

**Az agyi véráramlás szabályozása emberben:**

**ex vivo és in vivo vizsgálatok**

**DOKTORI (PhD) DISSZERTÁCIÓ**

Dr. Czigler András

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**

**ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**KLINIKAI IDEGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**



Témavezető: Dr. Tóth Péter, PhD

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, PhD, DSc

Programvezető: Prof. Dr. Büki András, PhD, DSc

Pécs, 2021

Jelen értekezésben ex vivo és in vivo módszereket és megközelítéseket alkalmaztunk, amelyek célja az emberi agyi véráramlás (CBF) többszintű szabályozásának megértése. Ennek megfelelően a disszertációt két külön részre osztottuk melyek a neurovaszkuláris kapcsolást sejtes és fiziológiai szinten vizsgálják emberben. Az I. rész az emberi agy neurovaszkuláris kapcsolásának molekuláris mechanizmusait mutatja be, a II. rész pedig klinikai körülmények között alkalmazható módszereket ismertet az agyi véráramlás szabályozási mechanizmusainak felmérésére és megértésére. Ezután közös diskusszióban értékeljük eredményeinket, különös tekintettel a transzlációs és a klinikai felhasználhatóság szempontjaira.

## I. Rész. A PGE2 vazomotor hatása az emberi agyi arteriolákra: a neurovaszkuláris kapcsolás mechanizmusainak vizsgálata

### Bevezetés

Az agyszövet rendelkezik a legnagyobb energiaigénnyel az emberi testben, azonban az energiafogyasztás fenntartására az agyban nem állnak rendelkezésre jelentős energiaraktárak. Ezért az agy rendeltetészerű működése a folyamatos, stabil vérellátástól függ. Az agy a koponyában helyezkedik el, amelyben a térfogat-növekedés csak korlátozott mértékben lehetséges, mivel az agyi véráramlás (CBF) növekedése a koponyaűri nyomás emelkedéséhez vezetne. Így a CBF-nek viszonylag állandónak és a szisztémás keringéstől függetlennek kell lennie. Ugyanakkor, amint azt a fentiekben említettük, ki kell szolgálnia az agyszövet megnövekedett igényeit az idegsejtek regionális aktiválódása során. Ezen egyedi követelmények teljesítése érdekében az agy vérellátását meghatározó folyamatok dinamikus, többszintű szabályozási mechanizmusokat integrálnak. A két fő szabályozási folyamat az agyi autoreguláció és a neurovaszkuláris kapcsolat.

### *Agyi autoreguláció*

A Monroe-Kellie doktrína szerint a koponya teljes térfogata állandó, és az agyszövet, a vér és a cerebrospinalis folyadék térfogata csak a másik kettő rovására változhat. Ezért az agyi véráramlásnak viszonylag állandónak kell lennie az agyszövet stabil és folyamatos energiaellátásának biztosítása, valamint a koponyaüri térfogat és nyomás állandó értéken tartása érdekében. A perfúziós nyomás széles tartományában a CBF csak kismértékben növekszik lineárisan, ezáltal a véráramlás platófázisát képezi a szisztémás vérnyomás függvényében a 60 - 160 Hgmm nyomáshatáron belül. Az agyi autoreguláció egyik fő mechanizmusaként a miogén válasz jelentősen hozzájárul az agyi vaszkuláris rezisztenciához azáltal, hogy a rezisztenciaerek átmérője az agyi perfúziós nyomás függvényében változik negatív „feedback” mechanizmuson keresztül. Az agyi véráramlást mélyen befolyásolja a kémiai és anyagsere-szabályozás is. Az említett negatív „feedback” szabályozó mechanizmusokkal ellentétben egy „feedforward” mechanizmus, az úgynevezett neurovaszkuláris kapcsolás biztosítja az aktivált idegszövet megfelelő metabolikus és oxigénellátását.

### *Neurovaszkuláris kapcsolás*

A neurovaszkuláris kapcsolás (NVC) (vagy „funkcionális hiperémia”) felelős azért, hogy az agyi véráramlás illeszkedjen az idegsejtek aktivitásához. Ezt számos jól szervezett mechanizmus valósítja meg, amelyekben aktivált idegsejtek, asztrociták, periciták, simaizom- és endothelsejtek, értágító mediátorok és elektromos impulzusok vesznek részt.

Korábbi vizsgálatok különböző preklinikai modellekben és embereken azt sugallták, hogy az asztrocita eredetű prosztaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) fontos szerepet játszhat az NVC-ben. Más tanulmányok ezzel szemben azt igazolták, hogy a PGE<sub>2</sub> inkább vazokonstriktor, mint értágító az agyban, sőt, szerepet játszhat a subarahnoidális vérzést követő vazospasmus kialakulásában is.

## *Prostaglandin E<sub>2</sub>*

A neurovaszkuláris hiperémiát főleg az arachidonsav (AA) ciklooxygenáz (COX) enzim által szintetizált származékai közvetítik, amelyek közül a prosztoglandin E<sub>2</sub>-t (PGE<sub>2</sub>) feltételezik az asztrocita- és az idegsejtek által közvetített neurovaszkuláris kapcsolat kulcsfontosságú közvetítőjeként. Továbbá tanulmányok utalnak arra is, hogy a COX-eredetű PGE<sub>2</sub>, az emberi szervezetben a legszélesebb körben előállított prosztoglandin, tónusos értágító hatással van az agyi keringésre, hozzájárulva a normális CBF fenntartásához.

A meggyőző bizonyítékok ellenére, amelyek arra utalnak, hogy a funkcionálisan sokszínű PGE<sub>2</sub> központi szerepet játszik az NVC-ben mint értágító, ellentmondás alakult ki a vazoaktív hatását illetően. A várakozásokkal ellentétben egy nemrégiben készült tanulmány arról számolt be, hogy a PGE<sub>2</sub> mind a *M. musculus*, mind az *R. norvegicus* fajokból izolált parenchymás arteriolákon vazokonstriktiót indukált. Ezenkívül a preklinikai modellekben a PGE<sub>2</sub> túltermelése összefüggésbe hozható a subarahnoidális vérzéshez asszociált vazospasmussal is. Az ellentmondásos bizonyítékokat részben a PGE<sub>2</sub> különböző receptorai és a receptorok által aktivált molekuláris mechanizmusok különbözősége magyarázhatja. A PGE<sub>2</sub> érösszehúzóást vagy dilatációt is kiválthat, az aktivált receptor altípustól függően. Kimutatták, hogy az EP1 receptorok növelik az intracelluláris [Ca<sup>2+</sup>] szintet, ami az ér simaizomsejtjeinek összehúzóásához vezet. Az EP4 receptor aktiválása értágulathoz vezet az adenilil-cikláz Gs-függő stimulációja, a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) termelésének fokozása és a protein-kináz A (PKA) aktivációja által.

## Célok és felvetések

Feltételeztük, hogy a különböző EP-receptorok expressziója a cerebrovaszkuláris ágrendszer mentén elhelyezkedő specifikus ereken modulálja a PGE<sub>2</sub> vazomotoros hatását az emberi agyi arteriolákban. Hipotézisünk teszteléséhez *ex vivo* megközelítéssel meghatároztuk a PGE<sub>2</sub> közvetlen vazoaktív hatásait, valamint az EP receptor altípusok expresszióját izolált rezisztenciaereknek megfelelő nagyságú emberi agyi parenchimális arteriolákban.

## I. Rész: Módszerek

### *Humán parenchimális arteriolák izolálása és vazomotor hatásainak vizsgálata*

Az emberi alanyokat érintő valamennyi a Helsinki Nyilatkozattal összhangban lévő eljárást a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatás Etikai Bizottsága jóváhagyta (3887). Tájékoztató, és írásbeli beleegyezés után azoktól a betegektől, akiknél agydaganat idegsebészeti eltávolítása vált szükségessé, kortikális mintákat (szürkeállomány) kaptunk amelyek egyébként megsemmisítésre kerültek volna. A betegeknek nem volt ismert társbetegsége. A laboratóriumba szállítás után intraparenchimális arteriolákat (a penetráló subpialis arterioláris rendszer első rendű ágait, ~ 100-150  $\mu\text{m}$ ) izoláltunk a mintákból mikrosebészeti műszerekkel operációs mikroszkóp alatt. Az ereket gyűrűkre vágtuk és drót myográfba helyeztük (Danish Myo Technology, Aarhus, Dánia). Az arteriolák szegmenseit (amelyek 1,5 - 2 mm hosszúak) 40  $\mu\text{m}$ -es rozsdamentes acél huzalokra rögzítettük, majd oxigenizált PSS-sel töltött miográf kamrákba (szövetfürdő) tettük. Egy további kísérletsorozatban a Wistar Kyoto patkányokat anesztéziát (izoflurán) követően dekapitáltuk, az agyakat eltávolítottuk, a basilaris artériák szegmenseit elkülönítettük és drót myográfba helyeztük az előzőekben leírtak szerint. Az állatkísérleteket a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága hagyta jóvá (BA02/2000-32/2016), és azokat az EU (2010/63/EU) és ARRIVE irányelvnek megfelelően végeztük el.

### *Farmakológiai vizsgálatok*

Prekontrahált (fenilefrin  $10^{-5}$  mol/L) humán agyi parenchimás arteriolák vazomotor válaszait értékeltük a  $\text{PGE}_2$  növekvő koncentrációinak ( $10^{-9}$ -  $3 \times 10^{-5}$  mol/L) kumulatív hozzáadását követően. Az erek konstriktív képességét a béta adrenerg agonista epinefrinre adott vazomotor válaszaival ( $10^{-9}$  -  $10^{-6}$  mol/L) teszteltük. A következő antagonistákat használtuk az EP-receptorok szerepének vizsgálatához: a specifikus EP4 blokkoló BGC 20-1531 ( $10^{-6}$  mol/L 5 percig), az EP2 receptor blokkoló PF-04418948 ( $10^{-6}$  mol/L 5 percig) és az SC-51322 EP1 receptor blokkoló ( $10^{-6}$  mol/L 5 percig). Külön kísérletsorozatban az EP4 receptor agonista CAY10598 ( $10^{-6}$  mol/L) indukált relaxációt az arteriola-gyűrűkben, majd kimosás után a válaszokat  $3 \times 10^{-5}$  mol/L  $\text{PGE}_2$  jelenlétében

újraértékeltek. További kontrollkísérletekben a vazomotor válaszokat patkány a. basilaris készítményekben értékeltük a PGE<sub>2</sub> növekvő koncentrációinak (10<sup>-9</sup>- 3x10<sup>-5</sup> mol/L) kumulatív adagolására. Minden kísérlet végén maximális izometrikus feszülést váltottunk ki 60 mM KCl hatására. Az erek maximális izometriai relaxációját úgy határoztuk meg, hogy 10<sup>-4</sup> mol/L nifedipint adtunk a szövetfürdőhöz.

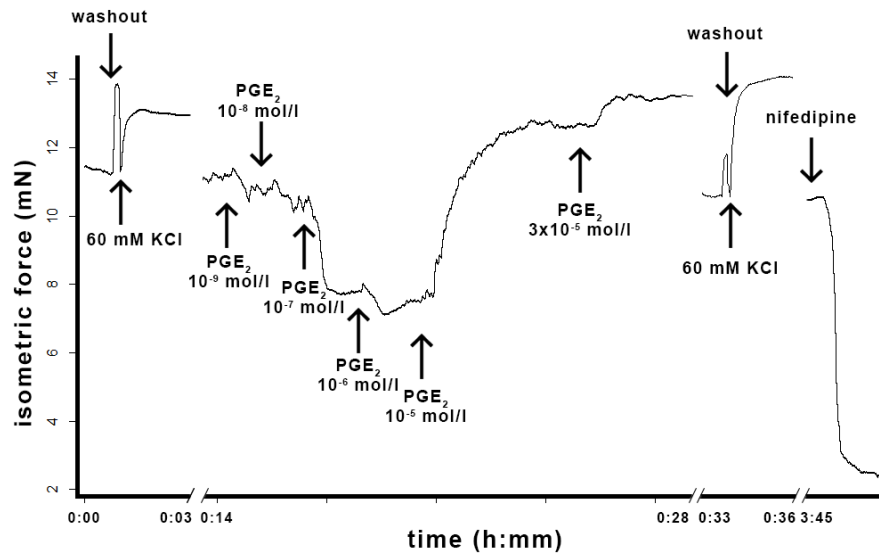
#### *Statisztikai analízis*

A farmakológiai vizsgálatok eredményeit páros t-próbával elemeztük. Ezenkívül az EP1 és EP4 PCR-ral és Western blot-tal mért expresszióját hasonlítottuk össze. A EP4 agonista CAY10598 hatásait - PGE<sub>2</sub> jelenlétében vagy anélkül - egyutas varianciaanalízissel (one-way ANOVA) elemeztük, Tukey post-hoc teszttel kiegészítve. Az adatok normalitásának teszteléséhez a Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk, és azok normális eloszlást mutattak. A 0,05 alatti p értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

#### I. Rész: Eredmények

*A PGE<sub>2</sub> koncentrációfüggő, kétfázisú vazomotor hatást vált ki izolált humán agyi parenchimális arteriolákban*

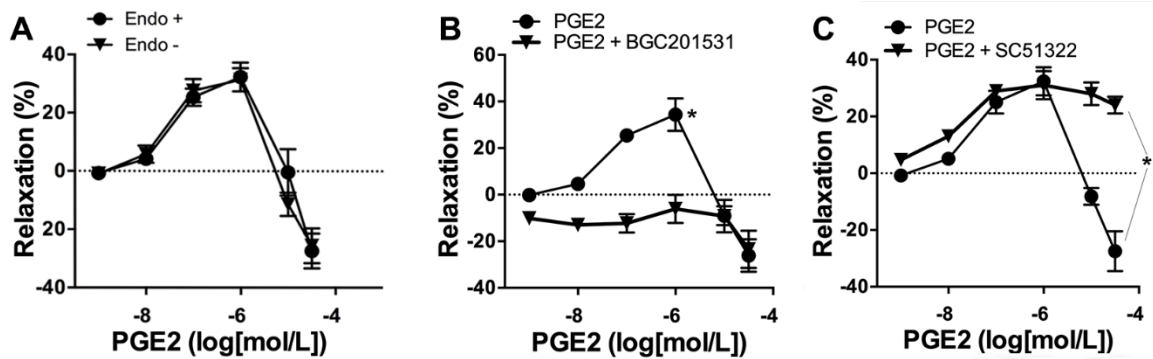
Funkcionálisan ép parenchimális arteriolákban a PGE<sub>2</sub> alacsonyabb koncentrációban (10<sup>-8</sup> - 10<sup>-6</sup> mol/L) jelentős, endothelium-független vazorelaxációt okozott. Ezzel szemben a PGE<sub>2</sub> magasabb koncentrációja jelentős vazokonstriktiót váltott ki. Az 1A ábra egy humán parenchimális arteriola tipikus vazomotor válaszának eredeti regisztrátumát mutatja a növekvő PGE<sub>2</sub> koncentrációk kumulatív addíciójára. Az összefoglaló adatokat az 5B ábra mutatja. A patkány a. basilarisok (BA) dózisfüggő összehúzóást mutattak a PGE<sub>2</sub> beadására, és patkány BA-ban a konstriktor EP1 (Ptger1) receptorok mRNS-expressziója szignifikánsan magasabb volt, mint a vazodilatátor EP4 expressziója (Ptger4).



*1. ábra: A prosztaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) kétfázisú vazomotor válaszokat vált ki humán agyi parenchimális arteriolákban. Eredeti regisztrátum, amely bemutatja a PGE<sub>2</sub> hatását az izolált emberi agyi parenchimális arteriola-szegmensek tónusára. Megjegyezzük, hogy alacsonyabb koncentrációknál a PGE<sub>2</sub> jelentős vazorelaxációt vált ki, míg magasabb koncentrációk esetén kifejezett vazokonstrikció jellemző.*

*Az EP1 és EP4 receptorok szerepe a PGE<sub>2</sub> által kiváltott kétfázisú vazomotor válaszokban az emberi agyi parenchimális arteriolákban*

Megfigyeltük, hogy az emberi agyi arteriolák a BGC201531 (10<sup>-6</sup> mol/L) - a PGE<sub>2</sub> 4-es altípusú (EP4) receptorának specifikus antagonistája - gátolta a PGE<sub>2</sub> által kiváltott vazorelaxációt (2B ábra).



**2. ábra: A EP<sub>4</sub> és EP<sub>1</sub> altípusú PGE<sub>2</sub> receptorok szerepe a PGE<sub>2</sub> által kiváltott vazomotor válaszok közvetítésében emberi agyi parenchimális arteriolákban.** **A:** Összesítő adatok, amelyek az izolált humán agyi parenchimális arteriolák vazomotor tónusának PGE<sub>2</sub>-indukálta, koncentrációfüggő változásait mutatják be funkcionális endoteliális réteg hiányában (Endo-) és jelenlétében (Endo+). **B:** Összesítő adatok a humán izolált agyi parenchimális arteriolák vazomotor tónusának változásairól a BGC201531 (10<sup>-6</sup> mol/L), a PGE<sub>2</sub> 4-es altípusú receptor specifikus inhibitorának (EP<sub>4</sub>) hiányában és jelenlétében. **C:** Összesítő adatok a PGE<sub>2</sub> által kiváltott humán izolált agyi parenchimális arteriolák vazomotor tónusának változásairól az SC51322, PGE<sub>2</sub> 1-es altípusú receptor (EP<sub>1</sub>) blokkoló jelenlétében (10<sup>-6</sup> mol/L). Megjegyezzük, hogy az SC51322 beadása után a PGE<sub>2</sub> magas koncentrációja (10<sup>-5</sup> és 3x10<sup>-5</sup> mol/L) összehúzó hatás helyett az erek relaxációját idézi elő, ami arra utal, hogy a konstriktor válasz EP<sub>1</sub>-függő. Az adatok átlag ± S.E.M formában vannak megjelenítve. (n = 6) \* P < 0,05 a kontrollhoz viszonyítva.

A PGE<sub>2</sub> magas koncentrációja (10<sup>-5</sup> és 3x10<sup>-5</sup> mol/L) által kiváltott arteriolaszűkületet az SC51322 (10<sup>-6</sup> mol/L), a PGE<sub>2</sub> 1-es altípusú receptor (EP<sub>1</sub>) specifikus antagonistája gátolta (2C ábra). Az EP<sub>1</sub> által közvetített konstriktor válasz (SC51322) gátlásakor a PGE<sub>2</sub> magas koncentrációira is megjelent egy PGE<sub>2</sub> által kiváltott értágító hatás, ami arra utal, hogy a konstriktor EP<sub>1</sub> receptor magas PGE<sub>2</sub> koncentrációval történő aktiválása elfedi az értágító EP<sub>4</sub> receptorok aktivációjának hatásait.

*A humán agyi parenchimális arteriolák elsősorban EP<sub>4</sub> receptorokat expresszálnak*

Azt találtuk, hogy az endotheliumban-denudált humán agyi parenchimális arteriolákban az EP<sub>4</sub> (PTGER4) receptor mRNS és fehérje expressziója szignifikánsan nagyobb volt, mint a vazokonstriktor EP<sub>1</sub> (PTGER1) receptoroké.



## II. Rész: Az agyi autoreguláció és a neurovaszkuláris kapcsolás in vivo, non-invazív vizsgálata emberben.

### *Transzkraniális Doppler ultrahang alkalmazása autoreguláció és neurovaszkuláris kapcsolás kvantifikálására emberben*

Az agyi véráramlás szabályozásának in vivo vizsgálatára klinikai és kutatási célokból a transzkraniális Doppler-szonográfia (TCD) széles körben alkalmazott, non-invazív módszer, amelyet Aaslid írt le 1982-ben. A TCD eszközök által mért nyers adatokból – amely az agyi artériákban áramló vörösvérsejtek pillanatnyi sebessége - számos paraméter származtatható. Ezek közül a legfontosabb az átlagos áramlási sebesség (FVm), amely a pillanatnyi áramlási sebességek időintegrálja osztva az integrációs periódussal; a szisztolés és a diasztolés áramlási sebesség (FVsys és FVdia), amelyek a legnagyobb és a legkisebb sebességek egy adott időintervallumban; a Gosling-pulzatilitási index ( $PI = (FV_{sys} - FV_{dia}) / FV_m$ ) és a Pourcelot Rezisztencia Index  $RI = (FV_{sys} - FV_{dia}) / FV_{sys}$ . Ez utóbbi kettőt eredetileg a disztális cerebrovaszkuláris rezisztencia (CVR) jellemzésére használták.

### *Átlagos áramlási sebesség*

Az agyi artériákban mért átlagos áramlási sebesség (FVm) kulcsfontosságú paraméter a transzkranialis Doppler (TCD) ultrahang vizsgálat során. Szubarachnoidális vérzés után az agyi véráramlás változásainak nyomon követésére használják. A vazospasmus kimutatására FVm küszöbértékeket határoztak meg. Az FVm szintén alapvető fontosságú az autoregulációs paraméterek non- invazív származtatása során. Számos TCD eszköz az FVm értékét a szisztolés áramlási sebességből (FVs) és a diasztolés áramlási sebességből (FVd) egy hagyományos, széles körben elterjedt képlettel számolja ki:

$$FV_{mcalc} = (FV_s + 2 * FV_d) / 3.$$

Ez ugyanakkor egy meghatározott lineáris kapcsolatot feltételez az összes mért komponens között. Pontosabb értéket kapunk, ha az áramlási sebességek idő szerinti integrálját elosztjuk az integrációs periódus hosszával (FVmreal).

### *Az agyi autoreguláció értékelése invazív módszerekkel: a nyomásreaktivitási index*

A nyomásreaktivitási index (PRx) az artériás középnyomás (ABP) és az intrakraniális nyomás (ICP) közötti mozgó korrelációs együttható. Ez az első paraméterek egyike, amely számszerűsíti az agyi autoreguláció egyik fő mechanizmusát, a transzmurális nyomás változására bekövetkező myogén választ. Ha az autoreguláció intakt, akkor a vérnyomás emelkedését vagy csökkenését kompenzáló, vazokonstriktív vagy vazodilatatív lép fel az agyi rezisztencia ereiben, ezért az intrakraniális nyomás nem korrelál a vérnyomással. Ebben az esetben negatív vagy nullához közeli PRx-értékek utalnak a fiziológiai autoregulációs funkcióra. Másrészt pozitív korreláció a vérnyomás és az ICP között (amikor az ICP a vérnyomás függvényében passzívan változik), avagy 1-hez közelítő PRx az agyi autoreguláció zavarát jelzi. Az pulzusamplitúdó-indexet (PAX) úgy számítjuk ki, hogy az abszolút ICP-értékek helyett az ICP pulzusamplitúdóját (AMP) korreláltatjuk az artériás vérnyomással. Ez a módszer hatékonyságba potenciálisan felülmúlhatja a PR-et, különösen, ha tartósan alacsonyabb ICP értékeket mérünk, például dekompresszív kraniektómia után, amikor a CBV változásai nem tükröződnek közvetlenül az ICP változásában.

### *Optimális perfúziós nyomás és optimális autoregulációs funkció: klinikai alkalmazás*

Jelenleg az említett módszereket széles körben alkalmazzák súlyos traumás agysérülést (TBI) szenvedett betegek ellátása során, a közelmúltban kifejlesztett nagy felbontású invazív neuromonitorozó rendszerek részeként. Kimutatták, hogy a károsodott autoregulációs funkció határozza meg a súlyos TBI-t elszenvedett betegek kimenetelét. Ennek megfelelően a PRx jól korrelál a kimenetellel, és pozitív kapcsolat van a kedvezőtlen PRx, a magas koponyaűri nyomás és az alacsony felvételi GCS (Glasgow Coma Scale pontszám) között. A PRx ábrázolása az agyi perfúziós nyomás függvényében egy U alakú görbét ad. Ennek a görbének a minimuma (ahol a PRx a legalacsonyabb) határozza meg az úgynevezett optimális agyi perfúziós nyomás (CPP) értékét, amelynél az autoregulációs funkció a leghatékonyabb. A betegek monitorozása, az optimális CPP azonosítása, és az ennek megfelelően beállított terápia (vérnyomás és / vagy az ICP

kontroll), hatékonyabb kezelést tesz lehetővé az optimális autoregulációs funkció elérésén és ezáltal a másodlagos agykárosodás megelőzésén keresztül.

#### *Az agyi autoreguláció non-invazív mérése*

A PRx alkalmazásának fő hátránya klinikai körülmények között az invazivitása, mivel mind az artériás nyomást, mind az intrakraniális nyomást intraarterialis és intraventrikuláris / intraparenchymás érzékelőkkel szükséges mérni. Non-invazív TCD méréseken alapuló modelleket fejlesztettek ki az agyi artériás vér térfogatának (CaBV) becslésére, amelyek felhasználhatók az agyi autoreguláció non-invazív értékelésére. Az egyszerűbb „folyamatos áramlás” (CFF - continuous flow forward) modell feltételezi, hogy az agyból származó véráramlás sebessége állandó, míg a „pulzatis áramlás” (PFF - pulsatile low forward) modell szerinti megközelítés pulzatis elfolyást feltételez az agyból, azaz a cerebrovaszkuláris rezisztencia és az artériás nyomás is befolyásolja a kiáramlást. A CaBV és az ABP korrelációs együtthatójának kiszámításával megkapjuk a PRx non-invazív megfelelőjét az nPRx-et.

#### *A neurovaszkuláris kapcsolás non-invazív mérése transzkranialis Doppler segítségével*

A neurovaszkuláris kapcsolás következtében megnövekedett agyi véráramlás TCD-vel kimutatható, és ez lehetőséget ad arra, hogy ezt a szabályozó funkciót non-invazív módon monitorozzuk. Ennek az eljárásnak a módszereit és megközelítéseit azonban még nem dolgozták ki és írták le részletesen. Ennek ellenére a TCD költséghatékony, non-invazív eszközzé válhat ezen alapvető fiziológiai és kóros mechanizmusok vizsgálatában, továbbá elősegítheti a prognosztizálást vagy a kezelés megválasztását klinikai körülmények között. Panerai és munkatársai eredményei alapján arra törekedtünk, hogy a TCD-t a neurovaszkuláris kapcsolás mérésének eszközeként alkalmazzuk, és beépítsük a meglévő neuromonitorozó rendszereink közé.

#### Célok és felvetések

Célul tűztük ki, hogy összehasonlítsuk a különböző CBV becslési modellekkel kiszámított, non-invazív TCD indexek megbízhatóságát az invazív TCD indexekkel a TBI-t elszenvedett betegek autoregulációs funkcióinak értékelése során. Továbbá célunk

volt egy megbízható módszer kifejlesztése, amely alkalmas az NVC in vivo mérésére egészséges egyénekben non-invazív módon annak érdekében, hogy felmérjük a neurovaszkuláris kapcsolás monitorozásának megvalósíthatóságát klinikai körülmények között különböző patológiai folyamatokban.

## II. Rész: Módszerek

### *Transcranialis Doppler-sonográfia és az autoreguláció monitorozása traumás koponyasérült betegekben*

Folyamatos invazív (ABP és ICP), és napi rendszerességgel TCD-vel non-invazív monitorozást végeztünk traumás agysérülést (TBI) szenvedett betegekben az Addenbrooke's Hospital (Egyesült Királyság, Cambridge) Neurointenzív Osztályán (NCCU). A szokásos ellátás részeként prospektíven regisztrált adatokat retrospektíven vizsgáltuk az ICM+ szoftverrel (Cambridge Enterprise, Cambridge, Egyesült Királyság; <http://www.neurosurg.cam.ac.uk/icmplus>). Az adatbázis teljes mértékben anonimizált, a betegazonosítók nem álltak rendelkezésre adatok, ezért nem volt szükség további etikai jóváhagyásra, sem a páciens vagy meghatalmazott beleegyezésére. A PRx és a PAx az ABP és az ICP (vagy PAx esetén az ICP pulzusamplitúdója) 10 másodperces átlagainak 30-30 egymást követő értéke közötti korrelációs együtthatójaként került kiszámításra.

### *Átlagos áramlási sebesség (FVm) számítása tranziens intrakraniális hipertóniában*

Az FVm pontos kiszámításának jelentőségét felmérendő, retrospektíven elemeztük a fenti betegek egy speciális csoportját. Azon betegekre fókuszáltunk, akiknek ICP regisztrátumában plató hullámokat (átmeneti koponyaűri nyomásfokozódás) láttunk, amely szignifikáns különbséget eredményezett a baseline és a plató fázis ICP átlagai között. A plató hullám gyakori (bár patofiziológiáját tekintve rosszul ismert) jelenség, melyet súlyos TBI betegeknél regisztrálhatunk, hemodinamikai diszfunkcióval és cerebrovaszkuláris értágító kaszkáddal társulva. Általában másodlagos agykárosodást jelez, rosszabb kimenetelt és megnövekedett mortalitási rizikót eredményez, mivel ez alatt a néhány perctől akár 30 percig is terjedő epizód alatt a CPP és következőképpen az agyi véráramlás jelentősen csökken. Az FV pontos mérése, miközben az ICP magas,

rendkívül fontos, és segíthet meghatározni ezen potenciálisan káros folyamat relevanciáját a TBI-betegek ellátása során. Meghatároztuk a különbségeket az FV<sub>mcalc</sub>, az FV<sub>mreal</sub> és a belőlük származtatott pulzilitási index (PI) indexek között.

#### *Neurovaszkuláris kapcsolás vizsgálata egészséges embereken*

Hosszútávú célunk az egészséges kontrollok, valamint a neuropatológiai betegségekben szenvedő betegek NVC funkcióinak felmérése és a különbségek azonosítása. Ennek érdekében egy érzékeny és specifikus módszert kell kidolgoznunk az agyi véráramlás változásainak észlelésére. 10 egészséges felnőttél folyamatosan mértük a vérnyomást és az agyi véráramlást. A vérnyomást (BP) egy non-invazív ujjmandzsetta vérnyomásmérővel (CNAP® Monitor 500 HD, CNSystems, Graz, Ausztria) mértük, míg a véráramlás sebességét (FV) egy TCD eszköz (Multi-Dop T, Compumedics DWL, Singen, Németország) segítségével mértük. Ezután a digitális adatokat az ICM + szoftverben szinkronizáltuk. Az alanyokat arra kértük, hogy maradjanak mozdulatlanul, és legalább 5 percig lazítsanak egy baseline méréshez, majd legalább 1 percig különböző feladatokat hajtottak végre. Az aktív intervallumok között minimum 2 perc pihenőt tartottak. A feladatok között szerepelt a Trail making teszt (TMT), ahol az alanyak növekvő sorrendben kell összekapcsolnia a számokat (és betűket), valamint a Breath holding teszt, mely során az alanyoknak fél percig kell visszatartani a lélegzetüket. A BP és az FV változásait a baselinétől a plató fázisig a különböző tevékenységek során ICM + és Excel szoftver segítségével elemeztük.

## II. Rész: Eredmények

### *A non-invazív TCD eredetű autoregulációs indexek összehasonlíthatók invazív megfelelőikkel*

A CaBV változását egy adott időpillanatban a koponyába történő beáramlás és kiáramlás mennyisége határozza meg. TCD-vel csak a vér beáramlásának sebessége mérhető. A kiáramlás jellegzetessége alapján két különböző modell használható a CaBV változásainak becslésére.

$$1. \Delta C_a BV_{\text{CFF}}(t) = \int_{t_0}^t (\text{CBF}_a(s) - \text{meanCBFa}) ds$$

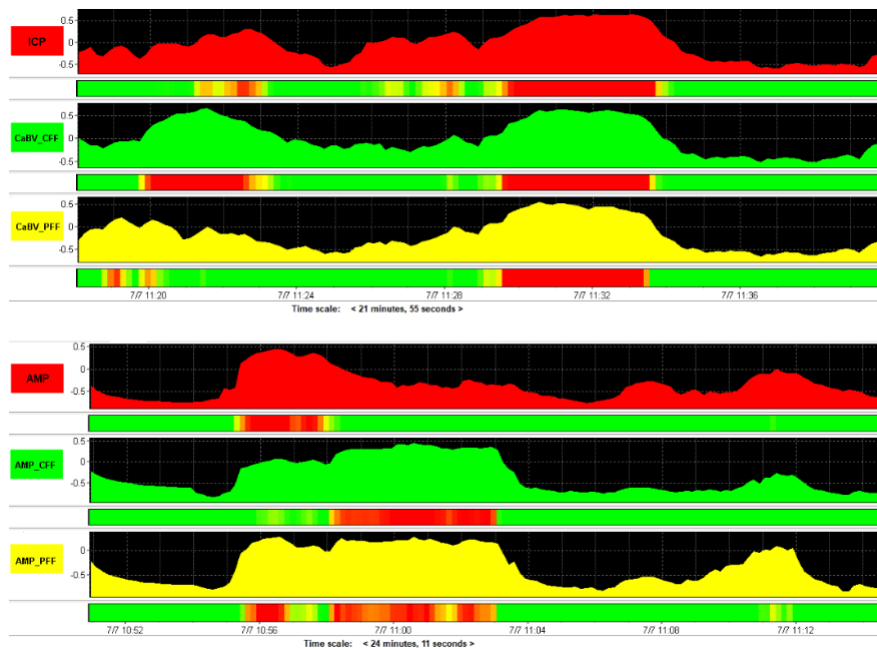
$$2. \Delta C_a BV_{\text{PFF}}(t) = \int_{t_0}^t \left( \text{CBF}_a(s) - \frac{\text{ABP}(s)}{\text{CVR}} \right) ds$$

ahol: s – az integrálás időváltozója, CBF<sub>a</sub>– agyi véráramlás, ABP – artériás nyomás, and CVR – cerebrovaszkuláris rezisztencia (CVR = meanABP/meanCBFa).

A folyamatos áramlás (CFF) modellben nem pulzatis vérkiáramlást feltételezünk. A pulzatis beáramlást a duralis sinusokon keresztüli folyamatos, egyenletes kiáramlás ellensúlyozza. Hosszabb idő alatt a kiáramlás egyenlő a beáramlással, ezért kiszámítható a beáramlás átlagolásával több szív ciklusra (ebben a tanulmányban 5 perces intervallumokat használtunk).

A második egyenlet (pulzatis áramlás, PFF modell) azt feltételezi, hogy a kiáramlás - a beáramláshoz hasonlóan - szintén lüktető. Ennek az elméletnek az az alapja, hogy a kiáramlást a szabályozó arteriolák vazomotoros tónusa és a pulzáló ABP is befolyásolja, és az ABP és az agyi érellenállás (CVR) aránya alapján határozható meg.

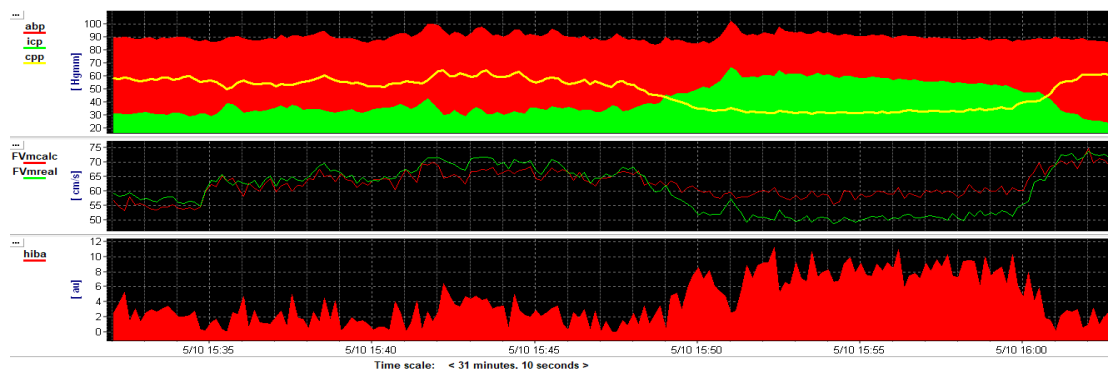
A PRx és a PAX non-invazív megfelelőit hasonlóan származtattuk, de az ICP értékek helyett az egyenletek alapján becsült agyi térfogatok segítségével. Az nPRx-et az ICP helyett CaBV-vel, az nPAX-ot pedig a CaBV impulzusamplitúdójával számoljuk az AMP helyett. Az nPRx és az nPAX értékeket mind a CFF, mind a PFF modellek segítségével kiszámoltuk (3. ábra).



3. ábra: A nyomásreaktivitási index (PRx), a non-invazív PRx (nPRx) (felső panel), az impulzusamplitúdó-index (Pax) és a nem invazív Pax (nPax) (alsó panel) egy reprezentatív regisztrátumban. Mind a folyamatos áramlás (CFF), mind a pulzatis áramlás (PFF) modellt felhasználtuk a nem invazív autoregulációs indexek kiszámításához.

Az FVm különböző számítási módszerei hibát okozhatnak a mérésekben

A tranziens intrakraniális hipertónia alatt végzett mérések során (4. ábra) az FVmcalc és az FVmreal átlaga szignifikánsan eltért ( $p < 0,05$ ), a különbség  $6,1 \pm 2,7$  cm/s (átlag  $\pm$  SD) volt. A plató hullám során, amikor az ICP emelkedett, a hiba az baselinehoz képest ( $4,6 \pm 2,4$  cm/s) a nőtt ( $9,8 \pm 4,9$  cm/s) ( $p < 0,05$ ). Hasonlóképpen, az FVmcalc-kal számított PI hibája is növekedett a plató hullám alatt ( $0,11 \pm 0,07$ -ről  $0,44 \pm 0,24$ -re,  $p < 0,005$ ).



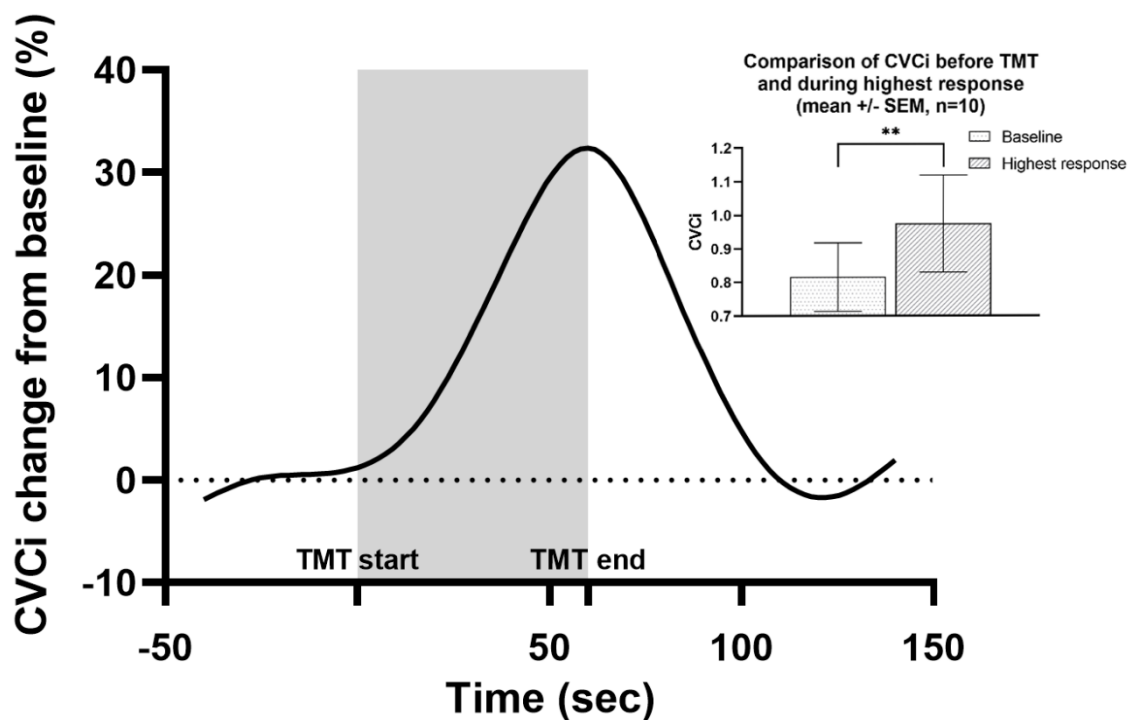
**4. ábra Transzkranialis Doppler (TCD), artériás vérnyomás (ABP) és koponyaűri nyomás (ICP) monitorozása ICM+ szoftverrel.** A felső panelen az ICP drasztikus, 15 perces emelkedése látható (plató hullám), állandó ABP-vel és az ebből következő agyi perfúziós nyomás (CPP) csökkenésével együtt. A középső panel mutatja az a. cerebri media átlagos áramlási sebességét, mind a hagyományos (FVmcalc) képlettel, mind az áramlási sebesség időintegráljával (FVmreal) számítva. A két paraméter közötti különbség az alsó panelen látható. A hiba növekedése egybeesik a plató hullámmal.

*A neurovaszkuláris kapcsolás TCD segítségével detektálható*

Az NVC mechanizmusait indukáló tevékenységek közül a „Trail making” teszt (TMT) során figyeltük meg az átlagos véráramlási sebesség legnagyobb emelkedését a kiindulási értékhez képest. Az átlagos ABP nem változott jelentősen a főként kognitív tevékenységek során. Pozitív kontrollként a Breath Hold tesztet alkalmaztuk, mivel a megnövekedett CO<sub>2</sub>-koncentráció metabolikus értágító válaszokat vált ki NVC helyett, és ennek megfelelően mindig sokkal nagyobb növekedést lehetett kiváltani az FV-ben. Azt is meg kell jegyezni, hogy a BHT alatt az ABP is növekedett.

TMT esetén a cerebrovaszkuláris konduktivitás indexeket összehasonlítva a baseline-on és a platón (bal: 0,81±0,1 vs. 0,98±0,15; jobb: 0,81±0,1 vs. 0,95±0,14) szignifikáns különbségeket találtunk (bal: p=0,021; jobb: p=0,033; páros t-teszt). A BHT hasonló összevetése (bal: 0,95±0,13 vs. 1,11±0,15; jobb: 0,86±0,14 vs. 1,04±0,15) megegyező eredményekhez vezetett, de magasabb szignifikanciaszinttel (bal: p=0,0001; jobbra: p=0,0004; páros t-teszt).





5. ábra: A cerebrovascularis vezetőképességi index (CVCi) változásának reprezentatív ábrája a Trail Making (TMT) teszt során. A szürke terület azt az intervallumot jelöli, amely alatt a TMT-t elvégezték. A összefoglaló adatok azt mutatják, hogy a CVCi szignifikánsan megnőtt, miután az alanyok kognitív tevékenységet végeztek (\*\* $p < 0,01$ , páros  $t$ -teszt)

Amint azt az 5. ábra mutatja, egy TMT teszt során végzett reprezentatív felvétel alapján, általában a véráramlás sebességében és a CVCi-ben jelentkező csúcsválasz a feladat kezdetétől számított 1 perc elteltével következett be. A baseline értékeket a pihenőidő alatt mértük, mielőtt megkértük a betegeket, hogy végezzék el a specifikus kognitív funkciókat igénybevevő tevékenységet, míg a plató értékeket a neuronok aktiválására adott legmagasabb válasz körüli értékekből vettük.

## Diszkusszió

Ex vivo vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy a PGE<sub>2</sub> fiziológiás koncentrációban tágítja az emberi agy parenchimás arterioláit, míg magasabb koncentrációk esetén érszűkületet vált ki. Ez a megállapítás nemcsak azt a hipotézist támasztja alá, hogy a PGE<sub>2</sub> szabályozza az agyi perfúziót a rezisztenciaerek tónusának szabályozásával, hanem arra is utal, hogy ez a szabályozási mechanizmus kétirányú. Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az agyi parenchimális arteriolák PGE<sub>2</sub>-közvetített dilatációjának kiemelt szerepe van a CBF szabályozásában emberben, és hozzájárul mind az agy nyugalmi perfúziójának fenntartásához, mind a neurovaszkuláris kapcsolási mechanizmusok indításához megnövekedett neuronális aktivitás során. A PGE<sub>2</sub> által kiváltott rezisztencia artériák dilatációja valószínűleg patofiziológiai következményekkel is jár, hiszen kritikus szerepet játszik a migrén patogenezisében. Az alacsony PGE<sub>2</sub>-koncentrációra adott válaszként értágulatot figyelték meg a humán pialis artériákban és főemlős a. cerebri mediában is. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy szegmentális különbség nem valószínű a PGE<sub>2</sub> által kiváltott válaszokban a cerebrovaszkuláris ágrendszer mentén.

A fentiekkel ellentétben más vizsgálatok azt mutatták, hogy a PGE<sub>2</sub> érszűkületet váltott ki humán a. cerebri media szegmensekben. Ezekkel az eredményekkel összhangban a PGE<sub>2</sub>-nek vazokonstriktor hatását is tapasztaltuk az emberi agyi parenchimális arteriolákban, amikor magasabb PGE<sub>2</sub>-koncentrációkat alkalmaztunk. Farmakológiai vizsgálataink további betekintést nyújtanak a bifázisos viselkedés mögött álló specifikus molekuláris mechanizmusokba. Feltételezhető, hogy alacsonyabb koncentráció esetén a PGE<sub>2</sub> értágulatot vált ki a dilatátor EP4 receptorok aktiválásával. Ezt a tágító hatást magasabb PGE<sub>2</sub> koncentráció tartományban elfedi egy erős EP1 receptor által közvetített vazokonstriktor hatás. Összességében ezek az eredmények magyarázatot adnak a PGE<sub>2</sub> ellentmondásos szerepére az agyi véráramlás szabályozásában.

A fentiek alapján azt feltételezzük, hogy fiziológiás körülmények között alacsony mennyiségű PGE<sub>2</sub> szabadul fel az asztrocitákból és/vagy neuronokból, amely hozzájárul az EP4 receptor által közvetített értágulathoz neurovaszkuláris kapcsolat során. Kórélettani körülmények között azonban, amikor a PGE<sub>2</sub> nagy koncentrációban szabadul

fel (pl. subarachnoidális vérzés (SAV) következményeként), az agyi parenchimális arteriolák EP1-receptor által közvetített szűkítése válik domináns hatássá, ami agyi iszkémiához is vezethet. A receptorok közötti dinamikus kölcsönhatások vizsgálatára további vizsgálatok szükségesek fiziológiai mechanizmusokban, például neurovaszkuláris kapcsolásban, valamint olyan agyi érrendszeri rendellenességekben, mint a SAV, az agyvérzés, a migrén vagy akár az Alzheimer-kór.

Az agydaganat műtéti kezelése során néha szükség van egyébként egészséges agyszövet eltávolítására. Ez a szokatlan körülmény lehetőséget nyújt számunkra, nevezetesen, hogy különösebb károsodás nélkül emberi cerebrovaszkuláris minták nyerhetők, és különféle ex vivo kísérletek végezhetők az életképes szövetmintákon. Ezzel a módszerrel az emberi agyi artériák és arteriolák lokális vazomotoros mechanizmusainak fontos adatai nyerhetők.

Azok a módszerek, amelyek lehetővé teszik az emberi agyi érrendszer in vivo vizsgálatát, tudományosan és klinikailag kiemelkedő szerepet töltenek be. A TCD ultrahangvizsgálat egy kifinomult eszköz, amely nemcsak képes elvégezni ezt a feladatot, hanem mindezt non-invazív módon teszi, ezzel lehetőséget adva egészséges alanyok bevonására és összehasonlítására a neurovaszkuláris betegségekben szenvedő betegekkel. Az agyi érrendszeri szabályozás tanulmányozása érdekében - az agyi erek alapvető vazomotoros folyamatainak molekuláris mechanizmusaitól az élettanilag és patofiziológiailag is releváns in vivo szabályozó mechanizmusokig - TCD alapú módszereket dolgoztunk ki, hogy klinikailag is értékelni tudjuk az autoreguláció és a neurovaszkuláris kapcsolat funkcióit emberben.

Először megfigyeltük, hogy transzkranialis Doppler-szonográfiával és az agyi artériás vér térfogatának relatív változásának becslésével lehetséges a cerebrovaszkuláris reaktivitást jellemző non-invazív indexek - nPRx és nPAx - használata. Bemutattuk az invazív és a nem invazív indexek nagyfokú hasonlóságát. Ez az analóg működés lehetőséget nyit a non-invazív cerebrovaszkuláris reaktivitási indexek alkalmazására, melyek klinikailag rendkívül hasznosak lehetnek a neurointenzív ellátás szubakut fázisában, mivel az invazív ICP monitorok eltávolítása után is további információt nyújthatnak az autoreguláció

állapotáról. Más nem invazív technikákkal (folyamatos ABP monitorozás ujjmandzsetta segítségével) a cerebrovaszkuláris reaktivitás leírható bárminemű invazív mérés nélkül. Továbbá a PRx-el analóg index hosszú távon nyomonkövethető, és összehasonlítható a korai klinikai ellátás során mért invazív PRx értékekkel. A TBI kevésbé súlyos eseteiben, ha nem állnak rendelkezésre invazív paraméterek, a non-invazív optimális agyi perfúziós nyomás (nCPPopt) ebben az esetben is meghatározható a hagyományosan invazív optimális agyi perfúziós nyomás (CPPopt) helyett, és felhasználható a kezelés során.

Képesek voltunk mérni a növekvő véráramlást az a. cerebri mediában és a megnövekedett cerebrovaszkuláris konduktancia indexet non-invazív TCD és vérnyomásmérő eszközökkel egészséges embereknél olyan tevékenységek során, amelyek értágulatot váltanak ki kognitív tevékenység és a következményes neurovaszkuláris kapcsolási mechanizmusok révén, vagy a CO<sub>2</sub> szintjének emelésével és metabolikus autoregulációs funkciók aktiválásával. Ezek a módszerek - az NVC számszerűsítésével - lehetőséget teremtenek az NVC funkcióinak tanulmányozására és összehasonlítására különböző kórállapotokban és korcsoportokban anélkül, hogy drágább és nehezebben elérhető berendezések (pl. MRI) szükségesek lennének.

Összefoglalva, jelen dolgozatban az emberi agyi véráramlás szabályozásának jobb megértését célzó komplex megközelítéseinket mutattuk be. Az ex vivo és a non-invazív in vivo módszerek kombinációjának alkalmazásával képesek vagyunk tanulmányozni a CBF szabályozását a sejtes, valamint az élettani és patofiziológiai szinteken. Úgy gondoljuk, hogy eredményeink és a bemutatott megközelítések elősegíthetik a CBF változásainak megértését különböző neurológiai és idegsebészeti rendellenességekben, lehetővé téve számunkra, hogy beavatkozhassunk klinikailag releváns módon és javítsuk a betegek kimenetelét.

## Publikációs lista (IF: 43.923)

### A jelen dolgozat alapjául szolgáló publikációk

1. Czigler, A., Toth, L., Szarka, N., Szilágyi, K., Kellermayer, Z., Harci, A., ... Toth, P. (2020). Prostaglandin E2, a postulated mediator of neurovascular coupling, at low concentrations dilates whereas at higher concentrations constricts human cerebral parenchymal arterioles. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 146:106389 (IF: 3.072)
2. Czigler, A., Calviello, L. A., Zeiler, F. A., Toth, P., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2021). Usability of Noninvasive Counterparts of Traditional Autoregulation Indices in Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 131, 163–166. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_33)
3. Czigler, A., Fedriga, M., Beqiri, E., Lalou, A. D., Calviello, L. A., Toth, P., ... Czosnyka, M. (2021). Errors and Consequences of Inaccurate Estimation of Mean Blood Flow Velocity in Cerebral Arteries. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 131, 23–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_5)

### Egyéb publikációk

4. Calviello, L. A., Czigler, A., Zeiler, F. A., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2020). Validation of non-invasive cerebrovascular pressure reactivity and pulse amplitude reactivity indices in traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica*, 162(2), 337–344.
5. Czigler, A., Toth, L., Szarka, N., Berta, G., Amrein, K., Czeiter, E., ... Toth, P. (2019). Hypertension Exacerbates Cerebrovascular Oxidative Stress Induced by Mild Traumatic Brain Injury: Protective Effects of the Mitochondria-Targeted Antioxidative Peptide SS-31. *Journal of Neurotrauma*, 36(23), 3309–3315.

5. Szarka, N., Toth, L., Czigler, A., Kellermayer, Z., Ungvari, Z., Amrein, K., ... Toth, P. (2019). Single mild traumatic brain injury induces persistent disruption of the blood-brain barrier, neuroinflammation and cognitive decline in hypertensive rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 1–10.
6. Toth, L., Czigler, A., Horvath, P., Kornyei, B., Szarka, N., Schwarcz, A., ... Toth, P. (2020). Traumatic brain injury-induced cerebral microbleeds in the elderly. *GeroScience*, 43(1), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00280-3>
7. Mondello, S., Guedes, V. A., Lai, C., Czeiter, E., Amrein, K., Czigler, A., ... Gill, J. (2020). Circulating Brain Injury Exosomal Proteins following Moderate-To-Severe Traumatic Brain Injury: Temporal Profile, Outcome Prediction and Therapy Implications. *Cells*, 9(4), 977.
8. Toth, L., Czigler, A., Szarka, N., & Toth, P. (2020). The role of transient receptor potential channels in cerebral myogenic autoregulation in hypertension and aging. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 319(1), H159–H161.
9. Horváth, G., Nemes, V. A., Radó, J., Czigler, A., Török, B., Buzás, P., & Jandó, G. (2018). Simple reaction times to cyclopean stimuli reveal that the binocular system is tuned to react faster to near than to far objects. *PLoS ONE*, 13(1), 1–18.
10. Budai, A., Czigler, A., Mikó-Baráth, E., Nemes, V. A., Horváth, G., Pusztai, Á., ... Jandó, G. (2019). Validation of dynamic random dot stereotests in pediatric vision screening. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(2), 413–423.

11. Fedriga, M., Czigler, A., Nasr, N., Zeiler, F. A., Park, S., Donnelly, J., ... Czosnyka, M. (2021). Autonomic Nervous System Activity during Refractory Rise in Intracranial Pressure. *Journal of Neurotrauma*, 38(12), 1662–1669. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7091>
12. Szarka, N., Szellar, D., Kiss, S., Farkas, N., Szakacs, Z., Czigler, A., ... Toth, P. (2021). The effect of growth hormone on neuropsychological outcomes and quality of life of patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Journal of Neurotrauma*, neu.2020.7265.
13. Beqiri, E., Ercole, A., Aries, M. J., Cabeleira, M., Czigler, A., Liberti, A., ... Smielewski, P. (2021). Optimal Cerebral Perfusion Pressure Assessed with a Multi-Window Weighted Approach Adapted for Prospective Use: A Validation Study. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 131, 181–185. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_36](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_36)
14. Calviello, Leanne Alexis, Zeiler, F. A., Donnelly, J., Czigler, A., Lavinio, A., Hutchinson, P. J., ... Smielewski, P. (2021). Cerebrovascular Consequences of Elevated Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 131, 43–48. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_10)
15. Fedriga, M., Czigler, A., Nasr, N., Zeiler, F. A., Beqiri, E., Wolf, S., ... Czosnyka, M. (2021). Methodological Consideration on Monitoring Refractory Intracranial Hypertension and Autonomic Nervous System Activity. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 131, 211–215. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_41)

## Konferencia absztraktok

### A jelen dolgozathoz kapcsolódó absztraktok

11th Conference of the Hungarian Medical Association of America, Aug 24-25, 2018

The vasomotor effect of PGE<sub>2</sub> on parenchymal arterioles of the human brain

Andras Czigler, Luca Toth, Nikolett Szarka, Krisztina Szilágyi, Zoltan Ungvari, Akos Koller, Alex Szólics, Andras Buki, Peter Toth

EANS 2018 - 18th European Congress of Neurosurgery, Oct 21-25, 2018

PGE<sub>2</sub> causes biphasic vasomotor response of human cerebral arterioles

Andras Czigler, Luca Toth, Nikolett Szarka, Krisztina Szilágyi, Zoltan Ungvari, Akos Koller, Alex Szólics, Andras Buki, Peter Toth

EB 2019 - Experimental Biology 2019 Meeting, Apr 6-9, 2019

Prostaglandin E<sub>2</sub> at low concentrations dilates whereas at higher concentrations constricts human cerebral parenchymal arterioles: implications for neurovascular coupling responses

Andras Czigler, Luca Toth, Nikolett Szarka, Zoltan Kellermayer, Zoltan Ungvari, Akos Koller, Andras Buki, Peter J Toth

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019 - Sep 11, 2019

Non-Invasive Pressure Reactivity and Pulse Amplitude Indices in Traumatic Brain Injury

Andras Czigler, Leanne A. Calviello, Marek Czosnyka, Peter Smielewski, Frederick A. Zeiler

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019 - Sep 11, 2019

The error and the consequences of inaccurate estimation of the mean blood flow velocity in cerebral arteries

Andras Czigler, Erta Beqiri, Manuel Cabeleira, Leanne A. Calviello, Andras Czigler, Marek Czosnyka, Marta Fedriga, Afroditi Lalou, Peter Smielewski, Peter Toth



## Egyéb absztraktok

EANS 2019 - 19th European Congress of Neurosurgery, Sep 24-28, 2019

Mild traumatic brain injury and chronic arterial hypertension synergize to promote persistent mitochondrial oxidative stress in cerebral arteries

A. Czigler, L. Toth, N. Szarka, B. Gergely, K. Amrein, E. Czeiter, D. Lendvai-Emmert, S. Tarantini, A. Koller, Z. Ungvari, A. Buki, P. Toth

EANS 2019 - 19th European Congress of Neurosurgery, Sep 24-28, 2019

Mild traumatic brain injury and hypertension interact to promote persistent disruption of the blood-brain barrier, neuroinflammation and cognitive decline

N. Szarka, A. Czigler, L. Toth, Z. Kellermayer, Z. Ungvari, K. Amrein, E. Czeiter, Z.K. Bali, S.A. Tadepali, N. Bruszt, M. Wahr, I. Hernadi, A. Koller, A. Buki, P. Toth

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019 - Sep 11, 2019

Prognostic strength of Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury: the shift of correlation between GCS and GOS over 25 years in a single centre

Agnieszka Zakrzewska, Andras Czigler, Joseph Donnelly, M.Czosnyka

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019 - Sep 11, 2019

Refractory Intracranial Hypertension And Autonomic Nervous System Activity

M.Fedriga, A.Czigler, N.Nasr, F.A.Zeiler, E.Beqiri, S.Wol, Shirin Kordasti, P.Smielewski, M.Czosnyka

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019- Sep 11, 2019

Cerebrovascular Consequences of Elevated Intracranial Pressure after Traumatic Brain Injury

Peter Smielewski, Leanne Alexis Calviello, Frederick A. Zeiler, Joseph Donnelly, András Czigler, Andrea Lavinio, Peter J. Hutchinson, Marek Czosnyka

ICP 2019 - The International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Sep 8, 2019- Sep 11, 2019

Optimal cerebral perfusion pressure assessed with a multi window weighted approach adapted for prospective use: a validation study

E.Beqiri, A.Ercole, M.Aries, M.Cabeleira, A.Czigler, A.Liberti, J.Tas, J.Donnelly, L. Xiuyun, M.Fedriga, K.H.Chu, F.A.Zeiler, M.Czosnyka, P. Smielewski

## Köszönetnyilvánítás

Mély hálával tartozom elsősorban témavezetőmnek, Dr. Tóth Péternek, aki fáradhatatlanul vezetett utamon a PhD programra való jelentkezéstől a dolgozat megírásáig. Segített megértenem a folyamatos szakirodalmi áttekintés fontosságát, a mérési módszerek alapos kidolgozását és kivitelezését, a kifogástalan ábra értékét a cikkekben és a sikeres PhD dolgozat sok más szempontját. Tanácsai, támogatása és ösztönzése pótolhatatlannak bizonyult a disszertáció megírásában.

Köszönetet mondok Prof. Dr. Büki András, az Idegsebészeti Klinika igazgatójának, hogy a tézis megírásának lehetőséget biztosította számomra. Elismeréssel tartozom az Idegsebészeti Klinika és a Transzlációs Medicina Intézet munkatársainak, minden kollégámnak, akiknek tudományos véleménye, meglátása, ösztönzése vagy a kísérletekhez nyújtott közvetlen segítsége nagyban hozzájárult eredményeinkhez.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Marek Czosnyka, Dr. Peter Smielewski és a „cambridge-i agyfizikai labor” számára, akiknek barátsága és az agyi autoregulációról valamint adatfeldolgozásról felhalmozott egyedi tudásbázisa és annak nagylelkű tanítása nagy jelentőséggel bír a jelenlegi és remélhetőleg jövőbeni tudományos karrieremre.

Őszintén köszönöm a segítséget minden hallgatótársamnak, különösen Dr. Tóth Lucának. Barátsága segített átvészelni a nehezebb pillanatokat az elmúlt négy évben, és szorgalmas hozzáállása mindig arra ösztönzött, hogy a helyes utat válasszam a könnyebb helyett.

Végül köszönöm a családomnak és barátaimnak, akik megértőek voltak akkor is, amikor a velük töltött idő rovására dolgoztam. Támogatásuk erőt adott a dolgozatom elkészültéig.