A női nemi hormonok hatása a hypothalamus véráramlására, a hypothalamicus erek szén-dioxid érzékenységére és a teljes agyi vértérfogatra

Doktori tézisek

Dr. Szelke Emese

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezetők: Dr. Sándor Péter, egyetemi tanár
Dr. Várbíró Szabolcs, egyetemi tanársegéd
Hivatalos bírálók: Dr. Valent Sándor egyetemi docens
Dr. Páll Dénes med. habil egyetemi docens
Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Pavlik Gábor egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Kékesi Violetta egyetemi docens
Dr. Jakab Gábor osztályvezető főorvos

Budapest, 2010

Előzmények

A világ fejlett országaiban az egészségügy számára egyre nagyobb kihívást jelent lakosok születéskor várható átlagos élettartamának hosszabbodása. Az életkor növekedésével a szív-, érrendszeri betegségek incidenciája és mortalitása jelentősen növekszik. A hasonló korú férfiakhoz viszonyítva a fertilis korú nők körében az érrendszeri betegségek (a koszorúér-betegség, az esszenciális hipertónia és a stroke) incidenciája és mortalitása alacsonyabb, míg ugrásszerűen megnő a menopauza után. A menopauza után két évvel az azonos korú férfiak és nők cardiovascularis halálozása már hasonló értéket mutat. Míg Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban a szív- és érrendszeri betegségekből eredő halálozás csökken, addig hazánkban a menopauza után lévő női lakosság körében ezzel ellentétesen, növekvő tendenciát mutat Az elmúlt száz évben hazánk női lakosságának születéskor várható átlagos élettartama mintegy 20-25 évvel nőtt, így a menopauzát megérő és azt túllépő nők száma jelentősen emelkedett. Ezzel összefüggésben az őket érintő, emelkedő számú kardiovaszkuláris megbetegedések a figyelem középpontjába kerültek. Jogosan merült fel annak lehetősége és hasznossága, hogy a menopauza során lecsökkenő női nemi hormonszintet mesterséges úton, a szervezeten kívülről pótoljuk. Több, nagy populációt érintő epidemiológiai vizsgálat eredményei ezt igazolni látszottak, vagyis a posztmenopauzális hormonkezelés védő hatást gyakorolt mind a cerebrovaszkuláris, mind a kardiovaszkuláris betegségek ellen. Ugyanakkor néhány vizsgálat eredményei arra figyelmeztetnek, hogy a populációnak létezhetnek olyan alcsoportjai, amelyek fogékonyabbak lehetnek a hormonkezelés korai prothrombotikus hatására. A posztmenopauzális hormonkezelés alkalmazhatósága szempontjából nagyon fontos lenne tudni, vajon a nemi hormonok pontosan milyen hatással vannak a központi idegrendszer érhálózatára és ennek működőképességére. Az eddigi vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, vajon az ösztrogén hasznos, vagy káros hatást gyakorol-e a cerebrovaszkuláris betegségek kockázata és következménye szempontjából. Az ösztrogén mellett a progeszteron és a tesztoszteron cerebrovaszkuláris hatásáról még kevesebb ismerettel rendelkezünk.

Célkitűzések

A női nemi hormonhiány agyi érrendszerre és az agyi keringés legfontosabb paramétereire (akár nyugalmi körülmények között, akár a szervezet egyensúlyát megváltoztató helyzetekben) gyakorolt hatásáról,

valamint a posztmenopauzális hormonpótló-kezelés cerebrovaszkuláris hatékonyságára vonatkozóan nem rendelkezünk elegendő információval, és a rendelkezésünkre álló adatok is ellentmondásosak.

Kísérleteink fő célja az volt, hogy megvizsgáljuk, milyen hatása van az ovariektómiának illetve női nemi hormonok adásának (1) a hypothalamus lokális szöveti véráramlására (2) a hypothalamicus véráramlás autoregulációjára (3) a hypothalamicus véráramlás és az agyi vértérfogat artériás pCO_2 szintekkel összefüggő változásaira

Altatott, lélegeztetett patkányokon végzett vizsgálatainkban a következő, konkrét kérdésekre kerestük a választ:

1. A hypothalamus nyugalmi véráramlásával kapcsolatban:
   - 1.1. Hogyan befolyásolja a női nemi hormonhiányos állapot a hypothalamus lokális szöveti véráramlásának nyugalmi értékét?
   - 1.2. Hogyan változik az ovariektómizált állatok hypothalamicus véráramlása ösztradiol-kezelést követően?
   - 1.3. Hogyan változik az ovariektómizált állatok hypothalamicus véráramlása medroxi-progeszteron-acetát-kezelést követően?
2. A hypothalamicus véráramlás autoregulációs mechanizmusával kapcsolatban:
   - 2.1. Megváltoztatja-e a női nemi hormonhiányos állapot a hypothalamicus véráramlás autoregulációját?
   - 2.2. Hogyan befolyásolja az ösztradiol-kezelés az ovariektómizált állatok hypothalamicus autoregulációját?
   - 2.3. Hogyan befolyásolja az medroxi-progeszteron-acetát-kezelés az ovariektómizált állatok hypothalamicus autoregulációját?
3. A hypothalamicus véráramlás és az agyi vértérfogat artériás pCO_2-szintekkel összefüggő változásaival kapcsolatban:
   - 3.1. Hogyan befolyásolja a hypothalamicus erek CO_2-érzékenységét:
     - 3.1.1. a női nemi hormonhiányos állapot (ovariektómia)?
     - 3.1.2. az ovariektómizált állatok ösztradiol-kezelése?
     - 3.1.3. az ovariektómizált állatok medroxi-progeszteron-acetát-kezelése?

3.1.4. az ovariektómizált állatok kombinált (ösztradiol+medroxi-progeszteron-acetát) kezelése?

3.2. Hogyan befolyásolja a teljes agyi vértérfogatot:

3.2.1. a hipokapnia és a hiperkapnia normál női nemi hormonszekrécióval rendelkező állatokban?

3.2.2. a hipokapnia és a hiperkapnia a női nemi hormonhiányos (ovariektómizált) állatokban?

3.2.3. a hipokapnia és a hiperkapnia ovariektómizált, de ösztradiol-kezelésben részesülő állatokban?

3.2.4. a hipokapnia és a hiperkapnia ovariektómizált, de medroxi-progeszteron-acetát-kezelésben részesülő állatokban?

3.2.5. a hipokapnia és a hiperkapnia ovariektómizált, de kombinált kezelésben (ösztradiol+medroxi-progeszteron-acetát) részesülő állatokban?

Módszerek

Vizsgálati állatok

Vizsgálatainkat összesen 87 darab, ivarérett, hím állatoktól távol tartott, nőstény, Sprague-Dawley patkányon (200-240 gr) végeztük, altatásban, pozitív nyomású lélegeztetés és vérgáz stabilizálás mellett

Kísérleti előkészítés, előkezelések

Az állatokat két fő részre osztottuk:

1. Álműtétet végeztünk (kontroll csoport, n=25), a hasüreget megnyitottuk, majd visszazártuk.
2. A hasüreg megnyitása után kétoldali petefészek-eltávolítást végeztünk (n=62). Az ovariektómizált állatokat aztán négy csoportba osztottuk:

Az első csoport állatai (OVX+Ö csoport, n=17) ösztradiol-propionát kezelést kaptak 450 µg/kg hetente egyszer, intramuszkulárisan (i.m.)

A második csoport állatai (OVX+P csoport, n=18) medroxi-progeszteron-acetátot (MPA) kaptak 15 mg/kg dózisban, kéthetente egyszer i.m.

A harmadik csoport állatai (OVX+C csoport, n=8) ösztradiol-propionátot (450 µg/kg dózisban, hetente egy alkalommal, i.m.) és medroxi-progeszteron-acetátot is kaptak (15 mg/kg dózisban, kéthetente egy alkalommal, i.m.) a kombinált hormonkezelés modellezése céljából.

Az ösztradiol-propionátot (Biogal; Debrecen, Magyarország) napraforgó olajban (0,9 mg/ml), medroxi-progeszteron-acetátot (Depo-Provera; Upjohn, Puurs, Belgium) fiziológiás sóoldatban (30 mg/ml) oldottuk fel.

A negyedik csoport állatai (OVX csoport, n=19) csak a női nemi hormonok hordozóanyagát (napraforgó olaj és fiziológiás sóoldat) kapták, hetente egy alkalommal, i.m.

Ezeket a kezeléseket az operáció után négy hétig folytattuk. A műtétek steril körülmények között, intraperitoneális altatásban történtek 40 mg/kg nátrium-pentobarbitállal (Nembutal, Phylaxia-Sanofi, Magyarország).

Kísérleti összeállítás, invazív beavatkozások

A négy hetes kezelés letelte után az állatokat intraperitoneálisan adott Uretánnal (1,3 g/kg etil-karbamát, SIGMA; St. Louis, MO, Amerikai Egyesült Államok) altattuk, trachea kanülön keresztül mesterségesen lélegeztettük (Harvard, Dual Phase Control Pump, South Natick, MA, USA), testhőmérsékletüket melegítő párna segítségével állandó, 37 C^o-on tartottuk Mindkét oldali femoralis artériába kanült helyeztünk. Egyik oldali kanülön keresztül folyamatos artériás vérnyomásmérést végeztünk. A másik oldali kanülön keresztül vért nyertünk az artériás vérgázértékek (PaO_2, $PaCO_2$, pH és haemoglobin szint meghatározása céljából. Az egyik oldali femoralis vénába is kanült helyeztünk, melyen keresztül az altatás fenntartására Uretánt és a vérlemezke-összecsapzódás megakadályozása céljából 200 U/kg heparint (SIGMA; St. Louis, MO, USA) adtunk

Mérési módszerek

A hypothalamicus véráramlás (HBF) mérése:

Aukland és munkatársai az 1960-es évek elején dolgozták ki a hidrogén gáz inhalációján alapuló polarográfiás módszert, mely alkalmassá vált az agyi véráramlás mérésére. Aukland módszerét vese- és szívizom szöveti áramlásának mérésére próbálta ki. Módszerének agyi véráramlásra való adaptálásának ötlete Pásztor Emil gondolataiban fogalmazódott meg. Ilyen irányú mérések technikai előkészítéséhez és kivitelezéséhez a Kovách Arisztid vezetése alatt működő, akkori Budapesti Orvostudományi Egyetem Kísérleti Kutatólaboratóriumában kapott segítséget. Az első mérések irányítója egyik témavezetőm, Sándor Péter professzor úr volt. A csoport tagja volt többek közt Hamar János, Dóra Őrs és Nyáry István is. Az első próbálkozások kutyán történtek, a Szentágothai János tervezte sztereotaxiás készülék segítségével. A méréshez mérőelektródként 100 µm átmérőjű platina (Pt) elektródot használunk, míg referencia elektród a kalomel elektród volt. A mérés során az adott anyag mérőelektródon történő oxidációját regisztráljuk elektromos úton. A mérőelektródon mért áram erőssége egyenesen arányos a H_2-koncentráció gradiensével. A biológiai folyadékok nem tartalmaznak az általunk használt feszültségtartományban egyéb szubsztrátot, tehát a mérés a H_2-ra specifikus. A mérés előnye, hogy a kimosási görbe értékelése során a kimosási görbe alatti terület mérete

arányos a véráramlás mennyiségével, a módszerrel a véráramlás direkt meghatározható. Mértékegysége ml/1g/perc vagy ml/100g/perc.
A hypothalamusba vezetett elektród koordinátái: a bregmától 1,5 mm hátra, 1,5 mm lateral felé és 1mm-re felfelé a koponyalaptól. A koordinátákat a Paxinos és Watson által szerkesztett stereotaxiás atlasz alapján határoztuk meg.

Az agyi vértérfogat (CBV) mérése

Az agyi vértérfogat mérése egy viszonylag olcsó, megbízható és nagy pontosságú módszerrel, a fotoelektromos módszerrel történt. Tomita és munkatársai a fotoelektromos módszert az 1970-es években fejlesztette ki, melyet Sándor Péter 1986-ban adaptált patkányok vizsgálatára. Saját kísérleteinkben ez utóbbi, Sándor által módosított mérési módszert használtuk. A mérési összeállítás egy 548 nm-es hullámhosszú tartomány köré szűrt fényt emittáló mikrolámpából, és egy fotódiódából áll. A lámpát a koponya hátsó részén nyitott nyíláson keresztül vezetjük a két hemisphaerium közé, a diódát az arcus zygomaticusra rögzítjük. A módszer alapja a Lambert-Beer törvény, mely szerint egy adott fény intenzitása egy közegen áthaladva csökken. A mérés kezdetén egy úgynevezett on-off kalibráció történik, fiziológiás körülmények között. Ez a lámpa ki- és bekapcsolt állapota közötti fényintenzitás-különbség meghatározását jelenti. Ezután a lámpát bekapcsolt állapotban tartva a fotódiódán mért jelintenzitás folyamatos „vörösvértest-massza” mérést tesz lehetővé, mely alapján a CBV kiszámítható.

Az autoregulációs teszt

A hypothalamicus erek autoregulációs képességének vizsgálatához a szisztémás artériás középnyomást nyomást (MAP) lépésről-lépésre csökkentettük a normotenzív, kontroll értékről 80, 60 majd 40 Hgmm-re. Ehhez a vérvétel egy standardizált módszerrel a femoralis artériából történt puffer rezervoár rendszer segítségével. A HBF-t minden egyes artériás nyomásszinten meghatároztuk. Az autoregulációs vizsgálatot minden egyes állatban csak egy alkalommal végeztük el. Az agyi véráramlás autoregulációjának alsó küszöbét az a legmagasabb artériás középnyomás szint jelentette, melynél a hypothalamicus véráramlás szignifikánsan csökkenni kezdett a kontroll, nyugalmi értékhez képest.

A CO_2-érzékenység vizsgálata

A hypothalamicus véráramlás mérését a kísérleti állatokban normokapniás (PaCO2=36-39 Hgmm), hipo- illetve hiperkapniás állapotban végeztük el. A hipokapniát ($PaCO_2$=26-31 Hgmm) hiperventillációval, a hiperkapniát ($PaCO_2$=52-57 Hgmm) 5%-os CO_2-koncentrációju gázkeverék belélegeztetésével hoztuk létre. A méréseket minden egyes szinten egy

körülbelül 10 perces periódus után végeztük el, mely biztosította, hogy az új egyensúlyi állapot alakulhasson ki a CO_2-koncentráció megváltozása után. Az egyes CO_2-koncentrációjú állapotok között 25-30 perc telt el.

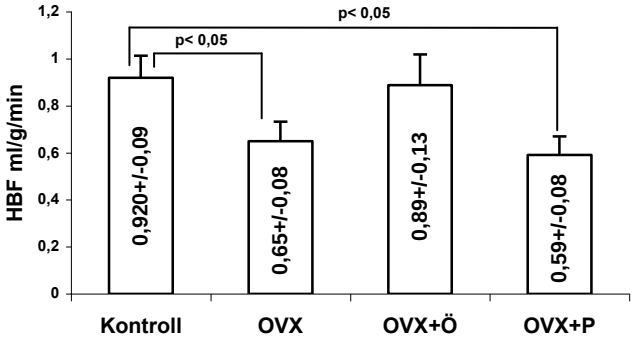
Statisztikai analízis

Az egyes vizsgálati csoportok között a steady-state állapotban meghatározott paramétereket kéttényezős varianciaanalízis módszerével (ANOVA) hasonlítottuk össze, Newman-Keuls vagy Tukey's post hoc teszttel kiegészítve. A CO_2-érzékenység megállapítása céljából mind az öt vizsgálati csoporton belül összehasonlítottuk a steady-state értékeket a különböző artériás CO_2 szintek alatt mért értékekkel egyutas, ismétléses ANOVA módszerrel. Az autoreguláció alsó szintjének meghatározása céljából mind a négy vizsgálati csoporton belül összehasonlítottuk a steady-state HBF értékeket a különböző artériás nyomásszint alatt mért véráramlási értékekkel, ismétléses ANOVA módszerrel.
Az értékek átlag± SEM formában vannak kifejezve, "n" jelenti a csoportokon belüli állatok számát. A $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikáns változásnak.

Eredmények

Az ovariektómia, az ösztrogén- és progeszteron-kezelés hatása a hypothalamus nyugalmi véráramlására (HBF)

A nyugalmi HBF szignifikánsan csökkent az ovariektómizált állatokban (HBF= 0,65±0,08 ml/g/min, n=7) az álműtött, kontroll állatokhoz képest (HBF= 0,92±0,09 ml/g/min, n=10).
Ösztrogén-kezelés a HBF értékek teljes visszaállítását eredményezte (HBF= 0,89±0,13 ml/g/min, n=7) vagyis nem volt szignifikáns különbség a kontroll állatokhoz képest.
A progeszteron-kezelés nem eredményezett hasonló változást, a nyugalmi HBF szignifikánsan alacsonyabb maradt (HBF= 0,59±0,08 ml/g/min, n=9) a kontroll csoport értékeihez képest.(1. ábra)



1. ábra
Az álműtött (kontroll, n=10); az ovariektómizált (OVX, n=7); az ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö, n=7) és az ovariektómizált+progeszteron-kezelt (OVX+P, n=9) állatok nyugalmi véráramlása a hypothalamusban. Az értékek átlag± SEM formában vannak kifejezve, a $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikáns változásnak. Figyelemre méltó, hogy (1) a hypothalamus nyugalmi véráramlása az álműtött, kontroll állatokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb az ovariektómizált és a progeszteron-kezelt csoportokban (2) ösztrogén-kezelés hatására a HBF a kontroll értékre tér vissza.

Az ovariektómia, az ösztrogén- és progeszteron-kezelés hatása a hypothalamicus véráramlás autoregulációjára

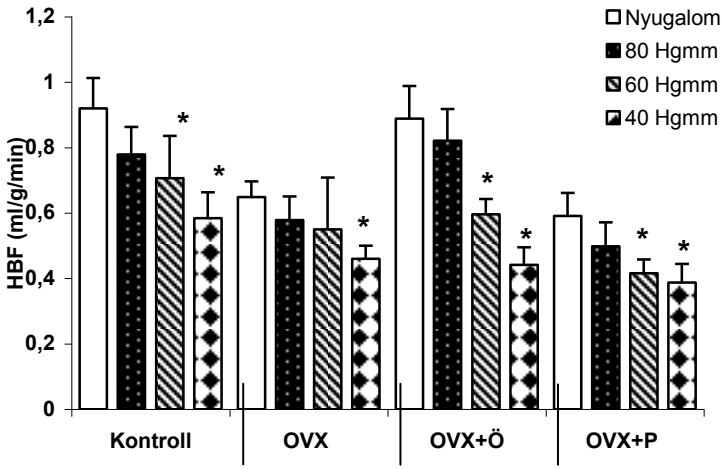
A kontroll, álműtött csoport hypothalamicus véráramlása a véreztetéses hipotenzió során jól regulált maradt, amikor a nyugalmi, kontroll szintről (MAP 95±3 Hgmm, HBF= 0,92±0,09 ml/g/min, n=10) a 79±1 Hgmm-es nyomásszintre csökkent (HBF= 0,78±0,05 ml/g/min, n=10). A HBF csökkenése csak akkor vált szignifikánssá, amikor a nyomás tovább csökkent 60±1 Hgmm-re (HBF= 0,71±0,1ml/g/min, n=10) majd 40±1 Hgmm-re (HBF= 0,58±0,07 ml/g/min, n=10).

Ovariektómiát követően egyrészt szignifikánsan csökkent a HBF kiindulási értéke (HBF=0,65±0,08 ml/g/min, n=7), másrészt szignifikánsan csökkent a HBF autoregulációjának az alsó küszöbe is. A HBF nem változott jelentősen amikor a MAP 80 Hgmm-re (HBF=0,58±0,07 ml/g/min, n=7) sem amikor 60 Hgmm-re csökkent

(HBF=0,55±0,09 ml/g/min, n=7). A HBF csökkenése csak a véreztetéses hipotenzió harmadik, legsúlyosabb lépcsőjénél (MAP= 40 Hgmm) vált szignifikánssá (HBF=0,46±0,07 ml/g/min , n=7)

Az ovariektómiát követően ösztrogén-kezelt csoport állataiban a kiindulási HBF értéke nem különbözött a kontroll állatok HBF értékétől (HBF=0,89±0,13 ml/g/min, n=7). A HBF nem változott, amikor a MAP 98±3 Hgmm-ről 79±1 Hgmm-re csökkent (HBF=0,82±0,16 ml/g/min, n=7). Azonban a MAP további csökkentése 60±1 Hgmm-re (HBF=0,59±0,05 ml/g/min, n=7) majd 40±1 Hgmm-re (HBF=0,44±0,04 ml/g/min, n=7) a kontroll állatokhoz hasonlóan szignifikáns HBF csökkenést eredményezett.

A ovariektómiát követően progeszteron-kezelt csoportban (OVX+P) az ovariektómia hatására eleve alacsonyabb kiindulási HBF érték (HBF=0,59±0,08 ml/g/min, n =9) a lépcsőzetes vérnyomás csökkentés hatására akkor vált szignifikánssá, amikor a MAP 60±1 Hgmm-re (HBF=0,41±0,05 ml/g/min, n=9) majd 40±1 mm Hgmm-re csökkent (HBF=0,39±0,05 ml/g/min, n=9). Az autoregulációs készség tehát alacsonyabb HBF szinteken gyakorlatilag ugyanúgy alakult, mint a kontroll és az OVX+ösztrogén-kezelt csoportokban. (2. ábra)



2. ábra

Az álműtött (kontroll, n=10); az ovariektómizált (OVX, n=7); az ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö, n=7) és az ovariektómizált+progeszteron-kezelt (OVX+P, n=9) állatok nyugalmi véráramlása a hypothalamusban egyensúlyi állapotban és a hemorrhagiás hipotenzió három egymást követő lépésében: 80Hgmm-es, 60 Hgmm-es és 40 Hgmm-es átlagos artériás középnyomásnál. Az értékek átlag± SEM formában kerültek ábrázolásra, minden egyes csoporton belül a * = $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikáns változásnak a véreztetés előtti, nyugalmi értékekhez képest. Figyelemre méltó, hogy az ovariektómizált állatokban a hypothalamicus véráramlás csökkenése csak a 40 Hgmm-es szisztémás artériás középnyomás szintnél vált szignifikánssá, a többi kísérleti csoportban ez már 60 Hgmm-es artériás középnyomásnál bekövetkezett. Az ovariektómia hatására a hypothalamicus véráramlási autoreguláció alsó határa tehát alacsonyabb nyomásértékek felé tolódott, ezt a változást mind az ösztrogén-, mind a progeszteron-kezelés megszüntette.

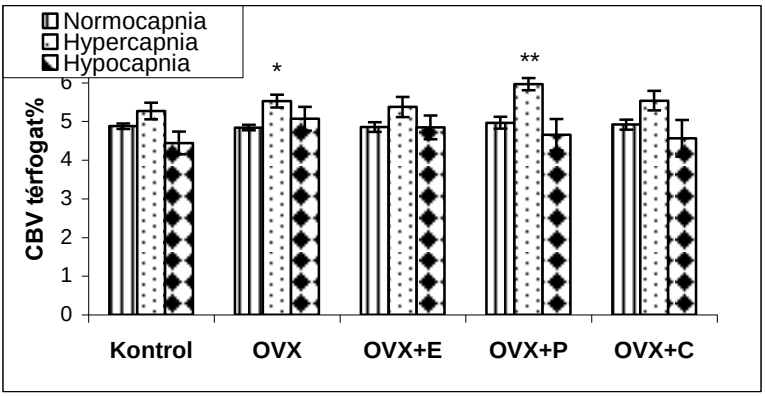
Az ovariektómia, ösztrogén-, progeszteron- és kombinált hormonkezelés hatása a teljes agyi vértérfogatra hiper- és hipokapnia során

Ovariektómia hatására (OVX csoport, n=6) a CBV hiperkapniás állapotban szignifikánsan nőtt (CBV=5,52±0,16 térfogat%) a normokapniás értékekhez képest (CBV=4,84±0,07 térfogat%). A hipokapniás állapotban mért CBV nem különbözött a normokapniás állapotban mért vértérfogat értékektől (CBV=5,07±0,3 térfogat%).

Az ovariektómiát követően ösztrogén-kezelést kapott csoportban (OVX+Ö csoport, n=10) a CBV változatlan maradt hiperkapniás (CBV=5,37±0,26 térfogat%) és hipokapniás (CBV=4,87±0,3 térfogat%) állapotban is a normokapniás értékekhez képest (CBV=4,85±0,12 térfogat%).

Az ovariektómiát követően progeszteron-kezelt állatokban (OVX+P csoport, n=9) az ovariektómizált állatokhoz hasonló változást észleltünk. A CBV szignifikánsan nőtt hiperkapnia hatására (CBV=5,96±0,15 térfogat%) a normokapniás értékekhez képest (CBV=4,96±0,15 térfogat%). A hipokapnia során mért CBV (CBV=4,65±0,4 térfogat%) nem különbözött szignifikánsan a normokapniás vértérfogattól.

Az ovariektómiát követően kombinált (ösztrogén és progeszteron) hormonkezelésben részesült állatokban (OVX+C csoport, n=6) a teljes agyi vértérfogat nem különbözött szignifikánsan sem hiperkapnia (CBV=5,53±0,25 térfogat%) sem hipokapnia (CBV=4,56±0,47 térfogat%) alatt a kezdeti, normokapniás vértérfogat értékétől (CBV=4,91±0,13 térfogat%). (3. ábra)



3.ábra
Álműtött kontroll (n=10); ovariektómizált (OVX, n=6); ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö, n=10), ovariektómizált+progeszteron-kezelt (OVX+P, n=9) és az ovariektómizált+kombinált, ösztrogén+progeszteron hormonkezelt (OVX+C, n=6) állatok hemishaerialis agyi vértérfogatának átlagértékei hipokapniás, normokapniás és hiperkapniás artériás $PaCO_2$ értékek mellett. (átlag± SEM, * = szignifikáns ($p<0,05$) változások a normokapniás állapotban mért értékekhez képest, minden egyes csoporton belül)
Figyelemre méltó, hogy csak az ösztrogén szelektív hiánya esetén változik szignifikánsan az agyi vértérfogat hiperkapnia hatására.

Az ovariektómia, ösztrogén-, progeszteron- és kombinált hormonkezelés hatása a regionális hypothalamicus véráramlás CO_2-érzékenységére

Hiperkapniás érzékenység

Az ovariektómizált állatokban (OVX, n=12) a hiperkapniás állapotban meghatározott CO_2-érzékenység szignifikánsan magasabb volt az álműtött (kontroll, n=15) állatokhoz képest.

Az ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö, n=9) csoportban a kontroll állatokhoz hasonlóan alacsonyabb CO_2-érzékenységet találtunk.

Az ovariektómiát követően progeszteron-kezelt (OVX+P csoport, n=9) és kombinált (ösztrogén és progeszteron) hormonkezelt állatokban (OVX+C, n=8) az ovariektómizált állatokhoz hasonló

változást észleltünk. A CO_2-érzékenység szignifikánsan nagyobb volt a kontroll állatokhoz képest. (1. táblázat)

Hipokapniás érzékenység

A hypothalamus ereinek hipokapniás CO_2-érzékenysége nem különbözött szignifikánsan a kontroll, álműtött csoporthoz képest sem ovariektómia, sem az ovariektómiát követő különböző hormonkezelések hatására. (1. táblázat)

CO_2-érzékenység ml/g/perc/1 Hgmm $PaCO_2$ változás		
Csoport	**Hiperkapnia**	**Hipokapnia**
Kontroll n=15	0,31±0,23	0,86±0,45
OVX n=12	*1,42±0,5	0,55±0,85
OVX+Ö n=9	0,61±0,67	0,87±0,62
OVX+P n=9	*1,32±0,26	1,43±0,4
OVX+C n=8	*0,96±0,12	0,46±0,45

1. táblázat
Az álműtött (kontroll); az ovariektómizált (OVX); az ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö), az ovariektómizált+progeszteron-kezelt (OVX+P) és az ovariektómizált+kombinált hormonkezelt (OVX+C) állatcsoportok hypothalamicus CO_2-érzékenysége hiperkapnia és hipokapnia során. Az adatok átlag ± SEM formában vannak megadva; *=p <0,05 a szignifikáns változás. A hypothalamus ereinek hiperkapniás CO_2-érzékenysége ovariektómia után nőtt, mely változást a szelektív ösztrogén-pótlás kivédett. A hipokapniás érzékenységek között nem volt szignifikáns különbség az öt vizsgálati csoport között.

A $PaCO_2$ változtatásának mértéke

Mind az öt kísérleti csoporton belül a hiperkapnia és a hipokapnia mértéke is szignifikánsan különbözött a normokapniás $PaCO_2$ értéktől. Sem hipokapnia, sem hiperkapnia alatt nem volt szignifikáns $PaCO_2$ különbség az öt vizsgálati csoport értékei között. (2. táblázat)

	Csoport	Normokapnia	Hiperkapnia	Hipokapnia
$PaCO_2$ Hgmm	***Kontroll n=15***	37,44±0,41	*52,65±0,83	*28,63±1,08
	OVX n=12	37,71±0,71	*53,35±0,86	*29,96±0,74
	OVX+Ö n=9	38,32±0,43	*52,35±1,05	*30,63±0,7
	OVX+P n=9	38,2±0,56	*56,72±1,75	*30,74±0,7
	OVX+C n=8	37,18±0,24	*53,41±0,87	*26,98±0,88

2. táblázat
Az álműtött (kontroll); az ovariektómizált (OVX); az ovariektómizált+ösztrogén-kezelt (OVX+Ö), az ovariektómizált+progeszteron-kezelt (OVX+P) és az ovariektómizált+kombinált hormonkezelt (OVX+C) állatcsoportok $PaCO_2$ értékei a három vizsgálati állapotban (normokapnia, hiperkapnia és hipokapnia esetén). Az adatok átlag ± SEM formában vannak megadva; *=p <0,05 a szignifikáns változás az adott csoporton belül a normokapniában mért értékhez képest. Mind az öt vizsgálati csoportban a hiperkapnia és a hipokapnia mértéke is megfelelő volt.

Megbeszélés

Kísérleteink célja az volt, hogy információt szerezzünk a női nemi hormonok agyi érrendszerre kifejtett hatásáról. Vizsgálatainkhoz kisebb régiónak a hypothalamust választottuk, nagyobb egységként az egyik agyféltekét.

A hypothalamus véráramlása

A hypothalamust azért választottuk vizsgálatainkhoz, mert egy fontos hormon-dependens agyi régió, mely maga részt vesz a nemi-jellegű viselkedés, a nemi hormonszint és a menstruációs ciklus szabályozásában is. Szerepet vállal az autonóm idegrendszer modulálásában és a keringési rendszerre is hat az arginin-vazopresszin rendszeren keresztül. A neurohormonális szabályozása (hypothalamo-hypophyseális rendszer) elég jól ismert. Ezen rendszer

megfelelő működése függ magától a rendszer megfelelő vérellátásától is. Mivel a hypothalamus nemi hormon-dependens terület, mely maga is szabályozza a nemi hormonok szintjét felmerült a kérdés, vajon a regionális hypothalamicus véráramlás és annak regulációja változik-e a női nemi hormonok vérszintjének a változásával.

Vizsgálataink megállapították, hogy a női nemi hormonok hatással vannak az agyi erekre steady-state körülmények során, valamint hatást gyakorolnak az erek válaszkészségére a szervezet egyensúlyát felborító helyzetekben.

A női nemi hormonok hatása a nyugalmi hypothalamicus véráramlásra

Vizsgálataink eredménye azt mutatta, hogy nyugalmi (steady-state) állapotban a lokális hypothalamicus véráramlás szabályozása női nemi hormonfüggő folyamat. Ovariektómia után - női nemi hormonhiányos állapotban- a hypothalamus szöveti véráramlása szignifikánsan csökkent. Szelektív, krónikus ösztrogén-pótló kezelés ezt a változást teljesen ellensúlyozta. Az ösztrogén eredményességével ellentétben a krónikus, szelektív progeszteron-pótlás nem korrigálta a véráramlás változását. Eredményeink azt jelzik, hogy a hypothalamus nyugalmi, steady-state áramlásának fenntartásában a női nemi hormonok közül az ösztrogén vállal szerepet.

A női nemi hormonok hatása a hypothalamicus véráramlás reaktivitására a szisztémás artériás vérnyomás változtatása esetén

Az agyi vérkeringés autoregulációja biztosítja az agyi véráramlás állandóságát a szisztémás artériás nyomás változása esetén. Az autoreguláció megléte és épsége védelmet nyújt az agy számára a perfúziós nyomás csökkenésekor kialakuló iszkémiás károsodás, illetve a perfúziós nyomás növekedésekor kialakuló kapillárissérülés és agyödéma ellen. Az agyi autoregulációs tartomány körülbelül 60 és 150 Hgmm artériás nyomásszintek között helyezkedik el. Az alsó és a felső határ sem fix pont, számos tényező módosíthatja azokat. Ilyen például a szimpatikus idegrendszer, a renin-angiotenzin rendszer, a hipertenzió, súlyos koponyasérülések, agyi térfoglalás, asphyxia és a diabetes. Munkacsoportunk korábbi

vizsgálatai bizonyították, hogy az endogén opioid rendszer részt vesz a hypothalamicus autoreguláció alsó szintjének a meghatározásában és fenntartásában. Azonban arról, hogy a női nemi hormonok milyen hatással vannak az agyi erek autoregulációjára, kevés adattal rendelkezünk.

Vizsgálataink eredményei szerint a hypothalamicus véráramlás autoregulációjának alsó küszöbét befolyásolja a női nemi hormonok jelenléte. Szexuálszteroid hiányállapotban az autoreguláció alsó határa szignifikánsan csökkent. Szelektív, krónikus ösztrogén-kezelés ezt a változást teljesen ellensúlyozta. Az ösztrogén eredményességéhez hasonlóan a krónikus, szelektív progeszteron-kezelés szintén korrigálta a változását. Eredményeink azt jelzik, hogy a hypothalamus véráramlásának autoregulációját mindkét női nemi hormon hasonlóan szabályozza.

A női nemi hormonok hatása a hypothalamicus véráramlás reaktivitására az artériás pCO_2 változtatása esetén

Az agy- és gerincvelői érrendszer egyik speciális jellegzetessége a magas CO_2-érzékenység mely miatt a CO_2 a cerebrovaszkuláris rendszer legfontosabb, fiziológiás vazodilatátora. Az artériás CO_2-tenzió és az agyi véráramlás kapcsolata a 25 Hgmm$\leq PaCO_2 \leq$60 Hgmm tartományban lineárisnak mondható. Szabályozásában számos faktor részt vesz, de pontos mechanizmusa még ismeretlen. Bizonyítottan részt vesz benne a nitrogén-monoxid rendszer és a Met-enkephalin (mely szintén a NO-cGMP termelésen keresztül fejti ki hatását). Mind a CO_2-indukálta, mind a Met-enkephalin-indulálta piális artéria dilatációért részben a megnövekedett dilatátor hatású prosztanoidok tehetők felelőssé. Azonban arról, hogy a női nemi hormonok milyen hatással vannak az agyi erek CO_2-érzékenységére, kevés adattal rendelkezünk.

Vizsgálataink eredményei szerint a hypothalamus ereinek hiperkapniás CO_2-érzékenysége női nemi hormonfüggő tulajdonság. Szexuálszteroid hiányállapotban hiperkapniás állapotban a hypothalamus ereinek CO_2-érzékenysége szignifikánsan nőtt. Szelektív, krónikus ösztrogén-kezelés ezt a változást teljesen ellensúlyozta. Az ösztrogén eredményességével ellentétben a krónikus, szelektív progeszteron-kezelés nem korrigálta a véráramlás változását. A kombinált hormonpótlás részlegesen tudta

ellensúlyozni a CO_2-érzékenység változást, az ösztrogén-kezelés kiváltotta teljes regenerációt a medroxi-progeszteron-acetát mérsékelte. Eredményeink azt jelzik, hogy a hypothalamus ereinek CO_2-érzékenységét hiperkapniás állapotban női nemi hormonok közül az ösztrogén szabályozza, és alacsony szinten tartja. Kombinált hormonpótlás során az ösztrogén ezen hatását a progeszteron rontotta. Vizsgálataink eredménye szerint (ellentétben a hiperkapniával) hipokapniás állapotban a hypothalamus ereinek CO_2-érzékenysége nem függ a női nemi hormonok szintjétől.

Agyi vértérfogat

Az agyi véráramlás mellett az agyi vértérfogat (CBV) mint paraméter egyszerre reprezentálja az agyi keringési rendszer artériás-, vénás- és kapilláris oldalának állapotát. A Monroe-Kelly elv értelmében a globális agyi vértérfogat (gCBV) nem változhat jelentősen és tartósan csak a cerebrospinális folyadék vagy az agyszövet rovására. Noha az agyi vértérfogat egységében jellemzi az agyi keringés pillanatnyi állapotát, vizsgálata nem terjedt el széles körben. A modern, agyat vizsgáló –neuroimaging- technikák egyik fő korláta éppen abban rejlik, hogy nem képesek egyidőben a teljes agyi vértérfogatot „ablakolni”. Noha regionális CBV-t használnak sokszor az adott régión belül található vér-pool megnevezésére az irodalomban, az valójában inkább a regionális áramláshoz közelebb álló entitást jelent.

A női nemi hormonok hatása a hemisphaerialis agyi vértérfogat reaktivitására az artériás pCO_2 változtatása esetén

Kísérleti eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a hemisphaerialis agyi vértérfogat (CBV) széndioxid-érzékenysége fiziológiás női nemi hormonszintek mellett mérsékelt. A CBV sem hiperkapnia sem hipokapnia során nem változott szignifikánsan.
Vizsgálataink eredménye szerint a hemisphaerialis agyi vértérfogat széndioxid-érzékenysége hiperkapniás állapotban szexuálszteroid függő tulajdonság. Ovariektómia után - női nemi hormonhiányos állapotban- a CBV szignifikánsan nőtt. Szelektív, krónikus ösztrogén-kezelés ezt a változást teljesen ellensúlyozta. Az ösztrogén eredményességével ellentétben a krónikus, szelektív progeszteron-kezelés nem korrigálta az ovariektómiát követő CBV növekedését. Kombinált (ösztrogén és progeszteron) hormonkezelés hatására agyi

vértérfogat az intakt állatokéhoz vált hasonlóvá. Eredményeink azt jelzik, hogy a hemisphaerialis agyi vértérfogat széndioxid-érzékenységét hiperkapniás állapotban a női nemi hormonok közül az ösztrogén szabályozza. Az ösztrogén ezen hatását a progeszteronnal történő kombináció nem módosította.
Eredményeink szerint (ellentétben a hiperkapniával) hipokapniás állapotban a hemisphaerialis agyi vértérfogat széndioxid-érzékenysége nem függ a női nemi hormonok szintjétől.

Az új megállapítások összefoglalása

A feltett kérdésekre vizsgálataink alapján az alábbi válaszokat kaptuk:

1) A regionális hypothalamicus véráramlás (HBF) szexuálszteroid hiányállapotban szignifikánsan csökkent
   a) Az ösztradiol monoterápia a HBF értékek teljes visszaállítását eredményezte
   b) A medroxi-progeszteron monoterápia nem eredményezett hasonló változást, a HBF szexuálszteroid hiányállapotban mérthez hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb maradt
2) A hypothalamicus véráramlás autoregulációjának alsó küszöbe szexuálszteroid hiányállapotban szignifikánsan csökkent
   a) Az ösztradiol monoterápia helyreállította a HBF autoregulációjának normál küszöbét
   b) A medroxi-progeszteron monoterápia szintén a kiindulási értékre emelte az autoreguláció alsó küszöbét
3) A hypothalamus ereinek CO_2-érzékenysége szexuálszteroid hiányállapotban hiperkapniás állapotban szignifikánsan nőtt
   a) Az ösztradiol monoterápia után a hypothalamus ereinek CO_2-érzékenysége hiperkapniás állapotban alacsonyabb maradt
   b) A medroxi-progeszteron monoterápia után a CO_2-érzékenység szignifikánsan nőtt
   c) A kombinált (ösztrogén és progeszteron) hormonkezelés után a hiperkapniás CO_2-érzékenység szignifikánsan nőtt
4) A hypothalamus ereinek hipokapniás CO_2-érzékenysége nem változott szexuálszteroid hiányállapot és hormonkezelés hatására sem

5) A hemisphaerialis agyi vértérfogat (CBV) szexuálszteroid hiányállapotban, hiperkapniás állapotban szignifikánsan nőtt
   a) Az ösztradiol monoterápia után a CBV hiperkapniás állapotban nem változott szignifikánsan
   b) A medroxi-progeszteron monoterápia után a CBV hiperkapniás állapotban szignifikánsan nőtt
   c) A kombinált (ösztrogén és progeszteron) hormonpótlás után a CBV hiperkapnia hatására nem változott szignifikánsan
6) A hemisphaerialis agyi vértérfogat (CBV) hipokapniás állapotban nem változott szexuálszteroid hiányállapot és hormonkezelés hatására sem

Az értekezés témájában írt saját közlemények

1. **Szelke E**, Varbiro S, Mersich T, Banhidy F, Szekacs B, Sandor P, Komjati K. Effects of estrogen and progestin on hypothalamic blood flow autoregulation IF:2,887
   J Soc Gynecol Investig 2005 Dec;12(8):604–9 IF: 2,887
2. **Szelke E**, Mersich T, Szekacs B, Sandor P, Komjati K, Varbiro S. Effects of estrogen and progestin on the CO2-sensitivity of hemispheric cerebral blood volume Menopause 2008 Mar-Apr;15(2):346-51 IF: 3,452

Egyéb közlemények

3. Mersich T, **Szelke E**, Erdos B, Lacza Zs, Komjáti K, Sándor P Somatosensory pain does not affect total cerebral blood volume.
   Neuroreport 2007 May 7;18(7):649-52. IF:2,163
4. Erdos B, Lacza Z, Tóth IE, **Szelke E**, Mersich T, Komjáti K, Palkovits M, Sándor P. Mechanisms of pain-induced local cerebral blood flow changes in the rat sensory cortex and thalamus
   Brain Res. 2003 Jan 17;960(1-2):219–27 IF:2,474

Összes publikáció: IF: 10,976

Idézhető előadáskivonatok

1. Mersich Tamás, **Szelke Emese**, Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Fájdalomingerek hatása a thalamus véráramlására és az agyi vértérfogatra kontroll és NO-szintáz bénított patkányokon. Semmelweis Egyetem Budapest Tudományos Diákköri Konferencia 1998.
2. **Szelke Emese** Mersich Tamás, , Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Fájdalomingerek hatása a thalamus véráramlására és az agyi vértérfogatra kontroll és NO-szintáz bénított patkányokon. Semmelweis Egyetem Budapest Korányi Tudományos Fórum 1998:
3. Mersich Tamás, **Szelke Emese**, Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: The effect of sciatic nerve stimulation on regional cerebral blood flow and cerebral blood volume in control and NO-syntase inhibited rats. WHMA IV. Kongresszusa, Budapest 1998.
4. **Szelke Emese** Mersich Tamás, , Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Fájdalomingerek hatása a thalamus és a hypothalamus véráramlására és az agyi vértérfogatra kontroll és NO-szintáz bénított patkányokon. Semmelweis Egyetem Budapest Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése 1998:
5. Mersich Tamás, **Szelke Emese**, Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Fájdalomingerek hatása az agy regionális véráramlására és az agyi vértérfogatra kontroll és NO-szintáz bénított patkányokon. Semmelweis Egyetem Budapest Tudományos Diákköri Konferencia 1999:
6. **Szelke Emese,** Mersich Tamás, Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Fájdalomingerek hatása az agy regionalis véráramlására és az agyi vértérfogatra kontroll és No-szintáz bénított patkányokon. MÉT Vándorgyűlés 1999, Debrecen
7. Mersich Tamás, **Szelke Emese**, Komjáti Katalin, Sándor Péter, H. Velkei Mária: Befolyásolja-e a pCO2 változás a hypothalamus véráramlását és az agyi vértérfogatot kontroll, ovariectomizált és hormonpótolt nőstény patkányokban? Semmelweis Egyetem Budapest Tudományos Diákköri Konferencia 2000
8. **Emese Szelke**, Tamas Mersich, Katalin Komjati, Peter Sandor: The effect of somatic afferent C-fibre stimulation on regional cerebral blood flow and cerebral blood volume in control and NO-syntase inhibited rats. MÉT Vándorgyűlés 2000, Budapest
9. **Szelke Emese**, Mersich Tamás**,** Várbíró Szabolcs, Sándor Péter, Komjáti Katalin, Székács Béla: Hormonpótlás hatása a hypothalamus lokális szöveti véráramlására patkány menopausa modellben Magyar Gerontológiai Társaság XXIX. Nagygyűlése 2006.