

AGYI AUTOREGULÁCIÓ ÚJ ASPEKTUSAI  
A traumás agysérülés hatása az agyi artériák áramlás-  
indukálta konstriktójára: *az arachidonsav jelút szerepe*  
*és az autoreguláció érintettsége*

Tézisfüzet

**Dr. Pölöskeiné Szénási Annamária**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori  
Iskola

Témavezető: Dr. Koller Ákos, DSc., professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Veresh Zoltán, Ph.D.,  
részlegvezető adjunktus  
Dr. Banga Péter Vince,  
Ph.D., adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel DSc.,  
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nyakas Csaba DSc.,  
professzor emeritus  
Dr. Várbíró Szabolcs DSc.,  
egyetemi tanár



Budapest  
2022

## **Bevezetés**

*Az agyi vérkeringés autoregulációja: a hemodinamikai erők szerepe*

A zavartalan agyi véráramlás (CBF) fenntartása kiemelt fontosságú az agyi funkciók ellátásában. A folyamatos vérellátás biztosítását a szabályozó mechanizmusoknak a zárt koponyatér által limitált térfogatban kell megoldaniuk. Mindezek miatt, a CBF autoregulációja, vagyis állandó agyi véráramlás biztosítása a változó szisztémás vérnyomás ellenére különösen fontos, és ezért mindig a kutatások középpontjában állt.

Ez vezette a korábbi kutatókat arra konklúzióra, hogy a teljes agyi véráramlásnak közel állandónak kell lennie egyrészt az agyszövet folyamatos ellátása, másrészt a konstans intrakraniális térfogat és nyomás fenntartása érdekében (Monro-Kellie doktrína, ~1800). Mivel az intraluminális nyomás változását az intraluminális áramlás változása kíséri feltehető, hogy az agyi erek hemodinamikai erőkre adott *in vivo* átmérő válasza a nyomás- és áramlás indukálta vazomotor mechanizmusok integratív eredője. Érdekes, hogy míg a nyomásváltozás szerepét az agyi keringés-szabályozásban széles körben vizsgálták, és felderítették, az esetleges áramlásváltozás-indukált vazomotor válaszokkal kapcsolatban kevés kutatás volt.

Korábbi kutatások azt is kimutatták, hogy a konstriktor prosztanoidoknak fontos szerepe van az agyi vérkeringés szabályozásában.

### *A nyomás- és áramlás-indukálta vasomotor válaszok*

Korábbi megfigyelések alapján mostanáig a CBF autoregulációját elsősorban az agyi erek nyomás-indukálta miogén válaszával magyarázták: a vaszkuláris simaizom azon tulajdonságával, melynek eredményeként a nyomás csökkenésére az ér kitágul (dilatáció), míg nyomás növekedésére összehúzódik (konstrikció). W. M. Bayliss (1902) felfedezése óta a különböző erek (artériás, vénás, nyirok), így köztük az agyi erek nyomás-indukálta miogén válaszait széles körben tanulmányozták. Legmegbízhatóbbak az *in vitro* izolált ér vizsgálatok, melyekben csak az intraluminális nyomást változtatták, az áramlás mindig állandó maradt ezért a megfigyelt érválaszok csak a nyomásváltozástól következtek be.

A közlemények eredményeinek figyelmes tanulmányozása azonban feltárta, hogy a 60 és 160 Hgmm közötti nyomásváltozásra az érátmérő nem vagy csak kicsit csökken. Ha ezen megfigyeléseket *in vivo* körülményekre kivetítjük, akkor megállapítható, hogy az állandó, vagy kissé csökkenő érátmérő nem képes biztosítani a véráramlás állandóságát (autoregulációját), ha a vérnyomás nő. Hiszen állandó átmérő esetén az emelkedő intraluminális nyomás a CBF lineáris növekedéséhez vezet. Ennek ellenére, *in vivo* vizsgálatok

az autoreguláció jelenlétét igazolták. Ezek a korábbi megfigyelések és a részletezett elméleti következtetések arra vezettek minket, hogy egy áramlásváltozásra érzékeny további konstriktor mechanizmus létét feltételezzük, amely képes a miogén konstriktiót felerősíteni, ezáltal *in vivo* agyi autoregulációt biztosítani. Azaz, a szisztémás nyomás megnövekedése során létrejövő áramlásnövekedés szintén konstriktiót hoz létre az agyi kis-arteriákban, ami hozzájárulna az agyi autoreguláció fenntartásához.

### *Traumás agyi sérülés*

A traumás agykárosodás (TBI – Traumatic Brain Injury) a vezető halálokok között szerepel gyermek-, fiatal felnőtt- és időskorban is. A magas morbiditása pl. (fejfájás, agyödéma, kognitív funkciók elvesztése stb.) mellett magas a mortalitása is (közel 40%-os). Korábban kutatócsoportunk és számos más kutatócsoport is kimutatta, hogy az intraluminális nyomás és áramlás változásai, fontos szerepet játszanak az erek átmérőjének változásában, így az agyi véráramlás (CBF) autoregulációjában. Ezen kívül, a közelmúltban munkacsoportunk kimutatta, hogy a traumás agysérülés csökkenti az izolált középső agyi artériák a (MCA) nyomás okozta miogén választát.

## ***Hipotézis***

Jelen PhD tanulmányunkban feltételeztük, hogy 1) a traumás agysérülés az izolált MCA-ban az áramlás által indukált érösszehúződásra hatással van, ami 2) az arachidonsav jelút módosulása miatt következik be.

## ***Módszerek***

A vizsgálatunk kontrol csoportjába egészséges hím Wistar Kyoto patkányok kerültek, míg a másik csoportba traumás agysérülést szenvedett patkányok. A traumás agysérülést a Marmarou féle súlyejtési eszközzel idéztük elő. Ezután az altatott patkányt dekapitáltuk, és az agyából a középső agyi artériát (MCA) izoláltuk. Az MCA-t megkanuláltuk majd vizsgáltuk a nyomásváltozás, az áramlásváltozás, valamint különböző vazoaktív anyagok hatására létrejövő átmérőváltozásokat. A kísérletekhez egy vaszkuláris myograph rendszert használtunk. Az MCA-t nyomás/áramlás kamrába helyeztük. A be- és kiáramlás nyomását kontrolláltuk és mértük. Emellett az ér belső átmérőjét is folyamatosan mértük videomikroszkóppal, majd digitálisan rögzítettük egy PowerLab rendszerrel (AD Instruments).

A patkányokból izolált agyi középartériákban az intraluminális nyomás 2 Hgmm-ről, 80 Hgmm-re való emelése jelentős konstriktiót okozott, és egy ú.n. miogén tónust hozott létre. Ezek után, állandó nyomás mellett

növeltük az intraluminális áramlást (a bemenő és kimenő nyomást egyformán, de ellentétesen változtatva nyomásesést hoztunk létre:  $\Delta$  10-40 Hgmm) ami további konstriktiót okozott.

A konstriktor anyag természetének tisztázására arachidonsavat (AA) adtunk az érkamrába, mivel korábbi kutatások felderítették, hogy az AA metabolitjai a cerebrovascularis szabályozás fontos mediátorai mind fiziológiás mind patofiziológiás körülmények között. Az AA metabolizmusának 3 fő útja van, aszerint hogy lebontását a lipoxigenáz, a citokróm P450, vagy a cyclooxygenáz (COX) enzimek végzik. A keletkezett lebomlási termékeket együttesen eikozanoidoknak nevezik. Szinte minden szövetben termelődnek: neuronokban, asztroglóban, mikroglóban, perivaszkuláris idegekben, endothéliumban, simaizomsejtekben, fibroblasztokban és vérlemezkékben.

Ezek az AA-metabolitok az agyi erek simaizomzatának tónusát lokálisan vagy parakrin úton az érfali keletkezés helyén befolyásolják, esetleg egy távolabbi keletkezési helyről a cerebrospinális, illetve az extracelluláris folyadékkal jutnak a cerebrovascularis rendszerbe. Bizonyos eikozanoidok vazodilatációt (prostaglandin  $I_2$  és  $E_2$ ), mások vazokonstriktiót eredményeznek. Az eikozanoidok közül a legfontosabb vazokonstriktor anyagok a 20-hydroxy-eikozatetraénsav (20 HETE) és a prostaglandin  $H_2$  ( $PGH_2$ ) / thromboxán  $A_2$  ( $TXA_2$ ). Ezért kísérleteinkben, az ezen anyagok

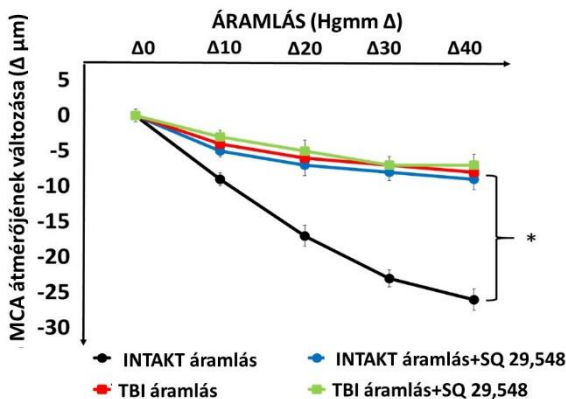
termelését végző enzimek, ill. receptorok gátlóit használtuk.

## ***Eredmények***

Intakt egészséges patkányok MCA agyi kis-arteriájában nyomásnövekedésre (0-80 Hgmm) konstriktió, miogén tónus alakult ki. Ezek után, állandó nyomás jelenétében növeltük az áramlást, amely további konstriktiót eredményezett.

A citokróom P450 4A (CYP450 4A) gátló a HET006 jelentősen csökkentette az áramlás-indukált konstriktiót, jelezve a konstriktor 20-HETE szerepét. A TP receptor blokkoló SQ 29,548 szintén leblokkolta a választ, jelezve hogy a 20-HETE ezen receptorokra hat.

TBI után az áramlás-indukált konstriktor válasz szignifikánsan és jelentősen lecsökkent (1. ábra)



**Ábra 1: Az izolált középső agyi artériák (MCA) átmérőjének változásai:** Ép és traumás agysérülés (TBI) utáni patkányokból izolált MCA átmérő változása. Az intaluminális áramlás ( $\Delta 0$ ,  $\Delta 10$ ,  $\Delta 20$ ,  $\Delta 30$ ,  $\Delta 40$  Hgmm közötti beáramló és kiáramló rezervoárok között) növekedésére, és az SQ 29,548 ( $10^{-6}$  mol/L) jelenlétében, ami a thromboxán  $A_2$  receptor (TP) gátlója. A csillag szignifikáns különbséget jelez \*  $p < 0,05$  ( $n=16$ ,  $n=8$  mindegyik csoportban).

Traumás agysérülés után a miogén tónus mértéke és az áramlás-indukálta konstriktió szignifikánsan lecsökkent.

Intakt MCA-ban az AA kezdetben dilatációt, majd összehúzódást váltotta ki. Mindkét válasz a TBI után szignifikánsan és jelentősen lecsökkent.

A CYP-450 metabolit 20-HETE intakt MCA-ban jelentős, míg a MCA-TBI-ban csökkent konstriktiót váltott ki.

A  $PGH_2/TXA_2$  receptor (TP receptor) agonista U46619 az ép MCA-ban konstriktiót váltott ki, melyet a TP receptor antagonistá SQ 29,548 legátolt. Ugyanakkor, a TBI után a U46619 az MCA-ban csökkent konstriktiót váltott ki.

A vasomotor válaszokat, mind intakt esetben, mind TBI után az SQ 29,548 TP receptor antagonistá leblokkolta. Ugyanakkor a paxilline (egy  $BK_{Ca}$  csatorna



blokkoló) nem változtatta meg a U46619 okozta konstrikiót.

### ***Következtetések***

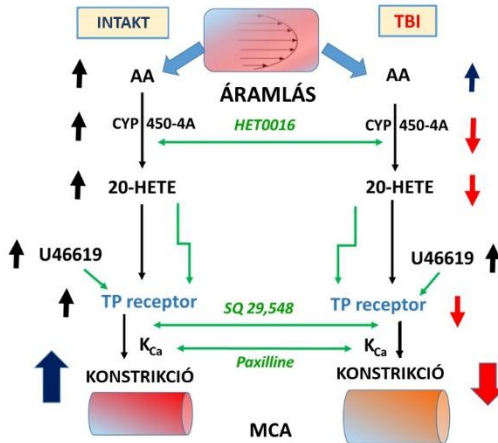
Kísérleteink kimutatták, hogy a traumás agysérülés csökkenti a középső agyi artériák áramlás indukálta konstrikióját.

Farmakológiai módszerekkel tisztáztuk, hogy a TBI utáni csökkent konstrikióért két fő patomechanizmus felelős (2. ábra):

1) a citokróm P450 4A csökkent mértékben képes az arachidonsavból konstriktor prosztaglandinokat, mint pl. 20-HETE-t szintetizálni, ami

2) a sérült thromboxán/prosztanoid (TP, PGH<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> receptor) receptorokon keresztül csökkent konstrikiót hoz létre.

A jelenlegi és korábbi kutatások eredményei alapján úgy véljük, hogy a nyomás, az áramlás (és az arachidonsav) által kiváltott konstriktor mechanizmusok károsodása jelentősen hozzájárulhat ahhoz, hogy az agyi véráramlás autoregulációja jelentősen sérül traumás agysérülés után.



**Ábra 2: Az áramlás-indukált konstriktó molekularis mechanizmus (intakt) és traumás agysérülés (TBI) után.**

Ez következményesen elvezethet a kapillaris és poszt-kapillaris nyomás növekedéséhez, vér-agy gát részleges megnyílásához, ami folyadék és anyag kiáramláshoz és így ödéma kifejlődéséhez vezet.

Hosszútávon ez magyarázhatja az agytraumát követő mentális működési zavarok, kognitív funkciók hanyatlását, sőt bizonyos esetekben akár Alzheimer-típusú demencia kialakulását. Reméljük, hogy az általunk felfedezett mechanizmusok elősegítik új farmakológiai terápiaik kifejlesztését, ami enyhíteni képes a traumás

agysérülés okozta cerebrovaszkuláris és agyműködés károsodásait.

## **Saját publikációk jegyzéke**

### **A disszertációhoz kapcsolódó publikációk (IF: 6,272):**

- 1) Molecular Pathomechanisms of Impaired Flow-Induced Constriction of Cerebral Arteries Following Traumatic Brain Injury: A Potential Impact on Cerebral Autoregulation.

**Annamaria Szenasi**, Krisztina Amrein, Endre Czeiter, Nikolett Szarka, Peter Toth, Akos Koller. Int J Mol Sci. 2021 Jun 21;22(12):6624. doi: 10.3390/ijms22126624.PMID: 34205652 Free PMC

- 2) Regulation of vazomotor tone of small skeletal muscle veins by intrinsic mechanisms.

**Szénási Annamária**, Dörnyei Gabriella, Rác Anita, Debreczeni Béla, Koller Ákos. Orv Hetil. 2016 May 22;157(21):805-12. doi: 10.1556/650.2016.30461.PMID: 27177786 Review. Hungarian.

**Disszertációtól független publikációk (IF: 4,267):**

- 3) Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometabolism; A Complex Therapeutic Design.

Koller Akos, **Szenasi Annamaria**, Dorneyi Gabriella, Kovacs Nora, Lebach Adam, Kovacs Imre. *Curr Pharm Des.* 2018;24(25):2911-2920. doi:

10.2174/1381612824666180625125450.PMID: 29938610 Review.

- 4) Remodeling of Wall Mechanics and the Myogenic Mechanism of Rat Intramural Coronary Arterioles in Response to a Short-Term Daily Exercise Program: Role of Endothelial Factors.

Szekeres Mária, Nádasy György, Dörnyei Gabriella, **Szénási Annamária**, Koller Akos. *J Vasc Res.* 2018;55(2):87-97. doi: 10.1159/000486571. Epub 2018 Feb 14.PMID: 29444520 Free PMC article.

- 5) Determining stability of center of gravity in 16-18 year old girls and boys – a pilot study to determine the normal range

Földvári-Nagy László, Dörnyei Gabriella, Mayer Ágnes, Takács Johanna, Horváth Mónika, **Szénási Annamária**, Balogh Ildikó, Lenti Katalin, Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem 2020;1-2:32-43 DOI: 10.21846/TST.2020.1-2.3, 5. évfolyam, 1-2. szám / Year 5, Issue 1-2 2020

**(ΣIF: 10,539)**