

Denis Perko¹, Marjan Zaletel²

Pomen astrocitov, obžilnih živčnih vlaken in možganskega žilnega endotelija pri regulaciji možganskega krvnega pretoka

Role of Astrocytes, Perivascular Nerves and Cerebrovascular Endothelium in the Regulation of Cerebral Blood Flow

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: možganski krvni obtok, endotelij žilni, astrociti, možganske arterije – oživčenje

Za normalno delovanje potrebujejo možgani primerno časovno in lokalno oskrbo s kisikom ter glukozo. To dosežejo preko medcelične komunikacije, t. i. *živčnožilne sklopitve*. Zadnje raziskave pa so pokazale, da v tem procesu ne sodelujejo samo aktivirana obžilna živčna vlakna, kot je bilo mišljeno do nedavnega, ampak tudi obžilni astrociti. Možgansko žilje obdajajo živčna vlakna, ki izhajajo iz perifernih ganglijev in notranjih možganskih živčnih celic. Čeprav različnega izvora, obžilna živčna vlakna regulirajo žilni tonus in s tem tudi možganski krvni pretok. Vendar v tem procesu niso udeležena samo obžilna živčna vlakna. V zadnjem času je bilo dokazano, da tudi obžilni astrociti, celice z obsežnimi stiki s sinapsami in možganskim žiljem, sodelujejo pri povečanju možganskega krvnega pretoka v času povečane sinaptične aktivnosti. Astrociti ravno tako prilagajajo lokalni žilni tonus in s tem možganski krvni pretok časovnim in prostorskim spremembam možganske aktivnosti. Njihova strukturna organiziranost nam prikazuje edinstveno vlogo pri prostorski porazdelitvi žilnega odgovora na povečano živčno aktivnost. Nivo astrocitnega kalcija je pomemben dejavnik pri delovanju malih žil in mogoče tudi pri regulaciji možganskega krvnega pretoka, neodvisni od sinaptične aktivnosti. Ne nazadnje pa tudi možganskožilni endotelij vpliva na uravnavanje možganskega krvnega pretoka. Možganskožilni endotelij prispeva k mirovnemu tonusu možganskih arterij in arteriel preko toničnega sproščanja dušikovega oksida. K sami živčnožilni sklopitvi pa lahko prispeva širjenje lokalne dilatacije v vedno manjše žile. Zatorej danes govorimo o *živčno-astrocitni-žilni tridelni enoti*.

283

ABSTRACT

KEY WORDS: cerebrovascular circulation, endothelium vascular, astrocytes, cerebral arteries – innervation

For normal function brain requires proper supply of oxygen and glucose in a timely and local manner. This is achieved through intercellular communications, a process known as *neurovascular coupling*. At least that is what was believed till today. Recent studies showed us that this process besides activated perivascular neurons also involves astrocytes. Together they alter local vascular tone and so adjust perfusion to the spatial and temporal changes in brain activity. Cerebral blood vessels at the surface and within the brain are surrounded by nerve fibres that originate, respectively, from peripheral nerve ganglia and intrinsic brain neurons. Although

¹ Denis Perko, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Doc. dr. Marjan Zaletel, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

of different origin and targeting distinct vascular beds, perivascular nerves similarly regulate cerebrovascular tone and therein brain perfusion. Astrocytes, cells with extensive contacts with both synapses and cerebral blood vessels, also participate in the increases in flow evoked by synaptic activity. Their structural organization indicates that they are uniquely positioned to shape the spatial distribution of the vascular responses that are evoked by neural activity. Astrocytic calcium is an important determinant of microvascular function and may regulate flow independently of synaptic activity. Ultimately, cerebrovascular endothelium exerts a profound influence on cerebral vessels and cerebral blood flow. The endothelium contributes to the resting tone of cerebral arteries and arterioles by tonically releasing nitric oxide. It may participate in neurovascular coupling by conducting local dilations to upstream arteries. So nowadays we speak about *neuro-astrocyte-vascular tripartite unit*.

UVOD

Aktivnost živčevja, možganska presnova in možganski krvni pretok (MKP) so medsebojno sklopljeni. Znano je, da povečano živčno aktivnost spremljata povečana MKP in možganska presnova (1). Živčnožilno sklopitev bi torej lahko opredelili kot pojem, ki navaja bistvene značilnosti povezave med MKP in živčno aktivnostjo.

Pred več kot stoletjem je angleški nevrofiziolog Sherrington na poskusni živali dokazal, da se ob aktiviranju somatosenzoričnega predela možganske skorje poveča MKP v predelu temenskega režnja (2). Razmišljal je o tem, da imajo možgani notranji mehanizem, ki v določenem možganskem področju prilagaja MKP živčni aktivnosti. Zaključil je, da so dejavniki sklopitve med živčno aktivnostjo in MKP kemični produkti, ki se tvorijo ob aktivaciji nevronov. Natančno delovanje živčnožilne sklopitve še do danes ni pojasnjeno. V preteklosti se je večino pozornosti posvečalo možganskožilnemu endoteliju in obžilnim živčnim vlaknom. Zadnje raziskave kažejo, da imajo pri tem procesu pomembno vlogo tudi astrociti. Danes govorimo o *živčno-astrociti-žilni tridelni enoti*.

OBŽILNI ASTROCITI

Astrociti možganske sivine ali protoplazmični astrociti imajo dve vrsti podaljškov:

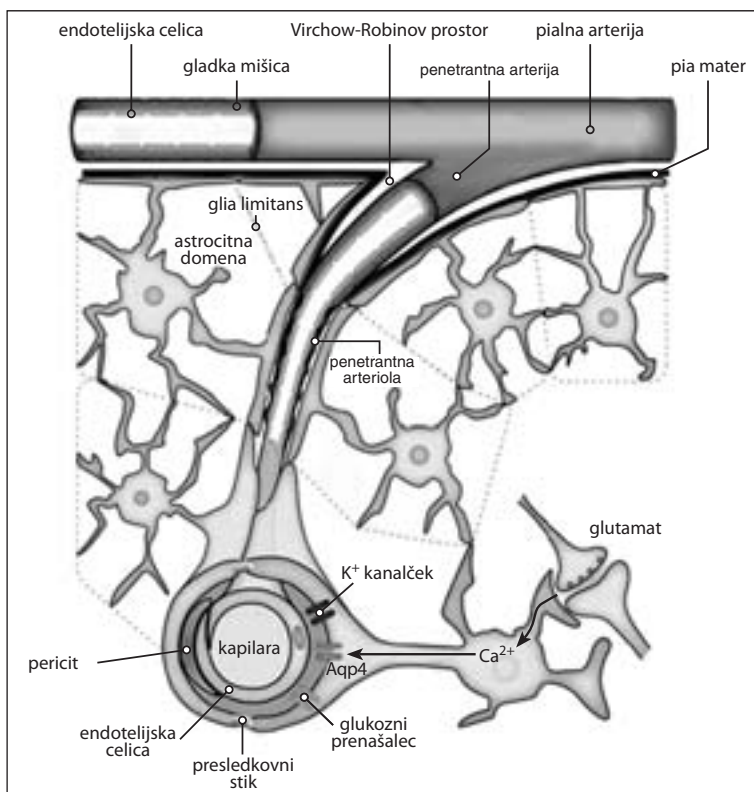
- drobne, *obsinaptične*, ki so povezani s številnimi sinapsami,
- večje, *žilne*, ki so v tesnem stiku z žilno steno (endotelijskimi celicami, periciti) in pokrivajo več kot 99 % žilne površine (slika 1).

Obsinaptični podaljški enega astrocita se le v manjši meri prekrivajo s podaljški sosednjih astrocitov. Posledično so številne sinapse prekrita s podaljški enega samega astrocita in so odvisne od njegove presnovne podpore.

Šele nedavno je bila potrjena domneva o astrociti vpletenosti v regulacijo MKP. Že nekatere predhodne študije so kazale, da povečanje količine znotrajceličnega Ca^{2+} v žilnih podaljških astrocitov po električnem, mehaničnem in kemičnem dražljaju povzroči vazodilatacijo možganskih arteriol, medtem ko so druge poročale o vazokonstrikciji ali kombinaciji vazokonstrikcije in vazodilatacije. Domnevalo se je, da so v ta proces vpleteni vazouktivni presnovki ciklooksigenaze (COX), citokroma P450, ω -hidroksilaze in astrocitično sproščeni K^+ . Prevladuje mnenje, da so odgovorni predvsem presnovki COX, kar pa ne izključuje vpletenosti drugih živčnih ali žilnih posrednikov (3).

Vloga astrocitov pri regulaciji MKP

Za povečanje MKP je nujno usklajeno delovanje živčnih celic, astrocitov in možganskih žil. Signali iz obžilnih živčnih končičev dosežejo astrocite prej kot žilne gladko-mišične celice. Točen časovni potek tega mehanizma ni znan. Zamik med somatosenzorično aktivacijo in dvigom astrocitične koncentracije Ca^{2+} je med 0,5–6 s (4). Poleg glutamata vplivajo na dvig astrocitične koncentracije Ca^{2+} še drugi nevrotransmitorji, nevromodulatorji in hormoni. Vendar dvig Ca^{2+} ni odvisen le od zunanje, ampak tudi od notranje živčne vzdraženosti, ki privede do spontanega porasta Ca^{2+} (5).



Slika 1. Prikaz zunajmožganskih in znotrajmožganskih arterij. V možganski mikrocirkulaciji so astrociti v tesnem stiku z žilno steno, ki je sestavljena iz pericitov in endotelijskih celic.

Tega porasta ne zavira noben znan receptor-ski antagonist. Kompleksnost mehanizmov, ki so vpleteni v nadzor nivoja astrocitne koncentracije Ca^{2+} , nakazuje, da astrociti lahko uravnavajo žilno stanje odvisno ali pa tudi neodvisno od živčne aktivnosti.

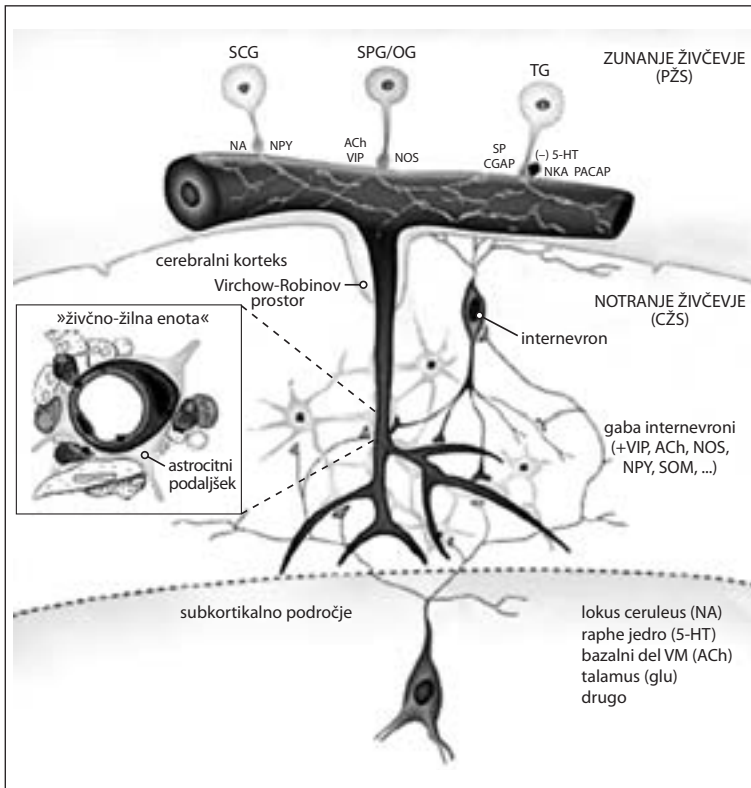
Področje žilnega odziva po aktivaciji živčnih celic se zelo prekriva s področjem živčne aktivacije (6). Živčne celice osrednjega živčevja imajo redke neposredne stike z gladko-mišičnimi celicami in zanje torej ni značilno, da bi uravnale žilni odziv v celotnem žilnem segmentu. V nasprotju s tem astrociti obdajajo celoten arterioleni segment, ki je prostorsko omejen, in zato lahko bolje sodelujejo pri uravnavanju možganskih žil. To jim omogoča komuniciranje preko tesnih stikov. Astrociti bi lahko torej nadzorovali celotno področno sinaptično aktivnost in s tem prostorsko porazdelitev žilnega odgovora.

OBŽILNA ŽIVČNA VLAKNA

Pri oživčenju možganskih arterij izven možganov (zunanje oživčenje) sodelujejo:

- simpatično (zgornji cervikalni ganglij; noradrenalin, neuropeptid Y),
- parasimpatično (sfenopalatini in otični ganglij; vazoaktivni intestinalni polipeptid – VIP, acetilholin – ACh, dušikov oksid – NO, peptid histidin-izolevcin (metionin)),
- somatosenzorično živčevje (trigeminalni ganglij; *calcitonin gen related peptide* – CGRP, substanca P, nevrokinin A).

Možganske arterije po vstopu v možganovino izgubijo živčno oskrbo in jo ponovno dobijo, ko izstopijo iz Virchow-Robinovega prostora. Tedaj jih pričnejo obdajati znotrajparenhimski živčna vlakna (notranje oživčenje) (slika 2). Poudariti velja, da obžilna živčna vlakna ne tvorijo klasičnih sinaptičnih povezav



Slika 2. Shematični prikaz različnih tipov obžilnih živčnih vlaken (zunanja, notranja) in živčnožilne enote (v kvadratu).

z žilami in neposredno ne uravnavajo žilnega tonusa.

Zunanje oživčenje

Glavna naloga simpatičnega živčevja v možganski cirkulaciji je premaknitev zgornje meje avtoregulacijske krivulje proti višjim perfuzijskim pritiskom. Premik pomeni zaščito možganov pred večjim krvnim tlakom, ki nastane po splošni aktivaciji simpatičnega živčevja. V nasprotju s simpatičnim pa je parasimpatično živčevje močan dilatator možganskega žilja in nima pomembne vloge pri možganski avtoregulaciji ter drugih fizioloških možganskožilnih odgovorih. Le-to postane pomembno zlasti v patoloških situacijah, kot sta možganska ishemija in migrena. Trigeminalno-žilni kompleks deluje kot zaščitni sistem, ki je sposoben vzpostavitev normalnega žilnega tonusa po vazokonstriktorskem

dražljaju. V tem primeru vazodilatacija poteka preko CGRP (angl. *calcitonin gen related peptide*). Pred nedavnim so dokazali, da razširjajoča se depresija možganske skorje, ki je osnova migrenske aure (7) in verjetno tudi migrene brez aure (8), aktivira trigeminalno-žilni sistem. Sproži se kaskada dogodkov, ki privedejo do povečanega MKP in vnetja v duri (9). Aktivnost možganske skorje, somatosenzoričnega in parasimpatičnega živčevja, ki aktivira trigemino-avtonomni refleks preko zgornjega salivatornega jedra in nato sfenopalatinega ganglija, povzroči obžilno sproščanje vazodilatatorjev kot so VIP, ACh in NO (9). Danes poznamo zdravila, triptane, ki poleg delovanja na 5-HT₁ serotoninske receptorje učinkujejo še na tiste, ki se nahajajo na obsinaptičnih končičih trigeminalno-žilne poti. Triptani inhibirajo sprostitvev CGRP in tako preprečijo spremembo v žilnem tonusu, vnetje živcev in glavobol.

Notranje oživčenje

Izhodišče najboljše proučenih notranjih živčnih poti, ki se projicirajo do mikrožilja v možganski skorji, so globoko ležeče bazalno jedro (ACh, NO), *locus caeruleus* (noradrenalin) in *raphe* jeder (serotonin). Draženje teh privede do povečanja ali zmanjšanja MKP v možganski skorji.

Novejše anatomske, molekularne in farmakološke raziskave so pokazale, da so živčna celična vlakna povezana s kortikalnim mikrožiljem in obkrožujočimi astrociti. Pokazalo se je, da varikozne razširitve končnega dela obžilnih živčnih vlaken slonijo na večjih astrocitnih podaljških, obkrožajo žilne stene in so v manjši meri v neposrednem kontaktu z žilo. Na mikrožilnem endoteliju, gladko-mišičnih celicah in astrocitih so specifični receptorji za vazoaktivne posrednike. Draženju bazalnega jedra sledi povečana prekrvavitev možganske skorje, ki se zmanjša po zaviranju muskarinskih M5 receptorjev ali encima NO sintetaze (NOS). Muskarinski M5 receptorji so tudi na astrocitih in ni izključeno, da te celice prispevajo k povečanju MKP v možganski skorji (10). Serotoninergična pot iz *raphe* jeder tudi sodeluje pri povečanju ali zmanjšanju MKP. Kortikalno mikrožilje je oskrbljeno s številnimi 5-HT receptorji. Podtip teh receptorjev (5-HT1B) je vpleten v vazokonstrikcijo kortikalnega mikrožilja (11). Vloga astrocitnih 5-HT receptorjev pri uravnavanju preto-ka še ni docela znana.

Znana je pomembnost astrocitne dejavnosti pri zmanjšanju MKP v možganski skorji po draženju noradrenergičnih nevronov, ki jih vsebuje *locus caeruleus*. Izgleda, da obžilna noradrenergična vlakna delujejo na astrocite in ne na mikrožilje. Po draženju se poveča znotrajcelična koncentracija Ca^{2+} v astrocitu in njegovih podaljških, ki preko 20-HETE, derivata arahidonske kisline, povzročijo vazokonstrikcijo (12). Nasprotno pa druge študije kažejo, da povečanje astrocitne znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} po draženju z glutamatom (1) lahko povzroči vazodilatacijo. V tem primeru naj bi bil posrednik še neznan produkt COX.

Lokalni internevroni

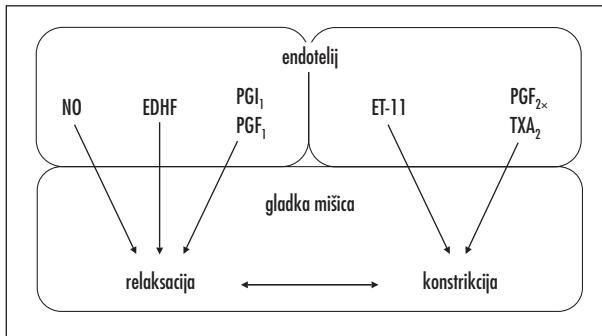
Vzdražena proženja specifičnih kortikalnih GABA internevronov lahko povzročijo dilata-

cijo ali konstrikcijo lokalnega mikrožilja (13). Čeprav je narava vazomotornih GABA internevronov v večini primerov neznana, vemo, da VIP ali NOS GABA internevroni povzročajo vazodilatacijo, somatostatinski (SOM) GABA internevroni pa vazokonstrikcijo. Astrociti posedujejo različne VIP ali SOM receptorske podtippe. Njihova vazomotorna vloga po draženju različnih podtipov GABA internevronov ni jasna. Na vazomotorne GABA internevrone delujejo predvsem subkortikalne holiner- gične in možganskodebelne serotoninergične poti. Serotoninergičen priliv v internevrone možganske skorje je primerljiv s holiner- gičnim. 40 % internevronov je v kontaktu s serotoninergičnimi vlakni, holiner- gična vlakna pa zajamejo več kot 70 % NOS/NPY in SOM internevronov (13).

Podobno delovanje internevronov zasledimo tudi v malih možganih, kjer funkcionalna hiperemija ni odvisna od aktivnosti kortikalnih nevronov (Purkynjeve celice), ampak od internevronov, ki sproščajo NO (zvezdaste celice) (14, 15). Vzbujeno proženje enega samega internevrone povzroči sprostitvev NO in dilatacijo znotrajparenhimskega in pialnega žilja. Torej, specifični internevroni veliko- in malo-možganske skorje lahko spreminjajo tonus znotrajparenhimskega mikrožilja in so lahko vpleteni v živčnožilno sklopitvev.

ENDOTELIJ

Endotelijska funkcija v možganih je zaradi tvorbe krvnomožganske pregrade edinstvena. V zadnjih tridesetih letih se je razkrila pomembnost vazomotorne vloge endotelija. Proučeni so bili posredniki vazodilatacije možganskega žilja, ki delujejo preko endotelijskih G protein- skih receptorjev (ACh, bradikinin in ATP), odkriti so bili vmesni posredniki, kot so dušikov oksid (NO), določeni prostanoidi in endotelijsko dobljen hiperpolarizirajoči faktor (EDHF). Endotelij pa ne izloča samo vazodilatacijskih, ampak tudi vazokonstriksijske kemične posrednike, kot je endotelin-1 (ET-1) (slika 3). Ne nazadnje je motena endotelijska funkcija pomemben dejavnik patogeneze možganskožilnih in nevrodegenerativnih boleznih (16).



Slika 3. Endotelijski kemični posredniki regulacije možganskožilnega tonusa.

Dušikov oksid

NO-sintaza (NOS) pretvarja L-arginin v L-citrulin in NO. Poznamo tri izomorfne oblike NOS – živčno (nNOS), vzbujajočo (iNOS) in endotelijsko (eNOS). V možganih običajno najdemo nNOS le v živčnih, eNOS pa v endotelijskih celicah, medtem ko se iNOS izraža le v patoloških situacijah. eNOS in nNOS sta pomemben vir NO, glavnega pobudnika osnovnega tonusa možganskih arterij. Ni jasno, koliko sta oba izomera pomembna pri nadzoru MKP. Nakazuje se, da je eNOS poglavitna pri NO posredovani dilataciji možganskih arterij in arteriol (17). NO preko cGMP aktivira protein kinazo G (PKG), kar privede do odprtja K^+ kanalčkov, zmanjšanja občutljivosti kontraktilnega aparata do Ca^{2+} in posledične sprostitve gladke mišice. V velikih količinah pa naj bi zaviral tvorbo vazokonstriktorskih eikonazidov (20-HETE) (18).

eNOS je lokalizirana na kaveolah plazemske membrane, kjer se nahaja tudi večji t. i. skeletni protein kaveolin-1 (cav-1). Veza-va eNOS na cav-1 prepreči tvorbo NO in je kritična pri regulaciji encima (19). Estrogen zmanjša količino cav-1 in poveča izražanje eNOS, kar privede do večje osnovne in vzbujajoče proizvodnje NO (20).

NO sistem je spremenjen v številnih patoloških stanjih. Endotelijske celice, nevroni, glia in levkociti proizvajajo reaktivne kisikove spojine (npr. superoksid (O_2^-)), ki odstranijo NO in povzročijo endotelno disfunkcijo ter spremenijo žilni tonus (21). eNOS tako v slučaju omenjenih substratov preklopi v proizvodnjo O_2^- , kar še dodatno poslabša možganskožilno regulacijo.

Statini, znani antihiperholesterolemiki, povečajo MKP in izboljšajo nevrološki izid po možganski kapi. Takšen učinek je odvisen od povečanja izražanja eNOS in zmanjšanja aktivnosti NADPH-reduktaze, kar privede do večje tvorbe NO in ohranjenega delovanja žil (22).

EDHF

Kmalu po odkritju NO je bil odkrit še en endotelijsko odvisni dilatator, EDHF (angl. *endothelium-derived hyperpolarization factor*). Slednji povzroča NOS in COX presnovno neodvisno vazodilatacijo, za katero sta značilna hiperpolarizacija gladkomišičnih celic in aktivacija K^+ kanalčkov. EDHF se lahko torej nanaša na proces ali kemični posrednik.

EDHF odvisna vazodilatacija potrebuje velike količine endotelijskega Ca^{2+} . Te preko Ca^{2+} aktiviranih K^+ kanalčkov (IKCa) privedejo do endotelijske hiperpolarizacije in sosedne vazodilatacije možganskih arterij (23). Vendar ni jasno, kako endotelijska hiperpolarizacija povzroči hiperpolarizacijo gladkomišičnih celic. Vse kaže, da v tem prenosu niso udeleženi presnovki NOS in COX (24). Menilo se je, da naj bi bil prenos odvisen od mioendotelijskih povezav (25). Vendar so našli znatno manj mioendotelijskih kot medendotelijskih povezav. Ne nazadnje pa bi lahko ta prenos povzročal med aktivacijo IKCa sproščeni K^+ (26). Delovanje K^+ bi tako bilo podobno delovanju EDHF.

EDHF in NO se lahko dopolnjujeta pri nadzoru MKP. To pa ne velja za žile manjšega premera, kjer se je EDHF izkazal kot poglaviti vazodilatativni dejavnik, in pialne arterije, kjer vazodilatacijo posreduje le NO (27, 28). EDHF odigra pomembnejšo vlogo v primeru

možganske kapi in travmatske poškodbe možganov, ko nadomesti poškodovani NO sistem in prepreči njegove škodljive učinke (29). Boljše razumevanje EDHF poti bi lahko privedlo do novih vidikov nadzora MKP.

Prostaciklin in ostali eikozanoidi

Presnova arahidonske kisline preko ciklooksigenaze (COX) je odvisna od tipa celice, fiziološkega in patofiziološkega stanja. Danes poznamo tri oblike COX, ki so različno izražene v živčnih celicah, gliji in možganskih žilah (COX-1, COX-2 in COX-3). Dražljaji, kot sta estrogen ali stres, povečajo endotelijsko izražanje COX-1. COX-2 najdemo le v nekaterih tkivih, med drugim tudi v možganih in možganskožilnem endoteliju prašičev (30). Izražanje COX-2 se poveča pri raznih vnetnih stanjih in oksidativnem stresu. Šele nedavno odkrita COX-3 je zelo izražena v možganih, zlasti v možganskih žilah (31).

Dilatatorni produkti COX poti so prostaciklin (PGI₂), prostaglandina E₂ in D₂, konstriktorna pa prostaglandin F₂ in tromboksan A₂ (TXA₂). Najpomembnejša presnovka COX sta PGI₂ in PGE₂. Po sintezi iz PGH₂ difundira PGI₂ do gladkih mišic, kjer aktivira adenilatno ciklazo preko G proteinsko vezanih receptorjev. Posledično se poveča aktivnost cAMP in proteinske kinaze A (PKA). Povečana aktivnost PKA odpre K⁺ kanalčke in povzroči hiperpolarizacijo gladkih mišic. Napetostno odvisni Ca²⁺ kanalčki se zaprejo in tako pride do zmanjšane koncentracije Ca²⁺ ter vazodilatacije. Vloga produktov lipoksigenazne, epoksigenazne in ω-hidroksilazne poti v možganskem žilju še ni jasna.

Endotelin

Kmalu po odkritju ET-1 sta bili na endotelijskih in gladko-mišičnih celicah odkriti dve vrsti ET receptorjev (ET-A, ET-B). ET-1 v možganih lahko preko ET-A receptorjev povzroča močno konstrikcijo večjih in manjših možganskih žil, preko ET-B receptorjev pa dilatacijo.

Običajno ET-1 ne prispeva k MKP, kar lahko pripisujemo dejstvu, da se ne sprošča iz

endotelija (32). V patofizioloških pogojih pa se ta sistem vklopi in prispeva k žilni disfunkciji ter posledično možganski poškodbi. V tem primeru inhibitorji ET-1 receptorjev zmanjšajo nastalo škodo.

Vloga endotelija pri živčnožilni sklopitvi

Živčno-astrocitna-žilna sklopitev zagotavlja povečanje MKP samo v predelih povečane živčne aktivnosti (33). Pri tem lahko astrociti in živčni kemični posredovalci prehajajo žilno gladko mišičje in dražijo receptorje na notranji strani endotelija. Živčno posredovana dilatacija verjetno poteka preko sprostitve in delovanja NO, EDHF in/ali PGI₂ na endotelijske receptorje (34). Astrocitno posredovano dilatacijo pa verjetno posredujejo presnovki COX (35).

Povečanje pretoka v določenem kapilarnem povirju, v možganih ali na periferiji, zahteva kompleksno koordinacijo dogodkov žilnega omrežja. Učinkovitost žilne kontrole ni odvisna samo od dilatacije arteriol, ki oskrbujejo kapilarno povirje, marveč tudi od živčnocelične posredovane dilatacije večjih arteriol in arterij (36). V tem primeru je lahko možganskožilni endotelij posrednik vzdolžne širitve dilatacije, pri čemer se signal verjetno prevaja po tesnih stikih med endotelijskimi celicami. Vloga strižnega stresa pri dilataciji možganskega žilja še ni jasna.

ZAKLJUČEK

Aktivirane živčne celice in astrociti izločajo številne vazoaktivne faktorje, ki združeno povečajo MKP. Njihove tarče, možganskožilne endotelijske celice, periciti in gladkomišične celice, prevajajo te signale v koordinirano spremembo žilne svetline, kar ne nazadnje privede do povečanja MKP. Torej, povečanje MKP, ki ga sproži možganska aktivnost, je posredovano preko združenega delovanja številnih posrednikov, ki izvirajo iz različnih celic in delujejo na različnih nivojih možganskega žilja.

LITERATURA

1. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6: 43–50.
2. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, et al. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496–7.
3. Takano T, et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9: 260–7.
4. Winship IR, Plaa, Murphy TH. Rapid astrocyte calcium signals correlate with neuronal activity and onset of the hemodynamic response in vivo. *J Neurosci* 2007; 27: 6268–72.
5. Nett WJ, Oloff SH, McCarthy KD. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity. *J Neurophysiol* 2002; 87: 528–37.
6. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006; 443: 700–4.
7. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687–92.
8. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689–92.
9. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136–42.
10. Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. *News Physiol Sci* 2002; 16: 27–31.
11. Elhusseiny A, Hamel E. Sumatriptan elicits both constriction and dilation in human and bovine brain intracortical arterioles. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 55–62.
12. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* 2004; 431: 195–9.
13. Cauli B, Tong XK, Rancillac A, et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *J Neurosci* 2004; 24: 8940–9.
14. Thomsen K, Offenhauser N, Lauritzen M. Principal neuron spiking: neither necessary nor sufficient for cerebral blood flow in rat cerebellum. *J Physiol* 2004; 560: 181–9.
15. Yang G, Huard JM, Beitz AJ, et al. Stellate neurons mediate functional hyperemia in the cerebellar molecular layer. *J Neurosci* 2000; 20: 6968–73.
16. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 347–60.
17. Faraci FM, Sobey CG. Role of soluble guanylate cyclase in dilator responses of the cerebral microcirculation. *Brain Res* 1999; 821: 368–73.
18. Alonso-Galicia M, Drummond HA, Reddy KK, et al. Inhibition of 20-HETE production contributes to the vascular responses to nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29: 320–5.
19. Ju H, Zou R, Venema VJ, et al. Direct interaction of endothelial nitric-oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity. *J Biol Chem* 1997; 272: 18522–5.
20. Pelligrino DA, Ye S, Tan F, et al. Nitric-oxide-dependent pial arteriolar dilation in the female rat: effects of chronic estrogen depletion and repletion. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 165–71.
21. DeWitt DS, Smith TG, Deyo DJ, et al. L-Arginine and superoxide dismutase prevent or reverse cerebral hypoperfusion after fluid-percussion traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1997; 14: 223–33.
22. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 61–9.
23. Marrelli SP, Eckmann MS, Hunte MS. Role of endothelial intermediate conductance KCa channels in cerebral EDHF-mediated dilations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1590–9.
24. You J, Golding EM, Bryan RM. Arachidonic acid metabolites, hydrogen peroxide, and EDHF in cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1077–83.
25. Xu HL, Santizo RA, Baughman VL, et al. ADP-induced pial arteriolar dilation in ovariectomized rats involves gap junctional communication. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1082–91.
26. McNeish AJ, Dora KA, Garland CJ. Possible role for K⁺ in endothelium-derived hyperpolarizing factor-linked dilatation in rat middle cerebral artery. *Stroke* 2005; 36: 1526–32.
27. You J, Johnson TD, Marrelli SP, et al. Functional heterogeneity of endothelial P2 purinoceptors in the cerebrovascular tree of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277: H893–900.
28. Faraci FM, Sobey CG. Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1047–63.
29. Marrelli SP. Altered endothelial Ca²⁺ regulation after ischemia/reperfusion produces potentiated endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilations. *Stroke* 2002; 33: 2285–91.

30. Parfenova H, Eidson TH, Leffler CW. Upregulation of COX-2 in cerebral microvascular endothelial cells by smooth muscle cell signals. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997; 273: C277-88.
31. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99: 13926-31.
32. Koedel U, Lorenzl S, Gorriz C, et al. Endothelin B receptor-mediated increase of cerebral blood flow in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 67-74.
33. Anderson CM, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci* 2003; 26: 340-4; author reply 344-5.
34. Dietrich HH, Kajita Y, Dacey RG Jr. Local and conducted vasomotor responses in isolated rat cerebral arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 271: H1109-16.
35. Murphy S, Rich G, Orgren K, et al. Astrocyte-derived lipoxygenase product evokes endothelium-dependent relaxation of the basilar artery. *J Neurosci Res* 1994; 38: 314-8.
36. Cox SB, Woolsey TA, Rovainen CM. Localized dynamic changes in cortical blood flow with whisker stimulation corresponds to matched vascular and neuronal architecture of rat barrels. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 899-913.

Prispelo 1.6.2008