

ENDOGEN NOCICEPTIN-SZINT VIZSGÁLATOK ISCHÉMIÁS STROKE-BAN: A NOCICEPTINERG RENDSZER KAPCSOLATA A SZEROTONERG RENDSZERREL

Tekes Kornélia¹, Hantos Mónika², Bátor György³, Gyenge Melinda¹, Laufer Rudolf¹, Folyovich András⁴

¹Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet, ²Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest

³Markusovszky Kórház, Szombathely

⁴Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház Neurológiai Osztály, Stroke Centrum, Budapest

Érkezett: 2006. márc. 18. Elfogadva: 2006. ápr. 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

A heptadekapeptid nociceptin (orphaninFQ) a NOP receptor endogén agonistája, melynek ki-tüntetett szerepe számos központi idegrendszeri hatása mellett a fájdalomérzés és a hangulati élet szabályozásában egyértelműen igazolt. Elsőként vizsgálva 26 akut stroke és 6 transiens ischémiai attack (TIA) beteg plazma nociceptin szintjét, megállapítottuk, hogy a keringésvizsgálatok helyétől függetlenül a betegek szignifikánsan magasabb plazma nociceptin-szinttel jellemezhetők. Miután a korábbi agyi keringésvizsgálatokból felépült személyek plazma nociceptin-szintje vizsgálataink szerint nem különbözik a semmiféle agyi érbetegségben sem aktuálisan sem korábban nem szenvedőktől, az emelkedett plazma nociceptin-szintet az akut stroke, illetve TIA következményének tartjuk. A betegek plazma szerotonin-szintjében nem szignifikáns csökkenést találtunk a lacunaris területet érintő stroke-betegek és a TIA-betegek csoportjában. A carotis terület és a lacunaris területet érintő stroke esetén az 5-hidroxi-indolecetsav (a szerotonin metabolitja) plazmaszintjét szignifikánsan magasabbnak találtuk. Adataink megerősíteni látszanak a szerotonerg rendszer zavarát akut stroke illetve TIA esetén.

KULCSSZAVAK: nociceptin, akut stroke, 5-HT, 5-HIAA

ENDOGENIC NOCICEPTIN LEVEL IN ISCHEMIC STROKE: CONNECTION TO SEROTONIN SYSTEM

Particular role of the heptadecapeptide nociceptin (orphanin FQ), the endogenous agonist of the NOP receptor, has been widely demonstrated in the regulation of pain sensation and anxiety-related behavior. In our best knowledge this is the first study reporting plasma nociceptin levels in 26 acute stroke and 6 transiens ischemic attack (TIA) patients. We have found significantly elevated plasma nociceptin levels in all the three groups of patients studied (stroke influencing the carotis or the lacunar region and TIA). We suggest that elevated plasma nociceptin level is the consequence of stroke as in the group of patients recovered from previous stroke was found similar the control value. Plasma serotonin level was found non-significantly decreased in patients with stroke influencing the lacunar region and TIA patients. However the plasma 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels were found significantly elevated in patient groups with stroke influencing both the carotis and the lacunar regions. Data may serve as further evidence for the serotonergic dysregulation in stroke.

KEYWORDS: nociceptin, acute stroke, 5-HT, 5-HIAA

Alig egy évtizede, hogy az opioid receptor klónozása során, a homológia-vizsgálatok egy új, addig ismeretlen opioid-szerű receptor létét igazolták (Mollereau et al. 1994, Reinscheid et al. 1995) mely kezdetben az *opioid-like-1* nevet kapta, majd OP4, a legújabb nevezéktan szerint pedig NOP receptorként ismert. Jellegzetessége, hogy naloxonnal nem antagonizálható és a klasszikus μ , κ és δ opioid-receptorok agonistáit gyakorlatilag nem köti, hatását a sejt belseje felé Gi/G_o fehérje közvetíti. A legújabb adatok szerint (Zaveri et al. 2005) a neuroleptikumok közül a pimozid és a spiroxatrin, valamint a parciális μ opioid receptor agonista buprenorphin maximális terápiás adagjaiban hatásában a NOP receptor agonista hatás is közrejátszhat. A NOP receptor endogén agonistája a 17 aminosavból álló orphaninFQ (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Glu-NH₂) vagy más néven nociceptin (NC), mely a többi endogén opiát szerkezetétől, még a hozzá legközelebb álló dynorphin A-tól is alapvetően különbözik abban, hogy az első aminosava Phe és nem Tyr (Henderson & McKnight 1997). Az első négy aminosav a „message domain”, mely a receptorhoz való kötődés szempontjából meghatározó, de az 5–13-ig terjedő aminosav-szakasz, az „address domain” szintén alapvetően fontos a NOP receptorral való kölcsönhatásban. A humán nociceptint egyetlen gén kódolja, melynek kromoszomális elhelyezkedése 8p21. A nociceptin NOP receptort izgató hatása a forskolin indukálta cAMP termelődést és az adenilcikláz gátolja, modulálja a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornákat, viszont a MAP kinázok, a protein-kináz C és a befelé irányuló K-vezetőképesség aktiválódását eredményezi. A NC egy 176 aminosavból álló prekursorból, a prepronociceptinből (ppnoc) hasad ki a megfelelő inger hatására, mely ppnoc a NC-en kívül más biológiailag aktív peptideket is tartalmaz, mint például a prohormonkonvertáz II hatására keletkező nocistatint (Calo et al. 2000), mely a NC egyes hatásainak, antagonistája. A NC inaktivációjáért két cink-metallopeptidáz, a membrán-kötött aminopeptidáz-N és a főként a citoszolban elhelyezkedő, a NC-re specifikus endopeptidáz 24.15 enzim a felelős (Noble & Roques 1997).

Az emberi agy rendkívül gazdag NC-immunoreaktív sejtsoportokban (Witta et al. 2004), és a liquorban is jelentős mennyiségben megtalálható. Legnagyobb koncentrációban a periaquaeductalis szürkeállomány, a locus coeruleus, a hypothala-

mus nucl. ventromedialis, a septum és a gerincvelő hátsó szarva tartalmazza, de a hypothalamus többi magja, a ventralis szürkeállomány, a tegmentum, az amygdala, a formatio reticularis és a gerincvelői nucl. trigeminalis is a gazdagon ellátott területek közé tartozik. Számos perifériás szövetben (légzőrendszer, szív- és érrendszer, gastrointestinalis rendszer, urogenitalis rendszer) is kimutatott mind a NOP receptor, mind a NC jelenléte (Mogil & Pasternak 2001). A vérplazma nociceptin szintje is jól mérhető, bár a liquorban mintegy tízszer kisebb mennyiséget tartalmaz. Emberben a ggl. trigeminale közel 70%-a mutat NC-immunopozitivitást és együtt fordul elő a calcitonin-génhez kapcsolt fehérjével (CGRP), a P-anyaggal (SP), a nitrogénoxid-szintázal (NOS) és az agyalapi mirigy adenilcikláz aktiváló fehérjével (PACAP) (Hou et al. 2003). A NC központi idegrendszeri és perifériás hatásai rendkívül sokrétűek. Központi idegrendszeri hatásai között kiemelendő, hogy intracerebroventriculárisan adva hyperalgéziát okoz és csökkenti a morfinnal kiváltott fájdalomcsillapítást valamint az opiát-elvonási tüneteket, viszont intrathecalisan fájdalomcsillapító hatást közvetít és fokozza a morfin hatását. Állatkísérletes adatok igazolják szerepét a táplálékfelvétel, a helyváltoztatás, a tanulás, a stressz-kiváltotta szorongás szabályozó mechanizmusában, mely hatások részben a dopamin, a szerotonin és az acetilkolin felszabadulást gátló hatásával magyarázható (Itoh et al. 1999, Sbrenna et al. 2000, Flau et al. 2002, Marti et al. 2005). Neuroendokrin hatásai közül a prolaktin- és a növekedési hormon-elválasztást szabályozó hatása többszörösen igazolt (Ciccocioppo et al. 2004). Bizonyított továbbá, hogy oxidatív stressz és gyulladáscitokinek (interleukin-1 β , TNF) hatására erőteljesen fokozódik a NC expresszió mind az idegsejtekben mind az astrocytáknál (Buzas et al. 2002).

A nociceptin élettani/kóreltani szerepére döntően állatkísérletes adatok és az exogén NC-kiváltotta hatások elemzése alapján következtethetünk. Az irodalomban fellelhető, klinikai beteganyagokon végzett, illetve az egyes kórképekben tapasztalható endogén nociceptin-szint változások vizsgálatára irányuló mérések száma egyrészt rendkívül kevés másrészt érthető etikai okokból ezek is elsősorban a plazma-szintek mérésére korlátozódnak.

Állatkísérletes adatok (Armstead 2002) az agyi ischemia és a nociceptinerg rendszer kapcsolatára utalnak.

Jelen vizsgálatainkban arra kerestünk választ, hogy akut stroke betegek plazma nociceptin-szintje mutat-e eltérést a korban és nemben illesztett kontroll személyekéhez hasonlóan. Vizsgálni kívántuk azt is, hogy a nociceptinnek a központi idegrendszeri szerotonin-kiáramlást csökkentő hatása (Sbrenna et al. 2000) kimutatható-e a plazma szerotonin-szintjének változásában is.

Beteganyag és módszerek

A vérminták gyűjtése és az elvégzett vizsgálatok a Szent János Kórház Etikai Bizottságának 188/2004. számú engedélyével történtek. A vizsgált személyek a mérések elvégzéséhez tájékozott beleegyezésüket adták. A betegek a kórház Neurológiai Osztályára akut stroke miatt felvételre került személyek voltak, míg a kontrollok kor és nem szerint egyező csoportja részben olyan személyekből állt (K1) akiknek volt már stroke-ja, de a vérminta vétele időpontjában akut történése nem volt, illetve olyan személyekből (K0), akiknek semmiféle agyi érbetegsége sem akutan, sem korábban nem került megállapításra. A laboratóriumi vizsgálatokat végzők részére a személyek csoportbeosztása csak a mérések elvégzése után vált ismertté. A stroke-ot képalkotó-vizsgálattal kimutatott releváns eltérés bizonyította. A TIA diagnózisát az ismert kritérium-rendszer alapján állítottuk fel. A vizsgált személyek demográfiai adatait az 1. táblázat foglalja össze.

A vérminták gyűjtése

A vénás vért (2x3,0 ml) K-EDTA-val alvadásgátlólt vacutainerbe gyűjtöttük, melyekhez proteázgátlóként 0,6 TIU/ml aprotinint (Calbiochem) adtunk 100 µl mennyiségben. A plazmát centrifugálással nyertük (1600 g, 15 perc, 4°C) és a mérések elvégzéséig -80°C-on tároltuk.

Plazma nociceptin-szint meghatározás

A mérések a Gyógyszerhatástani Intézetben, validált ¹²⁵I-RIA módszerrel történtek. A plazma mintákból a nociceptin extrakcióját, röviden összefoglalva, az alábbiak szerint végeztük: 1,0 ml plazmához azonos mennyiségben 1%-os trifluoroecetsavat adtunk (TFA; SIGMA) majd 20 percig 17.000 g-n 4°C-on centrifugáltuk és a felülúszót előkészített (1%-os TFA, majd 0,1%-os TFA-t tartalmazó 60% acetonitril) C18 SPE (3 ml, 200 mg; ABL&E Jasco) oszlopra vittük. Az oszlopon

1. táblázat.
A vizsgált személyek demográfiai adatai

Jellemzők	N (személyek száma)
Kontroll	
Összesen	36
Életkor (év±SD)	65,6±13,7
Akinek volt már stroke-ja, de jelenleg akut történése nincs (K1)	
Összesen	13
Életkor (év±SD)	71,7±11,5
Semmiféle agyi érbetegsége nincs és nem is volt (K0)	
Összesen	23
Életkor (év±SD)	62,3±13,8
Stroke betegek	
Összesen	32
Életkor (év±SD)	73,5±10,1
Carotis területi keringészavar (C)	14
Életkor (év±SD)	76,5±13,1
Lacunar ischaemia (L)	12
Életkor (év±SD)	71,8±9,9
TIA (T)	6
Életkor (év±SD)	68,67±8,9
Elhunytak	12
Életkor (év±SD)	71,8±6,7
Túlélők	21
Életkor (év±SD)	69,76±13,9

lévő mintákat 1%-os TFA-val mostuk és 0,1% TFA-t tartalmazó 60%-os acetonitrillel oldottuk le majd vákuumcentrifugában (SAVANT Instruments Inc.,USA) szárazra pároltuk.

A RIA mérésekhez ¹²⁵I-Nociceptin RIA kitet használtunk (Phoenix Pharmaceuticals Inc, USA), mely az 1-128 pg/ml tartományban mér. A radioaktivitást BIO-RAD γ-mérővel határoztuk meg, melyhez ISO-DATA 20/20 (USA) spline-illesztéssel értékelő számítógépes program csatlakozott.

Plazma szerotonin (5HT) és 5-hidroxi-indolecetsav (5HIAA) meghatározás

A méréseket HPLC-EC módszerrel végeztük, röviden összefoglalva alábbiak szerint: 20 µl plazma-mintához 50 ng/ml N-metil-szerotonint (belső standard) és 4x10⁻⁵ mol/l nátrium-metabiszulfidot (antioxidáns) tartalmazó 0,8 mol/l perklórsavat adtunk 100 µl térfogatban, majd a centrifugálással (14000 g, 4°C, 10 perc, Hettich) nyert felülúszóból injektáltunk. A kromatográfias paraméterek a következők voltak: oszlop Agilent Zorbax Rx-18 4,6 mm x 25 cm (5 µm); pumpa: Jasco (PU1580);

detektálás: Decade elektrokémiai detektor; érzékenység: 10 nA, Eox.: 0,65 V, filter: 0,1 sec, áramlási sebesség: 1 ml/perc, hőmérséklet: 30°C. Eluensként 10,0 g/l citromsavat, 10,0 mg/l EDTA-Na₂-t, 200 mg Na-oktán-szulfonátot és 80 ml acetonitrilt tartalmazó Na₃PO₃ puffert (pH=3,7) használtunk. A kromatogramok kiértékelése Borwin 1.21 kromatográfiai szoftverrel történt. A vegyszereket a SIGMA-tól vásároltuk a lehető legnagyobb tisztaságú, illetve HPLC mérésekhez megjelölt minőségben.

Statisztikai módszerek

A csoportok mérési eredményeit kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze 95%-os szignifikancia-szintet alkalmazva.

Eredmények

Plazma nociceptin-szint

A kontroll személyek plazma nociceptin-szintje a K1 csoportban $10,1 \pm 1,56$ pg/ml, a K0 csoportban $9,9 \pm 1,75$ pg/ml-nek adódott. Miután szignifikáns különbség nincs a két érték között, a továbbiakban a két csoport mérési eredményeit egyesítve alkalmaztuk a stroke-betegekkel való összehasonlítás során. A stroke-betegek plazma nociceptin-értéke egy csoportban számolva $17,37 \pm 3,3$ pg/ml-nek adódott, mely $p < 0,01$ szinten szignifikánsan magasabb a kontroll értéknél. A vizsgált stroke-betegek csoportok szerinti értékei az alábbiaknak adódtak: carotis területi keringészavarban $17,12 \pm 4,5$ pg/ml; TIA esetén $16,9 \pm 2,6$; lacunaris területi keringészavarban $18,09 \pm 2,8$ pg/ml, mely értékek között szignifikáns eltérés nincs, ezért az 1. ábrán az összesített adatokat ábrázoltuk.

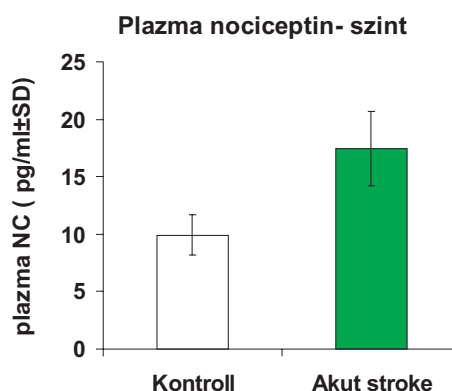
Plazma 5HT és 5HIAA értékek

A kontroll személyek plazma szerotonin értéke a K1 csoportban $45,67 \pm 20,10$ pg/ml, és a K0 csoportban $48,90 \pm 24,18$ pg/ml értéket mutatott, melyek között szignifikáns különbség nincs. A stroke-betegek összesített plazma 5HT értéke $44,2 \pm 14,0$ pg/ml, mely csoportonként az alábbiak szerint alakult: carotis területi keringészavarban $52,15 \pm 26,65$ pg/ml, a TIA-betegekben $42,24 \pm 6,64$ pg/ml és kísérő betegség (lacunaris encephalopathia) esetén $38,21 \pm 8,81$ pg/ml. Sem a beteg-csoportok külön-külön összehasonlítva a kontroll értékkel, sem a betegek csoportjai egymáshoz viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutat-

nak, bár a lacunaris területi keringészavar és a TIA csoport betegei alacsonyabb értékkel jellemezhetőek (2. ábra).

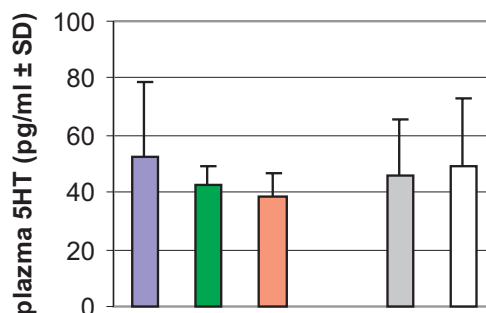
A plazma 5HIAA szinteket tekintve a K1 csoportban $50,18 \pm 13,33$ pg/ml, a K0 csoportban $38,92 \pm 14,96$ pg/ml értékeket mértünk melyek $p = 0,1$ szinten különböznek egymástól. A betegek összesített plazma 5HIAA értéke $46,02 \pm 14,11$ pg/ml-nek adódott, mely a K0 értéktől szignifikánsan nem különbözik. A carotis területi keringészavarban szenvedők értéke $54,88 \pm 16,41$ pg/

1. ábra. Plazma nociceptin szint akut stroke-betegekben



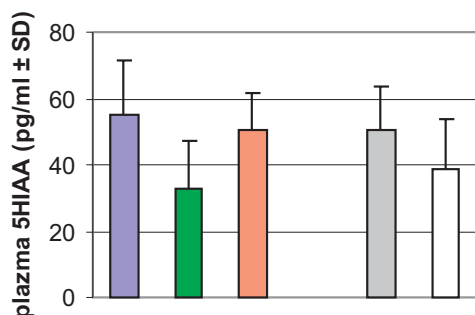
A kontroll csoportot 36 személy alkotja: 13 korábbi stroke-ból felépült és 23 olyan személy, akiknek semmiféle agyi érbetegsége sem korábban, sem aktuálisan nem volt. Az akut stroke-csoportban 26 beteg adatai szerepelnek (14 carotis, 12 kísér területet érintő keringészavar) és 6 TIA (***) $p < 0,01$

2. ábra. Plazma szerotonin-szint akut stroke-betegekben



A K1 csoportot azok a kontroll személyek alkotják (13 fő), akik korábbi stroke-betegségükből teljesen felépültek. A K0 csoportba azokat a kontroll személyeket soroltuk, akiknek semmiféle agyi érbetegsége sem korábban, sem aktuálisan nem volt. A carotis területet érintő stroke-betegek (C) száma 14, a lacunaris területet érintő stroke betegek száma (L) 12, a TIA betegek száma (T) 6.

3. ábra. Plazma 5-HIAA-szint akut stroke-betegekben



A K1 csoportot azok a kontroll személyek alkotják (13 fő), akik korábbi stroke-betegségükből teljesen felépültek. A K0 csoportba azokat a kontroll személyeket soroltuk akiknek semmiféle agyi érbetegsége sem korábban, sem aktuálisan nem volt. A carotis területet érintő stroke-betegek (C) száma 14, a kisér területet érintő stroke betegek száma (L) 12 és a TIA betegek száma (T) 6.

* $p < 0,05$ a K0 csoporthoz viszonyítva

$p < 0,05$ a C csoporthoz viszonyítva

§ $p < 0,05$ a T csoporthoz viszonyítva

ml, mely a K0 értéktől $p=0,004$ szinten különbözik. A TIA-csoport plazma 5HIAA értéke $32,58 \pm 14,81$ pg/ml-nek adódott, mely nem különbözik a K0 értékétől, míg a lacunaris keringészavarban szenvedők csoportjában $50,61 \pm 11,12$ pg/ml értéket mértünk, mely a K0 csoporttól $p=0,015$ szinten szignifikánsan magasabb (3. ábra). Az egyes beteg-csoportok összehasonlítása során azt találtuk, hogy a TIA csoport mind a carotis-területi, mind a lacunaris-területi keringészavarban szenvedők értékeitől szignifikánsan alacsonyabb.

Megbeszélés

Ismereteink szerint elsőként vizsgálva összesen 26 akut stroke-beteg és 6 TIA-n átesett beteg plazma nociceptin-szintjét azt találtuk, hogy a keringészavar helyétől függetlenül a betegek szignifikánsan magasabb plazma nociceptin szinttel jellemezhetők. Az emelkedett plazma nociceptin-szint patofiziológiai jelentőségének értékelésénél a jelen eredmények alapján figyelembe kell venni, hogy az emelkedés a betegség következménye-e vagy a korábban is fennálló magasabb NC szint a stroke bekövetkeztének esélyét növeli. Miután a korábban stroke-on már átesett és abból felépült személyek (K1 csoport) értékei nem különböztek a semmiféle agyi érbetegségben korábban sem szenvedők értékétől (K0 csoport), úgy gondoljuk,

hogy az akut stroke-ban tapasztalt szignifikánsan magasabb plazma nociceptin-szint az akut agyi keringészavar során alakul ki. Bár a nociceptin élettani szerepe még közel sem ismert a kívánatosnak megfelelő mértékben, szabályozó funkciója mind a fájdalom-, illetve szorongásérzéssel, mind a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokkal kapcsolatban bizonyítottan látszik. Az emberi agynak a fájdalomérzéssel kapcsolatos területeiben mért, jelentősen különböző NC-szintje (Witta et al. 2004) is megerősíteni látszik ezen szerepét, bár a különböző fájdalommal kapcsolatos humán vizsgálatok eredményei ellentmondásos eredményekre vezettek. Fibromyalgiás betegekben a kontroll értékhez viszonyítva csökkent plazma NC-szintet találtak (Anderberg et al. 1998), viszont Brooks és mtsai (1998) vizsgálatai szerint nem mutatkozott különbség sem a plazma sem a liquor NC-szintjében szüléshez társuló akut fájdalom esetén. Ezzel szemben Ko és mtsai (2002) különböző eredetű akut, szubakut és krónikus fájdalomban szenvedőknél a kontroll értékénél szignifikánsan magasabb plazma NC-szinteket mértek. Saját korábbi vizsgálatainkban mind migrénben mind clusterfejfájásban szenvedőknél az egészséges kontrollokénál szignifikánsan alacsonyabb plazma nociceptin-szinteket tapasztaltunk (Ertsey et al. 2004a, Ertsey et al. 2004b), mely az aktuális fájdalomérzéssel funkcionális kapcsolatot mutatott. Korábbi, kisebb betegcsoportban talált eredményeink már jelezték a plazma NC-szint emelkedését akut stroke-betegekben (Folyovich et al. 2005). További kérdés, hogy a központi idegrendszeri folyamatokat mennyire tükrözi a plazma nociceptin-szint alakulása. Állatkísérletes adatok szerint (Rosen et al. 2000) a nervus sciaticus lekötésével, illetve carrageninnek a glutealis izomba történő adásával létrehozott gyulladáshoz társuló fájdalom a cingularis cortex, a gerincvelő hátsó szarva és a hypothalamus szignifikáns NC-szint emelkedését váltotta ki. Az intradermálisan adott nociceptin szignifikáns vaszkuláris permeabilitás-fokozódást eredményezett (Kimura et al. 2000), mely feltételezhetően a vér-agy gát fokozott átjárhatóságát is maga után vonja ezzel megnövelve a heptadekapeptid NC számára a központi idegrendszeri és a perifériás kompartmentek között való átjárhatóságának lehetőségét is. NOP receptor-knockout (NOPR -/-), prepronociceptin knockout (ppN -/-) és kétszeres knock-out egerek formalinnal, ill. zymosan A-val kiváltott fájdalomreakcióját a vad-típusúakhoz viszonyítva Depner és mtsai (2003) azt találták,

hogy az endogén nociceptinnek szabályozó szerepe nem az akut fájdalomérzésben, hanem a hosszú ideig tartó fájdalmak esetén van. A legújabb adatok szerint (Fiset et al. 2003) az emberi perifériás vér neutrophil sejtjei funkcionális NOP receptort expresszálnak és degranulációjuk során nociceptint is szekretálnak. A szerzők szerint ezek az adatok arra utalnak, hogy a nociceptinerg rendszer a neurális és az immunrendszer közötti kapcsolat szabályozásában is kitüntetett szereppel bírhat.

Az akut stroke-betegek plazma szerotonin-szintjét az összesített kontroll-csoport értékeihez hasonlítva szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk és az egyes vizsgált beteg-csoportok között sem mutatkozott szignifikáns különbség, bár mind a TIA, mind a lacunaris területi stroke miatt hospitalizált betegek plazma szerotonin-szintje valamelyest alacsonyabbnak mutatkozott a kontroll értékénél. Az adatok értékelésénél figyelembe kell venni, hogy az egyes csoportok létszáma meglehetősen alacsony és jelentős egyéni különbségek mutatkoznak. Szükségesnek látszik nagyobb betegcsoportok adatainak vizsgálata ahhoz, hogy egyértelműen eldönthető legyen egy esetleges szignifikáns különbség. Az irodalmi adatok arra utalnak hogy stroke esetén jelentős változások következnek be a szerotonin-anyagcserében; közvetlenül a stroke bekövetkezése után csökken a vérlemezékben a funkcionáló 5HT-transzporterek száma (Rasmussen et al. 2003a) és sok közlemény a stroke utáni kialakuló depresszióban a szelektív szerotonin-visszavétel gátlásával ható antidepresszív szerek (Rasmussen et al. 2003b, Teal et al. 2005, Gupta et al. 2002, Van de Meent et al. 2003), illetve az 5HT_{1A} receptor agonisták (Lutsep, 2005) hatékonyságát igazolják. Ugyanakkor egy legutóbb közzétett, 12 vizsgálat adatait feldolgozó összefoglaló értékelés szerint (Anderson et al. 2004) az antidepresszánsok hatékonysága a stroke-ból való felépülésre kétséges. Adataink értékelésénél azt is hangsúlyozni szeretnénk, hogy a vérmintáink akut stroke-betegekből származnak, míg a stroke utáni 5HT-anyagcsere zavarok a post-stroke depresszióban tapasztaltakra vonatkoznak. A mérési eredmények értékelésénél arra is szeretnénk utalni, hogy in vitro vizsgálatok szerint a NC

gátolja a corticalis neuronok 5HT-kiáramlását patkányban (Siniscalchi et al. 1999), mely hatás a preszinaptikus NOP-receptor izgatásának következménye (Sbrenna et al. 2000). Ugyanakkor a nociceptin 5HT-kiáramlást gátló hatékonysága állatfajonként jelentős különbözőséget mutat (Mela et al. 2004), mely adatok az emberi központi idegrendszeri hatására való következtetésnél különösen nagy óvatosságra intenek.

A szerotonin metabolitja, az 5HIAA plazmaszintjét mérve jelentősen alacsonyabb értéket találtunk a K0 csoportban a K1 csoporthoz viszonyítva, de a különbség csak $p=0,1$ értékű eltérés. Ebben az esetben is szükségesnek látszik mind a nagy egyéni különbségek mind a csoportok nagysága miatt a mérések számának növelése a megbízható következtetés levonásához. Erre utal az is, hogy a betegek összesített plazma 5HIAA értéke nem különbözik szignifikánsan a K0 csoport értékétől, viszont figyelemre méltó, hogy mind a carotis területi keringészavarban, mind a lacunaris infarktusból származó szignifikánsan magasabb a K0 értékénél, mely megerősíteni látszik a szerotonerg diszregulációt stroke esetén. Ennek pontos megítéléséhez fontosnak látjuk a post-stroke depressziót mutató betegek egy nagyobb csoportjában is elvégezni mind az 5HT, mind az 5HIAA méréseket.

Eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy elsőként mutattuk ki a plazma nociceptin-szintjének emelkedését akut stroke-betegekből, mely feltételezésünk szerint a nociceptinnek a tartós fájdalomban/hyperalgesiában betöltött szerepére utalhat. A plazma 5HT és 5HIAA értékekben tapasztalt változások megerősíteni látszanak a szerotonerg rendszer más vizsgálatokban is tapasztalt érintettségét a vizsgált betegcsoportokban.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Egészségügyi Minisztérium ETT 253/2003, az OTKA T049492 és a Richter Gedeon Centenáriumi Alapítvány támogatásával készült. Divikiné Guth Györgyi és Kovács Ágnes kiváló technikai segítségéért köszönetünket fejezzük ki.

Levelezési cím:

Tekes Kornélia

Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Int.

Budapest, 1089 Nagyvárad tér 4.

email: tekkor@net.sote.hu Tel: 210-44-00

IRODALOM

Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F (1998): Plasma levels on nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 57 Suppl 2:77-80

Anderson CS, Hackett M L, House AO.(2004): Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003689
Buzas B, Rosenberger J, Kim KW, Cox BM (2002): Inflammatory mediators increase the expression of nociceptin/

orphanin FQ in rat astrocytes in culture. *Glia* 39:237-46
Calo G, Bigoni R, Rizzi A, Guerrini R, Salvadori S, Regoli D (2000): Nociceptin/orphanin FQ receptor ligands. *Peptides* 21:935-47.

- Ciccocioppo R, Cippitelli A, Economidou D, Fedeli A, Massi M (2004): Nociceptin/orphanin FQ acts as a functional antagonist of corticotropin-releasing factor to inhibit its anorectic effect. *Physiol Behav* 82:63-68
- Depner UB, Reinscheid RK, Takeshima H, Brune K, Zeilhofer HU (2003): Normal sensitivity to acute pain, but increased inflammatory hyperalgesia in mice lacking the nociceptin precursor polypeptide or the nociceptin receptor. *Eur J Neurosci* 17:2381-2387
- Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K (2004a): Circulating nociceptin levels during the cluster headache period. *Cephalalgia* 24:280-283
- Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K (2004b): Plasma nociceptin levels are reduced in migraine without aura. *Cephalalgia* 25:261-266
- Fiset ME, Gilbert C, Poubelle PE, Pouliot M (2003): Human neutrophils as a source of nociceptin: a novel link between pain and inflammation. *Biochemistry* 42:10498-10505
- Flau K, Redmer A, Liedtke M, Kathmann M, Schlicker E (2002): Inhibition of striatal and retinal dopamine release via nociceptin/orphaninFQ receptors. *Br J Pharmacol* 137:1355-1361
- Folyovich A, Fehér Á, Vastagh I, Tekes K (2005): A szérum nociceptin-szintjének változása akut ischémiás stroke-ban. *Cephalalgia Hungarica* 15:76-77
- Gupta A, Pansari K, Shetty H (2002): Post-stroke depression. *Int J Clin Pract* 56:531-537
- Henderson G, McKnight AT (1997): The orphan receptor and its endogenous ligand – nociceptin/orphaninFQ. *TIPS* 18:293-300
- Hou M, Uddman R, Tajti J, Edvinsson L (2003): Nociceptin immunoreactivity and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *Brain Res* 964:179-186
- Itoh K, Konya H, Takai E, Masuda H, Nagai K (1999): Modification of acetylcholine release by nociceptin in conscious rat striatum. *Brain Res* 845:242-245
- Kimura T, Kitaichi K, Hiramatsu K, Yoshida M, Ito Y, Kume H, Yamaki K, Suzuki R, Takagi K (2000): Intradermal application of nociceptin increases vascular permeability in rats: the possible involvement of histamine release from mast cells. *Eur J Pharmacol* 407:327-332
- Ko MH, Kim YH, Woo RS, Kim KW (2002): Quantitative analysis of nociceptin in blood of patients with acute and chronic pain. *Neuroreport* 13:1631-1633
- Lutsep HL (2005): Repinotan, a 5-HT_{1A} agonist, in the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4:119-120
- Marti M, Mela F, Fantin M, Zucchini S, Brown JM, Witta J, Di Benedetto M, Buzas B, Reinscheid RK, Salvadori S, Guerrini R, Romualdi P, Candeletti S, Simonato M, Cox BM, Morari M (2005): Blockade of nociceptin/orphanin FQ transmission attenuates symptoms and neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *J Neurosci* 25:9591-9601
- Mela F, Marti M, Ulazzi L, Vaccari E, Zucchini S, Trapella C, Salvadori S, Beani L, Bianchi C, Morari M (2004): Pharmacological profile of nociceptin/orphaninFQ receptors regulating 5-hydroxytryptamine release in the mouse neocortex. *Eur J Neurosci* 19:1317-1324
- Meunier JC, Mollerau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvineris P, Butour JL, Guillemont JC, Ferrara P, Monsarrat B, Mazaguil H, Vassart G, Parmentier M, Costentin J (1995): Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1 receptor. *Nature* 377:532-535
- Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC (1994): ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 341:33-38
- Mogil JS, Pasternak GW (2001): The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacol Rev* 53:381-415
- Noble F, Roques BP (1997): Association of aminopeptidase N and endopeptidase 24.15 inhibitors potentiate behavioral effects mediated by nociceptin/orphanin FQ in mice. *FEBS Letts* 401:227-229
- Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen A, Bunzov R, Grangy DK, Langen H, Monsma FJ, Civelli O (1995): OrphaninFQ: A neuropeptide that activates an opioid-like G-protein-coupled receptor. *Science* 270:792-794
- Rosen A, Lundberg T, Bytner B, Nylander I (2000): Central changes in nociceptin dynorphin B and Met-enkephalin-Arg-Phe in different models of nociception. *Brain Res* 857:212-218
- Rasmussen A, Christensen J, Clemmensen PM, Dalsgaard NJ, Dam H, Hindberg I, Lunde M, Plenge P, Møllerup E (2003a): Platelet serotonin transporter in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 107:150-153
- Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P (2003b): A Double-Blind, Placebo-controlled Study of Sertraline in the Prevention of Depression in Stroke Patients. *Psychosomatics* 44:216-221
- Sbrenna S, Marti M, Morari M, Calo G, Guerrini R, Beani L, Bianchi C (2000): Modulation of 5-hydroxytryptamine efflux from rat cortical synaptosomes by opioids and nociceptin. *Br J Pharmacol* 130:425-433
- Siniscalchi A, Rodi D, Beani L, Bianchi C (1999): Inhibitory effect of nociceptin on 3H-5-HT release from rat cerebral cortex slices. *Br J Pharmacol* 128:119-123
- Teal P, Silver FL, Simard D (2005): The BRAIN study: safety, tolerability, and dose-finding of repinotan in acute stroke. *Can J Neurol Sci* 32:61-67
- Van de Meent H, Geurts AC, VanLimbeek J (2003): Pharmacologic treatment of post-stroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 10:79-92
- Witta J, Palkovits M, Rosenberger J, Cox BM (2004): Distribution of nociceptin/orphanin FQ in adult human brain. *Brain Res* 2004:997:24-29
- Zaveri N, Jiang F, Olsen C, Polgar W, Toll L (2005): Small-Molecule Agonists and Antagonists of the Opioid Receptor-Like Receptor (ORL1, NOP): Ligand-Based Analysis of Structural Factors Influencing Intrinsic Activity at NOP. *AAPS J* 7:E345-E352

