

# Agyértágítás lézeres ganglion stimulálással

Projekt összefoglaló  
ÉMOP-1.3.1.-12-2012-0026



A projekt az Európai Unió támogatásával,  
az Európai Regionális Fejlesztési Alap  
társfinanszírozásával valósul meg.

## TARTALOM

Betegség bemutatása.....	3
Kísérleti terv .....	5
Ütemterv.....	8
Kísérlet .....	9
Irodalomjegyzék.....	11

# Agyértágítás lézeres ganglion stimulálással

## Projekt összefoglaló

### BEVEZETÉS

### BETEGSÉG BEMUTATÁSA

A ganglion sphenopalatinum egy paraszimpatikus dúc, mely az arcüregben egy pontosan jól lokalizált helyen helyezkedik el. Két irányból érhető el úgy, hogy a lézernyaláb ne verődjön vissza és ne nyelődjön el csontos képleteken. Az egyik út a canalis palatinum majuson keresztül míg a másik útvonal az os zygomaticum alatt kívülről az arcbőr felől. Pontos helye CT alapján jól identifikálható. A ganglion könnyelválasztás fokozása és a felső orrjárat kisebb nyálkahártyáinak aktiválása mellett a legfontosabb szerepe az agyi erek vasodilatációja. Ingerlése révén az agyi erek tágíthatóak, vagy kóros összeszűkülésük rendezhető, gyógyítható.

A subarachnoidealis vérzés egy életet veszélyeztető állapot, a leggyakoribb oka egy agyi érzsák, aneurysma megrepedése. A subarachnoidealis vérzés incidenciája 8-12 / 100.000.- lakos. Az aneurysma rupturából eredő subarachnoidealis vérzés (SAH) az összes stroke (agyi törtézés) 6-8%-át teszi ki. A betegség kimenetele továbbra is nagyon rossz még a legjobb humánegészségügyi centrumokban is. A legmodernebb mikrosebészeti és endovascularis ellátás mellett is a betegek mortalitása eléri a 40%-ot. Ennek fő oka , hogy ha vér kerül a subarachnoidealis térbe akkor az agyi erek a vérzést követő 3 - 14. napon jelentős mértékben összehúzódnak és az esetek egy részében ez súlyos fokú agylágyulással, súlyos neurológiai és tudati állapotromlással, esetleg halállal jár. Jelenlegi gyógyszeres kezelés ezt a vasospaszmust kivédeni nem tudja, sajnos ez a magas mortalitású és morbiditású betegség nem gyógyítható és korábbi kezelési metódusok ( 3H kezelés és nomodipine kezelés ) megítélése is sokat változott az elmúlt időben. Európában több tízezer beteg vár egy vasodilatatív kezelésre ezen állapota miatt.

A ganglion sphenopalatinumot korábban állatkísérletes és humán fázis II., fázis III. során külső forrással történő elektromos módon ingerelték, melynek eredményei azt igazolták, hogy ezen ingerlés hatására az agyi erek tágulnak. Lágyulások stroke-ban is alkalmazták, melynek alapötlete az, hogy a collaterálisok kitágítása át tudja venni az elzáródott erek feladatát. Klinikai javulás, de nem szignifikáns javulás igazolódott. Az elektromos ingerlő felhelyezése sebészeti beavatkozást, műtétet igényel és ezen kísérleti eszközrendszerrel számos technikai probléma vetődött fel, mely miatt a mindennapos gyakorlatba nem épült be ezen kezelés. Ezzel szemben a lézerkezelés nem igényel műtétet, altatást és nem külső tápegységről kell irányítani.

Ahhoz hogy ezen kifejlesztendő lézerkészüléket és ezen új lézerkezelési eljárást embereken is kipróbálhassuk mindenképpen állatkísérletnek kell megelőznie. Javasolt kutyán ezen ganglion pontosan jól lokalizált ingerlése és közben egy fTCD (funkcionális transzkranialis doppler) ultrahang vizsgálattal ellenőrizni az agyi erekre kifejtett hatását. Ezen vizsgálatban azt elemezzük hogy milyen hosszúságú lézerkezelés , milyen dózisban

milyen klinikai hatást fejt ki. A vizsgálat közben az állatokat altatjuk. A vizsgálatot mind egészséges kutyákon, mind ugyanezen kutyáknál iatrogén subarachnoidealis vérzés állapotában is elvégezzük.

Kísérletünket követően –természetesen ismételt etikai engedélyek birtokában- a vizsgálatot embereken, mind egészségeseken, mind SAH-on átesett betegeken szeretnénk folytatni, lehetőleg multicentricus formában. Célunk, hogy egy új innovatív kezelési eljárással, egy új lézerekészülékkel a súlyos és sajnos nagy mortalitású betegeken segíthessünk, megakadályozzuk az agylágyulások kialakulását és a betegek rokkanttá válását.

A SAH-ot követő vasospasmus pontos oka mai napig nem teljesen tisztázott, számos ioncsatorna rendszer, gyulladási kaskád és neurotransmitter aktiválódás, az érfalak gyors strukturális átalakulása, és speciális idegsejt apoptotikus folyamat játszik benne szerepet. Nagy beteganyagot érint ez a betegség, ezért speciális gyógyszereket és terápiákat fejlesztenek ki folyamatosan. Ezekkel mégsem tudjuk érdemben kezelni betegeinket. Jelenleg nitrogén-monoxidot felszabadító molekulák, endothelin receptor antagonisták, szerin proteáz inhibitorok, sztatinok, gyulladási mediátor molekulák, antioxidás és szabadgyök fogó molekulákkal folynak vizsgálatok, melyek részben preklinikai állatkísérleti részben humán vizsgálati szinten tartanak. Szisztémás mellékhatás vagy nem jelentős hatás miatt eddig egyik készítmény sem tudott forradalmi javulást okozni. A kísérletek száma és állatmodellek alkalmazása azonban tendenciózusan nő.

Az állatvilágban intracranialis érzsák illetve ebből eredő subarachnoidealis vérzés spontán nem alakul ki. Az 1970-es évektől számos állatmodellt hoztak létre, amelyek száma az elmúlt 2 évben meghaladta a 60-as számot. A modellek különböznek az iatrogen SAH metódusában, az állatfajban, az előidézett SAH számában és a vasospasmus detektálási eljárásokban.

A legfontosabb kísérletek egereken, patkányokon, nyulakon, kutyákon és majmokon valósultak meg. Speciális orvosi kezelés esetén elégséges egy nem rágcsáló modellen klinikai szignifikáns eredményt elérni emberi kísérletet megelőzően.

A leggyakoribb iatrogen subarachnoidealis vérzés technikák: vér befecskendezés a cisterna magnába, nagyon ritkán speciális technikákkal a prechiasmaticus cisternába, interpeduncalis cisternába és a prepontine cisternába. SAH-ot erek éren belül felvezetett eszközzel történő vagy műtéti eljárás során történő punctiojával vagy rupturájával is létre lehet hozni, ritkán műtéti eljárás során vér juttatható be direkt a subarachnoidealis térbe, vagy nagyon ritkán speciális shuntokat alkalmaznak. A beavatkozások során nem heparinizált prompt levett artériás ritkán vénás saját vért juttatnak be az agyvíz térbe.

A nem rágcsáló modellek közül a kutya modell a legelterjedtebb. Alkalmazásától nem lehet eltekinteni olyan speciális kezelési eljárásban, műtéti beavatkozásban vagy gyógyszeres kísérletben, melyet emberekre szeretnének később adaptálni. A leggyakrabban alkalmazott a kettős vagy egyszeres cisterna punctioval létrehozott SAH modell. Kutyák egyszeres SAH esetén 7. napon alakul ki kb. 49 %-os szűkület, kettős SAH modell esetén az 5. napos SAH mellett 30-80 %-os szűkület alakul ki.

## KÍSÉRLETI TERV

Hivatalos forgalmazótól ( WOBE Kft) beszerzett kifejlett hím beagle típusú kutyákon végezzük a kísérletet. A ganglion sphenopalatinumot erre a célra kifejlesztett- a kereskedelmi forgalomban lévő állatgyógyászati és humán gyógyászati lézerkészülékekhez hasonló- infravörös lézerkészülékkel ingereljük és közben rögzített állapotú funkcionális transcranialis doppler ultrahangeszközzel ( fTCD) ellenőrizzük,hogy a lézeres stimuláció milyen mértékű értágító hatást, vazodilatációt okoz. A lézeres ingerlést maximum két órán keresztül alkalmazzuk, ezt követően az állatot felébresztjük illetve a beavatkozást köv. még két óráig megfigyeljük, ellenőrizzük. Mind a lézerkezelés, mind pedig a fTCD vizsgálat az állat számára fájdalomtalan, ugyanezen kezelést és diagnózist, mindennapos orvosi munkánk során is alkalmazzuk.

A kutyákon konvencionális egyszeres cysterna punkciót végzünk saját vér befecskendezésével. SAH mennyiségét a kutya testtömegéhez igazítjuk, 0,3 ml/ttkg liquor leengedését követően 0,5 ml /ttkg saját vért kapnak cysternalisan. A vasospasmus mértékét transcranialis doppler ultrahanggal (TCD-vel) határoztuk meg DWL Multi DopT készüléket alkalmazva. Bizonyos fázisokban carotis UH készülékkel monitorozzuk a kutyák nyaki szakaszán mindkét artéria carotis communis (ACC)és artéria carotis internában (ICA) a keringési sebességet. Ezen vizsgálati eljárás előnye, hogy nem jár sem a kutya sem a személyzet sugárterhelésével. Nagyon jó eszközzel gyakorlott vizsgáló könnyen megtalálja mindkét oldalon az arteria cerebri mediat (ACM)és ennek áramlási sebességéből jól nyomon tudjuk követni a spasmus mértékét. Ezen vizsgálat könnyen ismételhető és funkcionális vizsgálatnak tekinthető. Monitorozáshoz a kutya mozdulatlan állapota szükséges , ezért a kísérleteket alátásban végezzük. Az alátást standardizált körülmények között tapasztalt állatorvos végzi, intubálást követően monitorozza az állatokat. Alátás során iv. 0,9 mg /ttkg ketamint , 0,009 mg / ttkg medetomidin és 0,09 mg / ttkg butorphanol kombinációt alkalmaztunk, 1 mg/ttkg propofollal mélyítettük el, majd 0,7 mg/ttkg dózissal tartottuk fent. Punctiot követő 1-3-5-7-9-11 napon elaltatjuk a kutyákat és mindkét oldalon ellenőrizzük az agyi erekben a sebességet. Mindkét oldalon az öt perces értékek átlagát vesszük és ebből következtetünk a SAH által okozott vasospasmus mértékére.

A kísérleteket egy wash out időszak után placebo lézer kezeléssel megismételjük, így önkontrollos kísérlet során tudjuk a lézeres stimuláció hatását pontosan meghatározni. Ezen elvek jelentősen csökkentik a bevonásra kerülő kutyák számát, mely megfelel az állat etikai elveknek. Korábbi kísérletünk és irodalmi adatok azt igazolják,hogy az arteficiális SAH nem okoz az állatoknak definitív idegrendszeri károsodást, személyiségváltozást, ezért az állatokat a kísérlet után nem pusztítjuk el , hanem rehabilitáljuk. A kísérlet alatt és befejeztével az állatokat neurológiai vizsgálatnak vetjük alá.A kísérlet során egy alkalommal ellenőrizzük a kutyák vérképét és máj és vese enzimjeit.

1996. óta dolgozom a B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Idegsebészeti Osztályán, mely a subarachnoidealis vérzések kezelésében supraregionalis központnak tekinthető, 3 megyei aneurysmas betegeit látjuk el. Az elmúlt 17 évben ezen betegek ellátásában aktívan részt vettem – veszek-, a betegek jelentős részének kezelését én végeztem, irányítottam. Az elmúlt 15 évben ezen betegek kezelése hatalmas paradigma váltáson esett át, mely szakmai életemet is befolyásolta. Az ISAT study (2002) lezárását követően az aneurysma zsákok ellátásában az idegsebészeti beavatkozás (clippelés) helyett az endovascularis neuroradiológiai beavatkozás (coil) vált gold standard beavatkozássá. Az érzsákok kitöltése, új implantátumok megjelenése rohamos gyorsasággal fejlődik. Ennek ellenére a következményes vasospasmus miatt továbbra is magas morbiditású, mortalitású maradt a betegség. Ahhoz , hogy ezen betegeket el tudjam látni, 3 újabb szakvizsgát szereztem, az idegsebészet mellett neuroradiológus és klinikai farmakológus főorvosként is dolgozom. A

vasospasmus jelenleg nem kezelhető betegség. A korábban a terápia alapelveinek tekinthető 3H (hypertonia, haemodilutio, hypervolaemia) hatásossága megkérdőjeleződött az elmúlt két évben és a másik kezelésben alkalmazott gyógyszerről, a Nimodipine-ről is kiderült, hogy a vasospasmus mértékét nem csökkenti, csak a klinikai kimenetelt javítja kissé. Az elmúlt időszakban rengeteg preklinikai és számos klinikai gyógyszeres vizsgálat zajlott világszerte, melyből kettőben központunkban Principal Investigator-ként részt vettem. Az összes klinikai vizsgálat érdemben eredménytelenül záródott, új gyógyszeres eljárás nem tudja segíteni a betegek kezelését.

Az állatkísérletek preklinikai tanulási fázisok és kísérletek előzték meg .dr. Sótonyi Péter Professor Úrhoz jártam fel kutya anatómiát tanulni, pontosan meghatározni a ganglion sphenopalatinum elhelyezkedését, ezt követően egy lézerspecialista és fizikus team-el határoztuk meg elhunyt állatokon, hogy a bőr felszínén leadott low level lézer meghatározott dózisából hány százalék jut el a ganglionhoz. Ez alapján és a a korábbi lézerirodalomban alkalmazott ideg és ganglion stimulációs dózis értéket próbáljuk elérni, melytől klinikai hatást várunk. Az alacsony energiájú lézerkezelés infravörös tartományon belül a klinikumban legjobban alkalmazható, legjobban bevált frekvenciát alkalmazzuk. Maga a lézer készülék a klinikumban alkalmazott lézerkészülékeknek megfelelően európai engedélyezéssel bír. Tekintettel, hogy alacsony energiájú lézer nyalábot adunk le, ennek szövődménye nincs, azonban a kezelést hosszú ideig kell alkalmazni, ahhoz, hogy a ganglionnál el tudjuk érni a megfelelő dózist. Ez kb. egy órán keresztüli folyamatos kezelésből áll. Embereknél ez a kezelés mivel fájdalomtalan bármilyen jellegű premedikáció nélkül elvégezhető.

Állatokat azért kell bealtatni, hogy a kezelés során végig mozdulatlanok legyenek, hiszen nagyon pontosan kell meghatározni a lézer nyaláb irányát és a hihetetlen kicsi kutya agyi erek funkcionális transcranialis Doppler UH vizsgálatához szintén tökéletesen mozdulatlan állapot szükséges. A kezelés során KLS 500mW-os készülék által leadott infravörös lézernyalábot alkalmazunk pontlézer kezelés során. A ganglionnál megjelenő dózis 1-2 J. Ezen paramétereket patentnek tekintjük, későbbi nemzetközi védelem alá szeretném mind a beavatkozást, mind egy humán vonalon tökéletesített eszközrendszert szabadalmaztatni.

A kísérlet végén a kísérleti állatokat állatbarát családoknál helyezzük el véglegesen, előreláthatólag ezek egészségügyi dolgozók lesznek, akik a továbbiakban nagy szeretettel, gondossággal fogják az állatokat fogadni, tartani. Eddigi tapasztalataink alapján egészséges állatokat tudunk majd befogadó gazdákhöz kihelyezni.

A kísérlet ideje alatt az állatokat nagyméretű kennelek fogjuk elhelyezni, modellezve egy otthoni, vagy tenyésztői elhelyezés. Minden nap sétáltatjuk, megvizsgáljuk őket. folyamatosan biztosítunk számukra tiszta ivóvizet. A takarmányozást felső kategóriás Happy Dog száraztáppal valósítjuk meg.

**3R elv a kísérletben az alábbi módon valósul meg:**

1. Refinement-Finomítás

- a kísérlet tervezése során olyan modellt választottunk, mely nem zárul a kutyák eutanáziájával, egyszeres punctio minimális szövődmény rátával kivitelezhető és a kezelés-diagnosztika sem okoz az állatoknak félelemet-szenvedést-fájdalmat
- a kutatók és gondozók maximálisan képzettek, felkészültek
- a kísérletet számos preklinikai- boncolásos mérési fázis előzte meg, így a kísérleti dóziskeresés minimálisra csökkent, kevesebb kísérleti állat szükséges
- megfelelő állattartás valósul meg a Miskolci Állatkórházban
- az állatok a kísérlet előtt adaptálódtak a helyszínhez, megszokták-megszerették kezelőiket-gondozóikat
- a nyugtatás-érzéstelenítés-fájdalomcsillapítás altatás során valósul meg
- a végpontokat körültekintően külső professzorok bevonásával határoztuk meg
- eutanázia nincs a kísérletben

2. Reduction- Csökkentés

- a kísérletet nagyon pontosan statisztikussal és klinikai farmakológusokkal terveztük meg
- elfogadott, megfelelő statisztikai módszert alkalmazunk
- a kutyamodell kiválasztása nagyon tudatos , jól átgondolt és publikált volt
- ellenőrzött jó helyről szereztük be a kutyákat, melyek kora és neme és súlya megegyezik
- az önkontrollos modell során kell a legkevesebb kísérleti állaton elvégezni a kísérletet kedvező hatás igazolásához

3. Replacement- Helyettesítés

- fizikai, biofizikai mérések megelőzték a kísérletet
- boncolások megelőzték a kísérletet
- a kísérletünk in vitro módszerekkel, szövet és szerv kultúrákkal nem helyettesíthető
- számítógépes modellezés nem tudja helyettesíteni a kísérletet
- alacsonyabb rendű állatokon nem vizsgálható ilyen értékelhető szinten a kísérleti hatás
- a vegetatív idegrendszer, paraszimpatikus ganglion stimulálása csak állatkísérlet során vizsgálható, ez különösen igaz az agyi erek vonatkozásában

## ÜTEMTERV

### 1. etap -- 4 hónap:

- szerződések megkötése, eszközbeszerzés
- alapértékek, alapparaméterek bemérése, átlagok , szórások meghatározása
- fTCD során ACM keringési paraméterek detektálása és carotis interna áramlási értékek rögzítése altatás során 1-2-3 kutyán
- dóziskeresés- lézerkezelési tartam, optimalis dózis és oldaliságok meghatározása
- legkedvezőbb kezelési paraméterek meghatározása, kiválasztása
- shame lézerkezelés 1. kutyán - 15 napos periodus ( 3. napon iatrogen SAH )
- lézerkezelés 2. kutyán - 15 napos periodus ( 3. napon iatrogen SAH )
- lézerkezelés 3. kutyán - 15 napos ciklus
- shame lézerkezelés 4. kutyán - 15 napos ciklus

### 2. etap-- 3 hónap:

- lézerkezelés 1. kutyán - 15 napos ciklus
- shame lézerkezelés 2. kutyán-- 15 napos ciklus
- shame lézerkezelés . kutyán- 15 napos ciklus

### 3. etap-- 3 hónap:

- lézerkezelés 4. kutyán
- adatok feldolgozása, statisztikai elemzése
- előadások tartása
- disseminatio
- kezelés levédésének előlélesztése
- további preklinikai és klinikai vizsgálatok előkészítése
- összefoglalás
- pályázat lezárása



## KÍSÉRLET

A Brain-Surge Egészségügyi Szolgáltató Kft. korábban megkötött szerződésnek megfelelően a lézeres ganglion stimulálás agyértágító hatásának vizsgálatában a kísérlet megvalósítása során szakmai feladatokat a Med-Rendezvény Kft. és a Miskolci Állatkórház Kft közreműködésével valósította meg. Az ÉMOP-1-3-1-12-2012-0026 pályázat során mindkét említett cég tökéletesen precízen megvalósította a szerződésekben meghatározott feladatokat. A három cég munkája és együttműködése során kiváló team munka valósult meg.

A kísérlet során nyolc állatkísérleti fázis valósult meg 4 kísérleti kutyán. Az elaltatott kutyákon mind a lézeres kísérlet, mind a placebo lézeres kísérlet során folyamatos transcranialis doppleres monitorozás történt. A kísérlet során azt tapasztaltuk, hogy az iatrogén subarachnoidalis haemorrhagia hatására az irodalomban is leírt és a kísérlet során elvárt vasospasmus jött létre most is minden kutyában mindkét oldali agyféltekének megfelelően. A kísérlet során tapasztaltuk, hogy a speciálisan ciszternalisan beadott vér hatására sebességnövekedést észleltünk mind a bal, mind a jobb oldali ACM-ben. Minden egyes kísérleti etapban meghatároztuk a kutyák báziskeringési paramétereit, melyet referenciaértéknek tekinthetünk egy kísérletsorozat során, ehhez képest következtek be a color doppler transcranialis ultrahangvizsgálat során észlelt sebességnövekedések. A kísérlet során az állatok folyamatosan mély alátásban voltak, folyamatos állatorvosi ellenőrzés mellett, a mérés során egyetlen alkalommal sem észleltünk mozgási műtermékeket. Az általunk kivitelezett ultrahangos vizsgálat semmilyen káros hatással nem volt a kutyákra. A kísérleti etapokat figyelembe véve azt tapasztaltuk, hogy a subarachnoidalis vérzés hatására a kutyáknál a szúrást követő harmadik naptól hetedik napig észlelhető a legkifejezettebb vasospasmus ilyenkor mindkét oldali arteria cerebri mediában a sebesség értéke a bázis értékhez képest jelentős mértékben növekedtek. Abban az esetben, ha aktív lézeres kezelés következett be a kísérlet során akkor ezen vasospasmus mértéke csökkent, vagyis a lézerek vasodilatatív hatását tapasztaltuk, mely nem éri el szignifikáns szintet. A kísérlet során folyamatos transcranialis doppler ultrahang ellenőrzést végeztünk a korábban meghatározott és etikai engedély által engedélyezett protokollnak megfelelően. A mérések során a képanyagot folyamatos rögzítésre került, 5 percenként a képi anyagról fotodokumentáció készült és az adatokat egy excell táblázatban összegeztük. A kísérletek során egy alkalommal a nyaki erekben is meghatároztuk a keringési paramétereket a subarachnoidalis vérzés előtt és azt követően is. A vizsgálat során nem várt adverse event ill. serious adverse event nem következett be. Mind a 4 kísérleti kutyánál a vasospasmus lézeres ganglion stimulálás hatására mérséklődött, míg a shame lézeres csoportban csak minimálisan módosult. A 2 halmazt összevetve az előzetes statisztikai számítások szerint a lézeres stimulálásnak kedvező hatása van, de ez nem éri el a szignifikáns szintet.

Ahhoz , hogy statisztikailag további kedvező eredmény következzen be és a vizsgálat értéke növekedjen a lézeres csoportot , ill. kis mértékben shame lézeres csoportot is növelni kell további kísérleti fázisokkal, melyet az etikai engedély lehetővé tesz. Ezt követően kell beadni az eljárásra a nemzetközi védelmet és szabadalmat ill. kidolgozni a humán vizsgálatnál alkalmazandó lézernyalábot terelő- szájüregen keresztül ható lézerfej kifejlesztést. Ezt szintén szabadalmaztatni tervezem ( a prototípus már kész van). A következő lépés a monocentrikus majd multicentrikus humán vizsgálat kivitelezése. Ezek sikeres eredményét követően lehetne a mindennapi orvoslás terén alkalmazni a subarchoidealis vérzést kapott betegeknél. Mind minden releváns kísérletsorozat , ez is rejt olyan veszélyeket, mely esetén mégsem kerül be a kezelés a minden napi gyakorlatba. Ha azonban a kísérletsorozat sikeres lesz a szabadalmak, hands on workshopok során a Brain Surge Kft. hatalmas bevételekre tehet szert mind Magyarországon, mind Európában mind világszerte. Emellett sok ezer beteget menthet meg a bémulástól, beszédzavartól, ill. haláltól. A kísérlet további fázisainak megvalósításához magyar és európai pályázatokat próbálok allokálni.

A kísérleti eredményekről- a szabadalmi eljárást nem érintő- cikk jelent meg az impakt factorral rendelkező Hungarian Veterinary Journalban, előadást tartottam a Magyar Kísérleti és Klinikai Farmakológiai Társaság XV konferenciáján Debrecenben és a Magyar Neuroradiológiai Konferencián Visegrádon.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Abe, Y. – Kasuya, H. et al.: Effect of a platelet activating factor antagonist, E5880, on cerebrovasospasm following subarachnoid hemorrhage in a canine double haemorrhage model. *Eur J Pharmacol*, 2002. 29. 127-133.
2. Biller, J. - Godersky J. C. et al.: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1988. 19. 1300-5.
3. Cirak, B. – Kiyamaz, N. et al.: The effects of endothelin antagonis BQ-610 on cerebral vascular wall following experimental subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Clin. Auton. Res.*, 2004. 14. 197-201.
4. Delogado, Z. T. – Arbab, M. A. R. et al.: Cerebral blood flow and glucose metabolism int he squirrel monkey during the late phase of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir.* , 1993. 121. 166-173.
5. Dorhout, M. S.- Rinkel, G. J. ez al.: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007. 3. CD000277.
6. Hacein, B. L. - Harder D.R. et al.: Reversal of delayed vasospasm by TS-011 in the dual hemorrhage dog model of subarachoid hemorrhage. *AJNR Am j Neuroradiol.*, 2006. 27. 1350-1354.
7. Intenational Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 2002. 360. 1267-1274.
8. Komotar, R.J.- Zacharia, B.E. et al.: Advances in vasospasm treatment and prevention. *J Neurol Scien*, 2007. 261. 134-142.
9. Marbacher, S. – Fandino, J. et al.: Standard intracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. *Brit. J. of Neurosurg.*, 2010. 24. 415-434.
10. Megyesi, J.F. - Vollarth B. et al.: In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*, 2000. 2. 448-61.
11. Mihas, P.S. – Menon, D.K. et al.: Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbance and transcranial Doppler findigns among patents with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2003. 52. 1022-1024.
12. Munch, E - Vakoczy P: Current advances in the diagnosis of vasospasm. *Neurol Res*, 2006. 28. 703-712.
13. Ohkuma, H. - Manabe, H. et al.: Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachoid hemorrhage. *Stroke*, 2000. 31. 1621-1627.
14. Özüm, Ü. - Aslan, A. et al: Intracranial versus intracarotid infusion of L-arginine in experimental cerebral vasospasm . *J. of Clin. Neuroscience* , 2007. 14. 556-562.
15. Rinkel, G. J. - Feigin V. L. et al.: Circulatory vulume expansion therapy for aneurysmal subarachoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2004. 184. CD000483.
16. Romner, B. - Reinstrup P.: Triple H therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A review. *Acta Neurochir Suppl*, 2001. 77. 237-241.

17. Solomon, R.A. – Fink, M.E. et al.: Prophylactic volume expansion therapy for the prevention of delayed cerebral ischemia after early aneurysm surgery. Result of a preliminary trial. *Arch Neurol*, 1988. 45. 325-332.
18. Tettenborn, D. – Dycka, J.: Prevention and treatment of delayed ischemic dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1990. 21. 85-9.
19. Titova, E.- Ostrowski, R.P. et al.: Experimental models of subarachnoid hemorrhage for studies of cerebral vasospasm. *Neurol. Res.*, 2009. 31. 568-81.
20. Treggiari, M.M. – Deem, S.: Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care.*, 2009. 15. 83-6.
21. Treggiari, M.M. – Suter, P. M. et al.: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery*, 2001. 48. 249-61.
22. Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N. Engl J. Med.*, 1998. 339. 1725-1733.
23. Vatter, H – Weindauer, S. et al.: Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: Clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model. *Neurosurgery*, 2006. 58. 1190-1197.
24. Yarnitsky, D. - Lorian, A. et al.: Reversal of cerebral vasospasm by sphenopalatine ganglion stimulation in a dog model of subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurology*, 2005. 64. 5-11.
25. Zhang, W.- Khatibi, N. H. et al.: Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition reduces cerebral vasospasm following a subarachnoid hemorrhage injury in canines. *Exp. Neurology*, 2012. 233. 799-806.