

Az agyi vérkeringés szabályozása és a kognitív funkciók

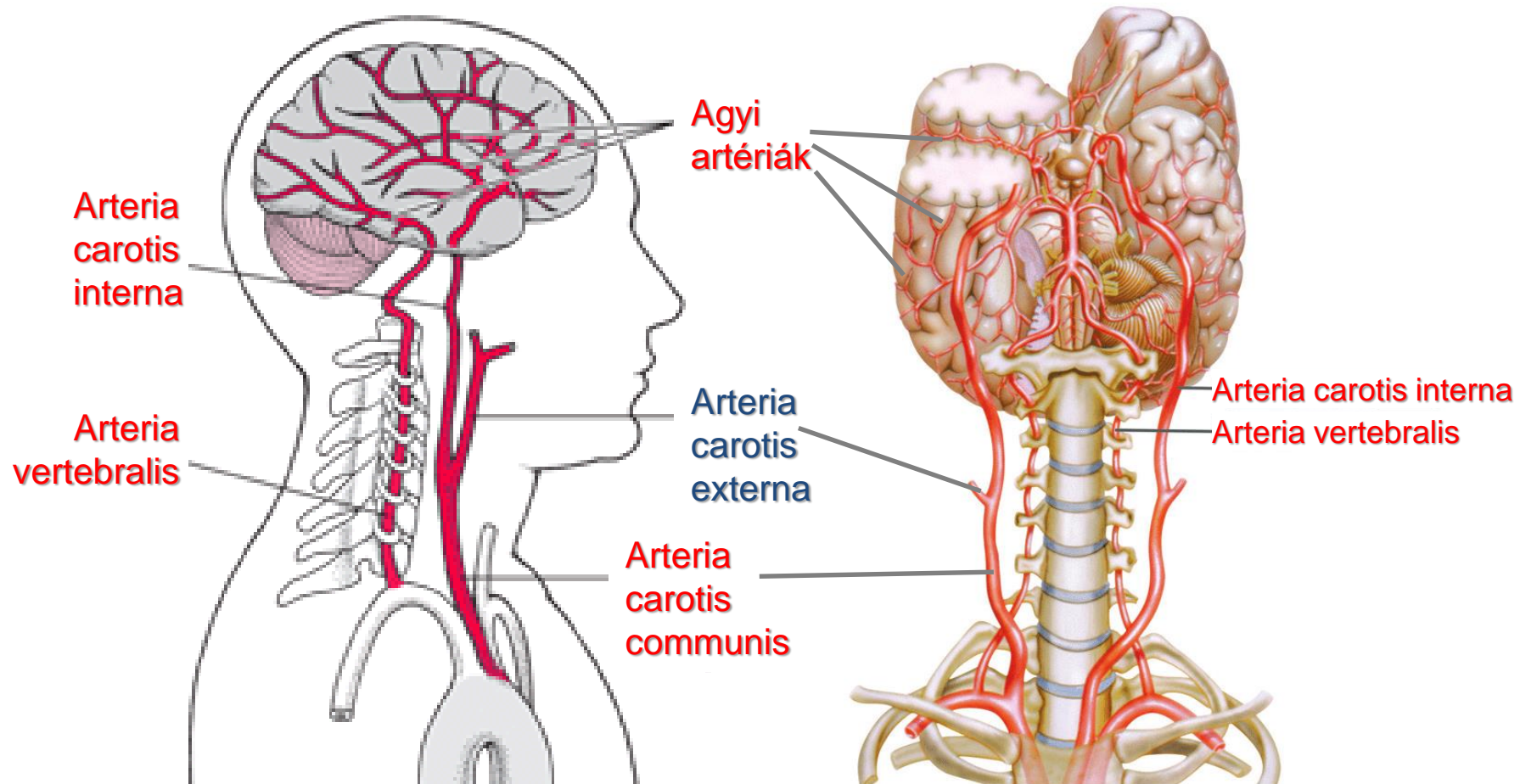
Prof. Dr. Benyó Zoltán

Semmelweis Egyetem
Transzlációs Medicina Intézet

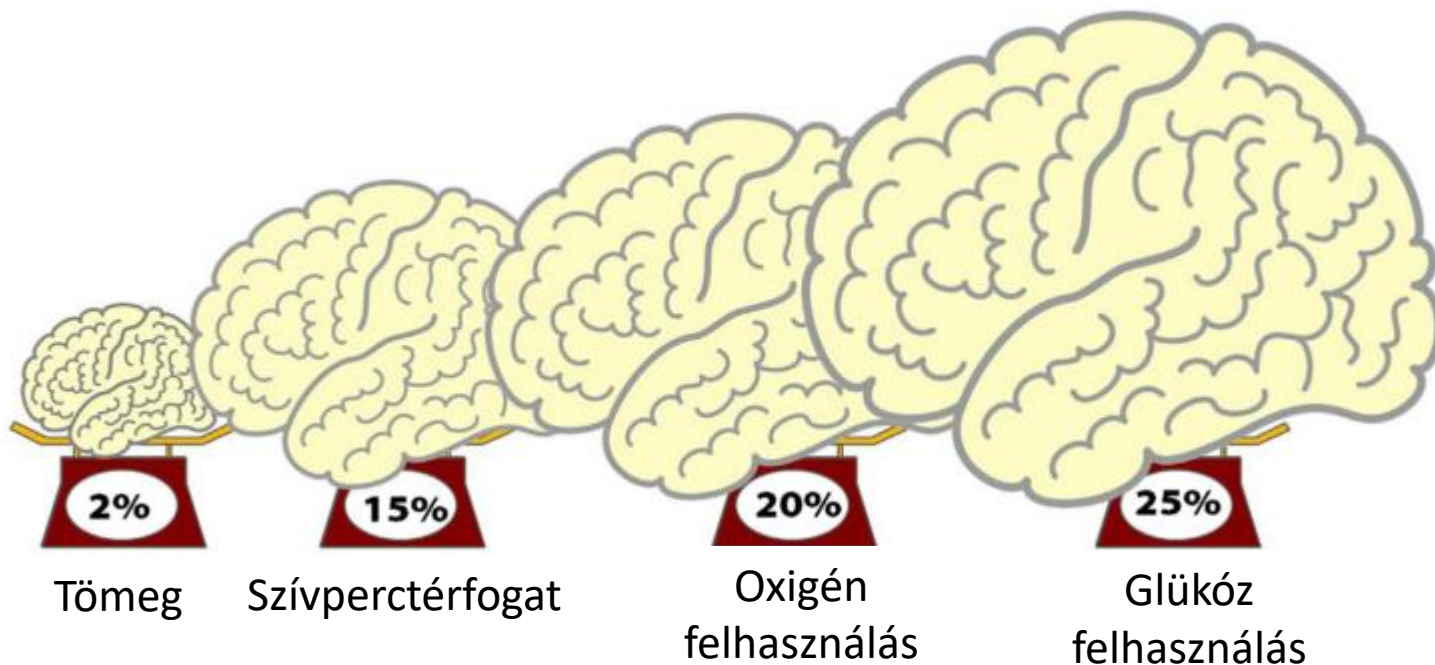


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Az agyat ellátó erek



Az agyi vérkeringés fő paramétere



Nagata K, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Fujimaki Y, Nakase T, et al. Cerebral circulation in aging. Ageing research reviews. 2016;30:49-60.

Az agyi vérkeringés sajátosságai

Igen fontos a folyamatos vérellátás!

➡ Az agyszövet iszkémiával szembeni toleranciája igen alacsony

➡ 5 sec. iszkémia → ájulás

➡ 5 min. iszkémia → idegsejt-károsodás

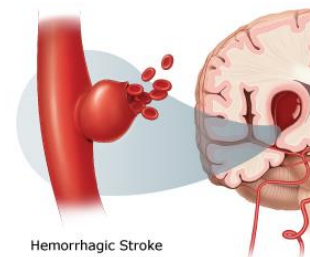
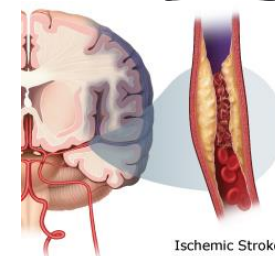
➡ Szisztémás vérkeringés romlásakor előnyt élvez

➡ Folyamatosan alkalmazkodni képes az idegsejtek igényeihez

➡ Túlzott véráramlás is káros lehet!

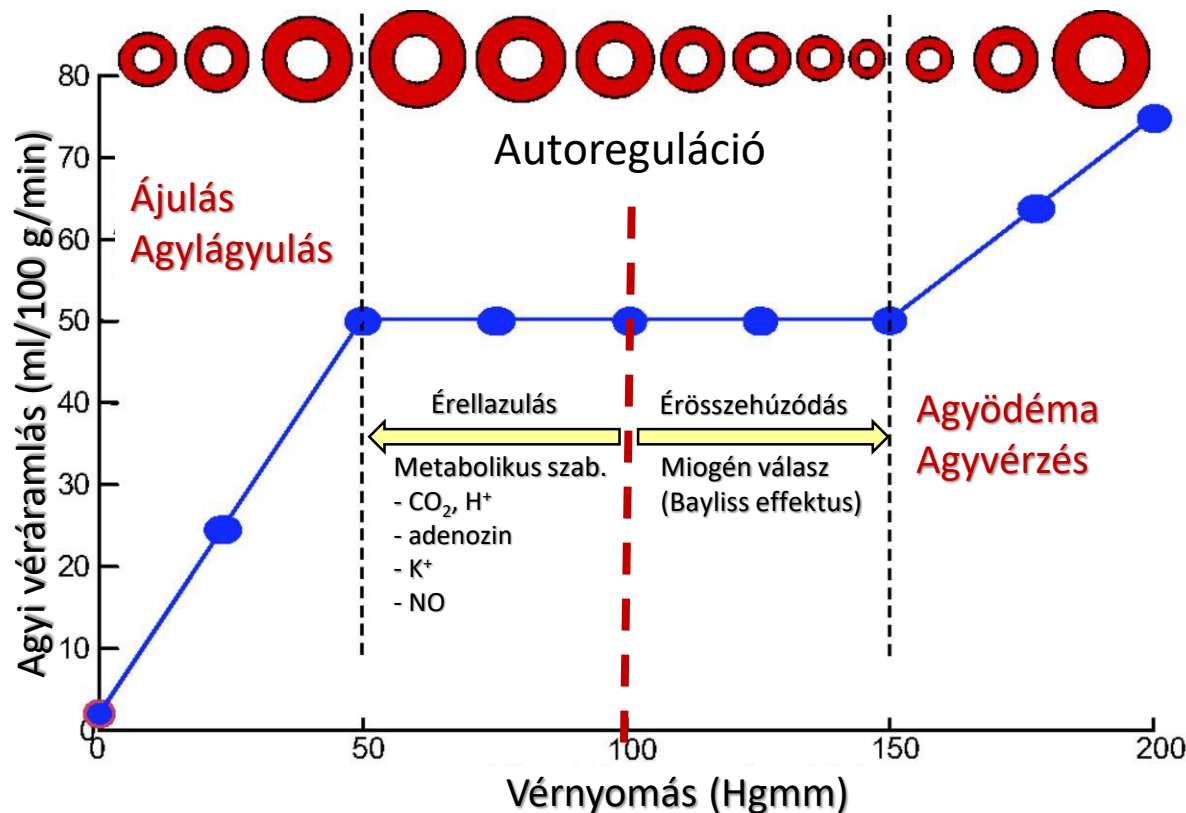
➡ Agyvérzés

➡ Agyödéma



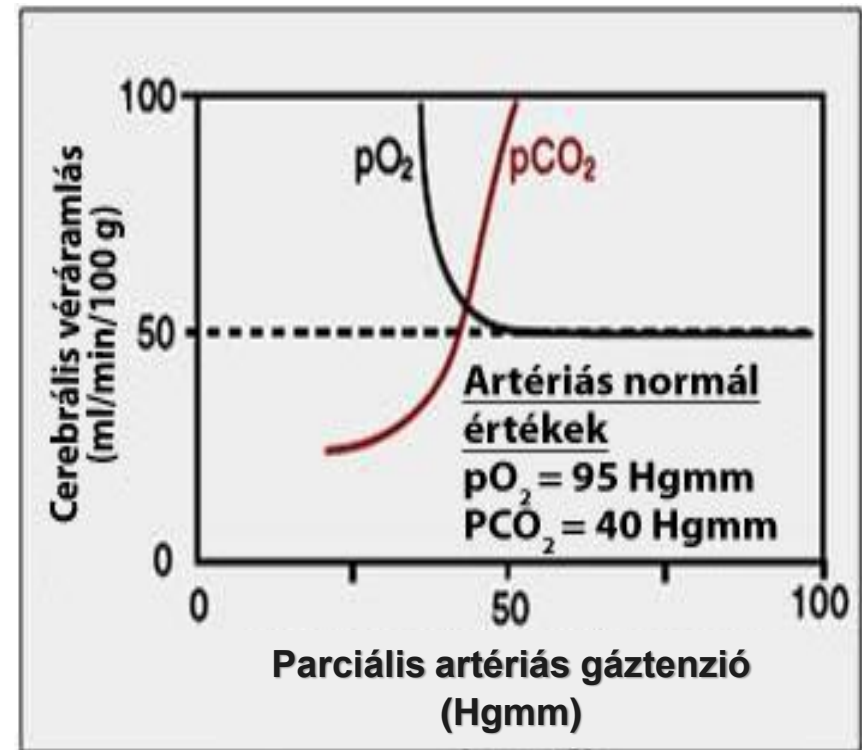
Az agyi vérkeringés autoregulációja

50 és 150 Hgmm közötti vérnyomás esetén az agyi véráramlás állandó

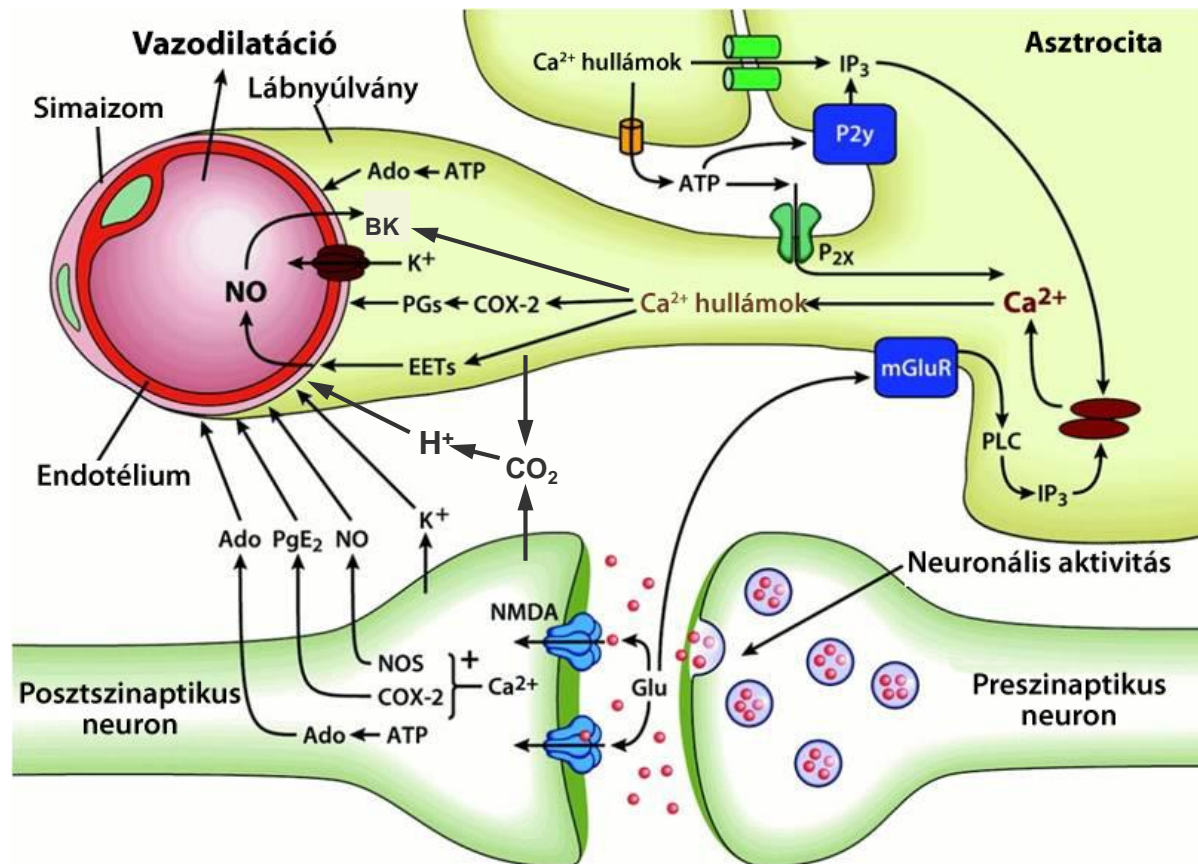


Az artériás vér O_2 - és CO_2 -tenziójának hatása az agyi véráramlásra

- ↪ Hypoxia
- ↪ **Hypercapnia** (a vazodilatációt főleg a pH és NO közvetíti)
- ↪ A H^+ nem jut át a vér-agy gáton (de a CO_2 igen)



Flow-metabolism coupling: a „neurovaszkuláris egység” működése



Ado = adenzin; COX = cyclooxygenáz; BK = Ca²⁺-aktivált K⁺-csatorna ; PLC = foszfolipáz C; EET = epoxyzecosatrienoic acid; mGluR = metabotróp glutamát receptor



Funkcionális agyi képalkotó eljárások II. (PET, SPECT)

↪ PET (positron emission tomography)

↪ FDG: ^{18}F -2-fluoro-D-deoxyglucose

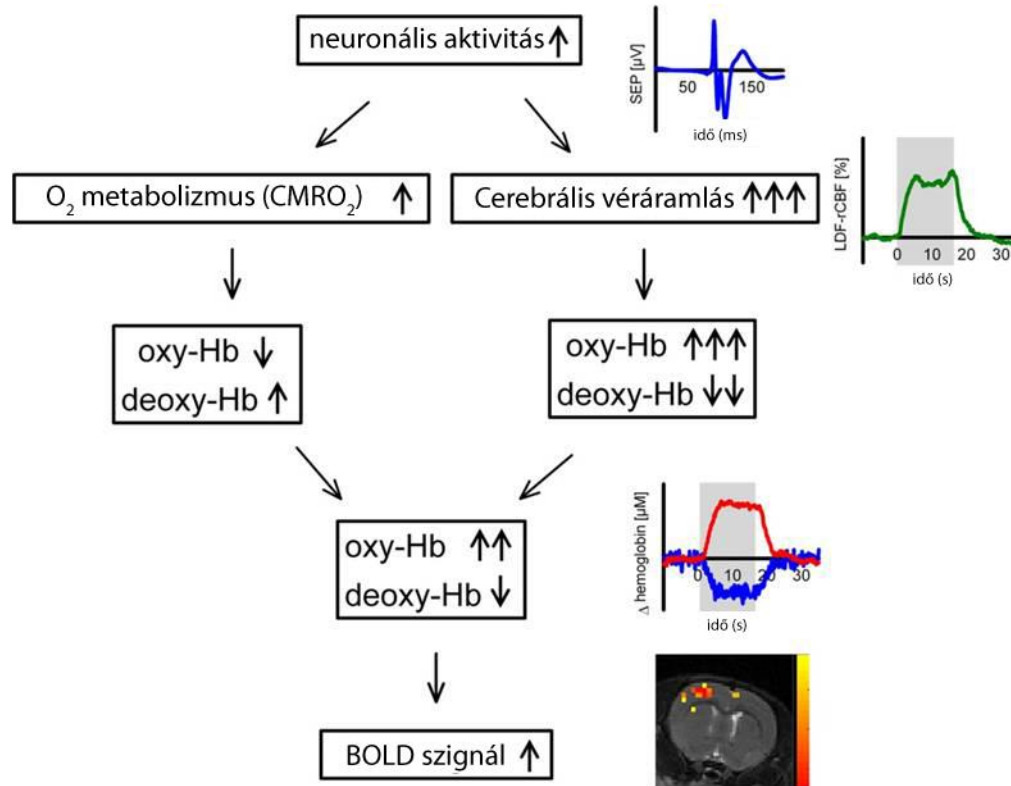
↪ SPECT (single photon emission computed tomography)

↪ HMPAO: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxime

↪ ECD: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -cysteinate dimer

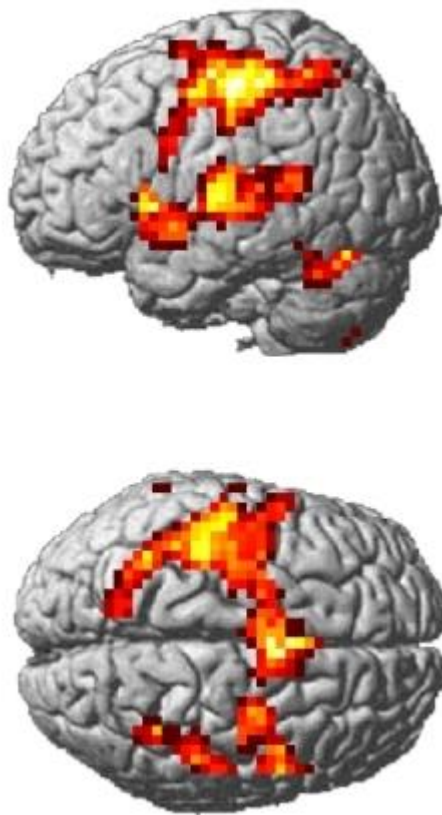


Funkcionális agyi képalkotó eljárások II. (BOLD-fMRI, fNIRS)

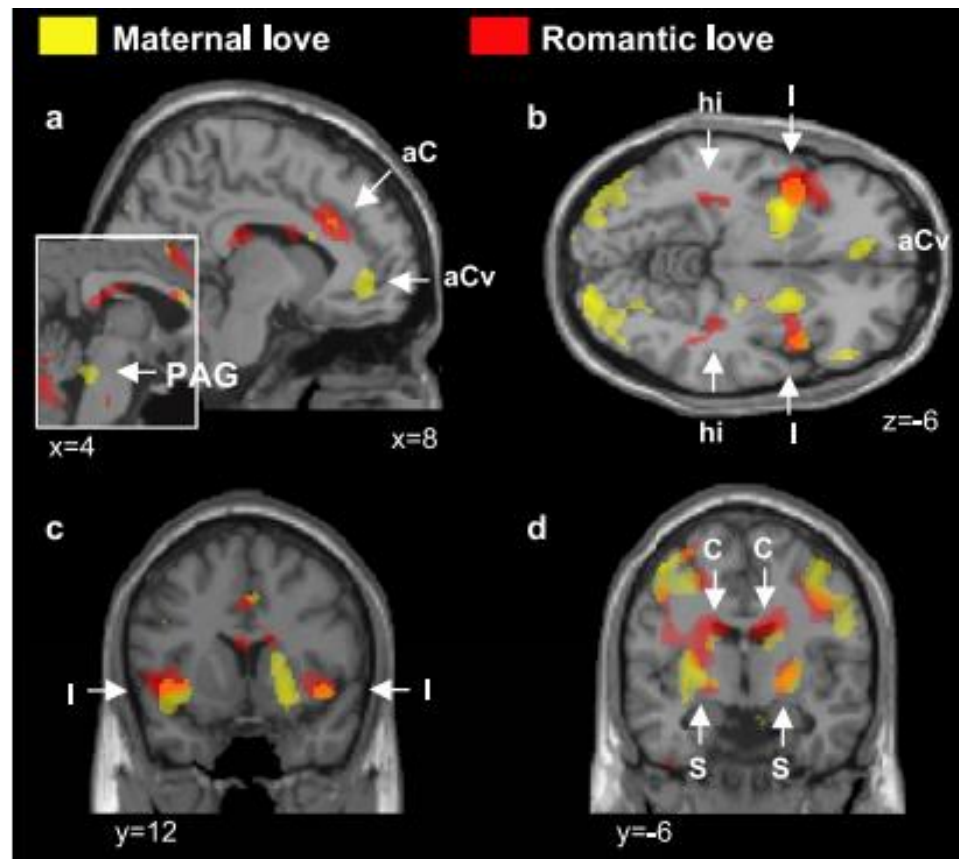


BOLD-fMRI: blood-oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging
fNIRS: functional near infrared spectroscopy

Funkcionális agyi képalkotás



fMRI results: Increased regional cerebral blood flow during language task (Struikma et al., 2011).



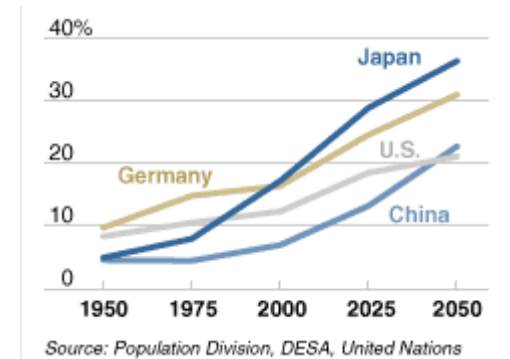
Increased regional cerebral blood flow while feeling maternal love or passionate love (Bartels et al 2004)

Hogyan változnak meg ezek a szabályozási folyamatok idős korban és hogyan befolyásolják kognitív funkciókat?



A nyugati társadalmak korosodása és a kognitív zavarok gyakorisága

- ↪ A XX. században a születéskor várható életkor több mint 20 évvel nőtt
- ↪ Jelenleg pl. Németországban és Japánban a 65 év feletti korosztály aránya >20 %




- ↪ Európában a 65-84 éves korosztály kb. 45%-a szenved valamilyen kognitív zavarban
- ↪ A gyógyítás/gondozás társadalmi költségei felbecsülhetetlenek
 - ↪ az USA-ban pl. csak a családtagok által végzett gondozás költségeit évi 144 milliárd dollárra teszik
- ↪ A betegség komplex mechanizmusa miatt a gyógyítás lehetőségei jelenleg korlátozottak

“A man is as old as his arteries”



Thomas Sydenham (1624-1689)
'The English Hippocrates'





Az agyi vérkeringés egészsége alapvető a normális agyi funkciók fenntartásához

A vaszkuláris kognitív zavarok koncepciójának fejlődése

- ↪ XX. század eleje: agyi érrelmeszesedés jelentőségének felismerése
- ↪ 1970-es évek: multiinfarktusos demencia
 - ↪ Vaszkuláris rizikófaktorok jelentőségének felismerése
- ↪ Alzheimeres tünetek háttérében vaszkuláris pathomechanizmus felismerése
 - ↪ Demencia okai: #1: AD, #2 vaszkuláris
- ↪ 1990-es évektől vaszkuláris kognitív zavarok korai felismerése



¹Int J. Geriatr. Psych. 6:129, 1895

²Lancet ii, 207, 1974

³Arch Neurol 44:21, 1987

VCID: Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia

A koncepció lényege, hogy a korral járó vaszkuláris elváltozások, mint a

- ↪ stroke
- ↪ mikroinfarktusok
- ↪ mikrovérzések
- ↪ fehérállomány károsodása (leukoaraiosis)
- ↪ amyloid angiopátia
- ↪ stb.

külön-külön, vagy halmozottan vezetnek a vaszkuláris kognitív zavarokhoz idős korban.

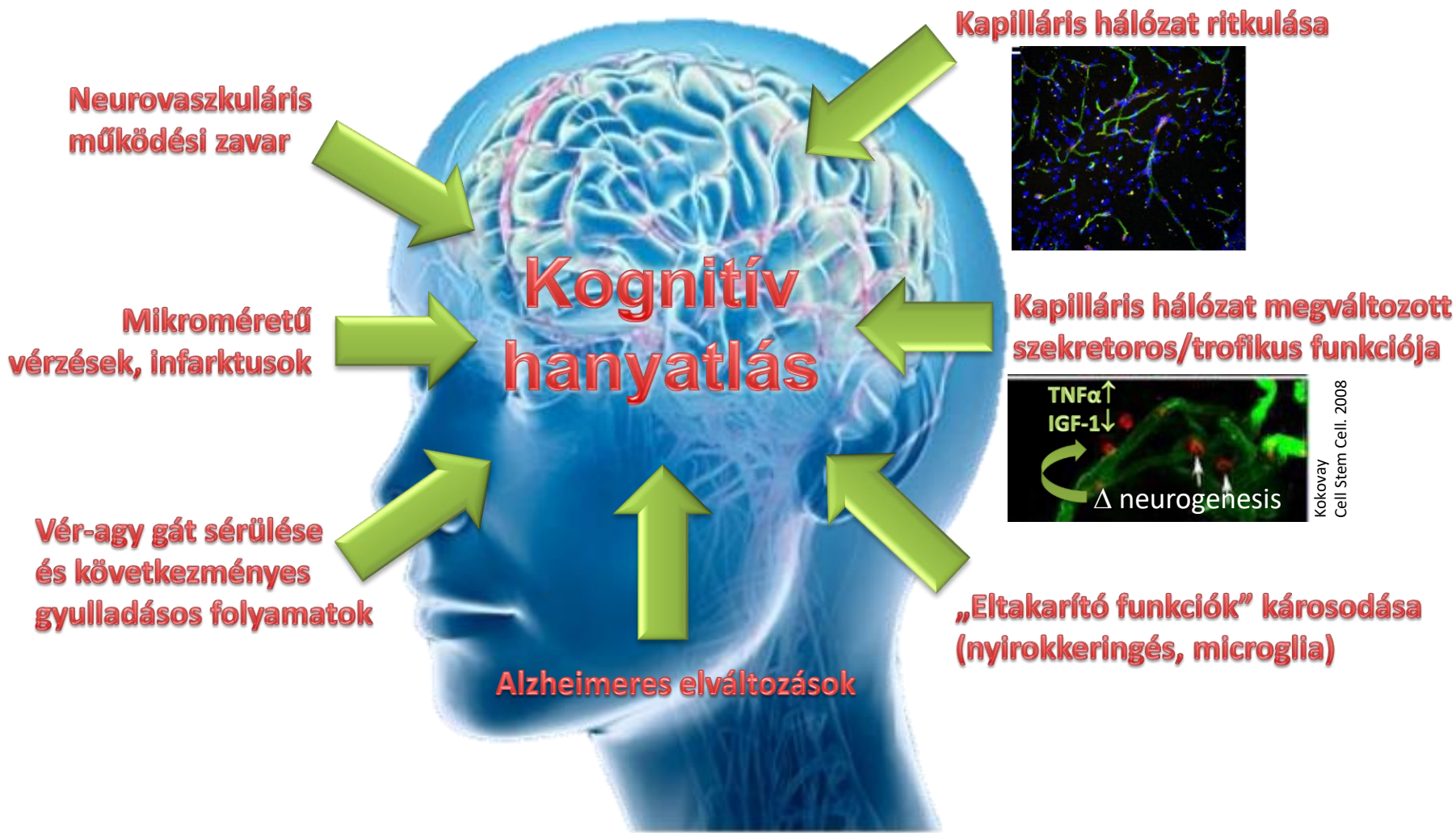
Szubklinikai agyi
mikrokeringési zavar

Vaszkuláris enyhe
kognitív zavar

Vaszkuláris
demencia

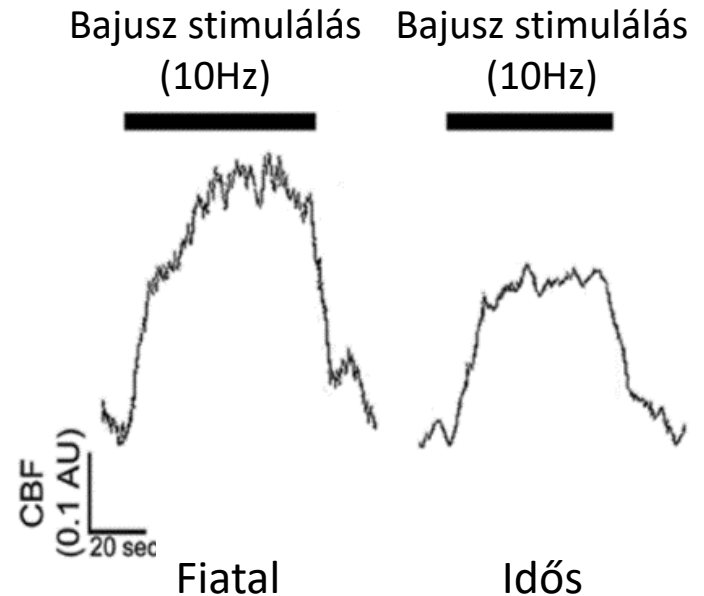
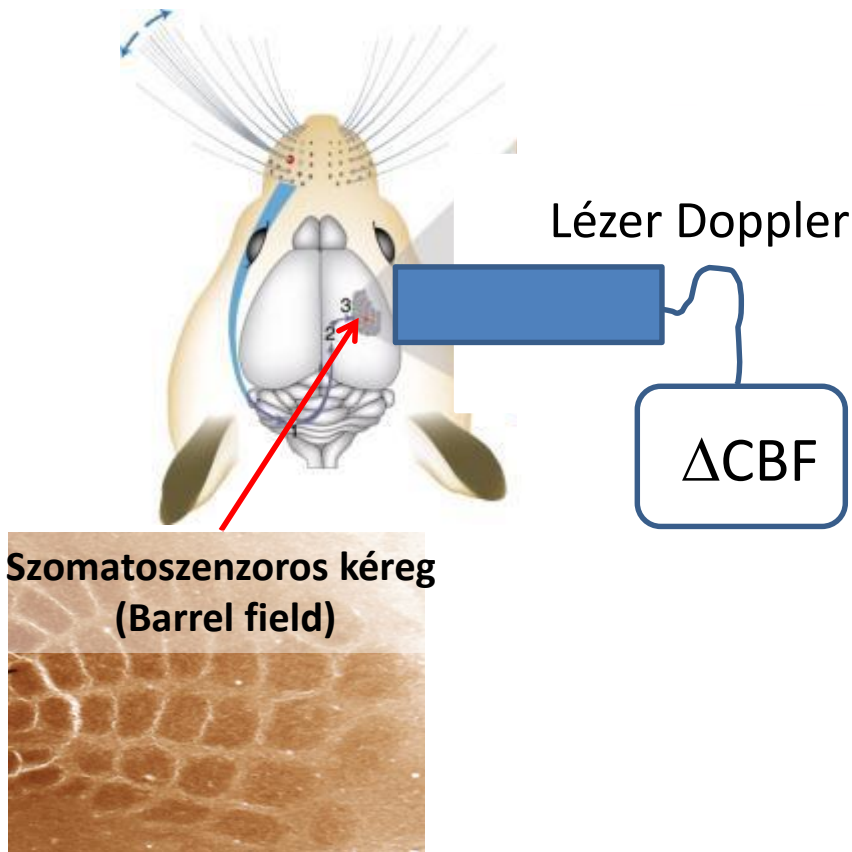


Idős korral járó agyi mikrocirkulációs elváltozások



A korral romlik a neurovaszkuláris csatolás

Bajusz stimuláció



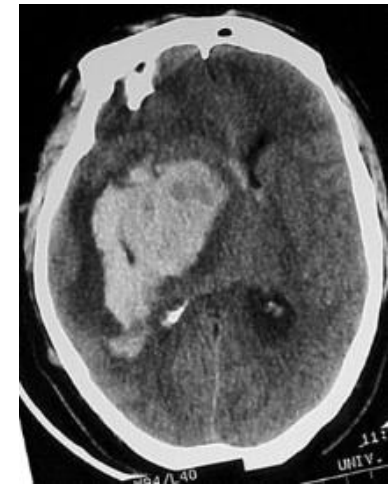
Mechanizmus: endothél és asztrocita diszfunkció (ROS \uparrow , endothél NO \downarrow)

Toth et al. Am J Physiol 2014

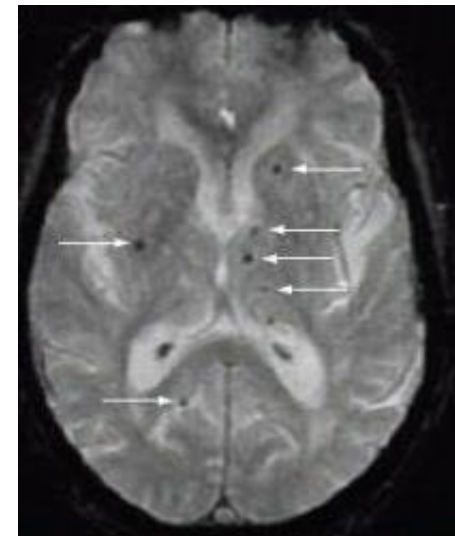


Agyi mikro-vérzések

- ↪ Az agyi mikro-vérzések (<5 mm) kis méretű intracerebrális erek elpattanása révén jönnek létre
- ↪ Nem láthatóak a rutinban használt MRI és CT vizsgálatokkal!
- ↪ Az idősek 30-50%-át érinti
- ↪ Progresszív, multifokális elváltozások

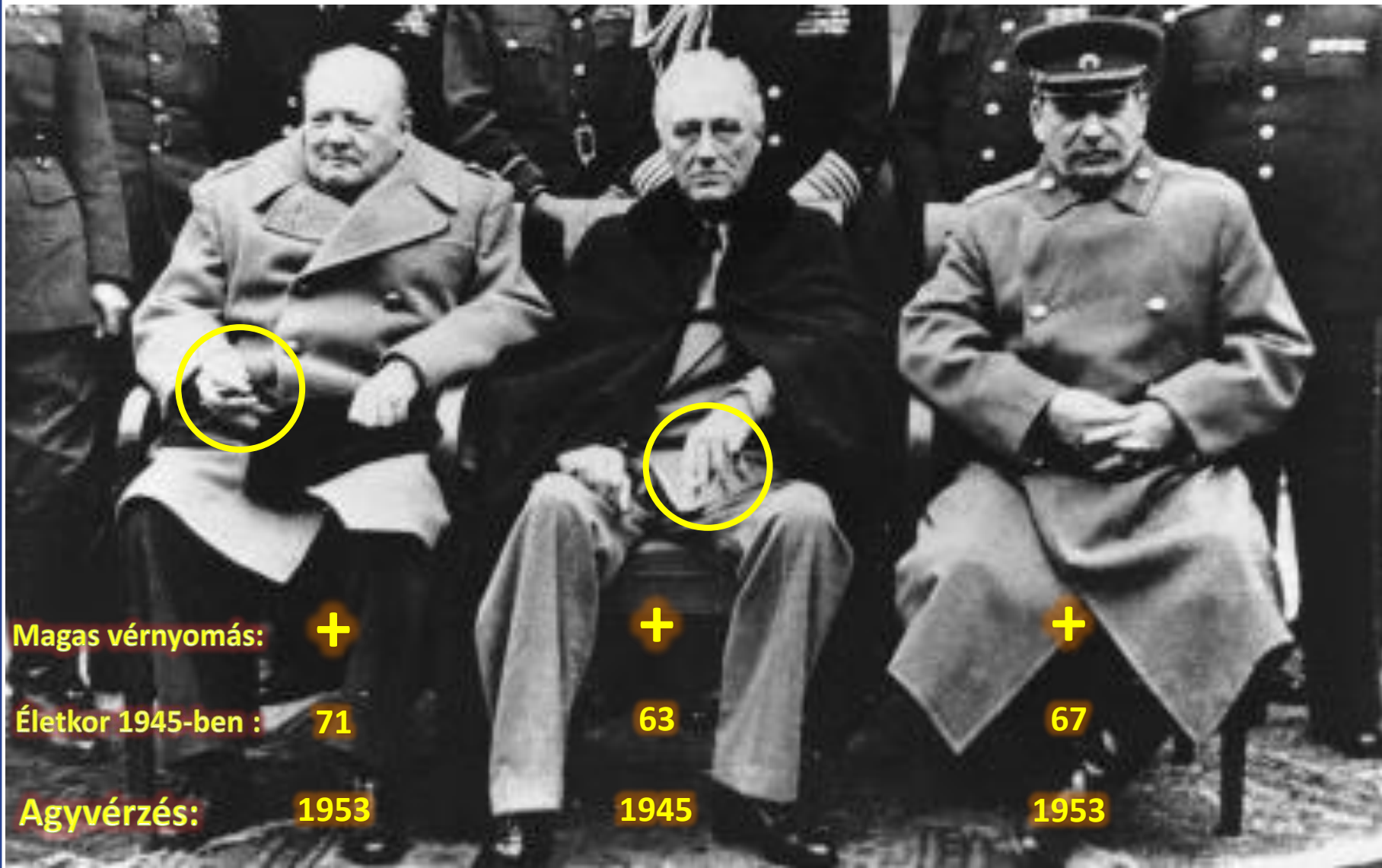


Kiterjedt agyvérzés



Mikro-vérzések

Yalta konferencia 1945



Magas vérnyomás: +

+

+

Életkor 1945-ben : 71

63

67

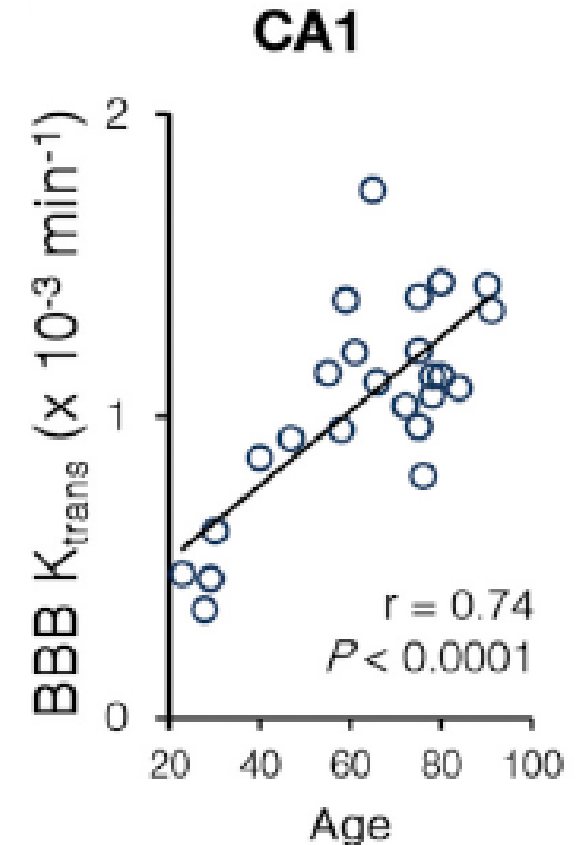
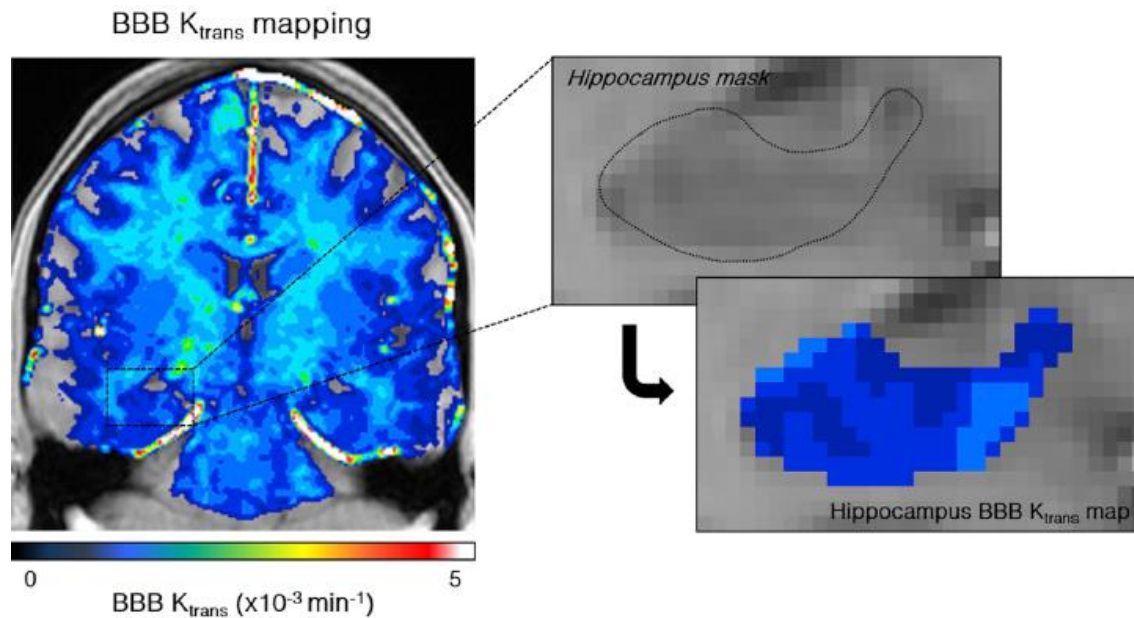
Agyvérzés: 1953

1945

1953



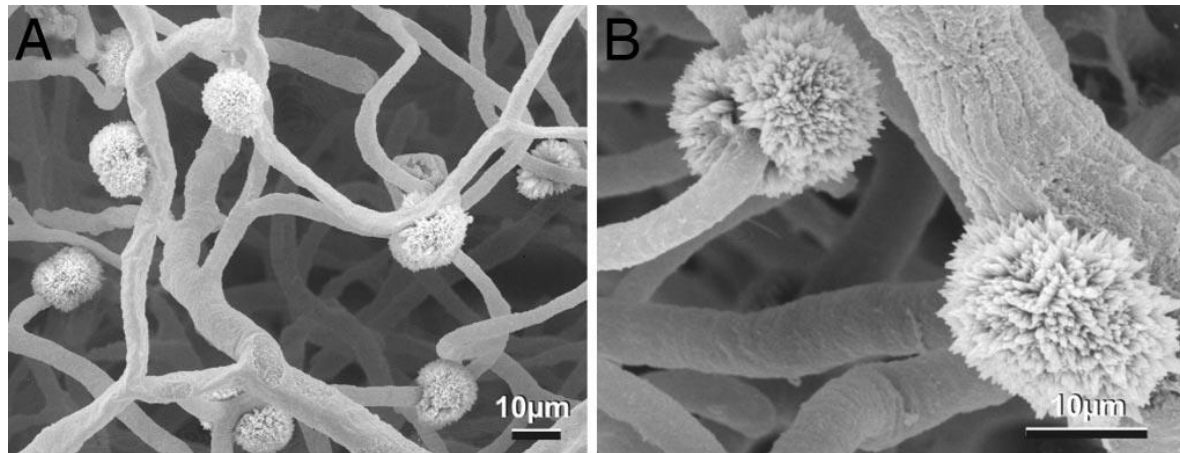
A vér-agy gát életkorral összefüggő leépülése



Montagne...Zlokovic. Neuron 85, 296–302, 2015



Cerebrovaszkuláris eltérések Alzheimer kórban



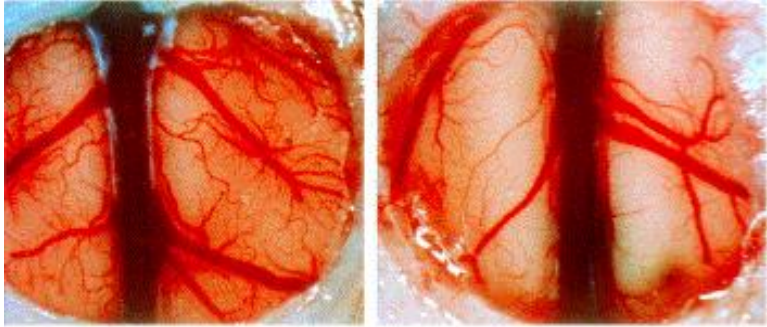
Development of early vascular deposits associated with microvasculature in APP23 tg mice (SEM images; EP Meyer et al. PNAS 2008;105:3587)

- ↖ Vér-agy gát leépülése
- ↖ Endothél működési zavara
- ↖ Romló neurovaszkuláris csatolás
- ↖ Autoreguláció zavara
- ↖ Mikroér-hálózat ritkulása
- ↖ ...

A mikorér-hálózat ritkulása öregedésben

Fiatal

Idős

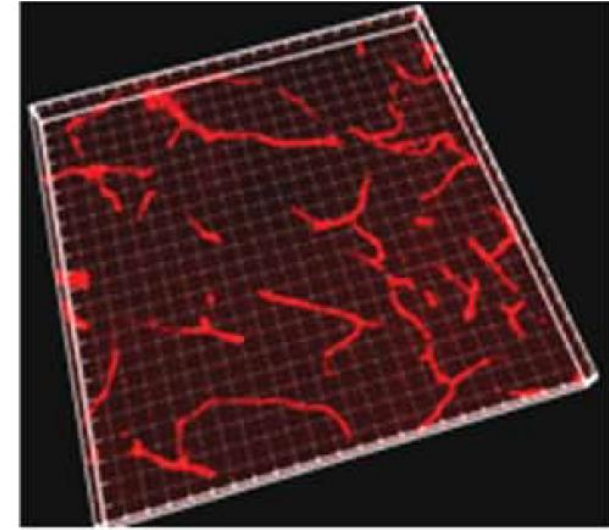
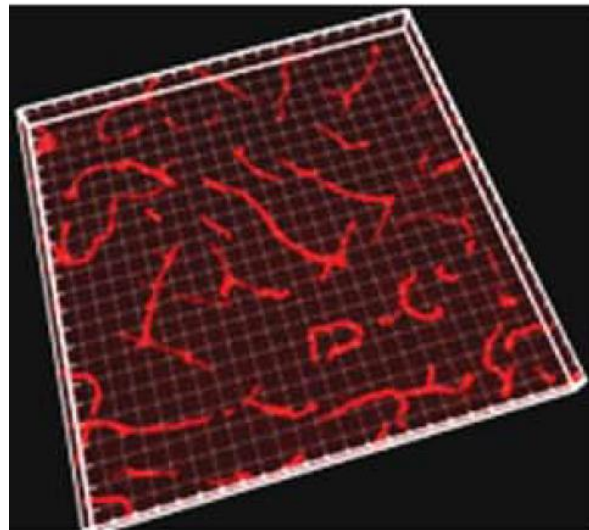


William Sonntag, 1997

Fiatal

Hippocampus

Idős



Murugesana et al. Neurobiology of Aging 33 (2012)



Köszönetnyilvánítás

- ↪ **Prof. Dr. Sándor Péternek és Prof. Dr. Kovách Arisztidnek, akik bevezettek a tudomány művelésébe,**
- ↪ **Prof. Dr. Ungvári Zoltánnak tapasztalatainak és az előadás ábraanyagának megosztásáért,**
- ↪ **Prof. Dr. Nagy Zoltánnak a meghívásért az előadás megtartására, és**
- ↪ **Önöknek a megtisztelő figyelemért!**

