

# BIOMARKER VIZSGÁLATOK AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN

## Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

Dr. Csécsei Péter

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola  
Klinikai és Humán Idegtudományok Program

Témavezetők:

Dr. Szapáry László

Dr. Molnár Tihamér

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika

Pécs, 2019

## I. BEVEZETÉS

A WHO definíciója alapján a stroke az agyműködés fokális (vagy pl. a szubarachnoidealis vérzés esetén globális) zavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több mint 24 órán keresztül áll fenn vagy halált okoz, s amelynek nincs más nyilvánvaló oka, mint az érrendszerben kialakult elváltozás. Az összes stroke 87%-a ischaemiás, 10%-a intracerebrális vérzés, 3%-a pedig szubarachnoidealis vérzéses stroke. A TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) vizsgálat keretei között kifejlesztett besorolási módszer a klinikai tünetek és a további vizsgálatok eredményei alapján osztályozza a stroke betegeket. Ennek megfelelően az okok alapján a stroke lehet egy nagyartéria ateroszklerózisa (trombózis vagy embolia), szív eredetű embolizáció (kardiogén stroke), egy kisebb ér teljes elzáródása (lacunaris stroke), illetve állhat mögötte egyéb ismert/ismeretlen ok. A kardiogén stroke az ischaemiás stroke-os esetek 14-30%-át teszi ki, és a kardiogén stroke esetek mintegy 50%-áért a pitvarfibrilláció (PF) felelős. A kardiogén embolizáció súlyosabb stroke-ot okoz, mint az ischaemiás stroke bármely más altípusa, valamint nagyobb fokú károsodáshoz (módosított Rankin-skála) és magasabb mortalitáshoz vezet, és ennek következtében a betegek több segítségre is szorulnak (Barthel Index). Az elmúlt évtizedben számos vérből kimutatható biomarkert összefüggésbe hoztak az ischaemiás stroke kialakulásával, diagnózisával és prognózisával. Némelyikük szervspecifikus (például az S100B, az asztrociták károsodását jelző marker), míg mások, például a hsCRP korábbi ateroszklerózisra utalnak, esetleg endoteliális diszfunkciót vagy trombotizációhoz asszociált gyulladást jeleznek.

A perifériás vérben található S100B szenzitív markere mind a vér-agy gát diszfunkciójának, mind pedig az ischaemiás agykárosodásnak, és az agyvérzés kimenetelét is előrejelzi. A nagy érzékenységgű C-reaktív protein (hsCRP) megnövekedett mennyisége a szubakut szakaszban a halál független előrejelzője. A thromboinflammatorikus molekulák (szöveti plazminogén aktivátor [tPA], CD40 ligand [sCD40L], P-szelektin, interleukin-6, interleukin-8, monocita kemoattraktáns protein-1 [MCP-1]) összekapcsolják az akut vaszkuláris eseményeket, mint például a miokardiális infarktus vagy az ischaemiás stroke során fellépő protrombotikus állapotot, endoteliális diszfunkciót és szisztémás/lokális gyulladást. Egyéb tényezők mellett az MCP-1 fontos szerepet játszik az atherogenezisben is. Másrészt az MCP-1 stressz által indukált túlexpressziója jelentős mértékben hozzájárul a kísérő (kollaterális) erek kialakulásához a szívben, azonban az agyi érrendszerben betöltött szerepéről keveset tudunk. A kardiális troponinok (cTn) érzékeny és specifikus biomarkerek, amelyeket a miokardiális infarktus (MI) diagnosztizálására használnak. Ha a szívizomsejteket akut ischaemiás károsodás éri, a cTn a véráramba kerül. Az MI mellett számos más klinikai állapot, mint pl. a stroke is a troponinszint emelkedésével jár. A cTn koncentráció ilyen jellegű emelkedésének pontos mechanizmusa a látszólagos miokardiális károsodás nélküli stroke-betegeknél azonban nem teljesen feltárt.

A nitrogén-monoxid (NO) a vaszkuláris integritás fenntartásában játszik fontos szerepet. Az NO szintézise az L-arginin oxidációja során megy végbe, amit az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) gátolhat. A szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) az arginin felvételével verseng, és antagonizálja az L-arginin hatásait. Az L-arginin és dimetilezett származékai, az ADMA és az SDMA plazmakoncentrációja hosszú távú mortalitással volt összefüggésbe hozható olyan betegeknél, akiket legfeljebb 7 évig követték akut ischaemiás stroke után. Ezen túlmenően a plazmában mérhető SDMA-szint erősen összefügg a kedvezőtlen klinikai kimenetellel az

ischaemiás stroke-ot követő 30 napban. Továbbá 90 nap elteltével mind az ADMA, mind az SDMA szubakut emelkedése a rossz funkcionális kimenetel előrejelzőinek bizonyult.

Számos tanulmány kimutatta, hogy a PF-ben szenvedő betegeknél a véráramlási ütem ütésről ütésre történő variabilitása az endoteliális sejtek által termelt vazoaktív anyagok termelésének modulálása révén hátrányosan befolyásolja az endoteliális funkciót. A nitrogén-monoxid (NO) termelésének csökkenése által okozott miokardiális véráramlás-változások endoteliális diszfunkcióhoz vezetnek. Újabb klinikai és kísérleti bizonyítékok arra utalnak, hogy az ADMA és az SDMA részt vesz az endoteliális diszfunkció, az ateroszklerózis, az oxidatív stressz, a gyulladás és az apoptózis patofiziológiájában. Mindezen kóros folyamatok kulcsszerepet játszanak a PF kialakulásában.

## II. CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozat általános célja az akut ischaemiás stroke-kal potenciálisan összefüggésbe hozható biomarkerek klinikai hasznosságának felderítése volt, különös tekintettel a betegség kimenetelének és/vagy előrehaladásának előrejelzésére.

Konkrét célok:

1. Elsődleges célunk az volt, hogy bebizonyítsuk, hogy az L-arginin útvonal metabolitjai (LPM) alapján potenciálisan megkülönböztethetők a pitvarfibrilláció egyes típusai az ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeknél. Ezért arra törekedtünk, hogy feltárjuk az L-arginin, az ADMA és az SDMA abszolút koncentrációját, valamint arányukat a PF különböző típusaiban és sinus ritmus mellett. Céljaink között szerepelt az LPM-ek és a klinikai változók közötti kapcsolat elemzése is az akut ischaemiás stroke szubakut fázisában.

2. Emellett célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy milyen összefüggés figyelhető meg az L-arginin és a dimetilarginin korai plazmaszintje és az ischaemiás stroke kimenete között a kórházból történő távozáskor, illetve 6 hónappal később, az utánkövetéses vizsgálatban. Az is kutatásaink fő kérdése volt, hogy az L-arginin útvonal metabolitjai alapján megjósolható-e a 6 hónapos klinikai kimenetel kiinduláshoz képesti rosszabbodása.

3. Harmadrészt pedig a nagy érzékenyséű kardiális troponin T (hs-cTnT) szérumkoncentrációjának a thromboinflammatorikus markerekkel mutatott összefüggéseit is tanulmányoztuk kardiovaszkuláris szövődmények nélküli akut ischaemiás stroke-ot (AIS) szenvedett betegeknél.

### III. AZ L-ARGININ ÚTVONAL AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN

#### 3.1. Az L-arginin útvonal és a pitvarfibrilláció

##### 3.1.1. Vizsgálati alanyok és módszerek

A prospektív vizsgálatban összesen 46 akut ischaemiás stroke-ot szenvedett beteg és 10 egészséges alany vett részt a kórházba történő felvétel után 2015 januárja és 2016 áprilisa között a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján.

A stroke esetek súlyossága az NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála (NIHSS) szerint került besorolásra a felvétel idején. A NIHSS skála szerint a kiinduláskor mért 0-1 közötti pontszám enyhe stroke-nak, a 2-8 közötti pontszám közepes súlyosságú stroke-nak, a  $\geq 9$  pontszám pedig súlyos stroke-nak minősült. Az felvételnél az alábbi klinikai adatokat valamennyi betegnél rögzítettük: demográfiai jellemzők, dohányzási státusz, a stroke kockázati tényezői pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, szérumban lipid paraméterek és kreatininszint. Az NIHSS pontszámot 24 óra elteltével is rögzítettük. A 6 hónappal a stroke után mért NIHSS pontszám és a módosított Rankin-skála (mRS) szerinti besorolás kimeneteli végpont volt.

##### A pitvarfibrilláció osztályozása

A résztvevőket sinus ritmus, paroxizmális PF vagy permanens PF diagnózisa alapján három alcsoportba osztottuk a vonatkozó ESC-irányelv szerint. A kontroll csoport minden tagjának sinus ritmusa volt.

##### Vérvétel

A páciensektől 24 órával a felvételt követően plazmamintákat vettünk. A 10 egészséges kontrollszemélytől és a 46 betegtől vénás vérmintákat gyűjtöttünk. A mintákat 15 percen át 3000/perc sebességgel centrifugáltuk. A felülúszót az elemzésig  $-80^{\circ}$  C-on tároltuk. Az L-arginin, az ADMA és az SDMA plazmabeli koncentrációját nagynyomású folyadékromatográfiával (HPLC) mértük a korábbiakban leírtak szerint.

##### 3.1.2. Eredmények

A prospektív vizsgálatba negyvenhat beteget (átlagéletkor  $66,8 \pm 8,4$ ; 57% férfi, 43% nő) vontunk be az ischaemiás stroke fellépését követő 24 órán belül. A teljes vizsgálati populációban a betegek 46%-a dohányos volt, 89%-uk magas vérnyomásban szenvedett, 30%-uknak volt korábban ischaemiás szívbetegsége vagy MI-je, 22%-uk pedig diabéteszes volt.

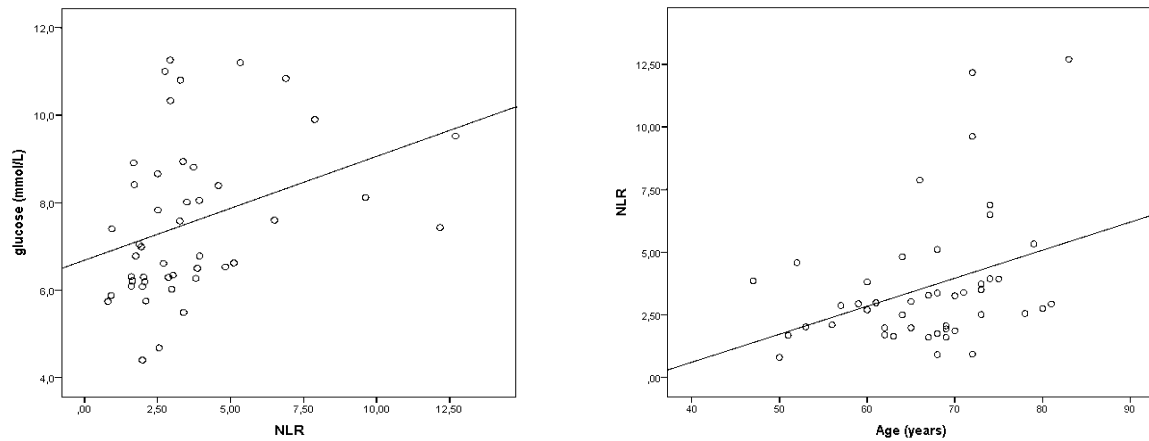
A demográfiai adatokat, a kockázati tényezőket és a biomarkereket a szívritmus szerinti csoportosításban mutatjuk be a 3.1 táblázatban. A paroxizmális vagy permanens PF-ben szenvedő betegek körülbelül 10 évvel idősebbek voltak, és  $CHA_2DS_2-VASc$  pontszámuk magasabb volt, mint a sinus ritmussal rendelkező résztvevőké. A felvételnél a PF valamennyi altípusa esetén magasabb volt a kreatininszint, valamint nagyobb volt a bal pitvar átmérője ( $p < 0,001$ ). Az NLR szignifikánsan magasabb értéket mutatott mind paroxizmiális, mind permanens PF-ben ( $p = 0,029$ ). A keresztmetszeti elemzés során a szérumban glükózkonzentráció (0,436;  $p=0,002$ ), az életkor (0,341;  $p=0,02$ ) (**3.1. ábra**) és a

thrombocytagátló kezelés (-0,357; p=0,015) a teljes vizsgálati populációban szignifikáns összefüggéseket mutatott. A bal kamrai ejekciós frakció tekintetében nem volt klinikailag releváns különbség a csoportok között.

### 3.1 táblázat A stroke betegek demográfiai és klinikai jellemzői ritmuscsoportok szerint

	sinus ritmus (n=18)	paroxizmális PF (n=17)	permanens PF (n=11)	p érték
Kor (év)	60±7	72±5	70±6	0,000
Nő (%)	5 (11)	10 (59)	3 (27)	0,807
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27±3	29±3	29±5	0,078
Jelenleg dohányzik (%)	10 (56)	4 (24)	7 (64)	0,935
Magas vérnyomás (%)	16 (89)	15 (88)	10 (91)	0,897
Diabétesz (%)	4 (22)	3 (18)	3 (27)	0,845
Súlyos stroke (%)	5 (28)	2 (12)	4 (36)	0,892
Közepes súlyosságú stroke (%)	10 (56)	13 (76)	5 (45)	0,523
mRS pontszám az utánkövetés alatt	2±1,9	1.8±2	2.7±2,1	0,440
IHD a kórelőzményben (%)	2 (11)	4 (27)	6 (55)	0,042
Antikoaguláns terápia (%)	1 (6)	11 (65)	10 (91)	0,000
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszám	2,5 (2-3)	5 (5-6)	6 (5-7)	0,000
CRP (mg/L)	3,75 (3-8)	4,7 (2-17)	6 (2-25)	0,174
kreatinin (mmol/L)	71±12	80±20	85±34	0,165
WBC (g/L)	9.1±2	8.4±4	10±3	0,942
LDL (mmol/L)	2.62±0,95	2.82±1,5	2.32±0,7	0,498
HDL (mmol/L)	1.48±0,4	1.4±0,4	1.2±0,4	0,066
koleszterin (mmol/L)	5±1,3	4.9±1,5	4±1,1	0,073
NLR	2.7±1,5	3.8±3	4.8±3,1	0,029
MPV	8±1,1	8.1±0,9	9±2	0,218
LVESD (mm)	31±2	30±3	36±10	0,432
LVEDV (mm)	49±3	48±4	50±8	0,716
EF (%)	59±6	60±5	52±9	0,051
bal pitvar területe (cm <sup>2</sup> )	19±3,1	22.5±3,6	24.4±4,7	0,000

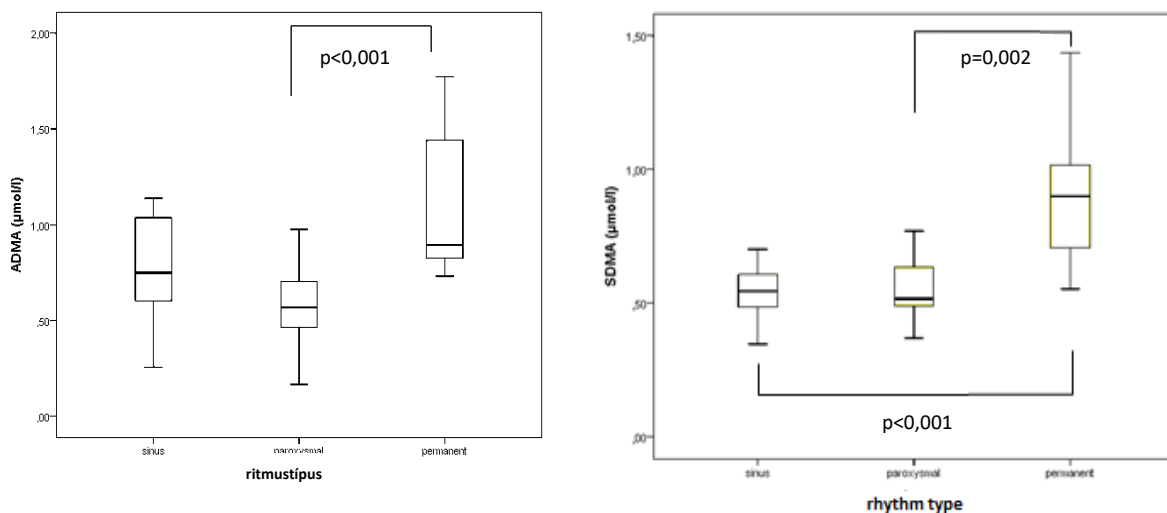
*Megjegyzés:* BMI: testtömegindex; Súlyos stroke: NIHSS pontszám = 2-9 a felvételkor, Közepes súlyosságú stroke: NIHSS pontszám ≥9 a felvételkor; mRS: módosított Rankin-skála; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszám: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, 75 év feletti életkor (dupla ponttal), diabétesz, korábbi stroke (dupla ponttal), érrendszeri betegség, 65-74 éves kor, nem (nő); CRP: C-reaktív protein; IHD: ischaemiás szívbetegség; WBC: fehérvérsejtszám; LDL: Alacsony sűrűségű lipoprotein; HDL: Nagy sűrűségű lipoprotein; NLR: neutrofil-limfocita arány; MPV: vérlemezkék átlagos mérete; LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő; LVEDV: bal kamrai végdiasztolés volumen; EF: ejekciós frakció. A kategorikus változókat abszolút és százalékos értékek formájában, a folytonos változókat pedig átlag ± standard deviáció formájában, illetve mediánként és interkvartilis tartományként (az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány) határoztuk meg.



**3.1 ábra** A neutrofil-limfocita arány (NLR) és a szérum glükózsztint korrelációja 24 órával a stroke fellépése után (A). Az NLR és az életkor összefüggése (B). Az adatokat átlagértékként (95%-os konfidenciaintervallum) mutatjuk be.

*L-arginin metabolitok a pitvarfibrillációs alcsoportokban*

Az ADMA koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a permanens PF-ben szenvedő betegek plazmájában a paroxizmális PF-ben szenvedő betegekhez képest (medián: 0,894; IQR: 0,86-1,37 vs. 0,568; 0,47-0,7;  $p=0,001$ ). Az SDMA koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a permanens PF-ben szenvedő betegek plazmájában mind a paroxizmális PF-ben szenvedő betegekhez, mind pedig a sinus ritmussal rendelkező résztvevőkhöz képest (permanens PF: 0,9; 0,71-1,22 vs. sinus ritmus: 0,544; 0,48-0,61 vagy paroxizmális PF: 0,517; 0,48-0,72;  $p=0,001$  illetve  $p=0,002$ ) (**3.2. ábra A és B**). Ennek megfelelően az L-arginin/SDMA arány szignifikánsan alacsonyabb volt a permanens PF-ben szenvedő betegeknél, mint a sinus ritmussal rendelkező résztvevőknél (permanens PF: 78; 54-88 vs. sinus ritmus: 129; 96-158;  $p=0,031$ ) (**3.2 táblázat**).



**Fig.3.2. A.** Az ADMA plazmakoncentrációja ( $\mu\text{mol/l}$ ) 24 órával a felvételt követően az ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeknél sinus ritmus, paroxizmális pitvarfibrilláció (PF) vagy permanens PF alcsoportok szerint. Az adatokat átlagértékként (95%-os konfidenciaintervallum) mutatjuk be. **B.** Az SDMA plazmakoncentrációja ( $\mu\text{mol/l}$ ) 24 órával a felvételt követően az ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeknél sinus ritmus, paroxizmális

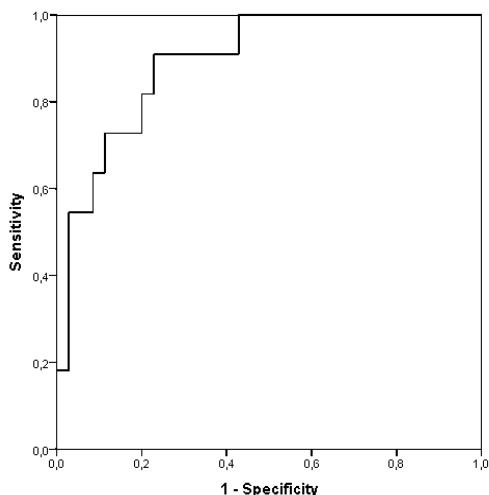
pitvarfibrilláció (PF) vagy permanens PF alcsoportok szerint. Az adatokat átlagértékként (95%-os konfidenciaintervallum) mutatjuk be.

**3.2 táblázat** Az L-arginin útvonal metabolitjainak plazmabeli koncentrációja és aránya a pitvarfibrilláció különböző típusaiban és sinus ritmusban

	permanens (n=11)	sinus ritmus (n=18)	p érték
ADMA (μmol/l)	0,89 (0.9-1.4)	0,75 (0.5-1.5)	NS
SDMA (μmol/l)	0,9 (0.7-1.2)	0,54 (0.5-0.6)	<0,001
L-arginin (μmol/l)	62 (50-75)	61,9 (50-88)	NS
L-arginin/ADMA	60 (47-72)	80 (66-112)	NS
L-arginin/SDMA	78 (54-88)	129 (96-158)	<0,031
	permanens (n=11)	paroxizmális (n=17)	
ADMA (μmol/l)	0,89 (0.9-1.4)	0,57 (0.5-0.7)	<0,001
SDMA (μmol/l)	0,9 (0.7-1.2)	0,52 (0.5-0.7)	0,002
L-arginin (μmol/l)	62 (50-75)	43 (37-59)	NS
L-arginin/ADMA	60 (47-72)	74 (53-148)	NS
L-arginin/SDMA	78 (54-88)	84 (64-111)	NS
	paroxizmális (n=17)	sinus ritmus (n=18)	
ADMA (μmol/l)	0,57 (0.5-0.7)	0,75 (0.5-1.5)	NS
SDMA (μmol/l)	0,52 (0.5-0.7)	0,54 (0.5-0.6)	NS
L-arginin (μmol/l)	43 (37-59)	61,9 (50-88)	NS
L-arginin/ADMA	74 (53-148)	80 (66-112)	NS
L-arginin/SDMA	84 (64-111)	129 (96-158)	NS

*Megjegyzés:* ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, NS: nem szignifikáns. Az adatokat mediánként (az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány) tüntetjük fel.

A ROC analízis alapján az SDMA plazmakoncentrációjának 24 órával az AIS fellépése után mért  $\geq 0,639$  μmol/l-es határértéke 90,9%-os érzékenységgel és 77,1%-os specificitással különítette el a permanens PF-t a paroxizmális PF-től és a sinus ritmustól (Görbe alatti terület: 0,894; 95% konfidencia intervallum: 0,796-0,991;  $p < 0,001$ ) (**3.3 ábra**).



**3.3 ábra** Az SDMA optimalizált határértékének receiver operating characteristic curve (ROC) alapú analízise.

Az SDMA  $\geq 0,639$   $\mu\text{mol/l}$ -es koncentrációja (AUC: 0,894; 95%-os konfidencia intervallum 0,796-0,991;  $p < 0,001$ ) 90,9%-os érzékenységgel és 77,1%-os specificitással elkülöníti a permanens PF-t mind a paroxizmális PF-től, mind pedig a sinus ritmustól.

### A dimetilargininek és a klinikai változók

Az egyváltozós elemzés során az ADMA kivételével az összes L-arginin metabolit jelentős korrelációt mutatott a különböző tényezőkkel (3.3. Táblázat). Az L-arginin/ADMA arány olyan klinikai változókkal mutatott összefüggést, mint például a BMI, a kreatinin és az NIHSS pontszám. Ezen felül az L-arginin/SDMA arány összefüggést mutatott a felvételkor megállapított NIHSS pontszámmal, a szérum LDL szinttel és a PF státusszal, míg az SDMA szérumkoncentrációja csak a PF státusszal korrelált.

**3.3 táblázat** A klinikai adatok, a biomarker-változók és az L-arginin útvonal metabolitjai közötti korreláció keresztmetszeti elemzése

Változó	ADMA	SDMA	L-arginin	L-arginin/ADMA	L-arginin/SDMA
Kor	- 0,202	0,006	- 0,198	- 0,168	- 0,242
BMI	0,226	0,187	- 0,134	- 0,295*	- 0,135
kreatinin	- 0,029	0,169	0,303*	0,299*	0,149
NIHSS	0,130	0,077	- 0,266	- 0,321*	- 0,320*
ASPECT pontszám	- 0,095	- 0,082	0,058	0,055	0,130
glükóz	- 0,009	0,141	- 0,094	- 0,073	- 0,199
WBC	0,125	0,073	0,215	0,199	0,221
hsCRP	- 0,034	- 0,094	- 0,136	- 0,101	- 0,080
NLR	- 0,206	0,029	- 0,155	0,015	- 0,185
MPV	- 0,046	- 0,115	- 0,047	- 0,024	- 0,059
koleszterin	- 0,248	- 0,169	0,021	0,189	0,116
LDL	- 0,102	- 0,165	0,252	0,278	0,340*
HDL	- 0,086	- 0,156	- 0,223	- 0,187	- 0,121

Megjegyzés: BMI: testtömegindex; NIHSS: NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála, ASPECT: Alberta Stroke Program korai CT pontszáma, WBC: fehérvérsejt, hsCRP: nagy érzékenységű C-reaktív protein, NLR: neutrofil-limfocita arány, MPV: átlagos thrombocytá térfogat, LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein, HDL: nagy sűrűségű lipoprotein, Az értékek Spearman korrelációs együtthatók. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$



## 3.2. Az L-arginin útvonal és az ischaemiás stroke

### 3.2.1 Vizsgálati alanyok és módszerek

#### Vizsgálati populáció

A vizsgálat a regionális kutatásetikai bizottság jóváhagyásával zajlott, és a részvételhez a betegek vagy azok jogi képviselői tájékozott beleegyezésüket adták. A prospektív vizsgálatban 2015 januárja és 2016 áprilisa között 46 akut ischaemiás stroke-ot szenvedett beteg vett részt. A betegek összes releváns demográfiai és klinikai paraméterét rögzítettük.

#### Vizsgálati végpontok

A módosított Rankin-skála (mRS) szerinti pontszám a kórházból történő távozáskor, illetve a stroke fellépése után hat hónappal rögzítettük: a 0-1 közötti pontszám jó felépülésnek, 2-4 közötti érték közepes felépülésnek, a 5-6 közötti pontszám pedig rossz hosszútávú kimenetelnek számított. A pácienseket három különböző csoportba soroltuk a kórházból történő távozáskor, illetve a 6 hónappal a stroke után megállapított mRS pontszámok közötti különbség alapján: (i) javult, ha 6 hónap elteltével az mRS alacsonyabb volt, mint a távozáskor; (ii) változatlan volt, ha 6 hónap elteltével az mRS változatlan maradt; és (iii) romlott, ha 6 hónap elteltével az mRS magasabb volt, mint a távozáskor. A 6 hónappal későbbi mRS megállapításához vagy a kórház felkeresését kértük a résztvevőktől, vagy pedig telefonos interjút folytattunk a pácienssel, házastársával vagy háziorvosával.

### 3.2.2. Eredmények

#### *Demográfiai adatok*

A kórházból történő távozás időpontjában, illetve a stroke fellépése után 6 hónappal megállapított mRS pontszámok különbsége alapján a betegeket javult (33%, n = 15), változatlan (41%, n = 19) vagy rosszabbodott (26%, n = 12) kategóriákba soroltuk. Nem és életkor alapján nem mutatkozott szignifikáns különbség e három kimeneteli csoport között. A teljes vizsgálati populáció demográfiai és klinikai jellemzőit, valamint az mRS-n alapuló három kimeneteli csoportot a **3.4. táblázat** szemlélteti.

A felvételnél az NIHSS medián értéke 6 volt (átlag:  $6,3 \pm 4,8$ ). Az NIHSS besorolás alapján az ischaemiás stroke esetek 15%-a enyhe (NIHSS 0-1, n = 6), 61%-a közepes súlyosságú (NIHSS 2-8, n = 29) 24%-a pedig súlyos (NIHSS  $\geq 9$ , n = 11) volt. A betegek kétharmadának (n = 28, 61%) volt a stroke fellépése előtt pitvarfibrillációja. Tizennégy betegnek (30%) volt korábban ischaemiás szívbetege vagy miokardiális infarktusa, a páciensek 89%-ának pedig magas vérnyomása volt. Huszonegy vizsgálati alany (46%) aktív dohányos volt. A TOAST kritériumok alapján a stroke esetek 54%-a kardioembóliás eredetű volt, 17%-ukat egy nagyartéria ateroszklerózisa okozta, 20%-uk lacunáris, 9% pedig ismeretlen eredetű volt. Tizenhat beteg (35%) trombolízisben részesült, 30 (65%) pedig konzervatív kezelést kapott.

### 3.4 táblázat

A stroke-os betegek felvételi demográfiai és klinikai jellemzői a 6 hónappal későbbi kimenetel szerinti felosztásban

	Betegek n=46	Javult n=15	Változatlan n=19	Rosszabbodott n=12	p érték
Kor, években	66,8 ± 8,4	65,5 ± 8,7	67,6 ± 8,5	66,8 ± 8,5	0,470
Nő, n (%)	20 (43)	8 (53)	8 (42)	5 (42)	0,506
Magas vérnyomás, n (%)	41 (89)	13 (87)	17 (89)	11 (92)	0,868
Diabétesz, n (%)	10 (21,7)	4 (27)	3 (16)	3 (25)	0,856
Dohányos, n (%)	21 (45,6)	5 (33)	12 (63)	4 (33)	0,844
BMI	28,3 ± 3,9	27,3 ± 4,9	28,8 ± 3,6	28,5 ± 3,6	0,726
Kreatinin, µmol/L	78 ± 22	87 ± 35	78 ± 17	70 ± 17	0,082
WBC, g/L	9,1 ± 3	9,2 ± 3	9,7 ± 4	8,1 ± 2	0,371
CRP, mg/l	9,1 ± 13	5,1 ± 5	11,8 ± 18	8,8 ± 8	0,338
A stroke súlyossága, n (%)					0,269
Enyhe	15 (6)	7 (1)	16 (3)	16 (2)	
Közepesen súlyos	61 (29)	67 (10)	58 (11)	67 (8)	
Súlyos	24 (11)	26 (4)	26 (5)	17 (2)	
mRS pontszám a kórházból történő távozáskor	2,11 ± 1,73	2,73 ± 1,4	1,84 ± 1,8	1,75 ± 1,9	0,078
mRS pontszám 6 hónappal később	2,11 ± 2	1,2 ± 1,2	1,84 ± 1,8	3,67 ± 2,3	0,004
ASPECT pontszám	8.7±1,6	8.8±1,4	8.7±1,7	8.4±1,8	0,640
A stroke etiológiája, n (%)					0,990
Kardioembóliás	25 (54)	8 (53)	10 (53)	7 (58)	
Atherothrombotikus	8 (17)	4 (27)	3 (16)	1 (9)	
Lacunar	9 (20)	1 (7)	5 (26)	3 (25)	
Ismeretlen eredetű	4 (9)	2 (13)	1 (5)	1 (8)	
Tüdő- és légúti megbetegedések, n (%)	9 (19)	4 (27)	2 (11)	4 (33)	0,608
Trombolízis, n (%)	16 (35)	8 (53)	3 (16)	4 (33)	0,402

*Megjegyzés:* BMI = testtömegindex; WBC = fehérvérsejtszám; CRP = C-reaktív protein; ASPECT = Alberta Stroke Program korai CT pontszám. Az adatokat átlag ± standard deviáció, illetve esetszám (százalék) formájában adtuk meg. A kimenetelt a módosított Rankin-skálán (mRS) a kórházból történő távozáskor, illetve 6 hónappal a stroke fellépése után elért pontszámok különbsége alapján értelmeztük. A tüdő- és légúti megbetegedések a COPD vagy a súlyos asztma eseteit foglalják magukban.

#### *Az L-arginin metabolitok szintje 24 órával a stroke fellépése után*

Az L-arginin medián plazmakoncentrációja 56,1 µmol/l [IQR: 41,7-71,7], az átlagos ADMA-szint 0,74 µmol/l [0,56-0,99], az átlagos SDMA-szint 0,58 µmol/l [0,5-0,75], a medián L-arginin/ADMA arány 74,1 [53,5-90,0], a medián L-arginin/SDMA arány pedig 88,1 [57,6-130,9] volt.

#### *Az L-arginin metabolitok szintje és a kimenetel*

A felvételi megállapított NIHSS alapján létrehozott három stroke súlyossági csoportban a medián L-arginin/ADMA arány szignifikánsan különbözött (enyhe csoport: medián: 88,7; IQR: 78-152; közepesen súlyos csoport: 67,8; 48-87; illetve súlyos csoport: 60,1; 41-80; p <0,05).

Az L-arginin, az ADMA, az SDMA és az L-arginin/SDMA arány tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a csoportok között. A vizsgált L-arginin metabolitok vagy arányok egyike sem mutatott szignifikáns összefüggést sem a rövid távú kimenetellel (távozáskori mRS), sem pedig a hosszú távú kimenetellel (6 hónappal későbbi mRS). Azoknál a betegeknél, akiknél 6 hónap elteltével rosszabbodott az mRS pontszám, a stroke utáni órákban szignifikánsan magasabb L-arginin plazmakoncentráció volt mérhető, mint a javult ( $p < 0,001$ ) és változatlan ( $p < 0,005$ ) mRS értékeket mutató betegeknél. Az L-arginin/ADMA és az L-arginin/SDMA arányok 24 óra elteltével szignifikánsan magasabbak voltak a rosszabbodott, mint a javult mRS értékeket mutató betegeknél ( $p < 0,004$  és  $p < 0,002$ ). Az L-arginin plazmakoncentrációja és az L-arginin/SDMA arány szintén szignifikánsan magasabb volt a változatlan, mint a javult mRS értékeket mutató csoportban ( $p < 0,005$  és  $p < 0,006$ ) **(3.5. táblázat)**.

### 3.5 táblázat

Az L-arginin útvonalak metabolitjainak plazmakoncentrációja és aránya a különböző kimeneti csoportokban 6 hónappal a stroke után

	javult (n=15)	rosszabbodott (n=12)	p érték
ADMA (μmol/l)	0,58 (0.46-0.8)	0,7 (0.59-1.04)	NS
SDMA (μmol/l)	0,56 (0.49-0.73)	0,61 (0.51-0.83)	NS
L-arginin (μmol/l)	38,9 (25.2-47.9)	79 (64.6-93.5)	<0,000
L-arginin/ADMA	55,3 (40.9-76.4)	102,8 (68.8-151.9)	<0,004
L-arginin/SDMA	53,2 (39.8-77.3)	131,4 (89.5-166.9)	<0,002
	javult (n=15)	változatlan (n=19)	
ADMA (μmol/l)	0,58 (0.46-0.8)	0,87 (0.72-1.02)	NS
SDMA (μmol/l)	0,56 (0.49-0.73)	0,59 (0.51-0.77)	NS
L-arginin (μmol/l)	38,9 (25.2-47.9)	57,7 (50.6-76)	< 0,005
L-arginin/ADMA	55,3 (40.9-76.4)	74,6 (59.6-84.9)	NS
L-arginin/SDMA	53,2 (39.8-77.3)	95,2 (77.6-132.1)	< 0,006
	rosszabbodott (n=12)	változatlan (n=19)	
ADMA (μmol/l)	0,7 (0.59-1.04)	0,87 (0.72-1.02)	NS
SDMA (μmol/l)	0,61 (0.51-0.83)	0,59 (0.51-0.77)	NS
L-arginin (μmol/l)	79 (64.6-93.5)	57,7 (50.6-76)	NS
L-arginin/ADMA	102,8 (68.8-151.9)	74,6 (59.6-84.9)	NS
L-arginin/SDMA	131,4 (89.5-166.9)	95,2 (77.6-132.1)	NS

*Megjegyzés:* ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin, SDMA: szimmetrikus dimetilarginin, NS: nem szignifikáns. Az adatokat mediánként (az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány) tüntetjük fel. A kimenetelt az mRS skálán a kórházból történő távozáskor, illetve 6 hónappal a stroke fellépése után elért pontszámok különbsége alapján értelmeztük.

#### *Az L-arginin útvonal metabolitjainak korrelációja a klinikai és kockázati tényezőkkel*

Az ADMA és az L-arginin szintje, valamint az L-arginin/ADMA és az L-arginin/SDMA arányok az akut fázisban különböző tényezőkkel (klinikai és molekuláris plazma markerekkel) korreláltak a keresztmetszeti elemzés során (**3.6. táblázat**). Az ADMA plazmakoncentrációja szignifikánsan magasabb volt a dohányosoknál, mint a nemdohányzók körében (medián: 0,91; IQR: 0,7-1,1 vs. 0,64; 0,5-0,82; p <0,004). A magasabb L-arginin koncentráció magasabb

kreatinin koncentrációval volt összefüggésben. A magasabb L-arginin/ADMA és L-arginin/SDMA arányokhoz a felvételnél alacsonyabb NIHSS pontszámok társultak (-0,321,  $p=0,029$ , -0,320,  $p=0,03$ ). A magasabb L-arginin/ADMA arány alacsonyabb BMI-vel és magasabb kreatinin koncentrációval is társult. A magasabb L-arginin/SDMA arány szignifikáns összefüggést mutatott a felvételnél mért magasabb LDL-szinttel és a távozáskor megállapított alacsonyabb mRS pontszámmal. Nem találtunk összefüggést az L-arginin metabolitok és az ASPECT pontszámok által meghatározott infarktusméret, a hsCRP szint, a fehérvérsejtszám, a neutrofil-limfocita arány, az átlagos thrombocytá térfogat, a glükózsztint, a HDL szintje és a koleszterinsztint között. **3.6 táblázat.**

Vizsgáltuk a stroke fellépése után 24 órával mért L-arginin koncentráció, illetve L-arginin/SDMA és L-arginin/ADMA arány és az mRS pontszámban 6 hónap elteltével tapasztalható változás korrelációját is. Mindezen értékek negatívan korreláltak a kórházból történő távozáskor, illetve 6 hónappal később megállapított ( $\Delta$ mRS) pontszámok közötti különbséggel (**3.6. táblázata és 3.4. ábra**).

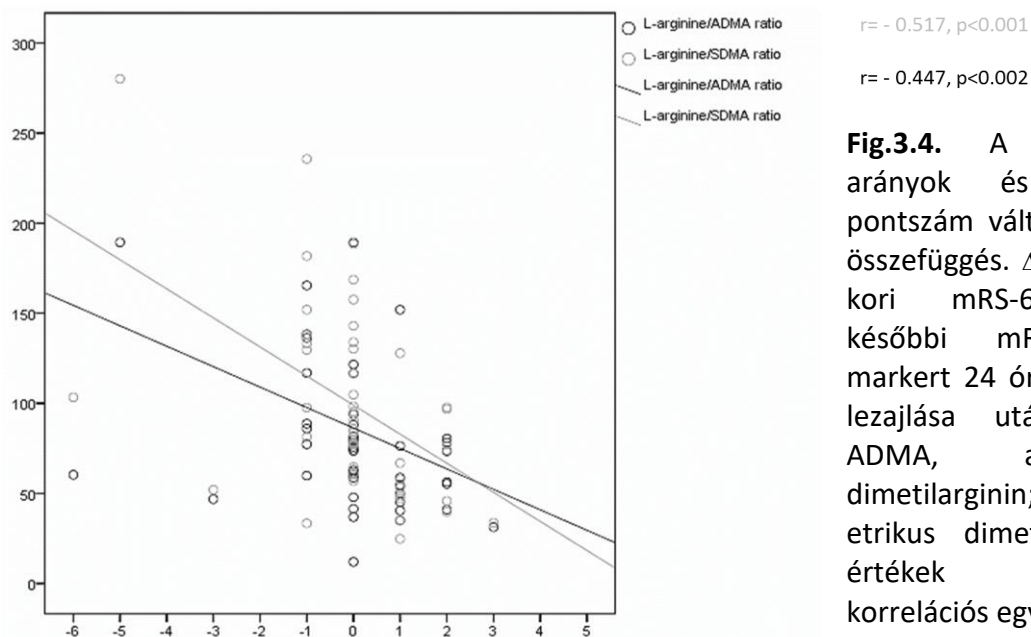
### 3.6 táblázat

A klinikai adatok, a biomarker-változók és az L-arginin útvonal metabolitjai közötti korreláció keresztmetszeti elemzése

Változó	ADMA	SDMA	L-arginin	L-arginin/ADMA	L-arginin/SDMA
Kor	-0,202	0,006	-0,198	-0,168	-0,242
BMI	0,226	0,187	-0,134	-0,295*	-0,135
kreatinin	-0,029	0,169	0,303*	0,299*	0,149
dohányzás	0,419**	0,284	0,104	-0,192	-0,071
NIHSS	0,130	0,077	-0,266	-0,321*	-0,320*
ASPECT pontszám	-0,095	-0,082	0,058	0,055	0,130
glükóz	-0,009	0,141	-0,094	-0,073	-0,199
WBC	0,125	0,073	0,215	0,199	0,221
hsCRP	-0,034	-0,094	-0,136	-0,101	-0,080
NLR	-0,206	0,029	-0,155	0,015	-0,185
MPV	-0,046	-0,115	-0,047	-0,024	-0,059
koleszterin	-0,248	-0,169	0,021	0,189	0,116
LDL	-0,102	-0,165	0,252	0,278	0,340*
HDL	-0,086	-0,156	-0,223	-0,187	-0,121
mRS a kórházból történő távozáskor	0,052	0,144	-0,211	-0,216	-0,326*
mRS hat hónappal később	0,246	0,254	0,312*	0,080	0,070
$\Delta$ mRS	-0,205	-0,071	-0,672**	-0,447**	-0,517**

*Megjegyzés:* BMI: testtömegindex; NIHSS: NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála, ASPECT: Alberta Stroke Program korai CT pontszám, TOAST: a Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment vizsgálatban meghatározott kritériumok, WBC: fehérvérsejtszám, hsCRP: nagy érzékenységű C-reaktív protein, NLR: neutrofil-limfocita arány, MPV: átlagos thrombocytá térfogat, LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein, HDL: nagy sűrűségű lipoprotein, mRS: módosított Rankin-pontszám;  $\Delta$ mRS: távozáskori mRS-6 hónappal későbbi mRS. Minden markert a stroke lezajlása után 24 órával mértünk. Az értékek Spearman korrelációs együtthatók. \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$

$\Delta$ mRS



**Fig.3.4.** A dimetilarginin arányok és az mRS pontszám változása közötti összefüggés.  $\Delta$ mRS:távozás-kori mRS-6 hónappal későbbi mRS. Minden markert 24 órával a stroke lezajlása után mértünk. ADMA, aszimmetrikus dimetilarginin;SDMA,szimmetrikus dimetilarginin. Az értékek Spearman korrelációs együtthatók.

#### *Az arginin útvonal metabolitjai 24 órával később, és a kezelési módok*

Az L-arginin/ADMA arány (medián: 77; IQR: 61-100 vs. 52; 40-78;  $p=0,022$ ) és az L-arginin/SDMA arány (medián: 98; IQR: 71-133 vs. 64; 36-94;  $p=0,019$ ) szignifikánsan magasabb volt a konzervatívan kezelt csoportban, mint a trombolízisben részesült csoport tagjainál. Bár a trombolízissel kezelt betegeknél magasabb volt az NIHSS kiindulási értéke, mint a trombolízisben nem részesült alanyoknál (medián NIHSS: 7,7; IQR: 5,5-10 vs. 4; 3,7-7,5;  $p=0,103$ ), az mRS pontszám a 6 hónapos követési időszak elteltével nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között (mRS medián: 2; IQR: 1,1-3,4 vs. 1; 1,3-2,7;  $p=0,737$ ). Egy betegen sem hajtottak végre mechanikus thrombectomiát.

## IV. TROPONIN ÉS THROMBOINFLAMMATORIKUS MOLEKULÁK ISCHAEMIÁS STROKE-BAN

### 4.1. Anyagok és módszerek

A vizsgálati protokollt a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Karának Helyi Etikai Bizottsága hagyta jóvá, és minden beteg tájékozott beleegyezését adta a részvételhez.

#### Vizsgálati alanyok

A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján harmincöt beteget vontak be a vizsgálatba az első AIS esemény fellépését követő 6 órán belül. A betegek kezdeti kivizsgálását - beleértve a kardiológiai anamnézist, a 12 elvezetéses EKG felvételt és a fizikai vizsgálatot - azzal a céllal végezték el, hogy a prospektív vizsgálatba csak olyan betegeket válasszanak be, akiknek az adott időpontban nincs akut kardiovaszkuláris eseménye. A stroke súlyosságát az NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála (NIHSS) alapján határoztuk meg a felvételkor, majd napi rendszerességgel a távozásig vagy a halál időpontjáig.

## Bevonási és a kizárási kritériumok

A beválasztási kritériumok a következők voltak: (1) először előforduló ischaemiás stroke; (2) az AIS fellépése 6 órán belül; (3) a neurológiai tünetek 24 óránál tovább fennállnak; (3) a komputertomográfiás vagy a mágneses rezonanciavizsgálat eredményei a klinikai tüneteknek megfelelő agyi területek infarktuszát mutatják. A beválogatott betegeket konzervatívan kezeltük, ezért kizárólag az endogén tPA keringésben mérhető szintjét vizsgáltuk a stroke után. A kizárási kritériumok a következők voltak: (1) vérzéses stroke; (2) akut koronária szindrómában, miokardiális infarktuszban szenvedő vagy stabil anginás betegek, illetve akut fertőzésre és más krónikus fertőző betegségekre utaló klinikai tünetek; (3) az immunrendszer betegségei, máj- vagy veseműködési zavar, myopathia és az agyon kívüli szövetkárosodás; (4) receptre felírt és vénán keresztül kapható gyulladásgátló szerek közelmúltbeli használata.

### *Mintavétel és a markerek és elemzése*

A hs-cTnT szintjének mérése céljával vénás vérmintákat vettünk az első neurológiai tünetek megjelenése után 6 órán belül, majd 24 órával később. A P-szelektin, az MCP-1, az sCD40L, a tPA, a hsCRP és az S100B szintjét 6 órán belül, illetve 72 óra elteltével mértük. A vérmintákat 10 percen át 3000 x g sebességgel centrifugáltuk. A felülúszókat lefagyasztottuk, és az elemzésig  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A hs-cTnT koncentrációt egy teljesen automatizált szilárd fázisú elektrokemilumineszcens immunoassay (Roche) (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Németország) segítségével mértük a Cobas e 411 analizátor (Roche) alkalmazásával. Az S100B szérumbeli szintjét automatizált elektrokemilumineszcens immunoassay (Liaison Sangtec 100 rendszer, DiaSorin, Bromma, Svédország) segítségével vizsgáltuk. A hsCRP szérumbeli szintjét automatizált immunfluoreszcens vizsgálattal (BRAHMS Kryptor, Berlin, Németország) mértük. A P-szelektin, az MCP-1, az sCD40L és a tPA koncentrációját immunoassay vizsgálattal (BMS711F, Bender GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, Bécs, Ausztria) állapítottuk meg.

## 4.2. Eredmények

A betegek átlagéletkora  $66,8 \pm 11,7$  év volt (40 és 90 év között). A demográfiai és klinikai adatokat a **4.1. táblázat** foglalja össze. A férfiak körében szignifikánsan több volt a diabéteszes beteg (16 férfiból 6, illetve 19 nőből 2;  $p=0,04$ ) és a dohányos (16 férfiból 8, illetve 19 nőből 0;  $p=0,003$ ).

**4.1 táblázat** A javult, illetve rosszabbodott NIHSS pontszámú betegek demográfiai és klinikai jellemzői 24 órával a stroke után

	összes beteg	javult NIHSS pontszám	rosszabbodott NIHSS pontszám	P
N	35	13	22	
Kor (években)	67±11	61±10	70±11	0,02
Férfi	16	7	9	NS
BMI	27.3±4,4	26.8±4,6	27.7±3,0	NS
dohányzás	8	3	5	NS
Magas vérnyomás	29	10	19	NS
Diabetes mellitus	8	4	4	NS
Diszlipidémia	10	4	6	NS
Kardioembóliás	12	2	10	NS
Atherothrombotikus	21	9	12	NS
Lacunaris	2	1	1	NS
NIHSS a kórházi felvétel idején	12±6	9±6	14±6	0,04
NIHSS a 2. napon	12±6	7±5	15±6	0,05
NIHSS a kórházból történő távozáskor	9.5±6	3.5±1	11±6	0,04
Halál	7	0	7	0,02

Rövidítések: BMI: testtömegindex; N: esetek száma; NIHSS: NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála, NS: nem szignifikáns. A mintavételi idő a stroke fellépése és az első mintavétel között eltelt idő percekben. Az adatokat átlag ± standard deviáció vagy szám (százalék) formájában mutatjuk be.

*A neurológiai deficit progressiója*

Az MCP-1 koncentrációja a 24 óra elteltével rosszabbodott NIHSS pontszámú betegek szérumában a stroke utáni 6 órán belül nőtt, ellentétben a stabil vagy javuló NIHSS pontszámmal rendelkező betegekkel ( $p = 0,009$ ). A hscTnT koncentrációja mind a stroke kialakulását követő 6 órán belül, mind pedig 24 óra elteltével emelkedett volt a kórházból történő távozáskor rosszabbodott NIHSS pontszámmal rendelkező betegek szérumában ( $p=0,026$  és  $p=0,001$ ). A működési jelleggörbe (ROC) alapú analízis alapján az AIS-t követően 24 óra elteltével mért 9,4 ng/l-es vagy annál magasabb hs-cTnT határérték 81%-os



érzékenységgel és 74%-os specificitással jelezte előre a rosszabbodott távozáskori NIHSS pontszámot (görbe alatti terület: 0,808;  $p=0,002$ ) **4.2. táblázat.**

**4.2 táblázat** A biomarkerek medián szérumkoncentrációja a javult és rosszabbodott NIHSS pontszámmal rendelkező betegeknél 24 órával a stroke után

	NIHSS24	NIHSS24	<i>P</i>	NIHSS a kórházból	NIHSS a kórházból történő	<i>P</i>
	javult	rosszabbodott		történő távozáskor	távozáskor	
	n=13	n=22		javult	rosszabbodott	
				n=19	n=16	
6 órával a stroke fellépését követően						
hs-cTnT	5,9	16,6	0,001	7,4	16,6	0,023
S100B	0,09	0,20	0,001	0,10	0,30	0,005
hsCRP	3,9	5,3	NS	4,1	5,9	NS
MCP-1	9146	18927	<0,001	10220	13755	NS
tPA	22918	41315	0,005	26711	31827	NS
sCD40L	41008	353008	0,03	109986	250015	NS
P-szelektin	1129	911	NS	911	984	NS
72 órával a stroke után						
hs-cTnT*	6,4	17,7	0,001	6,5	18,2	0,002
S100B	0,07	1,01	0,001	0,10	0,31	NS
hsCRP	3,1	19,2	0,003	3,4	38,3	0,001
MCP-1	13083	15640	NS	13940	15984	NS
tPA	23441	42915	NS	34954	28836	NS
sCD40L	63873	336485	0,05	114396	45196	NS
P-szelektin	1062	944	NS	887	1091	NS

Rövidítések: hsCRP (mg/l), nagy érzékenységű C-reaktív protein; hs-cTnT (ng/ml), nagy érzékenységű kardiális troponin T; MCP-1 (pg/ml), monocita kemoattraktáns protein-1; N, az esetek száma; NIHSS, NIH (National Institute of Health) stroke pontozóskála; sCD40L (pg/ml), szolubilis CD40 ligand; tPA (pg/ml), szöveti plazminogén aktivátor. Az adatokat mediánként határoztuk meg. P-szelektin (ng/ml); S100B (ng/ml). \*a hs-cTnT szintet 24 óra elteltével mértük.

### *Biomarkerek és a kimenetel*

Hat és 24 órával az AIS után az elhalálozottak (n = 7) szérumban a túlélőkhöz képest magasabb hs-cTnT koncentráció volt mérhető (6 óra: medián: 17,4; az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány: 15,6-25,5 vs. 7,8; 5,1-25,51-17,2; 24 óra elteltével: 19,2; 16,3-26,2 vs. 7,1, 6,4-20,5; p=0,03). Az elhalálozottak azonban szignifikánsan idősebbek voltak ( $80 \pm 8$  vs.  $67 \pm 11$  év, p < 0,001), és szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az életkor és az AIS után mind 6, mind 24 órával mért hs-cTnT szint között (r = 0,492, p = 0,003 illetve r = 0,538, p = 0,001). A túlélőkkel összehasonlítva az AIS után 6 órán belül mért S100B koncentráció is szignifikánsan magasabb volt az elhalálozott betegeknél (n = 7) (medián: 1,17; az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány: 17-2,24 vs. 0,13; 0,09-0,29; p=0,009). A hsCRP szérumbeli koncentrációja (mg/L) 72 órával az AIS után szintén magasabb volt az elhalálozottaknál (medián: 114,1; az eloszlás 25. és 75. percentilise közötti tartomány: 40,8-204 vs. 4,0; 2,7-14,2; p=0,001).

### *5.5.3 A kardiális troponin és a trombólizos gyulladás közötti kapcsolat*

Az AIS után 6 és 24 óra elteltével mért magasabb hs-cTnT szérumkoncentráció az AIS után 72 órával mért magasabb hsCRP koncentrációval (r = 0,592 és 0,596, mindkettő P = 0,001); az AIS után 6 órával mért magasabb tPA koncentrációval (r = 0,550 és 0,534, P = 0,001 és P = 0,002); valamint az AIS után 6 órával mért magasabb MCP-1 koncentrációval (r = 0,465 és 0,422, P = 0,01 és P = 0,015) állt összefüggésben. Nem találtunk korrelációt a hs-cTnT és az S100B szintjei között, de az MCP-1 szérumkoncentrációja a stroke fellépését követő 6 órán belül pozitívan korrelált az AIS után 6 és 72 órán belül mért S100B szintekkel (r = 0,379 és 0,456; p = 0,04 és 0,019) **4.3. táblázat**. Az életkort, a nemet és a biomarkereket elemző bináris logisztikus regresszióanalízis alapján csak az AIS után 24 órával mért hs-cTnT szint volt az NIHSS távozáskori rosszabbodásának független előjelzője (esélyhányados: 1,58; 95%-os konfidencia intervallum: 1,063-2,370; p=0,024), a halálé azonban nem.

**4.3 táblázat** A troponin T és az S100B szintje, valamint a thromboinflammatorikus markerek közötti összefüggések

	hs-cTnT	<i>P</i>	S100B	<i>P</i>
a kórházi felvétel idején				
hs-cTnT	NA	NA	0,307	NS
S100B	0,307	NS	NA	NA
hsCRP	0,345	NS	0,111	NS
MCP-1	0,464	0,009	0,379	0,042
tPA	0,550	0,001	0,298	NS
sCD40L	0,280	NS	0,121	NS
P-szelektin	-0,314	NS	0,074	NS
72 óra elteltével				
hs-cTnT*	NA	NA	0,069	NS
S100B	0,069	NS	NA	NA
hsCRP	0,596	0,001	0,547	0,007
MCP-1	0,303	NS	0,133	NS
tPA	0,439	0,013	0,354	NS
sCD40L	0,183	NS	0,205	NS
P-szelektin	-0,194	NS	0,057	NS

Rövidítések: hsCRP, nagy érzékenységű C-reaktív protein; hscTnT, nagy érzékenységű szív troponin T; MCP-1, monocytechemoattractant protein-1; NA, nem alkalmazható; NS, nem jelentős. sCD40L, oldható CD40 ligandum; tPA, szöveti plazminogén aktivátor.

Spearman-korreláció; az adatokat korrelációs együttható (*r*) és *P* érték formájában mutatjuk be. \*a hs-cTnT szintet 24 óra elteltével mértük.

## V. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS KONKLÚZIÓ

### 1. célkitűzés

Vizsgálataink azt mutatják, hogy a paroxizmális pitvarfibrillációval és a sinus ritmussal szemben a permanens pitvarfibrilláció jelentős endoteliális diszfunkcióval jár, amelyet a permanens pitvarfibrilláció során megfigyelt magas ADMA és SDMA értékek jeleznek. Eredményeink arra utalnak, hogy a tartósan fennálló inadekvát pitvari összehúzódások és a dimetilargininszármazékok emelkedett szintje között összefüggés áll fenn, de a pontos mechanizmus egyelőre nem ismert. Egyrészt feltételezzük, hogy a pitvarfal feszülése és a megnövekedett ADMA-termelés által okozott endoteliális károsodás között összefüggés áll fenn, másrészt az a tény, hogy az SDMA a permanens pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél domináns markerként jelent meg, újdonságként kezelendő.

### 2. célkitűzés

Bár az ADMA plazmabeli szintje önmagában nem mutatott összefüggést a rövid- és hosszú távú kimenetekkel, kohorszunkon belül a felvétel idején súlyosabb neurológiai tünetekkel rendelkező betegeknél alacsonyabb L-arginin/ADMA arány volt megfigyelhető.

Az enyhébb neurológiai tünetekkel rendelkező betegeknél az akut fázisban magasabb L-arginin/ADMA arány volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy az L-arginin megnövekedett szintje védő szerepet tölt be, feltehetőleg javítva az agyi perfúziót a NO szint jótékony hatása révén.

A szubakut fázisban az L-arginin alacsonyabb szintje, illetve az alacsonyabb L-arginin/ADMA és L-arginin/SDMA arányok magasabb távozáskori mRS pontszámmal társultak, ami kedvezőtlenebb rövid távú kimenetelre utal. Érdekes módon az alacsonyabb L-arginin/ADMA és L-arginin/SDMA aránnyal rendelkező betegek hosszú távon javulást mutattak.

Ezzel ellentétben a magasabb L-arginin szinttel, illetve L-arginin/ADMA és L-arginin/SDMA aránnyal és alacsonyabb távozáskori mRS pontszámmal rendelkező betegek állapota gyorsan javult, de hosszú távon nem, és 6 hónap elteltével akár romlott is, jelezve, hogy az L-arginin biológiai hatása időfüggő.

Eredményeink alapján kevésbé valószínű, hogy az ADMA fokozott szisztémás koncentrációja akut stroke eredménye; inkább a cerebrovaszkuláris események kialakulásához hozzájáruló előzetes kockázati tényező. Ennek megfelelően az ADMA és az L-arginin alacsonyabb szintjének együttes jelenléte alacsonyabb érrendszeri kockázatot és kedvezőbb hosszú távú kimenetelt jelenthet.

### 3. célkitűzés

A hs-cTnT magasabb koncentrációja az ischaemiás stroke hiperakut (6 órán belül) és szubakut stádiumban (24 óra elteltével) a thromboinflammatorikus molekulák, például a tPA, az MCP-1 és a hsCRP emelkedett szintjével társult az AIS-on első alkalommal átesett páciensek csoportjában. Noha a hs-cTnT és az MCP-1 koncentráció a hiperakut stádiumban

24 órával előrejelezte az NIHSS pontszám rosszabbodását is, csak a stroke lezajlása után 24 órával mért emelkedett hs-cTnT koncentráció bizonyult a progresszív neurológiai deficit független előrejelzőjének, ami kedvezőtlen funkcionális kimenetelt jelez a kórházból történő távozáskor.

Az MCP-1 szintjének emelkedése feltehetően előrejelzi a neurológiai deficit korai progresszióját, a késői kimenetelt azonban nem.

Az endogén tPA szérumszintje a hiperakut stádiumban a 24 óra elteltével rosszabbodott NIHSS pontszámú AIS-on átesett betegeknél is emelkedett volt, ami arra utal, hogy a hemosztatiszikus változók szintén fontos szerepet játszanak az akut ischaemiás epizódok kialakulásában.

Kohorszunkban a hsCRP szérumszintje az AIS szubakut stádiumában erős pozitív korrelációt mutatott mind a hs-cTnT, mind pedig az S100B szintjével, ami az agyi ischaemia által kiváltott gyulladási válasz és az infarktusz méret terjedése közötti összefüggésre utal.

Vizsgálatunk egy további dimenziót is feltár azon új eredmény kimutatása révén, hogy a kardiális troponin T emelkedett szérumszintje az akut és szubakut stádiumban a kedvezőtlen kimenetel további fokozott kockázatát jelzi a manifeszt kardiovaszkuláris eseményeket nem tapasztaló cerebrovaszkuláris betegségekben szenvedő betegeknél.

## VI. PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

### *Publications related to the thesis*

1. **Csecsei P**, Pusch G, Ezer E, Berki T, Szapary L, Illes Z, Molnar T. Relationship between Cardiac Troponin and Thrombo-Inflammatory Molecules in Prediction of Outcome after Acute Ischemic Stroke. J STROKE CEREBROVASC DIS. 2018;27(4):951-956. **IF: 1.598**
2. **Csecsei P**, Nagy L, Keki S, Szapary L, Illes Z, Farkas N, Molnar T. L-Arginine Pathway Metabolites Predict 6 Months Outcome after Acute Ischemic Stroke. INT J NEUROREHABILITATION. 2018;5: 315. DOI: 10.4172/2376-0281.1000315 **IF: 1.01**
3. **Csecsei P**, Varnai R, Nagy L, Keki S, Molnar T, Illes Z, Farkas N, Szapary L. L-arginine pathway metabolites can discriminate paroxysmal from permanent atrial fibrillation in acute ischemic stroke. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE. In Press, accepted: 09/04/2018 **IF: 0.252**
4. Szegedi I, Szapary L, **Csécsei P**, Csanádi Z, Csiba L. Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke. BIOMED RES INR. 2017;2017:8153024. **IF: 2.583**

Cumulative impact factor related to the thesis: **5.443**

### *Other publications*

1. Tóth B, Lantos T, Hegyi P, Viola R, Vasas A, Benkő R, Gyöngyi Z, Vincze Á, **Csecsei P**, Mikó A et al. Ginger (*Zingiber officinale*): An alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. PHYTOMEDICINE. 2018;50: 8-18. , 11 p. **IF: 3.610**

2. Hágendorn R, Farkas N, Vincze Á, Gyöngyi Z, Csupor D, Bajor J, Erőss B, **Csecsei P**, Vasas A, Szakács Z et al. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. 2017;23:47:8415-8425 **IF: 3.300**

3. **Csecsei P**, Komoly S, Szapáry L, Barsi P. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: is susceptibility weighted imaging the clue for diagnosis? IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE. 2016;69:3-4pp.E021-E025. **IF:0.322**

4. Lovadi E, **Csecsei P**, Lovig C, Karadi Z, Szapary L. Lipidek és az agyérbetegség – Új lehetőségek az LDL-koleszterin-szint csökkentésére. ORVOSI HETILAP. 2016;157:52 pp. 2059-2065.

**IF: 0.349**

5. Kuperczko D, **Csecsei P**, Komaromy H, Szapary L, Feher G. A hypertonia drasztikus csökkentésének veszélyei. ORVOSI HETILAP. 2014;155:42: 1685-1689. 5 p.

6. Banati M, **Csecsei P**, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, Trauninger A, Csepany T, Rozsa C, Jakab G et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. 2013;20:11 pp. 1492-1495. , 4 p. **IF: 4.162**

7. Szapary L, **Csecsei P**, Papp J, Kenyeres P, Kesmarky G, Rabai M, Feher G, Toth K. THE ROLE OF ADJUVANT VINPOCETINE THERAPY IN ASPIRIN-TREATED CEREBROVASCULAR PATIENTS. CEREBROVASCULAR DISEASES. 2013;35:Suppl. 3 pp. 542-542. , 1 p.

8. Szapary L, Feher G, Bosnyak E, Deli G, **Csecsei P**. Hatékony, biztonságos stroke-prevenció pitvarfibrilláció esetén új típusú orális antikoagulánsokkal. Fókuszban a dabigatran IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE. 2013;66:5-6 pp. 165-174. , 10 p.

9. Banati M, Koszegi E, **Csecsei P**, Bors L, Hemmer B, Berthele A, Molnar T, Csepány T, Rozsa C, Simo M et al. Analysis of 103 Hungarian patients with neuromyelitis optica spectrum disease. JOURNAL OF NEUROLOGY. 2011;258:Suppl. 1 pp. 101-102. , 2 p.
10. Lukács, M; **Csécsei, P**; Komoly, S. Oesophageal syncope. ZEITSCHRIFT FÜR GASTROENTEROLOGIE 2010;48 : 5 Paper: A43.
11. **Csecsei P**, Trauninger A, Komoly S, Illes Z. Neuromyelitis optica: újdonságok a Devic-betegség patogenezisében, diagnosztikájában és terápiájában. ORVOSI HETILAP. 2009,150 : 46 pp. 2101-2109. , 9 p.
12. **Csecsei P**, Kover F, Trauninger A, Illes Z. Neuroradiológiai leletek neuromyelitis opticában. In: Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. kongresszusa. Absztraktkötet (2008) p.
13. Lukács M, **Csécsei P**, Tornóczky T. Ileitis terminalis (CD) and leiomyosarcoma: among the first discovered in vivo an preoperatively: case report and literature review upon the possible common pathomechanism. ZEITSCHRIFT FÜR GASTROENTEROLOGIE. 2008;46:5 Paper: A57
14. Lukács M, **Csécsei P**, Tornóczky T, Nagy L. Ileitis terminalis és leiomyosarcoma az ileocecalis régióban: coincidencia vagy a gyors reparáció következménye? MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM. 2007;60:Suppl. 1 p. 39
15. Lukács M, Király Á, Sükösd F, **Csécsei P**, Csizmadia C, Nagy L. Helicobacter pylori: múlt jelen jövő. INFEKCIÓ ÉS INFEKCIÓKONTROLL. 2006;3:4 pp. 269-278. , 10 p.
16. Lukács M, Csécsei P, Csizmadia Cs, Illés A, Hegedűs D, Sarlós P, Nagy L, Király Á. Időskori gastrointesztinális vérzés antikoagulált betegekben: Gastrointestinal tract haemorrhage during concomittant long-lasting oral anticoagulant therapy in the elderly. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM. 2006;59:Suppl. 2. pp. 108-109. , 2 p.

A tézistől független összesített impakt faktor: 11,743

Független idézetek száma (MTMT): 34

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban *Szapáry Lászlónak* és *Molnár Tihamérnak* szeretnék köszönetet mondani, akik az elmúlt években irányították és támogatták munkámat, valamint hozzájárultak egy „multidimenzionális” tudományos gondolkodásmód elsajátításához.

Szeretnék köszönetet mondani *Kéki Sándor* professzornak és *Nagy Lajosnak*, hogy biztosították vizsgálataim laboratóriumi háttérét a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén.

Szeretném hangsúlyozni *Illés Zsolt* professzor felé érzett hálámat, aki nem sajnálta a kézirateim minőségének javítására és tökéletesítésére szánt időt és fáradságot.

Nagyra értékelem *Farkas Nelli* értékes javaslatait, aki garantálta adataim pontos statisztikai elemzését.

Különös hálával tartozom professzoromnak, *Komoly Sámuelnek* és *Janszky Józsefnek* azért, hogy állandó inspirációval, kritikus megjegyzésekkel és munkám folyamatos bátorításával irányították tudományos fejlődésemet.

Végül, de nem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani családomnak szeretetükért, türelmükért és a folyamatos támogatásért, ami megteremtette a kutatómunkámhoz szükséges nyugodt háttérét.