrátum (PLTc) és hemoglobin (Hgb) vasomotor hatása BA ereken.**

Az adatok az átlag ± SEM formában vannak feltüntetve; n=9-12 csoportonként. \* szignifikáns vasoconstrictio a kontroll alapátmérőhöz képest; p<0,05. # szignifikáns eltérés a megelőző csoporthoz képest; p<0,05.

## I.5. Összegzés

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

Kísérleteinkben a spontán myogen tónus [1, 2, 282, 283] (alapátmérő vs. passzív átmérő) kialakulását figyelhettük 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 (**5-6. ábra**). 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 piális arteriolák myogen válaszai károsodtak a vér kimosását követően is [221]. 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  $\text{CO}_2$  hatásmechanizmusával kapcsolatban máig nincs egységes álláspont. A  $\text{CO}_2$  vasomotor hatása nagyban függ a kísérleti feltételektől, így a  $\text{CO}_2$ -indukálta vasodilatatio és/vagy a  $\text{CO}_2$  szint csökkenésével összefüggő vasoconstrictio. A  $\text{CO}_2$  pH-függő mechanizmusát számos kutató megerősítette [78, 79], mások azonban ezt nem igazolták [76, 77, 284]. Sokan endothelium-függő [78, 84], míg mások  $\text{NO}$ -függő [79, 86] mechanizmusokat írtak le. Számos esetben az arachidonsav-származékokat [84, 87], más irodalmi adatok alapján  $\text{SK}_{\text{Ca}}/\text{IK}_{\text{Ca}}$  csatornákat [84, 88], és a sejtmembrán polarizáció változását [81, 82] tették felelőssé a  $\text{CO}_2$  vasomotor hatásáért. Mindezek alapján fontosnak tartottuk tisztázni a  $\text{CO}_2$  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  $\text{CO}_2$  vasomotor hatását, másrészt a miográf-kamra oldatának  $\text{pCO}_2$  és pH értékét (**9. ábra**). Eredményeinkből kitűnik, hogy a  $\text{CO}_2$  az 5. perctől szignifikáns mértékben növelte a  $\text{pCO}_2$  értékét, mely a pH szignifikáns csökkenésével járt (**9. B-C ábra**). A  $\text{CO}_2$  szignifikáns vasodilatatiót idézett elő az expozíció 10. percében, valamint a megelőző, HB-indukálta vasoconstrictiót szignifikáns mértékben dilatálta (**9. D ábra**), ezzel visszaállítva az alapátmérőt (**9. D ábra**). Másrészt úgy tűnik, hogy a  $\text{CO}_2$  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 CO<sub>2</sub> lokális emelésének lehetséges alternatívái további kutatások alapját képezze.

Számos klinikai vizsgálat bizonyította a SAV therapiában használatos, nagy cerebrovascularis specificitású **nimodipin** dilatator hatását [173-177]. A **10. ábrán** a korábbi kísérleteinkben használt [124, 211], a szintén Ca<sup>2+</sup>-csatorna blokkoló nifedipin vasodilatator hatását hasonlítottuk össze a szakirodalomból ismert nimodipin dilatator hatásával. Kísérleteinkben nem találtunk különbséget a két vasodilatator hatásában, emiatt továbbra is, a korábbi kutatásaink során használt, nifedipint részesítettük előnyben. A **8. ábra** alapján 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 Ca<sup>2+</sup>-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 Ca<sup>2+</sup>-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 [184, 185]. Kutatásaink során a **HB kimosásával** az alapátmérő visszatért az eredeti értékre mind BA, mind MCA esetében (**5-6. ábra**), 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 (**7-8. ábra**). Az általunk leírt endothel diszfunkciót mások is igazolták [222], ahol az endothel károsodást követően, ~3 hétig fennálló endothel diszfunkció során mind az ATP, mind az ACh-indukálta vasodilatatio károsodik [223], míg mások szerint az endothelium-dependens relaxáció változatlan marad [227, 228]. A fenti ellentmondásokat Nystoriak és mtsai az érátmérő különbségből adódó eltérésekkel magyarázta [221]. Fenti kísérleteinkkel igazoltuk, hogy a hemolizált vér-indukálta vasoconstrictio során károsodik az endothel- és simaizom-függő, NO-mediálta vasodilatatio, melyet mások is megerősítettek [210, 214, 224-226].

A felfedezés, hogy a HB-indukálta vasoconstrictio ellensúlyozható egyrészt Ca<sup>2+</sup>-csatorna blokkolókkal, lokális CO<sub>2</sub>-szint emelésével, vagy a vér kimosásával, megerősítette azt az elképzelést, hogy a vascularis Ca<sup>2+</sup>-szint változása, – és nem a Ca<sup>2+</sup> érzékenysége – állhat a HB-indukálta constrictio háttérében. Feltételezzük, hogy kísérleti eredményeink klinikai jellegű extrapolálásával új therapiás 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 [151, 193, 194, 210, 214, 221, 223, 227, 229, 230, 241-244, 246, 249-252, 256, 257, 261-265, 267, 268], így a későbbi kutatásoknak kell majd tisztázni a háttérben húzódó komplex vasoconstrictor mechanizmusokat.

A **szérum** és az aktivált koagulációs kaszkád számos eicosanoid [243] és prosztanoid [244, 245] derivátumot tartalmazhat, mely felelős lehet a kialakult vasoconstrictióért. Figyelembe véve azonban kísérleti eredményeinket (**13-14. ábra**), sem a non-szelektív COX gátló indometacin, sem a TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> 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 TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> receptorok nem játszanak jelentős szerepet, hasonlóan Ansar és Toshima munkacsoportjainak eredményeihez [250, 251]. A szérum továbbá tartalmazhat egyéb, CYP450 eredetű 20-HETE-t [242, 243], alacsony molekulású peptideket (pl. endothelin-1 [9, 140, 192, 193]), vagy thrombint [191, 194, 227, 256, 257], melynek jelentős szerepe lehet a kialakult vasoconstrictióban. Az indometacin COX-gátló hatását arachidonsavval (AA) teszteltük (**13. B ábra**). 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 (**21. ábra**), de funkcionális eredményeinknek megfelelően a benne található fibrinogén [259, 261, 262] és plazma proteinek [263, 265] felelhetnek a kialakult vasoconstrictióért.

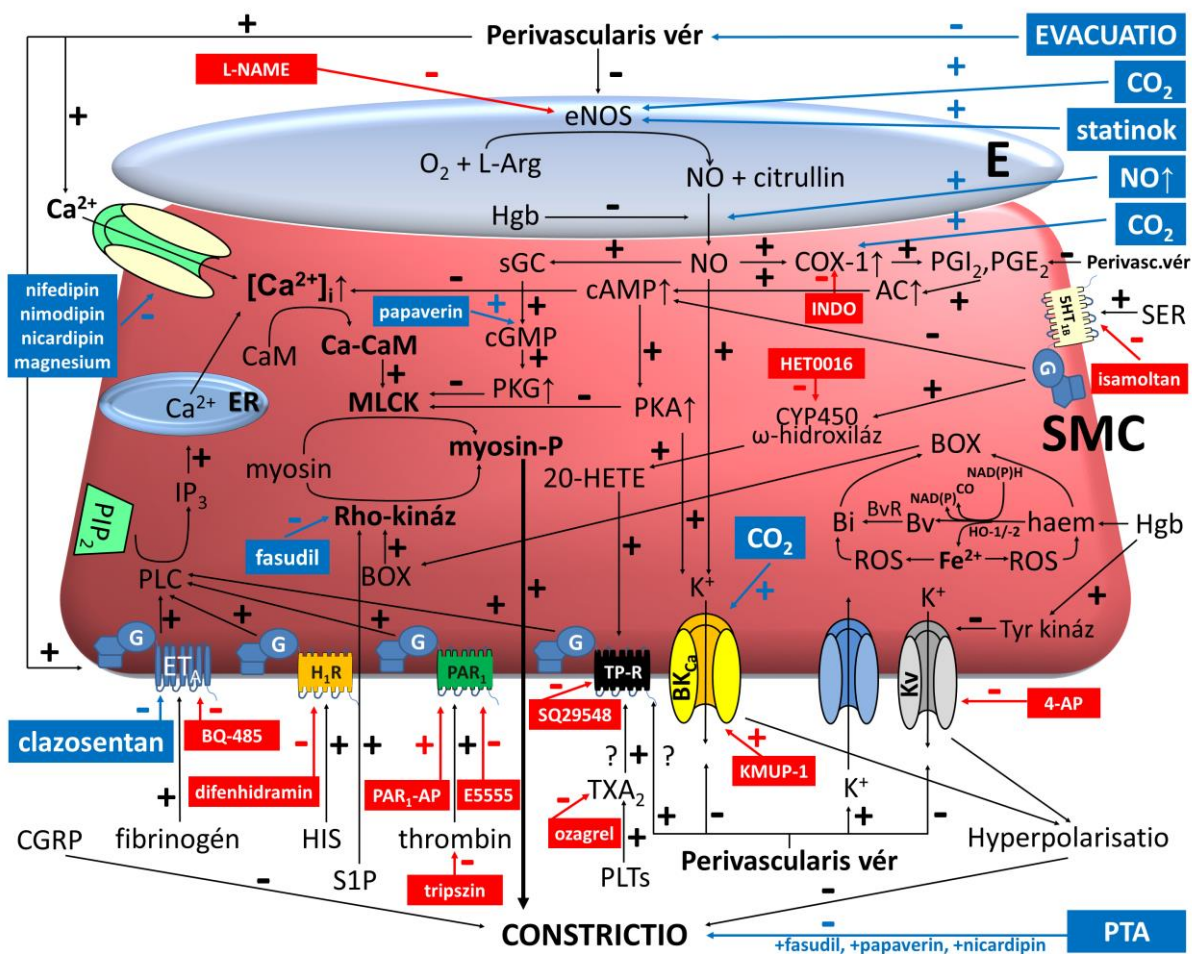
A hemolizált **vörösvértest-koncentrátum** azonban szignifikáns vasoconstrictiót okozott (**15. ábra**), amit részben a hemoglobin és bilirubin oxidációs végtermékek [229] endotheliumból felszabaduló NO megkötésével [214, 229] magyaráznak, másrészt a constrictio háttérében a felszabaduló és megemelkedett [K<sup>+</sup>] szint [210, 221, 230] állhat. Kísérleteinkben a [K<sup>+</sup>] szint szignifikáns mértékben megemelkedett HB jelenlétében, valamint a KCl szignifikáns vasoconstrictiót hozott létre (**11-12. ábra**). Továbbá, hemolysis során mind vörösvértest-koncentrátumból, mind a teljes vérből [K<sup>+</sup>] szabadulhat fel, mely alapján feltételezzük a [K<sup>+</sup>] szint jelentős szerepét a perivascularis vér-indukálta vasoconstrictio kialakulásában.

Érdekes, hogy korábban mások, a **hemoglobin és derivátumaik** [214, 229] vasoconstrictor hatását leírták, azonban kísérleteinkben a hemoglobin-indukálta vasoconstrictiót a. basilaris ereken igazolni nem tudtuk (**18. ábra**). 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 (**19. ábra**).

Érdekes, hogy míg a **thrombocytakonzentratum** nem okozott szignifikáns vasoconstrictiót, addig osmolysissal **dekompartmentalizált thrombocyták** jelentős vasoconstrictiót alakítottak ki (**17. B ábra**), feltehetően a nagy koncentrációban felszabaduló thrombocytá eredetű vasoactiv anyagok révén. Ugyan irodalmi adatok megemlítik a TXA<sub>2</sub> agyi keringésben [246, 247] és SAV-ban betöltött szerepét [249], azt a hemolizált vér esetében, a TP-receptorok gátlásakor nem tudtuk igazolni, hasonlóan másokhoz [248, 250, 251]. A látszólagos ellentét feloldható, hiszen a multifaktoriális, vér-indukálta vasoconstrictióban a TXA<sub>2</sub> szerepe eltörpülhet és/vagy abban valóban nem TXA<sub>2</sub> szabadul fel (szignifikáns különbség a HB és PLTs-indukálta vasoconstrictio között; **21. ábra**), valamint a thrombocyták dekompartmentalizációjával izoláltan nagy koncentrációban felszabaduló egyéb thrombocytá-eredetű vasoactiv anyagok (szerotonin [242], hisztamin [185, 241], szfingozin-1-foszfát [252-255]) jelentős constrictiót hozhatnak létre.

A HB-indukálta, NO-mediálta, endothelium-, és simaizomfüggő mechanizmusok gátlása és károsodása (**8. ábra**; ACh, SNP) alapján feltételezhetjük, hogy HB jelenlétében a magas [K<sup>+</sup>] szint közvetlenül befolyásolja a simaizom működését, depolarizációt [76] és következményes Ca<sup>2+</sup> felszabadulást hoz létre, a perivascularis KCl-hez hasonló mértékben (**11-12. ábra**).

Dreier és munkacsoportja által leírt **CSD** [270] háttérben a SAV során felszabaduló megannyi vasomotor hatású molekula részt vehet, ide értve az [K<sup>+</sup>] emelkedést, az oxyhemoglobint, az NO csökkent biológiai hozzáférhetőségét, a fokozott glutamát-szintet, és az ET-1 fokozott expresszióját is [285, 286]. Mindezek háttérben a SAV-t követő nagy arteriák vasospasmus, majd a spasmus korai fázisában a kis piális arteriák 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 [194]. (**22. ábra**).



22. ábra. A perivascularis vér és komponenseinek feltételezett vasomotor hatása agyi ereken (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: ciklooxygenáz-1; PGI<sub>2</sub>/PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>; AC: adenilat cikláz; cAMP: ciklikus adenozin monofoszfát; PKA: proteinkináz-A; PIP<sub>2</sub>: foszfatidil-inozitol-bifoszfát; PLC: foszfolipáz-C; IP<sub>3</sub>: inozitol trifoszfát; ER: endoplasmás reticulum; CaM: calmodulin; Ca-CaM: Ca<sup>2+</sup>-calmodulin komplex; ET<sub>A</sub>: endothelin-A receptor; BQ-485: endothelin-A receptor antagonist; H<sub>1</sub>R: hisztamin H<sub>1</sub> receptor; HIS: hisztamin; PAR<sub>1</sub>: proteáz aktivált receptor-1; PAR<sub>1</sub>-AP: PAR<sub>1</sub> aktiváló peptid; E5555: PAR<sub>1</sub> antagonist; TP-R: TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> receptor; SQ29548: TP-R antagonist; ozagrel: TXA<sub>2</sub> szintézis-gátló; PLTs: thrombocytá-szuspenzió; BK<sub>Ca</sub>: nagy konduktanciájú, Ca<sup>2+</sup>-aktiválta K<sup>+</sup>-csatorna; KMUP-1: nonszelektív BK<sub>Ca</sub> csatorna gátló; Kv: feszültségfüggő K<sup>+</sup>-csatorna; 4-AP: 4-aminopiridin, Kv csatorna blokkoló; Hgb: hemoglobin; Tyr-kináz: tirozinkináz; 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<sub>1B</sub>: szerotonin 5HT<sub>1B</sub> receptor; INDO: indomethacin, nonszelektív COX inhibitor; HET0016: CYP450 ω-hidroxiláz inhibitor; 20-HETE: 20-hidroxi-ecosatetraénsav; PTA: percutan transluminális angioplasztika; CO<sub>2</sub>: széndioxid; CGRP: calcitonin gene-related peptide; L-NAME: Nω-nitro-L-argininmetil-észter; S1P: szfingozin-1-foszfát.

Nem jelölt útvonalak: PAR<sub>1</sub> receptor és az S1P G<sub>i</sub> mediálta útvonalon csökkenti az AC aktivitását, ezzel indirekt vasoconstrictiót idézve elő.



#### **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, 287, 288]. Irodalmi adatokból tudjuk, hogy az oxyhemoglobin vasoconstrictiót okoz agyi ereken, amit a korábban ismertetett, NO megkötésével magyaráznak [214, 229]. Másrészt a hemoglobin a protein tirozin kináz mechanizmus révén a feszültségfüggő  $K^+$  csatornák ( $K_v1,5$ ) [221] internalizációjával és következményes inaktiválásával képes direktben a simaizomsejtekre hatni, vasoconstrictiót előidézve. Továbbá leírták kutya SAV modellekben a  $K_v2,2$  csatornák expressziójának csökkenését is [233].

**HB** jelenlétében az ACh- és SNP-indukálta vasodilatátor mechanizmusok szignifikánsan csökkentek, melyet mások is megerősítettek [223], majd a HB kimosását követően is csökkent maradt (**8. ábra**). Mindez azt sugallja, hogy korábbi kutatásokkal összhangban [210, 214, 224-226], 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 [222]. 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  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkoló nifedipin, sem a  $CO_2$ -indukálta vasodilatatio nem károsodott a HB jelenlétében, és a kimosást követően sem, melynek jelentős klinikai vonatkozásai vannak. Tekintettel arra, hogy a  $CO_2$  vasodilatator hatása összemérhető a  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkoló nifedipin hatékonyságával mind kontroll, mind HB jelenlétében és kimosást követően, ezért a  $CO_2$  hatásmechanizmusával kapcsolatban igazolódni látszik a károsodott endothel- és simaizomfüggő mechanizmusok ellenére fennálló, szignifikáns dilatator hatás, melynek háttérében feltehetően hyperpolarisatio [84, 88] és  $Ca^{2+}$ -antagonista hatás áll [81, 82].

**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 (**14. B ábra**). Mindez felveti annak lehetőségét, hogy a szérumban található elhúzódnó hatású vasoconstrictor ágensek döntően endotheliumhoz asszociáltak, míg a simaizom dependens dilatator-csökkenés csak tranziens gátlás következménye. A nifedipin dilatator hatásában nem tapasztaltunk csökkenést sem a szérum

jelenlétében, sem kimosást követően, egyben szignifikáns dilatációt észleltünk az expozíció előtt, közben és kimosást követően is.

A **hRBC** jelenlétében (**15. B ábra**) 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 [229] felszabadulása, valamint saját kísérleti eredményeink (**11-12. ábra**) és mások által leírt  $K^+$ -szint emelkedés [210, 221, 230] állhat (lásd: I.5.3 rész), mely felelőssé tehető a kialakult vasodilatatio elhúzódó gátlásáért. A  $Ca^{2+}$ -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 (**16. B ábra**) 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 [259, 261, 262] és egyéb plazma proteinek [263, 265] 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  $CO_2$  és  $Ca^{2+}$ -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  $CO_2$ -vel,  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkolókkal és kimosással ellensúlyozható, egyben az alapátmérőt visszaállítva fontos therapiás konzekvenciái lehetnek (lásd I.5.2. rész) további kutatások alapját képezve.

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

A **20. ábra** alapján elmondható, hogy a HB koncentráció-függően (lépcsőzetesen 20  $\mu$ l-ként 0 és 200  $\mu$ l között), szignifikáns mértékben növelte a racionális (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 [221, 289], míg Sasaki és mtsai szerint a SAV-indukálta vasoconstrictio hátterében a  $Ca^{2+}$ -érzékenység fokozódása, valamint a feed-back mechanizmusok regulációjának komplex zavara áll [194].

### **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 patofiziológias körülmények között, mint haemorrhagiás stroke [208, 290] és traumás agykárosodás [146-149, 266] esetén. Ezekben az állapotokban a cerebrovascularis ellenállás jelentősen megnő, csökkentve ezáltal a regionális agyi véráramlást és károsítva a parenchymás artériás funkciókat [212, 266]. 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 basilaris, 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. 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 [291]. Továbbá feltételezték, hogy fontos szerepet tölt be a számos szövettípusban megtalálható, vasodilatator hatású nitrogén monoxid (NO) [109] az agyi erek vasomotor működésében [292], ezáltal az agyi véráramlás szabályozásában [106] 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 [293, 294].

A múlt század utolsó harmadában a cardiovascularis betegségek gyógyszeres kezelésében vezető helyre kerültek a **beta-adrenerg receptor blokkolók** ( $\beta$ -blokkolók), melyeket elsődlegesen a szívelégtelenség és hypertonia kezelésében alkalmaztak [295]. Napjainkban továbbra is elsőként választandó szerként említik a hypertonia monoterapiájában (II/B evidencia-ESH/ESC 2013) [296], hypertonia és chronicus obstruktív légúti betegség (COPD) esetén (ESH/NEWS-N51 IIB) [297-299], kettős kombinált terapiában hypertonia és szívelégtelenség esetén (I/A evidencia-ESH/ESC 2013) [299], hármas kombinált terapiában ischaemiás szívbetegség [300], szívelégtelenség [301], vagy tachycardia [302] esetén (I/A evidencia-ESH/ESC 2013) [299]. A  $\beta$ -blokkolók generációi között számos alapvető különbség van, ide értve a  $\beta_1$ -szelektivitást, a membránstabilizáló hatást, az intrinsic sympaticomimeticus aktivitást (ISA) és vasodilatator hatást [295].

A nebivolol egy hosszú hatású, 3. generációs  $\beta_1$ -receptor blokkoló [303, 304], mely a d- és l-nebivolol [305] enantiomerek keveréke, valamint nagy szelektivitású a  $\beta_1$ -adrenoceptorra [304, 306, 307]. Tekintettel a magas maradékcúcs hatásra (90%), elegendő a napi egyszeri használata, illetve felfüggesztése nem jár a  $\beta$ -blokkolókra jellemző rebound effektussal [295]. A nebivolol hatékonyan csökkenti mind a perifériás, mind a centrális vérnyomást, mely utóbbi pozitív hatás kiemelkedik más  $\beta$ -blokkolókkal összehasonlítva [297], valamint atenolollal összehasonlítva a nebivolol szignifikánsan jobban csökkentette az aorta pulzusnyomást [308].

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 verőtérfogatot [295]. Az ENECA vizsgálat szerint 65 évnél idősebb, szívelégtelenségben szenvedők esetében javult a bal kamrai ejekciós frakció és az életminőség a kontrollhoz képest [309]. A SENIORS tanulmányban a 70 évnél idősebb, szívelégtelenségben szenvedők (<35% EF) esetében 38%-kal csökkent az ösztörtalitás [310].

Korábbi vizsgálatok szerint a nebivolol **előnyös metabolikus profillal** rendelkezik, hiszen nem módosítja negatívan sem a szénhidrát-, sem a lipidanyagcserét [311-313]. Nebivolol alkalmazása nem okozott testtömegnövekedést, valamint nem növelte az újonnan kialakuló diabetes gyakoriságát [310]. Celik és mtsai szerint a nebivolol fokozta az inzulin-szenzitivitást és csökkentette az inzulinrezisztenciát [314], egyben mások is igazolták, hogy az inzulin-szenzitivitás nem csökkent [313, 315, 316]. Celik és Lacourciere munkacsoportjai nebivolol alkalmazása során csökkent LDL- és összkoleszterin-szintet mértek [314, 317], valamint Makolkin és mtsai a szérum-trigliceridszint csökkenéséről számoltak be [318].

**COPD**-ben szenvedő betegek esetében a  $\beta$ -blokkolók használata sokáig kontraindikált volt, azonban a nebivolol megjelenésével mára egyéb indikáció párhuzamos fennállása esetén alkalmazhatóvá vált (ESH/NEWS-N51 IIB) [299]. Számos tanulmány igazolja a nebivolol biztonságos felhasználását COPD-s betegek esetén [319, 320], mivel nem rontja a légúti áramlás paramétereit [321, 322], és csökkentette a mortalitást [323]. In vitro kísérletek [324] és klinikai tanulmányok szerint a nebivolol csökkenti az oxidatív stressz mértékét, és az oldható P-szelektin koncentrációját, valamint növeli az adiponectin-tartalmat [314], melyeknek fontos szerepe lehet a COPD-ben kialakuló légúti gyulladáshos folyamatok gátlásában, így az exacerbatiók kockázatának csökkentésében [299].

A nebivolol alkalmazása **nem okozott erectilis diszfunkciót**, egyben a szexuális aktivitás fokozódását írták le más  $\beta$ -blokkolókkal összehasonlítva [325]. A nebivolol nem befolyásolta a fizikai aktivitást [311], valamint a legtöbb  $\beta$ -blokkolóval ellentétben, nem okozott alvászavart, egyben szignifikáns mértékben javította a betegek életminőségét [326].

Korábban kimutatták, hogy a nebivolol **vasodilatator** tulajdonsággal bír [304, 310], és különböző szövetekben és szervekben jelentős hatása lehet az **NO-mediálta útvonalon** [327], valamint mérsékli az NO inaktivációját, csökkenti az endotheliális NO szintáz (eNOS) inhibitor aszimmetrikus dimetil arginin (ADMA) szintjét [324], egyben fokozza az eNOS aktivitását [328]. 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 következhményes dilatációt okoz [329], melynek szerepe lehet a nebivolol okozta

antihypertensiv hatás kialakulásában [330]. A nebivolol-indukálta endothelium-függő vasorelaxatiót mások is megerősítették: Gao és mtsai endothelium-függő relaxatiót észleltek kutya a. coronariákon [331], Bowman és mtsai venodilatatiót detektáltak humán felső végtagi kísérleteikben [332], valamint Cockcroft és mtsai arteriás dilatatiót mértek humán felső végtagon [333]. Érdekes, hogy Ignarro és mtsai patkány aorta-gyűrűkkel végzett kísérleteikben mind endothel-függő, mind endothel-független relaxatiót említenek [329].

Mindazonáltal fontos megemlíteni, hogy a nebivolol a gátolt endotheliális NOS (eNOS) esetében is vasorelaxatiót hozott létre, melynek háttérében felvetették az endotheliális hyperpolarizáló faktor szerepét is [329]. 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 [334-336].

Érdekes, hogy egyes tanulmányok beszámoltak **más  $\beta$ -blokkolók** által indukált vasorelaxációról mind centrális, mind perifériás artériákban [337-339]. Sakanashi és mtsai propranolol-indukálta relaxatiót mutattak ki kutya coronaria ereken, valamint leírták a propranolol  $\text{Ca}^{2+}$ -influxot csökkentő hatását [339]. Priviero és mtsai patkány aortán és a. mesentericán igazolták a propranolol-indukálta relaxatio háttérében álló,  $\beta$ -adrenerg receptor blokádtól független,  $\text{Ca}^{2+}$ -influx csökkentő hatást [338]. Cekic és mtsai kimutatták a  $\beta$ -blokkoló propranolol  **$\text{Ca}^{2+}$ -antagonista hatását** patkány a. basilarisban [337].

Haemorrhagiás stroke és craniocerebralis trauma talaján kialakuló **SAV** a cerebralis vasospasmus gyakori megjelenésével az agyi autoregulációt súlyosan károsítja [208, 209], egyben szignifikáns mértékben növeli a SAV morbiditását és mortalitását [146-149]. Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy SAV fokozott vasoconstrictiót idéz elő, ezzel a környező agyszövet vérellátását rontja, így szekunder ischaemiás agykárosodást eredményez [52, 210, 211]. Korábbi kísérleteinkben igazoltuk (**6. ábra**), hogy a hemolizált vér szignifikáns vasoconstrictiót idéz elő mind BA, mind MCA ereken [211]. 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. Hypothesisek és célkitűzések

A nebulolol 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 nebulolol:

- 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 nebulolol vasomotor hatását izolált patkány agyi erekben, kontrollált körülmények között, a környező agyszövet zavaró hatásától mentesen.
- 2.) ismert hatásmechanizmussal rendelkező farmakológiai gátlók alkalmazásával tisztázzuk a háttérben húzóó intracelluláris vasodilatator mechanizmusokat.

Tekintettel az a. basilaris anatómiai helyzetére, fontos és speciális funkcionális szerepe van a Willis-kör és az agytörzs vérellátásában [340], 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 (CrI:WI; n=5-10 csoportonként; Charles River Magyarország kft, Budapest, Magyarország) 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**

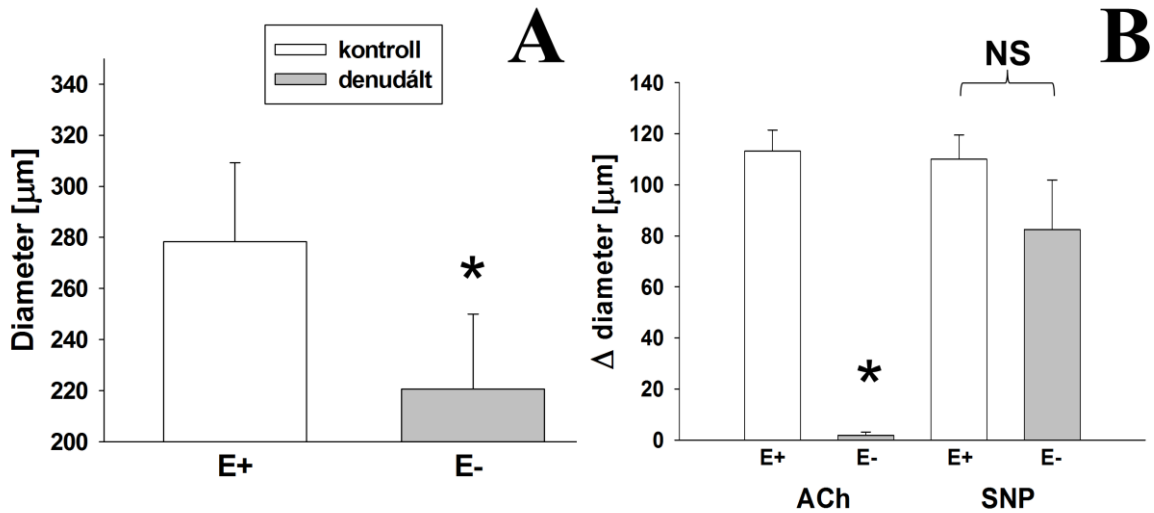
Korábbi közleményeink szerint [124, 211, 281], a patkányokat éteres altatás után decapitáltuk, ezután ügyelve az agyszövet épségére az agyat a koponyából kiemeltük, majd azt fiziológiás kalciumos Krebs (Ca-Krebs) oldatba helyeztük a korábban leírt izolálási protokollnak megfelelően [211, 281] (I.3.2. rész).

### **II.3.3. Funkcionális mérések a miográf kamrában**

A kipreparált agyi artériákat a korábbi leírásnak megfelelően egy 5 ml térfogatú, nyomás-áramlás típusú izotóniás miográf kamrába helyeztük (**4. ábra**), melyben az erek mindkét végét üveg mikropipettákra rögzítettük és az oldalágakat lekötöttük. A további vasomotor válaszok vizsgálatát a korábbi leírásnak megfelelően (I.3.3. rész), és mindenben megegyező módon végeztünk a basilaris ereken.

### **II.3.4. Endothel eltávolítása**

Az endothelium denudációját korábbi kísérleteink szerint [281] az ereken 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 szövettörmeléket. 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;  $10^{-4}$  M) adott vasodilatatio hiánya, míg NO-donor nitroprusszid-nátriumra (SNP;  $10^{-4}$  M) adott dilatációs válasz esetén fogadtuk el (**23. ábra**).



**23. ábra. Az endothelium-denudatio (E-) vasomotor hatása BA ereken (A; n=10). Az ACh és SNP vasomotor hatása endothelium denudált (E-) és kontroll (E+) BA ereken (B; n=10)**

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontroll és az alapátmérő között;  $p < 0,05$ . NS nincs szignifikáns eltérés a két csoport között;  $p > 0,05$ .

### II.3.5. Vasoaktiv hatóanyagok és blokkolók

A hatóanyagokat minden alkalommal frissen, a kísérlet reggelén oldottuk fel. A használatig  $-20^{\circ}\text{C}$  illetve  $+4^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk őket, a gyártó által forgalmazott hivatalos felhasználási útmutató szerint. Funkcionális méréseink során figyelembe vettük a szakirodalmi adatokat, valamint felvettük a dózis-hatás görbét az adott kísérleti körülmények között. A kísérleti vegyszereket a Sigma Aldrich Kft-től (Budapest, Magyarország), az ODQ, SQ22536 és iberiotoxint a Cayman Chemicalstől rendeltük (Cayman Europe, Tallinn, Estonia). A nebulololt a Berlin-Chemie/A. Menarini Ltd térítésmentesen biztosította számunkra.

A nebulolol vasomotor hatásának modellezésére növekvő koncentrációjú ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M) nebulololt közvetlenül a miográf-kamrába fecskendeztük, más vasoaktiv tulajdonságú kísérleti hatóanyaggal megegyezően.

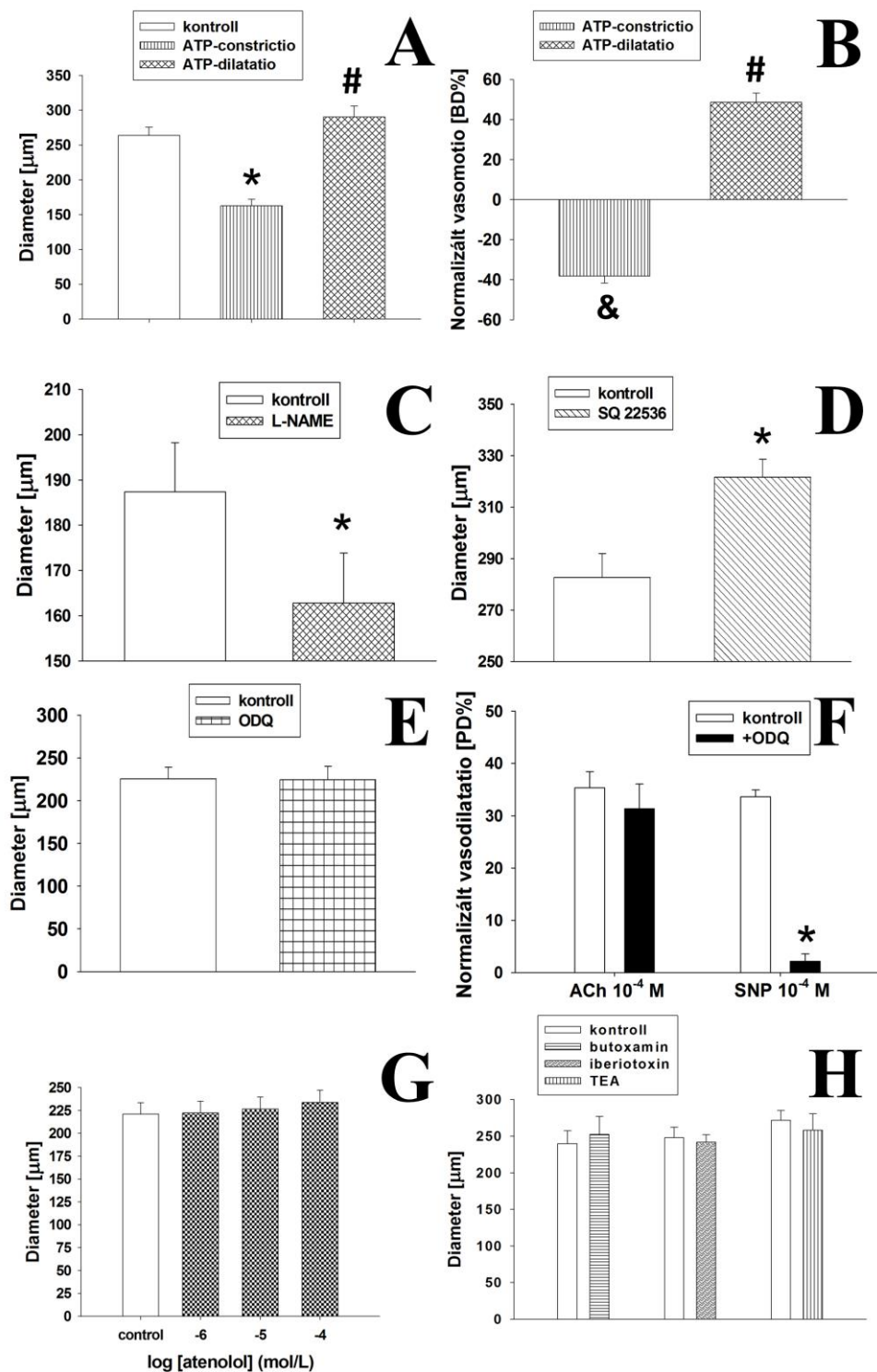
Az erek vasomotor működését a simaizom- és endothelium-dependens, bifázisos (constrictio a simaizom  $P_{2X1}$  receptoron keresztül, majd dilatatio az endotheliális  $P_{2Y}$  receptoron keresztül) választ adó adenzin-trifoszfáttal [272] (ATP;  $10^{-4}$  M; n=11; **24. A-B ábra**), endothel-függő acetil-kolinnal (ACh;  $10^{-6}$  -  $10^{-4}$ M), NO-donor nitroprusszid-

nátriummal (SNP;  $10^{-6}$ - $10^{-4}$ M),  $\text{Ca}^{2+}$ -csatorna blokkoló nifedipinnel ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$  M) vizsgáltuk. A receptor-független vasomotor funkciókat a korábban publikált adatoknak megfelelően KCl (10-60 mM) oldattal (**11. ábra**) ellenőriztük [273].

Az endotheliális NO szerepének tisztázása érdekében az endotheliális NO szintáz (eNOS) N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) jelenlétében inkubáltuk ( $10^{-4}$  M; 20 min; n=5, **24. C ábra**) a korábbi szakirodalomnak megfelelően [278]. Az L-NAME hatásának vizsgálatára ACh- és SNP-indukálta ( $10^{-4}$  M) vasomotor válaszokat ellenőriztük az erek L-NAME-mel történő inkubációt megelőzően, majd azt követően. Más kísérletekben a szolubilis guanilat cikláz blokkoltuk 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ [341]  $10^{-5}$  M, 30 min, n=12; **24. E ábra**) jelenlétében. Az ODQ hatékonyságának megítélésében ACh- és SNP-indukálta ( $10^{-4}$  M) vasomotor válaszokat az ODQ hozzáadása előtt, majd azt követően elvégeztük (**24. F ábra**). Az adenilát-cikláz 9-(tetrahydro-2-furanyl)-9H-purin-6-aminnal blokkoltuk (SQ22536 [342, 343];  $10^{-4}$  M, 20 min, n=9; **24. D ábra**). A  $\beta_1$  adrenerg receptorok neбиволол-indukálta vasodilatációban betöltött szerepét vizsgáltuk, ehhez a  $\beta_1$  adrenerg receptor blokkoló atenololt használtunk ( $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  M; n=8; **24. G ábra**).

A  $\beta_2$  adrenerg receptorok neбиволол-indukálta vasodilatációban betöltött szerepének vizsgálatához  $\beta_2$  adrenerg antagonistá butoxamint [344, 345] használtunk (BTXN;  $10^{-4}$  M, 15 min, n=5; **24. H ábra**). A neбиволол-indukálta vasodilatációban vizsgáltuk a  $\text{Ca}^{2+}$ -aktiválta kálium-csatornák ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ ) szerepét is: a  $\text{K}_{\text{Ca}}$  csatornát tetraethylammoniummal [344, 345] (TEA;  $10^{-3}$  M, 15 min; n=10; **24. H ábra**), míg a nagy konduktanciájú  $\text{Ca}^{2+}$ -aktiválta kálium csatornát ( $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ) iberiotoxinnal [344, 345] (IBTX;  $10^{-7}$  M, 15 min; n=6; **24. H ábra**) 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 [211].



**24. ábra.** Az ATP (A-B;  $n=11$ ), az eNOS inhibitor L-NAME (C;  $n=5$ ), az adenilát cikláz inhibitor SQ22536 (D;  $n=9$ ) a guanilát cikláz inhibitor ODQ (E;  $n=12$ ), a  $\beta_1$  receptor antagonistá atenolol (G;  $n=10$ ), valamint a  $\beta_2$  adrenerg receptor antagonistá butoxamin ( $n=5$ ), a  $BK_{Ca}$  csatorna blokkoló iberiotoxin ( $n=6$ ) és a  $K_{Ca}$  csatorna blokkoló TEA ( $n=10$ ) vasomotor hatása BA ereken (H). Az ACh ( $10^{-4}$  M) és SNP ( $10^{-4}$  M) vasomotor hatása BA ereken kontroll körülmények között és ODQ jelenlétében (F;  $n=7$ )

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \* szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest;  $p < 0,05$ . # szignifikáns vasodilatatio az ATP-indukálta vasoconstrictióhoz képest;  $p < 0,05$ . & szignifikáns vasoconstrictio az alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ .

### **II.3.6. Vascularis Ca<sup>2+</sup> mérése**

Korábbi leírásnak megfelelően (I.3.5. rész; [211]), az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-ion ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) koncentrációt ratiometrikus (R) Ca<sup>2+</sup>-méréssel végeztük 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 (Fura2-AM; Invitrogen, Life Technologies, Budapest, Hungary) fluorescens festéssel 340 nm és 380 nm hullámhosszon [211, 279, 280]. 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) fluorescens Ca<sup>2+</sup> festékkel egészítettük ki BSA (bovine serum albumin; 1%) hozzáadásával a 60 perces inkubációs periódus alatt. Az intravascularis Ca<sup>2+</sup> 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<sup>2+</sup> koncentrációkat a 340 és 380 nm-es excitáció átlagolt jelintenzitás arányából (R) számoltuk a teljes érfal-szegmensen.

### **II.3.7. Statisztikai analízis**

Megegyezően a korábban leírtakkal (I.3.6. rész) mind a szövegben, mind az eredményeket bemutató ábrákon a statisztikai adatok átlagát és az átlag standard hibáját tüntettük fel (átlag±SEM). Az adatainkat kifejeztük µm, valamint normalizálás esetén az alapátmérő [BD%] és passzív átmérő [PD%] százalékában is. Az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> 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 (SPSS 11.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programmal végeztük. Az eredmények közötti különbségeket p<0,05 esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, amit az ábrákon feltüntetett szimbólumokkal jelöltünk. Az 50%-os hatásos koncentrációt (EC<sub>50</sub>) a nebolol dózis-hatás görbéinek nonlinearis regressziós módszerével számoltuk ki „SigmaPlot for Windows 11.0” szoftver segítségével.

## II.4. Eredmények

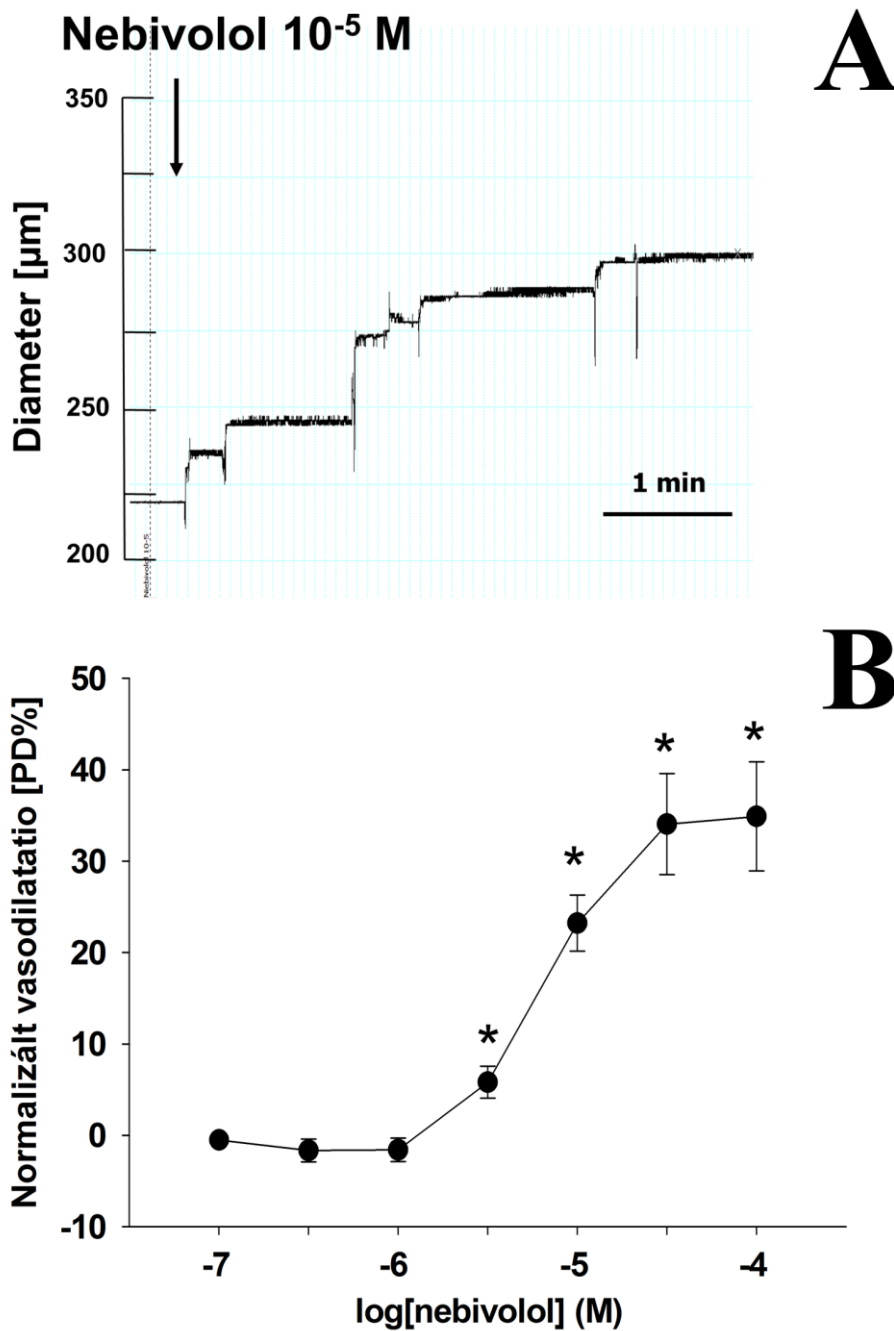
### II.4.1. Az endothelium és simaizom vasomotor funkcióban betöltött szerepének vizsgálata izolált agyi ereken

Az endothelium funkcionális jelenlétéről, valamint a simaizom életképességének megítélésére endothelium-dependens vasodilatator ACh-t, és endothelium-független vasodilatator SNP-t használtunk BA ereken. A **23. B ábra** szerint intakt endothelium esetén (E+) szignifikáns vasodilatatio volt megfigyelhető az ACh esetében (delta diameter;  $\Delta D$ :  $113 \pm 8 \mu\text{m}$ ;  $32 \pm 5$  [PD%]), összehasonlítva az endothelium denudált (E-) erekben ( $\Delta D$ :  $2 \pm 1 \mu\text{m}$ ;  $0,5 \pm 0,3$  [PD%]). E- artériák esetén az alapdiameter szignifikáns mértékben lecsökkent ( $280 \pm 30 \mu\text{m}$ -ről  $220 \pm 29 \mu\text{m}$ -re;  $-16 \pm 6$  [PD%]; **23. A ábra**). Továbbá SNP esetén szignifikáns vasodilatatio volt megfigyelhető mind az E- ( $\Delta D$ :  $110 \pm 10 \mu\text{m}$ ;  $32 \pm 6$  [PD%]), mind az E+ esetén ( $\Delta D$ :  $83 \pm 19 \mu\text{m}$ ;  $26 \pm 7$  [PD%]; **23. B ábra**). Az erek sikeres denudációját, illetve épségének megítélését az endothel-függő acetil-kolinra (ACh;  $10^{-4}$  M) adott vasodilatatio hiánya, míg NO-donor nitroprusszid-nátriumra (SNP;  $10^{-4}$  M) adott dilatációs válasz esetén fogadtuk el (**23. B ábra**).

Az irodalmi adatokkal megegyezően [272] az erek vasomotor működését a simaizom- és endothelium-dependens ATP-vel ( $10^{-4}$  M; n=11) is teszteltük. **24. A-B ábra** alapján ATP hozzáadását követően gyors bifázisos választ észleltünk BA ereken: kezdetben vasoconstrictiót ( $264 \pm 12 \mu\text{m}$ -ről  $163 \pm 9 \mu\text{m}$ -re;  $-38,1 \pm 3,6$  [BD%]), majd vasodilatatiót ( $290 \pm 16 \mu\text{m}$ ;  $+48,6 \pm 4,5$  [BD%]).

### II.4.2. A neбиволол hatása az a. basilaris átmérőjére

A BA alapátmérője a 80 Hgmm intraluminális nyomás jelenlétében  $235 \pm 16 \mu\text{m}$  volt, míg a passzív átmérő  $417 \pm 12 \mu\text{m}$ . A **25. A ábra** eredeti regisztrátuma a neбиволол vasodilatator hatását mutatja a. basilaris éren az idő függvényében ( $220 \mu\text{m}$ -ről  $296 \mu\text{m}$ -re változott). A **25. B ábra** alapján a neбиволол növekvő koncentrációja szignifikáns mértékű vasodilatatiót hozott létre BA ereken ( $10^{-7}$  M:  $-0,53 \pm 0,5$  [PD%];  $5 \times 10^{-7}$  M:  $-1,7 \pm 1,2$  [PD%];  $10^{-6}$  M:  $-1,6 \pm 1,3$  [PD%];  $5 \times 10^{-6}$  M:  $5,8 \pm 1,7$  [PD%];  $10^{-5}$  M:  $23,2 \pm 3$  [PD%];  $5 \times 10^{-5}$  M:  $34 \pm 5,5$  [PD%];  $10^{-4}$  M:  $35 \pm 6$  [PD%], n=9). Mások által leírt koncentrációknak megfelelően azt találtuk, hogy a neбиволол  $EC_{50}$  értéke  $7,8 \pm 0,19 \times 10^{-6}$  M volt. Emiatt a kísérleteinkben használt specifikus blokkolókat a neбиволол  $10^{-5}$  M jelenlétében végeztük.



**25. ábra. Eredeti regisztrátum: a nebivolol vasomotor hatása BA éren (A).  
A nebivolol vasomotor hatása a koncentráció függvényében BA ereken (B, n=9).**

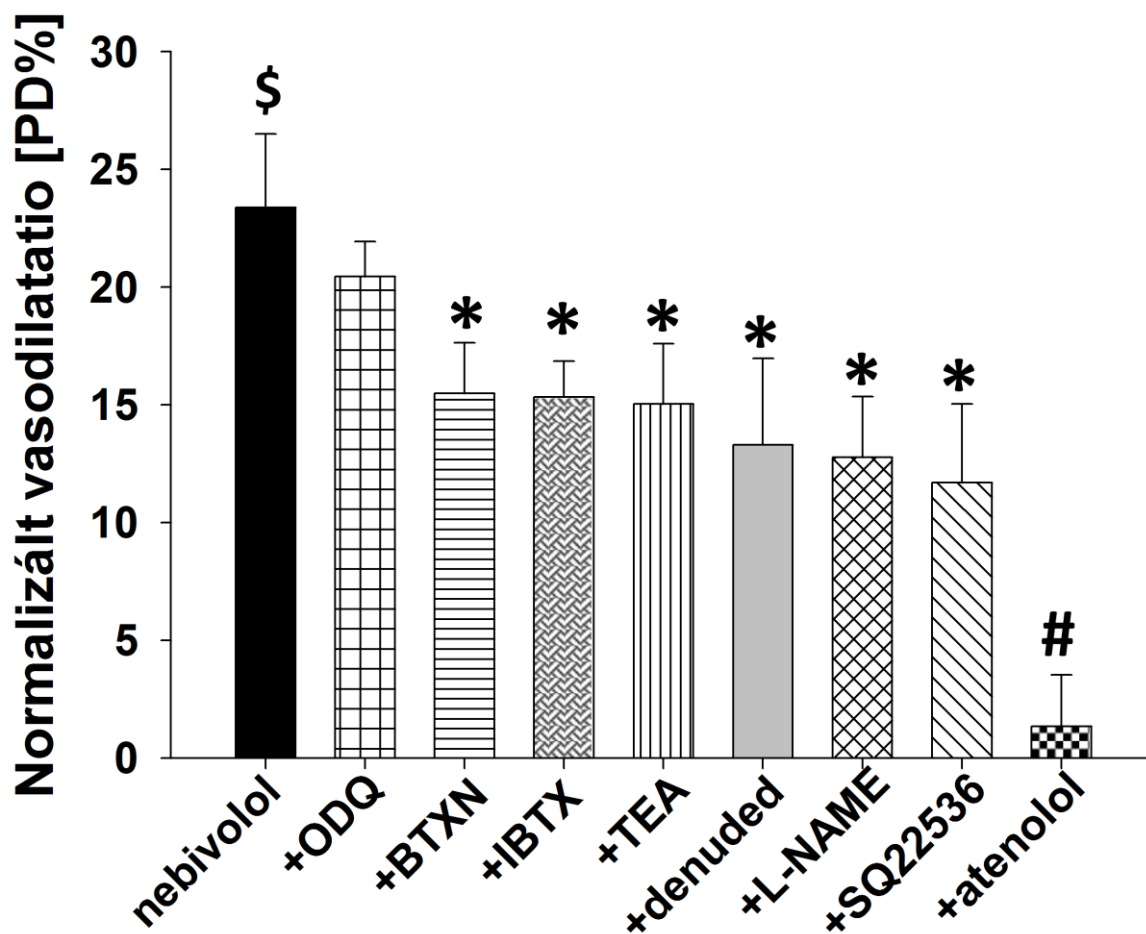
Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve.\* szignifikáns eltérés az alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ .

### II.4.3. Ismert hatásmechanizmusú gátlók hatása a nebigolol-indukálta vasodilatációra a basilaris ereken

Továbbiakban vizsgáltuk a NOS gátlásának hatását a nebigolol-indukálta vasodilatációban. Az L-NAME szignifikánsan csökkentette a BA alapátmérőjét ( $188 \pm 10 \mu\text{m}$ -ről  $162 \pm 10 \mu\text{m}$ -re;  $-7,3 \pm 1,6$  [PD%];  $n=5$  (**24. C ábra**). Az ODQ szignifikáns alapátmérő-változást nem hozott létre BA ereken ( $226 \pm 14 \mu\text{m}$ -ről  $225 \pm 16 \mu\text{m}$ -re;  $-0,5 \pm 2,6$  [PD%];  $n=12$ ; **24. E ábra**). A **24. F ábra** szerint, kontroll körülmények között, az ACh és SNP szignifikáns dilatációt idézett elő BA ereken ( $35,3 \pm 3,1$  [PD%] és  $33,6 \pm 1,3$  [PD%]). ODQ jelenlétében az ACh-indukálta dilatatio nem csökkent szignifikánsan, míg az SNP-indukálta dilatatio teljes mértékben megszűnt BA ereken ( $31,4 \pm 4,7$  [PD%] és  $2,2 \pm 1,5$  [PD%];  $n=7$ ). Az SQ22536 az alapátmérőt szignifikáns mértékben növelte BA ereken ( $283 \pm 9 \mu\text{m}$ -ről  $322 \pm 7 \mu\text{m}$ -re;  $9 \pm 1,7$  [PD%];  $n=9$ ; **24. D ábra**). A nebigolol-indukálta vasodilatációban a  $\beta_1$  receptorok ( $\beta_1$ -R) szerepének vizsgálatához specifikus  $\beta_1$ -R antagonistá-atenololt használtunk  $10^{-6}$  M -  $10^{-4}$  M koncentrációkban. Ahogy a **24. G ábra** mutatja, az atenolol nem befolyásolta szignifikánsan a BA alapátmérőjét ( $10^{-6}$  M:  $221 \pm 12 \mu\text{m}$ -ről  $222 \pm 13 \mu\text{m}$ -re;  $10^{-5}$  M:  $222 \pm 13 \mu\text{m}$ -ről  $227 \pm 13 \mu\text{m}$ -re; illetőleg  $10^{-4}$  M:  $227 \pm 12 \mu\text{m}$ -ről  $234 \pm 13 \mu\text{m}$ -re;  $n=10$ ). A butoxaminnak (BTXN) nem volt szignifikáns hatása az alapátmérőre BA erek esetében ( $240 \pm 17 \mu\text{m}$ -ről  $252 \pm 25 \mu\text{m}$ -re;  $3 \pm 2,5$  [PD%];  $n=5$ ; **24. H ábra**). Sem a TEA ( $272 \pm 14 \mu\text{m}$ -ről  $258 \pm 23 \mu\text{m}$ -re;  $-3,7 \pm 2,6$  [PD%];  $n=5$ ; **24. H ábra**), sem az IBTX ( $248 \pm 15 \mu\text{m}$ -ről  $242 \pm 10 \mu\text{m}$ -re;  $-1,5 \pm 2$  [PD%];  $n=6$ ; **24. H ábra**) nem okozott szignifikáns mértékű alapátmérő-változást BA erek esetében.

A **26. ábra** szummációs oszlopdiagrammja alapján nebigolol szignifikáns vasodilatációt okozott BA ereken ( $10^{-5}$  M;  $23,4 \pm 3$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=9$ ). Az ODQ ( $20,5 \pm 1,5$  [PD%];  $p > 0,05$ ;  $n=8$ ) nem befolyásolta szignifikánsan a nebigolol-indukálta vasodilatatio mértékét BA ereken. A nebigolol-indukálta vasodilatatio redukciójának mértéke, növekvő sorrendben a következő: butoxamin ( $15,5 \pm 2,1$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=5$ ), iberiotoxin ( $15,3 \pm 1,5$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=6$ ), TEA ( $15,04 \pm 2,55$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=10$ ) endothelium denudatio ( $13,3 \pm 3,7$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=10$ ), L-NAME ( $12,8 \pm 2,6$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=5$ ), és SQ22536 ( $11,7 \pm 3,3$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=9$ ). Az atenolol ( $1,4 \pm 2,2$  [PD%];  $p < 0,05$ ;  $n=8$ ) teljes mértékben gátolta a nebigolol-indukálta vasodilatációt.



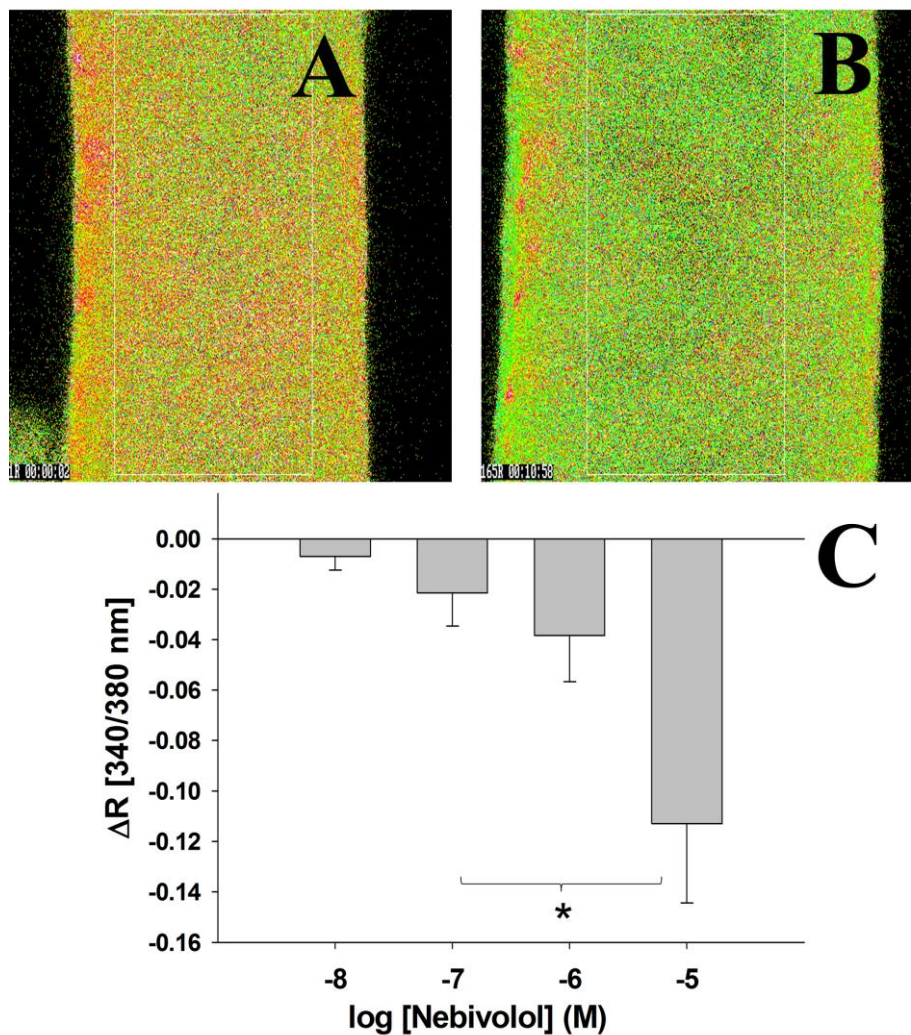


26. ábra. A nebivolol ( $10^{-5}M$ ) vasomotor hatása BA ereken guanilát-cikláz blokkoló ODQ, szelektív  $\beta_2$  receptor antagonistá butoxamin (BTXN),  $BK_{Ca}$  blokkoló iberiotoxin (IBTX),  $K_{Ca}$  blokkoló TEA, valamint endothelium denudatio, NOS blokkoló L-NAME, adenilát-cikláz blokkoló SQ22536 és szelektív  $\beta_1$ -receptor antagonistá atenolol jelenlétében.

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve. \$ szignifikáns eltérés az alapátmérőhöz képest;  $p < 0,05$ . \* szignifikáns eltérés nebivololhoz képest;  $p < 0,05$ . # szignifikáns eltérés a nebivolol és atenolol között;  $p < 0,001$ .

#### II.4.4. $[Ca^{2+}]_i$ szerepe a neбиволол-indukálta vasodilatatio kialakulásában

A 27. A-B ábra eredeti fluoreszcens felvételei egyértelműen mutatják (a piros a magas, a zöld az alacsony vascularis  $Ca^{2+}$ -szintet jelzi), hogy a neбиволол csökkentette raciometrikus  $Ca^{2+}$ -jelet (delta Ratio,  $\Delta R$ ), és vasodilatatiót okozott BA ereken. A szummációs 27. C ábra szerint a neбиволол koncentráció függően, szignifikáns mértékben csökkentette a raciometrikus  $Ca^{2+}$ -jelet ( $\Delta R$ ) BA ereken ( $10^{-8}$  M:  $-0,007 \pm 0,005$ ;  $10^{-7}$  M:  $-0,021 \pm 0,013$ ;  $10^{-6}$  M:  $-0,038 \pm 0,018$ ;  $10^{-5}$  M:  $-0,113 \pm 0,031$ ). A neбиволол-indukálta vasodilatatióval megegyezően, szignifikáns mértékben csökkent a vascularis  $[Ca^{2+}]_i$  koncentráció.

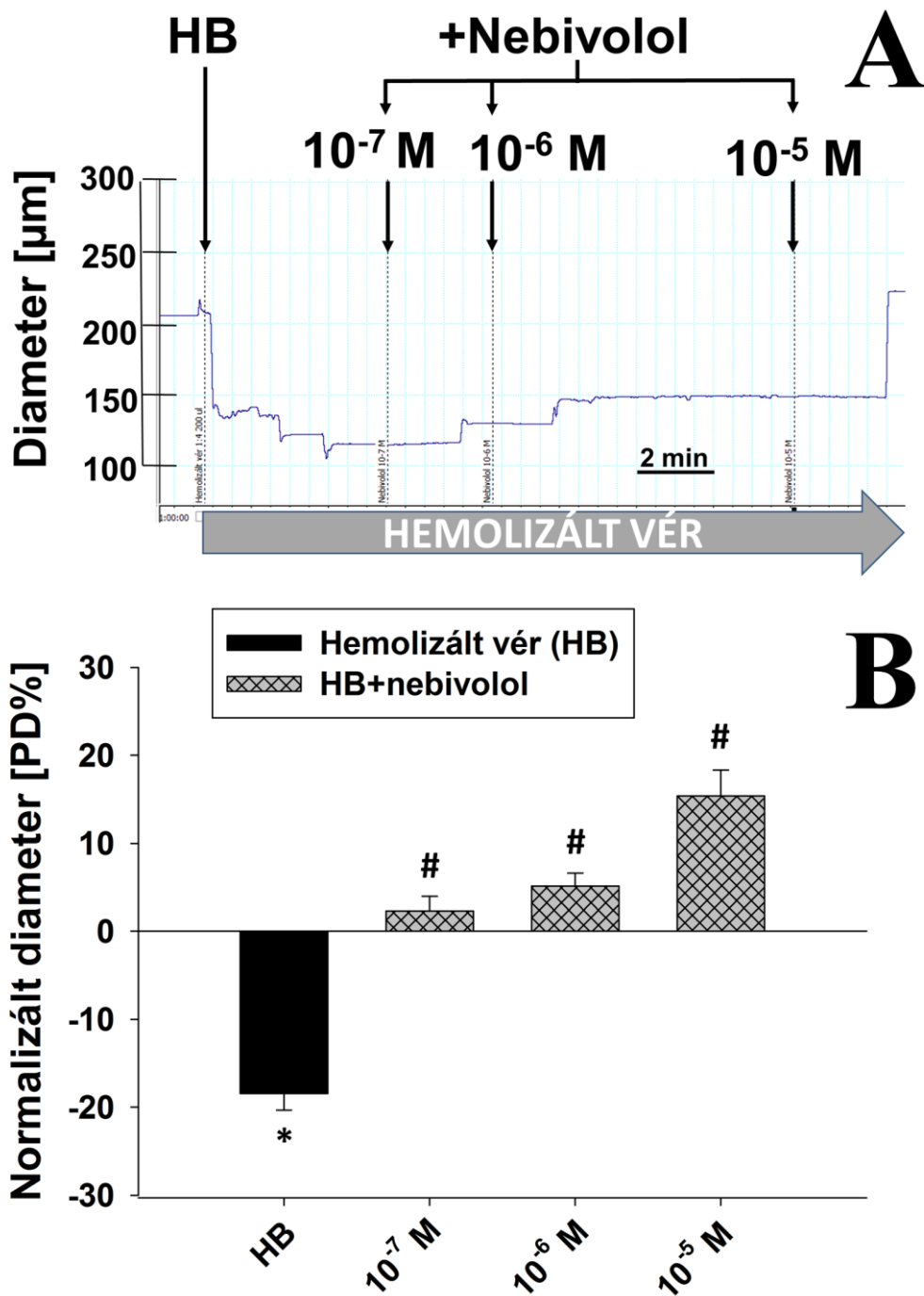


27. ábra. Az eredeti fotók a BA erek Fura2-AM fluoreszcenciáját mutatják kontroll (A) és neбиволол ( $10^{-5}$  M; B) jelenlétében. A piros a magas, a zöld az alacsony vascularis  $Ca^{2+}$ -ot jelzi. A szummációs oszlopdiagrammon a növekvő koncentrációjú ( $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M) neбиволол-indukálta raciometrikus változás ( $\Delta R$ ) jelzi a vascularis  $[Ca^{2+}]_i$  változást BA ereken; (C).

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve;  $n=9$ . \* szignifikáns eltérés a  $10^{-7}$  M és  $10^{-5}$  M között;  $p < 0,05$ .

#### II.4.5. A nebivolol hatása a perivascularis vér által indukált vasoconstrictiora

Korábbi kísérletsorozatban vizsgáltuk a nebivolol hatását a perivascularis vér által indukált vasoconstrictiora. A tanulmány első felében részletesen leírt módon, a perivascularis hemolizált vér szignifikáns vasoconstrictiót okozott (**5-6. ábra**) és növelte a  $[Ca^{2+}]_i$  szintet agyi erekben (**20. ábra**). A **28. A ábra** eredeti regisztrátumán látható, hogy hemolizált perivascularis vér jelen kísérletsorozatban vasoconstrictiót okozott (210  $\mu\text{m}$ -ról 115  $\mu\text{m}$ -re), majd a növekvő koncentrációjú nebivolol jelentős vasodilatációt hozott létre (10<sup>-7</sup> M: 125  $\mu\text{m}$ ; 10<sup>-6</sup> M: 148  $\mu\text{m}$ ; 10<sup>-5</sup> M: 224  $\mu\text{m}$ ), elérve a kiindulási alapátmérőt. A **28. B ábra** alapján a hemolizált vér (HB) szignifikáns vasoconstrictiót okozott BA ereken (HB; 219±11  $\mu\text{m}$ -ről 148±11  $\mu\text{m}$ -re; - 18,5±1,9 [PD%]). A nebivolol a HB jelenlétében koncentráció-függően (10<sup>-7</sup>-től 10<sup>-5</sup> M-ig) szignifikáns mértékű vasodilatációt okozott BA ereken (10<sup>-7</sup> M: 2,3±1,6 [PD%]; 10<sup>-6</sup> M: 5,1±1,4 [PD%]; 10<sup>-5</sup> M: 16±3 [PD%]). Fontos megemlíteni, hogy a HB jelenlétében, a nebivolol 10<sup>-5</sup> M koncentráció által kialakított átmérő elérte az alapátmérőt (kontroll alapátmérő: 219±11  $\mu\text{m}$ ; HB: 148±11  $\mu\text{m}$ ; nebivolol: 10<sup>-5</sup> M: 209±9  $\mu\text{m}$ ).



28. ábra. Eredeti regisztrátum: A hemolizált vér (HB) vasomotor hatása, valamint növekvő koncentrációban hozzáadott nebulol ( $10^{-7}M-10^{-5} M$ ) esetén BA éren (A). A szummációs oszlopdiagramm a hemolizált vér (HB) vasomotor hatását mutatja, valamint növekvő koncentrációban hozzáadott nebulol ( $10^{-7}M-10^{-5} M$ ) esetén BA ereken (B,  $n=6$ ).

Az adatok az átlag  $\pm$  SEM formában vannak feltüntetve.\* szignifikáns eltérés a HB és alapátmérő között;  $p<0,05$ . # szignifikáns eltérés a HB-diametertől;  $p<0,05$ . Az (A) panelen az érátmérő-követés nem volt folyamatos.

## II.5. Összegzés

Legjobb tudásunk szerint, ez az első kísérletsorozat, ahol izolált agyi ereken kimutatjuk a nebivolol vasodilatator hatását. Úgy tűnik, a nebivololnak régió-specifikus hatása van, hiszen a cerebrovascularis 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<sub>Ca</sub> csatornákat, melyek végül a simaizomsejt Ca<sup>2+</sup>-szint csökkenéséhez vezetnek. Továbbá, a nebivolol gátolta a HB-indukálta vasoconstrictiót. Ezáltal a nebivolol 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.

### II.5.1. A nebivolol régió-specifikus vasodilatatiót okoz

Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy a nebivolol szerv-specifikus vasodilatator tulajdonságokat mutat, hiszen egyrészt Ignarro és mtsai endothelium dependens és independens relaxatiót találtak patkány aorta gyűrűkön végzett vizsgálataikban [329], másrészt egyéb vasodilatator hatásokat is leírtak a nebivolol hatásmechanizmusának feltérképezése során: Evangelista és mtsai a nebivolol hatásáért döntően az antioxidáns hatást tették felelőssé, ahol a humán umbilicalis vénák endothel sejteiben egyrészt az NO indukciója (egyben az NO oxidatív inaktivációjának gátlása) révén alakult ki vasodilatatio, másrészt a  $\beta_{1/2/3}$  receptoroknak tulajdonítottak jelentős szerepet [346]. Továbbá, Georgescu és mtsai kimutatták, hogy a nebivolol vasodilatatiót okoz egerek veseartériáin egyrészt a  $\beta_2$  receptorok, másrészt Ca<sup>2+</sup>-aktiválta kálium csatornák révén [345]. Tran-Quang és mtsai igazolták a nebivolol  $\beta_2$  és  $\beta_3$  adrenerg receptor-agonista, és/vagy  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  adrenerg receptor antagonisták által mediálta vasorelaxatiót patkány aorta gyűrűkön [347]. Mindazonáltal fontos megemlíteni, hogy a nebivolol a gátolt endotheliális NOS (eNOS) esetében is vasorelaxatiót hozott létre [329], melynek hátterében felvetették az endotheliális hyperpolarizáló faktor szerepét is [344]. 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 [334-336].

### **II.5.2. A nebivolol dilatatiót okoz agyi erekben**

A nebivolol széles körben alkalmazott 3. generációs  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló [303-305, 307], melyeknek kiemelt szerepük van az antihypertensiv therapiában [304, 330] (I/A evidencia) [296], coronaria-betegségben [300], szívelégtelenségben [301], és pitvarfibrillációban [302]. Továbbá kimutatták, hogy perifériás erekben vasodilatatiót okoz [304, 310, 332, 333], részben az eNOS aktivitás emelésével, és következményes NO-cGMP útvonal aktiválásával [329]. Érdekes, hogy nincsenek adatok a nebivolol cerebrovascularis hatásairól. Ezért célul tűztük ki a nebivolol vasomotor hatásának karakterizálását izolált agyi erekben. A nebivolol kamra-koncentrációját korábbi tanulmányok [329, 344, 345, 347] alapján  $10^{-7}$  és  $10^{-4}$  M között határoztuk meg, melyek saját cerebrovascularis mérési eredményeinkkel jól korreláltak. Eredményeink alapján a nebivolol koncentráció-függően szignifikáns és jelentős vasodilatatiót okozott agyi erekben (**25. ábra**). Tekintettel, hogy az  $EC_{50}$  is  $7,8 \pm 0,19 \times 10^{-6}$  M között volt, a további, blokkolók jelenlétében végzett vizsgálatainkat az  $EC_{50}$  körül végeztük, egyezményesen  $10^{-5}$  M koncentrációnál. Humán kutatások során az 5 mg per os elfogyasztott nebivolol esetében mért alacsonyabb plazma koncentrációk is szignifikáns szisztémás vascularis resistantia csökkenést okoztak [347], utalva ezzel a klinikailag releváns felhasználásra, mely alapján feltételezhetjük, humán esetben is hatással lehet az agyi erekre.

### **II.5.3. Az endothelium szerepe a nebivolol-indukálta vasodilatációban agyi erek esetében**

Jól ismert, miszerint az endothelium fontos mechanikai és biológiailag aktív közeg a keringő vér és szövetek között. Számos speciális funkciót tölt be a gázcserétől a vasomotor [45] funkción 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 [44, 103]. 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 (**23. A ábra**), bizonyítva az alapvető szerepét a spontán myogen tónus kialakításában [2, 287, 288]. A nebivolol által indukált cerebrovascularis dilatatio szignifikáns mértékben csökkent az endothelium hiányában (**26. ábra**), utalva ezzel a nebivolol endothelium-mediálta jelátviteli szerepére. A nebivolollal kapcsolatos eredményeink összhangban vannak a mások által leírt, endothelium-függő vasorelaxációval [327, 329-333, 345].

#### **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, 292, 340], az NO alapátmérő kialakításában betöltött kiemelkedő szerepét kísérleteink során mi is igazoltuk, hiszen az L-NAME szignifikáns mértékben csökkentette az alapátmérőt a basilarisban (**24. C ábra**), aláhúzva az NO élettani szerepét az agyi erek vasomotor tónusának szabályozásában [2, 287, 288].

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

A korábbiakban említett irodalmi adatok a *perifériás erek* nebulolol-indukálta eNOS/NO mediálta folyamatát támasztják alá [329-333]. Jelen tanulmányban az eNOS blokkoló L-NAME szignifikánsan csökkentette a nebulolol-indukálta vasodilatációt *agyi erekben* (**26. ábra**), utalva az NO-mediálta folyamatok szerepére [106, 292, 293]. Ismert, miszerint az eNOS által termelt NO növeli a simaizom szolubilis guanilat-cikláz enzim aktivitását, ami a ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) intermediér molekula szintézisét végzi, mely aktiválja a protein-kináz G-t (PKG) [110]. A PKG foszforiláció útján inaktíválja a miozin könnyűlánc kinázt (MLCK), ami a vasoconstrictióban elementáris fontosságú lenne, így indirekt vasodilatációt okoz [111]. Korábbi kutatások szintén tisztázták az adenilat cikláz (AC) enzim által termelt ciklikus adenozin monofoszfát (cAMP) vasodilatációban betöltött szerepét [348]. Így a cAMP egyrészt aktiválhatja a protein-kináz A-t (PKA), inaktíválva ezzel az MLCK-t, vasodilatációt okozva (**29. ábra**). Másrészt aktiválhatja a  $Ca^{2+}$ -ATPázt, csökkentve a  $[Ca^{2+}]_i$ -t, így vasodilatációhoz vezetve. Harmadrészt gátolja a Ca-CaM komplex kialakulását, így alakítva ki a vasodilatációt. Fentiek figyelembe vételével kísérleteinkben gátoltuk a cAMP (SQ22536; [342]) és cGMP (ODQ) szintézisét.

Korábbi tanulmányokkal (kutya a. coronaria és pulmonalis arteriákon, ill. human alkaron) ellentétben [329, 331-333], de Ogawa és mtsai [112] kutatásaival megegyezően, saját kísérleteink alapján elmondhatjuk, hogy az sGC-inhibitor ODQ nem módosította sem az alapátmérőt (**24. E ábra**), sem befolyásolta szignifikánsan a nebulolol-indukálta vasodilatáció mértékét (**26. ábra**). Mindez felveti annak lehetőségét, hogy az intracelluláris sGC/cGMP útvonal szignifikáns mértékben nem járul hozzá a nebulolol-indukálta vasodilatációhoz agyi erek esetében, mely egy NO mediálta sGC/cGMP független útvonal szerepére világít rá [112-]

119]. Mindemellett evidencia van arra, hogy az NO vasodilatator hatása ciklooxygenáz (COX)-dependens, cAMP mediálta útvonalon alakul ki patkány retina erekben [112, 113]. Szakirodalmi adatok igazolják, hogy az NO közvetlenül a  $BK_{Ca}$  csatornán képesek hatni a simaizomsejteken, vasodilatatiót okozva [114, 116], vagy csökkentve a vascularis simaizomsejt  $Ca^{2+}$  szenzitivitását [125].

Adataink szerint az AC inhibitor SQ22536 szignifikáns alapátmérő növekedést idézett elő BA ereken (**24. D ábra**), emiatt feltételezzük a constrictor faktorok tónusos jelenlétét és/vagy nem-specifikus enzimgátlást [349]. Garland munkacsoportja alapján a  $\beta_1$  receptor agonista az endogen/exogen induktor (ACh) jelenlétében csökkentette a vasodilatatiót az endotheliális cAMP szint növelésével [350]. Az endotheliális AC gátlása (SQ22536) utánozhatja a fenti kísérletben igazolt,  $\beta_1$  adrenerg receptor antagonistá által gátolt endotheliális AC-cAMP-PKA útvonalat, következményes vasodilatatiót okozva, mely egyben alátámasztja az SQ22536 által okozott alapátmérő-növekedést (**24. D ábra**). SQ22536 jelenlétében a neбиволоl-indukálta vasodilatatio szignifikáns mértékben csökkent (**26. ábra**), utalva a feltehetőleg NO-mediálta AC/cAMP/PKA útvonal prioritására a neбиволоl hatásmechanizmusában, az sGC/cGMP/PKG útvonallal szemben. Ezek az adatok mások eredményeivel kongruensek [112], ahol bizonyos erek esetében igazolták az NO alternatív jelátviteli útvonalát, kiemelten a cAMP, valamint COX-PGI<sub>2</sub>/PGE<sub>2</sub>-Gs útvonalat.

#### **II.5.6. A $\beta$ -adrenerg receptorok és a $BK_{Ca}$ csatornák szerepe a neбиволоl-indukálta dilatációban a basilaris erekben**

Cekic és mtsai kimutatták, hogy a specifikus  $\beta_1$  adrenerg receptor antagonistá atenolol nem okozott cerebrovascularis relaxatiót, míg a nem-szelektív propranolol vasorelaxatiót idézett elő [337]. Tran-Quang és mtsai leírták, hogy a  $\beta_1$  receptor antagonistá nem okozott szignifikáns változást a neбиволоl-indukálta vasorelaxációban patkány aortagyűrűkön, jelezve, hogy a  $\beta_1$  receptorok jelentős mértékben nem vesznek részt a neбиволоl-indukálta vasodilatációban [347]. Yarova és mtsai alapján patkány mesenterialis artériákon az endotheliális  $\beta$ -adrenerg receptor agonista csökkentette az ACh-indukálta vasodilatatiót, míg  $\beta_1$  receptor antagonistá atenolol- az ACh-indukálta vasodilatatiót nem befolyásolta [350]. Mindezek alapján feltételezzük, hogy – bizonyos körülmények között – a  $\beta_1$  receptor antagonistá 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, vasodilatatiót előidézve [350].



Kimutattuk, hogy a  $\beta_1$  szelektív antagonistá atenolol nem befolyásolta az agyi erek alapátmérőjét (**24. G ábra**), amit részben az endotheliális indukciós faktor [337] hiánya magyaráz, részben a Nuttall és mtsai által feltételezett,  $\beta_2$  antagonistá hatásnak köszönhető [351]. Mindazonáltal eredményeink azt mutatják, hogy az atenolol teljes mértékben meggátolta a neбивolol-indukálta vasodilatációt agyi erekben (**26. ábra**). Ezt részben az atenolol  $\beta_2$  antagonistá hatásának (és következményes vasodilatáció gátlásának) tulajdonítjuk [351], részben a  $\beta_1$  receptorok elfedésével (kompetitív antagonizmus) magyarázzuk, ahol a neбивolol a hatását ki tudná fejteni NO jelenlétében. Mindez azt sugallja, hogy a neбивolol-indukálta vasodilatáció részben  $\beta_1$  receptor specifikus.

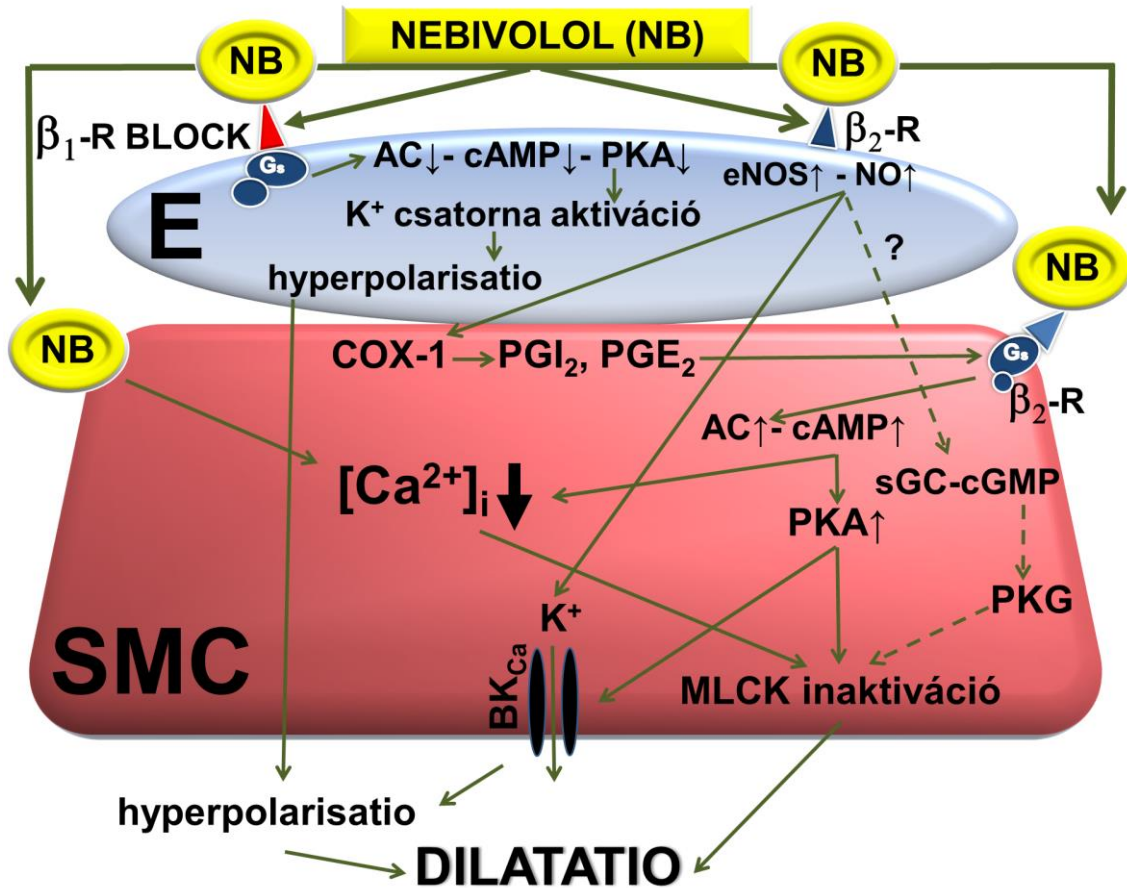
Dorobantu és mtsai feltételezték a  $\beta_2$  receptorok szerepét a neбивolol vasodilatátor hatásában egerek veseartériáin [345]. Emiatt kísérleteinkben vizsgáltuk a  $\beta_2$  receptorok szerepét a neбивolol-indukálta vasodilatáció során. A **26. ábra** alapján elmondhatjuk, hogy a  $\beta_2$ -receptor antagonistá butoxamin szignifikáns mértékben csökkentette a neбивolol vasodilatátor hatását BA ereken.  $\beta_2$ -receptorok az endothéliumban és simaizomsejtekben is expresszálódhatnak. Az endothélium-dependens, NO-mediálta útvonal a  $\beta_2$ -receptorok fő jelátviteli útvonala lehet. A  $\beta_2$ -receptorok stimulációja a simaizomsejtekben AC-cAMP-PKA útvonal aktivációjához vezet, és vasodilatációt okoz, amit részben az MLCK inaktivációjával, részben a BK<sub>Ca</sub> csatornák aktivációjával [352] és hyperpolarisációval ér el (**29. ábra**).

Bolotina és mtsai igazolták a BK<sub>Ca</sub> csatornák szerepét az NO-mediálta jelátviteli útvonalban [114], majd Popov munkacsoportja igazolta a BK<sub>Ca</sub> csatornák szerepét a neбивolol-indukálta vasodilatációban [344]. Korábbi kutatásokkal megegyezően, kísérleteinkben igazoltuk, hogy a BK<sub>Ca</sub> csatorna blokkoló iberiotoxin (IBTX) és TEA, szignifikáns mértékben csökkentette a neбивolol-indukálta vasodilatációt agyi erekben (**26. ábra**). Mindezek alapján feltételezzük, hogy a neбивolol-indukálta vasodilatációban jelentős szerepe van az endothélium-függő, NO-mediálta, BK<sub>Ca</sub> csatorna aktivációnak és hyperpolarisációnak, valamint a cAMP-PKA, a  $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptoroknak, melyek az agyi erekre specifikusnak tűnnek.

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

Érdekes, hogy egyes tanulmányok beszámoltak más  $\beta$ -blokkolók által indukált, endothélium independens vasorelaxációról mind centrális, mind perifériás artériákban [337-339]. Többek között Sakanashi és mtsai propranolol-indukálta vasorelaxációt mutattak ki kutya a. coronariáin, valamint leírták a propranolol  $Ca^{2+}$ -influxot csökkentő hatását [339]. Priviero és mtsai igazolták patkány aortán és a. mesentericán a propranolol-indukálta

vasorelaxatio háttérében álló,  $\beta$ -adrenoreceptor blokádtól független,  $\text{Ca}^{2+}$ -influx csökkentő hatást [338]. Cekic és mtsai kimutatták a  $\beta$ -blokkoló propranolol kalcium antagonista hatását patkány a. basilarisban [337]. Tekintettel arra, hogy a kísérleteinkben a nebivolol agyi erekben vasodilatációt hozott létre, feltételeztük, hogy a proximális jelátviteli folyamatoktól függetlenül, a nebivolol csökkenti a vascularis  $\text{Ca}^{2+}$ -szintet, vasodilatációt idézve elő. Emiatt párhuzamos kísérlet-sorozatot végeztünk, ahol az érátmérő-méréssel parallel, a korábbiakban közölt módon [211, 279, 280, 353], racionális módszerrel vascularis  $\text{Ca}^{2+}$  jelintenzitás (R) változást vizsgáltunk. Adataink alapján a nebivolol szignifikáns R-érték csökkenést idézett elő, jelezve a csökkent vascularis  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  koncentrációt. Ezen adatok összhangban vannak funkcionális érátmérő-méréseinkkel, melyek azt sugallják, hogy az agyi erekben a nebivolol-indukálta végső jelátviteli folyamat a simaizom intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -szint csökkenése.



**29. ábra. A nebivolol feltételezett hatásmechanizmusa cerebralis arteriákon**

(E, endothelium; SMC, simaizomsejt) Adataink alapján 1.) izolált cerebralis arteriakona nebivolol szignifikáns vasodilatációt okozott, 2.) amelyben szerepet játszhat a  $\beta_2$ -receptor mediálta, endothelium-dependens NO- és cAMP-mechanizmus, mely részben csökkenti a  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  szintet, részben simaizom-hyperpolarisációt vált ki. 3.) Másrészt úgy tűnik, hogy a vasodilatatio kialakulásáért részben a  $\beta_1$ -receptor ( $\beta_1$ -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  $\beta_1$ -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. 5.8. A nebivolol gátolja a perivascularis vér-indukálta vasoconstrictiót

Korábbi kísérleteinkből tudjuk (**5-6. ábra**), hogy a perivascularis hemolizált vér szignifikáns vasoconstrictiót idéz elő agyi ereken [211]. Tekintettel a HB által indukált vasoconstrictio multifaktoriális etiológiájára, komplex hatásmechanizmusára, és NO mediált endothel-és simaizomfüggő mechanizmusok károsodásra, vizsgáltuk a cerebrovascularis erek alapátmérőjének a helyreállítására alkalmas CO<sub>2</sub>, Ca<sup>2+</sup>-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<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> szintet csökkentő hatását is (**27. ábra**). 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 vasodilatatiót idéztek elő (**28. ábra**). Figyelemre méltó, hogy a nebivolol már 10<sup>-5</sup> M koncentrációban kivédte a HB okozta vasoconstrictiót (**28. ábra**), utalva a releváns EC<sub>50</sub> koncentrációnál kialakult, szignifikáns és jelentős funkcionális hatásra, valamint a nebivolol Ca<sup>2+</sup>-antagonista tulajdonságára, melynek fontos klinikai relevanciái lehetnek.

## II.5.9. Klinikai jelentőség

A klinikai gyakorlatban az agyi véráramlás fokozásával járó therapiás lehetőségek kutatása a mindennapok kihívását jelenti. Ischaemiás kórállapotokban (ischaemiás [354] és haemorrhagiás stroke [290]) a cerebrovascularis resistentia 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 [238]. Ezáltal a kísérletes adatok klinikai extrapolálásával új therapiás lehetőségek nyílhatnak meg ezen 3. generációs specifikus β<sub>1</sub> adrenerg receptor blokkoló felhasználása előtt. Fontos megemlíteni, hogy szakirodalmi adatok szerint a SAV akut fázisában a betegek harmadánál szívritmuszavar fordulhat elő, mely a prognózist rontja, és monitorizálást indokol [141]. Korábbi study (BEST) alapján vizsgálták már a β-blokkoló propranolol cerebrovascularis hatását subarachnoidealis vérzés esetén. Acut stroke-ban

szenvedő betegek esetében a hosszútávú kimenetelben biztató adatok jelentek meg, míg a rövidtávú túlélést rontotta [355].

Azonban a nebivolol alacsonyabb dózisban használják a propranololnál [349], valamint biztonságosságáról és hatékonyságáról [297] már számos tanulmány beszámolt [356], ezért valószínűsíthető, hogy kevesebb mellékhatása lehet transziens ischaemiás attack-ban (TIA), vagy egyéb stroke formákban történő alkalmazáskor. Figyelembe véve a kísérleti eredményeinket (**28. ábra**), a nebivolol szignifikáns és funkcionálisan jelentős mértékben növelte a cerebrális erek átmérőjét perivascularis vér jelenlétében. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy haemorrhagiás strokeban, subarachnoidealis 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 [357]. Feltételezzük, hogy kísérletes eredményeink a későbbiekben további kutatások alapjául szolgálnak majd, ezzel eredményeink hozzájárulhatnak a  $\beta_1$ -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 vasodilatációt hozott létre agyi erekben.
2. A nebivolol-indukálta vasodilatációban számos, parallel intracelluláris jelátviteli folyamat vesz részt,
3. beleértve a  $\beta_2$  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  $\beta_1$  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 nebulol alkalmazásával.

Mindezek alapján feltételezzük, hogy eredményeink hozzájárulhatnak a  $\beta_1$ -receptor blokkoló nebulol 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 subarachnoidealis 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  $\beta_1$ -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, *Hegy 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. Batai 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, célratoró 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 ÁOK 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*, *Szücs Istvánné Magdinak*, *Illés Gabriellának*, *Kiss Johannának*, hogy munkájukkal hozzájárultak sikeres kísérleteinkhez.

Köszönöm *dr. Jancsó Gábornak*, *dr. Lantos Jánosnak* és *dr. Kasza Gábornak*, hogy előponnensként 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, K 108444; Társadalmi Megújulás Operatív Program, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0024; TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017, a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) 2010-2015, valamint a TÁMOP-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. **Cseplo P**, Vámos Z, Torok O, Ivic I, Toth A, Buki A, Koller A: Hemolysed blood elicits - calcium antagonist and high CO<sub>2</sub> reversible - constrictions via elevation of Ca<sup>2+</sup> 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. **Cseplo 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 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>; 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, **Cseplo 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, **Cseplo 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, Vamos 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 hipertonia 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,

#### IV.4. Idézhető angol nyelvű absztraktok:

1. Akos Koller, Orsolya Torok, Zoltan Vamos, **Peter Cseplo**: In Vitro Model of Brain Trauma: in Isolated Basilar Artery Hemolysed Bloodinduced Constriction is Inhibited by Calcium Channel Blocker and Increased CO<sub>2</sub>; FASEB JOURNAL 29:(1) Paper 832.8. (2015) (**IF:5,043**)
2. **P Cseplo**, Z Vamos, 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 Vamos, Istvan Batai, Orsolya Torok, Zsolt Springo, Attila Toth, Akos Koller: Nebivolol reduces intracellular Ca<sup>2+</sup> 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  $\alpha$ 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 Cseplo**, 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: Ca<sup>2+</sup>-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, Vamos Z, **Cseplo P**, Koller A: 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, **Cseplo P**, Toth P, Berta G, Hamar J, Koller A: In isolated vessels H<sub>2</sub>S 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, **Cseplo P**, Springo Z, Tarantini S, Sonntag WE, Ungvari Z, Koller A: 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: Ca<sup>2+</sup> 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. Vamos Z, Dancs K, **Cseplo P**, Ivic I, Springo Z, Koller A: Subcellular mechanisms of AT<sub>1</sub>-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 Vamos, **P Cseplo**, 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 AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> 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 subarachnoid hemorrhage on isolated cerebral arteries; ARCHIVES OF THE HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATION OF AMERICA 20:(2) pp. 16-17. (2012)
18. **Cseplo P**, Torok O, Springo ZS, Vamos Z, Kosa D, Hamar J, Koller A: Hemolysed blood elicits substantial constriction of isolated basilar artery, which is restored by calcium channel blocker and increased CO<sub>2</sub>; CARDIOVASCULAR RESEARCH 93: p. S75. (2012) (*IF: 5,940*)
19. **Cseplo P**, Torok O, Vamos Z, Kosa D, Springo Zs, Hamar J, Koller A: Perivascular blood induces substantial constrictions of isolated basilar artery, which can be reversed by high pCO<sub>2</sub>; FASEB JOURNAL 26: p. 707.3. (2012) (*IF: 5,704*)
20. Hamar J, Solymar 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 PHYSIOLOGICA HUNGARICA 99:(4) pp. 411-419. (2012) (*IF: 0,882*)
21. Ivic I, Vamos Z, Cseplo P, Kosa D, Torok O, Hamar J, Koller A: Vascular contractility increases from newborn to senescence; CARDIOVASCULAR RESEARCH 93: p. S122. (2012) (*IF: 5,940*)
22. Springo Z, Toth P, Cseplo P, Szijjarto G, Koller A: 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 AT<sub>1</sub>-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 lb435. (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 metazolone in blood samples of healthy subjects; ACTA PHYSIOLOGICA 202:(Suppl. 684) pp. 91-92. (2011) (*IF: 3,090*)
30. Vamos Z, **Cseplo P**, Koller H, Degrell P, Hamar J, Toth P, Koller A: Functional availability of vascular angiotensin type I (AT<sub>1</sub>) receptors is altered by aging; FASEB JOURNAL 25: Paper 635.2. (2011) (*IF: 5,712*)
31. Vámos Z, **Cséplő P**, Koller ÁH, 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**, Vamos 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, Vamos 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, Vamos 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, Vamos 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. Vamos 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 erekben; 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 Ca<sup>2+</sup> növekedése révén okoz cerebrovaszkuláris konstriktációt; 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 Ca<sup>2+</sup> 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 erekben (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 neviolol 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 vasomotor hatása izolált cerebrális artériákon. Hipertónia talaján kialakuló subarahnoidalis 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 vasomotor 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 vasomotor 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 vasomotor 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 vasomotor 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 FE<sup>3+</sup> 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, **Cseplo 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 Cseplo**, 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 Ca<sup>2+</sup> 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: Neviolol 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, Mátics 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, Mátics 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 Ágnes Hanna, Kósa Dalma, Degrell Péter, Hamar János, Koller Ákos: 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, **Cseplo 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, 2016.05.19-2015.05.21.p. 7.
86. **Cséplő P**, Vámos Z, Koller Á: A vér komponenseinek szerepe a subarahnoidális 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 nebivolol 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 vazokonstrikció és annak molekuláris mechanizmusainak változása csecsemő-kortól aggyastyan korig; 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 ACETILSZALICILSAV (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 OKOZ PATKÁNY IZOLÁLT BASILARIS ARTÉRIÁKBAN, AMIT ÚGY TŰNIK NEM AZ ENDOTHÉLIUM 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- SÉRVS MŰTÉTEKET (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 trombocita 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, Reglödi D, Koller Á: PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE (PACAP) INDUKÁLTA RELAXÁCIÓ ALAKULÁSA CEREBRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS PATKÁNY 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 nebivolol dilatációt okoz 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 Ca<sup>2+</sup> ion szerepe a perivaszkuláris hemolizált vér-indukált cerebrovaszkuláris konstrikció 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, Bátai 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 Szabadgyök-kutató 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 a 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 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) vasomotor mediáció szerepe arteriolákban és venulákban; 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 Szabadgyök-kutató 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 Szabadgyök-kutató 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 okoz 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, Bátai I, Vámos Z, Németh Z, Kósa D, Koller Á, Springó Zs: Az intralumináris áramlás növekedésének hatása patkány artéria basilarisra; In: A Magyar Hemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató 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, Bátai 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 Szabadgyök-kutató 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 okoz 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 (FAMÉ) 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**, Tucek 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 - Algopyrin, 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, PCO<sub>2</sub> 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<sup>+</sup>-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. Székely, M., *Az agyi keringés*. Kóréletani alapok, 2010.
24. Fonyó, A., *Az agyi keringés és a cerebrospinális folyadék*. Az orvosi élettan tankönyve, 2004: p. 609-620.
25. Monro, A., *Observations on the structure and function of the nervous system*. . Edinburgh, Creech & Johnson 1823.
26. Kellie, G., Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh, 1824. **1**: p. 84-169.
27. Barzo, P., et al., *Significance of the rate of systemic change in blood pressure on the short-term autoregulatory response in normotensive and spontaneously hypertensive rats*. Neurosurgery, 1993. **32**(4): p. 611-8.
28. Bayliss, W.M., *On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure*. J Physiol, 1902. **28**(3): p. 220-31.
29. Halpern, W. and G. Osol, *Influence of transmural pressure of myogenic responses of isolated cerebral arteries of the rat*. Ann Biomed Eng, 1985. **13**(3-4): p. 287-93.
30. Fisher, M., *Pericyte signaling in the neurovascular unit*. Stroke, 2009. **40**(3 Suppl): p. S13-5.
31. Baumbach, G.L. and D.D. Heistad, *Heterogeneity of brain blood flow and permeability during acute hypertension*. Am J Physiol, 1985. **249**(3 Pt 2): p. H629-37.
32. Baumbach, G.L. and D.D. Heistad, *Regional, segmental, and temporal heterogeneity of cerebral vascular autoregulation*. Ann Biomed Eng, 1985. **13**(3-4): p. 303-10.
33. Ezer, E. and Z. Vamos, *Az agyi keringés szabályozása (Az agyi autoreguláció élettani és klinikai aspektusai)*. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2012. **42**(3): p. 5.
34. Kontos, H.A., et al., *Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension*. Am J Physiol, 1978. **234**(4): p. H371-83.
35. Schaller, B. and R. Graf, *Different compartments of intracranial pressure and its relationship to cerebral blood flow*. J Trauma, 2005. **59**(6): p. 1521-31.
36. Kirber, M.T., J.V. Walsh, Jr., and J.J. Singer, *Stretch-activated ion channels in smooth muscle: a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction*. Pflugers Arch, 1988. **412**(4): p. 339-45.
37. Setoguchi, M., et al., *Stretch-activated whole-cell currents in smooth muscle cells from mesenteric resistance artery of guinea-pig*. J Physiol, 1997. **501** ( Pt 2): p. 343-53.
38. Davis, M.J. and M.A. Hill, *Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response*. Physiol Rev, 1999. **79**(2): p. 387-423.
39. Busija, D.W. and D.D. Heistad, *Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation*. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1984. **101**: p. 161-211.
40. Harder, D.R., *Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium*. Circ Res, 1987. **60**(1): p. 102-7.
41. Gokina, N.I., et al., *Effects of Rho kinase inhibition on cerebral artery myogenic tone and reactivity*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(5): p. 1940-8.
42. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo, *Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase*. Physiol Rev, 2003. **83**(4): p. 1325-58.
43. Pfitzer, G., *Invited review: regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle*. J Appl Physiol (1985), 2001. **91**(1): p. 497-503.

44. 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.
45. 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.
46. Reitsma, S., et al., *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization*. *Pflugers Arch*, 2007. **454**(3): p. 345-59.
47. Madden, J.A. and N.J. Christman, *Integrin signaling, free radicals, and tyrosine kinase mediate flow constriction in isolated cerebral arteries*. *Am J Physiol*, 1999. **277**(6 Pt 2): p. H2264-71.
48. Bryan, R.M., Jr., et al., *Effects of luminal shear stress on cerebral arteries and arterioles*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **280**(5): p. H2011-22.
49. Fujii, K., D.D. Heistad, and F.M. Faraci, *Flow-mediated dilatation of the basilar artery in vivo*. *Circ Res*, 1991. **69**(3): p. 697-705.
50. Drouin, A., et al., *Catechin treatment improves cerebrovascular flow-mediated dilation and learning abilities in atherosclerotic mice*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. **300**(3): p. H1032-43.
51. Drouin, A. and E. Thorin, *Flow-induced dilation is mediated by Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide in mouse cerebral arteries*. *Stroke*, 2009. **40**(5): p. 1827-33.
52. 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.
53. Thorin-Trescases, N. and J.A. Bevan, *High levels of myogenic tone antagonize the dilator response to flow of small rabbit cerebral arteries*. *Stroke*, 1998. **29**(6): p. 1194-200; discussion 1200-1.
54. Roy, C.S. and C.S. Sherrington, *On the Regulation of the Blood-supply of the Brain*. *J Physiol*, 1890. **11**(1-2): p. 85-158 17.
55. Rubanyi, G.M., et al., *Mechanoreception by the endothelium: mediators and mechanisms of pressure- and flow-induced vascular responses*. *Blood Vessels*, 1990. **27**(2-5): p. 246-57.
56. Mathiesen, C., et al., *Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex*. *J Physiol*, 1998. **512** ( Pt 2): p. 555-66.
57. Paulson, O.B. and E.A. Newman, *Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow?* *Science*, 1987. **237**(4817): p. 896-8.
58. Dore-Duffy, P., *Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier*. *Curr Pharm Des*, 2008. **14**(16): p. 1581-93.
59. Allt, G. and J.G. Lawrenson, *Pericytes: cell biology and pathology*. *Cells Tissues Organs*, 2001. **169**(1): p. 1-11.
60. Dore-Duffy, P., et al., *Pericyte migration from the vascular wall in response to traumatic brain injury*. *Microvasc Res*, 2000. **60**(1): p. 55-69.
61. Dore-Duffy, P., et al., *CNS microvascular pericytes exhibit multipotential stem cell activity*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006. **26**(5): p. 613-24.
62. Bouchard, B.A., M.A. Shatos, and P.B. Tracy, *Human brain pericytes differentially regulate expression of procoagulant enzyme complexes comprising the extrinsic pathway of blood coagulation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. **17**(1): p. 1-9.
63. Kim, J.A., et al., *Brain endothelial hemostasis regulation by pericytes*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006. **26**(2): p. 209-17.
64. Dore-Duffy, P. and J.C. LaManna, *Physiologic angiodynamics in the brain*. *Antioxid Redox Signal*, 2007. **9**(9): p. 1363-71.

65. Lai, C.H. and K.H. Kuo, *The critical component to establish in vitro BBB model: Pericyte*. Brain Res Brain Res Rev, 2005. **50**(2): p. 258-65.
66. Villringer, A. and U. Dirnagl, *Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1995. **7**(3): p. 240-76.
67. Ko, K.R., A.C. Ngai, and H.R. Winn, *Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex*. Am J Physiol, 1990. **259**(6 Pt 2): p. H1703-8.
68. Hoehn, K. and T.D. White, *Role of excitatory amino acid receptors in K<sup>+</sup>- and glutamate-evoked release of endogenous adenosine from rat cortical slices*. J Neurochem, 1990. **54**(1): p. 256-65.
69. Iliff, J.J., et al., *Adenosine receptors mediate glutamate-evoked arteriolar dilation in the rat cerebral cortex*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **284**(5): p. H1631-7.
70. Pelligrino, D.A., et al., *NO synthase inhibition modulates NMDA-induced changes in cerebral blood flow and EEG activity*. Am J Physiol, 1996. **271**(3 Pt 2): p. H990-5.
71. Ido, Y., et al., *NADH: sensor of blood flow need in brain, muscle, and other tissues*. FASEB J, 2001. **15**(8): p. 1419-21.
72. Norup Nielsen, A. and M. Lauritzen, *Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex*. J Physiol, 2001. **533**(Pt 3): p. 773-85.
73. Buerk, D.G., et al., *Temporal dynamics of brain tissue nitric oxide during functional forepaw stimulation in rats*. Neuroimage, 2003. **18**(1): p. 1-9.
74. Quayle, J.M., M.T. Nelson, and N.B. Standen, *ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle*. Physiol Rev, 1997. **77**(4): p. 1165-232.
75. Rubio, R., et al., *Relationship between adenosine concentration and oxygen supply in rat brain*. Am J Physiol, 1975. **228**(6): p. 1896-902.
76. Harder, D.R. and J.A. Madden, *Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced PCO<sub>2</sub>*. Pflugers Arch, 1985. **403**(4): p. 402-6.
77. 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.
78. Aoyama, Y., et al., *Effects of pH on contraction and Ca<sup>2+</sup> mobilization in vascular smooth muscles of the rabbit basilar artery*. Jpn J Physiol, 1999. **49**(1): p. 55-62.
79. 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.
80. Albuquerque, M.L., et al., *Low CO<sub>2</sub> stimulates inositol phosphate turnover and increased inositol 1,4,5-trisphosphate levels in piglet cerebral microvascular smooth muscle cells*. Proc Soc Exp Biol Med, 1995. **209**(1): p. 14-9.
81. 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.
82. Peng, H.L., et al., *Effect of acidosis on tension and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in rat cerebral arteries: is there a role for membrane potential?* Am J Physiol, 1998. **274**(2 Pt 2): p. H655-62.
83. Harder, D.R., *Effect of H<sup>+</sup> and elevated PCO<sub>2</sub> on membrane electrical properties of rat cerebral arteries*. Pflugers Arch, 1982. **394**(2): p. 182-5.
84. Yoon, S., M. Zuccarello, and R.M. Rapoport, *pCO<sub>2</sub> and pH regulation of cerebral blood flow*. Frontiers in physiology, 2012. **3**: p. 365.
85. Ziegelstein, R.C., et al., *Modulation of calcium homeostasis in cultured rat aortic endothelial cells by intracellular acidification*. Am J Physiol, 1993. **265**(4 Pt 2): p. H1424-33.

86. Sandor, P., et al., *Major role of nitric oxide in the mediation of regional CO<sub>2</sub> responsiveness of the cerebral and spinal cord vessels of the cat.* J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(1): p. 49-58.
87. 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.
88. 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.
89. Masamoto, K. and K. Tanishita, *Oxygen transport in brain tissue.* J Biomech Eng, 2009. **131**(7): p. 074002.
90. Johnston, A.J., et al., *Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity.* Br J Anaesth, 2003. **90**(6): p. 774-86.
91. Kontos, H.A., et al., *Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation.* Am J Physiol, 1978. **234**(5): p. H582-91.
92. Traystman, R.J., R.S. Fitzgerald, and S.C. Loscutoff, *Cerebral circulatory responses to arterial hypoxia in normal and chemodenervated dogs.* Circ Res, 1978. **42**(5): p. 649-57.
93. Taguchi, H., et al., *ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hypoxia.* Circ Res, 1994. **74**(5): p. 1005-8.
94. Golanov, E.V. and D.J. Reis, *A role for KATP<sup>+</sup>-channels in mediating the elevations of cerebral blood flow and arterial pressure by hypoxic stimulation of oxygen-sensitive neurons of rostral ventrolateral medulla.* Brain Res, 1999. **827**(1-2): p. 210-4.
95. Boero, J.A., et al., *Increased brain capillaries in chronic hypoxia.* J Appl Physiol (1985), 1999. **86**(4): p. 1211-9.
96. Xu, K. and J.C. Lamanna, *Chronic hypoxia and the cerebral circulation.* J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(2): p. 725-30.
97. Hamel, E., *Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone.* J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(3): p. 1059-64.
98. Waeber, C. and M.A. Moskowitz, *Migraine as an inflammatory disorder.* Neurology, 2005. **64**(10 Suppl 2): p. S9-15.
99. Simard, M., et al., *Signaling at the gliovascular interface.* J Neurosci, 2003. **23**(27): p. 9254-62.
100. Diedler, J., et al., *Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage.* Stroke, 2009. **40**(3): p. 815-9.
101. Paulson, O.B., S. Strandgaard, and L. Edvinsson, *Cerebral autoregulation.* Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1990. **2**(2): p. 161-92.
102. Zlokovic, B.V., *The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders.* Neuron, 2008. **57**(2): p. 178-201.
103. 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.
104. Faraci, F.M. and K.R. Breese, *Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in brain.* Circ Res, 1993. **72**(2): p. 476-80.
105. Meng, W., J.R. Tobin, and D.W. Busija, *Glutamate-induced cerebral vasodilation is mediated by nitric oxide through N-methyl-D-aspartate receptors.* Stroke, 1995. **26**(5): p. 857-62; discussion 863.
106. Toda, N., K. Ayajiki, and T. Okamura, *Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances.* Pharmacol Rev, 2009. **61**(1): p. 62-97.

107. Furchgott, R.F., *Studies on the relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: The basis for the proposal that the acidactivable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide.* Vasodilation, 1988(Raven Press Publishers, New York, ed. by Vanhoutte PM.): p. 401-414.
108. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Mollace, V., et al., *Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors.* Pharmacol Rev, 2005. **57**(2): p. 217-52.
114. Bolotina, V.M., et al., *Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle.* Nature, 1994. **368**(6474): p. 850-3.
115. 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.
116. Mistry, D.K. and C.J. Garland, *Nitric oxide (NO)-induced activation of large conductance Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels (BK(Ca)) in smooth muscle cells isolated from the rat mesenteric artery.* Br J Pharmacol, 1998. **124**(6): p. 1131-40.
117. Salvemini, D., *Regulation of cyclooxygenase enzymes by nitric oxide.* Cell Mol Life Sci, 1997. **53**(7): p. 576-82.
118. 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.
119. Salvemini, D., et al., *Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(15): p. 7240-4.
120. Bogatcheva, N.V., et al., *Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology.* Microvasc Res, 2005. **69**(3): p. 107-27.
121. Roman, R.J., *P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function.* Physiol Rev, 2002. **82**(1): p. 131-85.
122. Miyata, N. and R.J. Roman, *Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system.* J Smooth Muscle Res, 2005. **41**(4): p. 175-93.
123. Gebremedhin, D., et al., *Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow.* Circ Res, 2000. **87**(1): p. 60-5.
124. 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.
125. 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.



126. Feletou, M. and P.M. Vanhoutte, *EDHF: an update*. Clin Sci (Lond), 2009. **117**(4): p. 139-55.
127. Feletou, M. and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-dependent hyperpolarization: no longer an f-word!* J Cardiovasc Pharmacol, 2013. **61**(2): p. 91-2.
128. Shafi, N.I., et al., *Erythropoietin potentiates EDHF-mediated dilations in rat middle cerebral arteries*. J Neurotrauma, 2008. **25**(3): p. 257-65.
129. Cipolla, M.J., et al., *SKCa and IKCa Channels, myogenic tone, and vasodilator responses in middle cerebral arteries and parenchymal arterioles: effect of ischemia and reperfusion*. Stroke, 2009. **40**(4): p. 1451-7.
130. Sokoya, E.M., et al., *Evidence for the involvement of myoendothelial gap junctions in EDHF-mediated relaxation in the rat middle cerebral artery*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(1): p. H385-93.
131. Brian, J.E., Jr., F.M. Faraci, and D.D. Heistad, *Recent insights into the regulation of cerebral circulation*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1996. **23**(6-7): p. 449-57.
132. Salom, J.B., G. Torregrosa, and E. Alborch, *Endothelins and the cerebral circulation*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1995. **7**(2): p. 131-52.
133. Yoshimoto, S., et al., *Cerebral microvessel endothelium is producing endothelin*. Brain Res, 1990. **508**(2): p. 283-5.
134. Kitazono, T., D.D. Heistad, and F.M. Faraci, *Dilatation of the basilar artery in response to selective activation of endothelin B receptors in vivo*. J Pharmacol Exp Ther, 1995. **273**(1): p. 1-6.
135. Adner, M., J. You, and L. Edvinsson, *Characterization of endothelin-A receptors in the cerebral circulation*. Neuroreport, 1993. **4**(4): p. 441-3.
136. Salom, J.B., et al., *Endothelin receptors mediating contraction in goat cerebral arteries*. Br J Pharmacol, 1993. **109**(3): p. 826-30.
137. Stanimirovic, D.B., et al., *Endothelin-1 receptor binding and cellular signal transduction in cultured human brain endothelial cells*. J Neurochem, 1994. **62**(2): p. 592-601.
138. Fukuroda, T., et al., *Synergistic inhibition by BQ-123 and BQ-788 of endothelin-1-induced contractions of the rabbit pulmonary artery*. Br J Pharmacol, 1994. **113**(2): p. 336-8.
139. Vatter, H., J. Konczalla, and V. Seifert, *Endothelin related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels?* Acta Neurochir Suppl, 2011. **110**(Pt 1): p. 177-80.
140. Yanagisawa, M., et al., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature, 1988. **332**(6163): p. 411-5.
141. 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 Ádám, 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 Ákos, 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, Reglödi Dóra, Rékási Zoltán, Schwarcz Attila, Sebők Ágnes, Simon Gábor, Simon Mária, Sipos Katalin, Szapáry László, Szekeres Júlia, Szolcsányi Tibor, Tamás Andrea, Tényi Tamás, Tiringer István, Tóth Márton, Tóth Péter, Trauninger Anita, Vámos Zoltán, Varga József, Vörös Viktor, *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.* Pécsi Tudományegyetem; Dialóg Campus Kiadó-Nordex Kft, 2014.
142. Rodriguez-Yanez, M., et al., *Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage.* Neurologia, 2013. **28**(4): p. 236-49.
  143. 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.
  144. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study.* Stroke, 2000. **31**(5): p. 1054-61.
  145. Sandor, J., et al., *[Risk factors for fatal outcome in subdural hemorrhage]./A subduralis vérzés miatt kezelt betegek halálozását befolyásoló tényezők.* Ideggyógyászati szemle, 2003. **56**(11-12): p. 386-95.
  146. Armonda, R.A., et al., *Wartime traumatic cerebral vasospasm: recent review of combat casualties.* Neurosurgery, 2006. **59**(6): p. 1215-25; discussion 1225.
  147. 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.
  148. 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.
  149. Razumovsky, A., et al., *Cerebral hemodynamic changes after wartime traumatic brain injury.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 87-90.
  150. Ezer, E., P. Cséplő, and Z. Vámos, *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.
  151. Qureshi, A.I., A.D. Mendelow, and D.F. Hanley, *Intracerebral haemorrhage.* Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1632-44.
  152. Kassell, N.F., et al., *Treatment of ischemic deficits from cerebral vasospasm with high dose barbiturate therapy.* Neurosurgery, 1980. **7**(6): p. 593-7.
  153. Kosnik, E.J. and W.E. Hunt, *Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms.* J Neurosurg, 1976. **45**(2): p. 148-54.
  154. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
  155. Blackall, J., *Observations on the nature and cure of dropsies.* London: Longman, Hurst Rees, Orme and Brown, 1813.
  156. Moniz, E., *Intracranial aneurysm of the left internal carotid artery rendered visible with cerebral arteriography.* Rev Oto Neuro Ophthalmol, 1933. **11**: p. 746-48.
  157. Sen, J., et al., *Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage.* Lancet Neurol, 2003. **2**(10): p. 614-21.
  158. Washington, C.W., G.J. Zipfel, and H. Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid, *Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature.* Neurocrit Care, 2011. **15**(2): p. 312-7.

159. Simm, R.F., et al., *Transcranial Doppler as a routine in the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH)*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 75-6.
160. Nyquist, P.A., H. Wang, and A.F. Suffredini, *Protein biomarkers in patients with subarachnoid hemorrhage, vasospasm, and delayed ischemic neurological deficits*. Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 23-5.
161. Kanizsai, P., *Újabb biomarkerek (copeptin, pro-ANP, adrenomedullin)*. Focus Medicinae, 2011. **XIII**(2): p. 7-11.
162. Kikumoto, K., et al., *Increased plasma concentration of adrenomedullin in patients with subarachnoid hemorrhage*. Anesth Analg, 1998. **87**(4): p. 859-63.
163. Kubo, Y., et al., *Cerebrospinal fluid adrenomedullin concentration correlates with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(1-2): p. 164-9.
164. Laszlo, F.A., C. Varga, and T. Doczi, *Cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. Pathogenetic significance of vasopressin*. Acta Neurochir (Wien), 1995. **133**(3-4): p. 122-33.
165. Szikora, I., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with parent vessel reconstruction using balloon and self expandable stents*. Acta Neurochir (Wien), 2006. **148**(7): p. 711-23; discussion 723.
166. Vidale, S., *Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage*. N Engl J Med, 2013. **369**(13): p. 1273-4.
167. Koliass, A.G., J. Sen, and A. Belli, *Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches*. J Neurosci Res, 2009. **87**(1): p. 1-11.
168. Giannotta, S.L., J.E. McGillicuddy, and G.W. Kindt, *Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm*. Surg Neurol, 1977. **8**(4): p. 286-90.
169. Wood, J.H. and A.S. Fleischer, *Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia*. JAMA, 1982. **248**(22): p. 2999-304.
170. Kassell, N.F., et al., *Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension*. Neurosurgery, 1982. **11**(3): p. 337-43.
171. Awad, I.A., et al., *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension*. Stroke, 1987. **18**(2): p. 365-72.
172. Dankbaar, J.W., et al., *Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R23.
173. 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.
174. 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.
175. Dorhout Mees, S.M., et al., *Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD000277.
176. 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.
177. Dorsch, N., *A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture*. Acta Neurochir Suppl, 2011. **110**(Pt 1): p. 5-6.

178. Kasuya, H., *Development of nicardipine prolonged-release implants after clipping for preventing cerebral vasospasm: from laboratory to clinical trial.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 41-4.
179. Hoh, B.L. and C.S. Ogilvy, *Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine.* Neurosurg Clin N Am, 2005. **16**(3): p. 501-16, vi.
180. Wong, G.K. and W.S. Poon, *Magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why, how, and current controversy.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 45-8.
181. Pluta, R.M., *Prolonged intravenous infusion of sodium nitrite delivers nitric oxide (NO) in humans.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 49-51.
182. Afshar, J.K., et al., *Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg, 1995. **83**(1): p. 118-22.
183. Hunter, C.J., et al., *Inhaled nebulized nitrite is a hypoxia-sensitive NO-dependent selective pulmonary vasodilator.* Nat Med, 2004. **10**(10): p. 1122-7.
184. 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.
185. 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.
186. Zubkov, Y.N., B.M. Nikiforov, and V.A. Shustin, *Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH.* Acta Neurochir (Wien), 1984. **70**(1-2): p. 65-79.
187. Nakamura, T., et al., *Beneficial effect of selective intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride as a treatment of symptomatic vasospasm following SAH.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 81-5.
188. Tanaka, K., et al., *Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride.* Neurosurgery, 2005. **56**(2): p. 214-23; discussion 214-23.
189. Nishizawa, S., *The roles of early brain injury in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: from clinical and scientific aspects.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 207-11.
190. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2).* Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 618-25.
191. Kikkawa, Y., et al., *Impaired feedback regulation of the receptor activity and the myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity contributes to increased vascular reactivity after subarachnoid hemorrhage.* J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(9): p. 1637-50.
192. 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.
193. Ide, K., et al., *The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage.* Neurol Res, 1989. **11**(2): p. 101-4.
194. Sasaki, T. and Y. Kikkawa, *Proposed mechanism of cerebral vasospasm: our hypothesis and current topics.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 53-6.
195. Itoh, S., et al., *A novel endothelin ETA receptor antagonist, BQ-485, and its preventive effect on experimental cerebral vasospasm in dogs.* Biochem Biophys Res Commun, 1993. **195**(2): p. 969-75.
196. Vajkoczy, P., et al., *Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal*

- subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study.* J Neurosurg, 2005. **103**(1): p. 9-17.
197. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial.* Stroke, 2008. **39**(11): p. 3015-21.
  198. Meyers, P.M. and E.S. Connolly, Jr., *Stroke: disappointing results for clazosentan in CONSCIOUS-2.* Nat Rev Neurol, 2011. **7**(12): p. 660-1.
  199. Kaku, Y., et al., *Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg, 1992. **77**(6): p. 842-7.
  200. Kassell, N.F., et al., *Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine.* J Neurosurg, 1992. **77**(6): p. 848-52.
  201. Polin, R.S., et al., *Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm.* Neurosurgery, 1998. **42**(6): p. 1256-64; discussion 1264-7.
  202. Lynch, J.R., et al., *Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial.* Stroke, 2005. **36**(9): p. 2024-6.
  203. Tseng, M.Y., et al., *Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial.* Stroke, 2005. **36**(8): p. 1627-32.
  204. Chou, S.H., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2008. **39**(10): p. 2891-3.
  205. Vergouwen, M.D., et al., *Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial.* J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(8): p. 1444-53.
  206. Hop, J.W., et al., *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.* Stroke, 1997. **28**(3): p. 660-4.
  207. Macdonald, R.L., *History and definition of delayed cerebral ischemia.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 3-7.
  208. 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.
  209. Jaeger, M., et al., *Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2012. **43**(8): p. 2097-101.
  210. 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.*
  211. Cseplo, P., et al., *Hemolysed blood elicits - calcium antagonist and high CO2 reversible - constrictions via elevation of Ca<sup>2+</sup> in isolated cerebral arteries.* J Neurotrauma, 2016.
  212. Wellman, G.C. and M. Koide, *Impact of subarachnoid hemorrhage on parenchymal arteriolar function.* Acta Neurochir Suppl, 2013. **115**: p. 173-7.
  213. 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.
  214. Minneci, P.C., et al., *Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin.* J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3409-17.

215. Olson, J.S., et al., *No scavenging and the hypertensive effect of hemoglobin-based blood substitutes*. Free Radic Biol Med, 2004. **36**(6): p. 685-97.
216. Pluta, R.M., E.H. Oldfield, and R.J. Boock, *Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1997. **87**(5): p. 746-51.
217. 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.
218. Cosby, K., et al., *Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation*. Nat Med, 2003. **9**(12): p. 1498-505.
219. Gladwin, M.T., *Evidence mounts that nitrite contributes to hypoxic vasodilation in the human circulation*. Circulation, 2008. **117**(5): p. 594-7.
220. 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.
221. 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.
222. Sasaki, T., et al., *Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1985. **63**(3): p. 433-40.
223. 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.
224. 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.
225. Cook, D.A., *Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage*. Pharmacol Ther, 1995. **66**(2): p. 259-84.
226. 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.
227. 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.
228. Debdi, M., J. Seylaz, and R. Sercombe, *Early changes in rabbit cerebral artery reactivity after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1992. **23**(8): p. 1154-62.
229. 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.
230. 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.
231. Knot, H.J. and M.T. Nelson, *Regulation of membrane potential and diameter by voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in rabbit myogenic cerebral arteries*. Am J Physiol, 1995. **269**(1 Pt 2): p. H348-55.
232. Straub, S.V., et al., *Regulation of intracerebral arteriolar tone by K<sub>v</sub> channels: effects of glucose and PKC*. Am J Physiol Cell Physiol, 2009. **297**(3): p. C788-96.
233. Jahromi, B.S., et al., *Voltage-gated K<sup>+</sup> channel dysfunction in myocytes from a dog model of subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(4): p. 797-811.

234. Zuccarello, M., et al., *Relaxation of subarachnoid hemorrhage-induced spasm of rabbit basilar artery by the K<sup>+</sup> channel activator cromakalim*. Stroke, 1996. **27**(2): p. 311-6.
235. Brayden, J.E. and M.T. Nelson, *Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels*. Science, 1992. **256**(5056): p. 532-5.
236. Quast, U., *Do the K<sup>+</sup> channel openers relax smooth muscle by opening K<sup>+</sup> channels?* Trends Pharmacol Sci, 1993. **14**(9): p. 332-7.
237. Chen, J.Y., et al., *Potassium-channel openers KMUP-1 and pinacidil prevent subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm by restoring the BKCa-channel activity*. Shock, 2012. **38**(2): p. 203-12.
238. 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.
239. Furst, Z., *Farmakológia*. 2001(Medicina Kiadó).
240. Zhang, S., et al., *Interception of the endotoxin-induced arterial hyporeactivity to vasoconstrictors*. Vascul Pharmacol, 2014. **62**(1): p. 15-23.
241. 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.
242. Cambj-Sapunar, L., et al., *Contribution of 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptors and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid to fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2003. **34**(5): p. 1269-75.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. Neppl, R.L., et al., *Thromboxane A<sub>2</sub>-induced bi-directional regulation of cerebral arterial tone*. J Biol Chem, 2009. **284**(10): p. 6348-60.
247. Ellis, E.F., A.S. Nies, and J.A. Oates, *Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A<sub>2</sub>*. Stroke, 1977. **8**(4): p. 480-3.
248. Satoh, H., et al., *Protective effects of KW-3635, a thromboxane A<sub>2</sub> antagonist, on arachidonic acid-induced transient cerebral ischemia in dogs*. Jpn J Pharmacol, 1994. **65**(1): p. 45-50.
249. Komatsu, H., et al., *Beneficial effect of OKY-046, a selective thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitor, on experimental cerebral vasospasm*. Jpn J Pharmacol, 1986. **41**(3): p. 381-91.
250. Toshima, Y., et al., *Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitor failed to ameliorate the arterial narrowing during the chronic phase of cerebral vasospasm*. Life Sci, 1997. **61**(14): p. 1371-7.
251. Ansar, S., et al., *Subarachnoid hemorrhage induces enhanced expression of thromboxane A<sub>2</sub> receptors in rat cerebral arteries*. Brain Res, 2010. **1316**: p. 163-72.
252. 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.

253. 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.
254. 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.
255. Anliker, B. and J. Chun, *Lysophospholipid G protein-coupled receptors*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(20): p. 20555-8.
256. 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.
257. 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.
258. Nakayama, T., et al., *Unproductive cleavage and the inactivation of protease-activated receptor-1 by trypsin in vascular endothelial cells*. *Br J Pharmacol*, 2003. **138**(1): p. 121-30.
259. Tsakadze, N.L., et al., *Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004. **287**(1): p. C55-63.
260. Languino, L.R., et al., *Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway*. *Cell*, 1993. **73**(7): p. 1423-34.
261. Sen, U., et al., *Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009. **296**(4): p. C840-7.
262. Lominadze, D., et al., *Fibrinogen and fragment D-induced vascular constriction*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. **288**(3): p. H1257-64.
263. Wurzel, M., et al., *Vasoactive Properties of Plasma Protein Fractions*. *Am J Physiol*, 1964. **206**: p. 923-5.
264. Toyoda, K., et al., *Gene transfer of calcitonin gene-related peptide prevents vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage*. *Circ Res*, 2000. **87**(9): p. 818-24.
265. Culliver, H.A. and D.G. Penington, *Mechanisms of vasomotor reactions in the use of SPPS*. *Vox Sang*, 1979. **36**(4): p. 201-7.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. Dreier, J.P., et al., *Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 12): p. 3224-37.
270. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. *Nat Med*, 2011. **17**(4): p. 439-47.
271. Delgado, T.J., J. Brismar, and N.A. Svendgaard, *Subarachnoid haemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries*. *Stroke*, 1985. **16**(4): p. 595-602.



272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. Cosentino, F., et al., *Endothelial dysfunction and stroke*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38** Suppl 2: p. S75-8.
289. 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.
290. 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.
291. 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.

292. 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.
293. Pluta, R.M., *Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment*. Pharmacol Ther, 2005. **105**(1): p. 23-56.
294. Grammas, P., U. Reimann-Philipp, and P.H. Weigel, *Cerebrovasculature-mediated neuronal cell death*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **903**: p. 55-60.
295. Légrády, P., *Nebivolol: a hosszú hatású, vasodilatator tulajdonságú béta-blokkoló*. LAM, 2010. **20**(3-4): p. 223-226.
296. Mancía, 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.
297. 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.
298. Farsang, C., *A hypertonia kezelése krónikus obstruktív légúti betegség társulásakor: A nebivolol jelentősége*. LAM, 2011. **21**(11): p. 699-703.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. Prisant, L.M., *Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker*. J Clin Pharmacol, 2008. **48**(2): p. 225-39.
305. Ignarro, L.J., *Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol*. Cardiovasc Ther, 2008. **26**(2): p. 115-34.
306. McDevitt, D.G., *Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a beta-blocking drug*. Am J Cardiol, 1987. **59**(13): p. 10F-12F.
307. 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.
308. Dhakam, Z., et al., *A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension*. J Hypertens, 2008. **26**(2): p. 351-6.
309. Edes, I., Z. Gasior, and K. Wita, *Effects of nebivolol 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.
310. Flather, M.D., et al., *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)*. Eur Heart J, 2005. **26**(3): p. 215-25.
311. Predel, H.G., et al., *Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol 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.*
312. Rosei, E.A., et al., *Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. Blood Press Suppl, 2003. 1: p. 30-5.*
  313. Fogari, R., et al., *Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens, 1997. 11(11): p. 753-7.*
  314. Celik, T., et al., *Comparative effects of nebivolol 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.*
  315. Poirier, L., et al., *Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. J Hypertens, 2001. 19(8): p. 1429-35.*
  316. Kaiser, T., et al., *Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertens, 2006. 24(7): p. 1397-403.*
  317. 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.*
  318. 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]. Kardiologija, 2003. 43(2): p. 40-3.*
  319. 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.*
  320. 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.*
  321. 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.*
  322. 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.*
  323. 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.*
  324. 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.*
  325. 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.*
  326. 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.*
  327. 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.*

328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. Gao, Y.S., et al., *Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries*. J Cardiovasc Pharmacol, 1991. **17**(6): p. 964-9.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. Cekic, E.G., et al., *Propranolol-induced relaxation in the rat basilar artery*. Vascul Pharmacol, 2013. **58**(4): p. 307-12.
338. 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.
339. Sakanashi, M. and S. Takeo, *Characterization of propranolol-induced relaxation of coronary artery*. Jpn J Pharmacol, 1983. **33**(3): p. 603-10.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.

346. 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.
347. 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.
348. Paterno, R., F.M. Faraci, and D.D. Heistad, *Role of Ca(2+)-dependent K<sup>+</sup> 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. Jaggar, J.H., et al., *Calcium sparks in smooth muscle*. Am J Physiol Cell Physiol, 2000. **278**(2): p. C235-56.
353. Czikora, A., et al., *Structure-activity relationships of vanilloid receptor agonists for arteriolar TRPV1*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(6): p. 1801-12.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. 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.