

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Vazokonstriktóit kiváltó tényezők hatása a neurovaszkuláris kapcsolatra

Dr. Szabó Katalin Judit

Témavezető: Dr. Oláh László



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS ÉS ELMÉLETI HÁTTÉR	3
1.1. Az agyi erek átmérőjét és az agyi vérátáramlást befolyásoló mechanizmusok ...	3
1.3. A neurovaszkuláris kapcsolat humán vizsgálatának lehetőségei	11
1.4. A transzkraniális Doppler és szerepe az agyi vérátáramlás valamint a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatában	14
2. CÉLKITŰZÉSEK	16
3. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK	17
3.1. Vizsgálati személyek.....	17
3.2. Funkcionális transzkraniális Doppler (fTCD).....	17
3.3. Vizuális kiváltott válasz vizsgálat	19
3.4. Egyéb vizsgálatok	20
3.5. Vizsgálati protokollok	21
3.6. Statisztikai módszerek	22
4. EREDMÉNYEK	23
4.1. A nem-szteroid gyulladásgátlók (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása	23
4. 2. A hipokapnia indukálta vazokonstrikció neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása	27
5. MEGBESZÉLÉS	32
5.1. A nem-szteroid gyulladás gátlók (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása	32
5.1.1. Különböző nem-szteroid gyulladásgátlók cerebrális hemodinamikára gyakorolt hatása	32
5.1.2. Módszertani kérdések.....	33
5.1.3. Nem-szteroid gyulladás gátlók hatása a neurovaszkuláris kapcsolatra.....	35
5.1.4. Következtetéseink	36
5.2. A hipokapnia indukálta vazokonstrikció neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása.....	36
5.2.1. Hipokapnia hatása a neuronális aktiváció kiváltotta véráramlás változásra, s az eredmények klinikai jelentősége	37
5.2.2. A hipokapnia és a csökkent vaszkuláris válasz közötti lehetséges összefüggések	38
5.2.3. Következtetéseink	39
6. ÖSSZEFOGLALÁS-ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK	40
7. SUMMARY- NEW RESULTS	41
11. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	51
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	52
13. FÜGGELÉK	53

1. BEVEZETÉS ÉS ELMÉLETI HÁTTÉR

1.1. Az agyi erek átmérőjét és az agyi vérátáramlást befolyásoló mechanizmusok

Az agyi rezisztencia erek keresztmetszetének változása révén az agy vérellátása a vérnyomás tág határai között relatíve konstans, ugyanakkor a regionális agyi vérátáramlás a mindenkori körülményekhez, mint például a neuronális aktivitás változásához és a metabolikus változásokhoz gyorsan tud alkalmazkodni. Minderre a rezisztencia erek (elsősorban az arteriolák) vazokonstriktív és vazodilatációs képessége ad lehetőséget, mely bonyolult szabályozás alatt áll (1-4).

A cerebrális erek tónusát és ezen keresztül a regionális agyi vérellátást három alapvető mechanizmus szabályozza: az érfali simaizomsejtek saját, intrinzik tulajdonságai (myogen szabályozás), az erek közelében lévő neuronok és astrocyták anyagcsere viszonyai (metabolikus szabályozás), és a perivaszkuláris idegek erekre gyakorolt hatásai (neurogén szabályozás) (1-6).

Myogen szabályozás: A simaizom réteggel rendelkező precapillaris érszakaszok jellegzetes tulajdonsága, hogy az intraluminalis nyomás növekedésére az érfal vazokonstriktíóval, míg az intraluminalis nyomás csökkenésére dilatációval válaszol. Ez az úgynevezett Bayliss-effektus, amely a szervezetből kiemelt erekben, in vitro körülmények között is kimutatható. A jelenség legvalószínűbb magyarázata az, hogy az érfali feszülés hatására a simaizomsejtek membránjának feszültségfüggő Na^+ -csatornái megnyílnak, ezáltal a beáramló nátrium a sejtet depolarizálja, melynek hatására a feszültségfüggő kalcium csatornák is megnyílnak és az intracellulárisan megemelkedett kalcium koncentráció következtében létrejön az érfal konstriktíója. A Bayliss-effektusnak különös jelentősége van az agyi keringés egyik fontos tulajdonsága, az autoreguláció szempontjából. Az agyi vérátáramlás autoregulatorikus, „önszabályozó” tevékenységén azt a mechanizmust értjük, mely biztosítja, hogy az agy vérátáramlása az agyi perfúziós nyomás (az artériás középnyomás és az intrakraniális nyomás különbsége) széles határai között állandó értéken maradjon. Az agyi vérátáramlás autoregulációjának egy másik, funkcionális meghatározása szerint ez az a mechanizmus, amely védi az agyat az alacsony perfúziós nyomás esetén kialakuló iszkémiától, illetve emelkedett perfúziós nyomás esetén a fenyegető agyi ödémától. Az autoreguláció alsó és felső határai artériás középnyomás értékben kifejezve kb. 50 és 150 Hgmm (2-4).

Metabolikus és humorális szabályozás: Fiziológiás körülmények között a glükóz az agy legjelentősebb energiaforrása (az agyszövet respirációs kvóciense 0,95-0,99), tartós éhezés, epilepsziás görcsök idején azonban egyéb anyagok (aminosavak) felhasználására is sor kerül. Ismert, hogy a lassú hullámú (non REM) alvás során mintegy 30%-kal csökken valamennyi agyterület glükóz felhasználása, míg éber állapotban jelentősen növekszik az aktív neuronok glükóz metabolizmusa. Normál körülmények között a glükóz lebontás és az energiatermelés oxidatív foszforilációval történik, tehát az oxigénre (O_2) éppúgy szükség van, mint a glükózra, sőt, az agy sokkal rövidebb ideig képes elviselni a hypoxiát, mint a hypoglycaemiát. Az agyszövet lokális oxigén koncentrációjának emelkedése, ugyanúgy, mint az artériás vér parciális oxigén nyomásának (pO_2) emelkedése, agyi vazokonstriktiót okoz, a lokális szöveti oxigén koncentráció, illetve a pO_2 csökkenése (a hypoxia) pedig vazodilatációt és az agyi vérátáramlás fokozódását vonja maga után (4-5).

Ismert továbbá, hogy a centrális neuronok fokozott anyagcseréjének egyik legfontosabb vazodilatátor hatású végterméke a szén-dioxid (CO_2). A lokális szöveti CO_2 -koncentráció emelkedése az adott agyterület igen jelentős vérátáramlás fokozódásával jár. Az artériás vér pCO_2 -szintjének emelkedése 30-80 Hgmm-es pCO_2 -tartományban közel lineárisan növeli a teljes agyi vérátáramlást: 1 Hgmm pCO_2 -szint növekedés mintegy 5%-os áramlásnövekedéssel jár. Akaratlagos hiperventiláció kiváltotta hipokapniával ezzel szemben akár 35%-kal is csökkenthető az agy vérátáramlása (5-7).

Jól ismert tény, hogy a kémhatás (pH) csökkenése (acidózis irányba változása) vazodilatációt, míg a pH lúgos irányba történő eltolódása vazokonstriktiót eredményez. Ennek a háttérében az a tény áll, hogy a H^+ ionok jelentős agyi vazodilatátor hatással rendelkeznek. A lokális szöveti pH csökkenése és a cerebrospinális liquor pH-jának csökkenése egyaránt vérátáramlás növekedést eredményez. Bár a CO_2 számára átjárható a vér-agy-gát, a lokális szén-dioxid-koncentráció növekedése az agyi erek simaizomzatának közvetlen közelében valószínűleg mégsem direkt úton, hanem indirekt módon, a lokális extracelluláris pH csökkentése által fejti ki áramlásfokozó hatását. Ugyanakkor, az artériás H^+ ion-koncentráció változása önmagában (a pCO_2 megváltozása nélkül) nem változtatja meg az agyi erek kaliberét, mivel az endothelsejt réteg az ionok számára nem átjárható (5-7).

Az ATP felhasználása során keletkező adenosin vazodilatátor hatása jól ismert, mely a kardiovaszkuláris rendszerhez hasonlóan a cerebrovaszkuláris rendszerben is igen jelentős. Agyi keringésre gyakorolt hatásának in vivo körülmények közötti vizsgálata nem egyszerű, mert az adenosin agyi érhatása erősen species-függő. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján nem kétséges, hogy az adenosin in vitro, izolált cerebrális artériákon és pialis

arteriolákon szignifikáns vazodilatációt eredményez, melyet a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) mediál. Az adenosin hatása a cerebrovaszkuláris rendszerben valószínűleg az A1 és A2 receptorokon keresztül valósul meg, mely receptor típusokat az agyi mikroereken sikerült kimutatni. Az adenosin állatkísérletekben in vivo körülmények között is effektív cerebrális értágító: perivaszkuláris mikroapplikációja piális vazodilatációt eredményez (3-5). Bár az intracaroticusan adott, jelzett adenosin nem jelenik meg a liquorban és csak kis mennyiségben mutatható ki az agyszövetben, és a liquorba adott jelzett adenosinnak is csak igen kis mennyisége mutatható ki az agyi vénás keringésben, a humán szervezetben végzett PET-vizsgálatok során az adenosin intravénás infúziója közel 50%-os, homogén cerebrális vérátáramlás-növekedést eredményezett (6).

A tejsav az adenosinhoz hasonlóan vazodilatátor hatású metabolit, mely az anaerob glikolízis révén jelentős koncentrációt (egészséges ember vérében 1-2 mM) érhet el a keringésben. A központi idegrendszerben a gliasejtek (asztrociták) nagy kapacitással metabolizálják a glükózt, melyet részben laktáttá alakítanak a glikolízis során. A gliasejtek által szekretált laktátot a szomszédos aktivált, glutamaterg neuronok felveszik és energiaforrásként hasznosítják. A laktát termelés fokozódása (pl. agyi iszkémia) és/vagy a felhasználás csökkenése (pl. glükoneogenezis enzimdefektusai, glikogéntárolási betegségek és májelégtelenség) a vér pH-ját acidózis irányába tolja el, s ezáltal az agyi vérátáramlást növeli (3, 5-6).

A fentiek mellett számos egyéb humorális tényező is befolyásolja a rezisztencia erek átmérőjét, úgy mint a nitrogén-monoxid (NO), endothelin (ET-1), prosztaciklin (PGI), stb. (lásd 1. és 2. táblázat), melyek közül a következő oldalakon csak a legfontosabbakat említem. A nitrogén-monoxid (NO) az egyik legtöbbet vizsgált vazodilatátor hatású molekula, melynek fő termelődési helye az endothelsejt és az idegrendszer. Gáz halmazállapota miatt atipikus neurotransmitternek tekinthető, mely az agyi erek endotheliuma, a perivaszkuláris idegvégződés és az agyi parenchyma felől egyaránt elérheti az érfal simaizomrétegét. A NO-szintáz (NOS) tartalmú nitrit-oxiderg idegek elsősorban a ganglion sphenopalatinum irányából érkeznek az agyi arteriákhoz és arteriolákhoz. Egyértelműen bizonyított, hogy a NO az agyi érszerkezet arteriás és arteriolás szakaszán egyaránt markáns értágító hatással rendelkezik. A NO vazodilatátor hatásával magyarázható az a megfigyelés, hogy a szintézisében alapvető szerepet játszó enzim, a NOS gátlását követően szignifikánsan csökken a regionális agyi vérátáramlás (6, 8-9).

Az endothelin-1 (ET-1) a napjainkig ismert legerősebb endothel eredetű vazokonstriktor, amely tartósan képes emelni a szisztémás arteriás nyomást. Szekréciója

vazopresszin, adrenalin, thrombin hatására indul meg. Kiválasztása főleg abluminális irányú (tehát az endothelsejtek basalis membránja felé történik), ezért az érfalban a vér endothelin koncentrációjánál sokszorosan magasabb ET-1-koncentrációk mérhetők. Az érfali simaizomsejtekben elhelyezkedő specifikus ET-1-receptorok a foszfolipáz-C enzimhez kapcsolódnak, és az inozitol-trifoszfát (IP3) közvetítésével, az intracelluláris kalcium koncentráció emelése útján fejtik ki vazokonstriktor hatásukat (6, 8)

A szén-dioxid, oxigén, adenzin, nitrogén-monoxid, endothelin és pH újabb koncepció szerint egységes szabályozó rendszert alkotnak. Mint korábban említettük, a NO az egyik legtöbbet vizsgált vazodilatátor molekula, melynek termelődéséért egy kalcium dependens enzim, a NO-szintáz (NOS) felelős. A CO₂, Ach, hypoxia, ADP, bradykinin az intracelluláris Ca²⁺-szint emelésével aktiválják az endotheliális NOS-t, ezáltal fokozzák a NO szintézist, mely hatására a vaszkuláris simaizomsejtek elernyednek, így a rezisztencia erek vazodilatációja és következményes vérátáramlás növekedés jön létre. Ezzel szemben az éren belüli nyírófeszültség, oxigén, thrombin és a TGF- β prae-proendothelin endothelinné való átalakulását fokozza, mely vazokonstriktor hatású. A NO és az endothelin hatás közötti egyensúly eltolódása az egyik lényeges mechanizmus az agyi vérátáramlás szabályozásában (8-9).

A prosztaciklin (PGI₂) rövid féléletidejű, szintézise az endothelsejtekben és az érfali simaizomsejtekben egyaránt kimutatható, termelődését az endothelsejtek érlumen felőli felszínén lévő receptorok útján a thrombin és a bradikinin szintjének emelkedése, valamint az éren belül uralkodó nyírófeszültség növekedése fokozza. Vazodilatátor hatása enyhébb, mint a nitrogén-monoxidé (5-7).

Vazokonstriktorok	Származásuk helye
Neuropeptid Y (NPY)	neuronok
Noradrenalin (NA)	locus coeruleus neuronjai
Alkalózis (lúgos pH)	vér
Szerotonin	raphe magvak neuronjai
Tromboxán A ₂ (TXA ₂)	thrombocita
Szomatosztatin	neuronok
20-Hydroxy-eicosa-tetraensav (20-HETE)	asztrociták, vaszkuláris simaizomsejtek
Dopamin	interneuronok
Prosztaglandin F ₂ alfa (PGF ₂ α)	endothelsejt

1. táblázat: Fő vazokonstriktor hatású metabolikus tényezők, neurotranszmitterek és azok származási helyei.

Vazodilatátorok	Származásuk helye
Acetilkinolin (ACh)	Szubkortikális neuronok
Adenozin	neuronok, asztrociták
Calcitonin G related peptide (CGRP)	perifériás neuronok
Szén-dioxid (CO ₂)	vér, neuronok, asztrociták
Gamma-amino-vajsav (GABA)	interneuronok
Kálium ion (K ⁺)	asztrociták
Nitrogén-monoxid (NO)	neuronok, endotheliális sejtek
Laktát	asztrociták, vér
Prosztaglandin E ₂ (PGE ₂), I ₂ (PGI ₂), H ₂ (PGH ₂)	neuronok, asztrociták, vaszkuláris simaizomsejtek
Substance P (SP)	perifériás neuronok
Vazoaktív intestinális polypeptid (VIP)	interneuronok
Epoxi-eicosa-tetraensav (EET)	asztrociták, vaszkuláris simaizomsejtek
Acidózis (alacsony pH)	vér

2. táblázat: Fő vazodilatátor hatású metabolikus tényezők, neurotranszmitterek és azok származási helyei.

Neurogén szabályozás: A rezisztencia erek átmérőjének szabályozásában a fent említett myogen és humorális szabályozás mellett az erek neurogén szabályozásának meglétét is bizonyították. A cerebrális erekhez futó idegrostok jelenlegi ismereteink szerint szimpatikus, paraszimpatikus, valamint trigeminális eredetűek lehetnek. A szimpatikus rostok a ganglion (ggl.) cervicale superiusból eredő és a carotis területet ellátó, a ggl. stellatumból eredő és a vertebrobasilaris területet ellátó, valamint szintén a ggl. stellatumból eredő és az arteria carotis communis, a. carotis internát és a Willis-kör rostralis részét ellátó rostokból tevődnek össze. A paraszimpatikus idegek közé a ggl. sphenopalatinumából eredő és a circulus arteriosus Willisit, valamint ennek ágait ellátó rostok, az arteria carotis interna (ACI) miniganglionjaiból eredő és az ACI-t ellátó rostok, továbbá a ggl. oticumból eredő és az arteria carotis internát, valamint a Willis-kör caudalis részét beidegző rostok tartoznak. A trigeminális idegek a ggl. trigeminale ophthalmicus ágából származnak és főleg az ACI disztális szakaszát, a circulus arteriosus Willisit és a piális ereket látják el (7).

A cerebrális érátmérő neurogén szabályozásának két alapvető beidegzését a kolinerg és az adrenerg rendszer biztosítja (6-7). Korábban igazolták, hogy a szinaptikus vezikulákban gazdag perivaszkuláris axon terminálisok elérik az agyi érfali simaizomzat határait. A vezikulákban többféle neurotranszmittert tudtak kimutatni, az agyi érfalban pedig azonosították a neurotranszmitterek fogadására szolgáló specifikus receptorokat. Az idegek átmetszése csökkentette, stimulációjuk pedig fokozta a szinaptikus részbe ürített transzmitter molekulák mennyiségét. Az utóbbi két évtizedben kifejlesztett, elektronmikroszkópos, hisztokémiai és immunocitokémiai eljárások lehetővé tették, hogy a központi idegrendszer neurotranszmittereivel kapcsolatban további részletes információkhoz jussunk. Az intrakraniális erek körüli gazdag, szimpatikus eredetű ideghálózat 50 nm nagyságú „elektron-denz” szinaptikus vezikuláiról bebizonyosodott, hogy adrenerg természetűek. Hisztofluoreszcens és immunocitokémiai eljárásokkal sikerült azonosítani az 5-hidroxitriptamint és acetilkolint tartalmazó vezikulákat, sőt a neuronok egy egészen új osztályát írták le, a különböző polipeptideket tartalmazó vezikulákban gazdag, neurotranszmitter vagy neuromodulátor funkciókat ellátó idegvégződéseket (6-7).

Az acetilkolin (Ach) szerepe a cerebrovaszkuláris rendszerben egyértelműnek tűnik: az agyi erek minden sorba kapcsolt szakaszán vazodilatátor hatása van. A nervus facialisból, a ganglion sphenopalatinumából és oticumból, valamint a kérgi neuronokból származó paraszimpatikus rostok az agyi arteriákat, kapillárisokat és vénákat egyaránt ellátják, azonban

a vazodilatáció pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az acetilkolin hatásának endotheliumtól való függése, a kolinerg axonterminálisokban kolokálizált neuropeptid Y (NPY) pontos szerepe, a kolinerg idegvégződés és az ezekhez rendkívül közel elhelyezkedő noradrenerg idegvégzések közötti interakció fiziológiájának jelentősége jelenleg is kérdéses (6-7).

A vazoaktív intestinalis polipeptid (VIP) számos megfigyelés szerint szintén vazodilatációt vált ki a cerebrális arteriákon és arteriolákon. Mivel in vitro körülmények között vizsgálva a peptid hatását az erek endothel rétegének eltávolítása nem befolyásolja, nem valószínű, hogy abban endotheliális faktorok is közreműködnének (6-7).

Bár az acetilkolin és a VIP is vazodilatációt eredményez, a jelenlegi irodalmi adatok inkább azt valószínűsítik, hogy a vazodilatáció kialakulásában elsősorban a metabolikus és humorális faktorok, ezen belül is az NO és a prosztanoidok játszanak jelentős szerepet. A prosztanoidok közül vazodilatátor hatású a PGI₂, PGE₂, PGH₂ és a PGD₂, míg vazokonstriktor a thromboxán A₂ (TXA₂) és a PGF₂ (2. táblázat) (6-8).

Az acetilkolinnal és a VIP-del ellentétben a szimpatikus ganglionokban eredő rostokon át az agyi arteriák és vénák falához jutó NPY az agyi keringési rendszer egyik legerősebb vazokonstriktora: a piális rendszerben (perivaszkulárisan alkalmazva) hatásának maximuma és időtartama felülmúlhatja a noradrenalin vagy az angiotenzin hatásait, de hasonló hatása van az intraparenchymalis agyi erekre is. Elképzelhető azonban, hogy e peptidnek mégsem ez a legfontosabb agyi keringésre gyakorolt hatása. A NPY ugyanis (kisebb mennyiségben) az agyi ereket beidegző paraszimpatikus idegekben is egyértelműen kimutatható, és azok primer vazodilatátor hatását módosítani, vagy teljesen gátolni képes (5-6).

A szimpatikus ingerlés hatására felszabaduló noradrenalin hatását számos tényező befolyásolja. Vazokonstriktor hatása erősen pH-szenzitív, emellett endogén vazodilatátor anyagok, pl. a prosztanoidok, a nitrogén-monoxid vagy a hisztamin szignifikánsan csökkenthetik, illetve teljesen meg is gátolhatják az agyi vazokonstriktor funkcióját (6-7). A neuropeptid Y (NPY) részt vehet a noradrenalin hatásának pre- vagy postszinaptikus kontrolljában, illetve a létrejövő vazokonstrikció mértékének módosításában (6-7). Érdekes megfigyelés, hogy a piális erek kezdeti szakaszának rezisztenciája szimpatikus idegingerlés során teljesen másként alakulhat, mint ugyanazon ér egy másik szegmentumának ellenállása: macskákon végzett kísérleteknél pl. az ingerlés hatására a piális artériák összehúzódnak, azonban a disztális érszakaszok elernyednek (6-7). A noradrenalin kiváltotta agyi érválasz nagyságát befolyásolhatja még a szimpatikus idegingerlés időtartama, az artériás pCO₂ és PO₂ is (7).

1.2. A neurovaszkuláris kapcsolat és annak szabályozása

A neurovaszkuláris kapcsolat a neuronális aktivációra bekövetkező regionális agyi vérátáramlás fokozódását, azaz a funkcionális hiperémiát jelenti (10). Erre a folyamatra az egyik legjobb és legegyszerűbb példa a vizuális inger kiváltotta áramlásnövekedés a látókéregben. A vizuális stimuláció (pl. olvasás) hatására a látókéreg neuronjai aktiválódnak, így különböző neurotranszmitterek, vazoaktív mediátorok (pl. kálium ion, nitrogén-monoxid, adenozin) szabadulnak fel, a neuronok oxigén, glükóz, ATP felhasználása fokozódik, CO₂, adenozin keletkezik, mely folyamatok hatására a rezisztencia erek lokális vazodilatációja jön létre. Az aktivált látókéregben lévő rezisztencia erek vazodilatációjának következtében az aktivált szövetet ellátó arteria cerebri posteriorban (ACP) a vérátáramlás, s ezáltal a véráramlási sebesség növekedik (1).

A neurovaszkuláris kapcsolat létezését először Roy és Sherrington írta le 1890-ben (10). Az elmúlt évtizedekben széles körben vizsgálták a neuronális aktiváció és a cerebrális vérátáramlás kapcsolatát, de a pontos celluláris mechanizmus részleteiben máig nem ismert (1, 11-17). A kapcsolat szabályozásában a neuronok, a glia (asztrociták)(asztrociták) és az endothel jól összehangolt működése szükséges. A folyamatban szereplő vazoaktív mediátorok között találunk különböző ionokat, metabolikus anyagcseretermékeket, humorális faktorokat és neurotranszmittereket (11, 14).

A neuronális aktiváció során kialakuló akciós potenciálok hatására létrejövő ionáram következménye az extracelluláris K⁺ koncentrációjának a növekedése. Az extracelluláris K⁺ koncentráció 8-10 mmol/L-rel történő emelkedése mind in vitro, mind in vivo körülmények között az arteriolák tágulását okozza. Tartós aktiváció során az ATP-szint csökkenése az ATP-szenzitív K⁺ csatorna megnyílását eredményezi az ereken, mely szintén vazodilatációhoz vezet (13-15, 17).

A neuronális aktiváció során fellépő megnövekedett energiaigény relatív oxigén és glükóz hiányt okozhat. Míg a csökkent oxigénszint csak csekély mértékben és nem tartósan növeli meg a vérátáramlást, az ATP katabolizmusa során keletkező adenozin már egy olyan potens vazodilatátor, amely szerepet játszik a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásában. Az agyi aktiváció során keletkező laktát szintén fontos mediátor lehet, mely a H⁺ koncentráció emelkedését eredményezve okoz vazodilatációt. A neuronális aktiváció során felszabaduló vazoaktív neurotranszmitterek szintén hozzájárulnak a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges vazodilatációhoz. Ezek a neurotranszmitterek egyrészt a helyi

interneuronokból, másrészt a távoli magokból származnak és szabályozzák az agyi vérátáramlást. Ismert, hogy a glutamát receptorok aktivációja vazodilatációt és következményes vérátáramlás növekedést eredményez. A neocortexben és a hippocampusban az exogén glutamát vagy N-metil-D-aspartát (NMDA) a piális arteriolák és a cerebrális mikroerek tágulását eredményezik, mely folyamat NMDA-receptor blokkolókkal gátolható (13-15, 17). A glutamát, receptorához kapcsolódva az intracelluláris Ca^{2+} -szint emelkedését váltja ki, ami a Ca^{2+} -dependens enzimeket aktiválja, ezek pedig vazodilatátor anyagok termelődéséhez vezetnek. Az egyik ilyen Ca^{2+} -dependens enzim a neuronális nitrogén-monoxid szintetáz (nNOS), ami a nitrogén-monoxid (NO) szintézisét végzi. Kimutatták, hogy a neuronális aktivitás kiváltotta agyi vérátáramlás növekedéshez az NO felszabadulás szignifikánsan hozzájárul, mely nNOS-gátlókkal felfüggeszthető. A glutamát által kiváltott intracelluláris Ca^{2+} -szint emelkedés a NOS-on túl a foszfolipáz A2 enzimet is aktiválja, ami arachidonsav képződéséhez vezet. Az arachidonsav a ciklo-oxigenáz (COX) útvonalon metabolizálódik, amely során vazoaktív prosztaglandinok keletkeznek. Az utóbbi évek kutatásai azt sugallják, hogy a COX izoenzimek közül elsősorban a COX-2 játszik fő szerepet a funkcionális hiperémia kialakulásában (13-15, 17).

1.3. A neurovaszkuláris kapcsolat humán vizsgálatának lehetőségei

A neurovaszkuláris kapcsolat egy összetett, precízen szabályozott folyamat, mely az emberi szervezetben többek között fMRI (funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás), PET (pozitron emissziós tomographia), SPECT (single photon emissziós computer tomographia), near-infrared spektroszkópia (NIRS) és transzkraniális Doppler vizsgálat (TCD) segítségével tanulmányozható.

A fent említett vizsgálatok hátterét az az 1890-ben, Charles Smart Roy és Charles Scott Sherrington által megfigyelt jelenség adja, miszerint egyes, az agyműködés következtében termelődő vegyületek a véráramba jutva képesek az erek méretét szabályozni (10), s így a lokális vérátáramlást növelni. Ők már akkor azt feltételezték, hogy a folyamat szerepe az adott agyterület lokális aktivitásához szükséges energia (glükóz és oxigén ellátás) biztosítása.

Az fMRI alapjául szolgáló jelenséget Ogawa és munkatársai írták le először 1990-ben. Ők ismerték fel, hogy a vérben az oxigént szállító hemoglobin "üres" formájának, a paramágneses tulajdonsággal bíró deoxihemoglobinnak a koncentrációja MRI-vel követhető (18), mely technika a BOLD (blood-oxygenation level dependent) fMRI nevet kapta. Ennek

alapja, hogy a deoxihemoglobin zavarja a mágneses teret, s így megfelelő, úgynevezett susceptibility-weighted ($T2^*$) MR szekvenciával készített képeken csökkent jelintenzitást eredményez. Ha megnövekszik egy adott agyterület aktivitása, akkor egyrészt a fokozott oxigénszükséglet biztosításaként a hemoglobin molekulák leadják oxigénjuket, másrészt megnövekszik az adott agyterület vérellátása, s ezáltal nő az oxihemoglobin koncentrációja. A fent említett folyamatban a vérátáramlás növekedésének mértéke (s ezáltal az oxihemoglobin koncentrációja) meghaladja a hemoglobin molekulák deoxigenizációjának a mértékét, így végeredményben csökken a deoxihemoglobin molekulák mennyisége, s ezáltal a aktivált területben $T2^*$ szekvenciát használva fokozott jelintenzitás mérhető. Az fMRI vizsgálat előnye a széleskörű alkalmazhatóság mellett az, hogy semmilyen, az emberi szervezetet károsító szert nem kell a szervezetbe bejuttatni a kísérleteknél, mivel a vérben található deoxihemoglobin paramágneses tulajdonságát használja. Hátránya, hogy a vizsgálat meglehetősen drága, műszerigényes, s a legkisebb mozgás is műtermékek megjelenésével jár, emiatt a vizsgálati alanyok precíz és fegyelmezett együttműködését igényli (18-21).

A nukleáris medicina vizsgálómódszereihez tartozó PET és SPECT vizsgálat a neurológiában leggyakrabban az agyi vérátáramlás vizsgálatát célozza. A PET vizsgálat során speciális, pozitron sugárzó vegyületeket használnak. A PET módszer hátterében az áll, hogy egyes elemek spontán bomlása során pozitronok szabadulnak fel. A kisugárzott pozitron amint egy elektronnal találkozik, az annihilációnak nevezett folyamat során megsemmisül és két azonos energiájú (511 keV-os), egymással ellentétes irányba induló gamma foton keletkezik, melyeket a vizsgált személy körül gyűrű alakban elhelyezkedő PET-scanner detektál. A pozitron bomlást produkáló elemek azonban meglehetősen instabilak, gyorsan elbomlanak, ezért ezeket a vegyületeket helyben kell előállítani. A gyakorlatban a PET vizsgálat céljaira elsősorban a ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N és ^{11}C izotópokat használják. Kutatási célokra véráramlást vizsgáló tanulmányokban ezek közül is leginkább a ^{15}O -nel jelölt H_2O használata terjedt el, amit intravénásan beadva, a lokális vérátáramlás mérhető. A PET és fMRI közötti gyakorlati alkalmazás szempontjából az egyik lényeges különbség, hogy a PET módszernél alkalmazott jelforrások olyan instabilak (a ^{15}O felezési ideje mindössze 2 perc), hogy ezeket a helyszínen kell előállítani, ami egy ciklotron felszerelését és kezelését, valamint az adott molekulákat előállítani képes személyzet meglétét igényli. További hátránya a PET-nek, hogy az 1 mm körüli térbeli felbontással rendelkező fMRI-nél lényegesen gyengébb a felbontása, nem beszélve a sokszorosan rosszabb időbeli felbontásról (22-25).

A single-photon emission computer tomography (SPECT) során nem egy bomlásból származó pozitron kelti a detektálandó gamma fotonokat, hanem azok közvetlenül egy

gamma sugárzó forrásból (többnyire ^{99}Tc vagy ^{123}I) származnak. A SPECT-nek a rossz térbeli felbontása és a felhasznált izotópok bio-inkompatibilis volta (az oxigénnel ellentétben a jód csak igen korlátozottan fordul elő a szervezetben, a technécium pedig egyáltalán nem) szab határt, ennek ellenére a SPECT sokszor mégis a PET alternatíváját jelentheti lényegesen alacsonyabb árának köszönhetően (24-27).

Összességében elmondható, hogy mind az fMRI, mind a SPECT, PET költséges, műszer- és időigényes, nehezen elérhető vizsgálatok. Emellett a PET, SPECT vizsgálatok során radioizotóp beadása szükséges, így sugárterheléssel is járnak. Ezek miatt a gyakorlatban egyéb, könnyen alkalmazható, kiváló időbeli felbontással járó technikák, mint a transzkraniális Doppler vizsgálat és a near-infrared spektroszkópia (NIRS) terjedtek el a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatára.

A különböző molekularezgések gerjesztéséhez szükséges frekvenciák általában a normál infravörös tartományba (2500-25000 nm) esnek. Ennek a tartománynak az agykutatásban való alkalmazhatóságát jelentősen korlátozza, hogy a víz nagymértékben elnyeli az infravörös fényt, emiatt a detektálendő fény a szövetben elvész. Ezért terjedt el a közeli infravörös tartomány (800-2500 nm) használata, mely könnyebben penetrál a szövetekbe és elnyelődése relatíve alacsony. A keringő hemoglobin azonban az oxigenizáltságtól függően nagyobb mértékben nyeli el ezt a hullámhosszúságú fényt, emiatt a módszer segítségével következtethetünk az oxi- és deoxihemoglobin koncentráció változásaira és az összhemoglobin koncentrációra. Mivel egy adott agyterület aktivációjakor nő az aktivált területben a vértérfogat, s ezzel együtt a hemoglobin koncentráció, valamint az oxihemoglobin aránya a deoxihemoglobinhoz képest, a módszer alkalmas a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatára. Az infravörös spektroszkópia előnye, hogy nem invazív, külső szer bejuttatását nem igényli és a fejre helyezett fényforrás és érzékelők segítségével szabadon mozgó személyen is alkalmazható, ráadásul jóval olcsóbb, mint a PET vagy az fMRI (27).

A NIRS technika egyik hátránya azonban, hogy csak 30%-ban artériás és 70%-ban vénás szaturáció értéket mér és azt is csak a felszínhez közeli régiókban. Használhatóságát az agyi reaktivitás-vizsgálatokban ezek a tényezők jelentősen korlátozzák, különösen az általunk végzett vizuális stimuláció esetén, ahol az occipitális lebeny fölé kellene helyezni a detektort, ahonnan a mélyebben lévő látókéregreől feltehetően nem lehetne érdemi információt nyerni. Hátránya továbbá, hogy viszonylag rossz a térbeli felbontása, mindemellett a nyert adatok feldolgozása alapos szakértelmet és matematikai háttérrel igényel (28-30).

A neurovaszkuláris kapcsolat legegyszerűbben transzkraniális Doppler (TCD) vizsgálatokkal tanulmányozható, mellyel az os temporale keresztül vizsgálható az agyi

vérátáramlási sebesség különböző artériákban (31-33). A módszer nem invazív, olcsó, egyszerűen kivitelezhető, kiváló időbeli felbontással rendelkezik és tetszőlegesen ismételhető. Legfőbb hátránya, hogy a térbeli felbontása meglehetősen rossz, s a koponyacsont vastagsága néhány személyben, elsősorban idősebb nőkben határt szab az alkalmazásának.

1.4. A transzkraniális Doppler és szerepe az agyi vérátáramlás valamint a neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatában

Az Aaslid és munkatársai által 1982-ben kifejlesztett transzkraniális Doppler (TCD) vizsgálat lehetővé tette az intrakraniális arteriákban a véráramlási sebességnek és a pulzatilitási index mérése révén a vaszkuláris rezisztenciának a nem invazív módon történő meghatározását (33). A módszer az elmúlt két évtizedben óriási fejlődésen ment keresztül. Ennek köszönhetően ma már nemcsak a subarachnoidalis vérzés következtében kialakuló vazospasmus mértékének követésére és az intrakraniális arteriák stenosisainak és occlusioinak a diagnosztizálására használják, hanem szerepet kapott a neurovaszkuláris kapcsolat, a cerebrovaszkuláris reaktivitás, a cerebrális autoreguláció, az intrakraniális nyomásváltozás vizsgálatában csakúgy, mint a cerebrális mikroembólusok kimutatásában.

A fentiek mellett a módszer segítséget nyújt az agyhalál megállapításában, s a transzkraniális duplex technika révén lehetőséget teremtett az agyi parenchyma vizsgálatokra és az agyi perfúzió meghatározására is (34-36). A rögzíthető szondák kifejlesztésével az agyi vérátáramlás változásának tartós monitorozására nyílt lehetőség, így a módszer alkalmassá vált a szív és az agyat ellátó erek műtétjei során a cerebrális véráramlás és a cerebrális embolizáció monitorozására, csakúgy mint a nyitott foramen ovale kimutatására (37-39), illetve a neurovaszkuláris kapcsolat tanulmányozására. További fejlődést jelentett az ultrahangos kontrasztanyagok megjelenése, melynek tárgyalása meghaladja ezen tézis kereteit.

Az agyi vérátáramlásra gyakorolt eltérő stimulusok hatására létrejött véráramlási sebesség változás monitorozását funkcionális transzkraniális Doppler (fTCD) módszernek nevezzük. A módszer többek között alkalmas az acetazolamid provokáció, a CO₂ inhaláció, az apnoe teszt, a hiperventiláció, az orthosztatikus reakció, illetve a vizuális és kognitív stimuláció révén létrejövő véráramlási sebesség változásának a követésére (40-41). Irodalmi adatok szerint, amennyiben a vizsgált ér keresztmetszete állandó, a véráramlási sebesség változása az adott érben arányos az adott ér ellátási területében mérhető aktuális vérátáramlás

változással. TCD-vel és SPECT-tel végzett összehasonlító vizsgálatok kimutatták, hogy a TCD-vel mért véráramlási sebesség változás és a SPECT-tel detektált vérátáramlás változás egymással jól korrelálnak (24-26). A fentiekből következik, hogy bár különböző személyekben a véráramlási sebesség nem arányos a vérátáramlással, egy személyen belül az agyi véráramlási sebesség változása egy arteriában már arányos az adott arteria ellátási területében mérhető agyi vérátáramlás változásával, s így a véráramlási sebesség változásából következtetni lehet az agyi vérátáramlás változására. Mindez azonban csak akkor igaz, ha a vérátáramlás változását kiváltó stimulus nem befolyásolja számottevően a vizsgált ér keresztmetszetét. Az eddigi vizsgálatok alapján általánosságban elmondható, hogy a vazóaktív stimulusok hatásukat a kis átmérőjű rezisztencia ereken fejtik ki, míg a vizsgált intrakraniális nagy artériák átmérőjét nem, vagy csak sokkal kisebb mértékben befolyásolják (33, 42). Ezek alapján az intrakraniális nagyarteriákban (arteria cerebri media, arteria cerebri posterior) detektált áramlási sebesség változásából következtetni lehet az adott arteria által ellátott agyszövetben bekövetkező vérátáramlás változás mértékére.

Korábbi vizsgálatokkal igazolták, hogy a neuronális aktivitás kiváltotta áramlási sebességnövekedés mértéke az agyi erek funkciójának és károsodásának érzékeny markere (1, 13, 17, 32, 43-45). A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata során az alkalmazott stimulustól és ezáltal az aktivált területtől függően az arteria cerebri media (beszédközpont vagy mozgatóközpont stimulációja) vagy az arteria cerebri posterior (látókéreg stimulációja) véráramlási sebességét mérhetjük. Tanulmányainkban a vizuális aktiváció hatására az arteria cerebri posteriorban folyó vér áramlási sebesség változását vizsgáltuk. A vizuális stimuláció (olvasás) hatására a látókéreg aktiválódik, így a neuronális aktiváció következményeként az aktivált területet ellátó rezisztencia erek kitágulnak, mely az adott területet ellátó intrakraniális arteriában (arteria cerebri posterior) az áramlás és ezáltal az áramlási sebesség növekedéséhez vezet. Ez az áramlási sebességváltozás kiválóan detektálható transzkraniális Dopplerrel, a vizsgálat különösebb előkészület nélkül tetszőleges időpontban ismételhető és külső ágens beadását nem igényli (32, 43, 46-48).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen vizsgálatainkkal arra kerestünk választ, hogy különböző, vazokonstrikciót kiváltó tényezők, mint a nem-szteroid gyulladásgátlók és a hiperventiláció következtében kialakuló hipokapnia és alkalózis hogyan befolyásolják a neurovaszkuláris kapcsolatot. Mivel a neurovaszkuláris kapcsolat során a lokális vérátáramlás fokozódásához vazodilatáció szükséges, azt tanulmányoztuk, hogy az ezzel ellentétes hatást, nevezetesen a vazokonstrikciót kiváltó faktorkok gátolják-e ezt a folyamatot. A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálatához vizuális stimulációt (olvasást) használtunk, melynek során az arteria cerebri posteriorban regisztráltuk a véráramlási sebesség változását és vizuális kiváltott válasz (VEP) vizsgálattal becsültük a neuronális aktiváció mértékét.

Tanulmányainkban az alábbi két kérdésre kerestük a választ:

- I. A nem-szteroid gyulladásgátlók közül a mindennapi klinikai gyakorlatban széles körben használt indomethacin és naproxen, terápiás dózisban, orálisan adva gátolja-e a neurovaszkuláris kapcsolatot egészséges emberi szervezetben? Azért esett két nem szelektív NSAID készítményre a választásunk, mert az irodalmi adatok szerint egyedül az indomethacinról bizonyították kétséget kizáróan, hogy vazokonstrikciót okoz és negatívan befolyásolja a vazoreaktivitást, míg az egyéb NSAID készítmények (ibuprofen, diclofenac, aszpirin) esetén az eredmények ellentmondóak voltak. Emiatt elsőként arra kerestük a választ, hogy a részletesen vizsgált indomethacin mellett egyéb nem szelektív NSAID készítménynek kimutatható-e az indomethacinhoz hasonló hatása.
- II. A hiperventiláció kiváltotta hipokapnia és következményes vazokonstrikció hogyan befolyásolja a neurovaszkuláris kapcsolatot egészséges személyekben? Ebben a vizsgálatban olyan vazokonstrikciót kiváltó faktort használtunk, melynek során a vizsgálathoz külső szer bejuttatása nem volt szükséges, mégis erős vazokonstrikciót tudunk előidézni.

3. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálati személyek

A vizsgálatok a Debreceni Egyetem Regionális Etikai Bizottságának engedélyével történtek, a vizsgált személyek megfelelő felvilágosítása és írásos beleegyezése után. A vizsgálatba fiatal (20 és 35 év közötti), egészséges, rendszeres gyógyszeres kezelésben nem részesülő önkénteseket vontunk be.

Cerebrovaszkuláris rizikófaktorok (pl. dohányzás, hipertónia, elhízás, diabetes mellitus, hyperlipidémia, migrén) jelenléte, valamint coronaria és perifériás artériás érbetegség a vizsgálatba való bevonás kizáró tényezői voltak.

A jelen értekezésben két tanulmány eredményeit ismertetjük, melyek funkcionális transzkraniális Doppler és vizuális kiváltott válasz vizsgálatokon alapultak.

3.2. Funkcionális transzkraniális Doppler (fTCD)

A transzkraniális Doppler vizsgálat a véráramlási sebesség és a pulzatilitási index mérésére ad lehetőséget, míg a kiváltott válasz vizsgálat a neuronális aktiváció mértékét jelzi. Vizsgálatainkban a vizuális stimuláció (olvasás) hatására bekövetkező neuronális aktiváció mértékét a vizuális kiváltott válasz paraméterei alapján becsültük (Neuropack készülék, Nihon Kohden Corp., Tokió Japán), míg a látókéreg aktivációjának eredményeként az arteria cerebri posteriorban (ACP) bekövetkezett áramlási sebesség változását TCD-vel vizsgáltuk (Multidop T2, DWL, Überlingen, Németország).

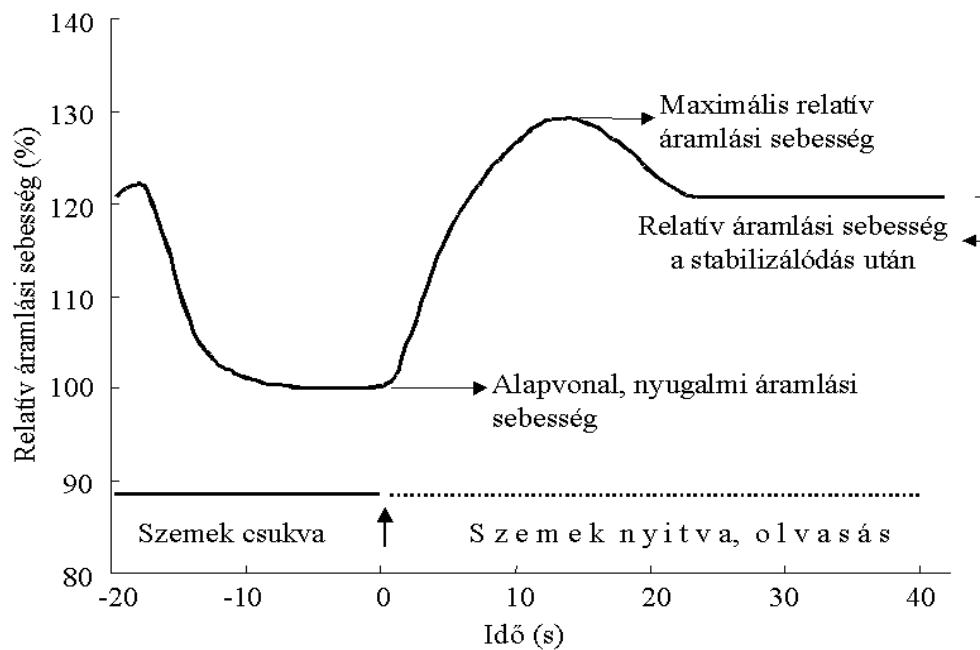
A vizsgálat kezdetén 2 MHz-es transzkraniális szondát rögzítettünk mindkét oldalon egy fejpánt segítségével úgy, hogy a temporális csontablakon át az arteria cerebri posterior P2 szegmensében tudjuk a véráramlási paramétereket regisztrálni. Ehhez a vizsgálati mélységet 58 mm-re állítottuk, s a szondától távolodó irányú áramlást kerestünk. Amennyiben a fenti paramétereknek megfelelő, erős szignált sikerült detektálni, s az áramlási sebesség az arteria cerebri posteriorra jellemzően szemnyitásra nőtt, szemcsukásra csökkent, a szondát rögzítettük.

A vizsgálataink során a csúcshisztolés, az átlag- és a végdiasztolés sebességet regisztráltuk. Mivel a Doppler műtermékek a csúcshisztolés sebességet befolyásolják a legkevésbé (48-49), a vizsgálatok értékelésekor ezt a paramétert használtuk. A funkcionális

Doppler vizsgálathoz vizuális stimulációként egy érzelmileg semleges szöveget tartalmazó könyv hangtalan olvasására kértük az önkénteseket. Ezt az úgynevezett „olvasási tesztet” korábban sakktáblaminta stimulációval összehasonlították és validálták (50-52). A vizsgálat során az önkéntesek 20 másodpercig a szemüket csukva tartották (nyugalmi fázis), majd kinyitották és 40 másodpercig olvastak (stimulációs fázis). Ezt az egy perces ciklust 10 alkalommal megismételtük, s a sebességértékeket minden személyben átlagoltuk. A jobb és bal oldali értékek között nem volt szignifikáns különbség, így az értékelés során a két oldal értékeinek átlagával számoltunk. A vizsgálat során nyert beat-to-beat értékeket másodpercenkénti felbontásban ábrázoltuk.

A vizsgálat során a szemek zárásakor a látókéreg deaktiválódik, s ennek hatására az arteria cerebri posteriorban mérhető áramlási sebesség csökken, majd egy alapszinten stabilizálódik. Szemnyitás után az áramlási sebesség emelkedik, maximumát elérve enyhén csökken, majd stabilizálódik (1. ábra).

Azért, hogy az egyes személyek adatait összehasonlíthassuk, az abszolút sebesség mellett meghatároztuk a relatív áramlási sebességértékeket is úgy, hogy az aktuális abszolút áramlási sebességet a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez viszonyítottuk és annak százalékában fejeztük ki. A maximális relatív áramlási sebességnövekedés meghatározásához a szemnyitás és olvasás során, vagyis a stimulációs fázisban mért legmagasabb relatív áramlási sebességet használtuk.



- 1. ábra.** A neurovaszkuláris kapcsolat vizsgálata. A vizsgálat során a vizsgált személy 20 másodpercig a szemeit csukva tartotta (nyugalmi fázis), majd szemnyitást követően 40 másodpercig hangtalanul olvasott (stimulációs fázis). A fenti ciklust tízszer ismételtük, s az átlagolt értékeket elemeztük. Az aktuális áramlási sebességet a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez (alap) viszonyítottuk, s annak százalékos értékében adtuk meg (relatív áramlási sebesség).

A pulzatilitási indexet (PI) a következő formula alapján számoltuk: $PI = (\text{csúcshisztolés áramlási sebesség} - \text{végdiasztolés áramlási sebesség}) / \text{átlagsebesség}$ (53).

A statisztikai analízis során a nem-szteroid gyulladásgátlók és a hiperventiláció pulzatilitási indexre gyakorolt hatásának a vizsgálatához a nyugalmi fázis végén, a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért PI-et használtuk.

3.3. Vizuális kiváltott válasz vizsgálat

A fTCD mellett vizuális kiváltott válasz (VEP) vizsgálatok is történtek a látókéreg aktivitásának becslésére. A kiváltott válaszok érzékszervek, receptorok, meghatározott sejtcsoportok speciális stimulációja után az idegrendszer bizonyos régióiban kiváltott elektromos válaszpotenciálok. Általánosságban igaz, hogy a válaszpotenciálokat bőrfelszínre

rögzített elektróddal regisztráljuk. Sok lehet a technikai buktató, artefaktum, ezért több száz stimulust alkalmazunk, a kiváltott potenciálokat átlagoljuk, s legalább kétszer ismételünk minden méréssorozatot.

A vizuális kiváltott válasz vizsgálat során a két szemet külön-külön ingereltük, miközben mindkét occipitális régióról elvezettük a kiváltott válaszpoteenciálokat. Két ingerlési technikát alkalmaztunk: mintaváltást és mintamegjelenítést (54-56). Mindkét esetben a fotelben ülő vizsgálati személy előtt egy méter távolságra egy sakktábla mintát ábrázoló képernyő volt, melyen mintaváltás során a fehér és fekete négyzetek váltakoztak, a mintamegjelenítés során pedig a sakktábla minta periódikusan felvillant. A mintaváltással történő ingerlés során nyerhető válasz a P100-as csúcs, melynek a polaritása pozitív, a latenciája kb. 100 msec. A mintamegjelenítés során specifikus csúcs nem különíthető el, ennél a vizsgálatnál a két occipitális válasz közötti szimmetriát vizsgáljuk. Féltekei aszimmetriáról akkor beszélünk, ha az amplitúdó differencia nagyobb, mint 50% (55-56). Tanulmányainkban a P100-as csúcs reprodukálhatóságát, amplitudóját és latenciáját mértük. A vizuális kiváltott válasz vizsgálat minden esetben a fTCD vizsgálat után fél órán belül megtörtént.

3.4. Egyéb vizsgálatok

A TCD és VEP vizsgálatok előtt részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálatot végeztünk. Minden résztvevőnél történt laboratóriumi vizsgálat (szérum ionok, urea, kreatinin, éhgyomri glükóz, májenzimek, kreatin-kináz, koleszterin, HDL-C, LDL-C, triglicerid szint, CRP, Westergreen, rutin hemosztázis tesztek). A vérvételek éhgyomorra, reggel 8 és 9 óra között a TCD vizsgálatok után történtek. A funkcionális TCD vizsgálatokat 23 Celsius fok hőmérsékletű, zajmentés szobában végeztük, ahol a vizsgálati személyek kényelmes székekben ültek. Minden önkéntest megkértünk arra, hogy a vizsgálatot megelőző 9-10 órában ne fogyasszon koffeint. A TCD vizsgálatok előtt és után nem invazív módon vérnyomás és pulzusmérést végeztünk. A TCD vizsgálatokat mindig ugyanaz a személy végezte.

3.5. Vizsgálati protokollok

I. A **nem-szteroid gyulladásgátlók** (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálatainkba egészséges önkénteseket vontuk be. Minden önkéntesben három alkalommal végeztünk funkcionális TCD és VEP vizsgálatot. Először kontroll vizsgálat során határoztuk meg a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebességváltozást és végeztünk VEP vizsgálatot (kontroll fázis), majd a vizsgálati személy 2 egymást követő napon, napi 3-szor 25 mg indomethacint vett be, melyet követően a funkcionális TCD és VEP vizsgálatokat megismételtük (indomethacin fázis). Négy héttel később a vizsgálati egyén 2 egymást követő napon, napi kétszer 550 mg naproxent szedett és a vizsgálatokat újból megismételtük (naproxen fázis) (2. ábra).

Kontroll	Indomethacin	Naproxen
f TCD + VEP	f TCD + VEP	f TCD + VEP

2 napig

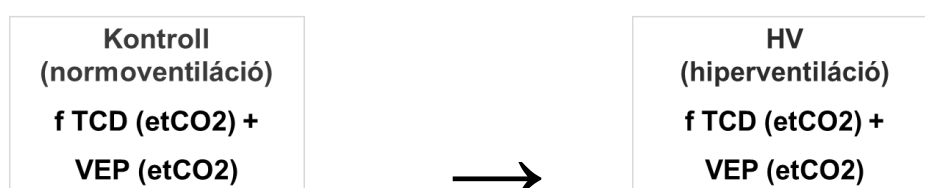
3x25 mg indomethacin → 4 héttel később 2X550 mg naproxen 2 napig

2. **ábra.** Vizsgálati protokoll a nem-szteroid gyulladásgátlók (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálatunkban.

II. A **hipokapnia** (respirációs alkalózis) indukálta vazokonstrikció neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálatainkban minden önkéntes, egészséges egyén esetében két alkalommal végeztünk funkcionális TCD és VEP vizsgálatot. Először normál légzésszám mellett (normoventiláció) határoztuk meg a vizuális stimuláció kiváltotta véráramlási sebességváltozást az a. cerebri posteriorban és végeztünk VEP vizsgálatot, majd ugyanazon vizsgálati személyt percenként 35-40 légvételre kértünk öt percen át (hiperventilációs fázis). A hiperventiláció (HV) mellékhatásaként szédülés, fejfájás jelentkezett, ennek minimalizálására a HV alatt a fTCD vizsgálat során az 1 perces ciklusokat

(20 másodperc szemzárás – 40 másodperc olvasás) nem a standard 10, hanem csupán 5 alkalommal ismételtük, így a vizsgálati személyekkel öt percen át végeztettük az erőltetett légzést. A hiperventiláció során az adatgyűjtést egy perccel az erőltetett légzés megkezdése után kezdtük el (amikor a kilégzésvégi etCO₂ szint 25 Hgmm körül stabilizálódott), így a HV alatt minden vizsgálati személyben összesen 4 ciklust mértünk és átlagoltunk. A normoventiláció és hiperventiláció alatt a TCD szondák pozíciója változatlan maradt. A vizsgálat során mért abszolút áramlási sebességértékekből a normo- és hiperventilációs fázis alatt is meghatároztuk a relatív sebességértékeket úgy, hogy az aktuális áramlási sebességet a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez viszonyítottuk, és annak százalékában adtuk meg. A VEP vizsgálatot természetesen hiperventiláció alatt is megismételtük.

Ahhoz, hogy a hiperventiláció hatásosságát ellenőrizzük, a kilégzésvégi szén-dioxid (etCO₂) szintet kapnográf segítségével mértük (Capnograd, Novamatrix Medical Systems Corp., Wallingford, USA). A kapilláris vérgáz szinteket szintén ellenőriztük a hiperventilációs fázis előtt és közvetlenül utána (3.ábra).



3. ábra. Vizsgálati protokoll a hipokapnia neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálatunkban.

3.6. Statisztikai módszerek

Az adatokat átlag±szórás (SD) formájában tüntettük fel. A varianciák homogenitását F teszttel ellenőriztük. A kontroll (gyógyszermentes/normoventilációs) fázisokban és a gyógyszerhatás/hiperventilációs fázisok alatt mért, vizuális inger kiváltotta abszolút és relatív véráramlási sebesség változásokat ismételt méréses variancia-analízissel hasonlítottuk össze.

Páros t-próbát alkalmaztunk a kontroll és NSAID/hiperventilációs fázisok alatt mért pulzus, szisztolés és diasztolés vérnyomás, légzési frekvencia, vérgáz szintek, a nyugalmi fázis alatt mért agyi véráramlási sebesség és pulzatilitási index (PI), a maximális relatív áramlási

sebesség, valamint a VEP vizsgálat során kapott P100 hullám latencia és amplitúdó értékek összehasonlítására. Ha a statisztikai próba szignifikáns eltérést jelzett, akkor Scheffe post-hoc tesztet végeztünk. Az eltérést $p < 0.05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A nem-szteroid gyulladásgátlók (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása

Vizsgálatainkba összesen 15 önkéntest vontunk be (8 férfit és 7 nőt), átlagéletkoruk 25 ± 4 év volt. Az alap laboratóriumi értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget. A szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a pulzus értékek a kontroll, indomethacin és naproxen fázisok alatt nem különböztek szignifikánsan (3. táblázat). A VEP paraméterek (P100 hullám amplitúdó és latencia) értékeiben szintén nem volt szignifikáns eltérés a kontroll, indomethacin és naproxen fázisok között (3. táblázat).

Minden vizsgálati személy rendelkezett megfelelő csontablakkal, így minden önkéntesben mindkét oldali arteria cerebri posteriort sikerült TCD-vel vizsgálni.

A nyugalmi, abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind a naproxen ($p < 0.01$), mind az indomethacin ($p < 0.01$) gyógyszerhatás idején a kontroll fázishoz képest, ugyanakkor a naproxen és indomethacin fázisok között nem volt szignifikáns különbség. Mindkét NSAID gyógyszerhatás idején a pulzatilitási index értéke szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.01$), mint a kontroll fázishoz, azonban a két NSAID fázisban a pulzatilitási indexek között szignifikáns eltérést nem találtunk (3. táblázat). Az áramlási sebességben és a pulzatilitási indexben észlelt fentebb jelzett eltérések az indomethacin és naproxen agyi rezisztencia erekre kifejtett vazokonstriktív hatására utalnak.

Paraméterek	Kontroll fázis	Indomethacin fázis	Naproxen fázis
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	116±7	118±6	117±7
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	77±6	78±5	77±5
Szívfrekvencia (1/perc)	74±4	76±5	75±5
Nyugalmi csúcshisztolés áramlási sebesség (cm/sec)	58±10	49±6 **	51±7 **
Nyugalmi pulzatilitási index	0.98±0.07	1.15±0,04 **	1.14±0.05 **
P100 hullám amplitúdó (μV)	7.48±1.63	7.41±1.45	7.36±1.46
P100 hullám latencia (msec)	103.9±2.4	104.1±3.5	104.2±2.9

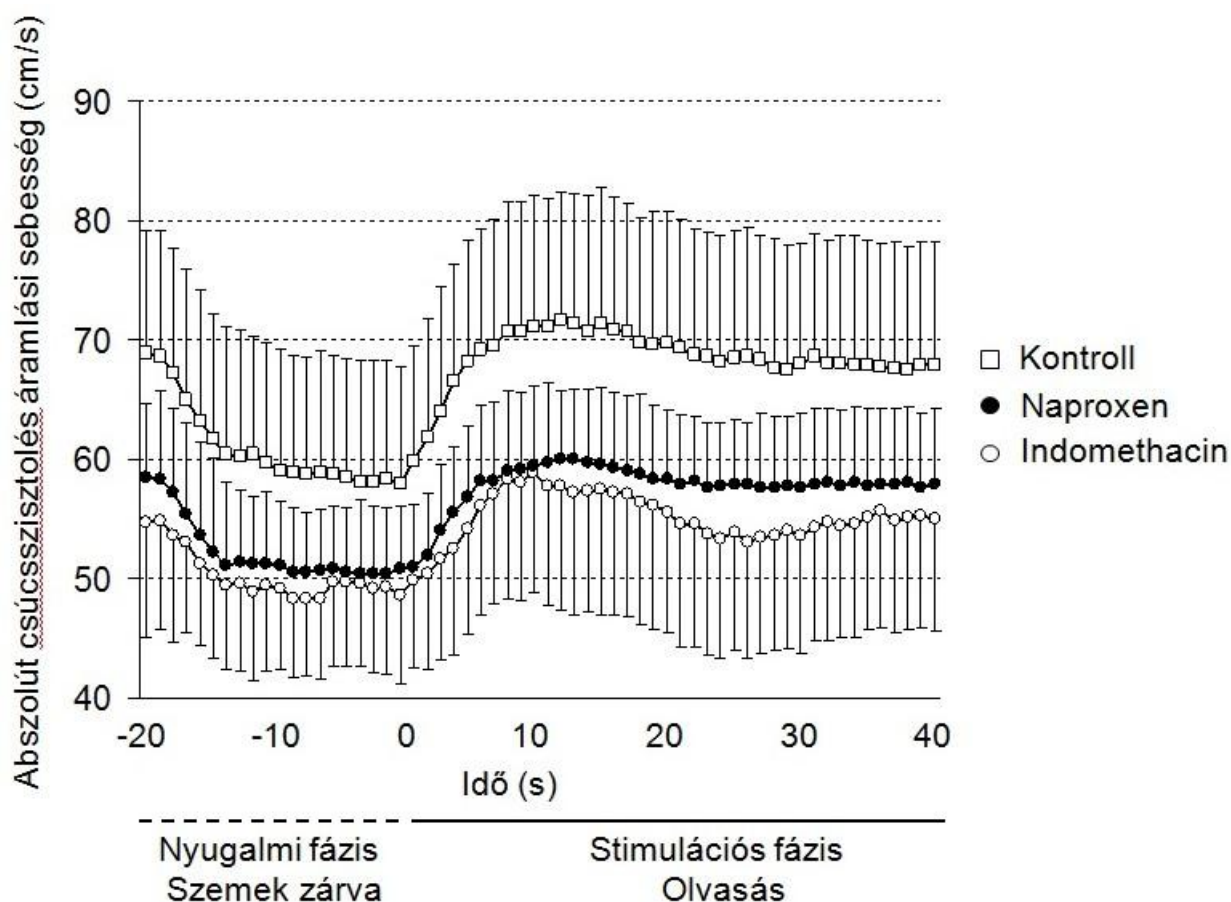
3. táblázat. Kontroll, indomethacin és naproxen fázisok alatt mért paraméterek.

** $p < 0.01$ a kontroll fázishoz képest.

A vizuális stimuláció (olvasás) hatására az abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség mind a kontroll periódusban, mind a naproxen és indomethacin hatás idején nőtt a nyugalmi fázishoz képest (4. ábra). A vizuális stimuláció során mért csúcshisztolés áramlási sebességek tekintetében az ismételt méréses variancia-analízis (ANOVA) a kontroll, indomethacin és naproxen fázisok között szignifikáns különbséget igazolt (group main effect < 0.01). A fenti különbségen túl a vizuális stimuláció során az a. cerebri posteriorban detektált csúcshisztolés áramlási sebesség értékek a mérések különböző időpontjaiban szignifikánsan különböztek (time-of-measurement main effect: $p < 0.001$), illetve a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebesség változások időbeli lefolyása (vagyis a grafikon alakja) is szignifikánsan eltért a kontroll, indomethacin és naproxen fázisban (group with time-of-measurement interaction: $p < 0.01$).

Amikor két csoportot hasonlítottunk össze egymással, az ismételt méréses variancia-analízis azt igazolta, hogy a stimulációs fázisban mérhető csúcshisztolés áramlási sebességek mind az indomethacin (group main effect: $p < 0.01$), mind a naproxen (group main effect: $p < 0.05$) hatás ideje alatt alacsonyabbak voltak a kontroll fázishoz képest, míg az indomethacin

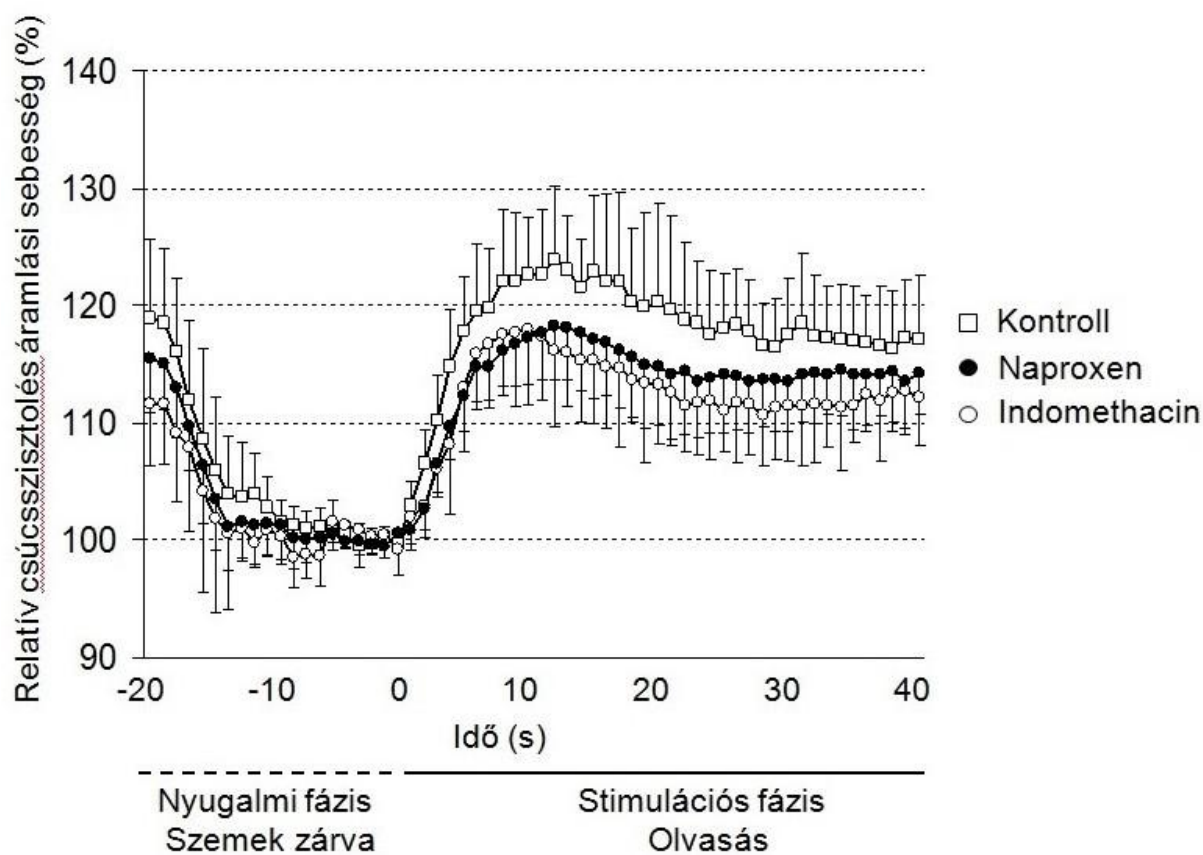
és a naproxen hatás alatti sebesség értékeiben nem volt szignifikáns eltérés (group main effect: $p=0.44$) (4. ábra).



4. ábra. A vizuális stimuláció (olvasás) kiváltotta abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség változása a kontroll, naproxen és indomethacin fázis során. A nyugalmi fázis utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi csúcshisztolés sebesség szignifikánsan alacsonyabb volt mind az indomethacin, mind a naproxen fázisban a kontroll fázishoz képest. Ismételt mérés variancia-analízissel szignifikáns különbséget találtunk a kontroll és NSAID fázisok között a vizuális stimuláció alatt mérhető csúcshisztolés áramlási sebességek tekintetében, míg az egyes NSAID fázisok között nem volt szignifikáns eltérés.

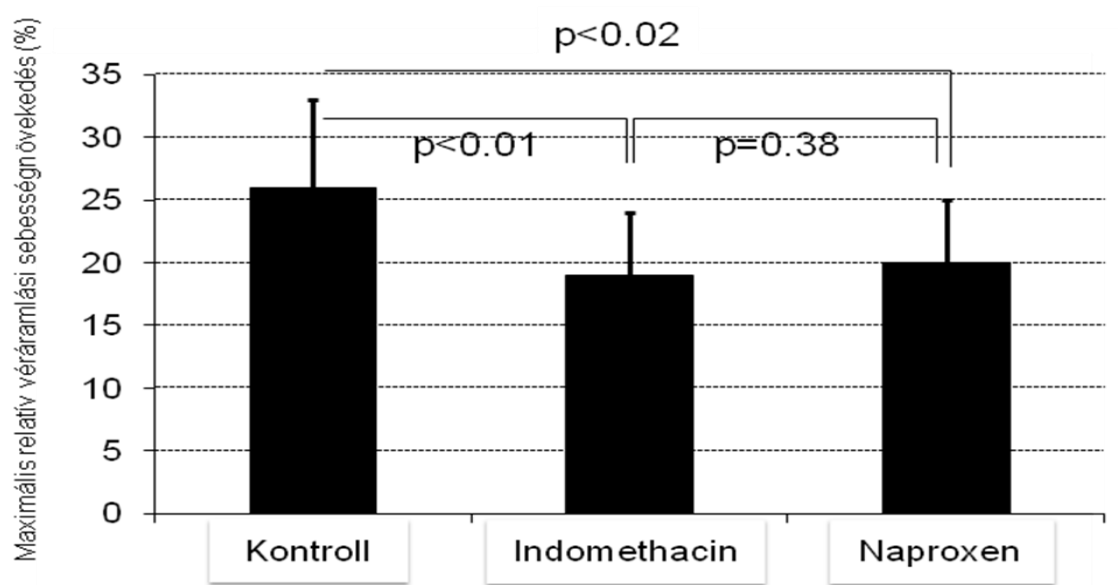
Hogy a különböző (kontroll, indomethacin, naproxen) fázisokat egymással összehasonlíthassuk, meghatároztuk a relatív sebesség értékeket is úgy, hogy az aktuális áramlási sebességet minden fázisban a szemcsukás (nyugalmi fázis) utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez viszonyítottuk, és annak százalékában fejeztük ki. Ismételt mérés variancia-analízissel az abszolút sebesség értékekhez hasonlóan a

stimulációs fázisban mért relatív áramlási sebesség értékekben is szignifikáns különbséget észleltünk a kontroll, indomethacin és naproxen fázisokban (group main effect: $p < 0.01$). Amikor két csoportot hasonlítottunk össze egymással, a vizuális stimuláció alatt mért relatív csúcshisztolés áramlási sebesség az indomethacin (group main effect: $p < 0.01$) és a naproxen (group main effect: $p < 0.05$) fázisban is alacsonyabb volt a kontroll fázishoz képest, azonban az indomethacin és a naproxen hatás alatti relatív sebesség értékeiben nem találtunk szignifikáns eltérést (group main effect: $p = 0.24$) (5. ábra).



5. ábra. A vizuális stimuláció (olvasás) kiváltotta relatív csúcshisztolés áramlási sebesség értékek a kontroll, indomethacin és naproxen fázis során. Az ismételt mérés varianciaanalízis szignifikáns különbséget igazolt a kontroll és NSAID fázisok között, de nem volt szignifikáns eltérés az indomethacin és naproxen fázisokban mért relatív csúcshisztolés sebesség értékekben.

A maximális relatív véráramlási sebességnövekedés (azaz a 40 másodperces vizuális stimulációs fázis során mért relatív csúcshisztolés áramlási sebesség legnagyobb értéke) tekintetében is szignifikáns eltéréseket tapasztaltunk ha a kontroll és indomethacin ($p<0.01$) kontroll, valamint kontroll és naproxen ($p<0.02$) fázisokat hasonlítottuk össze. A két nem-szteroid gyulladásgátló hatása idején mért maximális relatív csúcshisztolés sebesség értékében nem volt szignifikáns eltérés ($p=0.38$) (6.ábra).



6. ábra. A maximális relatív csúcshisztolés véráramlási sebesség a kontroll, indomethacin és naproxen fázisok alatt. Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a kontroll és indomethacin, illetve a kontroll és naproxen fázisok összehasonlításakor. Az indomethacin és naproxen fázisok között nem volt szignifikáns eltérés.

4. 2. A hipokapnia indukálta vazokonstriktio neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása

Vizsgálatainkba 14 önkéntes, egészséges egyént vontunk be (7 nőt és 7 férfit), átlagéletkoruk 25 ± 4 év volt.

A hiperventiláció alatt a vérnyomás értékek nem változtak, azonban a szívfrekvencia szignifikánsan nőtt ($p<0.001$) a normoventilációs fázishoz képest. A kilégzésvégi CO_2 szint és a kapilláris pCO_2 érték szignifikánsan csökkent ($p<0.001$), míg a vér pH-ja és a kapilláris

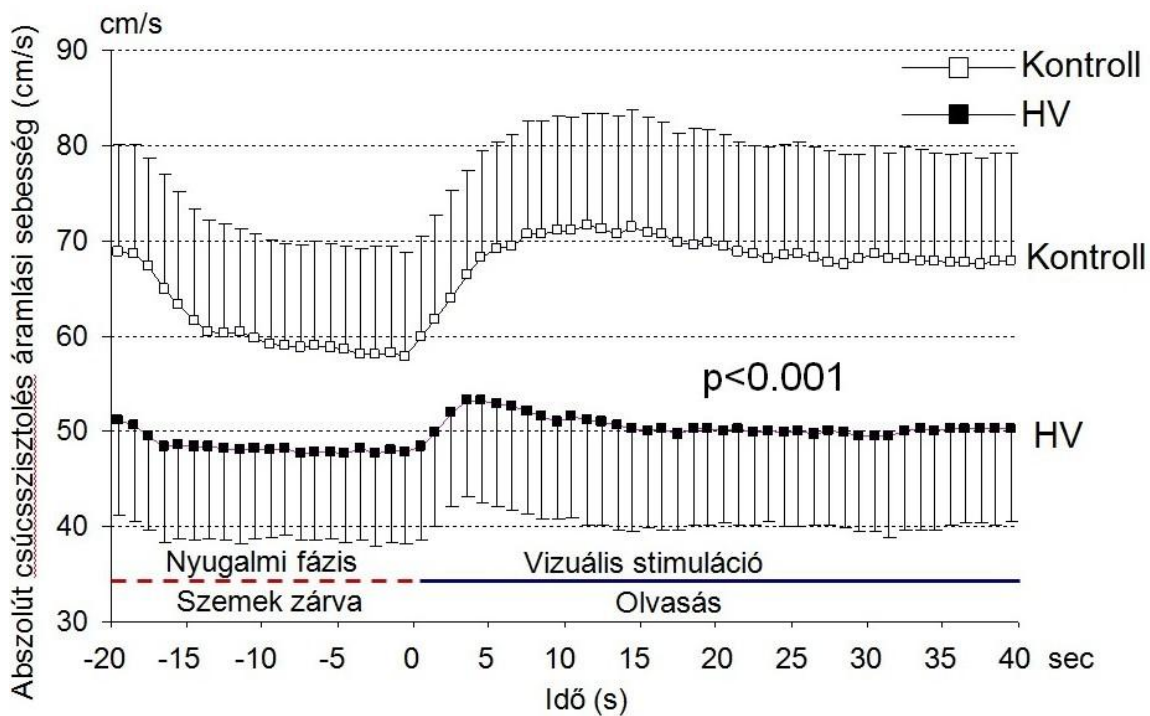
pO₂ érték pedig növekedett a HV hatására (p<0.001) (4. táblázat). A VEP paraméterek (P100 hullám amplitúdó és latencia) értékeiben nem volt szignifikáns különbség a normoventilációs és hiperventilációs fázisok között (4. táblázat).

Paraméterek	Normoventiláció (kontroll fázis)	Hiperventiláció	p
Légzési frekvencia (1/perc)	16±2	37±3	<0.001
Kilégzés-végi pCO ₂ (Hgmm)	37±3	25±3	<0.001
Szív frekvencia (1/perc)	83±9	98±8	<0.001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	113±10	114±12	0.81
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	74±9	74±11	0.90
Nyugalmi áramlási sebesség (cm/sec)	58±11	48±11	<0.01
Nyugalmi pulzatilitási index	1,02±0,11	1,45±0,28	<0.01
Kapilláris vér pH	7,43±0,02	7,58±0,05	<0.001
Kapilláris vér pO ₂ (Hgmm)	68±2	83±3	<0.001
Kapilláris vér pCO ₂ (Hgmm)	35±1	23±2	<0.001
P100 hullám amplitúdó (µV)	7,58±2,08	6,78±1,60	0.39
P100 hullám latencia (msec)	105±4,53	108,2±2,96	0.51

4. táblázat. A normoventiláció és hiperventiláció során mért paraméterek.

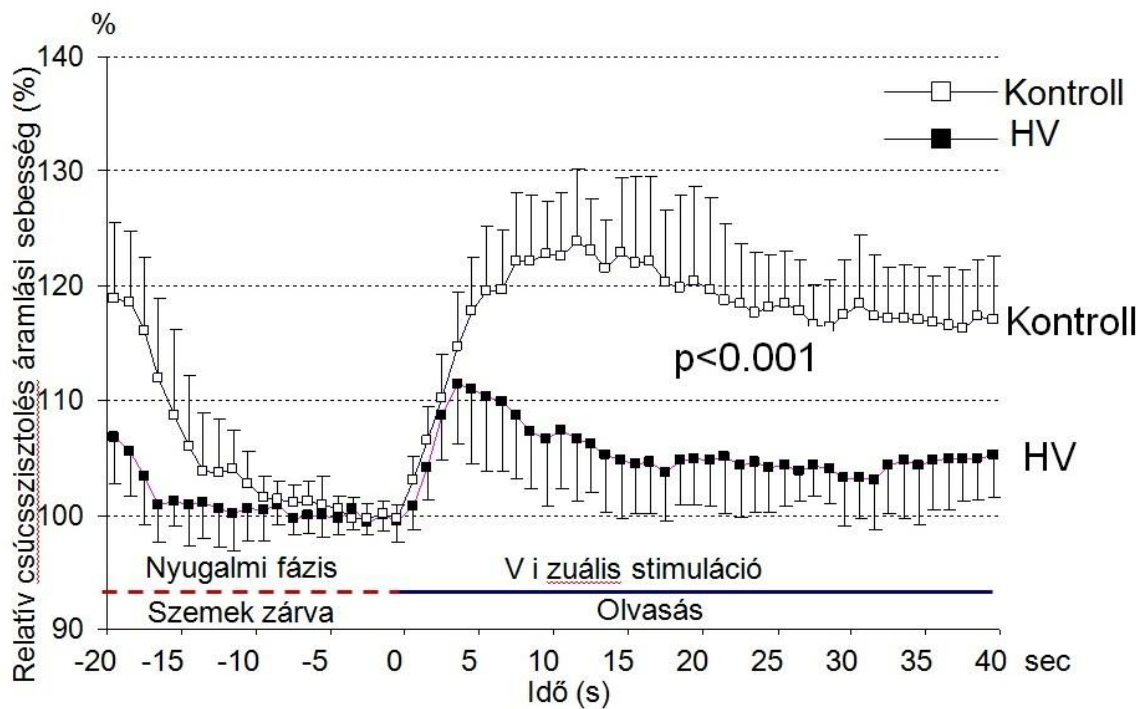
A hiperventiláció és következményes hipokapnia okozta vazokonstriktió eredményeként a szemcsukás során mért nyugalmi abszolút csúcshisztolés áramlási sebesség szignifikánsan csökkent ($p < 0.01$), míg a pulzatilitási index értéke szignifikánsan nőtt ($p < 0.001$) a normoventilációs értékekhez képest (4. táblázat, 7. ábra).

A vizuális stimuláció (olvasás) kiváltotta, arteria cerebri posteriorokban mérhető abszolút csúcshisztolés sebesség növekedés mind a normo-, mind a hiperventilációs fázisban megfigyelhető volt (7. ábra). A vizuális stimuláció során mért csúcshisztolés áramlási sebességek tekintetében az ismételt méréses variancia-analízis (ANOVA) a kontroll és hiperventilációs fázisok között szignifikáns különbséget igazolt (group main effect < 0.001). Emellett, a stimulációs fázis (olvasás) idején a különböző mérési időpontokban az a. cerebri posteriorban mért csúcshisztolés áramlási sebesség értékek szignifikánsan különböztek (time-of-measurement main effect: $p < 0.001$), illetve a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebesség változások időbeli lefolyása (vagyis a grafikon alakja) szignifikánsan eltért (group with time-of-measurement interaction: $p < 0.01$) a normoventilációs és a hiperventilációs fázisban.



7. ábra. A hipokapnia kiváltotta vazokonstrikció következtében a nyugalmi fázisban mérhető abszolút csúcshisztolés sebesség szignifikánsan alacsonyabb volt a hiperventiláció (HV) idején a normoventiláció (kontroll) során mért értékhez képest. A vizuális stimuláció (olvasás) hatására a csúcshisztolés sebesség mind a normo-, mind a hiperventilációs fázis során nőtt, de a sebesség növekedés mértéke kisebb volt a HV fázis alatt, mint a normoventiláció során.

Hogy a normo- és hiperventilációs fázisokat összehasonlíthassuk, az abszolút sebesség mellett meghatároztuk a relatív sebesség értékeket is úgy, hogy az aktuális áramlási sebességet mind a normo-, mind a hiperventiláció idején a szemcsukás utolsó 5 másodpercében mért nyugalmi áramlási sebességhez viszonyítottuk, és annak százalékában fejeztük ki (8. ábra).



8. ábra. A relatív csúcshisztolés véráramlási sebesség a kontroll- és hiperventilációs (HV) fázisok alatt. A vizuális stimuláció (olvasás) kiváltotta relatív áramlási sebesség növekedés szignifikánsan kisebb volt a HV fázis alatt a kontrollhoz képest, mely azt jelzi, hogy a HV kiváltotta hipokapnia a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulását szignifikánsan gátolta.

Ismételt mérés variancia-analízissel az abszolút sebesség értékekhez hasonlóan a stimulációs fázisban mért relatív áramlási sebesség értékekben is szignifikáns különbséget észleltünk a normo- és hiperventilációs fázisok között (group main effect: $p < 0.001$), s a vizuális stimuláció kiváltotta áramlási sebesség változások dinamikája is szignifikánsan eltért a kontroll (normoventiláció) és a hiperventilációs fázisban (group with time-of-measurement interaction: $p < 0.001$) (8. ábra).

A 40 másodperces vizuális stimulációs fázis során mért maximális relatív véráramlási sebesség növekedés szignifikánsan alacsonyabb volt a hiperventiláció során ($12 \pm 5\%$) a normoventilációs fázishoz képest ($26 \pm 7\%$; $p < 0.001$).

5. MEGBESZÉLÉS

Eredményeink azt igazolták, hogy mind a NSAID készítmények közé tartozó indomethacin és naproxen, mind a hiperventiláció kiváltotta hipokapnia vazokonstrikciót váltott ki a cerebrális rezisztencia ereken és gátolta a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges vazodilatációt, miközben a neuronális aktiváció mértékét jelző kiváltott válasz paraméterekben nem volt szignifikáns eltérés a kontroll fázishoz képest.

5.1. A nem-szteroid gyulladás gátlók (indomethacin és naproxen) neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása

A ciklo-oxigenáz (COX) enzimet gátló, nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek közé tartozó naproxent és indomethacint széles körben használjuk markáns fájdalomcsillapító hatásuk miatt. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy ezek a gyógyszerek terápiás dózisban, orálisan alkalmazva szignifikánsan csökkentik a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban mérhető nyugalmi véráramlási sebességet, s növelik a pulzatilitási indexet, mely változások a cerebrális rezisztencia erek vazokonstrikcióját jelzik. Mindezek mellett, mind az indomethacin, mind a naproxen hatás alatt csökkent a vizuális stimulus kiváltotta véráramlási sebesség változás az arteria cerebri posteriorban, miközben a látókéreg neuronális aktivációját jelző vizuális kiváltott válasz paramétereiben nem volt változás a kontroll fázishoz képest. Mivel a naproxen és indomethacin cerebrális rezisztencia erekre gyakorolt hatásai között nem észleltünk szignifikáns különbséget, eredményeink azt jelzik, hogy nemcsak az indomethacin, hanem egyéb nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer, mint pl. a naproxen is képes a neurovaszkuláris kapcsolatot gátolni. Tudomásunk szerint ez az első olyan transzkraniális Doppler tanulmány, mely igazolta a nem-szteroid gyulladásgátlók neurovaszkuláris kapcsolatra kifejtett gátló hatását.

5.1.1. Különböző nem-szteroid gyulladásgátlók cerebrális hemodinamikára gyakorolt hatása

Bár számos nem-szteroid gyulladásgátló ismert, a legtöbb cerebrális hemodinamikával foglalkozó tanulmányban az indomethacin hatását vizsgálták. Ennek háttérében feltehetően az áll, hogy az indomethacin egy jól ismert, erős vazokonstrikciós hatással bíró szer, melyről

kimutatták, hogy a bazális agyi véráramlást kb. 20-40%-al csökkentette (57-69). Az indomethacin markáns vazokonstriktor hatását a klinikai gyakorlatban többek között traumás agyállomány vérzésben az intrakraniális nyomásfokozódás csökkentésére (70-73), valamint újszülötteknél a ductus arteriosus persistens zárására is felhasználták (74-77). Az indomethacin használata mellett szólt az is, hogy az egyéb NSAID készítmények vazóaktív hatása nem volt olyan meggyőző, mind az indomethaciné. Az ibuprofen például állatkísérletek során nem csökkentette az agyi vérátáramlást (78), és az indomethacinnal ellentétben sem az ibuprofen (78-79), sem a diclofenac (80) nem gátolta a széndioxid reaktivitást. Bár nagy-dózisú, intravénásan adott aszpirin nyulakban csökkentette az agyi vérátáramlást, a humán vizsgálatok során 500-1200 mg adagban alkalmazott aszpirin sem az agyi vérátáramlást nem befolyásolta számottevően, sem a széndioxid reaktivitást illetve a neurovaszkuláris kapcsolatot nem gátolta (81-82).

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a naproxen és indomethacin hatására a nyugalmi cerebrális véráramlási sebesség csökkent és a pulzatilitási index emelkedett, mely változások mindkét NSAID csoportba tartozó szer cerebrális rezisztencia erekre gyakorolt vazokonstriktós hatását jelezték. Más szerzőkkel (66) ellentétben eredményeink azt jelezték, hogy az indomethacinon túl egyéb NSAID készítménynek, nevezetesen a naproxennek is van a cerebrális rezisztencia erekre gyakorolt érszűkítő hatása.

5.1.2. Módszertani kérdések

Vizsgálatunk korlátja lehet, hogy a három mérési fázis (kontroll, indomethacin, naproxen fázisok) során a transzkraniális szonda helyzete eltérő lehetett, mely befolyásolhatta a különböző fázisok alatt mért abszolút áramlási sebesség értékeket. Ennek elkerülésére, igyekeztünk mindig azonos helyről felkeresni az arteria cerebri posteriort, továbbá mindig a legerősebb szignált kerestük és fogadtuk el.

Megjegyzendő, hogy egy egyénen belül egy adott arteria ellátási területében mért vérátáramlás változása és az arteriában mért véráramlási sebesség értékek változása közötti korreláció a korábbi vizsgálatokban az átlagos áramlási sebesség értékekre vonatkozott. Mivel azonban a Doppler műtermékek a csúcs-szisztolés sebességet befolyásolják legkevésbé (48-49), ezért a vizsgálatok értékelésénél vizsgálatainkban ez utóbbi paramétert használtuk. Tekintve, hogy a csúcs-szisztolés és átlagsebesség változása között szoros összefüggés

feltételezhető, a csúcs-szisztolés sebesség használata valószínűleg érdemben nem befolyásolta eredményeinket.

Az agyi vérátáramlás és az agyi véráramlási sebesség kapcsolatát illetően tett megállapítás, miszerint ugyanazon személyben a véráramlási sebesség változása az intrakraniális nagyartériákban arányos az adott arteria ellátási területében mérhető egyidejű agyi vérátáramlás változással csak akkor állja meg a helyét, ha az inszonált ér átmérője nem változik azokra a stimulusokra, amelyek érintik a cerebrális mikrokeringést (82). Esetünkben, a NSAID szerek adása után az ACP áramlási sebesség szignifikáns csökkenéséből és a pulzatilitási index emelkedéséből az arteria cerebri posterior ellátási területében lévő rezisztencia erek vazokonstrikciójára és csökkent agyi vérátáramlásra következtettünk. Elméletileg azonban lehetséges, hogy az indometacin vagy naproxen nem csak a rezisztencia ereket szűkítik, hanem a nagy intrakraniális ereket, beleértve az arteria cerebri posteriort (ACP) is. Ebben az esetben az ACP-ban mérhető áramlási sebesség nettó változása az ACP csökkent érátmérőjének és a rezisztencia erek vazokonstrikciójának együttes hatásából származna. Ha azonban az indometacin és a naproxen csökkentette volna az ACP átmérőjét, ez az ACP-ban mérhető véráramlási sebesség növekedéséhez járult volna hozzá. Mivel vizsgálataink a naproxen és indomethacin beadása után az ACP véráramlási sebességének a szignifikáns csökkenését, nem pedig növekedését igazolták, ezt csak a rezisztencia erek markáns vazokonstrikciójával lehetne magyarázni, melynek mértéke meghaladta az ACP esetleges átmérő csökkenéséből származó véráramlási sebességet befolyásoló hatást. Ezért az ACP átmérőjének egy esetleges csökkenése nem befolyásolná a következtetésünket, mivel az ACP-ban mérhető véráramlási sebesség csökkenése mindenképp csökkent regionális agyi véráramlást jelez, függetlenül attól, hogy az indometacin vagy naproxen az ACP átmérőjét szűkíti-e.

A naproxen és az indomethacin mellett a koffein is csökkentheti az agyi véráramlást (83), ezért a vizsgálati személyeket arra kértük, hogy tartózkodjanak a kávéfogyasztástól a TCD vizsgálat előtti éjszakától kezdve. Ismert azonban olyan tanulmány, mely azt jelezte, hogy a koffein fogyasztás mellőzése is hatással lehet a cerebrális vérátáramlásra (83). Mivel 15 vizsgálati alanyból 9 nem ivott kávé rendszeresen, 4 személy pedig csak kevés koffeint fogyasztott (kevesebb, mint 100 mg koffeint naponta), és csak 2 önkéntes jelzett mérsékelt napi koffein fogyasztást (100-200 mg koffein naponta), így a koffein megvonás aligha lehetett jelentős befolyással az eredményeinkre.

5.1.3. Nem-szteroid gyulladás gátlók hatása a neurovaszkuláris kapcsolatra

A nyugalmi véráramlás csökkentése mellett kimutatták, hogy az indomethacin gátolja a vazodilatációval járó folyamatokat, beleértve a hiperkarbia és acetazolamid indukálta cerebrális vazoreaktivitást is (80, 84). Az is ismert állatkísérletekből, hogy nemcsak a NO-szintáz, hanem a COX enzim gátlása is jelentősen csökkenti a neuronális aktiváció indukálta áramlás növekedést, jelezve, hogy az NO mellett a prosztanoidok is fontos szerepet játszanak a neurovaszkuláris kapcsolatban (17, 85-90). Állatkísérletek mellett, egy humán tanulmány is bizonyította, hogy a prosztaglandin szintézist gátló indomethacin a funkcionális agyi aktiváció során csökkentette a vazodilatatív választ (91). Ebben a tanulmányban funkcionális MRI vizsgálatokat végeztek egészséges önkéntesekben intravénás indomethacin vagy acetil-szalicilát beadása előtt és után, és BOLD MRI-vel vizsgálták az occipitalis kéreg működését vizuális stimuláció alatt. Míg az indomethacin jelentősen gátolta a neuronális aktivációt, addig az acetil-szalicilátnak nem volt hasonló hatása. Összhangban ezzel a megfigyeléssel (91), fTCD vizsgálataink is igazolták az indomethacin neurovaszkuláris kapcsolatot gátló hatását. Eredményeink azonban arra utaltak, hogy az indometacin mellett a naproxen is vazokonstriktor hatással bírt, s nemcsak az agyi vérátáramlási sebességet csökkentette, hanem az agykérgi aktiváció indukálta áramlási választ is gátolta. Vizsgálataink azt is igazolták, hogy az indometacin és naproxen fent említett hatásai nemcsak kísérleti körülmények között, hanem a mindennapi klinikai gyakorlatban, a gyógyszerek szokásos, terápiás dózisban történő alkalmazása esetén is megfigyelhető.

A géntechnológia fejlődése és a szelektív COX inhibitorok megjelenése lehetővé tette annak vizsgálatát, hogy mely COX izotípusok lehetnek felelősek a neurovaszkuláris kapcsolatért. Azok a megfigyelések, melyek szerint COX1 deficiens egerek szomatoszenzoros kérgében, a szenzoros stimuláció hatására a véráramlás szignifikánsan növekedett (85), de a COX2 izoenzim szelektív gátlása után az áramlás változás mértéke csökkent (86), a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásában a COX2 elsődleges szerepét hangsúlyozták. Ezekkel az eredményekkel összhangban, megfigyelték azt is, hogy a COX2 izoenzimet gátló meloxicam intravénás alkalmazása patkányokban csökkentette a neuronális aktiváció által kiváltott cerebrális vérátáramlás növekedést és a BOLD választ (89). Ugyanakkor egy funkcionális near-infrared spektroszkópiás humán vizsgálat adatai szerint a COX-1 genotípus-(L237M, rs5789)-függő enzimfunkció csökkenése heterozigóta L/M hordozókban együtt járt a vizuális stimuláció kiváltotta hemodinamikai válasz 42% -os csökkenésével, mely azt

sugallta, hogy a COX2 mellett a COX1 izoenzim is modulálta a neurovaszkuláris kapcsolatot (92).

5.1.4. Következtetéseink

Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy a mindennapi gyakorlatban, terápiás dózisban alkalmazott nem szelektív COX inhibitorok károsíthatják a neurovaszkuláris kapcsolatot a humán szervezetben. Mivel egészséges személyekben a neurovaszkuláris kapcsolat jelentős tartalékokkal rendelkezik, a fent említett nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek kiváltotta vazokonstrikció normál körülmények között nem jelent számottevő kockázatot. Alkalmazásuk azonban a vazokonstrikciót előidéző hatásuk és a neuronális aktiváció indukálta vazodilatáció gátlása révén növelheti a kedvezőtlen klinikai kimenetel kockázatát azokban a betegekben, akikben rossz a vér oxigenizációja (például súlyos légzésfunkciós zavar esetén), súlyos anaemiában szenvednek, vagy az oxigén igényük megnövekedett (például status epilepticusban). Ezekben az esetekben ugyanis a NSAID-ok az oxigén ellátás és igény közötti felborult egyensúlyt tovább ronthatják, fokozva ezzel a cerebrális hypoxia veszélyét (93).

Gondosan mérlegelni kell a naproxen és indomethacin használatát szignifikáns hipoperfúzió eseteiben is, mint például súlyos arteria carotis interna stenosis, subarachnoideális vérzés szövődményeként kialakult vazospasmus, vagy akut iszkémiás stroke esetén, mivel ezekben az esetekben a fenti gyógyszerek gátolhatják a megfelelő vérellátást biztosító, vazodilatációt igénylő kompenzatorikus folyamatokat.

5.2. A hipokapnia indukálta vazokonstrikció neurovaszkuláris kapcsolatra gyakorolt hatása

A bevezetésben ismertettük, hogy a vér parciális szén-dioxid nyomásának ($p\text{CO}_2$) emelkedése (hiperkapnia) és a pH csökkenése vazodilatációt, míg a $p\text{CO}_2$ szint csökkenése és a pH növekedése vazokonstrikciót eredményez (47, 94). Hiperventiláció során a vér $p\text{CO}_2$ szintje csökken, respirációs alkalózis jön létre, s ennek következtében vazokonstrikció alakul ki. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a hiperkapnia kiváltotta vazodilatációnak nem volt

lényeges hatása a neurovaszkuláris kapcsolatra (95), mint ahogy az acetazolamid mellett jelentkező vazodilatáció sem befolyásolta azt szignifikáns mértékben (96). Jelen tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy az ellenkező érválaszt, vagyis a vazokonstrikciót indukáló hipokapnia milyen hatással van a neurovaszkuláris kapcsolatra.

Eredményeink azt bizonyították, hogy annak ellenére, hogy a vizuális kiváltott válasz paraméterei nem változtak számottevően, a vizuális stimulációval kiváltott a. cerebri posteriorban mért relatív áramlási sebességváltozás szignifikánsan alacsonyabb volt hiperventiláció alatt, mint normoventiláció során. Ezek az eredmények azt mutatták, hogy bár a neuronális aktiváció mértéke nem változott, a kérgi aktiváció által kiváltott lokális vazodilatáció a hipokapnia okozta vazokonstrikció idején nem tudott teljes mértékben kialakulni. Tudomásunk szerint ez az első olyan humán tanulmány, amely azt bizonyította, hogy a hipokapnia indukálta vazokonstrikció szignifikánsan gátolta a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulását. Mivel a hipokapnia befolyásolta az áramlási sebességet és a kérgi neuronális aktivitás következtében kialakuló véráramlás változás mértékét, eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy dinamikus cerebrális áramlási vizsgálatok során standard kísérleti feltételek, ezen belül állandó légzésszám és pCO₂ biztosítása szükséges.

5.2.1. Hipokapnia hatása a neuronális aktiváció kiváltotta véráramlás változásra, s az eredmények klinikai jelentősége

Mivel hipokapnia során a cerebrális rezisztencia erek szűkületének következtében jelentősen csökkent az áramlási sebesség, nem meglepő, hogy az abszolút áramlási sebességek tekintetében a változások is sokkal kisebbek voltak hiperventiláció során, mint normoventilációkor. Ezért ahhoz, hogy az áramlási sebességek változását a normo- és hiperventilációs fázisban egymással összehasonlíthassuk, az abszolút sebesség értékekből relatív áramlási sebességeket számoltunk.

Bár a vizuális stimuláció következtében mindkét fázisban nőtt a relatív áramlási sebesség, ez szignifikánsan alacsonyabb volt hiperventiláció (hipokapnia) alatt mint normoventiláció (normokapnia) során, jelezve, hogy a hipokapnia kiváltotta vazokonstrikció szignifikánsan gátolta az agykérgi neuronális aktiváció következtében kialakuló véráramlási változásokat (7. ábra). Míg a vizuális stimuláció kiváltotta maximális relatív véráramlási válasz a hiperventiláció alatt ($12 \pm 5\%$) kevesebb, mint a fele volt a kontroll fázisban mért értéknek ($26 \pm 7\%$), a vizuális kiváltott potenciálok paraméterei nem változtak jelentősen (4.

táblázat). Mindez a neurovaszkuláris kapcsolat gátlása mellett azt is jelezte, hogy a fiziológiás vérátáramlás növekedés mintegy fele is elegendő ahhoz, hogy a vizuális stimuláció során a neuronális működés még ép maradjon. Eredményeink összhangban vannak mások megfigyeléseivel (17, 97-98), melyek szerint a neuronális aktiváció okozta cerebrális vérátáramlás növekedés mértéke 2-10-szeres ahhoz képest, mint ami a megnövekedett agyi oxigén anyagcseréhez szükséges a kérgi aktiváció során. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a neurovaszkuláris kapcsolat jelentős biztonsági tartalékokkal működik fiziológiás feltételek között. Ennek ellenére, a szignifikáns $p\text{CO}_2$ csökkenés és az alkalózis neuronális funkcióra gyakorolt potenciális káros hatása patológiás körülmények között nem hagyható figyelmen kívül. Zárt koponyasérült betegekben például igazolták, hogy a hiperventiláció a vazokonstrikció révén iszkémiás károsodást indukálhat (94). Ezért azokban a betegségekben, melyek az oxigenizáció zavarával, vagy a vérátáramlás csökkenésével járhatnak, számolnunk kell a hiperventiláció és a következményes hipokapnia lehetséges kedvezőtlen hatásaival.

5.2.2. A hipokapnia és a csökkent vaszkuláris válasz közötti lehetséges összefüggések

Ellentétben a hiperkapnia vagy acetazolamid okozta értágulattal, mely nem befolyásolta a neurovaszkuláris kapcsolatot, a hipokapnia kiváltotta érszűkület szignifikánsan gátolta a neuronális aktivitás kiváltotta véráramlási választ. A jelen tanulmány adatai alapján azt nem lehet megválaszolni, hogy a vazokonstrikció, függetlenül annak okától, általában gátolja-e a neurovaszkuláris kapcsolatot, mint ahogy az is kérdéses, hogy a hipokapnia csak a vazokonstrikciót kiváltó hatásával rontja a vaszkuláris választ, vagy van egyéb hatása is a neuronális aktiváció okozta véráramlás változásra. Ezzel kapcsolatban fontosnak érezzük, hogy néhány, a hipokapniához köthető igazolt, vagy feltételezett hatás lehetséges következményeit végiggondoljuk.

Felmerülhet a kérdés, hogy az alacsony $p\text{CO}_2$ érték befolyásolja-e a cerebrális oxidatív metabolizmust, mivel a metabolizmus csökkenése is magyarázhatná a csökkent vaszkuláris választ. Ez ellen szól, hogy Chen és Pike kísérleti körülmények között nem tudott szignifikáns változást igazolni a globális agyi oxigén anyagcserében amikor a kilégzés-végi CO_2 koncentrációja csökkent (99-101) Ezen túl munkacsoportunk azt feltételezte, hogy a véráramlás sebességének változását a parciális CO_2 nyomás csökkenése okozta, azonban hiperventiláció során a $p\text{O}_2$ is jelentősen megváltozott. Bár a $p\text{O}_2$ változásnak nincs jelentős

hatása az erek tónusára, azonban befolyásolhatta a cerebrális vér oxigenizációját, s a nagyobb pO₂ következtében kisebb mértékű véráramlás növekedés is elegendő lehetett hiperventiláció alatt a kérgi aktiváció során megnövekedett agyi oxigén anyagcseréhez. Végül, a vérgázok mellett még jelentős eltérés volt a pulzusszámban is, nevezetesen a hiperventilációs fázis során szignifikánsan magasabb volt a pulzusszám, mint a normoventiláció alatt. Ismert azonban, hogy a szívfrekvenciának nincs számottevő hatása a neurovaszkuláris kapcsolatra (102), tehát ez a tényező feltehetően elhanyagolható az eredményeink értékelésénél.

Összefoglalva, a hiperventiláció indukálta hipokapnia szignifikánsan gátolta a neuronális aktiváció által kiváltott véráramlási választ, vagyis a neurovaszkuláris kapcsolatot. További vizsgálatok (beleértve a funkcionális MRI-t, a near-infrared-spektroszkópiát és az állatkísérletes tanulmányokat) tudnának közelebb vinni a hipokapnia során kialakuló neurovaszkuláris kapcsolat zavarának megértéséhez és értelmezéséhez (103).

5.2.3. Következtetéseink

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a hiperventiláció kiváltotta hipokapnia szignifikánsan csökkentette a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban mérhető nyugalmi véráramlási sebességet és szignifikánsan növelte a pulzatilitási indexet, mely változások a cerebrális rezisztencia erek vazokonstrikcióját jelezték. Emellett, a hipokapnia szignifikánsan, a normoventilációs fázishoz képest több, mint 50%-al csökkentette a vizuális stimulus kiváltotta relatív cerebrális véráramlási sebesség növekedést anélkül, hogy a látópálya neuronális aktivációjának mértékét jelző vizuális kiváltott választ érdemben befolyásolta volna. A hiperventiláció azáltal, hogy vazokonstrikciót okoz, s gátolja a neurovaszkuláris kapcsolathoz szükséges vazodilatáció kialakulását, növelheti a kedvezőtlen klinikai kimenetel kockázatát minden hipoxiával, vagy hipoperfúzióval járó esetben.

6. ÖSSZEFOGLALÁS-ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

- A terápiás dózisban, orálisan alkalmazott, nem szelektív nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek közül nemcsak az indomethacin, hanem a naproxen is szignifikánsan csökkentette a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban mérhető nyugalmi véráramlási sebességet és növelte a pulzatilitási indexet egészséges emberi szervezetben, jelezve, hogy az indomethacin mellett más NSAID is okozhat vazokonstriktációt a cerebrális rezisztencia ereiben.
- A naproxen és az indomethacin szignifikánsan csökkentette a vizuális stimulus kiváltotta cerebrális véráramlás növekedést anélkül, hogy a látókéreg neuronális aktivációjának mértékét jelző vizuális kiváltott választ befolyásolta volna, vagyis mindkét vizsgált NSAID gátolta a neurovaszkuláris kapcsolatot.
- A naproxen és az indomethacin rezisztencia erekre gyakorolt hatása között nem volt szignifikáns különbség, mely az indomethacinhoz hasonló potens vazokonstriktor hatást jelez a naproxen esetében is.
- A hiperventiláció szignifikánsan csökkentette a vizuális stimulus kiváltotta cerebrális vérátáramlás növekedést az emberi szervezetben anélkül, hogy a vizuális kiváltott választ lényegesen gátolta volna.
- A vizuális stimuláció kiváltotta maximális relatív véráramlási válasz a hiperventiláció alatt kevesebb, mint a fele volt a normoventiláció során mért értéknek, miközben a vizuális kiváltott potenciálok paraméterei nem változtak jelentősen. Mindez a neurovaszkuláris kapcsolat gátlása mellett azt is jelezte, hogy a fiziológiás vérátáramlás növekedés mintegy fele is elegendő ahhoz, hogy a vizuális stimuláció során a neuronális működés még ép maradjon. Megfigyelésünk arra utal, hogy a neurovaszkuláris kapcsolat jelentős biztonsági tartalékkal működik.
- A terápiás dózisé, orálisan alkalmazott naproxen, indomethacin valamint a hiperventiláció okozta vazokonstriktáció gátolta a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges vazodilatációt, s így csökkent vér és/vagy oxigén ellátás, illetve fokozott vér/vagy oxigén igény esetén növelheti a kedvezőtlen klinikai kimenetel rizikóját.

7. SUMMARY- NEW RESULTS

- Oral administration of non-steroid anti-inflammatory drugs, such as indomethacin and naproxen, in usual, therapeutic doses significantly decreased the resting cerebral flow velocity and increased the pulsatility index in posterior cerebral arteries (PCAs), indicating that besides indomethacin, other NSAIDs may also cause vasoconstriction of cerebral arterioles.
- Indomethacin and naproxen significantly impaired the visually evoked flow velocity responses without affecting the visual-evoked-potential, that is both NSAIDs inhibited the neurovascular coupling.
- No significant difference could be detected between the effects of naproxen and indomethacin on the cerebral resistance vessels, indicating that naproxen has similar vasoconstrictor effect to indomethacin.
- Hyperventilation significantly impaired the visually evoked flow velocity responses without affecting the visual-evoked-potential, indicating impairment of neurovascular coupling in humans.
- While the visually evoked flow velocity responses decreased by more than 50% during hyperventilation, the parameters of the visual-evoked-potentials did not change significantly. These data indicate inhibition of neurovascular coupling, and suggest that about half of the physiological cerebral blood flow increase may be sufficient during visual stimulation to maintain normal neuronal function. Therefore, it may be concluded that neurovascular coupling operates with a considerable safety factor in physiological conditions.
- Oral administration of indomethacin or naproxen in usual, therapeutic doses, as well as hyperventilation caused cerebral vasoconstriction and inhibited neurovascular coupling. These changes may be associated with an increased risk of adverse clinical outcome in patients with decreased blood/oxygen supply or increased blood/oxygen demand.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Rosengarten B, Osthaus S, Kaps M. Overshoot and undershoot: control system analysis of haemodynamics in a functional transcranial Doppler test. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:148-52.
2. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebr Brain Metab Rev.* 2 . 1990;161 - 92 .
3. Tomita M, Kanno I, Hamel E. Brain Activation and CBF Control. Elsevier, Amsterdam, 2002.
4. Ryan U S, Rubanyi GM. Endothelial Regulation of the Vascular Tone. Marcel Dekker Inc, New York, 1992.
5. Edvinsson L, Krause DN. Cerebral Blood Flow and Metabolism. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
6. Edvinsson L, Mackenzie ET, McCulloch H. Cerebral Blood Flow and Metabolism. Raven Press, New York, 1993.
7. Bennett T, Gardiner SM. Nervous Control of Blood Vessels. Harwood Academic Publishers, 1996.
8. Katona E, Settakis G, Varga Z, Juhász M, Paragh G, Bereczki D, Fulesdi B, Páll D. Both nitric oxide and endothelin-1 influence cerebral blood flow velocity at rest and after hyper- and hypocapnic stimuli in hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29:152-8,
9. Fülesdi and Molnár: Neuromonitoring using transcranial Doppler under critical care conditions, In press, Cambridge University, 2015.
10. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890;11:85–108.
11. Dirnagl U. Metabolic aspects of neurovascular coupling. *Adv Exp Med Biol* 1977; 413:155–69.
12. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347–60.
13. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 2006;100:328-35.

14. Koehler RC, Gebremedhin D, Harder DR. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol* 2006;100:307–317.
15. Filosa JA, Blanco VM. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp Physiol* 2007;92:641–6.
16. Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci* 2009;32:160–9.
17. Leithner C, Roysl G, Offenhauser N, Fächtemeier M, Kohl-Bareis M, Villringer A, Dirnagl U, Lindauer U. Pharmacological uncoupling of activation induced increases in CBF and CMRO₂. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:311–22.
18. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:9868–72.
19. Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1998; 27:447–74.
20. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993;64:803–812.
21. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5951–55.
22. Wienhard K. Measurement of glucose consumption using [18F] fluorodeoxyglucose. *Methods* 2000;27:218–25.
23. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med* 2002;53:89–112.
24. Holman BL, Devous MD. Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med* 1992;33:1888–904.
25. Datz FL, Patch GG, Arias JM, Morton KA. *Nuclear Medicine: A teaching profile*. St. Louis, Mosby Yearbook 1992.
26. George MS. *Neuroactivation and Neuroimaging with SPET*. New York: Springer-Verlag 1991.
27. Zhang Q, Strangman GE, Ganis G. Adaptive filtering to reduce global interference in non-invasive NIRS measures of brain activation: how well and when does it work? *Neuroimage* 2009;45:788–94.

28. Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry* 2002;52:679-93.
29. Hoshi Y. Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt* 2007;12:062106.
30. Gagnon L, Yücel MA, Dehaes M, Cooper RJ, Perdue KL, Selb J, Huppert TJ, Hoge RD, Boas DA. Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements. *Neuroimage* 2012; 59:3933-40.
31. Baumgartner RW. Handbook on Neurovascular Ultrasound. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:1–10.
32. Brauer P, Kochs E, Werner C, Bloom M, Policare R, Pentheny S, Yonas H, Kofke WA, Schulte am Esch J. Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *J Neurosurg Anesthesiol* 1998;10:80–5.
33. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;6:769-74.
34. Guan J, Zhang S, Zhou Q, Li C, Lu Z. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. *Interv Neurol* 2013;2:8-18.
35. Rózsa L, Szabó S, Gombi R, Balázs E, Sztermen M. Transcranial Doppler sonography, a new non-invasive method for the study of cerebrovascular circulation. *Orv Hetil* 1989;130:1669-72.
36. Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:216-28,
37. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:167-73.
38. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med* 2013;2013:629378.
39. Kalanuria A, Nyquist PA, Armonda RA, Razumovsky A. Use of Transcranial Doppler (TCD) ultrasound in the Neurocritical Care Unit. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24:441-56.
40. Settakis G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging* 2002;12:252-8.

41. Settakakis G, Molnár C, Kerényi L, Kollár J, Legemate D, Csiba L, Fülesdi B. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 2003;10:609-20.
42. Bellapart J, Fraser JF. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:883-93.
43. Rosengarten B, Spiller A, Aldinger . Control system analysis of visually evoked blood flow regulation in humans under normocapnia and hypercapnia. *Eur J Ultrasound* 2003; 16:169-75.
44. Olah L, Raiter Y, Candale C, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L. Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking and nonsmoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler. *Nicotine Tob Res* 2008;10:353-8.
45. Rosengarten B, Sperner J, Görgen-Pauly U, Kaps M. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension-type headache during headache-free interval and attack. *Headache* 2003;43:458-63.
46. Fernández-Klett F, Offenhauser N, Dirnagl U, Priller J, Lindauer U. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:22290–5.
47. Blanco VM, Stern JE, Filosa JA. Tone-dependent vascular responses to astrocyte-derived signals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:2855–63.
48. Rosengarten B, Aldinger C, Kaufmann A, Kaps M. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1499–503.
49. Rosengarten B, Kaps M. Peak systolic velocity Doppler index reflects most appropriately the dynamic time course of intact cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:230–4.
50. Rosengarten B, Aldinger C, Spiller A, Kaps M. Neurovascular coupling remains unaffected during normal aging. *J Neuroimaging* 2003;13:43–7.
51. Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M. Neurovascular coupling in terms of a control system: validation of a second-order linear system model. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:631-5.
52. Rosengarten B, Molnar S, Trautmann J, Kaps M. Simultaneous VEP and transcranial Doppler ultrasound recordings to investigate activation-flow coupling in humans. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1171-80.

53. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1985;63:890–8.
54. Freye, Enno. Visual Evoked Potentials (VEPs). *Cerebral Monitoring in the Operating Room and the Intensive Care Unit*. Springer Netherlands, 1990;151-55.
55. Odom JV, Bach M., Barber C, Brigell M, Marmor M, Tormene AP, Holder GE. Visual evoked potentials standard. *Documenta ophthalmologica*, 2004;108:115-123.
56. Di Russo, Francesco, et al. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum brain mapp* 2002;15:95-111.
57. Mitchell JA, Warner TD. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nat Rev* 2006;5:75–86.
58. Tomlinson A, Appleton I., Moore AR, Gilroy DW, Willis D, Mitchell JA, Willoughby DA. Cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase isoforms in rat carrageen -induced pleurisy. *Br J Pharmacol* 1994;113:693-98.
59. Mitchell M, Jane A, Timothy D Warner. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999;128:1121-32.
60. Pickard JD, MacKenzie ET. Inhibition of prostaglandin synthesis and the response of baboon cerebral circulation to carbon dioxide. *Nature* 1973;245:187–8.
61. Sakabe T, Siesjö BK. The effect of indomethacin on the blood flow-metabolism couple in the brain under normal, hypercapnic and hypoxic conditions. *Acta Physiol Scand* 1979;107:283–4.
62. Gabrielian ES, Amroian EA, Megrabian VI. Cerebral blood flow reactions to hypo- and hypercapnia during indomethacin inhibition of prostaglandin biosynthesis. *Biull Eksp Biol Med* 1979;87:240–3.
63. Pickard J, Tamura A, Stewart M, McGeorge A, Fitch W. Prostacyclin, indomethacin and the cerebral circulation. *Brain Res* 1980;197:425–31.
64. Hoffman WE, Albrecht RF, Pelligrino D, Miletich DJ. Effects of prostaglandins on the cerebral circulation in the goat. *Prostaglandins* 1982;23:897–905.
65. Crockard A, Iannotti F, Ladds G. Cerebrovascular effects of prostaglandin inhibitors in the gerbil. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;2:67–72.
66. Wennmalm A, Eriksson S, Wahren J. Effect of indomethacin on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man. *Clin Physiol* 1981;1:227–34.

67. Pickles H, Brown MM, Thomas M, Hewazy AH, Redmond S, Zilka E, et al. Effect of indomethacin on cerebral blood flow, carbon dioxide reactivity and the response to epoprostenol (prostacyclin) infusion in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:51–5.
68. Jensen K, Freundlich M, Bunemann L, Therkelsen K, Hansen H, Cold GE. The effect of indomethacin upon cerebral blood flow in healthy volunteers: the influence of moderate hypoxia and hypercapnia. *Acta Neurochir* 1993;124:114–9.
69. St Lawrence KS, Ye FQ, Lewis BK, Weinberger DR, Frank JA, McLaughlin AC. Effects of indomethacin on cerebral blood flow at rest and during hypercapnia: an arterial spin tagging study in humans. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:628–35.
70. Biestro AA, Alberti RA, Soca AE, Cancela M, Puppo CB, Borovich B. Use of indomethacin in brain-injured patients with cerebral perfusion pressure impairment: preliminary report. *J Neurosurg* 1995;83:627–30.
71. Imberti R, Fuardo M, Bellinzona G, Pagani M, Langer M. The use of indomethacin in the treatment of plateau waves: effects on cerebral perfusion and oxygenation *J Neurosurg* 2005;102:455–9.
72. Rasmussen M. Treatment of elevated intracranial pressure with indomethacin: friend or foe? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:341–50.
73. Puppo C, Lopez L, Farina G, Caragna E, Moraes L, Iturralde A. Indomethacin and cerebral autoregulation in severe head injured patients: a transcranial Doppler study. *Acta Neurochir* 2007;149:139–49.
74. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491–5.
75. Hammerman C, Glaser J, Schimmel MS, Ferber B, Kaplan M, Eidelman AI. Continuous versus multiple rapid infusions of indomethacin: effects on cerebral blood flow velocity. *Pediatrics* 1995;95:244–8.
76. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr* 2002;91:440–6.
77. Kondo M, Kunikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity. *Pediatr Int* 2010;52:616–21.

78. Pellicer A, Aparicio M, Cabañas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclooxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbica and hypercarbica in newborn piglets. *Acta Paediatr* 1999;88:82–8.
79. Wagerle LC, Degiulio PA. Indomethacin-sensitive CO₂ reactivity of cerebral arterioles is restored by vasodilator prostaglandin. *Am J Physiol* 1994;266:1332–8.
80. Wang Q, Paulson OB, Lassen NA. Indomethacin abolishes cerebral blood flow increase in response to acetazolamide-induced extracellular acidosis: a mechanism for its effect on hypercapnia? *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:724–7.
81. Bednar MM, Gross CE. Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo. *Neurol Res* 1999;21:488–90.
82. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:167–73.
83. Griffeth VE, Perthen JE, Buxton RB. Prospects for quantitative fMRI: investigating the effects of caffeine on baseline oxygen metabolism and the response to a visual stimulus in humans. *Neuroimage* 2011;57:809–16.
84. Csete K, Barzó P, Bodosi M, Papp JG. Influence of nitrovasodilators and cyclooxygenase inhibitors on cerebral vasoreactivity in conscious rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001;412:301–9.
85. Niwa K, Haensel C, Ross ME, Iadecola C. Cyclooxygenase-1 participates in selected vasodilator responses of the cerebral circulation. *Circ Res* 2001;88:600–8.
86. Niwa K, Araki E, Morham SG, Ross ME, Iadecola C. Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex. *J Neurosci* 2000;20:763–70.
87. Jakovcevic D, Harder DR. Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. *Curr Top Dev Biol* 2007;79:75–97.
88. Bakalova RA, Matsuura T, Kanno I. Cyclooxygenase-pathway participates in the regulation of regional cerebral blood flow in response to neuronal activation under normo- and hypercapnia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:379–88.
89. Stefanovic B, Bosetti F, Silva AC. Modulatory role of cyclooxygenase-2 in cerebrovascular coupling. *Neuroimage* 2006;32:23–32.
90. Matsuura T, Takuwa H, Bakalova R, Obata T, Kanno I. Effect of cyclooxygenase-2 on the regulation of cerebral blood flow during neuronal activation in the rat. *Neurosci Res* 2009;65:64–70.

91. Bruhn H, Fransson P, Frahm J. Modulation of cerebral blood oxygenation by indomethacin: MRI at rest and functional brain activation. *J Magn Reson Imaging* 2011;13:325–34.
92. Hahn T, Heinzel S, Plichta MM, Reif A, Lesch KP, Fallgatter AJ. Neurovascular coupling in the human visual cortex is modulated by cyclooxygenase-1 (COX-1) gene variant. *Cereb Cortex* 2011;21:1659–66.
93. Mirro R, Leffler CW, Armstead W, Beasley DG, Busija DW. Indomethacin restricts cerebral blood flow during pressure ventilation of newborn pigs. *Pediatr Res* 1988;24:59–62.
94. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 2007;35:568–78.
95. Filosa JA, Bonev AD, Nelson MT. Calcium dynamics in cortical astrocytes and arterioles during neurovascular coupling. *Circ Res* 2004;95:73–81.
96. Yonai Y, Boms N, Molnár S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L, Oláh L. Acetazolamide-induced vasodilation does not inhibit the visually evoked flow response. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:516–21.
97. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1998;241:462–4.
98. Lin AL, Fox PT, Yang Y, Lu H, Tan LH, Gao JH. Evaluation of MRI models in the measurement of CMRO₂ and its relationship with CBF. *Magn Reson Med* 2008;60:380–9.
99. Wei EP, Kontos HA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels in cerebral arterioles inhibits vasoconstriction from hypocapnic alkalosis. *Stroke* 1999;30:851–3.
100. Dunn KM, Nelson MT. Potassium channels and neurovascular coupling. *Circ J* 2010;74:608–16.
101. Chen JJ, Pike GB. Global cerebral oxidative metabolism during hypercapnia and hypocapnia in humans: implications for BOLD fMRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1094–9.
102. Rosengarten B, Budden C, Osthaus S, Kaps M. Effect of heart rate on regulative features of the cortical activity–flow coupling. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:47–52.
103. Lindauer U, Dirnagl U, Fücktemeier M, Böttiger C, Offenhauser N, Leithner C. Pathophysiological interference with neurovascular coupling—when imaging based on hemoglobin might go blind. *Front Neuroenergetics* 2010;2:25.

9. TÁRGYSZAVAK

Neurovaszkuláris kapcsolat, neuronális aktiváció, transzkraniális Doppler, agyi vérátáramlás, vizuális stimuláció, vazokonstrikció, nem-szteroid gyulladásgátlók, hipokapnia, hiperventiláció.

10. KEYWORDS

Neurovascular coupling, neuronal activation, transcranial Doppler, cerebral blood flow, visual stimulation, vazokonstrikción, non-steroid anti-inflammatory drugs, hypocapnia, hyperventilation.

11. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACP– arteria cerebri posterior
ATP– adenzin- trifoszfát
COX– ciklo-oxigenáz
EEG– electroencephalographia
HV– hiperventiláció
fMRI – funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás
fTCD – funkcionális transzkraniális Doppler
NMDA– N-metil-D-aszpartát
NO– nitrogén-monoxid
nNOS– neuronális nitrogén-monoxid szintetáz
NPY– neuropeptid Y
NSAID– nem-szteroid gyulladásgátló
pCO₂– parciális szén-dioxid nyomás
pO₂- parciális oxigén nyomás
PG– prosztaglandin
PGI–prosztagcyclin
PI– pulzatilitási index
TXA₂– thromboxán A₂
VEP – vizuális kiváltott válasz vizsgálat

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kiemelt köszönettel tartozok témavezetőmnek, Dr. Oláh László egyetemi docensnek a tudományos munkámban végzett önzetlen segítségéért.

Köszönöm Dr. Csiba Lászlónak, intézetvezető egyetemi tanárnak, hogy tudományos munkámat vezérelte, és akinek támogatásával külföldi kongresszusokon mutathattam be kutatási eredményeinket.

Köszönet illeti Dr. Bernhard Rosengartent a funkcionális TCD vizsgálati protokoll létrehozásában végzett munkájáért.

Köszönöm a segítséget a Neurológiai Klinika elektrofiziológiai labor munkatársainak; köztük Paluskáné Peterman Tündének a VEP vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségét.

Hálás vagyok Dr. Pallagi Edinának, a VEP vizsgálatok kiértékelésében végzett munkájáért és tanácsaiért.

Köszönöm Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai munkáját

Köszönöm szeretett családtagjaimnak, édesapámnak és édesanyámnak hogy mindig mellettem állnak, támogattak az orvosi pályám során.

Hálás vagyok férjemnek, Dr. Kardos Gergőnek hogy segít az élet minden területén és az életem szemtanúja lett.

Nem utolsó sorban köszönöm minden barátomnak, ismerősömnek, fiatal orvos kollégámnak akik önkéntesként vettek részt vizsgálatainkban, nélkülük nem jutottunk volna el az eredményeinkhez.

13. FÜGGELÉK

A függelék az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények különlenyomatait tartalmazza.

.



Nyilvántartási szám: DEENK/79/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Katalin Judit
Neptun kód: IRYH3T
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038815

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, K.**, Rosengarten, B., Juhász, T., Lakó, É., Csiba, L., Oláh, L.: Effect of non-steroid anti-inflammatory drugs on neurovascular coupling in humans.
J. Neurol. Sci. 336 (1-2), 227-231, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.10.048>
IF:2.262 (2013)
2. **Szabó, K.**, Lakó, É., Juhász, T., Rosengarten, B., Csiba, L., Oláh, L.: Hypocapnia induced vasoconstriction significantly inhibits the neurovascular coupling in humans.
J. Neurol. Sci. 309 (1-2), 58-62, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.026>
IF:2.353





További Közlemények

3. Káplár, M., Sweni, S., Kulcsár, J., Cogoi, B., Esze, R., Somodi, S., Papp, M., Oláh, L., Magyar, M.T., **Szabó, K.**, Kovács, K., Hársfalvi, J., Paragh, G.: Mannose-binding lectin levels and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients.
J. Diabetes Res. "accepted by Publisher" (2015)
IF:3.536 (2013)
4. **Szabó K.J.**, Ádány R., Balla J., Balogh Z., Édes I., Fekete I., Káplár M., Mátyus J., Oláh L., Olvasztó S., Paragh G., Páll D., Pfliegler G., Vajda G., Zeher M., Csiba L.: Újabb ismeretek a különböző vascularis kórképek megelőzésében, diagnosztikájában és terápiájában.
Orv. Hetil. 153 (13), 483-498, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29340>
5. **Szabó K.J.**, Csiba L.: Az életkor, a nem és a vascularis rizikófaktorok hatása a carotis intima-media vastagságára, a cerebralis és cardialis hemodinamikai paraméterekre.
Vasc. Neurol. 2 (3), 75-81, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,151

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,615

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.04.10.



