Carotis stenosis által kiváltott partialis és keringésleállás okozta globalis cerebralis ischaemia-indukálta gyulladásos válasz vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Mérei Ákos

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2019

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Dr. Jancsó Gábor

Témavezető: Dr. Mühl Diána egyetemi docens

Tarmalomjegyzék

Tarmalomjegyzék 1
Rövidítések listája 3
Ábralista 5
Táblázatok listája 6
1. Bevezetés 7
1.1. Atherosclerosis 7
1.2. Az arteria carotis rendszer szűkülete 8
1.3. Tünetmentes arteria carotis szűkület kezelése 11
1.4. Tünetes arteria carotis szűkület kezelése 12
1.5. Cardiopulmonalis resuscitatio 14
1.6. Postresuscitatios ellátás 15
1.7. Prognosztika resuscitatiot követően 17
1.8. Az extracelluláris mátrix 18
1.9. A mátrix-metalloproteinázok és természetes inhibitoraik 19
1.10. Agyi ischaemiás-reperfúziós károsodás 22
2. Célkitűzések 26
2.1. Vizsgálatok elektív CAS kapcsán 26
2.2. Vizsgálatok CPR-t követően 26
3. Vizsgálati módszerek 27
3.1. Kutatásetikai háttér 27
3.2. Betegcsoportok 27
3.2.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán 27
3.2.2. Vizsgálatok CPR-t követően 28
3.3. Kontroll csoportok 29
3.3.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán 29
3.3.2. Vizsgálatok CPR-t követően 29
3.4. Alkalmazott kezelések a vizsgálati csoportokban 29
3.4.1. Elektív CAS kapcsán 29
3.4.2. CPR-t követően 30
3.5. Mérési módszerek 30
3.5.1. Mintavételek az MMP-TIMP rendszer vizsgálatához elektív CAS kapcsán 30

3.5.2. Mintavételek a CPR-t követően ... 31
3.5.3. A protein S100B mérések menete ... 31
3.5.4. Az MMP-TIMP mérések menete ... 31
3.6. Statisztika ... 32
4. Eredmények ... 33
4.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán ... 33
4.2. Cardiopulmonalis resuscitatiot követően ... 40
4.2.1. Mortalitási adatok ... 40
4.2.2. Terápiás hipotermia hatása ... 42
4.2.3. Protein S100B eredmények ... 43
4.2.4. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata ... 46
5. Megbeszélés ... 49
5.1. MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív artéria carotis stent behelyezést követően ... 49
5.2. Cardiopulmonalis resuscitatiot követően végzett kísérletek ... 52
5.2.1. Mortalitási adatok ... 52
5.3. A terápiás hipotermia hatása ... 54
5.4. Protein S100B eredmények ... 55
5.5. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata ... 56
6. Tézisek ... 58
7. Irodalomjegyzék ... 61
8. A szerző publikációi ... 79
9. Köszönetnyilvánítás ... 84

Rövidítések listája

ACES: Asymptomatic Carotid Emboli Study

ADAM: a dezintegrin és metalloproteináz

ADAMTS: a dezintegrin és metalloproteináz thrombospondin motivumokkal

ADC: látszólagos diffúziós együttható

ADP: adenozin-difoszfát

AHA: Americal Heart Association

AMPA: 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav

ATP: adenozin-trifoszfát

AV: atrioventricularis

BMI: testtömeg index

CAS: carotis stent behelyezés

CEA: carotis endarterectomia

COPD: krónikus obsruktív tüdőbetegség

CPR: cardipulmonaris resuscitatio

CT: computer tomograph

DCM: dilatativ cardiomyopathia

DNS: dezoxiribonukleinsav

DSA: digitális subtrakciós angiográfia

DWI: diffúzió-súlyozott MR vizsgálat

ECM: extracelluláris mátrix

ECST: European Carotid Surgery Trial

EEG: elektroencefalográfia

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

ERC: European Resuscitation Council

ESVS: European Society for Vascular Surgery

GCS: Glasgow Coma Scale

IMT: intima-media vastagság

MMP: mátrix-metalloproteináz

MR: mágneses rezonancia vizsgálat

NADPH: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát

NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NMDA: N-metil-D-aszparaginát

NSE: neuron specifikus enoláz

PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás

RNS: ribonukleinsav

ROS: reaktív oxigén gyökök

ROSC: return of spontaneus circulation

SAPSII: New Simplified Acute Physiology Score

TCD: transcranialis Doppler ultrahang

TH: terápiás hipotermia

TIA: tranziens ischaemiás attack

TIMP: mátrix metalloproteináz szöveti inhibitor

TTM: target temperature management

VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

WHO: World Health Organization

Ábralista

1. ábra: Az MMP-k csoportosítása domén szerkezetük alapján.
2. ábra: A plazma MMP-9 koncentráció változása CAS és CEA kapcsán.
3. ábra: A plazma TIMP-1 koncentráció változása CAS és CEA kapcsán.
4. ábra: A plazma MMP-9/TIMP-1 arány változása CAS és CEA kapcsán.
5. ábra: Szérum laktát koncentrációk normotermia és terápiás hipotermia esetén.
6. ábra: A szérum protein S100B koncentrációjának változása CPR-t követően.
7. ábra: A szérum protein S100B koncentrációjának változása elhunytak és túlélő betegek mintáiban CPR-t követően.
8. ábra: A szérum protein S100B koncentrációjának változása normotermia és terápiás hipotermia alkalmazása esetén CPR-t követően.
9. ábra: A plazma MMP-9 változása CPR követően a kontroll csoporthoz viszonyítva.
10. ábra: A plazma TIMP-1 változása CPR-t a kontroll csoporthoz viszonyítva.
11. ábra: A plazma MMP-9 /TIMP-1 arányának változása CPR-t követően a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Táblázatok listája

1. táblázat: CAS és kontroll CEA betegcsoportok demográfiai és klinikai adatai.

2. táblázat: Inzulin analógok hatása a plazma MMP-9 szintekre.

3. táblázat: ADP receptor antagonisták hatása a plazma MMP-9 szintjére.

4. táblázat: Plazma MMP-9, TIMP-1szintek és MMP-9/TIMP-1 arány CAS és CEA kapcsán.

5. táblázat: A keringés- és légzésleállás okai a vizsgált betegcsoportban.

6. táblázat: Kísérő betegségek megoszlása a CPR-t követően kezelt betegekben.

7. táblázat: A 30 napos halálozás az intenzív osztályos felvételkor észlelt Glasgow Coma Scale függvényében.

1. Bevezetés

1.1. Atherosclerosis

Az atherosclerosis (érelmeszesedés) görög eredetű összetett szó, mely az „athero” – viasz és a „sclerosis” – megkeményedés tagokból tevődik össze. Az atherosclerosis az elasztikus artériákat és a nagyobb muscularis artériákat érintő krónikus megbetegedés[1]. Progresszív folyamat, mely évek- évtizedek alatt fejlődik ki. Klinikai tüntetek megjelenésekor a háttérben az érintett artériák szűkülete (stenosis), elzáródása (occlusio), ritkábban az ér tágulata (aneurysma képződés) áll. Az atherosclerosis az ér eredetű halálozás vezető oka. Fő klinikai megjelenési formái – az ischaemiás szívbetegség, ischaemiás stroke, perifériás érbetegség – a vezető halálok mind a fejlett, mind a fejlődő társadalmakban[2]. A European Hearth Network 2017-es cardiovascularis mortalitási adatok alapján Európában a halálesetek 45%-a cardiovascularis eredetű[3].

Az atherosclerosis multifaktoriális kórkép, a kialakulás pontos oka ismeretlen. Az ismert fő kockázati tényezők mellett az újabb becslések szerint a kialakulásában szerepet játszó gének száma ezres nagyságrendű[4,5]. Fő kockázati tényezők:

- Nem befolyásolható tényezők:
    - életkor
    - nem
    - családi halmozódás
    - genetikai tényezők
- Befolyásolható tényezők:
    - magas koleszterin és lipoprotein szintek
    - hipertónia
    - dohányzás
    - inzulin rezisztencia
    - diabetes mellitus
    - túlsúly, obezitás
    - fizikai aktivitás hiánya
    - stressz
    - homocysteinameia

- alvadást befolyásoló tényezők.

Az atherosclerosis klasszikus lipid elméletével szemben a jelenlegi szemlélet szerint a kialakulásában az artériák endothel rétegét ért különböző eredetű sérülés (mechanikai, kémiai, metabolikus) indukálta gyulladásos válaszreakció játszik szerepet („Response to injury" teória.)[6].

Az Americal Heart Association (AHA) az atherosclerosist 8 hisztopatológiai stádiumra osztja, melyek az alábbiak[7,8,9,10].

1-es típus: kezdeti lézió habos sejt képződéssel

2-es típus: zsíros csík („fatty streak") többrétegű habos sejt képződéssel

3-as típus: preatheroma extracelluláris lipid akkumulációval

4-es típus: atheroma összefüggő extracelluláris lipid maggal

5-ös típus: fibroatheroma

6-os típus: komplex plakk lehetséges felszínsérüléssel, vérzéssel és thrombusképződéssel

7-es típus: kalcifikálódott plakk

8-as típus: fibrotikus plakk lipid mag nélkül

Az atherosclerosis szisztémás és leggyakrabban multifokális megjelenésű. Predomináns megjelenési helye az artériák proximális része, majd idővel egyre distálisabb megjelenés észlelhető. A leggyakrabban érintett erek: az aorta, a coronariák, cerebralis és az alsó végtagi artériák[11].

1.2. Az arteria carotis rendszer szűkülete

Az arteria carotis interna extracranialis stenosisa atherosclerosis talaján kialakult macroangiopathia. Duplex ultrahang vizsgálatok alapján teljes populációt tekintve 50%-ot meghaladó tünetmentes lumenszűkület a populáció 2-8%-ban, 80% feletti lumenszűkület 1-2%-ban található[12]. Tünetekkel járó coronaria betegség esetén 50%-ot

meghaladó carotis szűkület a betegek 22%-nál, 70% feletti szűkület 8-12%-nál mutatható ki. Perifériás érbetegekben az 50%-ot meghaladó egyidejű carotis stenosis gyakorisága 14%[13]. A carotis rendszerben megjelenő atheroscleroticus plakk hisztopatológiailag megegyezik az érrendszer más területén megjelenő plakkal. A korábban ismertetett kockázati tényezők mellett a hemodinamikai faktorok által befolyásolt érfalra ható nyíróerők részben független szerepét találták a plakk fokális megoszlásában[14]. Tüneteket okozó carotis plakk leggyakrabban AHA 5-ös vagy 6-os típusú.

Tünetmentes carotis szűkület legyakrabban auszkultáció vagy egyéb okból végzett nyaki ultrahang vizsgálat során igazolódik. A carotis régióban hallható zörej hátterében csak 35%-ban igazolható hemodinamikailag súlyos szűkület, ugyanakkor a hemodinamikailag szignifikáns szűkületek 50%-a felett nem hallható zörej auszkultáció során[15]. A carotis plakk kimutatására számos noninvazív és invazív módszer áll rendelkezésre. Vizsgálatok során legfontosabb a szűkület helyzetének, mértékének tisztázása. Emellett a plakk morfológiát, intimalis bevérzéseket, esetleges thrombus jelenlétét és az intima-media vastagságot (IMT) szokás vizsgálni[16,17]. Carotis stenosis esetén a lumen szűkülete jelentősen befolyásolja a kezelési modalitásokat. A szűkület meghatározására nemzetközi standard protokollok használatosak. Az Európai Érsebészeti Társaság (European Society for Vascular Surgery – ESVS) ajánlásban az European Carotid Surgery Trial (ECST) és a North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) kritériumrendszer egyaránt szerepel[18,19,20]. Ez utóbbi alapján 50% alatti lumencsökkenés estén mérsékelt, 50-69%-os csökkenés esetén középsúlyos, 70% feletti lumencsökkenés esetén szignifikáns szűkület állapítható meg.

Carotis stenosis kimutatásában elsődleges a carotis duplex ultrahang vizsgálat, mely során meghatározható a plakk helyzete, a lumenredukció mértéke, a plakk morfológiája, megítélhető az embolisatio kockázata. A vizsgálati módszer fő limitációja a vizsgáló személytől való függősége. Tünetmentes esetek rutin szűrése Doppler-ultrahang vizsgálattal nem ajánlott[14,21]. A nagy felbontású mágneses rezonancia (MR) vizsgálat széles körben használt mód az atheroscleroticus plakk jellegének in vivo meghatározásában, mely szerepet játszhat a rupturára hajlamos plakkok azonosításában és a következményes thromboembolias szövődmények megelőzésében[22]. Több tanulmány igazolta az MR képalkotás szerepét a fokozott stroke kockázattal járó tünetmentes, mérsékelt carotis stenosisos betegek vizsgálatában[23,24]. Computer Tomograph (CT) angiográfia közel 100%-os szenzitivitással és 63%-os specificitással

képes a carotis stenosis kimutatására[25,26]. Transcranialis Doppler ultrahang (TCD) vizsgálat lehetővé teszi a carotis stenosis agyi keringésre kifejtett hemodinamikai hatásának vizsgálatát. Emellett, TCD vizsgálat során kimutathatók microembolisatiora utaló jelek, melyek az Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) alapján a stroke és az átmeneti keringési zavar (tranziens ischaemiás attack-TIA) emelkedett kockázatát jelzik[14,27]. Microembolisacios jelek kimutatásával a TCD hozzájárulhat a tünetmentes carotis stenosisos betegek kiválasztásában, akik a carotis intervenciókból (mint carotis endarterectomia (CEA) vagy carotis stent behelyezés (CAS)) profitálhatnak[27].

Az ESVS 2017-es évi ajánlása a carotis stenosis diagnosztikájára az alábbi ajánlásokat fogalmazza meg[20]:

1. Duplex ultrahang (első vonalban), CT angiográfia és/vagy MR angiográfia ajánlott az extracranialis carotis stenosis kiterjedésének és súlyosságának megítélésére. Evidencia szint: **I A**.
2. Ha CEA szükségessége felmerül, az első duplex ultrahang vizsgálatot ki kell egészíteni CT vagy MR angiográfiával vagy egy másik vizsgáló által végzett ismételt duplex ultrahang vizsgálattal. Evidencia szint: **I A**.
3. Ha CAS elvégzése felmerül, a duplex ultrahang vizsgálatot követően CT vagy MR angiográfia szükséges az aorta ív állapotának és az extra- és intracranialis keringés állapotának további megítéléséhez. Evidencia szint: **I A**.
4. Azon ellátó egységeknek, melyek az ellátás során hozott döntéseket a duplex ultrahangos mérésre alapozzák, állást kell foglalniuk, hogy mely mérési módszert használják a vizsgálat során. Evidencia szint: **I C**.
5. Digitális subtrakciós angiográfia (DSA) revascularisatio előtt csak abban az esetben javasolt, ha az elvégzett noninvazív vizsgálatok eredményei között szignifikáns különbség van. Evidencia szint: **III A**.

A képalkotó vizsgálatok kiegészítésére számos szérum biomarkert vizsgáltak a carotis plakk sérülékenységének kimutatására. A nagy szenzitivitású C-reaktív-protein mellett az interleukin 6, 18, mátrix-metalloproteináz (MMP)-2, -9, -12 és a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) emelkedett szintje utalhat a plakk vulenabilitasára[28,29,30].

1.3. Tünetmentes arteria carotis szűkület kezelése

Tünetmentes arteria carotis szűkület esetén a modern, intenzív gyógyszeres kezelés eredményeként az azonos oldali (ipsilateralis) ischaemiás stroke kialakulásának éves kockázata 0,5% alatti. Ezen betegcsoportban, még korábbi coronaria betegségre utaló tünetek hiányában is, a myocardialis infarctus kialakulásának kockázata lényegesen meghaladja az ischaemiás stroke kockázatát. Különösen jelentős ez abban az esetben, ha egyidejűleg diabetes mellitus vagy perifériás érbetegség is fennáll. Ezen betegcsoport esetén az életmódváltás hatását elsődlegesnek találták. A dohányzás elhagyása, testsúly normalizálása (testtömeg index (BMI) <25), napi 30 percet meghaladó fizikai aktivitás, alkoholfogyasztás mérséklése és egészséges diéta esetén az ischaemiás stroke kialakulásának kockázata 80%-kal csökkenthető[31]. A dohányzás önmagában hatszoros stroke kockázatot jelent e betegek számára. A vérnyomás normalizálása elkerülhetetlen. Az emelkedett myocardialis infarctus kockázat miatt minden tünetmentes carotis betegnek lipid csökkentő (statin) és thrombocyta aggregáció gátló gyógyszer szedése szükséges. A kisdózisú acetilszalicilát és clopidogrel vagy egyéb P2Y12 receptor antagonista gyógyszerrel végzett kettős aggregáció gátló terápia előnye az acetilszalicilát monoterápival szemben nem egyértelműen igazolt[32]. Egy 2015-ben megjelent tanulmány szerint a tünetmentes carotis stenosisok nagyságrendileg 90%-a nem igényelne invazív kezelést, ugyanis a modern intenzív gyógyszeres kezeléssel szemben az invazív beavatkozás stroke kockázata magasabb[33].

Az ESVS 2017-es évi ajánlása a tünetmentes carotis stenosis kezelésére az alábbi ajánlásokat fogalmazza meg[20]:

1. Tünetmentes carotis stenosisos betegek számára egészséges diéta, dohányzás elhagyása, fizikai aktivitás fokozása javasolt. Evidencia szint: **I B**.
2. Alacsony dózisú (75-325mg/nap) acetilszalicilát szedése javasolt a myocardialis infarctus és egyéb cardiovascularis esemény megelőzése céljából. Evidencia szint: **I A**.
3. Acetilszalicilát intolerancia esetén napi 75mg clopidogrel adása mérlegelendő. Evidencia szint: **IIa C**.
4. Statin terápia szükséges a stroke, myocardialis infarctus és egyéb cardiovascularis esemény hosszútávú megelőzése céljából. Evidencia szint: **I A**.

5. Hipertónia és tünetmentes carotis stenosis egyidejű fennállása esetén antihipertenzív terápia szükséges a vérnyomás tartós 140/90 Hgmm alatti célérték eléréséhez. Evidencia szint: **I A**.
6. Diabetes mellitus és tünetmentes carotis stenosis egyidejű fennállása esetén szigorú glycaemias kontroll javasolt. Evidencia szint: **I C**.
7. Diabetes mellitus és tünetmentes carotis stenosis egyidejű fennállása esetén a vérnyomás célértéke 140/85 Hgmm alatti tartomány. Evidencia szint: **I B**.
8. A tünetmentes carotis stenosis populációs szintű szűrése nem javasolt. Evidencia szint: **III C**.
9. A tünetmentes carotis stenosis szelektív szűrése többszörös cardivascularis kockázati tényezővel rendelkező betegeknél a rizikófaktorok csökkentése és gyógyszeres terápia optimalizálása a hosszútávú cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése céljából javasolt. Evidencia szint: **IIb C**.

Ezen ajánlás szerint tünetmentes carotis stenosis esetén intervenció indikációi[20]:

1. Átlagos sebészeti kockázatú betegnél 60-99% közötti stenosis esetén CEA javasolt, ha egy vagy több magas stroke kockázatot jelentő képalkotó jel fennáll, a perioperatív stroke/ mortalitási kockázat dokumentáltan 3% alatti és a beteg életkilátása az 5 évet meghaladja. Evidencia szint: **IIa B**.
2. Az előbbi kritériumoknak megfelelő betegek számára a CAS a CEA alternatívája lehet. Evidencia szint: **IIb C**.
3. CAS mérlegelendő magas sebészeti kockázatú betegnél 60-99% közötti stenosis esetén, ha egy vagy több magas stroke kockázatot jelentő képalkotó jel fennáll, a perioperatív stroke/ mortalitási kockázat dokumentáltan 3% alatti és a beteg életkilátása az 5 évet meghaladja. Evidencia szint: **IIb C**.

1.4. Tünetes arteria carotis szűkület kezelése

Az ESVS definíciója szerint tünetes carotis stenosisnak kell tekinteni minden olyan esetet, ha a betegnek az elmúlt hat hónapban bármilyen carotis területi tünete jelentkezett.

Legfrissebb statisztikai eredmények alapján Európában évente 600-700 ezer ember kap stroke-ot. A stroke a második leggyakoribb cardiovascularis halálok Európában és a fejlett világban[3]. A stroke-ot túlélő betegek több mint fele a mindennapi aktivitása során

mások segítségére szorul. 2015-ben Európában a stroke-kal összefüggő teljes kiadás meghaladta a 45 milliárd Eurót[3].

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization - WHO) definíciója szerint a stroke az agyi funkciók rapidan kialakuló olyan fokális vagy globális zavara, mely 24 órán túl tüneteket okoz, vagy a beteg halálához vezet és a hátterében vascularis zavaron kívül egyéb kórok kizárható[34]. A TIA az agyi funkciók rapidan kialakuló olyan fokális vagy globális zavara, mely 24 órán belül megszűnik, maradandó neurológiai károsodást nem okoz és a hátterében vascularis zavaron kívül egyéb kórok kizárható[34].

A stroke esetek megközelítőleg 80% ischaemiás, 20%-a vérzéses eredetű[35]. A carotis területi ischaemiás stroke etiológájában 25%-ban szerepel arteria carotis interna vagy arteria cerebri media thromboembolia, 25%-ban intracerebralis microangiopathia, 20%-ban szív eredetű embolisatio, 5%-ban egyéb ritka ok igazolható. Az esetek 25%-a ismeretlen eredetű[36,37,20].

A tüneteket okozó carotis stenosis, stroke gyógyszeres és intervenciós kezelési és másodlagos prevenciós lehetőségeit és annak módjait, a carotis intervenciók időzítését és ajánlásait számos európai és amerikai guideline tárgyalja[38,39,40,20].

Az ESVS 2017-es évi ajánlása a tünetes carotis stenosis intervenciós kezelésének indikációiként összefoglalva az alábbi ajánlásokat fogalmazza meg[20]:

1. Tüneteket okozó 50% alatti carotis stenosis esetén intervenció nem ajánlott, gyógyszeres kezelés szükséges. Evidencia szint: **I A**.
2. CEA ajánlott tüneteket okozó carotis stenosis esetén, ha a szűkület 70-99%-os és a perioperatív mortalitás dokumentáltan 6% alatt várható. Evidencia szint: **I A**.
3. CEA mérlegelendő tüneteket okozó carotis stenosis esetén, ha a szűkület 50-69%-os és a perioperatív mortalitás dokumentáltan 6% alatt várható. Evidencia szint: **IIa A**
4. 70 év feletti betegeknél tüneteket okozó 50-99%-os stenosis stenosis esetén CEA ajánlott a CAS-al szemben. Evidencia szint: **I A**.
5. 70 év alatti betegeknél, ha intervenció ajánlott és a perioperatív mortalitás dokumentáltan 6% alatt várható CAS a CEA alternatívájának tekinthető. Evidencia szint: **IIb A**

6. CEA vagy CAS tünetes occlusio vagy krónikus közel-occlusio (>99%-os stenosis) esetén csak akkor ajánlott, ha optimális gyógyszeres kezelés mellett visszatérő ipsilateralis tünetek állnak fent és multidiszciplináris csoport megvitatta az esetet. Evidencia szint: **III C**

1.5. Cardiopulmonalis resuscitatio

Statisztikai adatok alapján a cardiovascularis megbetegedések okozzák a legtöbb halálesetet Európában. Legújabb eredmények szerint a teljes európai mortalitás 45% cardiovascularis eredetű. A cardiovascularis megbetegedések éves szinten 210 milliárd Euróval terhelik Európa gazdaságát[3]. Az ischaemiás szívbetegség a leggyakoribb cardiovascularis megbetegedés, mely Európában évente 1,7 millió halálesetet okoz, ez a teljes halálozás 20%-át jelenti[3]. A ischaemiás szívbetegek legyakoribb haláloka a hirtelen szívmegállás. Korházon-kívüli hírtelen szívhalál gyakorisága világviszonylatban 38-55/100 ezer fő/ év[41]. A korházban észlelt hírtelen szívhalál gyakoriság teljes populációra nézve 30/100 ezer/fő/ év-re tehető[42].

Bár a megkezdett cardiopulmonaris resuscitatiot (CPR) követően a spontán keringés visszatérése (return of spontaneus circulation – ROSC) elérheti a 30-45%-ot, és a hosszútávú túlélés 12-25%-ot a betegek csak 2-10%-a épül fel maradványtünetek nélkül[43,44,45].

Azon tevékenységek összességét, melyek CPR során a betegek hosszútávú túlélését meghatározzák összefoglalóan túlélési láncnak nevezzük[46]. Ennek részei:

- korai felismerés és segítséghívás
- korai mellkaskompresszió
- korai defibrilláció
- postresuscitatios ellátás

A CPR nemzetközi irányelvek által szabályozott folyamat, melyet a mindenkori aktuális előírásoknak megfelelően kell alkalmazni[47,48,49]. A két legelterjedtebb guideline az Európai Resuscitatios Társaság (European Resuscitation Council – ERC) által kiadott valamint az AHA) közös ajánlása. Az aktuális ERC ajánlás és az AHA ajánlás egyaránt 2015-ben jelent meg. Mindkét guideline-ban a korábbi 2010-es változatokhoz képest a legfőbb változást a postresuscitatios ellátás során alkalmazott testhőmérséklet kontroll

jelenti. A 2010-es ERC ajánlás sokkolandó ritmus (kamrafibrilláció, vagy pulzus nélküli kamrai tachycardia) miatt resuscitalt komatózus beteg postresuscitatios ellátása során 12-24 órára enyhe terápiás hipotermia (TH) (32-34ºC maghőmérséklet) alkalmazásának mérlegelését javasolta a betegek neurológiai kimenetelének javítása céljából[50]. A 2010-es AHA ajánlás sokkolandó ritmus miatt végzett CPR-t követően, komatózus tudat esetén a terápiás hipotermia alkalmazását I osztályú B evidencia ajánlásként írta elő, nem sokkolandó ritmus (asystolia és pulzus nélküli elektromos aktivitás e) esetén IIb osztályú C evidenciájú ajánlásként annak megfontolását javasolta[51]. A New England Journal of Medicine-ben 2013-ban megjent Target Temperature Management (TTM) tanulmány nem talált a túlélésben különbséget normotermia és a hipotermia alkalmazása esetén[52]. A 2015 ERC és AHA egyaránt átvette a TTM fogalmát, az aktuális ajánlások alapján 24-48 órás hőmérséklet kontroll (32-36 ºC maghőmérséklet) javasolt, hipertermia elkerülése az elsődleges az első 72 órában (IIa osztályú C evidenciájú ajánlás.).

1.6. Postresuscitatios ellátás

Keringésmegállás során a testet ért globális ischaemiás és a ROSC követően kialakuló reperfúzió által kiváltott komplex patofiziológiai folyamatokat keringésmegállás utáni tünetegyüttesnek (Post-cardiac arrest syndrome) nevezzük[53]. A tünetegyüttes súlyosságát elsősorban az ischaemiás idő hossza és a keringésmegállás oka határozza meg. A keringésmegállás utáni tünetegyüttes része a keringés megállást követő agykárosodás, melyen fő megjelenési formái a kóma, myoclonusok, konvulziók, változó súlyossági neurokognitív diszfunkciók és az agyhalál[54]. A ROSC-ot követően intenzív osztályon kezelt, de a kórházban elhunyt betegek halálozásáért kórházon kívüli CPR esetén 65%-ban, kórházi CPR esetén 25%-ban a resuscitatiot követő agykárosodás felelős[55,56]. Szemben a resuscitatiot követő keringési elégtelenséggel, a neurológiai károsodás elsősorban a késői (a 72 órán túli) mortalitásban játszik szerepet. A CPR-t követően kialakult neurológiai károsodás mértékét fokozhatják az agyi mikrocirkuláció zavarai, károsodott agy autoreguláció, hipotenzió, hypercapnia, hypoxia, hypoxaemia, hypo-és hyperglycaemia, hipertermia, agyödéma és konvulziók kialakulása[53,54,57,58,59].

A postresuscitatios ellátás az alábbiakat foglalja magába:

A. Megfelelő oxigenizáció és respiráció biztosítása: Célérték a 94-98%-os artériás oxigén szaturáció. Mind a hypoxia, mind a hyperoxia fokozza a myocardialis infarctus

valószínűségét és feltételezhetően növeli a neurológiai károsodás mértékét CPR-t követően[60,61,62]. Gépi lélegeztetés esetén normocapnia elérése a cél, mely során kilégzés végi és artériás szén-dioxid parciális nyomás értékek monitorozása szükséges. A hypocapnia és a hypercapnia kerülendő[63,62]. Tüdőprotektív lélegeztetés javasolt, 6-8 ml/testtömegkilogramm tidal volumen 4-8cmH_2O pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) értékekkel[64].

B. Keringés biztosítás: ROSC után észlelt ST eleváció vagy bal Tawaraszár blokk esetén percutan coronaria angiográfia és szükség esetén percutan coronaria intevenció elvégzése elsődleges[62],[65]. A resuscitátiót követő myocardialis diszfunkció gyakran okoz hemodinamikai instabilitást, mely hipotenzióban, alacsony perctérfogatban, cardialis arrhythmiakban nyilvánul meg, mely inotróp és/vagy vazopresszor adását teszi szükségessé.[62,66]. A myocardialis diszfunkció tisztázása miatt minden betegnél korai echocardiographiás vizsgálat javasolt[62]. Folyadékresuscitatiot követő a noradrenalin - igény esetén dobutaminnal - kiegészítve az elsődleges a hipotenzió rendezésében[67]. A terápiát invazív vérnyomás értékek, szívfrekvencia, óradiurézis, plazma laktát clearance és centrális vénás oxigén szaturáció monitorozása mellett kell vezetni. Hemodinamikai instabilitás esetén a perctérfogat monitorozása segítheti a terápiát, de a mortalitást javító hatását nem sikerült igazolni[62]. A jelenlegi ERC ajánlás egyértelmű vérnyomás célértéket nem határoz meg, olyan artériás középérték elfogadható, mely mellett a beteg óradiuresis meghaladja az 1 ml/testtömegkilogrammot és a szérum laktát szintje normalizálódik. Egy 2018 októberében megjelent prospektív, multicentrikus tanulmány a normálisnál magasabb artériás középért tartása esetén (90 vs 70 Hgmm) neurológiai kimenetel szignifikáns javulását igazolta[68]. A tachycardia rontja, megfelelő óradiuresis, normál laktátszint mellett észlelt bradycardia viszont javítja a kimenetelt[69].

C. Neurológiai kimenetel optimalizálása: ROSC után rövid multifokális cerebrális no-reflow jelenséget követően egy átmeneti globális agyi hiperperfúzió észlelhető, mely kb. 15-30 percig tart. Ezt egy 24 órás hipoperfúziós periódus követi, mely alatt agyödéma kialakulhat, de klinikailag szignifikáns intracerebralis nyomásfokozódás ritkán észlelhető[62]. A resuscitation átesett betegek jelentős részében az agyi autoreguláció sérül. ROSC-t követően a korábban részletezett TTM alatt a betegek megfelelő szedációja csökkenti az agy oxigén igényét. Egyértelműen egyik szedatívumról sem bizonyított, hogy használata javítja a neurológiai kimenetelt, de a rövid hatású gyógyszerek alkalmazása (pl. propofol, alfentanil, remifentanil) a neurológiai állapot felmérését és a prognosztikai becslést korábbi időpontban lehetővé teszik[70]. CPR után a betegek 1/3-

adánál észlelhető görcstevékenység, mely a leggyakrabban myoclonus formájában jelentkezik. Görcstevékenység esetén intermittáló elektroencefalográfia (EEG) szükséges, amennyiben status epilepticus igazolható, annak folyamatos EEG-vel történő monitorozása javasolt[71,72]. Görcstevékenység az agyi metabolizmus fokozódását okozza, ezáltal rontja a betegek neurológiai prognózisát. Az 2015-ös ERC ajánlás szerint görcstevékenység esetén elsődlegesen választandó antiepileptikus gyógyszerek közé az alábbiak tartoznak: valproát, levetiracetam, phenytoin, clonazepam, propofol és barbiturátok. Post-anoxiás myoclonus supressziójához a propofol mellett clonazepam, valproát, levetiracetam kiegészítés jön szóba[62]. ROSC után a hyperglycaemia jelentősen rontja betegek neurológiai kimenetelét, míg a hypoglycaemia kialakulása növeli a mortalitást [73,74]. Resuscitatiot követően a plazma glükóz szintet 10 mmol/l alatt kell tartani a hypoglycaemia (4 mmol/l alatti plazma glükóz szint) kerülésével. CPR-t követően a TTM során az aktuális ajánlások alapján 24-48 órás hőmérséklet kontroll (32-36 ºC maghőmérséklet) javasolt, a hipertermia elkerülése az elsődleges az első 72 órában[62].

1.7. Prognosztika resuscitatiot követően

CPR-t követően intenzív osztályra kerülő komatózus betegek 2/3-ad része a korházi kezelés során meghal. 72 órán túl szedáció és neuromuscularis blokk hiányában a pupilla fényreakciók és a cornea reflex kétoldali hiánya a rossz neurológiai kimenetelt jól jelzi[75,76]. Hasonlóan korrelál a rossz kimenetellel a betegek fájdalomra adott extensor motoros válaszának hiánya is[62]. ROSC-t követő 48 órán belül 30 percet meghaladóan észlelhető tartós myoclonusok megjelenése (status myoclonus) szintén rossz prognosztikai faktornak tekinthető[62,77]. Elektrofiziológiai vizsgálatok során a ROSC-t követő 72 órán belül az N20 Rövid latenciájú szomatoszenzoros kiváltott potenciál hullám kétoldali hiánya megbízható prognosztikai marker több klinikai vizsgálat alapján[62,78,79]. TTM-et követően a háttér EEG aktivitás elővetíti a rossz prognózist[80,81]. ROSC után 72 órával az EEG-n észlelt tartós „burst-supression" mintázat esetén kedvezőtlen kimenetel várható[82]. A neuron specifikus enoláz (NSE) és a protein S100B fehérje biomarkerek szérum szintje neuron és glia sejt sérülés esetén megnő. Szérum szintjük a beteg szedációjától függetlenül korrelál a neurológiai károsodás mértékével. A szérum küszöbszint meghatározás nehézségei miatt használatuk prognosztikai faktorként az ERC 2015-ös ajánlása szerint limitált[62]. Az NSE emelkedése a ROSC utáni 24-72

órában összefüggést mutat a rossz neurológiai kimenettel[83]. Globális ischaemiás agyi károsodást követően elvégzett koponya CT vizsgálaton a fő eltérés az agyödéma megjelenése, melyre az agy sulcusainak elsimulása és a szürke- és fehérállomány határának elmosódása utal[62]. Diffúzió-súlyozott (DWI) MR vizsgálat során globális ischaemiás agykárosodás esetén corticalis és/vagy basalis ganglion területi hyperintenzitás észlelhető. Ezen elváltozások kvantitatív meghatározásához a látszólagos diffúziós együttható (ADC) használatos[84]. Resuscitatiot követően az MR magas szenzitivitású az agyi ischaemiás károsodás kimutatására, mely miatt előnyösebb a CT-vel szemben, de keringési instabilitás miatt a betegek MR vizsgálata nem minden esetben kivitelezhető[62].

1.8. Az extracelluláris mátrix

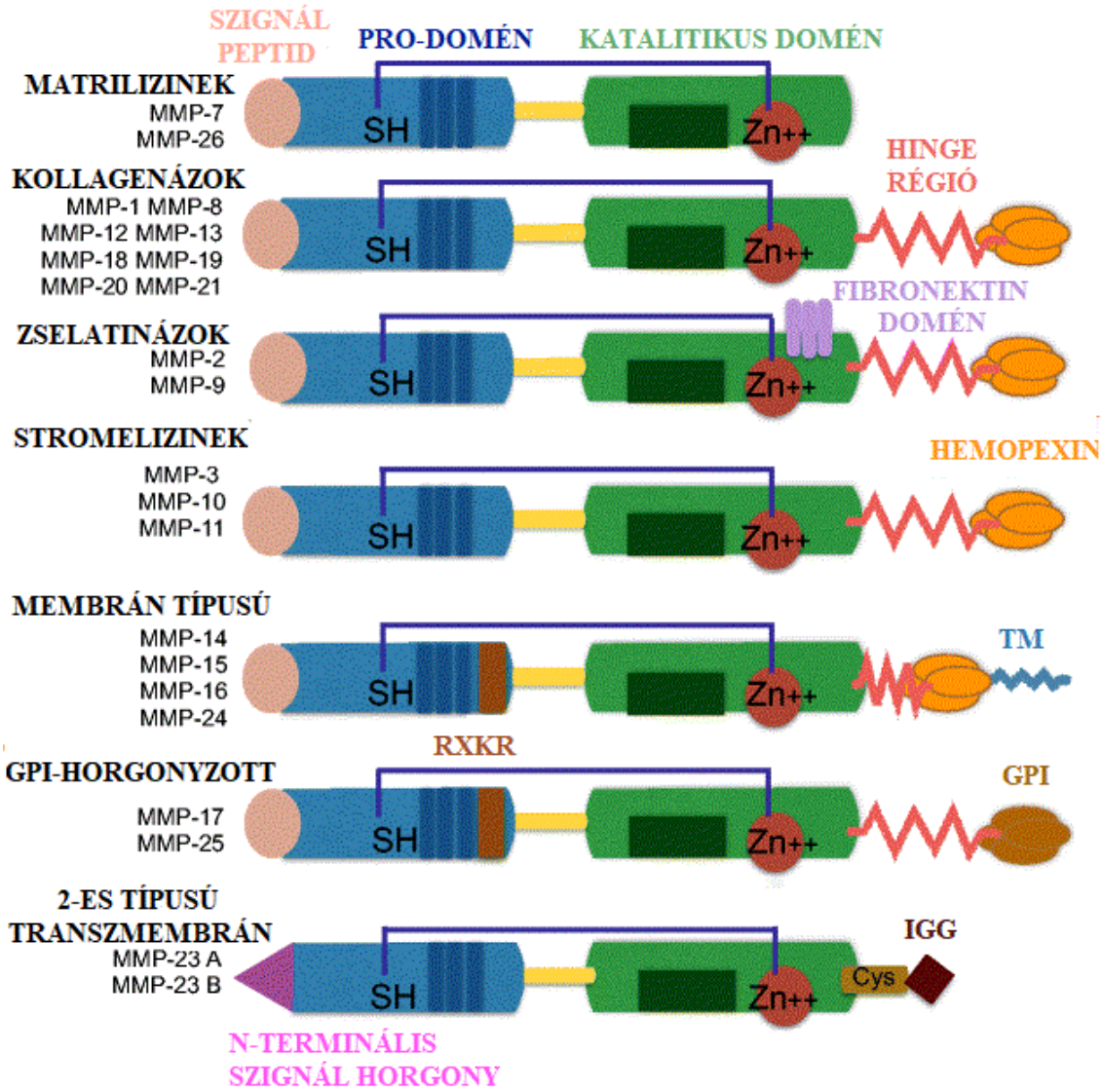
Minden emberi szövet sejtes és acellularis komponensekből épül fel. A szövet acellularis része egy jól szervezett 3 dimenziós hálózatot alkot, melyet extracelluláris mátrixnak (ECM) nevezünk. Az ECM nem csak egy fizikai vázat jelent, melybe a sejtek beágyazódnak, hanem számos sejtfunckiót is modullál[85]. Ezen folyamatok közül a legfontosabb a sejt növekedés, differentáció, sejt migráció, sejt túlélés és apoptózis, a morpogenesis és a homeostasis szabályozása. Az ECM nagy változékonyságú mátrix makromolekulákból áll, melyek aránya és pontos struktúrája szövetspecifikus. Az ECM fő összetevői rost-képző fehérjék, mint a kollagének, elasztin, fibronektin, lamininek, glikoproteinek, proteoglikánok és glükozaminoglikánok, melyek savas, hidratált molekulák. A legtöbb szövettípusban a fő rostképző molekula az I-es és a II-es típusú kollagén[85]. A mátrixba ágyazott sejtek felszíni receptoraik révén lépnek interakcióba a ECM-t alkotó molekulákkal. Ezen receptorok közül a legfontosabbak az integrinek , a discoidin domain receptorok, sejtfelszíni proteoglikánok és a hyaluronán receptor (CD44)[86]. ECM makromolekuláinak szintetizálásában a szövet összes sejttípusa (pl. epithelialis sejtek, immunsejtek, fibroblastok, endothel sejtek) részt vesz, melyet számos jelátviteli folyamat befolyásol[87]. Az ECM szerkezete dinamikusan változik. Az ECM remodellációja fiziológiás folyamat, de számos patológiás állapot hátterében megtalálható. A struktúrális fehérjék lebomlásában szerepet játszó fő protolitikus enzimcsaládok a mátrix metalloproteinázok (MMP-k), a dezintegrin és metalloproteinázok (ADAM-ok), a dezintegrin és metalloproteinázok thrombospondin

motivumokkal (ADAMTS-ok) és a plazminogén akitvátorok. A heparán-szulfát láncok fő bontói a heparanázok[85,88].

A proteázok (más néven proteinázok, peptidázok) nagy enzimcsaládok, melyek a fehérjék peptidekre vagy aminosavakra történő bontását végzik a peptidkötés hidrolízise által. Ez történhet a fehérjelánc végén (exopeptidáz) vagy a láncon belül (endopeptidáz)[89,90]. A peptidázok a peptidkötés hidrolízisében részt vevő kémiai csoportok alapján öt fő családra oszthatók. Ezek az alábbiak: metalloproteinázok, szerin-proteázok, cisztein-proteázok, aszpartát-proteázok és tronin-protázok[91]. A metalloproteinázok az aktív régióban lévő cink-kötő konzervatív HEXXHXXGXXH szekvenciáról kapták nevüket. Katalitikus aktivitásuk cink-ion függő. Legfontosabb metalloproteinázok a MMP, ADAM és ADAMTS enzimcsaládokat alkotják[92]. Az ECM proteázai nem csak a strukturális mátrixfehérjék lebontását végzik, de prtoteoliktikus aktivációjuk során keletkező különféle növekedési faktor és citokinek révén a jelátviteli utak módosításával szerepet játszanak a sejtek morfogenezisében, növekedésében, tumor képződésben, akut és krónikus gyulladásos folyamatok kialakulásában[85,93,94].

1.9. A mátrix-metalloproteinázok és természetes inhibitoraik

Az MMP-k másnéven matrixinek a metzincin szupercsaládba tartozó meghatározott szerkezetű aktív régióval rendelkező cink és kalcium függő endopeptidázok[95]. Az első gerinces kollagenáz aktivítású enzimet ebihal fejlődésének vizsgálata közben Gros és Lapier írta le 1962-ben. Az első humán kollagenázt Woolley és munkatársai izolálták 1975-ben izületi tokból, melynek elsődleges szerkezetét 1986-ban Goldberg és munkatársai határozták meg fibroblastokból dezoxiribonukleinsav (DNS)–klónozás módszerével[90]. Az emberi genom 24 MMP gént tartalmaz, mely közül a MMP-23 génje duplikált, így a humán szervezetben 23 féle MMP azonosítható[93]. A MMP-k szerkezetileg típusosan 4 fő részt tartalmaznak: egy 80 aminosavból álló propeptidet, egy kb. 170 aminosav hosszúságú katalitikus metalloproteináz domént, egy változó hosszúságú kapcsoló régiót és egy kb. 200 aminosavból álló hemopexin domént[96]. Az MMP-k szubsztrát specificitás és domén szerkezet szerint elkülönülő csoportra oszthatók (1. ábra):



1. ábra: *Az MMP-k csoportosítása domén szerkezetük alapján*[97].

SH: szulfhidril csoport; Zn^{++}: cink-ion; TM: transzmembrán domén; GPI: glikozil-foszfatidil-inozitol; IGG: immunglobulin-szerű domén; Cys: cisztein; RXKR: protein-konvertáz aktivációs régió (A szerzői jog tulajdonosának írásos engedélyével felhasznált ábra).

1. A kollagenázok: MMP-1 (kollagenáz-1), MMP-8 (kollagenáz-2 vagy neutrofil kollagenáz) és MMP-13 (kollagenáz-3): Fő feladatuk a fibrilláris típusú I-es, II-es és III-as típusú kollagének ¾ - ¼ arányú hasítása mellett egyéb ECM fehérjék bontása[93].
2. Zselatinázok: Az MMP-2 (zselatináz A) és az MMP-9 (zselatináz B). A denaturált kollagének, a zselatinok, a natív IV-es, V-ös és XI-es típusú kollagének, a laminin és az aggrecan core protein lebontását végzik. Az MMP-2 ezek mellett az I-es, II-es és III-as típusú kollagének lebontásában is részt vesz[93].

3. Stromelizinek: MMP-3 (stromelizin-1), MMP-10 (stromelizin-2) és MMP-11 (stromelizin-3). Kollagén bontásban nem vesznek részt. Az MMP-3 és -10 az ECM fehérjék bontásán kívül a proMMP aktivációját végzi[98].

4. Matrilizinek: MMP-7 és -26. Az MMP-7 ECM fehérjék bontása mellet sejtfelszíni fehérjék (Fas-ligand, pro-tumor nekrózis faktor α, szindekán-1 és E-kadherin) bontását végzi. Az MMP-26 normál endometrium sejtek által kiválasztott ECM fehérjéket bontó matrixin.

5. Membán-kötött MMP-k: Négy I-es típusú transzmembán protein (MMP-14,-15,-16,-24) és két glikozil-foszfatidil-inozitol-horgonyzott protein (MMP-17 és -25) alkotja e csoportot. A sejtben történő aktiválódásukat követően a sejtfelszínen expresszálódnak. A proMMP-2 és proMMP-13 aktivációjában játszanak szerepet[99].

6. Egyéb MMP-k. A fenti csoportokba nem sorolhatóak. Az MMP-12 makrofágokban, chondrocytákban és osteoclastokban jelenlévő matrixin, mely az elasztin és más ECM fehérjék bontása mellett a makrofágok migrációjában játszik szerepet[100]. Az MMP-19 fő feladata a bazálmembrán lebontása. A humán szövetek jelentős részében jelen van, szerepet játszik a szöveti remodellációban, sebgyógyulásban és az epitheliális sejtek migrációjában[101]. Az MMP-20 fogspecifikus MMP (enamelizin), mely az újonnan képződő fogzománcban végzi az amelogenin lebontását[102]. Az MMP-21 fötális és felnőtt szövetekben expresszálódik. ECM bontásában játszott szerepe nem ismert[103]. Az MMP-23 ovárium, testis és prosztata prodomináns matrixin, mely feltételezhetően a reproduktív folyamatokban vesz részt[104]. Az MMP-27 B-limfocitákban és makrofágokban expresszálódik, humán szervezetben betöltött szerepe kevéssé tisztázott[105]. Az MMP-28 (epilizin) a bőr bazális keratocytáiban, pulmonalis epithel sejtekben és makrofágokban expresszálódik, elsődlegesen a sebgyógyulásban játszik szerepet. Fokozott expressziója figyelhető meg emphysaema kialakulásakor[93,106].

Az MMP-k legtöbbje inaktív formában szintetizálódik, aktivációjuk enzimatikus úton történik. Egyes MMP-k (membrán-kötött MMP-k) a proMMP-k hasítása által rész vesznek azok aktivációjában[99,107].

A humán szervezetben az MMP-k aktivitásának gátlását az α2-makroglobulin és mátrix metalloproteináz szöveti inhibitorok (TIMP) végzik. Az α2-makroglobulin négy azonos alegységből felépülő 725 kDa nagyságú glikoprotein. A vérben és a szöveti folyadékban megtalálható általános proteináz inhibitor, mely a proteináz okkal komplexet képezve a

low density lipoprotein receptor-related protien 1 (LRP1) mediált endocitózis során bomlik le[108,93].

A TIMP-ek első izolálása az 1970-es években zajlott szérumból majd fibroblast sejtkultúrából[93]. A humán szervezetben négy TIMP fordul elő, melyek jelölése számozással történik (TIMP 1-4). 184-194 aminosavól álló 22-29 kDa nagyságú fehérjék. A TIMP-1 és TIMP-3 glikoprotein, a TIMP-2 és TIMP-4 szénhidrát részeket nem tartalmaz[90,109]. Nem szelektív, széles spektrumú inhibitorok, melyek az összes MMP gátlása mellett számos ADAM és ADAMTS inhibícióját is végzik[110,111]. A gátolt enzimekhez 1:1 arányban nem kovalens kötésekkel kapcsolódnak. Az MMP-khez való affinitásuk eltérő. A TIMP-1, mely a leggyakoribb szöveti inhibitor, relatív legkisebb affinitást mutat a MMP-14, -16, -19, -24-hez. A TIMP-1 MMP-9 affinitása nagyobb, mint a MMP-2 affinitása, a TIMP-2 esetén ennek ellenkezője figyelhető meg. A TIMP-3 rendelkezik a legszélesebb spektrummal[93,110,109]. A TIMP-ek a MMP-k gátlásán túl, igazoltan a proMMP-hez kapcsolódva azok aktiválódását is befolyásolni képesek[110]. Ismert szerepük van a sejt differenciálódás, morfológiai fejlődés és apoptózis szabályozásában is[112,113].

1.10. Agyi ischaemiás-reperfúziós károsodás

Az agy vérellátása élettani körülmények között állandó, értéke 50ml/100g/min. Ischaemiás tünetek 20-25 ml/100g/min érték alatt jellennek meg. 10ml/100g/min alatt a neuronok adenozin-trifoszfát (ATP) termelésének jelentős károsodása miatt kialakuló tartós depolarizáció rövid időn belül neuronpusztulást okoz[114]. Az agyi ischaemia globális és lokális formája különíthető el. Globális ischeamia során az agyi vérátáramlás csökkenése vagy megszűnése a teljes agyat érinti. Az oxigén és a glükóz ellátás hiányában észlelhető rapid ATP csökkenés néhány perc alatt a neuronok pusztulását okozza. Az idegsejtek ischaemia iránti érzékenysége nem azonos. Az ischaemiára legérzékenyebb idegsejtek a hippocampusban, a cortex LIII rétegében (külső piramis sejtek), a striatumban és a cerebellumban (Purkinje sejtek) találhatóak[114]. Fokális ischaemia az agy egy ellátó artériájának áramláscsökkenése során alakul ki. A végartériáknak megfelelően territoriálisan kialakuló idegsejt pusztulás jön létre (ischaemiás mag). Az ezt körülvevő agyterület, melyben ischaemiás jelek észlelhetők, de ischaemiás depolarizáció még nem alakult ki, a penumbra. A penumbra területén néhány órán belül kialakuló reperfúzió

esetén az idegsejtek funkciója helyreállhat, de a reperfúzió hiányában fokozatosan sejtpusztulás jön létre. Fokális agyi ischaemia agyi infarctus kialakulásához vezet[114].

Agyi ischaemia során az idegsejtek ATP depletioja során a normál sejtmembrán iongrádiens fenntartása károsodik. A nátrium ionok sejtbe történő beáramlása és a kálium ionok sejtből történő kiáramlása ischaemiás depolarizációt vált ki. Ezzel egyidőben fokozott preszinaptikus glutamát felszabadulás az N-metil-D-aszparaginát (NMDA) és a 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il)propánsav (AMPA) receptorokon keresztül további nátrium-ion és kalcium-ion beáramlást okoz. A feszültségfüggő kalciumcsatornákon történő kalcium-ion belépés mellett az endoplazmatikus retikulumból jelentős kalcium-ion felszabadulás alakul ki. A cytoplasma kalcium tartalma nő mely különböző sejtfunkciók és enzimrendszerek aktiválódása során további sejtkárosodást idéz elő[114]. Proteáz és lipáz aktiváció a cytoskeleton és a sejtmembrán károsodását okozza. A mitokondriumok diszfunkciója, a károsodott lipid metabolizmus szabadgyökképződéshez vezet, mely további lipidperoxidációt, membránkárosodást okoz. A kiserekben kialakuló thrombocyta aggregáció súlyosbíthatja az ischaemia súlyosságát[114]. Az idegsejtekben az ATP súlyos depletioja sejtduzzadáshoz, majd lysishez vezet (nekrózis), mely jelentős gyulladásos reakciót vált ki[115].

Amennyiben a neuron nekrózisa nem alakul ki, de a károsodott mitokondriumokból cytocrom c kerül a citoplazmába, a kaszpáz rendszer aktivációja a sejt apoptózisát okozhatja. Az apoptózis megjelenhet az ischaemia korai szakában is, de hetekkel a ischemiás epizódot követően is okozhat idegsejt vesztést[116].

A keringés helyreállását követően (reperfúzió) során komplex mechanizmusok által gyulladásos válaszreakció aktiválódik, mely az ischaemiás terület leukocyta infiltrációjával a microvascularis keringés további károsodásával, szabadgyökképződéssel, proteolitikus enzim felszabadítással, az extracelluláris mátrix átépülésével jár. Mindez az idegrendszeri károsodás mértékét fokozhatja[117]. Az agyi reperfúziós károsodás patomechanizmusában az oxidatív stressz, a leukocyta infiltráció, a mitokondriális károsodás, a thrombocyta aktiváció és aggregáció, a komplement aktiváció és a vér-agy-gát károsodása együttesen szerepet játszik, melyek hatására agyödéma, haemorrhagiás transzformáció és további neuron pusztulás, neurológiai diszfunkció alakulhat ki[118,119].

Oxidatív stressz során az oxigén szabadgyökök, peroxidációs termékek és szabadgyökök mennyisége meghaladja az antioxidáns kapacitás mértékét. A reaktív oxigén gyökök (ROS) a proteineket, DNS-t, ribonukleinsavat (RNS-t) és a lipideket egyaránt képesek

károsítani. Az oxidatív stressz a vér-agy-gát diszfunkcióját okozhatja a reperfúziót követően[120]. Reperfúzió során a ROS legnagyobb mennyisége a mitokondriális oxidatív foszforilációt végző fehérjék post-transzlációs módosulása és a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) oxidáz fokozott aktivációja által jön létre. Az agyi ischaemiás-reperfúziós károsodás során a mitokondriumok a szabadgyök képzés mellett kulcsszerepet játszanak az idegsejtek nekrózis és apoptózisának kialakulásában is.

A leukocyták infiltrációja a reperfúzió korai szakaszában elkezdődik. Az aktivált leukocyták az endothel sejtekhez történő adhéziót követően MMP-ket termelnek, melyek a vér-agy-gát disruptioját okozzák. Az extravasatio után a fokozott pro-inflammatorikus citokin termeléssel a penumbra további károsodását okozhatják[120,121]. A leukocyta infiltráció bizonyítottan befolyásolja az endothel károsodását és az agyi infarctus területének haemorrhagiás transzformációját[122].

A thrombocyták a reperfúzió korai szakaszában aktiválódnak. Aktivációt követően szerepet játszanak a ROS és pro-inflammatorikus citokin, szerotonin, arachidonsav metabolitok termelésében, valamint fokozzák a leukocyták chemotaxisát[123].

Az agyi ischaemiás-reperfúziós sejtkárosodás egyik fő tényezője a komplement rendszer aktivációja, mely reperfúzió során a klasszikus, az alternatív és a lektin útvonalon egyaránt létrejöhet. A komplement aktiváció szerepet játszik a vér-agy gát károsodásában is[124].

A ROS és a peroxinitrit hatására az inaktiv proMMP-k aktiválása figyelhető meg, mely zymogén formában jelen lévő proMMP autoinhibitor domainjének cisztein csoportján keresztül megy végbe[125]. Emellet a szabadgyökök a TIMP-ek gátlásán keresztül indirekt módon is képesek az MMP aktivitásának fokozására[126]. Az MMP-k aktivitásának és expressziójának mértékét a reperfúzió során felszabaduló gyulladásos citokinek (TNF-α, IL-17, IFN-γ) tovább növelik[127].

A vér-agy-gát károsodása a reperfúziós agyi károsodás egyik leggyakoribb eleme. Egyaránt szerepe játszik benne az oxidatív stressz kialakulása, a leukocyta infiltráció, a thrombocyta és a komplement rendszer aktivációja. A vér-agy-gát károsodása három szakaszú. Kezdeti szakaszban reaktív hyperaemia jön létre, az agyi autoreguláció károsodik, cytotoxikus ödéma kialakulása észlelhető, a vér-agy-gát permeabilitása fokozódik. A második szakaszban endothel és astrocyta térfogatnövekedés hatására létrejövő microvascularis károsodás, hipoperfúzió észlelhető, mely az agy sejtjeinek további károsodásához, neutrophil infiltrációhoz és a gyulladásos válasz fokozódásához vezet. A harmadik szakasz első részében 3-8 órával a reperfúziót követően endothel

károsodás és az ECM degradációja alakul ki, majd a második fázisában 18-96 órával a reperfúzió után vasogen agyödéma, tight junction károsodás lép fel, mely során a vér-agy-gát átjárhatóvá válik a makromolekulák számára[119].

Intakt agyi endothel funkció mellett az MMP-k és egyéb proteázok termelése minimális. Ischaemiás-reperfúziós agyi károsodás során az MMP-k (elsősorban MMP-9 és MMP-2) expressziója jelentősen fokozódik, mely szerepet játszik az endothel és vér-agy-gát károsodásában és az agyödéma kialakulásában. A leukocyta infiltráció ezt a folyamatot tovább fokozza. Humán és állatkísérletes eredmények alapján a ischamiás-reperfúziós károsodás akut szakaszában elsősorban az MMP-9 aktivitás fokozódása dominál, amit szubakut, már szöveti remodelláció iniciációját követően az MMP-2 aktivitás növekedése követ. Ezzel párhuzamosan a TIMP-1 szerepe a korai, a TIMP-2 a szubakut szakban elsődleges[127,128,129,130].

2. Célkitűzések

2.1. Vizsgálatok elektív CAS kapcsán

Elektív CAS perioperatív időszakában kutatásaink során vizsgálni kívántuk:

1. Az MMP-9 időbeli változását.
2. A TIMP-1 időbeli változását.
3. Az MMP-9/TIMP-1 arányának időbeli változását.
4. Társbetegségek és gyógyszeres terápia hatását az MMP-9 és TIMP-1 plazma szintjére.
5. MMP-TIMP rendszer időbeli változását az elektív CEA-t követően észlelt változásokkal összehasonlítva.

2.2. Vizsgálatok CPR-t követően

CPR-t követően kutatásaink során vizsgálni kívántuk:

6. A 30 napos mortalitási adatokat.
7. A terápiás hipotermia hatását a 30 napos mortalitásra és a szérum laktát szintjére.
8. A protein S100B prognosztikai marker használatát.
9. Az MMP-9 időbeli változását.
10. A TIMP-1 időbeli változását.
11. Az MMP-9/TIMP-1 arányának időbeli változását.

3. Vizsgálati módszerek

3.1. Kutatásetikai háttér

Vizsgálatainkat a 2008-as Helsinki Deklarációban foglalt etikai ajánlásoknak megfelelően végeztük a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Kutatásetikai Bizottsága által elfogadott írásos protokollok alapján. A vizsgálatainkhoz tartozó engedélyek számai:

Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán: 4330/2011, 4330/2013, 5016/2013, 5016/2014.

Vizsgálatok CPR-t követően: 4330/2011, 4330/2013.

Az MMP-TIMP rendszer elektív CAS kapcsán végzett vizsgálatát az U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov adatbázisában regisztráltuk. Regisztrációs száma: NCT03410576.

A vizsgálatainkat a vizsgálat céljáról és annak menetéről történő részletes tájékoztatás után a bevont betegek, vagy akadályoztatottság esetén hozzátartozójuk írásos beleegyezésével végeztük.

3.2. Betegcsoportok

3.2.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 2013. október 1. és 2015.november 30 között elektív artéria carotis stent behelyezésen átesett betegek kerültek bevonásra vizsgálatunkba.

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- ismert daganatos alapbetegség
- ismert krónikus gyulladásos vagy autoimmun megbetegedés
- ismert súlyos pszichiátriai alapbetegség
- korábbi, életminőséget súlyosan befolyásoló stroke
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (pl. szteroid, citosztatikum)

A bevonni kívánt 30 főből 2 nem egyezett be a vizsgálatba, 3 a kizárási kritériumok miatt nem került bevonásra. Összesen 25 beteg mintáit vizsgáltuk.

3.2.2. Vizsgálatok CPR-t követően

A 30 napos mortalitási adatok és terápiás hipotermia (TH) hatásának retrospektív vizsgálatához Pécsi tudományegyetem Klinikai Központ multidiszciplinaris intenzív osztályára 2009 június 1 és 2012 februárja 28 között nem traumás okból végzett CPR-t követően észlelt ROSC után felvett 18 évnél idősebb betegek kerültek bevonásra. A keringés- és légzésleálláshoz vezető ok, és a CPR során észlelt kezdeti szívritmus, krónikus alapbetegség nem szerepelt kizárási kritériumként.

Kizárási kritérium:

- 18 év alatti életkor

Összesen 57 beteg került bevonásra.

A protein S100B prognosztikai marker szerepének vizsgálatához prospektíven 20, 2011 június 15 és 2012 február 28 között nem traumás okból CPR-t követően észlelt ROSC után felvett 18 évnél idősebb betegek kerültek bevonásra. A keringés- és légzésleálláshoz vezető ok, és a CPR során észlelt kezdeti szívritmus, krónikus alapbetegség nem szerepelt kizárási kritériumként

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- ismert daganatos alapbetegség

Az MMP-TIMP rendszer vizsgálatát CPR-t követően prospektíven 38, 2011 június 15 és 2012 február 28 között nem traumás okból CPR-t követően észlelt ROSC után felvett 18 évnél idősebb betegek kerültek bevonásra. A keringés- és légzésleálláshoz vezető ok, és a CPR során észlelt kezdeti szívritmus, krónikus alapbetegség nem szerepelt kizárási kritériumként.

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- ismert daganatos alapbetegség
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (pl. szteroid, citosztatikum)

3.3. Kontroll csoportok

3.3.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán

Összehasonlító kontroll csoportként egy korábbi vizsgálat során a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 2012. január. 01 és 2012. december. 31 között, elektív CEA-ra előjegyzett betegek randomizált 30 fős alcsoportjának adatait használtuk fel. Ezen korábbi betegcsoportnál kizárási kritériumok az alábbiak voltak:

- 18 év alatti életkor
- ismert daganatos alapbetegség
- korábbi, életminőséget súlyosan befolyásoló stroke
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (pl. szteroid, citosztatikum)

3.3.2. Vizsgálatok CPR-t követően

Az MMP-TIMP rendszer CPR-t követő vizsgálatához kontrollként egy 20 fős önkéntes, korban és nemi megoszlásban a vizsgált betegcsoporthoz illesztett, szemészeti ambulancián megjelent betegekből álló csoportot használtunk. Ezen betegek a vizsgálati csoporttal megegyező arányban rendelkeztek krónikus megbetegedéssekkel. Gyulladásos megbetegedés fennállása kizárásra került.

3.4. Alkalmazott kezelések a vizsgálati csoportokban

3.4.1. Elektív CAS kapcsán

Az elektív CAS beavatkozások lidocain injekcióval végzett helyi érzéstelenítésben történtek. A betegek aneszteziológiai indikációval végzett premedikációban nem részesültek. A beavatkozás során szedációt nem kaptak. A betegek tudati szintjének meghatározására a Glasgow Coma Scale-t (GCS) használtuk. A beavatkozás alatt a betegek orrszondás oxigén támogatásban részesültek. Az intraoperatív folyadékpótlást közvetlenül a beavatkozás előtt behelyezett perifériás vénás kanülön keresztül 5-15 ml/kg krisztalloid oldattal (Isolyte®, Fresenius Kabi Hungary Kft.) végeztük.

A jobb artéria femorális katéterezését követően minden betegnél diagnosztikus angiográfia készült. A szűkület pontos lokalizációja után hidrofil vezetődrót segítségével vezető katéter került behelyezésre. A vezető katéteren keresztül mikrodrótot vezettek át a szűkült érszakaszon. A megfelelő stent pozició elérését követően az artéria lumenét a stent szakaszos tágításával nyitották meg. Közvetlenül a stent tágítása előtt 0,5mg atropint

adtunk intravénásan, a tágítás során kialakuló bradycardia, asystolia elkerülése érdekében. Beavatkozás után a betegek idegsebészeti osztályon kerültek megfigyelésre.

3.4.2. CPR-t követően

Minden vizsgálatban bevont beteg esetén a CPR, defibrilláció, alkalmazott gyógyszeradagolás, a teljes postresuscitatios ellátás a vizsgálat idején érvényben lévő Magyar Resuscitatios Társaság által kiadott protokoll szerint történt, mely az aktuális ERC ajánlásra épül[50]. ROSC-t követően a postresuscitatios intenzív osztályos ellátást a lehető legkorábbi időpontban elkezdtük. Az ajánlásoknak megfelelő terápiás hipotermia eléréséhez 30ml/kg 4°C-os 0,9%-os nátrium-klorid oldatot használtunk, melyet testfelszíni hűtéssel egészítettünk ki. A hipotermiát a ROSC-t követő 24 órában tartottuk fent. A betegek maghőmérsékletét a nyelőcső felső részébe helyezett hőmérővel monitoroztuk. Az intenzív osztályos ellátás során a betegek rendszeres vérvételeit a felvételükkor behelyezett artériás kanülön keresztül végeztük. A betegek általános állapotának összehasonlításához minden betegnél a New Simplified Acute Physiology Score-t (SAPSII) alkalmaztuk. A betegek korai tudatállapotának megítéléshez a Glasgow Coma Scale-t használtuk.

3.5. Mérési módszerek

3.5.1. Mintavételek az MMP-TIMP rendszer vizsgálatához elektív CAS kapcsán

A vizsgálatokhoz artériás vérminták kerültek levételre. A mintavételeket három időpontban végeztük el. Első mintavételi időpont (T1): artériás kanül behelyezésekor a stent behelyezés előtt. Második időpont (T2): 60 perccel a stent behelyezését követően. Harmadik időpont (T3): a beavatkozást követő napon reggel 7 órakor.

Az összehasonlító kontroll csoportként használt elektív artéria carotis endarterektomián átesett betegeknél a korábbi vizsgálatunk során négy időpontban történt mintavétel. Első mintavételi időpont (T1): az artériás kanül behelyezését követően, a műtét kezdetét megelőzően. Második időpont (T2): 60 perccel a kirekesztés felengedését követően. Harmadik időpont (T3): a műtétet követő napon reggel 7 órakor. Negyedik időpont (T4): a műtétet követő harmadik napon reggel 7 órakor.

A carotis stent behelyezést követően negyedik vérvételt (T4) nem végeztünk, mert a betegek az első vagy második beavatkozást követő napon elbocsátásra kerültek.

3.5.2. Mintavételek a CPR-t követően

Cardiopulmonalis resuscitatiot követően mind a protein S100B, mind az MMP-TIMP rendszer meghatározását artériás vérmintából végeztük négy időpontban. Első időpont (T1): ROSC követően 2 órán belül. Második időpont (T2): ROSC után 24 órával. Harmadik időpont (T3): ROSC után 72 órával. Negyedik időpont (T4): ROSC után 120 órával.

Az MMP-TIMP rendszer vizsgálatához használt kontroll csoportban egy alkalommal történt mintavétel.

3.5.3. A protein S100B mérések menete

Az artériás natív vérmintákat 1500g-vel 10 perig tartó centrifugáltuk. Az így kapott plazmát -80°C-on tároltuk. A protein S100B kvantitatív meghatározását enzyme linked immunosorbent assay technikával (ELISA) végeztük a gyártó előírásainak megfelelően (RD192090100R, BioVendor – Laboratornímedicína a.s., Brno, Czech Republic). A protein S100B plazma koncentrációit (ng/l) spektrofotométerrel határoztuk meg (Multiskan Ascent „microplate" fotométer Type 354; Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) 450 nanométeres abszorpciós hullámhosszon.

3.5.4. Az MMP-TIMP mérések menete

Az artériás heparinnal antikoagulált vérmintákat alacsony sebességgel 4°C-on centrifugáltuk. Az így kapott plazmát -80°C-on tároltuk. A mintákból az MMP-9 és a TIMP-1 kvantitatív meghatározását ELISA technikával a gyártó előírásainak megfelelően (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) végeztük. A plazma koncentrációkat (ng/ml) spektrofotométerrel határoztuk meg (Multiskan Ascent „microplate" fotométer Type 354; Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) 450 nanométeres abszorpciós hullámhosszon standard MMP-9 és TIMP-1 görbékkel összevetve.

3.6. Statisztika

A statisztikai analíziseket a Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programcsomagnak 21. verziójával készítettük. Az adatelemzést eloszlásvizsgálattal kezdtük (Kolmogorov-Smirnov teszt). Normál eloszlás esetén Student-féle t tesztet, nem normál eloszlást mutató paraméter esetében non-parametrikus teszteket (Wilcoxon és Mann-Whitney U-teszt) használtunk. A beteg és a kontroll csoportok adatait Mann-Whitney U-teszttel vetettük össze. A betegcsoportok adatainak időbeli alakulásának vizsgálatát Wilcoxon-teszttel végeztük. A vizsgált paraméterek minimum, maximum, medián és interkvartilis (IQR, standard 25-75 percentilis) értékeit tüntettük fel. Szignifikánsnak a $p<0,05$ értéket határoztuk meg.

4. Eredmények

4.1. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív CAS kapcsán

A vizsgálatunkba bevont elektív artéria carotis stent behelyezésen és kontrollként használt carotis endarterectomián átesett betegek demográfiai és klinikai adatai az 1. táblázatban találhatóak.

1. táblázat: *CAS és kontroll CEA betegcsoportok demográfiai és klinikai adatai.*

Paraméterek	**CEA**	**CAS**
Betegszám	30	25
Kor (év)	65±8	60±7
Nem (férfi/nő)	20/10	16/9
Operált oldal (jobb/bal)	15/15	13/12
Stenosis mértéke	83±7.8%	79±7.5%
50%-ot meghaladó controlateralis stenosis, fő (%)	8 (26.7)	9 (36)
Szimptomatikus ACI stenosis, fő (%)	16 (53.3)	17 (68)
Korábbi stroke, fő (%)	6 (20)	5 (20)
Stroke óta eltelt idő (hónap)	28±10	27±18
Korábbi TIA, fő (%)	10 (33.3)	12 (48)
TIA óta eltelt idő (hónap)	6±4	6±3
Korábbi ipsilateralis ACI beavatkozás, fő (%)	4 (13.3)	7 (28)
Kísérőbetegségek		
Magasvérnyomás betegség, fő (%)	29 (96.7)	23 (92)
Nem inzulin dependens diabetes mellitus, fő (%)	9 (30)	3 (12)
Inzulin dependens diabetes mellitus, fő (%)	3 (10)	2 (8)
Hyperlipidaemia, fő (%)	20 (66.7)	14 (56)
Dohányzás fő (%)	10 (33.3)	8 (32)
Gyógyszeres terápia		
Acetilszalicilát, fő (%)	16 (53.3)	20 (80)
ADP receptor antagonista, fő (%)	13 (43.3)	8 (32)
Statin, fő (%)	20 (66.7)	15 (60)

Intraoperatív szövődmények		
Hipertenzió, fő (%)	9 (30)	1 (4)
Hipotenzió, fő (%)	8 (26.7)	1 (4)
Átmeneti shunt igény, fő (%)	3 (10)	0 (0)
100ml-t meghaladó vérzés, fő (%)	2 (6.7)	0 (0)
Átmeneti ischaemia, fő (%)	4 (13.3)	0 (0)
Stroke, fő (%)	0 (0)	0 (0)
Postoperatív szövődmények		
100ml-t meghaladó vérzés, fő (%)	2 (6.7)	1 (4)
Átmeneti ischaemia, fő (%)	2 (6.7)	0 (0)
Stroke, fő (%)	0 (0)	0 (0)

A táblázatban az étékeket esetszámban, százalékban illetve átlag ± standard eltérés formájában mutatjuk be. CEA: carotis endarterectomia, CAS: artéria carotis stent behelyezés ACI: artéria carotis interna; TIA: tranziens ischaemiás attack, ADP: adenozin-difoszfát.

Vizsgálatunk során nem a betegszámban, a betegek életkorában, a nemek megoszlásában, a gyógyszeres terápiában, a kísérő betegségek gyakoriságában, a súlyos szövődmények megjelenésében nem volt szignifikáns különbség a CAS csoport és a kontroll CEA csoport között.

A plazma MMP-9 és TIMP-1 szinteket egyik vizsgálati időpontban sem befolyásolta a betegek életkora, neme, a beavatkozás oldalisága, korábbi stroke előfordulása, ellenoldali 50%-os arteria carotis stenosis jelenléte, korábbi azonos, vagy ellenoldali carotis intervenció, dohányzás, magasvérnyomás betegség fennállása, nem inzulin dependens diabetes mellitus fennállása.

Inzulin analóggal kezelt betegekben a plazma MMP-9 szintje szignifikánsan magasabb volt a második mérési ponton (T2) ($p<0,05$). (2. táblázat)

2. táblázat: *Inzulin analógok hatása a plazma MMP-9 szintekre.*

		T1	T2	T3	T4
MMP-9 (ng/ml)	*IA*	327.5±33.5	585.3±170.6*	414.6±138.9	509.4±202.1
	nem IA	273.7±26.8	238.3±31.8	359.0±42.9	336.2±54.3

*A táblázatban az adatokat átlag ± standard eltérés formájában ábrázoltuk. IA: inzulin analóggal kezelt betegek; nem IA: inzulin analóggal nem kezelt betegek; T1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; T2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; T3: az első beavatkozást követő napon vett minta; T4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta; *: p<0,05 az inzulin analóggal nem kezelt betegekhez hasonlítva.*

Lipidcsökkentő terápia (statin) és az acetilszalicilát terápia nem módosította a plazma MMP-9 és TIMP-1 szintjét egyik vizsgálati időpontban sem.

Adenozin-difoszfát (ADP) receptor antagonistát szedő beteg első mérési időpontban (T1) vett mintáiban szignifikánsan alacsonyabb MMP-9 szintet találtunk, mint ilyen gyógyszercsoportba tartozó thrombocyta aggregációt gátló gyógyszert nem szedő betegekben (p<0,05) (3. táblázat).

3. táblázat: *ADP receptor antagonisták hatása a plazma MMP-9 szintjére.*

		T1	T2	T3	T4
MMP-9 (ng/ml)	*ADP antag.*	233.1±20.7*	299.4±66.6	382.0±70.2	456.6±101.4
	nem ADP antag.	346.9±49.3	246.7±37.4	380.7±53.0	320.6±66.7

*A táblázatban az adatokat átlag ± standard eltérés formájában ábrázoltuk. ADP antag: ADP receptor antagonista thrombocyta aggregáció gátlót szedő betegek; nem ADP antag: ADP receptor antagonista gyógyszert nem szedő betgek; T1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; T2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; T3: az első beavatkozást követő napon vett minta; T4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta; *: p<0,05 az ADP receptor antagonistát nem szedő betegekhez hasonlítva.*

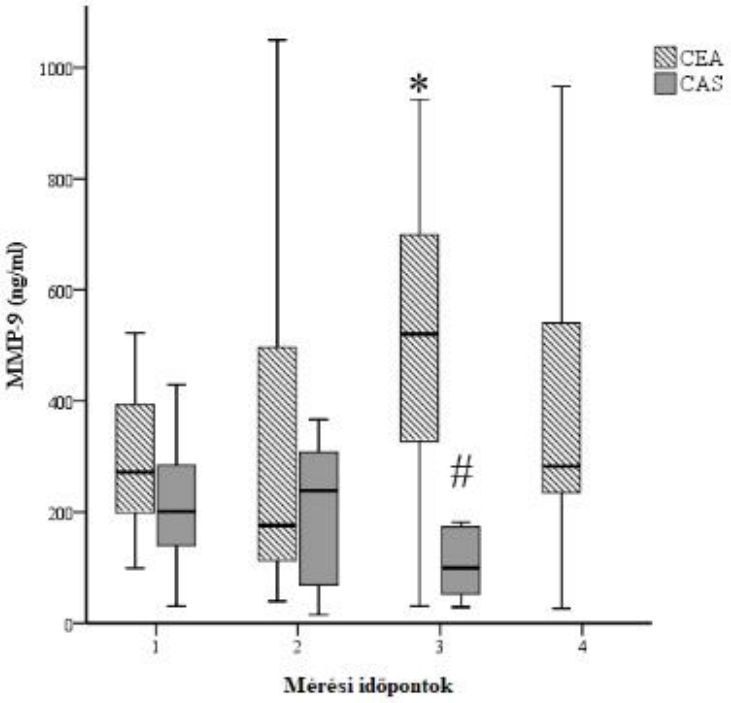
Vizsgálatunk eredményei alapján a plazma MMP-9 és TIMP-1 szinteket nem befolyásolta sem a beavatkozás során észlelt hipertenzió, sem a hipotenzió.

A CEA csoportban szignifikánsan magasabb plazma MMP-9 szintet találtunk a harmadik mérési időpontban (T3) az első mérési időpontban (T1) mért értékekhez képest ($p<0,05$). A CAS betegcsoportban nem volt szignifikáns különbeség az egyes mérési időpontokban észlelt plazma MMP-9 szintek között. A harmadik mérési időpontban (T3) vett mintákban a CAS csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az MMP-9 szint, mint a CEA csoportban ($p<0,05$) (4. táblázat, 2. ábra).

4. táblázat: *Plazma MMP-9, TIMP-1szintek és MMP-9/TIMP-1 arány CAS és CEA kapcsán.*

	Csoport	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**
MMP-9	*CEA*	290.9±112.1	284.7±247.5	488.6±249.8*	382.9±285.4
(ng/ml)	*CAS*	259.8±244.9	239.1±221.3	180.9±159.7#	
TIMP-1	*CEA*	117.3±43.2	81.7±73.9*	88.5±41.6	117.2±52.3
(ng/ml)	*CAS*	93.5±30.9	61.7±28.8*	70.7±30.2	
MMP-9/	*CEA*	2.73±1.37	4.39±2.69	6.41±3.86*	3.40±2.50
TIMP-1	*CAS*	2.78±1.88	4.33±3.05	2.26±1.79#	

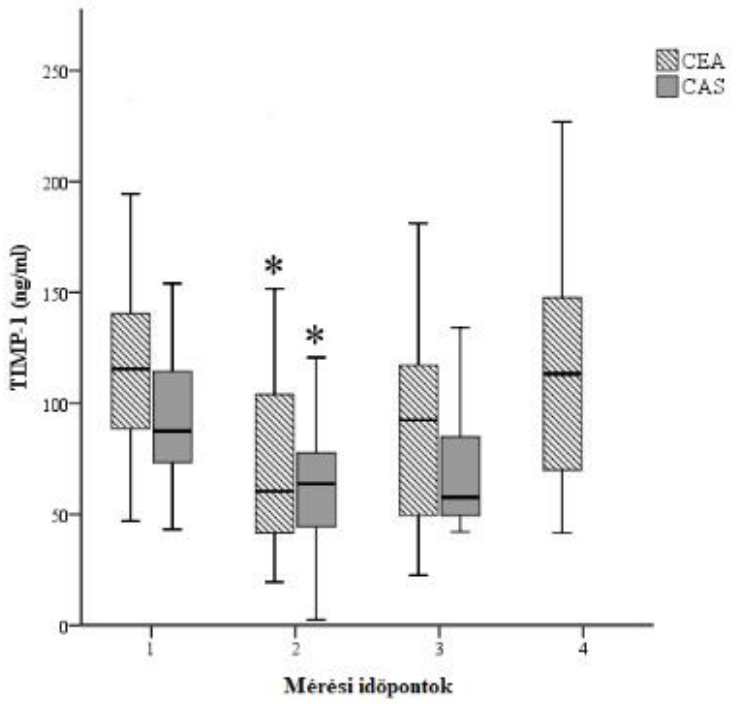
*A táblázatban az adatokat átlag ± standard eltérés formájában ábrázoltuk. CEA: carotis endarterectomia kontroll csoport; CAS: carotis stent behelyezésen átesett betegcsoport; T1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; T2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; T3: az első beavatkozást követő napon vett minta; T4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta; *: $p<0,05$ T1 időpontban vett mintához képest; #: $p<0,05$ CEA csoporthoz képest.*



2. ábra: *A plazma MMP-9 koncentráció változása CAS és CEA kapcsán.*

*CEA: carotis endarterectomia kontroll csoport (sávozott); CAS: artéria carotis stent behelyezésen átesett betegcsoport (szürke). Mérési időpontok: 1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; 2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; 3: az első beavatkozást követő napon vett minta; 4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva; #: p <0,05 CEA csoporthoz viszonyítva.*

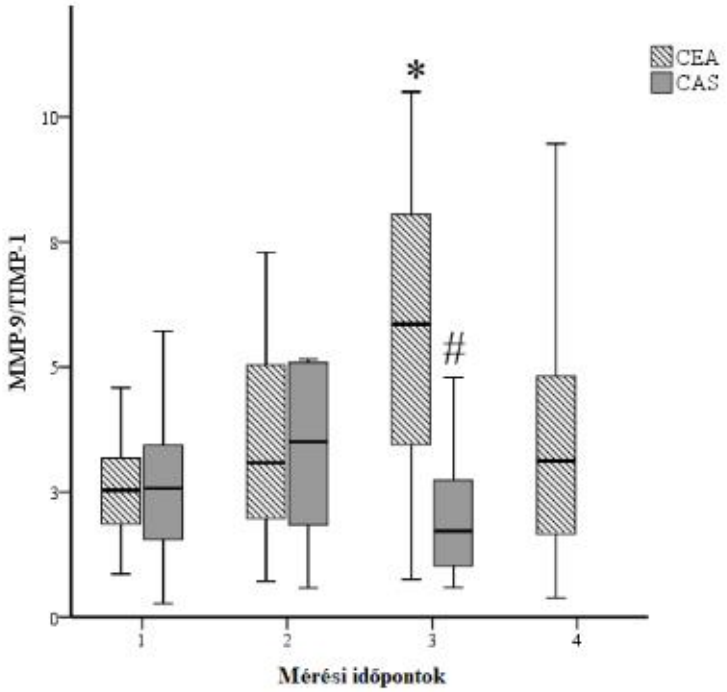
Szignifikánsan alacsonyabb plazma TIMP-1 koncentrációkat találtunk mindkét betegcsoportban a második mérési időpontban (T2) vett mintákban (p<0,05) (4. táblázat és 3. ábra).



3. ábra: *A plazma TIMP-1 koncentráció változása CAS és CEA kapcsán.*

*CEA: carotis endarterectomia kontroll csoport (sávozott); CAS: artéria carotis stent behelyezésen átesett betegcsoport (szürke) Mérési időpontok: 1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; 2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; 3: az első beavatkozást követő napon vett minta; 4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva*

A CEA csoportban szignifikánsan magasabb plazma MMP-9/TIMP-1 arányt találtunk a harmadik mérési időpontban (T3) az első mérési időpontban (T1) talált értékhez képest ($p<0,05$). A harmadik mérési időpontban (T3) vett mintákban a CAS csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az MMP-9/TIMP-1 arány, mint a CEA csoportban ($p<0,05$) (4. táblázat, 4. ábra).



4. ábra: *A plazma MMP-9/TIMP-1 arány változása CAS és CEA kapcsán.*

*CEA: carotis endarterectomia kontroll csoport (sávozott); CAS: artéria carotis stent behelyezésen átesett betegcsoport (szürke). Mérési időpontok: 1: közvetlen az artéria punkciókor vett (preoperatív) minta; 2: 60 perccel a carotis kirekesztés felengedése után/stent behelyezése után vett minta; 3: az első beavatkozást követő napon vett minta; 4: a harmadik beavatkozást követő napon vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva; #: p <0,05 CEA csoporthoz viszonyítva.*

4.2. Cardiopulmonalis resuscitatiot követően

4.2.1. Mortalitási adatok

A vizsgáltokba bevont betegeknél észlelt keringés- és légzésleállás okait és kísérő betegségek megoszlását az 5. és 6. táblázatban mutatjuk be.

5. táblázat: *A keringés- és légzésleállás okai a vizsgált betegcsoportban.*

Keringésleállás oka	Betegszám	Prevalencia
Hypoxia	27	47,3%
Hypokalaemia	7	12,4%
Hypovolaemia	5	8,7%
Akut myocardialis infarctus	3	5,2%
DCM akut dekompenzációja	3	5,2%
Intoxikáció	3	5,2%
Acidózis	2	3,5%
Subarachnoidealis vérzés	2	3,5%
Hyperkalaemia	1	1,8%
Hipotermia	1	1,8%
Pneumothorax	1	1,8%
Thyreotoxicus krízis	1	1,8%
Mechanikai irritáció (centrális vénás katéter vezetődrót)	1	1,8%

DCM: dilatativ cardiomyopathia

6. táblázat: *Kísérő betegségek megoszlása a CPR-t követően kezelt betegekben.*

	Megbetegedés	Betegszám	Prevalencia
Cardiovascularis	Hipertónia	35	61,4%
	Ischaemiás szívbetegség	14	24,6%
	DCM	10	17,5%
	Pitvarfibrilláció	6	10,8%
	Pitvari flutter	1	1,8%
	III-ad fokú AV blokk	1	1,8%
Diabetes mellitus		16	28%
Krónikus veseelégtelenség	Krónikus hemodialízis	4	7%
	Egyéb	2	3,5%
Tüdőbetegségek	COPD	16	28%
	Asthma bronciale	1	1,8%
	Szilikózis	2	3,5%

DCM: dilatativ cardiomyopathia, AV: atrioventricularis, COPD: krónikus obstuktív tüdőbetegség

A vizsgált 57 beteg (férfi: 38, nő:19) átlagéletkora 62 év volt. Az átlagéletkor nem különbözött a nemek között (64 vs 61 év). A cardiopulmonalis resuscitatio átlagos ideje 14,5 perc volt (minimum: 1 perc, maximum: 50 perc). 22 beteg részesül a ROSC-t követően terápiás hipotermiában. A teljes 30 napos halálozást 74%-nak találtuk. A 30 napos halálozás sem a betegek életkorával, sem a nemével nem mutatott összefüggést. Vizsgálatunkban a terápiás hipotermia alkalmazása nem járt a 30 napos halálozás javulásával (73% vs. 74%). A CPR hossza nem mutatott összefüggést a 30 napos halálozással. Nem volt szignifikáns különbség a CPR kezdetén észlelt szívritmusok mortalitási arányaiban (kamrafibrilláció: 73%, pulzus nélküli elektromos aktivitás: 71%, asystolia: 78%). A túlélők és elhunytak SAPSII értékei nem különböztek. Az intenzív

osztályos felvételkor észlelt Glasgow Coma Scale érték szignifikáns összefüggést mutatott a 30 napos halálozási értékekkel (p<0,05). GCS: 6 cutt-off érték alatt szignifikánsan magasabb volt a 30 napos mortalitás, mint GCS: 6 érték felett (7. táblázat).

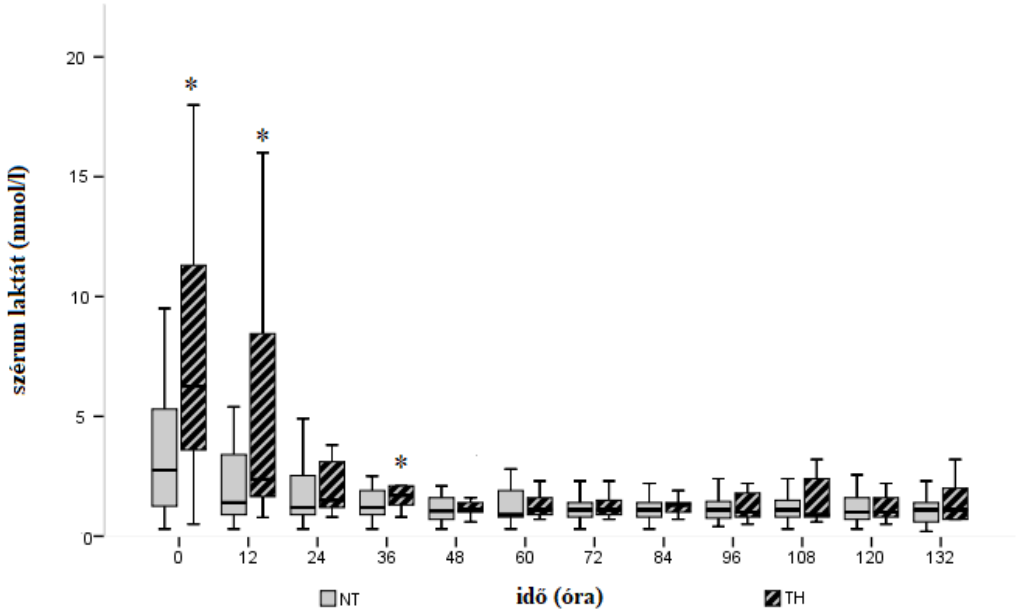
***7. táblázat*:** *A 30 napos halálozás az intenzív osztályos felvételkor észlelt Glasgow Coma Scale függvényében.*

GCS az ITO felvételkor	Betegszám	30 napos mortalitás
<6	44	80%
≥6	13	58%
Teljes	**57**	**74%**

GCS: Glasgow Coma Scale, ITO: intenzív terápiás osztály

4.2.2. Terápiás hipotermia hatása

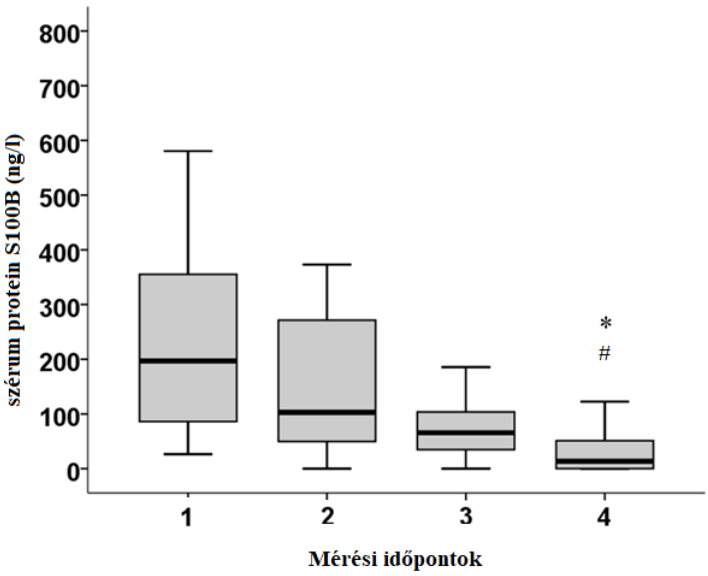
Vizsgálatunkban a terápiás hipotermia alkalmazása nem járt a 30 napos halálozás javulásával (73% vs. 74%). Terápiás hiportermia alkalmazása esetén a betegek szérum laktát szintje szignifikánsan magasabb volt a terápiás hipotermia elérését követően (0h p=0,006) valamint a ROSC után 12 (p=0,045) és a 36 órával (p=0,049). A terápiás hipotermia elérését követően vett első mintában a szérum laktát koncentrációjának mediánja több mint kétszerese volt a normotermiás betegekéhez viszonyítva (6.3 mmol/l vs 2.8 mmol/l). Terápiás hipotermia és normotermia esetén egyaránt a szérum laktát szint normál tartományba került a ROSC után 24 órával vett mintákban (5. ábra).



5. ábra: *Szérum laktát koncentrációk normotermia (NT –szürke) és terápiás hipotermia (TH –sávozott) esetén. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p<0.05 az NT csoporthoz viszonyítva.*

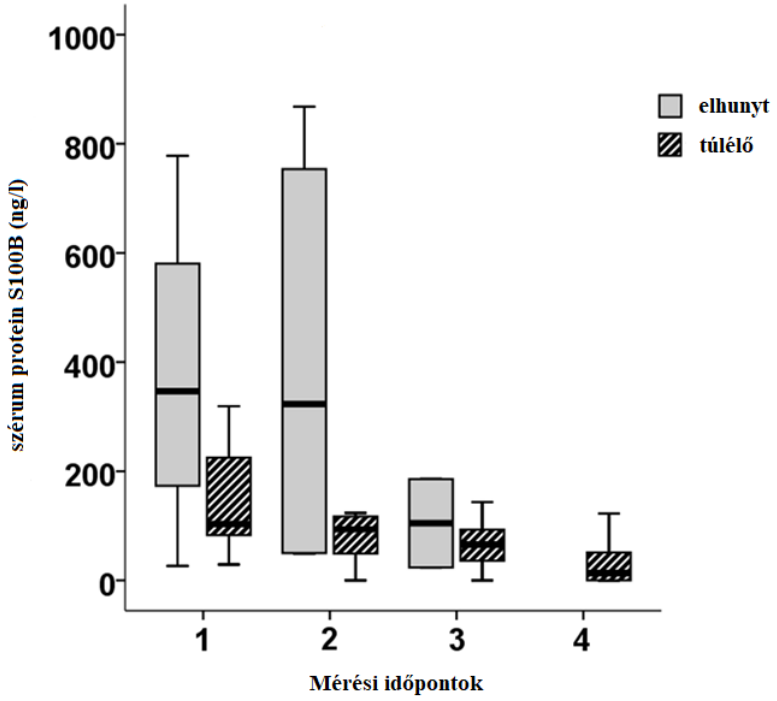
4.2.3. Protein S100B eredmények

A negyedik mérési időpontban vett mintákban szignifikánsan alacsonyabb protein S100B koncentrációit találtunk az első (p=0,001) és a második (p=0,019) mérési időpontban talált koncentrációkhoz képest (6. ábra).



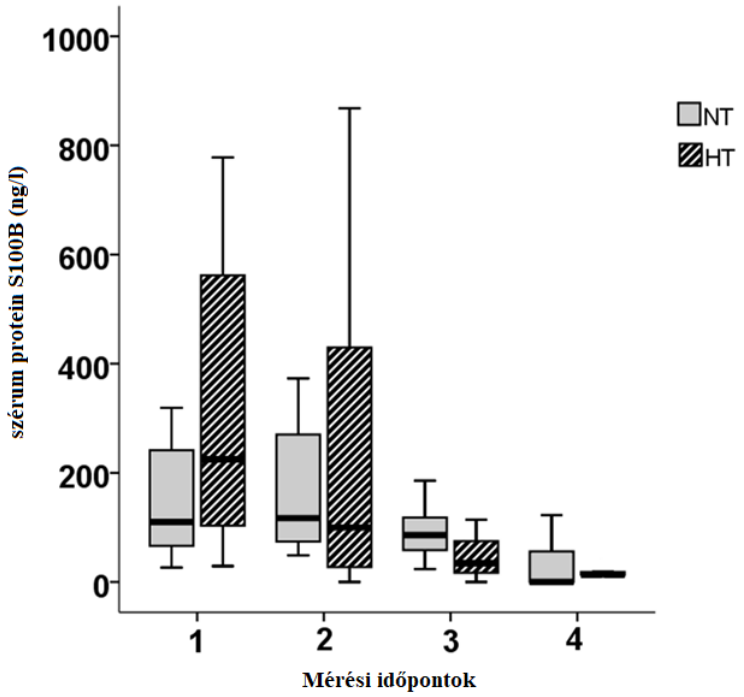
6. ábra: *A szérum protein S100B koncentrációjának változása CPR-t követően. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva; #: p <0,05 a második mérési időponthoz viszonyítva.*

Az elhunytak és túlélők mintáiban mért protein S100B koncentrációi között szignifikáns különbséget nem találtunk, de az elhunytak első és második mérési időpontban vett mintáiban egy magasabb tendencia sejthető (7. ábra).



7. ábra: *A szérum protein S100B koncentrációjának változása elhunytak (szürke) és túlélő betegek (sávozott) mintáiban CPR-t követően. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak.*

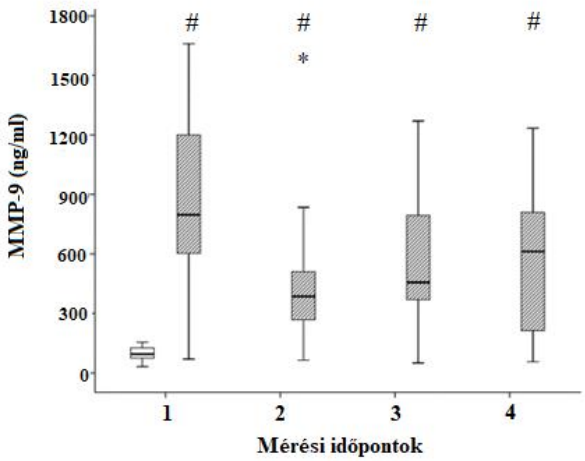
Terápiás hipotermia alkalmazása esetén nem észleltünk szignifikáns eltérést a protein S100 koncentrációkban normotermiás betegekhez viszonyítva (8. ábra).



8. ábra: *A szérum protein S100B koncentrációjának változása normotermia (szürke) és terápiás hipotermia (sávozott) alkalmazása esetén CPR-t követően. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak.*

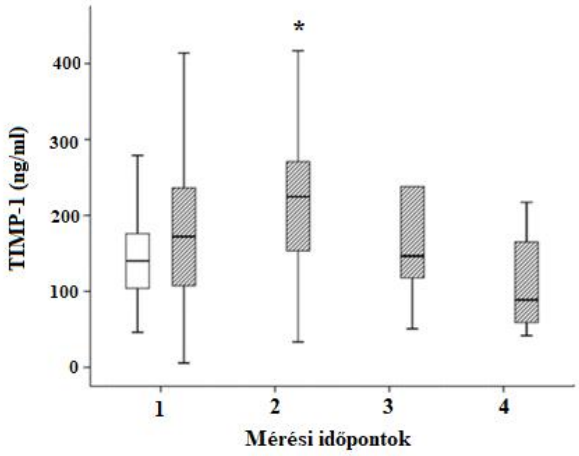
4.2.4. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata

CPR-t követően az első mérési időpontban (T1) a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb plazma MMP-9 koncentrációt mértünk (p=0,001). Az MMP-9 plazma szintje a teljes vizsgálat alatt szignifikánsan emelkedett maradt (p= 0,001- 0,015). A második mérési időpontban (T2) szignifikánsan alacsonyabb MMP-9 koncentrációt észleltünk az első mérési időponthoz (T1) viszonyítva (p=0,009), majd a negyedik mérési időpontra (T4) fokozatosan a kezdeti szintre emelkedő értékeket találtunk (9. ábra).



9. ábra: *A plazma MMP-9 változása CPR követően (szürke) a kontroll csoporthoz (fehér) viszonyítva. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva; #: p <0,05 a kontroll csoporthoz viszonyítva.*

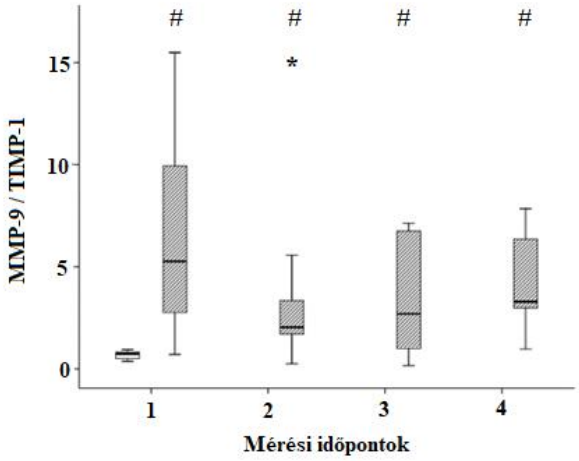
A cardiopulmonalis resuscitatiot követően a plazma TIMP-1 szintje a kontroll csoportban mért szinthez képes nem tért el egyik vizsgálati időpontban sem (p=0,1 – 0,678). A kezdeti szinthez képest (T1) a második mérési időpontban (T2) szignifikáns emelkedést észleltünk a plazma TIMP-1 szintjében (p=0,041), mely később (T3) a kezdeti szintre tért vissza és azon a szinten maradt (T4) (10. ábra).



10. ábra: *A plazma TIMP-1 változása CPR-t (szürke) a kontroll csoporthoz (fehér) viszonyítva. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett*

*minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítv*a

Az MMP9/TIMP-1 arány minden mérési pontnál szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz viszonyítva (p= 0,001 – 0,015). A második mérési pontban (T2) szignifikánsan alacsonyabb MMP9/TIMP-1 arányt mértünk, mint a kiindulási érték (T1) (p=0,001), majd az arány fokozatosan emelkedett a kiindulási irányba (T4) (11. ábra).



11. ábra: *A plazma MMP-9 /TIMP-1 arányának változása CPR-t követően (szürke) a kontroll csoporthoz (fehér) viszonyítva. Mérési időpontok: 1: ROSC követően 2 órán belül vett minta; 2: ROSC után 24 órával vett minta; 3: ROSC után 72 órával vett minta; 4: ROSC után 120 órával vett minta. Az adatok minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában láthatóak. *: p <0,05 az első mérési időponthoz viszonyítva; #: p <0,05 a kontroll csoporthoz viszonyítva.*

5. Megbeszélés

5.1. MMP-TIMP rendszer vizsgálata elektív artéria carotis stent behelyezést követően

Legfrissebb statisztikai eredmények alapján Európában évente 600-700 ezer ember kap stroke-ot. A stroke a második leggyakoribb cardiovascularis halálok Európában és a fejlett világban[3]. A stroke esetek körülbelül 80%-a ischeamias eredetű. Ezen adatok ismerete alapján az arteria carotis interna extracranialis szakaszának intervenciói világszerte a relatíve gyakori érsebészeti és intervenciós radiológiai beavatkozások közé tartoznak. Bár jelenleg „arany standard" beavatkozásnak a CEA tekinthető, a bevezetőben részletesen ismertetett nemzetközi ajánlások szerint megfelelő indikáció és betegszelekció esetén a CAS a CEA-val megegyező effektivitású, de kisebb invazivitású, a beteg számára kisebb műtéti megterheléssel járó intervenciós módnak tekinthető[38,20]. A beteg állapotának részletes kivizsgálása, preoperatív értékelése, a szükséges és lehetséges eltérések optimális managementje esszenciális abban, hogy sikeresen azonosításra kerüljenek azon betegek, akik az endovasculáris beavatkozás kisebb invazivitásából profitáljanak a nyílt műtéttel szemben.

Az MMP-TIMP rendszert CEA és CAS beavatkozást követően vizsgáló korábbi tanulmányok a beavatkozás után csak egy időpontban értékelték az MMP és TIMP szinteket[131,132,133]. Vizsgálatunkban elsődleges célként szerepelt az MMP-9 és a TIMP-1 plazma szintjének CAS perioperatív időszakában történő időbeli lefutásának vizsgálata, és azokok összevetése a CEA kapcsán mért értékekkel.

Az MMP-TIMP rendszer szerepét az agyi ischaemia-reperfúzió kapcsán több vizsgálat is felvetette[125,126]. A ROS és a peroxinitrit hatására az inaktív formában jelen lévő proMMP-k aktiválása figyelhető meg[125], valamint a szabadgyökök a TIMP-ek gátlásán keresztül indirekt módon is fokozzák az MMP aktivitásának mértékét[126]. Az MMP-k aktivitását a reperfúzió során felszabaduló gyulladásos citokinek (TNF-α, IL-17, IFN-γ) tovább növelik[127]. Megtartott agyi perfúzió esetén és élettani agyi endothel funkciók mellett az agyban az MMP-k és egyéb proteázok expressziója elhanyagolható mértékűnek tekinthető. Ischaemiás-reperfúziós agyi károsodás során az MMP-k közül elsődlegesen az MMP-9 és MMP-2 expressziója jelentősen fokozódik, mely az endothel funkció és a vér-agy-gát integritásának károsítása által agyödéma kialakulásához vezethet. A leukocyta infiltráció ezt tovább fokozza. Korábbi tanulmányok eredményei alapján ezen

folyamat akut szakaszában elsősorban az MMP-9 aktivitás fokozódása dominál, amit szubakut szakban az MMP-2 aktivitás növekedése követett. Ezzel párhuzamosan a TIMP-1 szerepe a korai, a TIMP-2 a szubakut szakban elsődleges[127,128,129,130]. Ezen eredményekkel összhangban vizsgálatainkban a MMP-9 és TIMP-1 szintek meghatározását céloztuk meg.

Korábbi tanulmányi eredmények alapján Tayebjee és munkatársai azt találták, hogy a MMP-TIMP rendszerbe tartozó proteinek plazma szintje korrelálhat a betegek életkorával, nemével és diurnalis ritmusával[134]. Eredményeink alapján a vizsgált betegcsoportokba a MMP-9 és a TIMP-1 szintjét nem befolyásolta sem a betegek neme, sem az életkora. Vizsgálatunkban a betegek diurnalis ritmusának elemzésére nem tértünk ki, de az elektív beavatkozások napközben, jellemzően azonos időpontban kezdődtek és a vérvételek vizsgálati időpontjai is előre meghatározott időpontban történtek.

Az MMP-9 és TIMP-1 a cardiovascularis rendszer remodellációjában betöltött szerepét több munkacsoport is elemezte korábban[135,136]. Gyermekkori magasvérnyomás miatt kezelt betegcsoportban, Niemirska és munkatársai azt találták, hogy az MMP-9 és TIMP-1 plazma szintje nemfüggő. Vizsgálati eredményeink alapján az arteria carotis interna stenosisa miatt végzett beavatkozások perioperatív szakaszában egyik mérési időpontban vett mintákban mért MMP-9 és TIMP-1 szinteket sem befolyásolta a betegek neme, életkora, magasvérnyomás betegsége.

Az MMP-9 plazmában mért szintjét az aterosclerosis talaján kialakuló thromboembolias események független kockázati tényezőjének találták[137]. Azon betegekben, akiknél a arteria coronariák atheroscleroticus elváltozása mellett egyidejűleg 2-es típusú diabetes mellitus is diagnosztizálható, a plazma MMP-9 szintjét magasabbnak találták[138]. Ez rávilágíthat az MMP-9 a diabeteshez asszociált atherothrombotikus szövődmények, így a cerebrovascularis ischaemiás események kialakulásának folyamatában betöltött szerepére. Vizsgálati eredményeink alapján az orális antidiabetikummal kezelt carotis intervención átesett betegek plazma MMP-9 és TIMP-1 szintje nem mutatott eltérést az ilyen gyógyszert nem szedő betegekétől. Inzulin analóggal kezelt diabeteses betegeknél azonban a reperfúziót követően 1 órával vett mintákban szignifikánsan magasabb plazma MMP-9 szintet találtunk, amit a későbbi vizsgálati időpontokban vett mintákban már nem észleltünk. Eredményeinkkel szemben, állatkísérletes vizsgálatok során azt találták, hogy az inzulin terápia specifikusan képes csökkenteni az MMP-9 expresszióját, melyben szerepet játszhat az inzulin terápia atheroscleroticus eredetű intima károsodás mértékét kedvezően befolyásoló hatása is[139].

Kutatásunk során azt találtuk, hogy az ADP receptor antagonista thrombocyta aggregáció gátló gyógyszert szedő betegekben a carotis intervenciót megelőzően mérhető MMP-9 szintje alacsonyabb, mint az ilyen típusú gyógyszert nem szedő betegeké. Az intervenciót követően azonban ez a különbség már nem észlelhető. Az ADP receptor antagonista típusú thrombocyta aggregáció gátló gyógyszerek plazma MMP-9 szintre kifejtett hatása nem tisztázott. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy különböző sejttípusokban adenozin-trifoszfát (ATP) hatására az MMP-9 expressziója fokozódik[140,141]. Choi és munkatársai igazolták, hogy agyi inzultust követően kialakuló gyulladásos válasz során az apoptotikus és nekrotikus sejtekből felszabaduló ATP által indukált microglia sejt aktiváció fokozza a MMP-9 nem transzkripciós szintű aktivációját, mely folyamat P2Y receptor antagonistákkal (pl. clopidogrel) hatásosan gátolható sejtkulturákban végzett kísérletek során[142]. Sternberg és munkatársai megfigyelték, hogy az akut ischaemiás stroke-ot követően adott clopidogrel hatására a plazma MMP-9 szintje csökkenést mutatott[143]. A TIMP-ek thrombocyta aggregációra kifejtett hatása fokozódik aspirin vagy ADP receptor antagonista jelenlétében. Az ADP receptor antagonistákkal végzett kezelés hatására kialakuló csökkent thrombocyta aggregáció befolyásolhatja a TIMP-ek expresszióját is[144].

TIA-t vagy ischaemiás stroke-ot követően, az MMP-k szintek emelkedése mellett a TIMP-k plazma szintjének egyidejű csökkenése kialakulhat a ischaemiás agyi károsodás, majd a későbbi (szubakut) szakaszban a központi idegrendszer remodellációjának hatására is[145,146]. Vizsgálatunk során CEA-t követően az első postoperatív napon megfigyelt szignifikáns plazma MMP-9 szint emelkedés jelezhet olyan mértékű vér-agy-gát diszfunkció és/vagy microembolisatio létrejöttét, mely a beavatkozást követően klinikai tünetekben mértéke miatt nem manifesztálódik (szubklinikai), későbbiekben azonban akár hatással lehet egyes központi idegrendszeri funkciókra is[131]. Diffúzió súlyozott MR képalkotás segítségével Tedesco és munkatársai azt találták, hogy arteria carotis stent behelyezést követően kialakuló microembolisatio mértéke meghaladja az endarterectomiat követően észlelt microembolisatios szövődmény mértékét[147]. Montorsi és munkatársai azt igazolták, hogy a stent behelyezése során proximális endovascularis occlusios eljárás használata esetén a microembolisatios szövődmény kockázata jelentősen csökkenhet[148]. A másik lehetséges ok, mely magyarázhatja az általunk az első postoperatív napon mért magasabb MMP-9 szinteket a CEA csoportban, a CEA műtét során a műtéti technika természetéből eredően létrejövő carotis áramlás restrikciója, mely

hosszabb, és nagyobb mértékű, mint a stent beavatkozás során észlelhető áramláscsökkenés.

A reperfúzió után 1 órával észlelt CEA és CAS kapcsán egyaránt megjelenő szignifikáns TIMP-1 szint csökkenés elsősorban a reperfúzió következtében megemelkedő ECM turnoverrel magyarázható[145,146]. Az első posztoperatív napon általunk a CEA után észlelt szignifikánsan magasabb MMP-9/TIMP-1 arány elsősorban a magas MMP-9 szint következménye, a TIMP-1 plazma szintjének befolyása nem tűnik jelentősnek.

Mindezen magyarázatok mellett említést kell tennünk vizsgálatunk lehetséges korlátairól is. Adatgyűjtését egy centrumban végeztük. Mind a vizsgált csoport, mind a kontroll csoport esetszáma relatíve alacsony volt. A két műtéti beavatkozás eltérő mértékű invazivitással jár. CEA esetén a szövetsérülés mértéke nagyobb, mint CAS során. Agren és munkatársai azt találták, hogy a MMP-9 szerepet játszik a sebgyógyulás folyamatában, így a nagyobb szövetsérüléssel járó beavatkozás esetén ez hatással lehet a vizsgálati eredményekre.

Az MMP-TIMP rendszer elektív arteria carotis stent behelyezés és carotis endarterectomia során végzett vizsgálati eredményeink alapján összegzésképpen elmondhatjuk, hogy a két beavatkozás perioperatív szövődmény gyakoriságában nem találtunk szignifikáns eltérést. Az endovascularis eljárás kisebb változást indukál az MMP-9, TIMP-1 szintekben, melyből arra lehet következtetni, hogy a klinikai tünetekkel nem járó szubklinikai központi idegrendszeri károsodás mértéke kisebb lehet. Ennek hátterében elsősorban a vér-agy-gát kisebb mértékű diszfunkciója és/vagy a microembolisatio mértéke állhat, de szerepe lehet az arteria carotisban a beavatkozás során észlelhető véráramlás csökkenés mértékének és időtartamának is.

5.2. Cardiopulmonalis resuscitatiot követően végzett kísérletek

5.2.1. Mortalitási adatok

Európában a korházon kívül bekövetkező hirtelen szívhalál esetek száma évente megközelítőleg 350 ezerre tehető[149]. Hírtelen szívhalál esetén a hosszútávú túlélést négy tényező határozza meg (korai felismerés, korai alapszintű resuscitatio, amennyiben szükséges korai defibrilláció, megfelelő postresuscitatios terápia), melyet összefoglalóan túlélési láncnak nevezünk. Légzés- és keringésleállást követően a teljes szervezetet érintő globális ischaemia és anoxia alakul ki. Az ennek következtében létrejövő sejtkárosodás

mértékét alapvetően meghatározza az ischaemia hossza, a sejt egyéni rezisztenciája és az extracelluláris környezet állapota[150].

A keringésleállás után kialakuló agyi diszfunkció a keringés megszűnését követően körülbelül az első 5 percig tekinthető teljesen visszafordíthatónak. Ezt a periódust követően a ROS és a hypoxia-generálta kálcium-ion felszabadulás hatására excitatoros neurotranszmitter (elsősorban glutamát) szabadul fel, mely a bevezetőben részletezett módon további idegsejt károsodáshoz vezet. Az idegsejtek ischaemiás inzultust nem azonos mértékben képesek elviselni. Az ischaemiára legérzékenyebb idegsejtek a hippocampusban, a cortex LIII rétegében, a striatumban és a cerebellumban találhatóak[114]. A keringésmegállás után kialakuló központi idegrendszeri károsodás fő megjelenési formái a kóma, myoclonusok, konvuliziók, változó súlyossági neurokognitív diszfukciók és az agyhalál[54],[151]. A központi igerendszeri károsodás a ROSC-t követő késői (a 72 órán túli) mortalitásban játszik szerepet.

Vizsgálatunk elvégzése idején a ERC 2010-ben kiadott ajánlása volt érvényben, mely alapján sokkolandó ritmus (kamrafibrilláció, vagy pulzus nélküli kamrai tachycardia) miatt reanimált komatózus beteg postresuscitatios ellátása során 12-24 órára enyhe terápiás hipotermia (32-34ºC maghőmérséklet) alkalmazását javasolta a betegek neurológiai kimenetelének javítása céljából[50]. A terápiás hipotermia neurológiai kimenetelt és következetes teljes mortalitást csökkentő hatását több tanulmány is igazolta[152,57,153,154]. Ezen eredményekkel szemben vizsgálatunk során nem találtunk különbséget a 30 napos mortalitási adatokban a terápiás hipotermia alkalmazása esetén. Kutatásunkkal nagyjából egyidőben Nielsen és munkatársai által a New England Journal of Medicine-ben megjent Target Temperature Management tanulmány nem talált a mortalitásban különbséget normotermia és a hipotermia alkalmazása esetén[52]. A tanulmány hatására a 2015-ben megjelent új és jelenleg aktuális ERC és AHA egyaránt módosításra került, melyek alapján 24-48 órás hőmérséklet kontroll (32-36 ºC maghőmérséklet) javasolt, elsődleges cél a hipertermia elkerülése az első 72 órában. A TTM alkalmazása során az utóbbi évek fő kérdése neurológiai kimenetel és mortalitás szempontjából az ideális célhőmérséklet és optimális időtartam fenntartását. Legutóbbi eredmények alapján optimálisnak a 34-36 ºC közötti centrális célhőmérséklet hosszabb idejű fenntartása (48 óra) tűnik[155,156,157,158,159,160]. TTM kedvező hatása nem-sokkolandó ritmus esetén szintén kérdés tárgya[161].

Eredményeink alapján a betegek neme és életkora nem befolyásolta a 30 napos mortalitásukat. Irodalmi adatok szerint a betegek neme és a ROSC gyakorisága illetve mortalitási adatok közötti összefüggése kérdéses[162,163,164]. Nem találtunk különbséget a 30 napos túléléstben a nem sokkolandó és sokkolandó iniciális ritmusok között. Ennek oka feltehetően a relatív alacsony esetszám, mert irodalmi eredmények alapján a sokkolandó ritmus és sokkolandó ritmusba konvertálódó nem sokkolandó ritmus esetén is a kimenetel kedvezőbb[165,161,166,167].

5.3. A terápiás hipotermia hatása

A laktát anaerob glikolízis során keletkezik azáltal, hogy a hypoxiás körülmények között a piruvát nem lép be a Krebs-ciklusba. Állatkísérletes eredmények igazolták, hogy a keringésleállást követően a megemelkedett szérum laktát szintje korrelál az ischaemia hosszával[168,169]. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy terápiás hipotermia alkalmazása esetén a szérum laktát szint magasabb volt a kezdeti és a ROSC után 12. és 36. órában vett mintákban, mint normotermia esetén. Bernard és munkatárasi azt találták, hogy a laktát szint a ROSC-t követő 18-24. óra között tért el terápiás hipotermia alkalmazása esetén[149]. A megfigyelt különbség egyik lehetséges okát magyarázhatja az alkalmazott hipotermia hossza (12 vs. 24 óra). A laktát szinteknek a ROSC-t követő alakulása azért jelentős, mert újabb tanulmányok alapján prognosztikai markerként jelezhetik a 30 napos mortalitást. Düring és munkatársai egy nemrégiben megjelent tanulmányukban azt tették közzé, hogy korházon kívül végzett resuscitatio után a felvételkor és a ROSC-t követő 12. órában mért laktát szint kapcsolatban van a 30 napos mortalitással TTM alkalmazása esetén, míg a laktát clearance vizsgálata nem mutatott kapcsolatot a halálozással[170]. Lee és munkatársai vizsgálatuk során a laktát clearance neurológiai kimenettel való összefüggését igazolta[171]. Orban és munkatársai korházon kívül resuscitation átesett betegeknél azt találta, hogy terápiás hipotermia alkalmazása esetén az első 24 órában mért laktát szint korrelál az intenzív osztályos mortalitással. A CPR-t követően többszervi elégtelenségben elhunyt betegek ROSC-t követő kezdeti laktát szintjét magasabbnak találták, mint a később neurológiai károsodás során elhunyt betegekben mért kezdeti szintet[169]. Kim és munkatársai korházban végzett resuscitatiot követően vizsgálták a szérum laktát szinteket TTM-mel kezelt betegek esetén. Eredményeik alapján az intenzív osztályos felvételkor mért kezdeti laktát szint korrelál a neurológiai kimenetellen, míg a laktát clearance nem[172].

5.4. Protein S100B eredmények

A protein S100B egy kisméretű savas protein, mely a kálcium-kötő proteincsalád tagja. A fehérje astrocytákban, oligodendrocytákban és Schwann-sejtekben szintetizálódik. Élettani körülmények között szerepe van a sejtproliferációban, differenciációban és a kálcium-homeosztázis szabályozásában[173]. Egészséges egyénekben a szérum szintje elhanyagolható mennyiségű (<0,05 µg/l)[174]. Az intakt vér-agy-gáton nem jut át, ezért a vér-agy-gát permeabilitás fokozódásának markereként is vizsgálták[175]. Megemelkedett szérum szintjét prediktívnek találták a glia sejt károsodás mértékével[176]. Keringésleállást követően a protein S100B szintje 24 órán belül tetőzik, relatív rövid, ezért tartósan magas szintje az agykárosodás mértékét jelezheti[177,178,179].

Vizsgálatunk során a protein S100B szérum szintjének fokozatos csökkenését észleltünk resuscitatiot követően, mely összevethető a fehérje relatív rövid eliminációs féléletidejével. Több vizsgálat is azt találta, hogy CPR-t követően a protein S100B szérum szint korrelál a neurológiai kimenetellel[180,181]. Vizsgálatunk során a felvételt követően és az ROSC követő első napon a 30 napos mortalitást figyelembe véve az elhunytak között a protein S100B szintekben egy magasabb tendenciát észleltünk a túlélőkéhez viszonyítva, de szignifikáns különbséget nem sikerült igazolnunk. Ennek oka a realatíve alacsony esetszám lehet. A terápiás hipotermia alkalmazása esetén nem találtunk különbséget a protein S100B szérum szintekben a normotermiával kezelt betegekhez képest. Nem volt különbség a 30 napos mortalitásban sem a két csoport között. Az irodalmi eredményekkel összevetve, Derwall és munkatársai szintén azt találták, hogy a terápiás hipotermia nincs hatással a protein S100B szérum szintjére[182].

A legújabb review-k és metaanalízisek alapján a protein S100B prognosztikai markerként való alkalmazásának egyik nehézsége és kulcsa az optimális cut-off érték meghatározása, mely választópontot jelenthet a várható kedvező és kedvezőtlen kimenetel között.[179,178,183].

A vizsgálatunkat követően megjelent és jelenleg is aktuális 2015-ös ERC ajánlás a protein S100B-ről említést tesz, mint lehetséges biomarkerről, melynek korrelálhat az anoxiás-ischaemiás károsodás mértékével és így a neurológiai kimenetel súlyosságával. De a protein S100B a neurospecifikus enolázzal szemben kevéssé vizsgált. Előnye, hogy a szedáció mértékétől független és kvantitatív, a fő hátránya az egyértelmű küszöbérték hiánya[62].

5.5. Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata

Az MMP-TIMP rendszer szerepét az agyi ischaemia-reperfúzió és a vér-agy-gát károsodása során bevezetőben részletesen tárgyaltuk. Az MMP-TIMP rendszer és az MMP-9 szerepét fokális agyi ischaemia során több kutatócsoport is vizsgálta[184,185]. A globális agyi ischaemia-reperfuzió kapcsán az ismeretek szegényesek. Vizsgálatunk fő célkitűzése sikeres cardiopulmonalis resuscitatiot követően kialakult globális agyi ischaemia és reperfúzió kapcsán az MMP-9, a TIMP-1 és ezek arányának időbeli változásának elemzése humán populációban. CPR-t követően kutyákon végzett állatkísérlet során kamrafibrillációt követően Li és munkatársai 2012-ben MMP-9/TIMP-1 arányeltolódást észleltek, mely összefüggést mutatott a famrafibrilláció hosszával és szerepet játszhatott a resuscitatiot követően kialakuló cardialis diszfukció létrejöttében[186]. Állatkísérletes modellezés során Li és munkatársai 2017-ben sertéseken végzett resuscitatiot követően tanulmányozta a terápiás hipotermia hatását. Eredményeik alapján a terápiás hipotermia csökkenetette a globális agyi ischaemia-reperfúziót követően kialakuló vér-agy-gát károsodás mértékét, az agyi tight junction-ok károsodását és az MMP-9 expressziójának mértékét[187]. Két humán tanulmány foglalkozott a MMP-TIMP rendszerrel ROSC-t követően, azonban ezek csak a ROSC után egy időpontban illetve a CPR-t követő első 48 órában vizsgálták az MMP-TIMP szinteket. Turkdogan és munkatársai azt igazolták, hogy közvetlenül a sikeres CPR után vett mintákban a MMP-9 koncentráció magasabb, mint a kontroll csoportban, de alacsonyabb, mint sikertelen CPR után elhunytakban vett mintában mért koncentráció. Tanulmányukban az MMP-9 a CPR-t követő korai mortalitás független prediktív faktorának bizonyult[188]. Hästbacka és munkatársai ROSC-t követő első 48 órában mérte a szérum MMP-7, MMP-8 és MMP-9, valamint a TIMP-1 szinteket normotermiás és terápiás hipotermiával kezelt betegeken. A ROSC után 24 órával az MMP-7, MMP-8 és az MMP-9 szintje magasabb volt, mint a normál populációban, de a TIMP-1 szintje nem változott. Terápiás hipotermián átesett betegeknél az MMP-9 szintjét a ROSC után 24 órával alacsonyabbnak találták, mint normotermiásan kezelt betegeknél[189].

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a MMP-9 szintje ROSC-t követően megemelkedik és szintje egy átmeneti csökkenést követően, de végig magas marad egészen a CPR-t követő 5. napig. A TIMP-1 szintje közvetlenül a ROSC-t követően nem magas, viszont a CPR után 1 nappal megemelkedik, majd ismét a normál tartományba süllyed. Az MMP-9/TIMP-1arány a CPR-t követő 5 napban mindvégig magasabb a

normálisnál, de átmenetileg csökken a 24. órában. Az ischeamiás-reperfúziós károsodást követően létrejövő MMP-9 szint emelkedést a TIMP-1 szint emelkedése csak kismértékben követi, erre utal az általunk igazolt magas MMP-9/TIMP-1 arány is. Az MMP-9, mint proteáz, magas koncentrációban a fő szöveti inhibitor hiányában emelkedett proteolitikus kapacitása által a gyulladásos válasz fokozódásához vezet. Ez magyarázata lehet a globális agyi ischaemiás-reperfúziós károsodást követő, gyakran tapasztalható jelentős neurológiai funkcióvesztésnek.

A MMP-TIMP rendszeren végzett CPR utáni vizsgálatunknál szót kell ejteni a lehetséges limitáló tényezőkről is. A vizsgálatunk egy centrumban történt, az esetszámunk relatíve alacsony volt, a mortalitási adatok és a terápiás hipotermia hatásainak további elemzésére. Az MMP-9 és TIMP-1 szinteket szérum mintákból végeztük (csakúgy, mint a fent tárgyalt két humán vizsgálat), így az eredmények interpretálásánál figyelembe kell venni, hogy a emelkedett szérum szintek multifaktoriálisak is lehetnek. A kialakuló gyulladásos válasz reakciót nem csak az agy, hanem más szervek ischeamiás-reperfúziós károsodása is befolyásolhatja.

6. Tézisek

Az elektív arteria carotis stent behelyezést perioperatív időszakában az MMP-TIMP rendszer vizsgálata során az alábbiakat állapítottuk meg:

1. Az arteria carotis interna stenosisa miatt végzett intervenciók során az MMP-9 és TIMP-1 szintjét nem befolyásolja a betegek életkora, neme, a beavatkozás oldalisága, a korábbi nem major stroke előfordulása, az ellenoldali 50%-ot meghaladó arteria carotis stenosis jelenléte, a korábbi azonos, vagy ellenoldali carotis intervenció, a dohányzás, a magasvérnyomás betegség és a nem inzulin dependens diabetes mellitus fennállása.

2. Az arteria carotis interna stenosisa miatt végzett intervenciók után 1 órával az inzulin analóggal kezelt diabetes mellitusos betegekben magasabb MMP-9 szint mérhető, melynek okát egyelőre nem tudjuk magyarázni.

3. Az ADP receptor antagonista hatású thrombocyta aggregáció gátló szerek alkalmazása esetén – melyek irodalmi adatok alapján ischaemiás stroke-t követően az MMP-9 szintet csökkentik – az intervenciót megelőzően alacsonyabb MMP-9 szint mérhető. Ez pozítív hatású lehet elsősorban az atheroscleroticus plakk instabilitása szempontjából. Eredményeink alapján ez a hatás a beavatkozást követően a vizsgált posztoperatív szakban már nem észlelhető.

4. CAS perioperatív időszakában az MMP-9 szintje érdemben nem változik, míg CEA-t követően az első postoperatív napon emelkedik, majd a kezdeti szintre csökken. A reperfúziót követő napon CAS után alacsonyabb MMP-9 mérhető, mint CEA-t követően.

5. A TIMP-1 perioperatív kinetikája mindkét beavatkozás után azonos, közvetlenül a reperfúziót követően csökken, majd a kiindulási szintre emelkedik. Ez a fokozott ECM átalakulás jeleként értelmezhető.

6. Az MMP-9/TIMP-1 arány CAS után nem változik, míg CEA műtöttekben az első postoperatív nap emelkedik, majd a kezdeti szintre csökken. A reperfúziót követő napon

CAS után alacsonyabb az MMP-9/TIMP-1arány, mint CEA-n átesett betegekben. Ennek hátterében elsődlegesen az MMP-9 szint eltérő perioperatív kinetikája áll, a TIMP-1 szerepe az eredményeink alapján nem jelentős.

7. CAS és CEA kapcsán az MMP-TIMP rendszerben észlelt változás legvalószínűbb oka – az irodalmi adatokkal összevetve – a beavatkozás során kialakuló vér-agy-gát diszfunkció és/vagy microembolisatio mértékének különbsége.

8. A perioperatív szövődmények gyakoriságában eltérést nem tudtunk igazolni, de a MMP-TIMP rendszer perioperatív változása felvetheti a klinikai tünetekkel nem járó (szubklinikai) mértékű központi idegrendszeri károsodás lehetőségét, ennek későbbi következménye nem tisztázott.

A cardiopulmonalis resuscitatiot követően végzett vizsgálataink alapján az alábbiakat állapítottuk meg:

1. CPR után a terápiás hipotermia alkalmazása nem jár kedvezőbb kimenetellel a 30 napos mortalitást végpontnak tekintve.

2. CPR-t követően 24 órán át fenntartott terápiás hipotermia esetén a ROSC-t követően 12 és 36 órával magasabb szérum laktát szintet mértünk, mint normotermia esetén. Az irodalmi eredmények alapján a ROSC-t követően a korai szakaszban (12-24 óra) észlelt magas laktát szint prediktív a kedvezőtlen neurológiai kimenetelre.

3. A 30 napos mortalitást figyelembe véve, a túlélők és az elhunytak szérum protein S100B szintje között nem találtunk egyértelmű különbséget.

4. Terápiás hipotermia és normotermia alkalmazása esetén a protein S100B szintek nem különböztek, mely párhuzamban áll azzal, hogy a 30 napos mortalitásban sem találtunk különbséget.

5. CPR-t követően az MMP-9 szintje tartósan (legalább 5 napig) emelkedett a normál értékhez képest, de a ROSC után 24 órával átmenetileg csökken a szintje.

6. CPR után a TIMP-1 csak a ROSC-t követő 24. órában emelkedett. Ez irodalmi adatok alapján elsősorban a reperfúzió során kialakuló megemelkedett ECM átépülésre utal.

7. CPR után a MMP9/TIMP-1 arány tartósan magas, de a ROSC után 24 órával átmenetileg csökkenő kinetikát mutat.

8. A CPR-t követően észlelt MMP-9 és TIMP-1 kinetika alapján megállapítható, hogy az MMP-9, mint proteáz magas koncentrációban a fő szöveti inhibitorának relatív hiányában a gyulladásos válasz fokozódásához vezethet, ennek szerepe lehet a globális agyi ischaemiás-reperfúziós károsodás kedvezőtlen neurológiai kimenetelében.

7. Irodalomjegyzék

1. Kopper, L. & Schaff, Z. Patológia. Medicina Könyvkiadó ZRT., Budapest, 2006 ISBN 963 226 075 9.

2. Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J. & Lewington, S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res*. **118**, 535–546 (2016).

3. European cardiovascular Disease Statistics 2017. Available at: http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html.

4. Bergheanu, S. C., Bodde, M. C. & Jukema, J. W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J*. **25**, 231–242 (2017).

5. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A. & Nasri, H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int. J. Prev. Med*. **5**, 927–946 (2014).

6. Libby, P., Ridker, P. M. & Maseri, A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* **105,** 1135–1143 (2002).

7. Stary, H. C. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20,** 1177–1178 (2000).

8. Hetterich, H. *et al.* AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur. Radiol.* **26,** 3223–3233 (2016).

9. Stary, H. C. *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* **92,** 1355–1374 (1995).

10. Cai, J.-M. *et al.* Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* **106,** 1368–1373 (2002).

11. Aboyans, V., Lacroix, P. & Criqui, M. H. Large and Small Vessels Atherosclerosis: Similarities and Differences. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **50,** 112–125 (2007).

12. Hill, A. B. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? *Can. J. Surg.* **41,** 208–213 (1998).

13. Louridas, G. & Junaid, A. Management of carotid artery stenosis. Update for family physicians. *Can. Fam. Physician* **51,** 984–989 (2005).

14. Mughal, M. M. *et al.* Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **9,** 1315–1330 (2011).

15. Chambers, B. R. & Norris, J. W. Outcome in Patients with Asymptomatic Neck Bruits. *N. Engl. J. Med.* **315,** 860–865 (1986).

16. Golledge, J., Cuming, R., Ellis, M., Davies, A. H. & Greenhalgh, R. M. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br. J. Surg.* **84,** 1697–1701 (1997).

17. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P. & Paoletti, R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* **74,** 1399–1406 (1986).

18. Liapis, C. D. *et al.* ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **37,** 1–19 (2009).

19. Barnett, H. J. M. *et al.* Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. *N. Engl. J. Med.* **339,** 1415–1425 (1998).

20. Naylor, A. R. *et al.* Editor's Choice e Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **55**, 3-81 (2018).

21. Wolff, T., Guirguis-Blake, J., Miller, T., Gillespie, M. & Harris, R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* **147,** 860–870 (2007).

22. Virmani, R., Burke, A. P., Farb, A. & Kolodgie, F. D. Pathology of the Vulnerable

Plaque. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47,** 13–18 (2006).

23. Mono, M.-L. *et al.* Plaque Characteristics of Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* **34,** 343–350 (2012).

24. Gupta, A. *et al.* Carotid Plaque MRI and Stroke Risk. *Stroke* **44,** 3071–3077 (2013).

25. Silvennoinen, H. M., Ikonen, S., Soinne, L., Railo, M. & Valanne, L. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **28,** 97–103 (2007).

26. Josephson, S. A. *et al.* Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* **63,** 457–460 (2004).

27. Markus, H. S. *et al.* Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* **9,** 663–671 (2010).

28. Hermus, L., Lefrandt, J. D., Tio, R. A., Breek, J.-C. & Zeebregts, C. J. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis* **213,** 21–9 (2010).

29. Alvarez, B., Ruiz, C., Chacón, P., Alvarez-Sabin, J. & Matas, M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* **40,** 469–475 (2004).

30. Holm, P. W., Slart, R. H. J. A., Zeebregts, C. J., Hillebrands, J. L. & Tio, R. A. Atherosclerotic plaque development and instability: A dual role for VEGF. *Ann. Med.* **41,** 257–264 (2009).

31. Mozaffarian, D. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation* **131,** 29-322 (2015).

32. Spence, J. D. Management of Asymptomatic Carotid Stenosis. *Neurol. Clin.* **33,** 443–457 (2015).

33. Spence, D. J., Song, H. & Cheng, G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke Vasc. Neurol.* **1**, 64-71 (2016).

34. Aho, K. *et al.* Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull. World Health Organ.* **58,** 113–30 (1980).

35. Ojaghihaghighi, S., Vahdati, S. S., Mikaeilpour, A. & Ramouz, A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J. Emerg. Med.* **8,** 34–38 (2017).

36. Ay, H. *et al.* Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke* **45,** 3589–3596 (2014).

37. Adams, H. P. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24,** 35–41 (1993).

38. Kernan, W. N. *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* **45,** 2160–2236 (2014).

39. Brott, T. G. *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ ACR/ASNR/ CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *Stroke* **42,** 420-463 (2011).

40. Powers, W. J. *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **49,** 46-110 (2018).

41. Gräsner, J.-T. *et al.* EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* **105,** 188–195 (2016).

42. Nolan, J. P. *et al.* Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation* **85,** 987–992 (2014).

43. AHA Cardiac Arrest Statistics. Available at: https://cpr.heart.org/AHAECC/CPRAndECC/ResuscitationScience/UCM_477263_AHA-Cardiac-Arrest-Statistics.jsp%5BR=301,L,NC%5D.

44. Scholz, K. H. & Böttiger, B. W. Warum brauchen wir Cardiac-Arrest-Zentren? *Herz* **43,** 506–511 (2018).

45. Nolan, J. P. *et al.* Kurzdarstellung. *Notfall + Rettungsmedizin* **13,** 515–522 (2010).

46. Monsieurs, K. G. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* **95,** 1–80 (2015).

47. Kleinman, M. E. *et al.* 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **137,** 7-13 (2018).

48. ERC Guidelines | ERC Guidelines 2015. Available at: https://cprguidelines.eu/.

49. Magyar resuscitéciós Társaság (Hungarian Resuscition Council) Aktuális irányelvek. Available at: https://www.reanimatio.hu/professionalinformation.

50. Nolan, J. P. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary on behalf of the ERC Guidelines Writing Group 1. *Resuscitation* **81,** 1219–1276 (2010).

51. Spencer, B., Chacko, J., Sallee, D. & American Heart Association. The 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care: An Overview of the Changes to Pediatric Basic and Advanced Life Support. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* **23,** 303–310 (2011).

52. Nielsen, N. *et al.* Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **369,** 2197–2206 (2013).

53. Neumar, R. W. *et al.* Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, . *Circulation* **118,** 2452–2483 (2008).

54. Mongardon, N. *et al.* Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann. Intensive Care* **1,** 45 (2011).

55. Dragancea, I., Rundgren, M., Englund, E., Friberg, H. & Cronberg, T. The

influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* **84,** 337–342 (2013).

56. Lemiale, V. *et al.* Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* **39,** 1972–1980 (2013).

57. Oddo, M., Schaller, M.-D., Feihl, F., Ribordy, V. & Liaudet, L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **34,** 1865–1873 (2006).

58. Olasveengen, T. M. *et al.* Intravenous Drug Administration During Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* **302,** 2222-2229 (2009).

59. Laver, S., Farrow, C., Turner, D. & Nolan, J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* **30,** 2126–2128 (2004).

60. Young, P. *et al.* HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* **85,** 1686–1691 (2014).

61. Bellomo, R. *et al.* Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care* **15,** 90-99 (2011).

62. Nolan, J. P. *et al.* European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* **95,** 202–222 (2015).

63. Schneider, A. G. *et al.* Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* **84,** 927–934 (2013).

64. Slutsky, A. S. & Ranieri, V. M. Ventilator-Induced Lung Injury. *N. Engl. J. Med.* **369,** 2126–2136 (2013).

65. Nikolaou, N. I. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* **95,** 264–277 (2015).

66. Bro-Jeppesen, J. *et al.* Hemodynamics and Vasopressor Support During Targeted Temperature Management at 33°C Versus 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Crit. Care Med.* **43,** 318–327 (2015).

67. Chang, W.-T. *et al.* Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med.* **33,** 88–95 (2007).

68. Roberts, B. W. *et al.* Association Between Elevated Mean Arterial Blood Pressure and Neurologic Outcome After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Crit. Care Med.* **47**, *93-100 (2019)*

69. Thomsen, J. H. *et al.* Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* **89,** 36–42 (2015).

70. Bjelland, T. W. *et al.* Propofol and remifentanil versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med.* **38,** 959–967 (2012).

71. Legriel, S. *et al.* Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation* **84,** 343–350 (2013).

72. Mani, R., Schmitt, S. E., Mazer, M., Putt, M. E. & Gaieski, D. F. The frequency and timing of epileptiform activity on continuous electroencephalogram in comatose post-cardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **83,** 840–847 (2012).

73. Daviaud, F. *et al.* Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med.* **40,** 855–862 (2014).

74. Wang, C.-H. *et al.* Associations between blood glucose level and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* **15,** 118-127 (2016).

75. Bertini, G. *et al.* Prognostic significance of early clinical manifestations in postanoxic coma: a retrospective study of 58 patients resuscitated after prehospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **17,** 627–633 (1989).

76. Geocadin, R. G., Peberdy, M. A. & Lazar, R. M. Poor survival after cardiac arrest resuscitation. *Crit. Care Med.* **40,** 979–980 (2012).

77. Wijdicks, E. F. & Young, G. B. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet (London, England)* **343,** 1642–1643 (1994).

78. Rothstein, T. L. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma. *J. Clin. Neurophysiol.* **17,** 486–497 (2000).

79. Young, G. B., Doig, G. & Ragazzoni, A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit. Care* **2,** 159–164 (2005).

80. Sivaraju, A. *et al.* Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med.* **41,** 1264–1272 (2015).

81. Amorim, E. *et al.* Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic–ischemic brain injury. *Resuscitation* **109,** 121–126 (2016).

82. Hofmeijer, J. & van Putten, M. J. A. M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin. Neurophysiol.* **127,** 2047–2055 (2016).

83. Stammet, P. *et al.* Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65,** 2104–2114 (2015).

84. Keijzer, H. M. *et al.* Brain imaging in comatose survivors of cardiac arrest: pathophysiological correlates and prognostic properties. *Resuscitation* **133**, 124-136 (2018).

85. Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C. & Karamanos, N. K. Extracellular matrix structure. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **97,** 4–27 (2016).

86. Berrier, A. L. & Yamada, K. M. Cell–matrix adhesion. *J. Cell. Physiol.* **213,** 565–573 (2007).

87. Rozario, T. & DeSimone, D. W. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev. Biol.* **341,** 126–140 (2010).

88. Vlodavsky, I., Iozzo, R. V. & Sanderson, R. D. Heparanase: Multiple functions in inflammation, diabetes and atherosclerosis. *Matrix Biol.* **32,** 220–222 (2013).

89. Puente, X. S., Sánchez, L. M., Overall, C. M. & López-Otín, C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat. Rev. Genet.* **4,** 544–558 (2003).

90. Nagase, H. Metalloproteases. in *Current Protocols in Protein Science* **21,** 1-13 (2001).

91. Rawlings, N. D., Waller, M., Barrett, A. J. & Bateman, A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Res.* **42,** 503-509 (2014).

92. Edwards, D., Handsley, M. & Pennington, C. The ADAM metalloproteinases. *Mol. Aspects Med.* **29,** 258–289 (2008).

93. Murphy, G. & Nagase, H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol. Aspects Med.* **29,** 290–308 (2008).

94. Butler, G. S. & Overall, C. M. Updated Biological Roles for Matrix Metalloproteinases and New "Intracellular" Substrates Revealed by Degradomics. *Biochemistry* **48,** 10830–10845 (2009).

95. Sternlicht, M. D. & Werb, Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **17,** 463–516 (2001).

96. Nagase, H. & Woessner, J. F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* **274,** 21491–21494 (1999).

97. Tauro, M., McGuire, J. & Lynch, C. C. New approaches to selectively target cancer-associated matrix metalloproteinase activity. *Cancer Metastasis Rev.* **33,** 1043–1057 (2014).

98. Shimokawa, K. & Nagase, H. Purification of MMPs and TIMPs. in *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* **622,** 123–155 (2010).

99. Knäuper, V. & Murphy, G. Methods for Studying Activation of Matrix Metalloproteinases. in *Methods in molecular biology* **622,** 233–243 (2010).

100. Lanone, S. *et al.* Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13–induced inflammation and remodeling. *J.*

Clin. Invest. **110,** 463–474 (2002).

101. Sadowski, T. *et al.* Matrix metalloproteinase 19 processes the laminin 5 gamma 2 chain and induces epithelial cell migration. *C. Cell. Mol. Life Sci.* **62,** 870–880 (2005).

102. Prajapati, S., Tao, J., Ruan, Q., De Yoreo, J. J. & Moradian-Oldak, J. Matrix metalloproteinase-20 mediates dental enamel biomineralization by preventing protein occlusion inside apatite crystals. *Biomaterials* **75,** 260–270 (2016).

103. Skoog, T. *et al.* MMP-21 is expressed by macrophages and fibroblasts in vivo and in culture. *Exp. Dermatol.* **15,** 775–783 (2006).

104. Velasco, G. *et al.* Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. *J. Biol. Chem.* **274,** 4570–4576 (1999).

105. Cominelli, A. *et al.* Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *MHR Basic Sci. Reprod. Med.* **20,** 767–775 (2014).

106. Manicone, A. M. *et al.* Matrix Metalloproteinase-28 Is a Key Contributor to Emphysema Pathogenesis. *Am. J. Pathol.* **187,** 1288–1300 (2017).

107. Christensen, J. & Shastri, V. P. Matrix-metalloproteinase-9 is cleaved and activated by Cathepsin K. *BMC Res. Notes* **8,** 322-330 (2015).

108. Woessner, J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* **5,** 2145–2154 (1991).

109. Iyer, R. P., Patterson, N. L., Fields, G. B. & Lindsey, M. L. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **303,** 919-930 (2012).

110. Brew, K. & Nagase, H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim. Biophys. Acta* **1803,** 55–71 (2010).

111. Kveiborg, M. *et al.* Selective inhibition of ADAM12 catalytic activity through

engineering of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2). *Biochem. J.* **430,** 79–86 (2010).

112. Visse, R. & Nagase, H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. *Circ. Res.* **92,** 827–839 (2003).

113. Ahmed, S. H. *et al.* Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. *Circulation* **113,** 2089–2096 (2006).

114. A.K. Gupta, A.W. Gelb Essentials of Neuroanaesthesia and Neurointensive Care Aunders, Elsevir, 2008 ISBN 978 1 4160 4653 0

115. Liu, K. *et al.* Neuronal necrosis is regulated by a conserved chromatin-modifying cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111,** 13960–13965 (2014).

116. Kimura-Ohba, S. & Yang, Y. Oxidative DNA Damage Mediated by Intranuclear MMP Activity Is Associated with Neuronal Apoptosis in Ischemic Stroke. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016,** 1-9 (2016).

117. White, B. C. *et al.* Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J. Neurol. Sci.* **179,** 1–33 (2000).

118. Pan, J., Konstas, A.-A., Bateman, B., Ortolano, G. A. & Pile-Spellman, J. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology* **49,** 93–102 (2007).

119. Khatri, R., McKinney, A. M., Swenson, B. & Janardhan, V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* **79,** 52–57 (2012).

120. L, L., X, W. & Z, Y. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochem. Pharmacol.* **5**, 213-229 (2016).

121. Jin, R., Yang, G. & Li, G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* **87,** 779–789 (2010).

122. Xing, Y. *et al.* Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy. *Neurosci. Bull.* **30,** 469–476 (2014).

123. Toscano, E. C. de B. *et al.* Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a

crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res. Bull.* **124,** 55–61 (2016).

124. D'Ambrosio, A. L., Pinsky, D. J. & Connolly, E. S. The role of the complement cascade in ischemia/reperfusion injury: implications for neuroprotection. *Mol. Med.* **7,** 367–382 (2001).

125. Cunningham, L. A., Wetzel, M. & Rosenberg, G. A. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia* **50,** 329–339 (2005).

126. Viappiani, S. *et al.* Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem. Pharmacol.* **77,** 826–834 (2009).

127. Song, J. *et al.* Focal MMP-2 and MMP-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration. *Cell Rep.* **10,** 1040–54 (2015).

128. Rosenberg, G. A., Estrada, E. Y. & Dencoff, J. E. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* **29,** 2189–2195 (1998).

129. Fukuda, S. *et al.* Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke* **35,** 998–1004 (2004).

130. Gidday, J. M. *et al.* Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* **289,** 558–568 (2005).

131. Molloy, K. . *et al.* Elevation in Plasma MMP-9 Following Carotid Endarterectomy is Associated with Particulate Cerebral Embolisation. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **27,** 409–413 (2004).

132. Giuliani, E. *et al.* Neural damage biomarkers during open carotid surgery versus endovascular approach. *Ann. Vasc. Surg.* **28,** 1671–1679 (2014).

133. Gaudet, J. G. *et al.* MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. *J. Clin. Neurosci.* **17,** 436–440 (2010).

134. Tayebjee, M. H., Lip, G. Y. H., Blann, A. D. & MacFadyen, R. J. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix

metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb. Res.* **115,** 205–210 (2005).

135. Marchesi, C. *et al.* Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *J. Hypertens.* **30,** 3–16 (2012).

136. Galis, Z. S. & Khatri, J. J. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis. *Circ. Res.* **90,** 251–262 (2002).

137. Blankenberg, S. *et al.* Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation* **107,** 1579-1585 (2003).

138. Marx, N. *et al.* Antidiabetic PPARγ-Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **23,** 283-288 (2003).

139. Schuyler, C. A., Ta, N. N., Li, Y., Lopes-Virella, M. F. & Huang, Y. Insulin treatment attenuates diabetes-increased atherosclerotic intimal lesions and matrix metalloproteinase 9 expression in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Endocrinol.* **210,** 37–46 (2011).

140. Huwiler, A. *et al.* ATP potentiates interleukin-1 beta-induced MMP-9 expression in mesangial cells via recruitment of the ELAV protein HuR. *J. Biol. Chem.* **278,** 51758–51769 (2003).

141. Wesley, U. V, Bove, P. F., Hristova, M., McCarthy, S. & van der Vliet, A. Airway epithelial cell migration and wound repair by ATP-mediated activation of dual oxidase 1. *J. Biol. Chem.* **282,** 3213–3220 (2007).

142. Choi, M. S. *et al.* ATP Induced Microglial Cell Migration through Non-transcriptional Activation of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch Pharm Res* **33,** 257–265 (2010).

143. Sternberg, Z. *et al.* Relationship between Inflammation and Aspirin and Clopidogrel Antiplatelet Responses in Acute Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **25,** 327–334 (2016).

144. Santos-Martínez, M. J., Medina, C., Jurasz, P. & Radomski, M. W. Role of metalloproteinases in platelet function. *Thromb. Res.* **121,** 535–542 (2008).

145. Montaner, J. *et al.* Matrix Metalloproteinase Expression After Human Cardioembolic Stroke. *Stroke* **32,** 1759-1766 (2001).

146. Zhao, B.-Q. *et al.* Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat. Med.* **12,** 441–445 (2006).

147. Tedesco, M. M. *et al.* Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J. Vasc. Surg.* **46,** 244–250 (2007).

148. Montorsi, P. *et al.* Microembolization During Carotid Artery Stenting in Patients With High-Risk, Lipid-Rich Plaque: A Randomized Trial of Proximal Versus Distal Cerebral Protection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58,** 1656–1663 (2011).

149. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, S. K. Treatmen of Comatose Survivors of Out-of-hospital Cardiac Arrest With Induced Hypothermia. *N Engl J Med* **346,** 557–563 (2002).

150. Neumar, R. W. *et al.* Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122,** 729–767 (2010).

151. Deakin, C. D. *et al.* Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („advanced life support“). *Notfall + Rettungsmedizin* **13,** 559–620 (2010).

152. The Hypothemia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346,** 549–556 (2002).

153. Storm, C. *et al.* Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit. Care* **12,** 78-86 (2008).

154. Don, C. W. *et al.* Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit. Care Med.* **37,** 3062–3069 (2009).

155. Kleissner, M., Sramko, M., Kautzner, J. & Kettner, J. Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34–36 °C versus 32–34 °C. *Hear. Lung* (2018). doi:10.1016/j.hrtlng.2018.11.007

156. Evald, L. *et al.* Prolonged targeted temperature management reduces memory retrieval deficits six months post-cardiac arrest: A randomised controlled trial. *Resuscitation* **134,** 1–9 (2019).

157. Kirkegaard, H. *et al.* Time-differentiated target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a multicentre, randomised, parallel-group, assessor-blinded clinical trial (the TTH48 trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **17,** 228-237 (2016).

158. Irisawa, T. *et al.* The effect of different target temperatures in targeted temperature management on neurologically favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Resuscitation* **133,** 82–87 (2018).

159. Caro-Codón, J. *et al.* Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. *Resuscitation* **133,** 33–39 (2018).

160. Wallmüller, C. *et al.* Age-dependent effect of targeted temperature management on outcome after cardiac arrest. *Eur. J. Clin. Invest.* **48,** 13026-13032 (2018).

161. Thomsen, J. H., Hassager, C. & Kjaergaard, J. Does temperature management improve outcome in patients resuscitated from a non-shockable rhythm? *J. Thorac. Dis.* **9,** 1400–1402 (2017).

162. Arrich, J. *et al.* Gender modifies the influence of age on outcome after successfully resuscitated cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* **85,** 288–294 (2006).

163. Goto, Y., Funada, A. & Goto, Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* **5,** 2819-2829 (2016).

164. Kim, L. K. *et al.* Sex-Based Disparities in Incidence, Treatment, and Outcomes of Cardiac Arrest in the United States, 2003-2012. *J. Am. Heart Assoc.* **5,** 3704-3715 (2016).

165. Thomas, A. J., Newgard, C. D., Fu, R., Zive, D. M. & Daya, M. R. Survival in out-

of-hospital cardiac arrests with initial asystole or pulseless electrical activity and subsequent shockable rhythms. *Resuscitation* **84,** 1261–1266 (2013).

166. Luo, S. *et al.* Prognostic significance of spontaneous shockable rhythm conversion in adult out-of-hospital cardiac arrest patients with initial non-shockable heart rhythms: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* **121,** 1–8 (2017).

167. Zheng, R. *et al.* Conversion to shockable rhythms is associated with better outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients with initial asystole but not in those with pulseless electrical activity. *Resuscitation* **107,** 88–93 (2016).

168. Carden, D. L., Martin, G. B., Nowak, R. M., Foreback, C. C. & Tomlanovich, M. C. Lactic acidosis as a predictor of downtime during cardiopulmonary arrest in dogs. *Am. J. Emerg. Med.* **3,** 120–124 (1985).

169. Orban, J.-C. *et al.* Association of serum lactate with outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One* **12,** 173239-173250 (2017).

170. Düring, J. *et al.* Lactate, lactate clearance and outcome after cardiac arrest: A post-hoc analysis of the TTM-Trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **62,** 1436–1442 (2018).

171. Lee, T. *et al.* Better lactate clearance associated with good neurologic outcome in survivors who treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit. Care* **17,** 260-268 (2013).

172. Kim, J. C. *et al.* Association between lactate clearance during post-resuscitation care and neurologic outcome in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Clin. Exp. Emerg. Med.* **4,** 10–18 (2017).

173. Donato, R. *et al.* Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* **13,** 24–57 (2013).

174. Wiesmann, M., Missler, U., Gottmann, D. & Gehring, S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin. Chem.* **44,** 1056–1058 (1998).

175. Marchi, N. *et al.* Consequences of Repeated Blood-Brain Barrier Disruption in Football Players. *PLoS One* **8,** 56805-56816 (2013).

176. Rosén, H., Sunnerhagen, K. S., Herlitz, J., Blomstrand, C. & Rosengren, L. Serum

levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* **49,** 183–191 (2001).

177. Scolletta, S., Donadello, K., Santonocito, C., Franchi, F. & Taccone, F. S. Biomarkers as predictors of outcome after cardiac arrest. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **5,** 687–699 (2012).

178. Choi, S. *et al.* Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emerg. Med. J.* **33,** 690–695 (2016).

179. Gul, S. S., Huesgen, K. W., Wang, K. K., Mark, K. & Tyndall, J. A. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med. Hypotheses* **105,** 34–47 (2017).

180. Einav, S., Kaufman, N., Algur, N. & Kark, J. D. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60,** 304–311 (2012).

181. Stammet, P., Wagner, D. R., Gilson, G. & Devaux, Y. Modeling serum level of s100β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62,** 851–858 (2013).

182. Derwall, M., Stoppe, C., Brucken, D., Rossaint, R. & Fries, M. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out of hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. *Crit. Care* **13,** 58-65 (2009).

183. Sandroni, C. & Geocadin, R. G. Neurological prognostication after cardiac arrest. *Curr. Opin. Crit. Care* **21,** 209–214 (2015).

184. Demir, R. *et al.* Relationship between plasma metalloproteinase-9 levels and volume and severity of infarct in patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Belg.* **112,** 351–356 (2012).

185. Ramos-Fernandez, M., Bellolio, M. F. & Stead, L. G. Matrix Metalloproteinase-9 as a Marker for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **20,** 47–54 (2011).

186. Li, J. *et al.* Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 9 after cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Emerg. Med.* **30,** 1202–1209 (2012).

187. Li, J. *et al.* Mild hypothermia alleviates brain oedema and blood-brain barrier disruption by attenuating tight junction and adherens junction breakdown in a swine model of cardiopulmonary resuscitation. *PLoS One* **12,** 174596-174616 (2017).

188. Turkdogan, K. A. *et al.* Usefulness of admission matrix metalloproteinase 9 as a predictor of early mortality after cardiopulmonary resuscitation in cardiac arrest patients. *Am. J. Emerg. Med.* **30,** 1804–1809 (2012).

189. Hästbacka, J. *et al.* Serum matrix metalloproteinases in patients resuscitated from cardiac arrest. The association with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **83,** 197–201 (2012).

8. A szerző publikációi

A tézisben szereplő vizsgálatokhoz kapcsolódó publikációk listája:

Eredeti közlemények:

1. **Merei, A** ; Nagy, B ; Woth, G ; Lantos, J ; Kover, F ; Bogar, L ; Muhl, D: Comparison of the perioperative time courses of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) during carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA). BMC Neurology 18 : 1 p. 128 Paper: 128 , 7 p. (2018)

   IF (2017): **2,170**

2. **Mérei, Ákos**; Nagy, Bálint ; Woth, Gábor ; Nóra, Zsidó ; Lantos, János ; Mühl, Diána: Effects of therapeutic hypothermia and kinetics of serum protein S100B after cardiopulmonary resuscitation Signa Vitae 10 : 2 pp. 109-130. (2015)

   IF**: 0,154**

3. Nagy, B ; Woth, G ; **Mérei, Á** ; Nagy, L ; Lantos, J ; Menyhei, G ; Bogár, L ; Mühl, D: Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery Indian Journal Of Medical Research 143 : 2 pp. 220-226. , 7 p. (2016)

   IF: **1,532**

Idézhető előadás kivonatok:

1. **Mérei Á**, Nagy B, Woth G, Zsidó N, Lantos J, Mühl D: Terápiás hypothermia effektusa és protein S100B kinetika reanimációt követően. Aneszteziológia és Intenzív Terápia. 2014;44(S1):15.

2. Nagy B, Woth G, **Mérei Á**, Lantos J, Bogár L, Mühl D: Dynamics of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2015;96S:137.

   IF:**5,414**

3. Nagy B, Woth G, **Mérei Á**, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: Mátrix metalloproteinázok és endogén inhibítoraik vizsgálata carotis endartherectomián átesett betegeken. Érbetegségek. 2013;20(4):96-97.

4. Nagy B, Woth G, **Mérei Á**, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: When should we measure matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 regarding postoperative cognitive dysfunction after carotid surgery? European Surgical Research. 2014;52S:134.

   IF: **2,474**

5. Nagy B, Woth G, **Mérei Á**, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: A mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) – endogén szöveti inhibítor-1 (TIMP-1) rendszer perioperatív vizsgálata carotis endartherectomián átesett betegeken. Aneszteziológia és Intenzív Terápia. 2014;44(S1):4.

A tézisben szereplő vizsgálatokhoz nem kapcsolódó publikációk listája:

Eredeti közlemények:

1. Mühl, D; **Mérei, Á**: Rekedtség hátterében álló életveszélyes aorta plakkruptúra: Hoarseness as a resulto of life-threatening aortic plaque rupture Aneszteziológia és Intenzív Terápia 46 : 3 pp. 40-45. (2016)

2. Rendeki S; Keresztes D.; Woth G; **Mérei Á**; Rozanovic M; Rendeki M; Farkas J; Mühl D ; Nagy B: Comparison of VividTrac®, Airtraq®, King Vision®, Macintosh Laryngoscope and a Custom-Made Videolaryngoscope for difficult and normal airways in mannequins by novices BMC Anesthesiology 17(1):68.6 p. (2017)

   IF:**1,788**

3. Woth, G ; Nagy, B ; **Merei, A** ; Ernyey, B ; Vincze, R ; Kaurics, Z ; Lantos, J ; Bogar, L; Muhl, D: The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multiple organ failure. Journal of Critical Care 29 : 5 pp. 883.e7-883.e11. (2014)

   IF: **1,995**

4. Mikolás E, Cseh J, Pap M, Szijártó I A, Balogh A, Laczy B, Bekő V, Fisi V**, Mérei A**, Molnár G A, Szeberényi J, Wittmann I :Effects of erythropoietin on glucose metabolism Hormone and Metabolic Research 44:(4) pp. 279-285. (2012)

   IF: **2,145**

5. Nagy G, Szijarto IA, Gaszner B, Lanyi E, Marko L, **Merei A**, Molnar GA, Nemeth K, Betlehem J, Wittmann I: Effects of Mono- and Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System on Markers of Cardiovascular Status in Hypertensive Patients with Mild and Moderate Renal Failure Kidney & Blood Pressure Research 34:(3) pp. 150-157. (2011)

   IF: **1,464**

6. Brasnyo P, Molnar GA, Mohas M, Marko L, Laczy B, Cseh J, Mikolas E, Szijarto IA, **Merei A**, Halmai R, Meszaros LG, Sumegi B, Wittmann I: Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients British Journal of Nutrition 106:(3) pp. 383-389. (2011)

   IF:**3,013**

7. Mohás M, Kisfali P, Baricza E, **Mérei A**, Maász A, Cseh J, Mikolás E, Szijártó I A, Melegh B, Wittmann I:A Polymorphism within the Fructosamine-3-kinase Gene is Associated with HbA1c Levels and the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 118:(3) pp. 209-212. (2010)

   IF: **1,826**

8. Wagner Z, **Mérei Á**, Wittmann I: Az emelkedett húgysavszint csökkentésének lehetőségei hypertoniában Granum 12:(4) pp. 5-7. (2009)

9. Szigeti N, Fábián Gy, László T, **Mérei Á**, Wittmann I: Ritka vérzésforrás a felső emésztőrendszerben – a görögdinnyegyomor Magyar Belorvosi Archivum 62:pp. 129-134. (2009)

10. Szigeti N, Molnár G A, Markó L, Fábián Gy, Cseh J, **Mérei Á**, Szijártó I, Wittmann I: Microalbuminuria colorectalis carcinomában Magyar Belorvosi Archivum 6:pp. 460-465. (2009)

11. Markó L, Mikolás E, Molnár G A, Wagner Z, Kőszegi T, Szijártó I A, Mohás M, Matus Z, Szabó Z, Böddi K, **Mérei Á**, Wittmann I: Normo- és microalbuminuriás cukorbetegekben a HPLC-vel mért vizeletalbumin-fluoreszcencia a vesefunkciós paraméterekkel függ össze, nem a glikémiás értékekkel Diabetologia Hungarica 17:(3) pp. 229-238. (2009)

12. Marko L, Molnar GA, Wagner Z, Boddi K, Koszegi T, Szabo Z, Matus Z, Szijarto I, **Merei A**, Nagy G, Wittmann I: Measurement of the modification and interference rate of urinary albumin detected by size-exclusion HPLC Physiological Measurement 30:(10) pp. 1137-1150. (2009)

IF: **1,430**

13. Markó L, Szijártó I A, Cseh J, Kőszegi T, Szabó Z, Molnár G A, Matus Z, **Mérei Á**, Wittmann I: A HPLC-vel mérhető vizeletalbumin koncentrációja -80 °C-os tárolás során jelentősen csökken. Lehetséges mechanizmusok és következmények Hípertonia és Nephrologia 13:(2) pp. 88-93. (2009)

Idézhető előadás kivonatok:

1. Nagy B, Woth G, **Mérei Á**, Lantos J, Bogár L, Mühl D: Altered balance of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors during severe sepsis. Infection. 2013;41S:7-8.

IF: **2,864**

2. Woth G, Nagy B, **Mérei Á**, Ernyey B, Kaurics Z, Vincze R, Lantos J, Bogár L, Mühl D: The effect of sodium selenite substitution on oxidative stress markers and antioxidants in severe sepsis. Infection. 2013;41S:57.

IF:**2,864**

3. G, Woth ;B, Nagy; **A, Merei** ; B, Ernyey ; Z, Kaurics ; R, Vincze ; J, Lantos ;L, Bogar ; D, Muhl: Szelén szupplementáció hatása a súlyos szepszis során kialakuló oxidatív stresszre Aneszteziológia és Intenzív Terápia 43 : S1 p. 19 (2013)

4. Szijarto IA, **Merei A**, Fisi V, Fesus G, Cseh J, Mikolas EZ, Molnar GA, Wittmann I: Does Oxidative Stress Affect the Vasoactive Effect of Insulin? Kidney & Blood Pressure Research 35:(6) p. 42. (2010)

   IF: **1,500**

5. Halmai R, Szijarto IA, Degrell P, **Merei A**, Brasnyo P, Wittmann I: Chronic cigarette smoking could contribute to diabetic nodular glomerulosclerosis Diabetologia. 2010; 53:(Suppl1) S475.

   IF: **6,973**

6. Brasnyo P, Molnar GA, Mohas M, Marko L, Laczy B, Cseh J, Mikolas E, Szijarto IA, **Merei A**, Halmai R, Meszaros LG, Sumegi B, Wittmann I: Effect of resveratrol on insulin sensitivity, oxidative stress and Akt pathway in humans Diabetologia 2010,53 (Suppl1) S1-S556.

   IF: **6,973**

7. Brasnyó P, Molnár G A, **Mérei Á**, Cseh J, Mikolás E, Halmai R, Mészáros G L, Sümegi B, Wittmann I: Rezveratrol hatása 2-es típusú diabeteses betegekben. Új eredményeink Diabetologia Hungarica 18:(S1) pp. 63-64. (2010)

8. Szijártó I A, **Mérei Á**, Fisi V, Fésüs G, Cseh J, Mikolás E Zs, Molnár G A, Wittmann I: Az oxidatív stressz befolyásolhatja az inzulin vazoaktív hatását? Diabetologia Hungarica 18:(S1) pp. 205-206. (2010)

Kumulatív IF: eredeti közlemény: 17,517 idézhető előadás kivonat: 29,062

9. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Mühl Diánának elmúlt évek alatt nyújtott megszámlálhatatlan erőfeszítését, támogatását, türelmét, megértését és idejét, melyek nélkül tudományos munkám nem készülhetett volna el. Tanárnőnek külön köszönöm, hogy tudományos támogatása mellett olyan precíz és példamutató emberi hozzáállást és klinikai szemléletet közvetített melyet nem csak a kutatás, hanem a klinikai és oktatási munkám során is hasznosíthatok.

Köszönet illeti minden kutatótársamat, különösen Dr. Nagy Bálint és Dr. Woth Gábor adjunktus urakat, akik szakmai segítségére, javaslataira és tanácsaira munkám során bármikor számíthattam.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Lantos János Tanár Úrnak, hogy kimagasló kutatói ismeretével a dolgozatban bemutatott vizsgálatok laboranalitikai háttértudását biztosította.

Köszönet illeti Dr. Kövér Ferenc Főorvos Urat, aki vizsgálatok alapjául szolgáló endovaszkuláris beavatkozásokat végezte.

Szeretném megköszönni munkahelyi vezetőmnek Prof. Dr. Bogár Lajosnak, hogy támogatta és lehetővé tette tudományos munkám elvégzését.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Dóczi Tamásnak és Prof. Dr. Büki Andrásnak, hogy az Idegsebészeti Klinikán végzett intézetvezetői munkájukkal a vizsgálatokat lehetővé tették és támogatták.

Szintén köszönettel tartozom Prof. Dr. Menyhei Gábornak és az Érsebészeti Klinikán dolgozó kollégáinak.

Hálával tartozom a Döme Tibornénak és Tóthné Fajtik Csillának, akik az Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Intézetben, illetve a Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben a vizsgálati minták levételében és feldolgozásában nyújtottak segítséget.

Szintén hálával tartozom az Idegsebészeti Klinika Neurointervenciós Labor asszisztenseinek és munkatársainak a mintavételben nyújtott segítésükért.

Köszönöm Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, hogy csatlakozhattam az általa vezetett Doktori Iskolához illetve Dr. Jancsó Gábornak, hogy az általa vezetett Doktori Programhoz csatlakozhattam.

Köszönet illeti a PTE KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet és a PTE KK Idegsebészeti Klinika és a PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet további dolgozóit.
Külön köszönöm a vizsgálatokban részt vevő betegeknek, illetve hozzátartozóiknak, akik vállalták a tudományos kutatásunkban történő részvételt.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, szüleimnek, testvéremnek és páromnak, hogy mindvégig mellettem álltak, biztattak olykor nélkülöztek, de támogatásukkal lehetővé tették fenti munkám elvégzését.