

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK AKUT ISCHAEMIÁS STROKE KEZELÉSÉBEN

Doktori (PhD)-értekezés

Dr. Pusch Gabriella

Klinikai Orvostudományok
Klinikai Idegtudományok

Témavezető: Prof. Dr. Illés Zsolt

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika



PÉCS
2016

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	5
I. Bevezetés	7
1. Az akut ischaemiás stroke epidemiológiája	7
2. A post-stroke infekciók prevalenciája	7
3. Preventív antibiotikus kezelés akut stroke-ban	7
4. Az akut ischaemiás stroke-ot követő lokális szöveti változások	10
5. Az akut stroke által kiváltott immundepressziós szindróma	11
II. A post-stroke infekciók jellegzetességei klinikai végpontok tükrében	13
1. Célkitűzések	13
2. Betegek és módszerek	13
3. Eredmények	14
a. Demográfiai és komorbiditási adatok	14
b. Az akut ischaemiás stroke súlyossága és kimenetele	14
c. A post-stroke infekciók jellegzetességei különböző etiológia esetén	15
d. A post-stroke infekciók és a mortalitás kapcsolata	16
4. Megbeszélés	17
III. Biomarker vizsgálatok akut ischaemias stroke-ban klinikai végpontok tükrében	
1. Célkitűzések	19
2. Betegek és módszerek	19

3. Vizsgált biomarkerek	20
a. S-100B	20
b. C-reaktív protein (CRP)	21
c. Interleukin-6 (IL-6)	22
d. Monocytá-kemoattraktáns protein-1 (MCP-1)	22
e. Solubilis CD4 ligand (sCD40L)	23
f. P-selectin	23
g. Szöveti plasminogen aktivátor (tPA)	23
h. Interleukin-8 (IL-8)	24
4. Eredmények	25
a. Biomarkerek az ischaemiás stroke hiperakut fázisában	25
b. Biomarkerek az ischaemiás stroke akut fázisában	25
c. Korreláció az infarktus méretével	26
d. Korreláció a TOAST kritériumok alapján	27
e. Korreláció a post-stroke infekciókkal, mortalitással	28
f. Regressziós analízis	29
5. Megbeszélés	31
IV. Az L-arginin útvonal vizsgálata akut ischaemias stroke és szignifikáns carotis stenosis esetén klinikai végpontok tükrében	36
1. Az L-arginin útvonal metabolitok szerepe	37
2. Célkitűzések	38
3. Betegek és módszerek	39

4. Eredmények	39
a. Metabolit alapértékek az akut stroke kezdetétől számított 6 órán belül	39
b. Az L-arginin útvonal metabolitok longitudinális változása	40
c. Az L-arginin útvonal metabolitok és S100B közötti korreláció	41
d. Az L-arginin útvonal metabolitok és CRP közötti kapcsolat	41
e. Prediktív tényezők post-stroke infekciók és a mortalitás szempontjából	42
5. Megbeszélés	43
V. Tézisek: az új eredmények összefoglalása	45
VI. Irodalomjegyzék	46
VII. Publikációk jegyzéke	62
VIII. Köszönetnyilvánítás	65

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACTH	adreno-corticotrop hormon
ADMA	aszimmetrikus dimethylarginin
AIS	akut ischaemiás stroke
BI	Barthel-index
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CD40L	CD40 ligand
CNS	központi idegrendszer
DDAH	dimethylarginin dimethylaminhidroláz
eNOS	endothelialis nitric-oxid syntase
MCP-1	monocyta chemoattraktáns protein-1
hsCRP	nagy szenzitivitású C-reaktív protein
ICAM-1	intracellularis adhéziós molekula-1
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
IL-8	interleukin-8
mRS	módosított Rankin skála
NIHSS	National Institute of Health Scale
NO	nitric-oxid
PRMT	protein metil-transzferáz

S100B	S-100-beta protein
SDMA	szimmetrikus dimethylarginin
SIIDS	stroke-indukált immundepressziós szindróma
TIA	transiens ischaemiás attack
TLR	Toll-like receptor
TNF- α	tumor necrosis faktor- α
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	szöveti plasminogen activátor
VCAM-1	vascularis sejt adhéziós molekula-1

I. BEVEZETÉS

I/1. Az ischaemiás stroke epidemiológiája

A stroke az agyműködés vérellátási zavara által okozott, globális vagy fokális zavarral jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több mint 24 órán keresztül áll fenn vagy halált okoz, s amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben kialakult elváltozás (WHO) (1).

Becslések szerint jelenleg Magyarországon évente kb. 40-50 000 beteg kerül kórházi felvételre akut stroke miatt. Míg a nyugat-európai országokban az akut stroke-betegek mortalitása az 50 év alatti korcsoportban 100.000 lakosra 8-10 beteg, addig ez a szám hazánkban nőknél 40, férfiaknál 60 beteg. Magyarországon a stroke-betegek átlagosan 5–10 évvel fiatalabbak, mint a fejlett országokban. Az akut stroke miatt kórházba került betegek közül az esemény évében a hospitalizált betegek mintegy 24%-a meghal, ami a következő 12 hónapban bővül 4-6%-kal, s így a 24 hónapos halálozás (letalitás, case fatality) a hospitalizációt követően 27,9% a nők, 30,2% a férfiak esetében (2). A magas mortalitás mellett a gyógyulás rövid távú kilátásai is rosszak. Az akut stroke-ot követően az önálló életvitelben segítségre szoruló betegek aránya 32-42% között mozog (3), ezzel a leggyakoribb olyan betegség, amely a független életvitelt lehetetlenné teszi. (4).

I/2. A post-stroke infekciók definíciója, prevalenciája

Nemcsak önmagában az akut stroke súlyossága, hanem a stroke-ot követően kialakuló akut és krónikus szövődmények is nagymértékben meghatározzák a betegség kimenetelét és mortalitását. Ezek közül kiemelkedően fontos a post-stroke infekciók szerepe, melyek definíció szerint az akut stroke-t követő 1-7. nap során megjelenő infekciókat jelentik (5-12). Ezek előfordulási gyakorisága 10-42 %, döntő többségük pneumonia és uroinfekció (5,7). Számos klinikai vizsgálat alapján a stroke-ot követő fertőzés szignifikánsan rontja a stroke funkcionális kimenetelét, és emeli a halálozást (6-12).

I/3. Preventív antibiotikus kezelés akut stroke-ban

Az elmúlt években öt nagy, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat folyt a stroke-ot követő preventív antibiotikus terápia lehetőségéről (**1. táblázat**).

Az *Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke (ESPIAS)* véletlen besorolásos, placebo-kontrollos, kettős-vak, egy központban végzett vizsgálatban a levofloxacin hatását tanulmányozták. Összesen 136, ischaemiás és vérzéses stroke-on átesett betegnek adtak 24 órán belül, majd három napig 500 mg levofloxacint naponta. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert levofloxacinnal nem sikerült kivédeni a fertőzést vagy javítani a végállapoton, sőt, a mortalitás nem szignifikáns növekedését mutattak ki az antibiotikummal kezelt csoportban (13).

1. táblázat

Profilaktikus antibiotikus kezelés randomizált vizsgálati akut stroke-ban

	Beteg bevélasztás	Antibiotikum	Elsődleges végpont Másodlagos végpont	Eredmények
ESPIAS (2005)	136 beteg ischaemiás haemorrhagiás stroke	levofloxacin 500 mg, 3 nap	- infekció 7 napon belül - mortalitás - kimenetel (mRS)	p=0.83 p=0.12 p=0.04 (inverz)
MISS (2008)	60 beteg ischaemiás stroke mRS>3	mezlocillin/sulb. 3x2 g 4 nap	- láz jelentkezése - infekció jelentkezése - 90 napos kimenetel (mRS)	p<0.001 p<0.0015 p=0.01
PANTHERIS (2008)	80 beteg ischaemiás ACM stroke NIHSS>11	moxifloxacin 1x400 mg 5 nap	- infekció kialakulása - funkcionális kimenetel (Barthel) - túlélés - SIIDS kialakulása (monocyta HLA-DR expresszió) - E. coli rezisztencia kialakulása	p=0.032 p=0.574 p=0.618 ns ns
PASS (2015)	2550 beteg ischaemiás és haemorrhagiás	ceftriaxone 1x2 g 4 nap	- 90 napos kimenetel (mRS) - halálozás - infekció ráta - antibiotikum kezelési igény - kórházi kezelés hossza	p=0.49 p=0.77 p<0.0001 p=0.35
STROKE-INF (2015)	1217 beteg	amoxicillin amoxicillin+ clarithromycin amoxicillin+ metronidazole cephalosporin 7 nap	- post-stroke pneumonia kialakulása - NIHSS14. napon - mortalitás 14. napon - mortalitás 90. napon - funkcionális kimenetel (mRS)	p=0.489 p=0.007 p=0.846 p=0.164 p=0.039

mRS: módosított Rankin-skála; inverz: a terápiás csoportban rosszabb a kimenetel; ACM: arteria cerebri media; SIIDS: stroke-indukált immundepressziós szindróma; NIHSS: National Institute of Health Scale; ns: nem szignifikáns

Egy másik fluorokinolonnal folytatott véletlen besorolásos, placebo-kontrollos, kettős-vak, többcentrumos *Preventive ANtibacterial THERapy in acute Ischemic Stroke (PANTHERIS)* vizsgálatban 80 súlyos, az arteria cerebri media ellátási területét érintő ischaemiás stroke-ot elszenvedett beteg vett részt. A betegek 36 órán belül moxifloxacin terápiában részesültek,

majd öt napon keresztül folyt a kezelés naponta 400 mg dózissal. A moxifloxacin szignifikánsan (41,9 vs. 17,1%) csökkentette az infekció kialakulását, de a túlélést és a neurológiai prognózist nem befolyásolta (11). A monocita HLA-DR expresszió - mellyel a post-stroke stroke immundepressziós szindróma (SIIDS) kialakulását vizsgálták - valamennyi beteg esetében csökkenést mutatott az antibiotikum kezeléstől függetlenül, a csökkenés mértéke azonban infekció esetén szignifikánsan kifejezettebb volt (14).

A harmadik véletlen besorolásos, kontrollált, *The Mannheim Infekción in Stroke Study (MISS)* vizsgálatba 60, ischaemiás stroke-ot szenvedett, súlyos állapotú, ágyhoz kötött beteget vontak be. A résztvevők négy napon keresztül preventíven kaptak mezlocillin-sulbactam kombinációt, az infarktust követő 24 órán belül kezdve. A mezlocillin-sulbactam együttes adása szignifikánsan csökkentette a fertőzés kialakulását, és javította a betegek végállapotát (15).

A *PASS (Preventive Antibiotics in Stroke Study)* vizsgálat többcentrumú, prospektív, randomizált vizsgálat volt, melybe 2538 transiens ischaemiás attack, ischaemiás stroke és haemorrhagiás stroke miatt hospitalizált beteget választottak be. A vizsgálat során elsődleges végpontként a 3 hónapos funkcionális kimenetelt (módosított Rankin skála) mérték. Másodlagos végpontok a kórházi és 3 hónapos halálozás, az infekciók aránya, a kórházi tartózkodás hossza és a költségek voltak. A preventív ceftriaxone kezelés csökkentette ugyan az infekciók kialakulását, azonban nem javította a funkcionális kimenetelt, és nem csökkentette a kórházi tartózkodás hosszát sem. A kórházi és 3 hónapos mortalitás sem változott (16).

A 2015-ben közölt prospektív, több centrumban zajló, randomizált *STROKE-INF* vizsgálatot 1224 ischaemiás és haemorrhagiás stroke-ban szenvedő olyan betegekkel végezték, akiknél dysphagia alakult ki. A standard stroke ellátás mellett 7 napon át történő preventív antibiotikus kezelés szerint randomizáltak. A betegek 78%-a amoxicillin-darithromycin kezelésben részesült, az antibiotikus terápia azonban a vizsgálatban nem volt egységes. A profilaxis a post-stroke pneumonia gyakoriságát és a 90 napos mortalitást nem csökkentette, és nem javította a klinikai kimenetelt sem (7). Az alcsoport analízisek során sem találtak olyan betegpopulációt, akiknél a preventív antimikrobás kezelés hasznosnak bizonyult.

Utóbbi vizsgálat alapján tehát I.A. evidencia áll rendelkezésre, arra vonatkozólag, hogy a preventív antibiotikus kezelésnek nincs létjogosultsága akut ischaemiás stroke-ot követően.

I/4. Az akut ischaemiás stroke-ot követő lokális szöveti változások

A postischaemiás agyszövet különböző gyulladásos folyamatokat aktivál, melyben elsőként az ősi, nem antigénspecifikus immunválasz vesz részt. Az agyszövet ischaemiája következtében necrosis és vér-agy-gát károsodás alakul ki, mely lehetővé teszi, hogy az ősi immunrendszert aktiváló, veszélyt jelző molekulák - „danger-associated-molecular pattern”, DAMPs – expresszálódjanak, és az immunrendszertől elzárt és nem tolerált autoantigének belépjenek a perifériás keringésbe. Kísérletes akut ischaemiás stroke modellben, a cervicalis nyirokcsomókban központi idegrendszeri antigének prezentációját észlelték, mely az antigén-specifikus adaptív immunválasz részvételét jelzi. Stroke-ot elszenvedő betegeknél a korai post-stroke időszakban a palatalis tonsillákban is kimutattak központi idegrendszeri antigént (17).

A stroke következtében sérült vér-agy gáton keresztül számos immunsejtnak nyílik lehetősége az agyszöveti migrációra (18, 19). A leukocyták infiltrációja az ischaemiás stroke jól ismert jellemzője. Az ischaemia és szöveti sérülés kapcsán felszabaduló endogén molekulák Toll-like receptorokat (TLR) aktiválnak (20). A TLR-ligand kapcsolat intracelluláris jelátvitelt követően az immunválaszban alapvető gének expresszióját befolyásolja. A periférián a TLR receptorokat dendritikus sejtek, macrophagok, B-sejtek, míg a központi idegrendszerben endothelsejtek, microglia, astrocyta, oligodendroglia és neuronok is expresszálják (21). A TLR-4 az atheroscleroticus plakkok széli területén - ahol a legnagyobb valószínűséggel következnek be repedések -, mutathatók ki nagy számban. A receptorcsalád egy másik tagja, a TLR-2 szintén szoros összefüggésben áll az atherosclerosis patogenezisével. Experimentális stroke-ot követően, a TLR-2-t vagy TLR-4-t nem expresszáló transzgen egérben a szöveti sérülés mértékét kisebbnek találták (22, 23). A TLR aktiváció gyulladáskeltő citokin (IL-1, IL-6, TNF- α) és kemokin (IL-8, MCP-1) gének expressziójának fokozódásához vezet; ezek a molekulák a neutrophil és macrophag akkumulációban is alapvetőek. Percekkel vagy órákkal az inzultust követően, a megemelkedett TNF- α - és IL-1-szintek hatására megnő a solubilis, illetve membránhoz kötött adhézios molekulák (pl. VCAM-1-, ICAM-1) expressziója az endothelfelszínen, elősegítve ezzel a leukocyta-endothelium interakciót, majd kemokinek közreműködésével a gyulladásos sejtek migrációját, és a leukocyták szöveti aktiválódását (24-26). A citokinek direkt hatásuk révén érfali károsodáshoz, lokális oedemához, szöveti necrosis kialakulásához és sejthalálhoz vezetnek. A leukocyták infiltrációja az ischaemiás stroke jól ismert morfológiai jellemzője. Első lépésben alacsony affinitású endothel-leukocyta kapcsolat, rolling jön létre selectinek révén, a leukocyták mozgása lelassul. Ezt követően, citokin- és kemokinhatásra a felszínükön integrinek aktiválódnak, és nagy affinitású adhézio jön létre (27, 28). Az érfalhoz kapcsolódott sejtek ezután kiáramlanak az agyi parenchymába. Az érintett területre áramló nagyszámú leukocyta több mechanizmuson keresztül súlyosbítja a már meglévő károsodást (29). Az érfalhoz kapcsolódott leukocyták, extracelluláris mátrix és a

vascularis endothelium között kialakult specifikus receptor-ligand kölcsönhatások obstrukciót okoznak a mikrocirkulációban. Ez a jelenség az ischaemiás no-reflow jelenség, ami megakadályozza az agyi vérkeringés teljes helyreállítását, és növekvő szöveti sérüléshez vezet (30). Emellett a leukocytákból felszabaduló neurotoxikus tulajdonságú gyulladáskeltő citokinek, lysosomalis enzimek további gyulladást okoznak, és a még élő szövetek proteolyticus károsodását eredményezik (31). Nagy reaktivitású szabad gyökök képződnek: szuperoxid-anion, hidroxilgyök, hidrogénperoxid és atomi oxigén, amelyek megtámadják a sejtmembrán kettős fosfolipid rétegét, és elősegítik a sejtek halálát.

I/5. Az akut stroke által kiváltott immunszuppressziós szindróma (SIIDS)

Az agyban zajló gyulladással egyidőben a vérben, csontvelőben, lépben és más lymphoid szövetben, azaz szisztémásan is immunológiai változások kezdődnek: a stroke tehát befolyásolja az immunrendszer és az idegrendszer közötti kiegyensúlyozott működést, a neuroimmun modulációt.

A központi idegrendszer és az immunrendszer között kétirányú kommunikáció létezik a hypothalamus-hypophysis-mellékvese-vagus tengelyen keresztül (32). Sérülés hatására termelődő citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α) speciális neuronokat stimulálnak a hypothalamus paraventricularis magjaiban (PVN). A stimulus corticotropin-releasing faktor (CRF) termelődéséhez vezet, amelyen keresztül a PVN-neuronok szabályozzák a HPA-tengelyt és a szimpatikus idegrendszert (36).

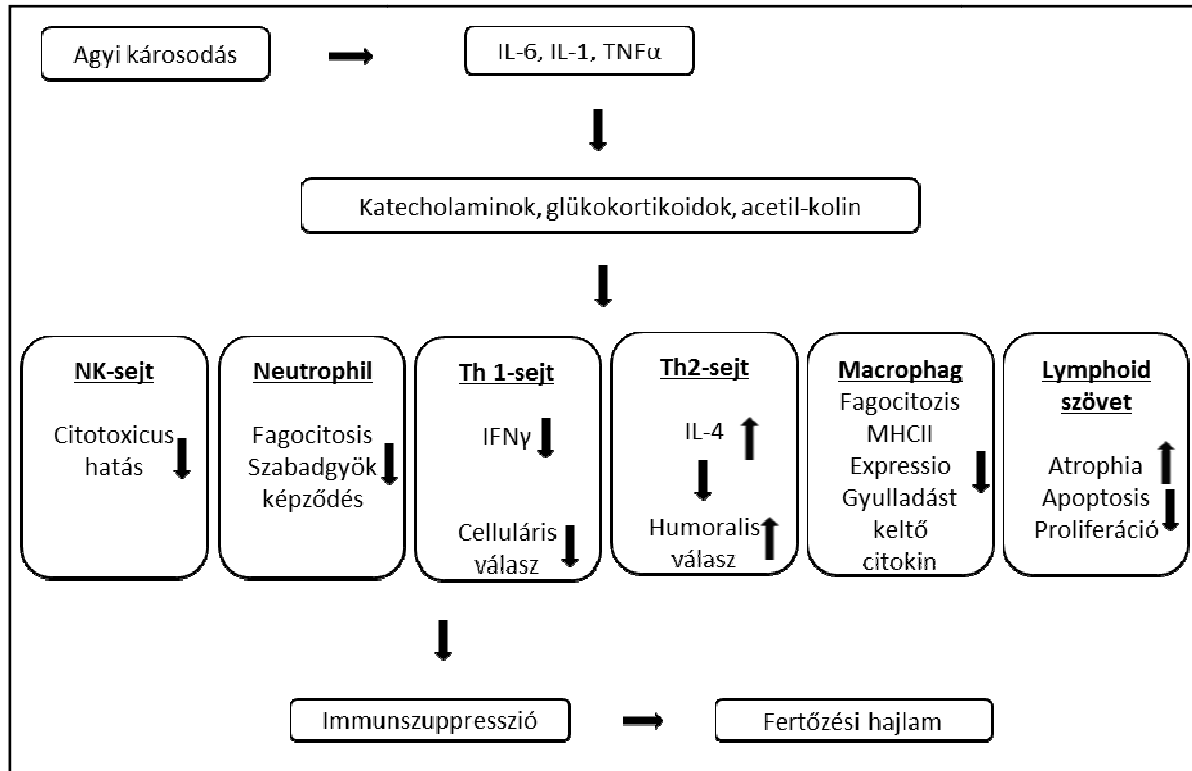
A HPA-tengely korai aktivitásfokozódása ismert jelenség stroke-ot követően (33, 34). A cortisol szekréciója ACTH-szabályozás alatt áll, ischaemiás stroke-ot szenvedett betegek esetében azonban azt találták, hogy a cortisolszint nem a szérumszint, hanem az IL-6-szinttel mutat szignifikáns korrelációt (33). Az emelkedett szérumszintű cortisol és catecholamin szint a mortalitás független rizikófaktorának bizonyult (35). Egy másik vizsgálatban a catecholamin metabolit metanephrine szintje szintén korrelációt mutatott az emelkedett 3 hónapos mortalitással (36). A corticosteroidok immunszuppresszív hatással rendelkeznek: csökkentik a gyulladáskeltő citokinek (IL-1, IL-12, TNF- α) és kemokinek termelését, és emelhetik a gyulladáscsökkentő citokinek (IL-10, TGF- β) szekrécióját. Ezzel befolyásolják a T-sejtes immunválaszt: csökkentik a Th1-irányú sejt differenciálódást, segítik viszont a Th2-típusú változásokat (37-39).

A stroke-ot követően így kialakuló immundepresszió növeli a legjelentősebb szövődmény, az infekció kialakulásának valószínűségét. Azonban az immunszuppresszált állapotnak előnyös hatása is van, például gátolja a súlyos autoagresszív folyamatok beindulását a károsodott agyi

területből felszabaduló, központi idegrendszerre specifikus antigénekkal szemben (**1. ábra**). Ezt a jelenséget az angol irodalom CIDS-nek (CNS-injury-induced immunodepression) nevezi.

1. ábra

A post-stroke immunválasz károsító és előnyös szabályozó mechanizmusai



A stroke-ot követően a citokinek felszabadulása révén aktiválódik a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely, a szimpatikus és a cholinerg idegrendszer. Ezek chatekolamin, glycocorticoid-, acethylcholin közvetítéssel csökkentik az ősi és a szerzett immunválasz effektivitását. A létrejött immunszuppresszív állapot fokozza a fertőzési hajlamot, de szerepet játszik a kóros autoimmunitás megelőzésében is. (Papp V, MD; Molnár T, MD; Bánáti M, MD; Illés Zs, MD, Immune responses and neuroimmun modulation in the pathogenesis of akut ischaemic stroke and poststroke infections. Ideggyogy Sz 2010;63 (7–8):232–246).

II. A POST-STROKE INFEKCIÓK JELLEGZETESSÉGEI KLINIKAI VÉGPONTOK TÜKRÉBEN

II/1. Célkitűzések

E munkában az akut ischaemiás stroke miatt hospitalizált betegeknél a post-stroke infekciók gyakoriságát, a stroke funkcionális kimenetelével és mortalitásával való kapcsolatát vizsgáltuk. Kérdés volt az is, hogy a betegek demográfiai, komorbiditási tényezői, a stroke klinikai sajátosságai (súlyossága, etiológiája, progressziója) milyen kapcsolatban állnak a post-stroke infekciók jelentkezésével és a stroke kimenetelével. Emellett vizsgáltuk az infekciók kialakulásának jellegzetességeit, fellépésük időpontját, valamint hatásukat az akut stroke kimenetelére.

II/2. Betegek és módszerek

Prospektív vizsgálatunkba 106, akut ischaemiás stroke miatt felvett beteget vontunk be a stroke hiperakut fázisában, a tünetek kezdetétől számított 6 órán belül. A stroke klinikai diagnózisát a nemzetközi definícióknak megfelelően állítottuk fel. Standard laboratóriumi vizsgálatok, 12 elvezetési EKG, koponya CT vizsgálat készült minden betegnél. Kizárási kritérium volt a vérzéses stroke, a felvételt megelőző 4 hétben fennálló bármely infekció, antibiotikus kezelés, láz, felvételnél észlelt emelkedett PCT érték, és disszeminált malignus betegség. A betegek 14%-a részesült szisztémás fibrinolyticus kezelésben. A betegek demográfiai, komorbiditási, adataikat rögzítettük, melyeket a **2. táblázat** tartalmaz.

A *stroke súlyosságát* a National Institute of Health Scale (NIHSS) alapján állapítottuk meg. Az NIHSS értéket naponta rögzítettük a felvételt követő 7. napig. A stroke 28 napos funkcionális kimenetelét a módosított Barthel skála (BI) segítségével értékeltük. A stroke etiológiai besorolását a TOAST kritériumrendszer alapján határoztuk meg.

Végpontokként az infekció jelentkezését, a mortalitást, a 28. napos funkcionális kimenetelt tekintettük. Post-stroke infekcióként (PSI) definiáltuk az 1-7. nap között fellépő fertőzést, melynek gyanúja esetén előre meghatározott protokoll alapján fizikális és laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (fehérvérsejt szám, emelkedett vörösvérsejt süllyedés, szérum procalcitonin, vizeletvizsgálat, haemocultura, mellkas felvétel).

A *statisztikai analízist* SPSS 16.0 software segítségével végeztük. A csoportok közötti különbségek mérése Mann-Whitney testtel, két folyamatos változó közötti összefüggés megállapítása Spearman korrelációs koefficiens alkalmazásával történt.

2. táblázat

Demográfiai és komorbiditási adatok

	Összes beteg	Nő	Férfi
N	108	57	51
Életkor (átlag±SD)	69.79 (±12.01)	73.8 (±12.3)	65.77 (±10.26)
Hypertonia (%)	71.6	68.2	76.5
Diabetes mellitus (%)	15.6	14	17.6
Dohányzás (%)	20.2	7	35.3
Előző stroke/TIA (%)	19.3	22.8	15.7
Cardiogen (%)	37.6	49.1	25.5
Elhízás (%)	12.8	14	11.8

II/3. Eredmények

II/3. a. Demográfiai és komorbiditási adatok

A vizsgálatban szereplő betegek átlagéletkora 69.8 év volt, a nők átlagosan 8 évvel voltak idősebbek, mint a férfiak. Mind férfiagnál, mind nőknél a hipertonia volt a legjelentősebb rizikófaktor. Férfiagnál a dohányzás ötször gyakrabban fordult elő, nőbetegekben viszont csaknem kétszer gyakrabban volt jelen cardialis rizikófaktor (pitvarfibrillatio, in situ műbillentyű). Kóros elhízásként a 30 kg/m² feletti testtömeg indexet (BMI) tekintettük (**2. táblázat**).

II/3. b. A stroke súlyossága és kimenetele

A stroke súlyossága a felvételi NIHSS skála alapján (NIHSS1) férfi és nőbetegek tekintetében nem különbözött. A férfibetegek 7 napos (NIHSS7) és elbocsátáskor észlelt (NIHSS elbocsátás) státusza a nőbetegekénél szignifikánsan jobb volt. A 28. napos funkcionális kimenetel között azonban a két nem között szignifikáns különbség nem volt (**3. táblázat**).

3. táblázat

Az akut stroke súlyossága és 28 napos funkcionális kimenetele nemek viszonylatában

	Átlag (\pm SD)	nő	férfi	P-érték (nő/férfi)
NIHSS1	11.01 (\pm 5.63)	11.9 (\pm 5.52)	10 (\pm 5.64)	0.887
NIHSS7	9.4 (\pm 7.03)	10.8 (\pm 8.04)	7.3 (\pm 4.62)	0.002
NIHSS emisszió	10.39 (\pm 13.96)	12.5 (\pm 17.5)	7.32 (\pm 12.5)	0.081
BI 28 nap	68.6 (\pm 38.53)	64.7 (\pm 34.9)	72.1 (\pm 28.35)	0.225

Mann-Whitney U test; NIHSS1: az 1. napon felvett National Institute of Health Scale; NIHSS7: a 7. napon felvett National Institute of Health Scale; NIHSS emisszió: a távozás 1. napján felvett National Institute of Health Scale; BI 28 nap: a stroke kezdetétől számított 28 nap múlva mért Barthel index

II/3. c. A betegek TOAST kritériumrendszer szerinti csoportosítása

Betegeink 52%-a cardioemboliás háttérű, 16%-a kisérbetegség talaján kialakuló, 32%-a pedig nagyér eredetű stroke-ot szenvedett el. Cardioembolizációs etiológiájú stroke-nak a pitvarfibrilláló illetve in situ műbillentyűvel rendelkező betegeket tekintettük. Cryptogen stroke miatt észlelt beteget a vizsgálatba nem választottunk be. A cardioemboliás etiológiával kialakult stroke-ban szenvedő betegek szignifikánsan idősebbek voltak a másik két betegcsoportnál (**4. táblázat**).

A stroke klinikai súlyossága is cardioemboliás etiológiával kialakult betegcsoportban volt a legsúlyosabb, de a nagyérbetegekhez képest a különbség nem volt szignifikáns. A lacunaris stroke funkcionális kimenetele mind a cardioemboliás, mind a nagyérbeteg csoporthoz képest szignifikánsan jobbnak bizonyult, utóbbiak között érdemi különbség nem volt (**4. táblázat**).

4. táblázat

A betegek kora és klinikai státusza a TOAST kritériumok alapján

	Nagy ér atherosclerosis	Cardioembolia	Kisér betegség	P-érték nagyér vs. cardioembolia	P-érték nagyér vs. kisérbetegség	P-érték cardioemb. vs. kisérbetegség
életkor	68.7 \pm 10.03	77.3 \pm 9.48	66.4 \pm 10.25	0.003	0.814	0.001
NIHSS1	12.65 \pm 5.887	14.07 \pm 4.89	6.89 \pm 3.71	0.506	0.003	0.000
BI 28 nap	60 \pm 30.1	61.3 \pm 36.68	85.3 \pm 19.2	0.694	0.024	0.020

Mann-Whitney U test; NIHSS1: az 1. napon felvett National Institute of Health Scale; BI 28 nap: a stroke kezdetétől számított 28 nap múlva mért Barthel index

II/3. d. A post-stroke infekciók, komorbiditás és a mortalitás vizsgálata

A betegek 21%-nál (23 beteg) alakult ki a post-stroke időszakban fertőzés. Férfiaknál infekció 8%-ban, nőbetegeknél 34%-ban fordult elő.

Megvizsgáltuk, hogy mely rizikófaktorok fennállása mutat korrelációt az infekció kialakulásával. A post-stroke fertőzésekkel a legerősebb összefüggést a cardioembolizációs mechanizmussal kialakuló stroke és az elhízás fennállása mutatta (**5. táblázat**).

5. táblázat.

Komorbiditás és a post-stroke infekciók kapcsolata

	P-érték
Diabetes mellitus	0.281
Dohányzás	0.076
Előző stroke/TIA	0.539
Cardiogen	0.031
Obesitas	0.023

Mann-Whitney U test

A betegek 19,3%-át, 21 beteget veszítettünk el (4 férfi és 11 nőbeteg), 1 beteg az elbocsátást követően hunyt el. A mortalitás szignifikánsan korrelált a stroke klinikai súlyosságával (felvételi, 7-napos és elbocsátáskor mért NHSS értékek). Az infekció átlagosan a felvételt követő 3. és 4. nap között jelentkezett. Kialakulása a betegek életkorával, a felvételi, a 7-napos és az elbocsátáskor mért NIHSS értékkel szignifikánsan korrelált, de a 28. napos funkcionális kimenetellel (BI) már nem mutatott összefüggést (**6. táblázat**).

6. táblázat

A stroke súlyossága és a mortalitás kapcsolata a post-stroke infekcióval

Stroke súlyossága	P-érték	
	Infekció	Mortalitás
NIHSS1	0.000	0.000
NIHSS7	0.000	0.000
NIHSS emisszió	0.000	0.000
BI 28 nap	0.121	NA

Mann-Whitney U teszt; NIHSS1: az 1. napon felvett National Institute of Health Scale; NIHSS7: a 7. napon felvett National Institute of Health Scale; NIHSS emisszió: az elbocsátás 1. napján felvett National Institute of Health Scale; BI 28 nap: a stroke kezdetétől számított 28 nap múlva mért Barthel index

Az infékción jelenléte szignifikáns korrelációt mutatott a mortalitással. A stroke etiológiáját tekintve mind a fertőzések gyakorisága, mind a mortalitás a cardioembolizációs csoportban volt a legmagasabb (7. táblázat).

7. táblázat

A post-stroke infékción és a mortalitás aránya a vizsgált betegcsoportokban

	Nagyér- atherosclerosis	Cardioembolia	Kisérbetegség
Post-stroke infékción	14.3%	35%	10%
Mortalitás	23.8%	32%	5%

II/4. Megbeszélés

A klinikánkra felvett 106 beteg vizsgálata alapján betegek átlagéletkora 69,8 év volt. A nőbetegek 8 évvel voltak idősebbek a férfiaknál. Rizikófaktorok közül mindkét nemnél a hypertonia aránya volt a legmagasabb; férfiaknál a dohányzás ötször gyakoribb volt, mint nőbetegek körében. Cardioemboliát okozó állapot nőbetegekben csaknem kétszer gyakrabban állt fenn, és a nőbetegek egyharmadát érintette. Az akut ischaemiás stroke súlyossága között felvételnélkor a nemek között nem volt különbség. A nőbetegek státusza a kórházi kezelés alatt nem javult, a 28. napos funkcionális kimenetel vonatkozásában azonban már szignifikáns különbség nem volt a nemek között. Etiológia tekintetében betegek 52%-a cardioembolizációs hátterű, 32%-a nagyérbetegséghez társuló, 16%-a pedig kisérbetegség talaján kialakult stroke-ot szenvedett el. Előbbi két csoport között a stroke súlyosságában szignifikáns különbség nem volt, a lacunaris stroke csoporthoz képest mind a nagyérbetegek, mind a cardioembolizációs stroke betegek státusza súlyosabb volt. A mortalitást a stroke súlyossága alapvetően meghatározta, a legmagasabb mortalitást (32%) a cardioembolizációs stroke betegek között észleltük.

Post-stroke infékción kialakulását a betegek 21%-nál tapasztaltuk, kialakulásuk a cardioembolizációs rizikófaktorok és elhízás fennállásával, az életkorral és stroke súlyosságával korrelált. A betegek 19%-át veszítettük el (4 férfi és 17 nő), a mortalitás a stroke súlyosságával korrelált. A post-stroke infékción és a mortalitás között is szignifikáns volt az összefüggés.

Egy csaknem 20000 beteg bevonásával végzett svéd vizsgálatban (40), saját eredményeinkhez hasonlóan azt találták, hogy a nőbetegek a férfiakhoz képest idősebb korban szenvednek el cerebrovascularis eseményt, a két nem között átlagosan 4 év különbség volt (78 év vs. 74 év). Sajnálatosan, saját beteganyagunkban a férfibetegek csaknem 10 évvel, a nőbetegek csaknem

5 évvel fiatalabbak voltak a svéd vizsgálatban résztvevőkhöz képest. Fentiek háttérben elsősorban életmódi tényezők és az eltérő rizikóprofil állhat. Vizsgálatunkban a fenti svéd vizsgálathoz képest mind férfi, mind nőbetegeknél a hipertonia másfélszer gyakrabban volt észlelhető, a férfiak között kétszer, nők esetében másfélszer több volt a dohányzók aránya. A svéd vizsgálatban a cardiogen embolizáció gyakorisága a két nem között nem tért el szignifikánsan (a férfiak 16, a nők 20%-a), ez viszont jelentős különbség saját beteganyagunkhoz viszonyítva. Vizsgálatunkban mi nőbetegeknél kétszer gyakrabban észleltünk potenciálisan cardiogen embolizációt okozó kórállapotot (25% vs 50%). A Framingham Heart Study-ban több mint 4700 pitvarfibrilláló beteg vizsgálata alapján az életkor bizonyult a pitvarfibrillatio legjelentősebb rizikófaktorának (41). Egy nagy betegszámú dán vizsgálatban 47000 beteget követtek és azt találták, hogy az obesitas fennállása független rizikófaktorként megduplázza a pitvarfibrillatio esélyét (42). Tekintve, hogy vizsgálatunkban a nőbetegek jelentősen, 8 évvel idősebbek voltak és obesitas is gyakrabban fordult elő, ezek magyarázhatják azt, hogy a pitvarfibrillatio aránya a két nem között ennyire eltért.

Betegeink 19%-át veszítettük el a vizsgált periódus alatt, ez egy 2015-ben publikált vizsgálathoz hasonlítva (melybe 64000 beteget vontak be) rosszabb arány, ott a 3 hónapos case-fatality 13% volt, azonban –saját vizsgálatunkhoz hasonlóan – a nőbetegek halálozása és funkcionális kimenetele ott is rosszabb volt (43).

Betegeink 21%-nál alakult ki post-stroke infekció, mely megfelel a nemzetközi adatoknak, a post-stroke infekciók arányát 10-42% közé teszik (5,7). Vizsgálatunkban az infekció fennállása szignifikánsan korrelált a mortalitással, ugyanezt az összefüggést már számos nemzetközi vizsgálat is igazolta (6-12).

Összefoglalva megállapítható, hogy a cardiogen embolizációra hajlamosító etiológia (pitvarfibrillatio és in situ műbillentyű) az egyébként idősebb nőbetegek között sokkal gyakrabban áll fenn, és emellett alakul ki a legsúlyosabb ischaemiás stroke a magyar betegpopulációban. Ebben a csoportban a legmagasabb a post-stroke infekciók aránya is, mely a mortalitással összefügg. Ezek a tényezők, elsősorban a gyakori cardialis komorbiditás magyarázhatja a nőbetegek négyszer magasabb mortalitását. Az akut post-stroke időszakot túlélő beteg 28 napos funkcionális statuszát azonban a post-stroke infekciók jelentkezése már nem befolyásolta.

III. BIOMARKER VIZSGÁLATOK AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN KLINIKAI VÉGPONTOK TÜKRÉBEN

III/1. Célkitűzések

E prospektív tanulmányunkban 77 ischaemiás stroke miatt hospitalizált betegnél megvizsgáltuk olyan nyolc biomarker koncentrációjának változását az ischaemiás stroke akut fázisában, melyek egyaránt résztvesznek a véralvadásban, endothelialis dysfunctioban és a szisztémás immunválaszban. Regressziós modell alkalmazásával e nyolc thrombo-inflammatoricus biomarker 72 órán belüli változásának prediktív értékét elemeztük három elsődleges végpontra vonatkoztatva (halálozás, post-stroke infekció és funkcionális kimenetel). A modellben a stroke klinikai jellegzetességei, a betegek komorbiditási és demográfiai jellegzetességei is változóként szerepeltek. Mindezek alapján arra voltunk kíváncsiak, hogy egy olyan modellben, mely a biomarkereket, demográfiai adatokat, és a komorbiditást kombinálja, mely paraméterek bírnak prediktív értékkel az akut ischaemiás stroke kimeneteli változóinak (post-stroke infekció, mortalitás és a funkcionális státusz) szempontjából.

III/2. Betegek és módszerek

Prospektív vizsgálatunkba 77, akut ischaemiás stroke miatt felvett beteget vontunk be a stroke hiperakut fázisában, a tünetek kezdetétől számított 6 órán belül. A stroke klinikai diagnózisát a nemzetközi definícióknak megfelelően állítottuk fel. Standard laboratóriumi vizsgálatok, 12 elvezetési EKG, koponya CT vizsgálat készült minden betegnél. Kizárási kritérium volt a vérzéses stroke, a felvételt megelőző 4 hétben fennálló bármely infekció, antibiotikus kezelés, láz, felvételnél észlelt emelkedett PCT érték, és disszeminált malignus betegség.

Mivel a vizsgált biomarkerek értékeit nemcsak az akut ischaemia, hanem a krónikus érbetegség is befolyásolhatja, ezért kontroll csoportként akut esemény nélküli, de előrehaladott érbetegségben, tünetmentes szignifikáns carotis stenosisban (70-99%) szenvedő 44 beteget is beválasztottunk a vizsgálatba. A szűkület megállapítása Duplex ultrahang vizsgálat segítségével történt a Carotid Consensus Panel kritériumrendszere alapján. Második homogén kontroll csoportnak 66 Parkinson kórban szenvedő beteget alkalmaztunk. A stroke súlyosságát a National Institute of Health Scale (NIHSS) alapján állapítottuk meg. Az NIHSS értéket naponta rögzítettük a felvételt követő 7. napig. A stroke 28 napos funkcionális

kimenetelét a módosított Barthel skála (BI) segítségével értékeltük. A stroke etiológiai besorolását a TOAST kritériumrendszer alapján határoztuk meg.

Végpontokként az infekció jelentkezését, a mortalitást, és a 28. napos funkcionális kimenetelt (BI) tekintettük. Post-stroke infekcióként definiáltuk az 1-7. nap között fellépő fertőzést, melynek gyanúja esetén előre meghatározott protokoll alapján fizikális és laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (fehérvérsejt szám, emelkedett vörösvérsejt süllyedés, szérum procalcitonin, vizeletvizsgálat, haemocultura, mellkas felvétel).

A biomarkerek első mérései a stroke hiperakut fázisában (6 órán belül) történtek, melyeket 24 és 72 óránál ismételtünk. A markerek abszolút értéke mellett azok változását is megfigyeltük, és a klinikai kimeneteli végpontokkal korreláltatva értékeltük. A hsCRP mérése automata fluoreszcens immuneszé (BRAHMS Kryptor), a P-selectin, MCP-1, CD40L, IL-6, IL-8 és a tPA mérése immuneszé (BMS711F, Bender GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, Vienna, Austria), az S100B mérése automata elektrokemilumineszcens immuneszé (LIA-mat Sangtec 100) alkalmazásával történt.

A statisztikai analízist SPSS 16.0 software segítségével végeztük. A csoportok közötti különbségek mérése Mann-Whitney testtel, két folyamatos változó közötti összefüggés megállapítása Spearman korrelációs koefficiens alkalmazásával történt. Regressziós analízist végeztünk 3 végpontra vonatkozólag: halálozás, post-stroke infekciók jelentkezése és 7. napon észlelt NIHSS érték. Az első két végpont vizsgálatakor Firth's logisticus regressiot használtunk, a 7. napos NIHSS értéket meghatározó tényezők vizsgálatát egyszerű lineáris regressziós modell segítségével végeztük el. A modell prediktív képességét a Pearson's korrelációs koefficienssel és az AUC értékkel (area under the curve) jellemeztük.

III/3. Biomarkerek

III/3. a. S100B protein

Az S100B (S100 β) protein elnevezés Moore-tól származik, aki elsőként észlelte 1965-ben, hogy ez a fehérje 100%-osan telített ammonium-szulfát oldatában neutralis pH-n oldódik (44).

Az S100 fehérjék két immunológiailag különböző alegységből épülnek fel: az α és β láncokból, melyek kombinációja alapján jön létre az $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, és $\beta\beta$ izoform. Ezek közül az $\alpha\beta$ (S100A) and $\beta\beta$ (S100B) elsősorban az astroglia sejtekben fordul elő, ezért az agy-specifikus molekulák csoportjába sorolják őket (45).

Az S100 fehérjék a kis molekulású (21 kD) Ca^{2+} -kötő fehérjék csoportjába tartoznak, és a sejtek intracelluláris Ca^{2+} -függő mechanizmusában vesznek részt, mint a fehérje foszforiláció és enzim aktivitás, sejtproliferáció és differenciálódás, a citoskeleton, a strukturális membránok szerveződése, intracelluláris Ca^{2+} homeostasis fenntartása; protektív szerepük van az oxidatív sejtkárosodással szemben (46).

Az S100B protein a vizelettel választódik ki (47). Biológiai féléletideje nem teljesen ismert. Egyes tanulmányok alapján ez feltehetőleg egy óránál kevesebb (48). Van Engelen és Nygaard közlése alapján az S100B koncentráció a liquorban az életkorral nő (49,50). Az S100B átlagos plazmakoncentrációja egészségesekben 0.05 $\mu\text{g/L}$, a nemek között szignifikáns különbség nem észlelhető (51).

Egy 2012-ben publikált, 17 vizsgálat metaanalíziséből származó közlemény alapján az S100B értéke erős korrelációt mutatott a radiológiailag mért agyállományi károsodás volumenével, mely összefüggés 48-72 órával a sérülést követően volt a legerősebb (52). Több vizsgálat kimutatta, hogy a stroke-ot követően 24-72 órával levett szérumban az S100B szintje erősen korrelál a neurológiai deficittel és az infarktus méretével, valamint emelkedett koncentrációja előrejelzi a rossz funkcionális kimenetelt (52, 53, 54). Egy 2004-ben végzett vizsgálatban a stroke-t követő 24 óránál mért, 1.03 $\mu\text{g/L}$ -nél magasabb S100B érték 94%-os szenzitivitással, 83%-os specificitással jelezte arteria cerebri media elzáródás esetén malignus media syndroma kialakulását (55).

Ezért vizsgálatunkban ezt a markert használtuk az akut stroke által okozott agyállomány károsodás mérésére.

III/3. b. hsCRP

A máj és adipocyták által termelt C-reactive protein (CRP) az akut fázis fehérjék közé tartozik (56, 57). Eredetileg Tillett and Francis fedezte fel 1930-ban olyan betegek szérumában, akiknél *Pneumococcus C* polysacchariddal létrehozott gyulladást követően azzal reagáló anyagot mutattak ki (58). Ismert, hogy az emelkedett CRP érték idősekben független rizikófaktor akut ischaemiás stroke és TIA kialakulása szempontjából (59). Több mint 20 prospektív vizsgálat mutatta ki, hogy az emelkedett CRP érték független rizikófaktorként növeli a cerebrovasculáris események incidenciáját, figyelembe véve a tradicionális rizikófaktorokat is (60). A nagy, többközpontú, randomizált JUPITER vizsgálat jelezte, hogy magas hsCRP, viszont fiziológiás vagy alacsony LDL-C értékkel rendelkező betegeknél a statin terápia kedvező hatása a vasculáris események megelőzése szempontjából. Kérdéses

volt azonban – tekintve, hogy a vizsgált statin mind a CRP, mind az LDL értéket csökkentette - hogy a kedvező hatás önmagában a gyulladás csökkentésének tulajdonítható-e (61).

Akut stroke-ot követően 72 órán belül mért CRP érték a túlélés független prediktorának bizonyult egy prospektív vizsgálatban (62). Az 1.01 mg/dL-nél magasabb CRP értékű betegek túlélése volt szignifikánsan rosszabb (62). A 12 és 24 órás mérés közötti CRP emelkedés mutatta a legszorosabb összefüggést a kedvezőtlen kimenetellel (63, 64, 65). Egy 2012-ben közölt vizsgálat alapján a stroke-ot követő néhány napban mért CRP érték és a stroke funkcionális kimenetele között szoros összefüggés áll fenn (66).

III/3. c. IL-6

Az IL-6 kis glikoprotein, amelynek legfőbb forrása az aktivált perifériás monocyták és leukocyták (67). Felszabadulása adhéziós molekulák expresszióját, leukocyták aktivációját és prothromboticus állapotot idéz elő az endothelium felszínén (68). Az IL-6 pleiotrop hatásai között fontos az akut fázis reakció szabályozása (69), és a hypothalamus *set point* érték emelése, amely láz kialakulásához vezet. A májban fokozza a CRP, a fibrinogén és egyéb akut fázis proteinek termelődését, és aktiválja a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (HPA) tengelyt. Az akut stroke-ot emelkedett plazma IL-6 szint jellemzi, mely korrelál a stroke súlyosságával, az infarktus méretével és a stroke kimenetelével (70).

III/3. d. MCP-1

Az MCP-1 a kis molekulású (8-14 kDa) kemokinek családjába tartozik. Szabályozza a neutrophil granulocyták, lymphocyták, antigen-prezentáló sejtek, pl. monocyták, dendritikus sejtek migrációját. Az MCP-1 gén a 17-es kromoszómán található, és expresszióját elősegíti számos gyulladásos mediátor (pl. thrombocytá eredetű növekedési faktor, interleukinek, TNF- α , bakteriális lipopolysaccharidák és az interferon- γ) (71, 72). Az MCP-1 az egyik legjelentősebb kemokin, mely központi idegrendszeri gyulladásos folyamatokban vesz részt. Számos adat támasztja alá, hogy fontos szerepet játszik a monocyták és aktivált lymphocyták központi idegrendszerbe történő belépésében (73). Az astrocyták és endothel sejtek is termelik. Növeli az endothel permeabilitását, és túlexpressziója körülírt monocytá-macrophag infiltrációt eredményez. Az MCP-1 fontos szerepet játszik az atheromatosis plakk képződésében és a plakk destabilizációban is. Egyre több adat áll rendelkezésre, arra vonatkozólag, hogy akut coronaria eseményt követően az emelkedett MCP-1 szint a mortalitás független prediktora (74).

III/3. e. CD40 ligand

A CD40L 32-39-kD molekulású transzmembrán protein, melynek génje az X kromoszómán található. Aktivált T és B lymphocyták, és thrombocyták is expresszálják, de gyulladásos körülmények között az NK sejteken, monocytákon is megjelenik (75). Pleiotrop hatása ismert, mind az ősi és az adaptív immunitásban és thromboticus folyamatokban is fontos szerepet játszik. A T-sejteken csak átmenetileg expresszálódik, kapcsolódása a CD40 molekulához a humoralis és celluláris immunfolyamatok egyik első lépése (76). Az ősi immunitásban is szerepet játszik, intracelluláris és extracelluláris patogének hatására a CD40-CD40L kapcsolódást követően a dendritikus sejtek, makrofágok, monocyták nitric-oxid szintetázt, matrix metalloproteázokat termelnek, és adhéziós molekulák termelődését serkentik (77, 78).

A CD40L/CD40 kapcsolódás szerepét emellett plakkrupturát követő thrombotikus folyamatokban is leírták, ezáltal tulajdonképpen közös molekulaként szerepel az atherogenezisban, thromboinflammatorikus folyamatokban, az ősi és adaptív immunitásban (79).

III/3. f. P-selectin

A selectinek transzmembrán glycoproteinek, melyek a leukocytá vándorlásban, a vérből a szövetekbe történő migrációban játszanak szerepet. Az E-selectin szintézisét TNF- α , IL-1 és az ischaemia stimulálja, az endothelialis sejtmembránon csak órákkal a stimuláció után expresszálódik (80). P-selectin azonban eleve jelen van az endothel- és vérlemezke alfa-granulumokban, így a membrán felszínén a sejtaktivációt követően azonnal megjelenik. A P- és E-selectin célsejtjei a leukocyták és monocyták, amelyekkel a membránglikoproteinekhez kapcsolódó szénhidrát-struktúrákkal vagy L-selectinnel lépnek kapcsolatba, ezáltal a leukocyták sebességének lelassulása, az úgynevezett „rolling” jelenség jön létre. (81). Permanens arteria cerebri media elzáródást követően anti-P-selectin monoklonális antitesttel végzett kezelés jelentősen csökkentette a leukocytainfiltrációt és az infarktus méretét (82).

III/3. g. Szöveti plazminogén aktivátor (tPA)

A tPA szerin proteáz, mely az endothel sejteken helyezkedik el, és a homeostasis fenntartásában, véralvadási folyamatokban vesz részt. A vérrög vázát egymással összekapcsolódott fibrinmolekulák alkotják, amelyek trombin hatására fibrinogénből keletkeznek. A keletkezett fibrinháló feloldását a plazmin végzi, amely meghatározott

helyeken képes a fibrinmolekulák hasítására, vízdékony fibrin degradációs termékeket alakítva ki. A plazmin az inaktív praecursor proenzimből, s plazminogénből keletkezik plazminogén aktivátorok hatására, amelyek képesek a plazmin 561. és 562. aminosavjai közötti peptidkötést elhasítani, létrehozva így a kétláncú plazmin molekulát. A plazmin a thrombusban található fibrint oldható degradációs termékekké hasítja (83, 84, 85). Akut ischaemiás stroke-ban csökkent fibrinolitikus aktivitást írtak le, a tPA koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, és negatívan korrelált a vérlemezke aktivitást jelző P-selectin értékkel (86). A rekombináns intravénás tPA akut ischaemiás stroke-ban, megfelelően szelektált betegek 3 órán belüli kezelésére I. A. evidencia (0.9 mg/kg, maximális adag 90 mg). Az arra alkalmas 80 év alatti ischaemiás stroke-betegeknek a tünetek kialakulásától számított 3-4,5 órán belüli kezelésére intravénás rtPA adása I. B. evidencia (87, 88, 89, 90, 91, 92).

III/3. h. Interleukin-8

Az interleukin 8 (IL-8) makrofágok, epitheliális sejtek, endothel sejtek által termelt kemokin (93, 94, 95). Primer target sejtjei a neutrophil granulocyták, ezek migrációját indukálja, és elősegíti a granulocyták phagocytosisát is (96, 97). A polymorphonuclearis sejtek infiltrációja fontos szerepet játszik a post-ischaemiás károsodásban (98). Experimentális vizsgálatokban az IL-8 receptor blokkoló reparixin adása csökkentette arteria cerebri media occlusio esetén a kialakuló infarktus volumenét, és javította a neurológiai funkcionális kimenetelt is (99).

III/4. Eredmények

A nyolc különböző, fent részletezett thrombo-inflammatoricus, endothelialis diszfunkcióban és a szisztémás/lokális gyulladásban szerepet játszó marker értékeit tehát 3 populációban: akut ischaemiás stroke-ban 6 órán belül, 24 és 72 óra múlva, valamint tünetmentes szignifikáns carotis stenosisban és Parkinson kórban szenvedő betegeknél vizsgáltuk meg. A 6 órás és 72 órás szérum koncentrációkat a **7. táblázat** tartalmazza. A 24 óránál mért szérum koncentrációkat csak a markerek időbeni dinamikájának vizsgálatára alkalmaztuk, azonban ezen időpontban klinikai végpontokkal nem korreláltattuk. Ennek oka, hogy az S100B értéknek az infarktus volumenével történő összefüggése 72 óránál a legerősebb (fent már részleteztem) és vizsgálatunkban a stroke súlyossága az összefüggések analizálásában alapvető fontosságú volt.

7. táblázat

Biomarker koncentrációk a szérumban 3 különböző betegcsoportban: akut ischaemiás strokeban (AIS), tünetmentes szignifikáns carotis stenosis (CS) és Parkinson kór (PD) esetén

Biomarkerek		AIS	CS	PD	P-érték		
		(átlag±SD)	(átlag±SD)	(átlag±SD)	AIS vs PD	AIS vs CS	CS vs PD
hsCRP (mg/l)	6 h	10.8±1.2	9.4±17.3	NM	NA	0.09	NA
	72 h	42.6±70.1*					
S100B (ng/ml)	6 h	0.175±0.124	NM	NM	NA	NA	NA
	72 h	0.85±1.01*					
tPA (pg/ml)	6 h	72835.5±212278.4	7283.9±2160.7	1754.7±1021.5	≤0.001	≤0.001	≤0.001
	72 h	77235.1±227638.1			≤0.001	≤0.001	
P-selectin (pg/ml)	6 h	1943.5±1543.7	478.3±581.1	352.3±271.2	≤0.001	≤0.001	0.89
	72 h	14727±1*			≤0.001	≤0.001	
MCP-1 (pg/ml)	6 h	35022.5±67144.3	1745.2±716.4	436.7±177.3	≤0.01	≤0.001	≤0.001
	72 h	27962.9±58083.8			≤0.001	≤0.001	
IL-8 (pg/ml)	6 h	7299±26232.3	575.3±860	27.3±71.4	0.01	0.19	≤0.001
	72 h	3209.4±14215.7**			0.005	0.08	
IL-6 (pg/ml)	6 h	1023.1±7774.7	81.9±88.6	0.4±2.2	≤0.001	0.001	≤0.001
	72 h	8053.2±53423.6*			≤0.001	0.001	
CD40L (pg/ml)	6 h	485351±628267.3	41339±26508	6883.9±6135.5	≤0.001	≤0.001	≤0.001
	72 h	460602.2±603520			≤0.001	≤0.001	

Median és interquartilis tartomány (Mann-Whitney U test), NM: nem mért; NA: nem értelmezhető * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ a 6 órán belüli és a 72 órás értékek között

III/4. a. Biomarker koncentrációk ischaemiás stroke hyperakut fázisában (6 órán belül):

Az összes vizsgált biomarker szintje - az IL-8 kivételével - magasabb volt stroke esetén mindkét kontroll csoporthoz viszonyítva (carotis stenosis, Parkinson kór). Carotis stenosisban szenvedő betegek esetében a Parkinson betegekéhez képest szintén valamennyi vizsgált marker értékét magasabbnak találtuk a P-selectin kivételével (7. táblázat).

III/4. b. Biomarker szintek változása stroke akut fázisában:

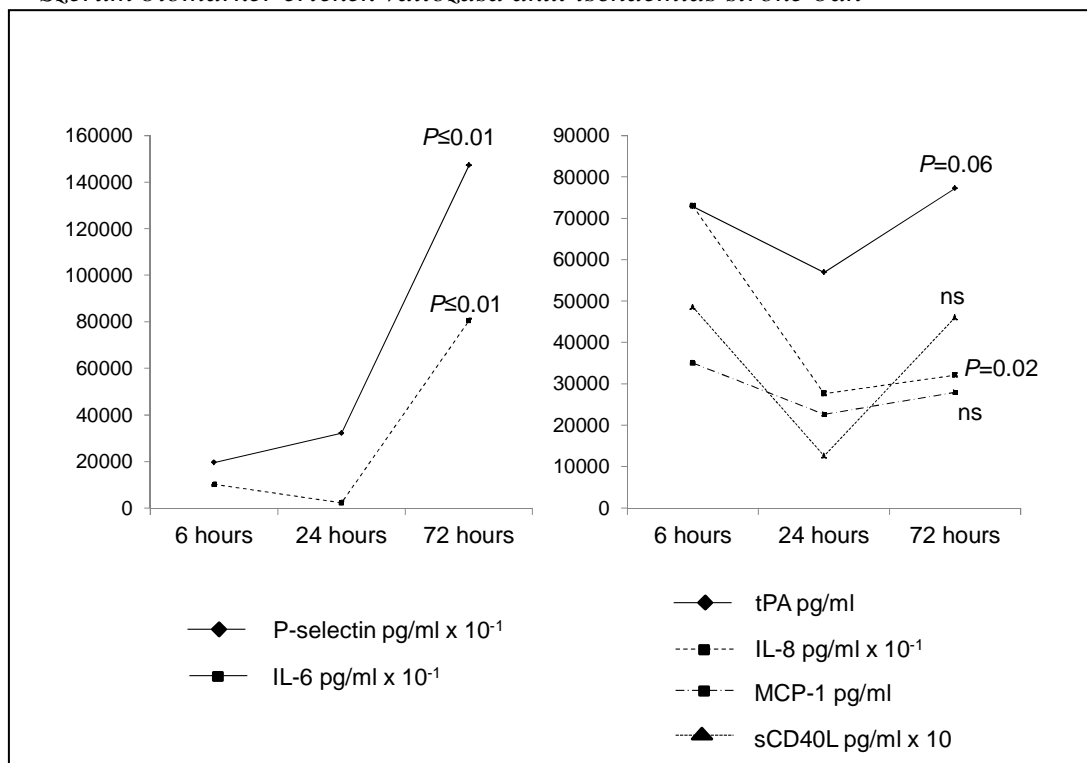
A biomarker értékek változásait szintén vizsgáltuk az akut ischaemiás stroke-ot követő 6 órán belül, valamint 24 óra és 72 óra múlva. Három különböző dinamikát észleltünk (2. ábra):

- (i) a kontrollcsoportokhoz képest magas 6 órás érték, majd további, szignifikáns emelkedés 72 óráig (IL-6, P-selectin);
- (ii) emelkedett érték 6 óránál, majd ezt követően szignifikáns csökkenés 72 óráig (IL-8);
- (iii) 24 óránál észlelt csökkenő érték után folyamatos emelkedés az első 72 órában, mely eltérések azonban nem szignifikánsak (tPA, CD40L és MCP-1).

Thrombolysis a biomarker értékek változását nem befolyásolta.

2. ábra

Szérum biomarker értékek változása akut ischaemiás stroke-ban



III/4. c. A biomarker koncentrációk korrelációja az infarktus méretével

Az infarktus méretét indirekt módon az S100B 72 óránál mért abszolút koncentrációjával jellemeztük, mely időpontban végzett meghatározás számos vizsgálat alapján szorosan korrelál a volumetriás mérések eredményeivel (47, 48).

Megvizsgáltuk, hogy az S100B értéke, azaz indirekt módon a szöveti sérülés nagysága és annak változása milyen összefüggést mutat a thrombo-inflammatorikus, endothel diszfunkcióban, szisztémás/lokális gyulladásban szerepet játszó biomarkerek értékeivel.

Négy biomarker koncentrációja mutatott korrelációt a szöveti pusztulás mértékével:

- (i) A *hs CRP* 72 órás értéke pozitívan korrelált az S100B valamennyi időpontban történő értékével és annak változásával is.
- (ii) Az *IL-6* alapérték és 72 órás értéke erősen korrelált a 72 órás S100B értékkel. A 72 órás *IL-6* érték az S100B változással mutatott összefüggést.
- (iii) Az *IL-8* érték 72 óránál mutatott korrelációt az S100B 72 órán belüli változásával.
- (iv) A *P-selectin* alapértéke korrelált az S100B változásával (**8. táblázat**).

8. táblázat

Az infarktus méretére utaló S100B értékek és azok változásának korrelációi a vizsgált biomarkerekkel

Biomarkerek	S100B			
	6 h P-érték	72 h P-érték	Δ^a P-érték	
hsCRP	6 óra	0.06	0.06	0.40
	72 óra	≤ 0.001	≤ 0.001	0.003
	Δ	≤ 0.001	0.005	0.11
tPA	6 óra	0.22	0.06	0.93
	72 óra	0.36	0.23	0.93
	Δ	0.88	0.80	0.25
P-selectin	6 óra	0.15	0.50	0.04
	72 óra	0.84	0.25	0.19
	Δ	0.34	0.91	0.15
MCP-1	6 óra	0.51	0.17	0.95
	72 óra	0.31	0.66	0.45
	Δ	0.10	0.10	0.43
IL-8	6 óra	0.86	0.10	0.48
	72 óra	0.08	0.36	0.02
	Δ	0.21	0.16	0.68
IL-6	6 óra	0.09	0.003	0.19
	72 óra	0.42	0.02	0.04
	Δ	0.80	0.35	0.16
CD40L	6 óra	0.65	0.55	0.30
	72 óra	0.65	0.32	0.07
	Δ	0.05	0.70	0.19

Szignifikancia szintek non-parametricus Spearman korrelációval.

Δ : koncentrációk változása post-stroke 6 és 72 óra között.

III/4. d. Biomarker értékek a TOAST kritériumrendszer alapján

A TOAST kritériumokkal való összefüggésben a biomarkerekről az alábbi megállapítások tehetők:

- (i) A nagyér betegek és cardioembolizációs etiológiájú stroke betegek között egyik biomarker értéke sem különbözött szignifikánsan egyetlen mérési időpontban sem.
- (ii) Lacunaris stroke betegekben a 6 órán belül mért IL-6, valamint 72. órában mért hsCRP és S100 értékek szignifikáns eltérést mutattak a nagyérbetegekhez és cardioembolizációs etiológiájú stroke betegekhez képest. A 72 óránál mért P-selectin szintek szignifikánsan magasabbak voltak a nagyér elzáródásos és cardioembolizációs betegekben, mint lacunaris stroke-ban. A 72 óránál mért IL-8 érték a nagyérbeteg és lacunaris stroke betegek között mutatott szignifikáns különbséget (**9. táblázat**).

9. táblázat. Biomarker értékek összehasonlítása TOAST kritériumok alapján

Biomarkerek		P-érték		
		Nagyér atherosclerosis vs. cardioembolia	Nagyér atherosclerosis vs. kísérbetegség	Cardioembolia vs. kísérbetegség
hsCRP (mg/l)	6 h	0.691	0.194	0.193
	72 h	0.091	0.041	0.000
S100B (ng/ml)	6 h	0.597	0.098	0.006
	72 h	0.598	0.005	0.000
tPA (pg/ml)	6 h	0.306	0.244	0.935
	72 h	0.169	0.600	0.407
P-selectin (pg/ml)	6 h	0.374	0.679	0.284
	72 h	0.299	0.041	0.034
MCP-1 (pg/ml)	6 h	0.232	0.174	0.795
	72 h	0.273	0.939	0.630
IL-8 (pg/ml)	6 h	0.333	0.849	0.181
	72 h	0.100	0.023	0.351
IL-6 (pg/ml)	6 h	0.304	0.043	0.045
	72 h	0.335	0.041	0.089
CD40L (pg/ml)	6 h	0.678	0.099	0.068
	72 h	0.938	0.316	0.242

Szignifikancia szintek (Mann-Whitney U test)

III/4. e. Biomarker szintek korrelációja a post-stroke infekciókkal és a mortalitással

Ezt követően a biomarkerek szintjeit és azok változását vizsgáltuk klinikai végpontok tükrében (**10. táblázat**).

A mortalitással szignifikánsan összefüggött:

- (i) a hsCRP szint 6 órás és 72 órás értéke, és annak változása
- (ii) a P-selectin és a CD40L értékeinek 6 és 72 óra közötti változása
- (iii) az IL-6 és az IL-8 szintek 6 órán belüli értéke
- (iv) az S100B szint 6 órán belüli és 72 órás értéke

Az infekció kialakulásával szignifikánsan összefüggött:

- (i) a hsCRP 72 órás értéke és annak változása
- (ii) a P-selectin szint változása

(iii) az IL-6 és S100B szint 6 óránál és 72 óránál mért abszolút értéke és változása

10. táblázat.

Korreláció a post-stroke infekciók jelentkezése, a halálozás és a biomarker koncentrációk között

Biomarkerek		P-érték	
		Infekció	Halálozás
hsCRP	6 óra	0.09	0.009
	72 óra	≤0.001	≤0.001
	Δ	≤0.001	≤0.001
tPA	6 óra	0.13	0.14
	72 óra	0.21	0.43
	Δ	0.57	0.82
P-selectin	6 óra	0.13	0.36
	72 óra	0.41	0.91
	Δ	0.007	0.009
MCP-1	6 óra	0.02	0.30
	72 óra	0.12	0.15
	Δ	0.72	0.96
IL-8	6 óra	0.12	0.01
	72 óra	0.35	0.11
	Δ	0.80	0.57
IL-6	6 óra	0.001	≤0.001
	72 óra	0.05	0.27
	Δ	0.04	0.39
CD40L	6 óra	0.20	0.88
	72 óra	0.22	0.70
	Δ	0.27	0.02
S100B	6 óra	0.006	0.008
	72 óra	≤0.001	0.004
	Δ	0.02	0.05

Szignifikancia szintek (Mann-Whitney U test)

Δ: a koncentrációk post-stroke 6 óra és 72 óra közötti változása

III/4. f. Regressziós analízis

Három kimeneteli végpont (halálozás, post-stroke infekció és 7 napos kimenetel) tekintetében alkottunk regressziós modellt, melyben a 6 órán belül és 72 óránál mért biomarker értékek, azok változásai mellett demográfiai és komorbiditási tényezők (életkor, nem, dohányzás, BMI és diabetes) egyaránt kovariánsként szerepeltek. A felvételi NIHSS érték is kovariánsként szerepelt a hét napos NIHSS érték, mint végpont analízisének (**11. táblázat**).

1. végpont, halálozás (**11. táblázat**):

- (i) Az életkor egy évvel történő emelkedése 31%-kal;
- (ii) a hsCRP alapérték 1 egységnyi emelkedése 7%-kal;

- (iii) az IL-6 alapérték 100 egységnyi emelkedése pedig 9%-kal emelte a halálozás esélyét.

11. táblázat

Halálozásra, post-stroke infekció jelentkezésére, és 7. napon kialakuló NIHSS értékre prediktív tényezők logisztikus regressziós modell segítségével

Kovariánsok	OR	P-érték	β (SE)	AUC	Korreláció (jósolt, észlelt)
Halálozás^a				0.98	NA
Nem	2.53	0.511	0.93 (1.58)		
Életkor	1.31	0.008	0.27 (0.13)		
hsCRP	1.07	<0.001	0.065 (0.025)		
IL-6 6 óránál	1.000093	0.047	9.3e-05 (5.1e-05)		
Post-stroke infekció^a				0.92	NA
Nem	15.26	0.019	2.73 (1.29)		
Életkor	0.99	0.902	-0.0062 (0.048)		
IL-6 72 óránál	1.000043	0.005	4.3e-5 (2.4e-5)		
P-selectin Δ	22.69	0.002	3.12 (1.19)		
IL-8 6 óránál	0.9999	0.023	-1.2e-4 (7.7e-5)		
NIHSS 7. napos értéke^b				NA	0.97; adjusztált $R^2=0.93$
Nem	NA	0.064	-1.64 (0.85)		
Életkor	NA	0.001	0.19 (0.05)		
NIHSS 2. napos értéke	NA	<0.001	0.89 (0.06)		
Elhízás	NA	0.01	2.07 (0.74)		
IL-6 6 órás mérhető érték	NA	0.02	2.50 (1.06)		

Becsült koefficiensok és standard error (β és SE); P-érték és valószínűségi hányados (logisztikus regresszió). Lépcsőzetes modell szelekció (stepwise model selection). Változók (explanatory variables): életkor, nem, dohányzás, elhízás, diabetes; NIHSS érték az 1. napon, 2. napon, 1. és 2. nap különbsége; biomarker koncentrációk (hsCRP, S100B, CD40L, tPA, MCP, IL-8, IL-6, P-selectin) felvételkor és a változás mértéke 72 óra múlva. A 0/1-változók (nem, dohányzás, elhízás és diabetes), kivételével valamennyit folyamatos változóként értékeltük. ^aFirth's logisztikus regresszió; ^btöbbszörös logisztikus regresszió; β (SE): becsült koefficiens és standard error; Δ : 72 órás koncentráció mínusz 6 órás koncentráció; NA: nem értelmezhető

2. végpont, post-stroke infekció (11. táblázat):

- (i) A női nem 15-szeresére
(ii) a P-selectin koncentráció 6 óra és 72 óra közötti emelkedése 22.7-szeresére;

- (iii) a 72 óránál mért 100 egységnyi IL-6 emelkedés 4%-kal emelte a post-stroke infekció esélyét.

3. végpont, 7-napos NIHSS érték (11. táblázat):

- (i) A 2. napon mért NIHSS minden egyes ponttal történő emelkedése 0.9 ponttal;
- (ii) az IL-6 mérhető koncentrációja 6 óránál 2.5 ponttal;
- (iii) az obesitás 2.1 ponttal;
- (iv) az életkor minden egyes évvel történő emelkedése 0.2 ponttal;
- (v) a férfi nem 1.6 ponttal emelte a 7 napos NIHSS értéket.

III/5. Megbeszélés

Magyarországi betegekben elsőként vizsgáltuk prospektíven a post-stroke infekciókra, mortalitásra és funkcionális kimenetelre prediktív értékkel bíró klinikai jellemzőket és thrombo-inflammatoricus, endothelialis diszfunkcióban és a szisztémás/lokális gyulladásban szerepet játszó biomarkerek és azok változásának összefüggéseit.

Parkinson kóros betegekhez viszonyítva, a tPA, P-selectin, MCP-1, IL-8, IL-6 és CD40L koncentrációját a perifériás vérben mind a stroke-ot követő a 6 órán belüli, mind a 72 óras mérésnél magasabbnak találtuk, mely perzisztálóan emelkedett értékre utal az akut szakban. Korábbi vizsgálatok hasonló eltéréseket találtak egészséges kontrollokhoz viszonyítva (100, 101, 102). Egy közelmúltban végzett nagy metaanalízis csak három biomarker esetében mutatott eltérést ischaemiás stroke-ban szenvedő betegeket és egészséges kontrollokat összehasonlítva, közöttük volt a hsCRP és P-selectin is (103).

Mivel a vizsgált biomarkerek értékei atherosclerosisban is emelkedettek lehetnek, annak megállapítására, hogy az észlelt jelenségek mennyiben az akut vascularis történés és mennyiben az atherosclerosis következményei, a stroke betegek biomarker értékeit tünetmentes, szignifikáns carotis stenosisban szenvedő betegek eredményeivel hasonlítottuk össze. A IL-8 kivételével valamennyi biomarker 6 óras értéke szignifikánsan magasabb volt stroke-ban a carotis stenosis csoporthoz képest. Ez arra utal, hogy az emelkedett érték a stroke hiperakut fázisában nem az atherosclerosisnak tulajdonítható, hanem az akut ischaemiával függ össze. A carotis stenosis csoportban mért tPA, MCP-1, IL-8, IL-6 és CD40L koncentrációk azonban magasabbak voltak Parkinson kór csoporthoz képest is, mely azt jelezheti, hogy magasabb értékek fennállhatnak előrehaladott atherosclerosisban, melyet az akut vascularis esemény még tovább emel. Valóban, az atherosclerosis összefüggését e biomarkerek egy részével már korábban is leírták (104, 105, 106). A Framingham Heart

Study-ban hasonló eredményeket észleltek $\geq 25\%$ -nál súlyosabb carotis stenosis esetében, és a kapcsolat az IL-6 vonatkozásában volt a legerősebb (104).

Regressziós modell alkalmazásával megvizsgáltuk, mely thrombo-inflammatoricus molekulák alkalmasak az akut ischaemiás stroke fő kimeneteli változóinak (funkció, infekció, mortalitás) korai becslésére. A modellben változóként szerepeltek a biomarkerek 6 órás és 72 órás értékei, a két mért időpont közötti változásuk, valamint a betegek demográfiai és komorbiditási adatai is. A Firth's logisztikus regressziós modell által adott eredmény kiváló prediktív értékkel rendelkezett, erre utalt a magas AUC érték és a korrelációs koefficiens. A regressziós modell alkalmazásával több faktort találtunk, mely adatbázisunkban a kimeneteli végpontok tekintetében erős prediktív értékkel bírt: elsősorban a hsCRP, az IL-6, a P-selectin, a felvételi NHSS érték és az obezitás. A biomarkerek közül a P-selectin egy egységnyi növekedése a post-stroke infekció valószínűségét 22.7-szeresére, a hsCRP alapérték egy egységnyi növekedése pedig a halálozás esélyét 7%-kal emelte. A felvételi IL-6 érték minden 100 egységgel magasabb értéke a halálozás kockázatát 9%-kal, a 72 órás érték 100 egységgel történő emelkedése pedig a post-stroke infekciók esélyét 4%-kal fokozta. E három biomarker, a P-selectin, az IL-6 és a hsCRP értékek időbeni változása is hasonló dinamikát mutatott: a felvételnél mért értékek mind a carotis stenosis, mind a Parkinson kór csoporthoz képest szignifikánsan magasabbak voltak, majd 72 óráig még tovább emelkedtek.

A P-selectint endothelsejtek és thrombocyták termelik, és a gyulladáskeltő sejtek korai adhézióját segíti elő (107, 108). A P-selectin ligandját elsősorban polymorphonuclearis sejtek és monocyták expresszálják, így a P-selectin fontos szerepet játszik a leukocyták szöveti akkumulációjában, a fokozott thrombocytá aggregációban, a thromboxán kibocsátásban és a monocyták gyulladáskeltő génexpressziójában is. Az utóbbiak hatására MCP-1 és IL-8 termelődik (108,109). Az akut stroke során észlelt dinamika, a P-selectin korai emelkedése az endothel dysfuncióval és a thrombocytá aggregációval lehet kapcsolatban, míg késői emelkedése a szövetekbe történő leukocytá infiltrációra utalhat, melynek maximuma 72 óránál észlelhető (110, 111). A P-selectin szerepét igazolhatja, hogy kísérleti permanens arteria cerebri media-elzáródást követően az anti-P-selectin monoklonális antitesttel végzett kezelés jelentősen csökkentette a leukocytainfiltrációt és az infarktus méretét (82). A P-selectin koncentráció emelkedése a stroke korai fázisában hozzájárulhat a szisztémás komplement aktivációhoz is, mely rosszabb kimenetellel asszociálódik (112, 113, 114). Vizsgálatunkban a P-selectin értékének változása a post-stroke infekciók kialakulásával korrelált, ezért elképzelhető, hogy a P-selectin 72 óránál mért emelkedése már korai, még szubklinikus infekció fennállására, és ahhoz kapcsolódó leukocytá aktivációra utal.

Az IL-6 szerepe ischaemiás stroke-ban ellentmondásos (115, 116). Állatkísérletes stroke modellekben expresszióját neuronokon, gliasejteken és a vascularis endothelium sejtjeiben

igazolták (116). Akut ischaemiás stroke-ot követően a liquorban mért koncentrációja emelkedett, de kérdéses, hogy az emelkedés a szérumból származik-e a stroke kapcsán kialakult vér-liquor gát károsodás következményeként, vagy *in situ* szabadul-e fel az elpusztult neuronokból illetve microglia aktiváció kapcsán (117). Vizsgálatunkban a felvételi IL-6 érték korrelált az S100B 72 órás értékével, mely az infarktus volumenének indirekt mérésére alkalmas (118, 70). Az IL-6 magasabb értéke a korai neurológiai deficittel, a testhőmérséklettel és a késői rossz kimenetellel korrelált egyéb vizsgálatokban is (69). Dinamikáját tekintve, a korai, szisztémás emelkedés a thrombotikus folyamatokkal és a thrombocyta-endothel-monocyta interakciókkal függhet össze, míg késői aktivációja a leukocyták aktivációját jelezheti (119, 120). A leukocyta aktivációnak azonban előnyös és hátrányos hatása egyaránt van; a szöveti sérülés területére történő fehérvérsejt infiltráció és lokális aktivitás káros hatású lehet, azonban a szisztémás leukocyta aktiváció védőmechanizmusként működhet a post-stroke infekciók megelőzésében (121).

A hsCRP 6 óránál és 72 óránál mért érték változása két különböző pathomechanizmusra utalhat. A felvételkor észlelt, 5 mg/ml feletti hsCRP érték prediktív értékkel bírt a súlyosabb tünetek (NIHSS) kialakulása szempontjából a post-stroke infekciók jelentkezésétől függetlenül is. A korai hsCRP érték tehát a stroke súlyosságával korrelált. A hsCRP késői emelkedése viszont a post-stroke infekciókkal mutatott szoros összefüggést. Mivel a hsCRP értékek az infarktus volumenét jelző S100B értékkel is korreláltak, így megállapítható, hogy a kiterjedtebb infarktust elszenvedett betegek fogékonyabbak post-stroke infekciók kialakulására, mely esetükben a súlyosabb immun dysfunctions szindróma következménye lehet (121, 122).

Ismert tény, hogy post-stroke infekciók jelentkezése a mortalitást szignifikáns mértékben rontja és fellépése elsősorban a stroke súlyosságával függ össze (2, 3, 5, 6, 7, 8, 9). Logikusnak látszott tehát preventív antibiotikus kezelés alkalmazása ebben az időszakban, de a vizsgálatok ellentmondásos eredményűek voltak. A 2015-ben közölt STROKE-INF vizsgálat alapján I.A. szintű evidencia áll rendelkezésre, arra vonatkozólag, hogy a preventív antibiotikus kezelésnek a post-stroke időszakban nincs létjogosultsága. Felmerült, hogy a patogén kórokozó jelenlétén kívül tehát egyéb predisponáló tényezők is szerepet játszanak a post-stroke infekciók kialakulásában. Az elmúlt években számos experimentális és humán vizsgálattal körvonalazódott az ősi és adaptív immunrendszer sejtes és humoralis elemeinek szerepe a post-stroke időszakot követő immunológiai változásokban, és vált elfogadottá a stroke által kiváltott immundepressziós szindróma fogalma.

Jelenleg a vizsgálatok egyik fókuszában az immunmoduláns kezelés alkalmazása áll akut stroket követően. Számos II. és III. fázisú klinikai vizsgálat zajlik, melyeket a **12. táblázatban** foglaltunk össze.

12. táblázat

Immunmoduláns kezelések alkalmazása akut stroke-ban

Gyógyszer	Mechanizmus	Stroke kezdete	Kezelés hossza	Fázis	Klinikai, radiológiai kimenetel	Összefoglalás
Enlimomab	anti-ICAM-1 monoclonal At	0-6 h	5 nap	Fázis III n: 625	SAE, mRS score mortalitás, infarktus volumen	Experimentális strokeban hatékony, klinikai vizsgálatot terminálták
rh IL-1a	IL-1 receptor antagonist	1-4 hó	30 nap	Fázis II n=34	Biztonságos, jól tolerálható, mRS scoret csökkentette	Biztonságos, hatékony
Minocyclin	korai gyulladásozó signalok modulálása	6-24 h	5 nap	Open-label n=152	Biztonságos, jól tolerálható, mRS scoret csökkentette	Experimentális strokeban hatékony, klinikai vizsgálatot terminálták
Fingolimod	Lymphocyták kilépés gátlása a nyirok-rendszerből	0-4.5 h, alteplázzal kombinálva	3 nap	Open-label n=47	Biztonságos, jól tolerálható, az infarktus méretét és az mRS scoret csökkentette	Csökkentette a reperfüziós károsodást, javította a klinikai kimenetelt
Natalizumab	£4-integrin blokkoló	0-9 óra	egy dózis	Fázis II n=200	NA	folyamatban

ICAM-1: intracelluláris sejt adhéziós molekula; rh-IL-1a: recombináns human IL-1 antagonist; SAE: súlyos mellékhatás; mRS: módosított Rankin skála

2016-ban fejezik be azt a placebo-kontrollált vizsgálatot, melyben IL-1 antagonistá kezelés hatását vizsgálják ischaemiás stroke-ban és subarachnoideális vérzésben szenvedő stroke betegekben. Végpontokként az 1 és 3 hónapos funkcionális kimenetelt, illetve a stroke-ot követő 3 napon belül gyulladásra utaló biomarkerek értékét tekintik (123).

Vizsgálatunkban a P-selectin érték változása a post-stroke infekciók, a 6 és 72 órás IL-6 értékek pedig az infekciók és a mortalitás szempontjából jelezték nagy prediktív értékkel a kedvezőtlen kimenetelt. Vizsgálatunk alapján a stroke által kiváltott immundepressziós szindróma veszélyének leginkább kitett betegek korai azonosítása lehetővé válik; e betegek a jelenleg intenzív kutatások fókuszában álló, új terápiás eljárásokból a későbbiekben profitálhatnak.

IV. AZ L-ARGININ ÚTVONAL VIZSGÁLATA AKUT ISCHAEMIÁS STROKE ÉS TÜNEMENTES CAROTIS STENOSIS ESETÉN

IV/1. AZ L-arginin útvonal metabolitok szerepe

Patrick Vallance és munkatársai vizsgálták elsőként az aszimmetrikus dimethylarginin szerepét az 1990-es évek elején (124). Elsősorban cardiovascularis betegségekben, diabetesben és vesebetegségek bizonyos formáiban áll a jelenlegi kutatások fókuszában.

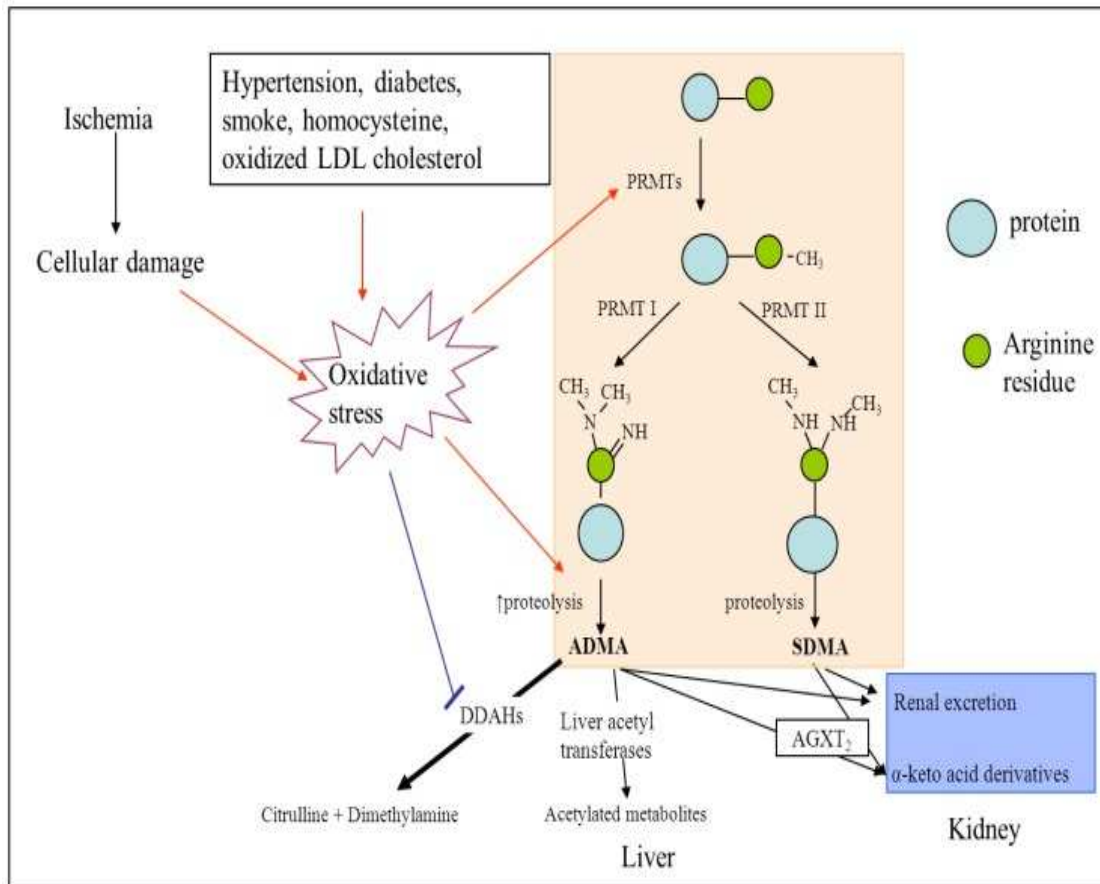
Az aszimmetrikus dimethylarginin (ADMA) és a szimmetrikus dimethylarginin (SDMA) az L-arginin protein lebontási termékei. Az ADMA protein metilációval keletkezik, melyet az S-adenosylmethionin protein N-methyltransferázok, a protein metiláz I és II (PRMT I és II) katalizálnak (125). A metilcsoport a homocystein metabolizmus egyik intermediér molekulájáról, az S-adenosylmethioninról származik. A szintetizált ADMA az extracelluláris térbe, majd a vérbe jut. Az ADMA koncentrációját az LDL-koleszterol emeli (126). Lebontása a dimethylarginin dimethylaminohydroláz (DDAH) segítségével történik, majd a vizelettel választódik ki.

Az ADMA közvetlenül gátolja az endothelsejtekben található endothelialis nitric-oxid szintáz (eNOs) működését, ezáltal csökkentve a nitric-oxid (NO) mennyiségét (**3. ábra**)

A NO a vascularis integritás és tónus fenntartásában játszik fontos szerepet (127). Az SDMA a NO precursor argininnel kompetitív az endothel sejtekbe történő bejutásban (128,129). Számos adat jelzi, hogy az eNOS és a vascularis NO a cerebralis ischaemia korai fázisában prominens szerepet játszik a keringés fenntartásában, ezáltal a neuronális sérülés megelőzésében (130). Az eNOS szintáz knockout egérben csökkent véráramlást mértek az infarktust körülvevő penumbrában, és nagyobb méretű infarktus alakult ki (131). Klinikai és experimentális vizsgálatokban az emelkedett ADMA érték korrelált az endothelialis diszfunkcióval (132, 133). Mivel az ADMA értékek pozitívan korrelálnak cardiovascularis rizikófaktorokkal, ezért cardiovascularis eseményekre prediktív értékét is vizsgálták (134). Ischaemiás stroke-ot követően mért ADMA szint a stroke súlyosságával mutatott korrelációt (135), a stroke-ot követő 72 óránál mért értéke pedig a rossz kimenetel független prediktorának bizonyult.

3. ábra

Az L-arginin útvonal



Chen, S.; Li, N.; Deb-Chatterji, M.; Dong, Q.; Kielstein, J.T.; Weissenborn, K.; Worthmann, H. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 15983-16004.

VI. 2. Célkitűzések

Ebben a munkánkban 4 fő témakört vizsgáltunk:

- (i) Az L-arginin útvonal elemzése előrehaladott atherosclerosisban és akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegeknél egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva;
- (ii) Az L-arginin metabolitok dinamikájának változása post-stroke időszakban;
- (iii) A metabolitok értékeinek összefüggései a kialakuló infarktus méretével;
- (iv) A vizsgált paraméterek prediktív értéke mortalitás és stroke progresszió szempontjából.

VI/3. Betegek és módszerek

Prospektív vizsgálatunkba 55, akut ischaemiás stroke miatt felvett beteget vontunk be a stroke hiperakut fázisában, a tünetek kezdetétől számított 6 órán belül. Standard laboratóriumi vizsgálatok, 12 elvezetéses EKG, koponya CT vizsgálat készült. Vérzéses stroke, a felvételt megelőző 4 hétben fennálló bármely infekció, antibiotikus kezelés, láz, felvételnél észlelt emelkedett PCT érték, emelkedett vörösvérsejt süllyedés, krónikus vesebetegség, disszeminált malignus betegség kizárási kritériumként szerepeltek. A betegek demográfiai, komorbiditási, adataikat rögzítettük, melyeket a **13. táblázat** tartalmaz. A stroke etiológiai besorolását a TOAST kritériumrendszer alapján határoztuk meg (136). A stroke súlyosságát a National Institute of Health Scale (NIHSS) és S100B értéke alapján állapítottuk meg; az S100B kapcsolatát az infarktus volumenével korábban már részleteztem. A stroke progresszióját vagy a tünetek javulását a felvételi és 7 napos NIHSS érték különbsége alapján határoztuk meg. Az eredményeket előrehaladott érbetegségben (szignifikáns carotis stenosisban szenvedő) 44 beteg, valamint 45 egészséges kontroll méréseivel hasonlítottuk össze.

13. táblázat. Demográfiai és komorbiditási adatok

	Akut ischaemiás stroke n=55	Tünetmentes szignifikáns carotis stenosis n=44	P-érték
Életkor	70 ± 10	66±10	NS
Férfi	28 (51%)	29 (66)	NS
Coronaria betegség (%)	8 (14)	7 (16)	NS
COPD (%)	7 (13)	5 (11)	NS
Dohányzás (%)	12 (22)	13 (29)	NS
Hypertonia (%)	4 (72)	39 (88)	NS
Diabetes (%)	7 (13)	8 (18)	NS
Creatinin (umol/l)	75.5±14.5	74.5 ±13.8	NS
NIHSS1	11.5 (±5.4)	NA	NA
NIHSS emisszió	8.4±6.4	NA	NA
Post-stroke infekció (%)	16 (29)	NA	NA
Exitus (%)	13 (24)	NA	NA

COPD: krónikus obstructív tüdőbetegség; NIHSS1: a stroke 1. napján mért National Institute of Health Scale érték; NIHSS emisszió: az elbocsátás 1. napján mért National Institute of Health Scale érték; NA: nem értékelhető; NS: nem szignifikáns

Átlag és SD, vagy abszolút szám (relatív százalék). Chi-square teszt és T-próba.

A hsCRP mérésére automata fluorescens immunoassay (BRAHMS Kryptor), az S100B mérésére automata electrochemiluminescens immunoassay (LIA-mat Sangtec 100) használtunk. Az aminosavak mérése HPLC alkalmazásával történt.

Statisztikai analízist SPSS 16.0 software segítségével végeztünk. One-way ANOVA-t, Chi-square tesztet, Spearman korrelációt és Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. Többszörös logisztikus regressziós analízissel határoztuk meg a független prediktorokat. Az eredmények feltüntetésében átlagértéket és 95%-os konfidencia intervallumot (CIs), median és interquartilis terjedelem értékeket tüntettünk fel. A *P*-értéket 0.5 alatt tekintettük szignifikánsnak.

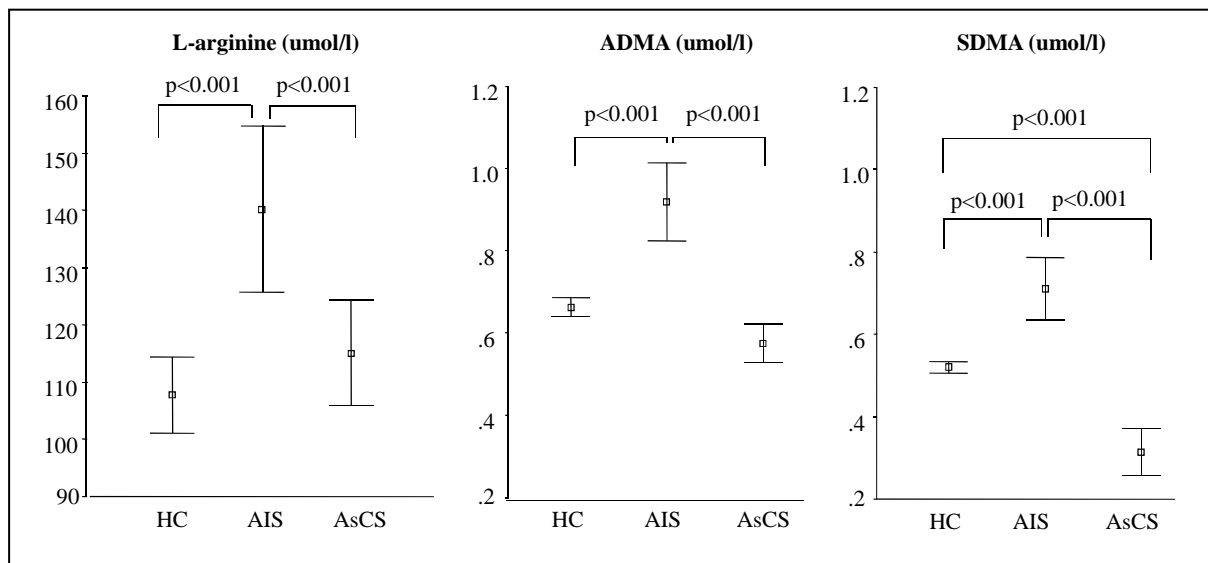
VI/4. Eredmények

VI/4. a. Metabolit alapértékek stroke kezdetétől számított 6 órán belül

Mindhárom metabolit koncentrációja (L-arginin, ADMA és SDMA) szignifikánsan magasabb volt akut ischaemiás stroke esetén 6 órán belül a carotis stenosis és egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (**4. ábra**).

4. ábra

L-arginin és derivátumai 6 órán belül mérve az akut ischaemiás stroke csoportban, carotis stenosis betegekben és egészséges kontrollokban



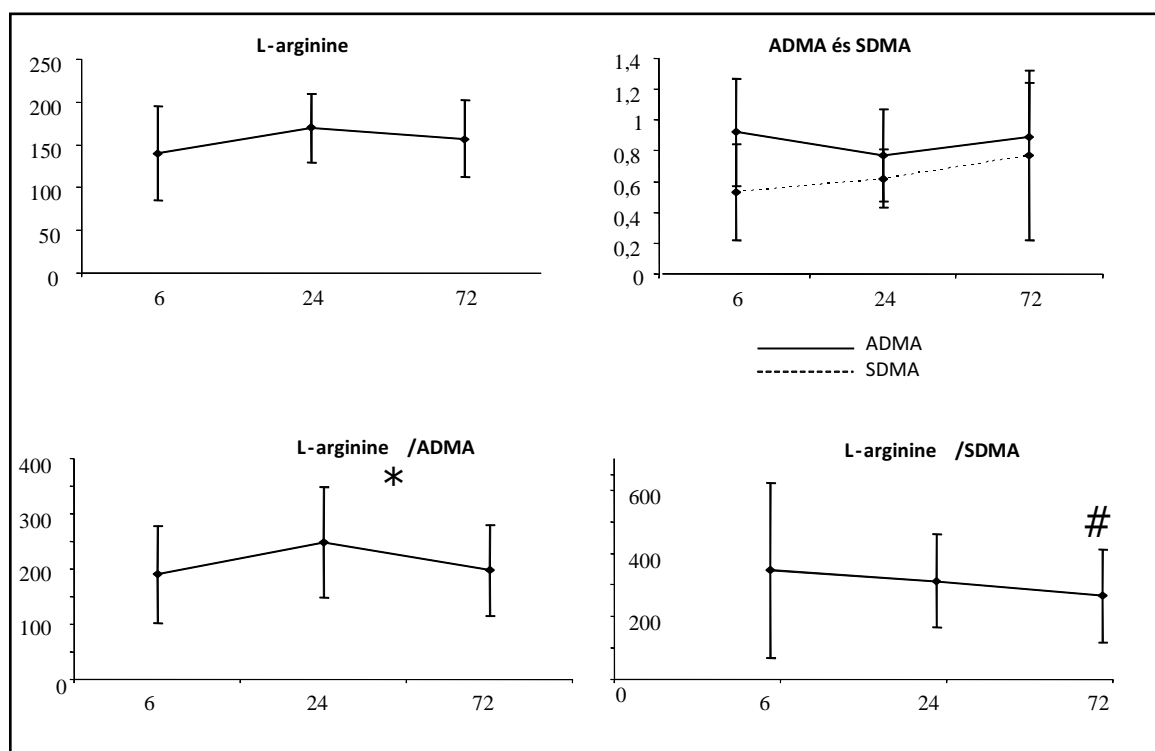
L-arginin és methylarginin derivátumok összehasonlítása akut ischaemiás stroke, asymptomas carotis stenosis és egészséges populáció esetén. A szérumban *L*-arginin, aszimmetrikus dimethylarginin (ADMA), és szimmetrikus dimethylarginin (SDMA) koncentrációja akut ischaemiás stroke-ban (AIS) tünetek kezdetétől számított 6 órán belül, és összehasonlításuk asymptomas szignifikáns carotis stenosisban (AsCS) szenvedő betegekkel és egészségesekkel (HC). Mean, 95%-os konfidencia intervallum

VI/4. b. Az L-arginin származékok longitudinális változása

A szérumban mért L-arginin, ADMA és SDMA időbeli változását a 6 órás, 24 órás és 72 órás koncentráció értékek alapján állapítottuk meg. Az L-arginin értéke 24 óránál emelkedett volt az ADMA kismértékű csökkenése mellett, az SDMA értéke pedig folyamatosan növekedett. Ebből adódik, hogy az L-arginin/ADMA arány szignifikánsan magasabb volt 24 óránál, azonban utána csökkent. Az L-arginin/SDMA arány pedig folyamatos csökkenést mutat (5. ábra).

5. ábra

L-arginin, ADMA és SDMA szintek időbeli változása a perifériás vérben akut ischaemiás stroke-ban



L-arginin és methylarginin derivátumok időbeli változása akut ischaemiás strokeban. Az L-arginin, az aszimmetrikus dimethylarginin (ADMA), szimmetrikus dimethylarginine (SDMA), és az L-arginin/ADMA valamint az L-arginin/SDMA arány változása stroke-t követő 6 órán belül, majd 24 óra és 72 óra múlva. Átlag \pm standard deviáció.

*szignifikánsan emelkedett L-arginin/ADMA arány 24 óránál a 6 órás értékhez képest.

szignifikánsan alacsonyabb L-arginin/SDMA arány 72 óránál a 6 órás értékhez képest.

VI/4. c. Az L-arginin metabolitok és az S100B koncentráció közötti korreláció

Az L-arginin útvonal és az agyi infarktus nagysága közötti összefüggésekre az agyi károsodás volumenére indirekt módon utaló S100B 6 órás és 72 órás méréseivel kerestünk választ. Az S100B koncentrációja pozitívan korrelált az SDMA értékkel 72 óránál (**14. táblázat**). Az ADMA abszolút értéke nem mutatott összefüggést az S100B koncentrációkkal, azonban az S100B változása korrelált az ADMA 72 órán belüli változásával.

14. táblázat

L-arginin metabolitok összefüggései az akut fázis reakciót jelző CRP és infarktus nagyságára utaló S100B értékekkel

	L-arginin	ADMA	SDMA
6 órán belüli			
hsCRP	r= - 0.317, p<0.05	NS	NS
S100B	NS	NS	NS
post-stroke 72 óra			
hs CRP	NS	NS	r= 0.478, p<0.01
S100B	NS	NS	r= 0.375, p<0.05
változás 72 óra alatt (Δ)			
Δ hsCRP	NS	r= 0.362, p<0.05	r= 0.363, p<0.05
Δ S100B	NS	r= 0.326, p<0.05	NS

ADMA: aszimmetrikus dimethylarginin; SDMA: szimmetrikus dimethylarginin; hsCRP: nagy szenzitívitású C-reactív protein; NS: nem szignifikáns; r: korrelációs koefficiens (Spearman korreláció);

VI/4. d. Az L-arginin metabolitok és a CRP közötti kapcsolat

A hsCRP egyrészt az atherosclerosis markere, ezáltal az akut ischaemiás stroke rizikófaktora. A JUPITER vizsgálatban az alkalmazott rosuvastatin cardiovascularis rizikócsökkentő hatása nem a plazma LDL-szint csökkenésével, hanem a hsCRP érték csökkenésével mutatott szorosabb összefüggést (61). Emellett azonban szubklinikus infekció is okozhatja emelkedett értékét.

Az L-arginin útvonal és hsCRP érték korrelációját mind a stroke hiperakut és akut fázisában, valamint és carotis stenosis betegekben is megvizsgáltuk. A hsCRP 6 órán belüli értéke negatívan korrelált az L-arginin értékkel, azonban 72 órás értéke az SDMA-val mutatott pozitív korrelációt (**14. táblázat**). Az ADMA és SDMA koncentrációja pedig korrelált a hsCRP 72 órán belüli változásával.

VI/4. e. Prediktív tényezők post-stroke infekciók és mortalitás szempontjából

A stroke klinikai súlyosságát jelző NIHSS értékek és változásuk, az S100B, hsCRP értékek és azok változásuk jelentőségét a stroke mortalitására és post-stroke infekciók jelentkezésére vonatkozólag már ismertettem. Az L-arginin útvonal tekintetében egyik metabolit sem bírt prediktív értékkel mortalitás szempontjából. Az SDMA 6 és 72 óra közötti változása viszont prediktív értékű volt post-stroke infekciók kialakulására.

Logisztikus regressziós analízissel, melyben valamennyi változó szerepelt, a 72 órán belüli SDMA és hsCRP változás a post-stroke infekció kialakulásának független prediktora volt (OR: 1.3; 95% CI, 1.0-1.05; P <.05 és OR, 1.1; 95% CI, 1.0-1.11; P <.05)

Az első és 7. napon észlelt NIHSS érték különbségével, azaz a betegek javulásával egyik változó sem mutatott szignifikáns összefüggést (**15. táblázat**).

15. táblázat

Az endothelialis diszfunkcióra, gyulladásra és az infarktus volumenére utaló biomarkerek prediktív értékei

	Mortalitás	Post-stroke infekció	Javuló NIHSS ₂₄
6 órán belül			
hsCRP	0.818, p=0.01	NS	NS
S100B	0.818, p=0.01	0.770, p<0.05	NS
L-arginin	NS	NS	NS
ADMA	NS	NS	NS
SDMA	NS	NS	NS
NIHSS	NS	0.854, p<0.01	NA
post-stroke 72 óra			
hsCRP	0.893, p<0.01	0.951, p<0.001	NS
S100B	0.814, p<0.05	0.824, p<0.01	NS
L-arginin	NS	0.747, p<0.05	NS
ADMA	NS	NS	NS
SDMA	NS	NS	NS
NIHSS	NS	0.826, p<0.01	NA
változás 72 óra alatt (Δ)			
ΔhsCRP	NS	0.771, p<0.05	NS
ΔS100B	NS	0.764, p<0.05	NS
ΔL-arginin	NS	NS	NS
ΔADMA	NS	NS	NS
ΔSDMA	NS	0.792, p<0.05	NS

Adatok az AUC érték (area under the curve), P érték alapján (receiver operation characteristic analysis). Δ : a 72 órás és 6 órás alapértékek különbsége; NIHSS₂₄: 24 óránál mérve; NS: nem szignifikáns; NA: nem értelmezhető

VII. Megbeszélés

Az akut ischaemiás stroke hiperakut fázisában valamennyi L-arginin metabolit értéke emelkedett volt mind carotis stenosis, mind egészséges kontrollokhoz képest, így az eltérés az akut vascularis esemény következményének tartható. Az emelkedett L-arginin alapérték adaptációs mechanizmusra utalhat. Az L-arginin prekursor molekulaként szerepel az eNOS által termelt NO szintézisében, mely az erek tónusának fenntartásában és vasodilatációban játszik szerepet (137, 138). Így a hiperakut fázisban emelkedett L-arginin fontos mechanizmus lehet a cerebralis vérátamlás javításában azáltal, hogy emeli a vasodilatator NO szintjét. Az ischaemiás esemény szubakut fázisában (12-48 óra múlva) azonban az emelkedett NO koncentráció már toxikus hatású lehet, és késői károsodást hozhat létre (139). Tehát az ischaemiás folyamat különböző stádiumaiban az L-arginin protektív és destruktív szerepet egyaránt betölthet.

Egy 2013-ban publikált tanulmányban, 111 subarachnoidealis vérzésen átesett betegnél magasabb L-arginin:ADMA arány esetén gyakrabban észleltek kedvező kimenetelt, és a mortalitás csökkenését a kedvezőbb agyi perfúzióval magyarázták. Transcranialis Doppler UH vizsgálattal azonban azt találták, hogy az emelkedett ADMA érték a szekunder vazospasmus mértékét nem befolyásolta. Az eredményeket úgy interpretálták, hogy az emelkedett ADMA érték elsősorban a mikrocirkulációban okoz kedvezőtlenebb áramlási viszonyokat, és a nagyerek tónusát kevésbé befolyásolja (140). Egy másik vizsgálatban az alacsony plazma arginin:ADMA arány a mortalitás független prediktorának bizonyult dilatatív cardiomyopathiában szenvedő betegek esetében (141). Magas ADMA érték emelkedett mortalitással társult instabil angina, coronariabetegség, szívelégtelenség és perifériás érbetegség esetén is (142, 143). Az akut ischaemiás stroke első 5 napja során csökkenő L-arginin/ADMA arányt észleltek egy 2012-es vizsgálatban, míg a fent már említett közleményben a subarachnoidealis vérzésben szenvedő betegek esetében ez az arány állandó volt (140, 144). Vizsgálatunkban az L-arginin/ADMA arány átmeneti emelkedését észleltük 24 óránál, az átmenetileg megemelkedő L-arginin szint, védő, kompenzatorikus mechanizmus része lehet, mely a károsodott terület vazodilatációját segíti elő. Állatkísérletben az L-arginin intravénás adása növelte az eNOS-függő cerebralis vérátáramlást (145). Azt találtuk, hogy sem az ADMA abszolút értékeinek, sem azok változásának nem volt prediktív értéke a stroke kimenetelére és post-stroke infekciók fellépésére.

Az SDMA időbeni változásáról hiperakut ischaemiás esemény esetén sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre. Vizsgálatunkban az SDMA 72 órán belüli változása a post-stroke infekciók szempontjából prediktív értékűnek bizonyult. Gyulladásos folyamatokban az SDMA szerepét már leírták; így rheumatoid arthritsben és gyulladásos krónikus vesebetegségeken (23, 24). SDMA in vitro körülmények között aktiválja az IL-6 termelődést, a TNF- α és reaktív oxigén

gyökök képződését az endothel sejtekben és monocytákban (146, 147). Klinikai vizsgálatokban az SDMA koncentráció az ischaemiás stroke-ot követő 30 napban a kedvezőtlen kimenetellel korrelált (148). Más vizsgálatban az ADMA nem, de az SDMA független rizikófaktornak bizonyult cardiovascularis mortalitás szempontjából (149).

Sorozatmérések során az ADMA értékekkel szemben, az SDMA folyamatos emelkedést mutatott 72 órán belül. Egy nemrégiben publikált vizsgálatban szintén az SDMA értékének 24 és 72 óra közötti emelkedését észlelték (150).

Megvizsgáltuk az L-arginin útvonal kapcsolatát az infarktus nagyságát jelző S100B-val és az atherosclerosisra és infekcióra egyaránt utaló hsCRP-vel. Az L-arginin érték inverz módon korrelált a korai hsCRP szinttel, azaz valóban protektív szerepe lehet. Ezzel szemben a hsCRP emelkedés a magasabb ADMA koncentrációval mutatott szignifikáns összefüggést. Az S100B koncentráció pedig pozitívan korrelált az SDMA 72 órás értékével. Az infarktus mérete és az L-arginin metabolitok értéke között tehát összefüggés tételezhető fel. CADASIL betegekben a károsodott agyterület volumene MR vizsgálatok alapján magasabb ADMA értékekkel korrelált (151, 152).

Az L-arginin út kapcsolatát szintén megvizsgáltuk klinikai kimeneteli végpontokkal. A post-stroke 72. óránál mért csökkent L-arginin és az SDMA 72 óra alatti változása az infekciók független prediktorának bizonyult. Egy 2013-ban publikált vizsgálatban intenzív osztályon kezelt súlyos állapotú betegekben az SDMA szérumszintek szignifikánsan korreláltak a szepszis kialakulásával és a gyulladást jelző biomarkerekkel (153).

Összefoglalva, az L-arginin, ADMA, SDMA koncentráció már a stroke korai fázisában emelkedett, súlyosabb endothel diszfunkciót jelezve. A korai magas L-arginin szint, majd átmeneti (24 óránál észlelt) emelkedése adaptív válasz lehet az érfali bántalomra. A 72 óránál mért, ekkor már csökkenő értéket mutató L-arginin és ezzel párhuzamosan emelkedő SDMA post-stroke infekció korai prediktorai lehetnek. Felmerül a kérdés, hogy az L-arginin-ADMA-SDMA szintek normalizálását célzó lehetséges terápiás beavatkozások javíthatják-e az endothelialis diszfunkciót és a vascularis történések kimenetelét. Az L-arginin útvonal modulátorai a statinok, angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok és izoform-specifikus NOS gátlók (154). Az észlelt biomarker eltérések azonban egy, már elszenvedett irreverzibilis szöveti sérülés következményei is lehetnek, mindezek tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

VII. TÉZISEK: AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Akut ischaemias stroke kapcsán 6 órán belül észlelt magas hsCRP érték a stroke súlyosságával korrelált.
2. A hsCRP szint 72 órás emelkedése a post-stroke infekciók kialakulásával mutatott szoros összefüggést.
3. 2. Az infarktus nagyságát jelző S100B érték 6 és 72 órás mérései a post-stroke infekciók jelentkezésével és a mortalitással mutattak összefüggést.
4. A 6 és 72 óránál mért IL-6 értékek mind a kedvezőtlen kimenetel, mind a post-stroke infekciók prediktorai voltak.
5. A P-selectin szint 6-72 óra közötti változása rendkívül nagy prediktív értékkel jelezte előre a post-stroke infekciót.
6. Az L-arginin, ADMA, SDMA koncentráció már a stroke korai fázisában emelkedett, súlyosabb endotél diszfunkciót jelezve.
7. A korai magas L-arginin szint, majd annak átmeneti (24 óránál észlelt) emelkedése adaptív válasz lehet az érfali bántalomra.
8. A 72 óránál mért, ekkor már csökkenő értéket mutató L-arginin és ezzel párhuzamosan emelkedő SDMA post-stroke infekció korai prediktorai lehetnek.

VI. Irodalomjegyzék

1. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 41, 105-114. 1988.
2. MORTALITY OF HOSPITALIZED STROKE PATIENTS IN HUNGARY; 2003–2005
Gulácsi L, MSc, PhD; Májer I; Kárpáti K; Brodszky V; Boncz I, MD; Nagy A; Bereczki D, MD *Ideggyogy Sz* 2007;60(7–8):321–328.
3. Mihálka L, Bereczki D, Fekete I, Csaba B, Csépany T, Csiba L. Egy klinikai cerebrovascularis osztály egyéves betegforgalma – az adatkezelés módszerei, demográfiai és letalitási adatok. [One year patient turnover of a clinical cerebrovascular department – methods of data process, demographical and mortality data.] *Ideggyogy Sz* 1997; 50:233-
4. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D: Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 2009; 92: 7–32.
5. WF Westendorp, PJ Nederkoorn, JD Vermeij, MG Dijkgraaf, D van de Beek „Post-stroke infekción: a systematic review and meta-analysis” *BMC Neurol*, 11 (2011), p. 110
6. K. S. Hong, D. W. Kang, J. S. Koo et al., “Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke,” *European Journal of Neurology*, vol. 15, no. 12, pp. 1324–1331, 2008. View at Publisher · View at Google Scholar · View at PubMed · View at Scopus
7. Lalit Kalra, Saddif Irshad, John Hodsoll, Matthew Simpson, Martin Gulliford, David Smithard, Anita Patel, Irene Rebollo-Mesa, on behalf of the STROKE-INF Investigators* Prophylactic antibiotics after akute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial *Lancet* 2015; 386: 1835–44
8. I. L. Katzan, R. D. Cebul, S. H. Husak, N. V. Dawson, and D. W. Baker, “The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke,” *Neurology*, vol. 60, no. 4, pp. 620–625, 2003. View at Scopus

9. P. Langhorne, D. J. Stott, L. Robertson et al., “Medical complications after stroke: a multicenter study,” *Stroke*, vol. 31, no. 6, pp. 1223–1229, 2000. View at Scopus
10. B. Ovbiagele, N. K. Hills, J. L. Saver, and S. C. Johnston, “Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 15, no. 5, pp. 209–213, 2006. View at Publisher · View at Google Scholar · View at PubMed · View at Scopus
11. D. L. Tirschwell, W. A. Kukull, and W. T. Longstreth Jr., “Medical complications of ischemic stroke and length of hospital stay: experience in Seattle, Washington,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 8, no. 5, pp. 336–343, 1999. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
12. R. J. Davenport, M. S. Dennis, I. Wellwood, and C. P. Warlow, “Complications after acute stroke,” *Stroke*, vol. 27, no. 3, pp. 415–420, 1996. View at Scopus
13. Chamorro A1, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa ”The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial.” *J.Stroke*. 2005 Jul;36(7):1495-500. Epub 2005 Jun 16.
14. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A.”Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial.” *PLoS One*. 2008 May 14;3(5):e2158. doi: 10.1371/journal.pone.0002158
15. Schwarz S1, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG ”Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe akute ischemic stroke: the Mannheim infekción in stroke study (MISS)” . *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1220-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.499533. Epub 2008 Feb 28.
16. Westendorp WF1, Vermeij JD1, Zock E2, Hooijenga IJ1, Kruyt ND3, Bosboom HJ4, Kwa VI4, Weisfelt M5, Remmers MJ6, Ten Houten R7, Schreuder AH8, Vermeer SE9, van Dijk EJ10, Dippel DW11, Dijkgraaf MG12, Spanjaard L13, Vermeulen M1, van der Poll T14, Prins JM14, Vermeij FH15, Roos YB1, Kleyweg RP2, Kerkhoff H2, Brouwer MC1, Zwinderman AH16, van de Beek D17, Nederkoorn PJ1; for the PASS investigators. „The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked

endpoint clinical trial.” *Lancet*. 2015 Jan 19. pii: S0140-6736(14)62456-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62456-9. [Epub ahead of print]

17. Planas AM, Gómez-Choco M, Urra X, Gorina R, Caballero M, Chamorro Á. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke. *J Immunol*. 2012 Mar 1;188(5):2156-63. doi: 10.4049/jimmunol.1102289. Epub 2012 Jan 27.

18. Barone CF, Kilgore SK. Role of inflammation and cellular stress in brain injury and central nervous system diseases. *Clin Neurosci Res* 2006;6:329-56.

19. Becker K. Innate and adaptive immune responses in CNS disease. *Clin Neurosci Res* 2006;6:227-36.

20. Ziegler G, Harhausen D, Schepers C, Hoffmann O, Röhr C, Prinz V, et al. TLR2 has a detrimental role in mouse transient focal cerebral ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:574-9.

21. Bsibsi M, Malik R, Gveric D, van Noort JM. Broad expression of toll-like receptors in the human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;10:1013-21.

22. Caso JR1, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1599-608. Epub 2007 Mar 19.

23. Sansing LH, Harris TH, Welsh FA, Kasner SE, Hunter CA, Kariko K. Toll-like receptor 4 contributes to poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2011 Oct;70(4):646-56. doi: 10.1002/ana.22528.

24. del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecalo C, Wang X, Feuerstein G. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol* 2000;10:95-112.

25. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 2002;8:1363-8.

26. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo JR. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2006;66: 232-45.

27. Kubes P, Ward PA. Leukocyte recruitment and the acute inflammatory response. *Brain Pathol* 2000;10:127-35.
28. Wang X, Feuerstein GZ. Induced expression of adhesion molecules following focal brain ischemia. *J Neurotrauma* 1995;12:825-32
29. Kumaroo KK, Thompson CB, et al. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain region with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke* 1986; 17:246-53.
30. Schmid-Schönbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46:2397-401.
31. Li HL, Kostulas N, Huang YM, Xiaoa BG, van der Meide P, Kostulas V, et al. IL-17 and IFN- γ mRNA expression is increased in the brain and systemically after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neuroimmunol* 2001;116:5.
32. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):770-3. Review.
33. Jonhansson A, Olsson T, Carlberg B, Karlsson K, Fagerlund M. Hypercortisolism after stroke – partly cytokine mediated? *J Neurol Sci* 1997;147:43-7.
34. Szczudlik A, Dziedzic T, Bartus S, Slowik A, Kieltyka A. Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. *J Endocrinol Invest* 2004;27:37-41.
35. Anne M, Juha K, Timo M, Mikko T, Olli V, Kyosti S(2007). Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr Neurovasc Res*, 4: 170-175 [Cited within: 1] [JCR: 2.844]
36. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez-Choco M(2007). Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 252: 29-35 [Cited within: 1] [JCR: 2.243]
37. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108:374-81.

38. DeKruyff RH, Fang Y, Umetsu DT. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4+ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J Immunol* 1998;160:2231-7.
39. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-36.
40. Glader EL1, Stegmayr B, Norrving B, Terént A, Hulter-Asberg K, Wester PO, Asplund K; Riks-Stroke Collaboration Stroke. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective 2003 Aug;34(8):1970-5. Epub 2003 Jul 10.
41. Renate B Schnabel, MD, Prof Lisa M Sullivan, PhD, Prof Daniel Levy, MD, Michael J Pencina, PhD, Joseph M Massaro, PhD, Prof Ralph B D'Agostino Sr, Christopher Newton-Cheh, MD, Jennifer F Yamamoto, MA, Jared W Magnani, MD, Thomas M Tadros, MD, Prof William B Kannel, MD, Thomas J Wang, MD, Patrick T Ellinor, MD, Prof Philip A Wolf, MD, Prof Ramachandran S Vasani, MD, Prof Emelia J Benjamin, MD. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet* Volume 373, No. 9665, p739–745, 28 February 2009
42. Lars Frost, MD, PhD, Lone Juul Hune, MSc, Peter Vestergaard, MD, PhD, DMSc Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study *Am J Med.* 2005 May;118(5):489-95.
43. Ullberg T1, Zia E2, Petersson J2, Norrving B2. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke.* 2015 Feb;46(2):389-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006538. Epub 2014 Dec 23.
44. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;19:739–744.
45. Beaudeau J, Dequen L, Foglietti M (1999) Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology. *Ann Biol Clin (Paris)* 57:261–272

46. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W (1995) The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 37:417–429
47. Ytrebø LM, Nedredal GI, Korvald C, et al. Renal elimination of protein S-100beta in pigs with acute encephalopathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61:217–225.
48. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. The elimination of S-100b and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14:698–701.
49. van Engelen BG, Lamers KJB, Gabreels FJM, Wevers RA, van Geel WJA, Borm GF. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1992;38:813–816.
50. Nygaard Ø, Langbakk B, Romner B. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem*. 1997;43:541–543.
51. Wiesmann M, Missler U, Gottman D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age and sex independent. *Clin Chem*. 1998;44:1056–1058.
52. Ahmad OI, Wardlaw J, Whiteley WN. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):47-54. doi: 10.1159/000332810. Epub 2011 Dec 1.
53. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M: Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004; 227: 49–53.
54. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, et al: Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 2005; 62: 1130–1134.
55. Foerch C, Otto B, Singer OC, et al: Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 2160–2164.

56. Jauch EC, Lindsay C, Broderick J, et al: Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke – the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Stroke* 2006; 37: 2508–2513.
57. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003, 111 (12): 1805–12.
58. Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus *J Exp Med* 1930, 52: 561–585.
59. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D’Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke.* 2001;32:2575–2579.
60. Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY, Gluckman TJ, et al. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:621-635
61. Samia Mora,^{1*} Kiran Musunuru,² and Roger S. Blumenthal² The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines *Clinical Chemistry* 55:2 219–228 (2009)
62. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:981–985.
63. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:981–985.
64. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:133–138.
65. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001;32:917–924.

66. Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ: Association of inflammatory biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:247-253
67. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1999;19:1004-9.
68. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325-9.
69. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial Measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27: 1553-7.
70. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, AArseth J, Vedeler CA. IL-6: an early marker for outcome in acute ischaemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica* 205 June;111 (6) 360-5
71. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996;347:422-5
72. Sheikine Y, Hansson GK. Chemokines and atherosclerosis. *Ann Med* 2004;36: 98–118.
73. Stamatovic SM, Keep RF, Kunkel SL, Andjelkovic AV. Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction ‘opening’: signaling via Rho and Rho kinase. *J Cell Sci* 2003;116:4615–28.
74. Carlos Gonzalez-Quesada, MD and Nikolaos G Frangogiannis, MD Section of Cardiovascular Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX. Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1)/CCL2 as a biomarker in Acute Coronary Syndromes *Curr Atheroscler Rep.* 2009 March ; 11(2): 131–138.
75. Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*, 2001; 58: 4–43.

76. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*, 2009; 229: 152–172.
77. Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Alber G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med*, 1996; 184: 747–752.
78. Grewal IS, Xu J, Flavell RA. Impairment of antigen-specific T-cell priming in mice lacking CD40 ligand. *Nature*, 1995; 378: 617–620.
79. Tsutomoku K, Miyoko M, Naozumi H, Kazuyoshi I, Yoshinori H, Nagoya CD40/CD4 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity. *J. Med. Sci.* 73. 69 ~ 78, 2011
80. Stanimirovic DB, Wong J, Shapiro A, Durkin JP. Increase in surface expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in human cerebrovascular endothelial cells subjected to ischemia-like insults. *Acta Neurochir Suppl* 1997;70: 12-6.
81. Carlos TM, Harlam JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101.
82. Suzuki H, Abe K, Tojo SJ, Kitagawa H, Kimura K, Mizugaki M, et al. Reduction of ischemic brain injury by anti-P-selectin monoclonal antibody after permanent middle cerebral artery occlusion in rat. *Neurol Res* 1999;3:269-76.
83. G. Cesarman-Maus, K.A. Hajjar Molecular mechanisms of fibrinolysis *Brit J Haematol*, 129 (2005), pp. 307–321
84. P. Chudý, D. Kotulicová, J. Staško, et al. The relationship among TAFI, t-PA, PAI-1 and F1 + 2 in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria *Blood Coagul Fibrinol*, 22 (2011), pp. 493–498
85. N. Hosomi, J. Lucero, J.H. Heo, et al. Rapid differential endogenous plasminogen activator expression after acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 32 (2001), pp. 1341–1348

86. Wang J, Li J, Liu Q (August 2005). "Association between platelet activation and fibrinolysis in akute stroke patients". *Neurosci Lett.* 384 (3): 305–9. doi:10.1016/j.neulet.2005.04.090. PMID 15916851.
87. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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.* 2013;44:870-947.
88. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774.
89. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
90. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-1703.
91. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809-817.

92. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Powers et al Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.
93. Hedges JC, Singer CA, Gerthoffer WT (2000). "Mitogen-activated protein kinases regulate cytokine gene expression in human airway myocytes". *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 23 (1): 86–94. doi:10.1165/ajrcmb.23.1.4014. PMID 10873157.
94. Wolff B, Burns AR, Middleton J, Rot A (1998). "Endothelial cell "memory" of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-Palade bodies". *J. Exp. Med.* 188 (9): 1757–62. doi:10.1084/jem.188.9.1757. PMC 2212526. PMID 9802987.
95. Utgaard JO, Jahnsen FL, Bakka A, Brandtzaeg P, Haraldsen G (1998). "Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells". *J. Exp. Med.* 188 (9): 1751–6. doi:10.1084/jem.188.9.1751. PMC 2212514. PMID 9802986.
96. Brat DJ, Bellail AC, and Van Meir EG. 2005. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-oncology*. 7(2), pages 122-133
97. Köhidai L, Csaba G (1998). "Chemotaxis and chemotactic selection induced with cytokines (IL-8, RANTES and TNF-alpha) in the unicellular *Tetrahymena pyriformis*". *Cytokine* 10 (7): 481–6. doi:10.1006/cyto.1997.0328. PMID 9702410.
98. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K (Nov 1994). "Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation". *Journal of Leukocyte Biology* 56 (5): 559–64. PMID 7964163.
99. Villa P1, Triulzi S, Cavalieri B, Di Bitondo R, Bertini R, Barbera S, Bigini P, Mennini T, Gelosa P, Tremoli E, Sironi L, Ghezzi P. The interleukin-8 (IL-8/CXCL8) receptor inhibitor reparixin improves neurological deficits and reduces long-term inflammation in permanent and transient cerebral ischemia in rats. *Mol Med*. 2007 Mar-Apr;13(3-4):125-33.

100. Cha JK, Jeong MH, Jang JY, Bae HR, Lim YJ, Kim JS, Kim SH, Kim JW. Serial measurement of surface expressions of CD63, P-selectin and CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. A possible role of CD40 ligand on platelets in atherosclerotic ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:376-82.
101. Garlich CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, Eskafi S, Raaz D, Schmeisser A, Yilmaz A, Ludwig J, Neundörfer B, Daniel WG. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003;34:1412-8.
102. Ormstad H, Aass HC, Lund-Sørensen N, Amthor KF, Sandvik L. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *J Neurol* 2011;258:677-85.
103. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:230-40.
104. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Lipinska I, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99:1598-602.
105. Novo S, Basili S, Tantillo R, Falco A, Davì V, Novo G, Corrado E, Davì G. Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:673-5.
106. Yan J, Greer JM, McCombe PA. Prolonged elevation of cytokine levels after human acute ischaemic stroke with evidence of individual variability. *J Neuroimmunol* 2012;246:78-84
107. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC; 2009 Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1759-66.

108. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, McIntyre TM, Moore KL, Morrissey JH, Prescott SM, Zimmerman GA. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996;97:1525-34.
109. Faraday N, Scharpf RB, Dodd-o JM, Martinez EA, Rosenfeld BA, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology* 2001;94:145-51.
110. Vogelgesang A, Becker KJ, Dressel A: Immunological consequences of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2014;129:1-12.
111. Liesz A, Zhou W, Mracsó É, Karcher S, Bauer H, Schwarting S, Sun L, Bruder D, Stegemann S, Cerwenka A, Sommer C, Dalpke AH, Veltkamp R. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain* 2011;134:704-20.
112. Habets KL, Huizinga TW, Toes RE. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2013;43:746-57.
113. Füst G, Munthe-Fog L, Illes Z, Széplaki G, Molnar T, Pusch G, Hirschberg K, Szegedi R, Széplaki Z, Prohászka Z, Skjoedt MO, Garred P. Low ficolin-3 levels in early follow-up serum samples are associated with the severity and unfavorable outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation* DOI: 10.1186/1742-2094-8-185.
114. Széplaki G, Szegedi R, Hirschberg K, Gombos T, Varga L, Karádi I, Entz L, Széplaki Z, Garred P, Prohászka Z, Füst G. Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. *Atherosclerosis* 2009;204:315-20.
115. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1677-98.
116. Suzuki S1, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:464-79.

117. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, Tarkowski A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995;26:1393-8.
118. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* DOI: 10.1186/1471-2377-4-2
119. Tezono K, Sarker KP, Kikuchi H, Nasu M, Kitajima I, Maruyama I. Bioactivity of the vascular endothelial growth factor trapped in fibrin clots: production of IL-6 and IL-8 in monocytes by fibrin clots. *Haemostasis* 2001;31:71-9.
120. Francischetti IM, Gordon E, Bizzarro B, Gera N, Andrade BB, Oliveira F, Ma D, Assumpção TC, Ribeiro JM, Pena M, Qi CF, Diouf A, Moretz SE, Long CA, Ackerman HC, Pierce SK, Sá-Nunes A, Waisberg M. Tempol, an intracellular antioxidant, inhibits tissue factor expression, attenuates dendritic cell function, and is partially protective in a murine model of cerebral malaria. *PLoS One* 2014;9:e87140.
121. Molnar T, Peterfalvi A, Szereday L, Pusch G, Szapary L, Komoly S, Bogar L, Illes Z. Deficient leucocyte antisedimentation is related to post-stroke infections and outcome. *Clin Pathol* 2008;61:1209-13.
122. Hug A, Dalpke A, Wieczorek N, Giese T, Lorenz A, Auffarth G, Liesz A, Veltkamp R. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. *Stroke* 2009;40:3226-32.
123. Subcutaneous interleukin-1 receptor antagonist (SC IL-1RA) in Stroke Study
124. Vallance, P.; Leone, A.; Calver, A.; Collier, J.; Moncada, S. (1992). "Endogenous dimethylarginin as an inhibitor of nitric oxide synthesis". *Journal of cardiovascular pharmacology*. 20 Suppl 12: S60–S62

125. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Williams KR, Paik WK, Kim S (1995). "Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginin N-methyltransferases". *Biochim Biophys Acta* 1248 (1): 11–8
126. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM (21 July 2000). "LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginin in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases". *Circ Res* 87 (2): 99–105.
127. Stuhlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-Larginin (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr DrugMetab* 2005;6:3-14.
128. Sobczak A, Goniewicz ML, Szoltysek-Boldys I. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis* 2009;205:357-359.
129. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura KI, et al. Asymmetric dimethylarginin (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010;290:12-15.
130. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997;20:132-139.
131. Huang Z, et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-Larginin. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:981-987.
132. Vladimirova-Kitova L, Terzieva D, Marinov B. Intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in asymptomatic subjects with newly detected severe hypercholesterolemia. *Echocardiography* 2009;26:1060-1068.
133. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, et al. Asymmetric dimethylarginin, blood pressure, and renal perfusion in in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107:1891-1895.
134. Pikula A, Boger RH, Beiser AS, et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study. *Stroke* 2009; 40:2959-2964.
135. Worthmann H, Chen S, Martens-Lobenhoffer J, et al. High plasma dimethylarginin levels are associated with adverse clinical outcome after stroke. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:753-761.

136. Harold P. Adams Jr., MD; Birgitte H. Bendixen, PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD; Jose Biller, MD; Betsy B. Love, MD; David Lee Gordon, MD; E. Eugene Marsh III, MD; and the TOAST Investigators Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24:35-41
137. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:97-104.
138. Amezcua JL, Palmer RM, de Souza BM, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginin regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1989;97:1119-1124.
139. Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, et al. Asymmetric dimethylarginin as marker and mediator in ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2012;13:15983-16004.
140. Jonatan Myrup Staalsø, MD; Anita Bergström, MD; Troels Edsen, BSN; Pia Weikop, MSc, PhD; Bertil Romner, MD, DMSc; Niels Vidiendal Olsen, MD, DMSc. Low Plasma Arginin:Asymmetric Dimethyl Arginin Ratios Predict Mortality After Intracranial Aneurysm Rupture. *Stroke*. 2013;44:1273-1281.
141. Anderssohn M, Rosenberg M, Schwedhelm E, Zugck C, Lutz M, Lüneburg N, et al. The L-Arginin-asymmetric dimethylarginin ratio is an independent predictor of mortality in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2012;18:904–911.
142. Krempl TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Böger RH, Kähler J. Elevation of asymmetric dimethylarginin in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2005;26:1846–1851.
143. Dückelmann C, Mittermayer F, Haider DG, Altenberger J, Eichinger J, Wolzt M. Asymmetric dimethylarginin enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2037–2042.
144. Scherbakov N, Sandek A, Martens-Lobenhoffer J, Kung T, Turhan G, Liman T, et al. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:37–46.

145. Yamada M, et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginin after chronic statin treatment.
146. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Symmetric dimethylarginin as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2374-2383.
147. Kwasny-Krochin B, Gluszko P, Undas A. Plasma asymmetric dimethylarginin in active rheumatoid arthritis: links with oxidative stress and inflammation. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:270-276.
148. Leuneburg N, von Holten RA, T€opper RF, et al. Symmetric dimethylarginin is a marker of detrimental outcome in the akute phase after ischaemic stroke: role of renal function. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:105-111
149. Gore MO, L€uneburg N, Schwedhelm E, et al. Symmetrical dimethylarginin predicts mortality in the general population: observations from the Dallas heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2682-2688.
150. Worthmann H, Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Li N, et al. High plasma dimethylarginin levels are associated with adverse clinical outcome after stroke. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:753-761.
151. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginin and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens* 2009;22:257-262.
152. Rufa A, Blardi P, De Lalla A, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginin in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:636-640.
153. Koch A, Weiskirchen R, Bruensing J, et al. Regulation and prognostic relevance of symmetric dimethylarginin serum concentrations in critical illness and sepsis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:413826.
154. Arrigoni F, Ahmetaj B, Leiper J. The biology and therapeutic potential of the DDAH/ADMA pathway. *Curr Pharm Des.* 2010;16:4089–4102.

VII. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A dolgozat témájával szorosan összefüggő publikációk:

1. **Pusch G**, Debrabant B, Molnar T, Feher G, Papp V, Banati M, Kovacs N, Szapary L, Illes Z. Early Dynamics of P-selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Aug; 24(8):1938-47. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.005. Epub 2015 Jun 4. **IF: 1.669**
2. Molnar T, **Pusch G**, Papp V, Feher G, Szapary L, Biri B, Nagy L, Keki S, Illes Z. The L-arginin pathway in akute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Sep;23(8):2206-14. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.002. Epub 2014 Jul 10. **IF: 1.669**
3. Molnar T, **Pusch G**, Nagy L, Keki S, Berki T, Illes Z. Correlation of the L-arginine pathway with thrombo-inflammation may contribute to the outcome of acute ischemic stroke. *Közlésre benyújtva, J Stroke Cerebrovasc Dis.*

A dolgozat témájához szorosan kapcsolódó publikációk jegyzéke:

4. Fust G, Munthe-Fog L, Illes Z, Szeplaki G, Molnar T, **Pusch G**, Hirschberg K, Szegedi R, Szeplaki Z, Prohaszka Z, Skjoedt MO, Garred P. Low ficolin-3 levels in early follow-up serum samples are associated with the severity and unfavorable outcome of akute ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2011 Dec 29;8(1):185 IF: 3.827
5. Molnar T, Papp V, Banati M, Szereday L, **Pusch G**, Szapary L, Bogar L, Illes Z. Relationship between C-reactive protein and early activation of leukocytes indicated by leukocyte antisedimentation rate (LAR) in patients with akute cerebrovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(3):183-92. IF: 2.838
6. Peterfalvi A, Molnar T, Banati M, **Pusch G**, Miko E, Bogar L, Pal J, Szereday L, Illes Z. Impaired function of innate T lymphocytes and NK cells in the akute phase of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(5):490-8. IF: 3.535
7. Molnar T, Peterfalvi A, Szereday L, **Pusch G**, Szapary L, Komoly S, Bogar L, Illes Z. Deficient leucocyte antisedimentation is related to post-stroke infekciós and outcome. *J Clin Pathol.* 2008 Nov;61(11):1209-13. **IF: 2.342**

A dolgozat témájához szorosan nem kapcsolódó publikációk jegyzéke:

8. Faludi B, Tóth M, **Pusch G**, Komoly S. Dynamic changes in sleep-related breathing abnormalities in bilateral paramedian mesencephalon and thalamus stroke: a follow-up case study. *Sleep Breath*. 2015 Jun 13. [Epub ahead of print] **IF: 2.482**
9. Fehér G, **Pusch G**. Role of antihypertensive drugs in the treatment of migraine *Orv Hetil*. 2015 Feb 1;156(5):179-85. doi: 10.1556/OH.2015.30056.
10. Szapáry L, Koltai K, Tibold A, Fehér A, Harang G, **Pusch G**, Fehér G. Clopidogrel resistance in cerebrovascular disease -- results of one-year follow-up. *Orv Hetil*. 2015 Jan 11;156(2):53-9. doi: 10.1556/OH.2015.30057.
11. Deli G, Bosnyak E, **Pusch G**, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267-80. doi: 10.1159/000358728. Epub 2014 Jan 22. **IF: 4.934**
12. Feher A, **Pusch G**, Harang G, Gasztonyi B, Papp E, Werling D, Menyhart M, Komaromy H, Szapary L, Feher G. Aspirin resistance in cerebrovascular patients. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):111-2. Epub 2011 Jul 27 **IF: 7.078**
13. Toth P, Koller A, **Pusch G**, Bosnyak E, Szapary L, Komoly S, Marko L, Nagy J, Wittmann I Microalbuminuria, indicated by total versus immunoreactive urinary albumins, in akute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Nov;20(6):510-6. Epub 2010 Sep 2. **IF: 2.723**
14. Feher A, **Pusch G**, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Szapary L, Feher G. Statintherapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2011 Apr 14;148(2):131-8. Epub 2010 Sep 16. **IF: 7.078**
15. Feher G, Feher A, **Pusch G**, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Papp E, Szapary L, Kesmarky G, Toth K. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol*. 2010 Jul 26;2(7):171-86.
16. Feher G, **Pusch G**, Szapary L. Aspirin resistance in healthy volunteers. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;43(3):263-4. **IF: 1.78**
17. Feher G, Feher A, **Pusch G**, Lupkovics G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet*. 2009 Jan;75(1):1-18. Review. **IF: 3.304**

- 18. Pusch G**, Feher G, Szomor A, Kover F, Gomori E, Illes Z. Intravascular lymphoma presenting with neurological signs but diagnosed by prostate biopsy: suspicion as a key to early diagnosis. *Eur J Neur.* 2009;16(3):e39-4 10. (2003) suppl. 1. - 59. p. **IF: 2.903**
- 19.** Feher G, **Pusch G**, Szapary L Optical aggregometry and aspirin resistance. *Acta Neurol Scand.* 2009 Feb;119(2):139 **IF: 2.324**
- 20. Pusch G**, Feher G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Papp E, Lupkovics G, Szapary L. Aspirin resistance: focus on clinical endpoints. *J Cardiovascular Pharmacol.* 2008;52(6): 475-84. Review. **IF: 2.29**
- 21. Pusch G**, Szapary L, Alexy T, Horvath B, Kesmarky G, Marton Z, Szots M, Czopf J, Toth K. Effects of antiplatelet drugs on platelet aggregation in the secondary prevention of stroke. In: 7th congress of the European Federation of Neurological Societies. Helsinki, 30 August-2 September 2003 = *European Journal of Neurology*,
- 22.** Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szóts M, **Pusch G.**, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Juricskay I, Tóth K A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheologiai jellemzői *Agyérbetegségek*, 9. (2003) . - 2-7. p.
- 23.** Alexy T, Stef Gy, Márton Zs, Horváth B, Koltai K, Pálfi A, Fehér G, Bócsa Z, **Pusch G**, Szapáry L, Késmárky G, Veress G, Tóth K A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben *Kardiológus*, 2. (2003). - 5-24. p.
- 24.** Szapáry L, Csalódi R, **Pusch G**, Horváth B, Alexy T, Márton Zs, Késmárky G, Szóts M, Koltai K, Tóth K. A thrombocita aggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél *Agyérbetegségek*, 9. (2003). - 12-17. p.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Illés Zsolt professzor úrnak, aki bevezetett a klinikai szempontokat szem előtt tartó kutatások szemléletébe, azok tervezésébe, kivitelezésébe és ötleteivel, támogatásával segítséget nyújtott az eredmények értelmezésében. Köszönöm a vizsgálatokhoz, valamint a dolgozat megírásához nyújtott minden segítségét.

Szeretnék köszönetet mondani Doktori Iskolánk vezetőjének, Dr. Komoly Sámuel professzor úrnak támogatásáért és belém vetett bizalmáért. Köszönöm Dr. Molnár Tihamér adjunktus úrnak, hogy megtanított a klinikai kutatásokban alkalmazott statisztika módszertanára, használatára illetve a kapott eredmények adekvát értékelésére. Köszönöm minden egyes kollégámnak, akik a vizsgálatok elvégzéséhez szükséges akut betegek beválasztásához sürgősségi helyzetben is segítséget nyújtottak. Köszönöm Dr. Kovács Norbert docens úrnak, hogy nagy segítséget nyújtott a kontroll betegcsoport összeállításában. Köszönöm valamennyi asszisztensnek - elsősorban Pál Attiláné, Mártinak- akik a munkánk elvégzésében segítségünkre voltak.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak a támogatást, hogy e munka során végig mellettem álltak.