AKUT ISCHAEMIÁS STROKE ÉS SZÖVŐDMÉNYEI – IMMUNOLÓGIAI VIZSGÁLATOK ÉS EPIDEMIOLÓGIAI FELMÉRÉS

Doktori tézisek

Dr. Folyovich András

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulensek: Dr. Bereczki Dániel DSc., egyetemi tanár, Dr. Toldi Gergely Ph.D

Hivatalos bírálók: Dr. Purebl György Ph.D, egyetemi adjunktus
Dr. Sas Katalin Ph.D, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Flautner Lajos Dsc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nékám Kristóf, Ph.D, egyetemi tanár
Dr. Baran Brigitta, Ph.D, egyetemi docens
Dr. Sziksz Erna, Ph.D, tudományos munkatárs

Budapest
2015

BEVEZETÉS

A neurológiában az utóbbi évtizedek jelentős fejlődést hoztak, különösen szűkebb szakterületem, a stroke vonatkozásában: az új diagnosztikai modalitások mellett hatékony terápia, eredményes primer és szekunder prevenció vált elérhetővé. Ez nagymértékben segíti a betegek kilátásait, a betegség prognózisát is javítják.

PhD dolgozatom a stroke-kutatás területén végzett kutatómunkámat mutatja be. Alapkutatásként a stroke-ot követő immundeficiens állapot élettani hátterével, illetve ennek az állapotnak a laboratóriumi diagnosztikai markereivel foglalkoztam. Magyarországon az elsők között végeztünk olyan epidemiológiai felmérést, amely a stroke gyakoriságát jelentősen eltérő szocio-kulturális környezetben élők körében, egy városon belül vizsgálta, a hajlamosító tényezők prevalenciáját írtuk le. Humánmeteorológiai vizsgálatunk során sikerült definiálni egy olyan meteorológiai paramétert, mely hatással van a stroke kimenetelére.

Az akut stroke-betegek körében nem mindig lehet kapcsolatot találni a neurológiai jellemzők és a gyulladásos szövődmények között. Sok esetben még a beteg belgyógyászati statusa sem korrelál ezzel. Állatkísérletes adatok egyértelműen alátámasztják azt a feltételezést, hogy az akut stroke hatással van a perifériás immunrendszerre. Ez a hatás kétfázisú. A korai fázisra a helyi majd generalizált gyulladásos válasz jellemző, amelyet a gyulladási faktorok nagyarányú termelődése és a perifériás limfociták agyba történő extravazációja kísér. Ezt a korai gyulladásos fázist a fokális károsodást követő pár napon belül kialakuló szisztémás immunszuppresszió követi, amelyet stroke-indukált immunszuppressziónak (SIIS) neveznek. A T sejt alcsoportok előfordulási gyakorisága közötti különbségeket korábban leírták, de mindmáig alig ismert a T limfociták funkcionális eltérése, az, hogy hogyan változik a T limfociták aktivációs kinetikája az idegrendszeri károsodást követően akut ischaemias stroke (AIS)-ban. A T limfociták gyors aktivációjának mértéke központi szerepet játszik a gyulladásos reakció fenntartásában, amely az akut stroke-ot követő szövetkárosodás fő oka. A citoplazma szabad kalcium koncentrációjának ($[Ca^{2+}]_{cyt}$)emelkedése kulcsfontosságú a limfocita aktiváció folyamatában**.** A feszültségfüggő Kv1.3 kálium csatornák és a kalcium-függő IKCa1 kálium csatornák kiemelkedő szerepet játszanak a limfocita-aktiváció szabályozásában. Az antigén prezentációt követően fenntartják azt az elektrokémiai hajtóerőt, amely folyamatos kalcium beáramlást eredményez és ezen keresztül szabályozzák a citokintermelést és biztosítják a megfelelő immunválasz további komponenseit. Ennek alapján felmerül a lehetőség, hogy a kalcium beáramlását a kálium csatornák gátlásával meg lehet akadályozni. Ez pedig a stroke indukálta immunválasz okozta sejtpusztulást, ill. a későbbi

immunszuppresszív állapot miatti szövődményeket csökkentené.

Az akut stroke-ot követő immunológiai folyamatok befolyásolása akkor lehet eredményes, ha rendelkezünk olyan markerrel, mely megbízhatóan jelzi a folyamatot. A stroke összefügg a klasszikus gyulladásos markerek emelkedésével, többek között a C-reaktív protein (CRP) szintjének (Muir és mtsai, 1999; Vila és mtsai, 1999), az eritrocita szedimentációs ráta (ESR) (Vila és mtsai, 1999 Chamorro, 1995), a perifériás összfehérvérsejtszám (WBC) (Pozzilli, 1985), a perifériás neutrofilszám (Vila és mtsai, 1999) valamint a testhőmérséklet megemelkedésével (Boysen és Christensen, 2001). Vizsgálatok azonban bizonyították, hogy a fenti markerek megemelkedett szintje független az infekció jelenlététől (Emsley és mtsai, 2003). Az utóbbi időben megjelent új gyulladásos markerek egyre szélesebb körben elérhetőek a klinikai gyakorlatban. A szolubilis plazminogén aktivátor receptor (suPAR) a szisztémás gyulladásos megbetegedések monitorozásában egyre gyakrabban alkalmazott biomarker. Membránhoz kötött fehérje, az urokináz-típusú plazminogén aktivátor receptor (uPAR) hasítása és felszabadulása során keletkezik. Számos sejttípus felszínén, többek között trophoblastok, endothelialis sejtek, simaizomsejtek, bizonyos tumorsejtek és mindenekelőtt immunológiailag aktív sejtek, monociták, aktivált T sejtek és makrofágok felszínén is megtalálható (Behrendt és Stephens, 1998). A CD177, amely NB1 néven is ismert 55-kDa nagyságú receptor és az uPAR család egyik tagja. Bizonyos neutrofil és monocita alcsoportokon expresszált és az extravazáció markereként tartják számon (Göhring és mtsai, 2004). Az immunsejtek szövetekbe történő vándorlása a sérülést követő gyulladásos és szöveti remodellizációs válasz elemi lépése (Blasi, 1997; Danø és mtsai, 1994). Az immunrendszer aktivációja és a gyulladásos válasz kialakulása a plazma suPAR koncentráció megemelkedéséhez vezet. Nyugalomban lévő neutrofilok esetében az Fc gamma receptor I (FcgRI, CD64) csak nagyon alacsony szinten expresszálódik, míg neutrofil aktiváció során erősen fokozódik az expressziója bizonyos proinflammatorikus citokinek, többek között az IFN-gamma valamint a granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) hatására, amelyek fertőzések illetve endotoxin expozíció során nagy mennyiségben termelődnek (Van der Meer és mtsai, 2007). A CD64 monociták felszínén is megtalálható és aktiváció során itt is a receptor upregulációja figyelhető meg. A CD64 upregulácójának longitudinális mintázata neutrofilok és monociták esetében meglepően hasonló, mindazonáltal a CD64 expresszióban bekövetkező változás sokkal kifejezettebb neutrofilok esetében (Barth és mtsai, 2001). A neutrofilok és monociták CD64 expressziója áramlási citométer segítségével nyomon követhető és alkalmas diagnosztikus marker különböző infekciók és szepszis monitorozására. Mivel a neutrofil CD64 expresszió igen szenzitív (több, mint 90%) és specifikus (90-100%)

marker, ezért előnyösebb indikátor szisztémás infekciók és szepszis esetében, mint a CRP-szint és a hematológiai változások. A CD64 expresszió alkalmas az autoimmun betegségek fellángolása, illetve a fertőzések által kiváltott gyulladásos válasz elkülönítésére. Ha sikerül meghatározni azt a gyulladásos markert, mely korán és megbízhatóan jelzi az immunrendszer változását, akkor azt be lehet vonni a kórházi laboratóriumok sürgősségi vizsgálataiba.

Irodalmi adatok alapján egyértelmű a hátrányos életkörülmények és a kedvezőtlen stroke epidemiológiai adatok közti összefüggés: az, hogy a stroke incidenciája és mortalitása magasabb, sőt a stroke súlyosabb és kedvezőtlenebb kimenetű is alacsonyabb szintű szocio-kulturális, ill. gazdasági körülmények között.

Korábbi kutatások valószínűsítették, hogy a különböző eredetű légtömegek érkezése és távozása összefüggésben állhat bizonyos stroke-os betegek élettani folyamataival is. A Kárpát-medence időjárását a különböző típusú légtömegekben zajló események alakítják, melyek elkülönítése igen összetett feladat. Az operatívan is mérhető paraméterek közül olyanok jöhetnek szóba, amelyek megbízhatóan előre jelezhetők, ugyanakkor nem érzékenyek a földfelszín hatása miatt túl kis időskálán és intenzíven változó napi ciklusra. Erre a légkör magasabb rétegét leíró paraméterek alkalmasak. A meteorológiai gyakorlatban az „equivalent potential temperature” (EPT) a légkörben kialakuló konvektív folyamatok előrejelzésében használatos, a különböző térségekből érkező légtömegek elkülönítésére történő használata azonban újszerű.

CÉLKITŰZÉSEK

Az akut stroke utáni halálozás oka sok esetben gyulladásos szövődmény. Célunk volt olyan összefüggést, esetleg terápiás lehetőséget feltárni, mely magyarázhatja egyes betegek fokozott esékenységét, mások relatíve jó védettségét fertőzésekkel szemben. Vizsgálni kívántuk a T limfociták funkcionális eltérését: hogyan változik a T limfociták aktivációs kinetikája az idegrendszeri károsodást követően akut ischaemias stroke-ban. A citoplazma szabad kalcium koncentrációjának ($[Ca^{2+}]_{cyt}$)emelkedése kulcsfontosságú a limfocita aktiváció folyamatában**.** Feltételeztük, hogy a limfociták kálium csatornáinak gátlása, különösen a Kv1.3 kálium csatorna gátlószerei alkalmasak lehetnek specifikus immunszuppresszióra AIS-ban is. Célkitűzésünk volt tehát az, hogy megítéljük a T limfociták felszínén elhelyezkedő kálium csatornák specifikus gátlásának hatását akut stroke-ban. Célunk volt arra vonatkozó kérdés megválaszolása is, hogy az egyes kálium csatorna gátlószerek therápiás célpontjai lehetnek-e szelektív immunmoduláló terápiaként az akut stroke kezelésének is. Igyekeztünk választ

találni arra, hogy az IKCa1 inhibitorok, pl. a TRAM-34 a klinikumban ezen a területen kerülhetnek-e alkalmazásra.

További vizsgálatunkban azt a célt tűztük ki, hogy találjunk olyan gyulladásos markert, amely alkalmas a korai, központi idegrendszeri károsodás okozta és a későbbi, fertőzés miatt kialakuló gyulladásos válasz elkülönítésére. Ki akartuk választani azt a paramétert, mely nem csupán a gyulladásos választ jelzi, hanem amely az idegrendszeri betegség közvetlen kiváltó szerepét mutatja. Ezt a célt szolgálta a C-reaktív protein (CRP), az összfehérvérsejtszám (WBC), a neutrofilszám, a szolubilis plazminogén aktivátor receptor (suPAR), a CD4+ CD25high regulációs T sejtek valamint a CD64+ és CD177+ neutrofilok és monocyták prevalenciájának vizsgálata időbeli kinetika szerint. Feltételeztük, hogy a klinikumba csak gyorsan és relatíve olcsón elérhető diagnosztikai módszer kerülhet, célunk ilyen vizsgálati technika meghatározása volt.

A stroke epidemiológiai vizsgálatban célul tűztük ki a szocio-kulturális tényezők szerepének vizsgálatát a betegség kialakulásában és lefolyásában. Bizonyítani akartuk, ha visszatükröződik a betegek szociális helyzete a rizikófaktor profilban. Kíváncsiak voltunk, hogy a stroke kockázati tényezőjeként ismert leggyakoribb betegségek (hipertónia, diabetesz, pitvarfibrilláció, stb.) vagy inkább az életvitelből adódó tényezők (alkoholizmus, dohányzás) emelik meg az AIS előfordulását, rontják a kimenetelét. Jellemző adatnak ítéltük a betegség felléptekori életkort, ez volt vizsgálatunk kiemelt célpontja. Tekintettel arra, hogy más a stroke két fő (ischaemiás és vérzéses) formájának lefolyása, prognózisa, így a kedvezőtlen epidemiológiai adottságok jellemzője is. Ezért célunk volt etéren is az eredmények kerületek közti összehasonlítása. Kiindulva abból, hogy a férfiak-nők családfenntartó szerepe más és ebben a társadalmi tradícióknak is szerepük van, elemezni akartuk nemek szerint az eredményeket. Feltételezve, hogy a súlyosabb betegeknél gyakoribb a fatális kimenetel, célkitűzésként jelent meg a halálos kimenetű betegek adatainak külön elemzése. Végül a túlélők esetében látni akartuk, hogy az alacsonyabb szocio-kulturális környezetnek van-e szerepe az elszenvedett stroke után előírt kezelésre vonatkozó therápiahűségben. Legfőbb célkitűzésünk fentiekből következően tehát az volt, hogy meghatározzuk azt a populációt, amelynek körében a rendelkezésre álló anyagi források a leginkább költséghatékony módon teszik lehetővé a prevenciós munkát.

Humánmeteorológiai vizsgáltunk célkitűzése az volt, hogy meghatározzunk olyan paramétert, mely megbízhatóan előrejelzi az AIS előfordulását, a kedvezőtlen kimenetelt. A meteorológiai paraméter kiválasztásakor cél volt az is, hogy a meteorológusok körében jól ismert, régóta alkalmazott és megbízható legyen.

MÓDSZEREK

Az akut ischaemiás stroke szövődményeinek immunológiai vizsgálata során 12 AIS betegtől vettünk a kórkép fellépte után 6 órán belül (Stroke 1) és 1 héttel később (Stroke 2) vérmintát. Subarachnoidális vérzés, epiduralis vagy subduralis vérzés, tranziens ischaemias attack (TIA), trauma vagy daganat miatti neurologiai deficit kizáró ok volt a részvételben. A stroke után bizonyítottan fertőzésben szenvedő betegek is kizárásra kerültek. A stroke súlyosságát felvételkor a módosított Rankin pontozó skála alapján határoztuk meg (Bonita és Beaglehole, 1988). Kontrollként 14 olyan, korban illesztett „egészséges" személyt vontunk be, akinél a cardiometabolicus rizikófaktor-profil hasonló volt; tőlük egy alkalommal vettünk vért. A kontroll személyek anamnézisében stroke vagy egyéb neurológiai betegségek nem szerepeltek. A laboratóriumi vizsgálatok kódolt mintákon történtek, melyeken személyi vagy diagnosztikus azonosítók nem szerepeltek.

A vérmintából mononukleáris sejteket izoláltunk; ezeket különböző, festékkel jelzett ellenanyagokkal kezeltük, illetve a sejtekbe kalciumkötő festéket juttattunk. A sejteket aspecifikus módon, fitohemagglutininnel stimuláltuk, majd áramlási citometriával monitoroztuk a kalciumkötő festékek által megkötött calcium szintjét. Meghatároztuk a calcium beáramlás kinetikáját jellemző paramétereket (Max/maximális érték, AUC/görbe alatti terület, tmax/maximális jelig eltelt idő) kálium csatornagátló szerek jelenlétében, illetve hiányában.

Megvizsgáltuk a C-reaktív protein (CRP), az összfehérvérsejtszám (WBC), a neutrofilszám, a szolubilis plazminogén aktivátor receptor (suPAR), a CD4+ CD25high regulációs T sejtek valamint a CD64+ és CD177+ neutrofilok és monocyták prevalenciájának időbeli kinetikáját. A vizsgálatba vont betegek megegyeztek az 3.1. pontba vont betegekkel.

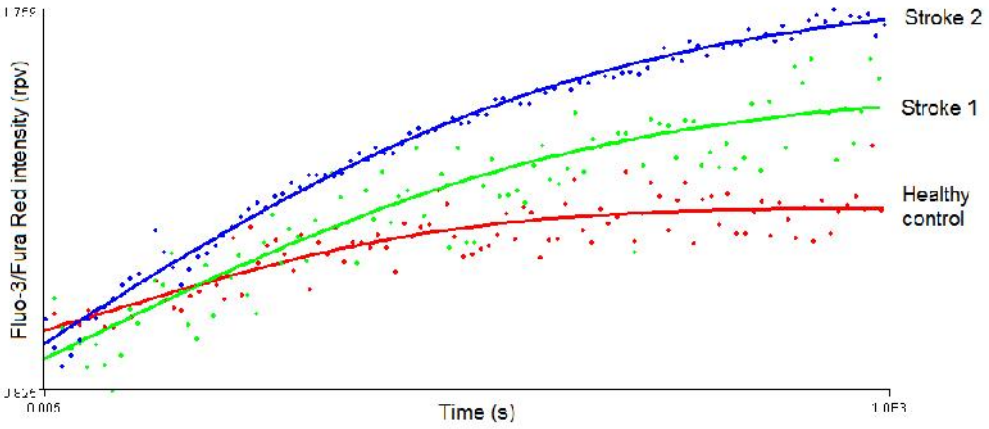
Epidemiológiai vizsgálatunkban azt elemeztük, hogy az életkörülmények milyen viszonyban vannak a stroke jellemzőivel kisebb környezetben Magyarországon. Ezért a stroke epidemiológiai adatokat és a betegek hosszú távú követése alapján szerzett információkat összevetettük Budapest két kerületében. A betegadatok összegyűjtése a betegek háziorvosánál tett személyes látogatás keretében történt. Ennek során áttekintettük a beteg 2007-ben elszenvedett stroke-ja kapcsán kiállított zárójelentését. Amennyiben a beteg felvételére nem akut stroke miatt került sor, akkor a beteget kizártuk a további feldolgozásból. A háziorvos anonim kérdőívet töltött ki betegéről. Ez tartalmazta a beteg anamnézisét, rizikófaktorait, a kórházi tartózkodás eseményeit, az akut stroke miatti ellátás alatti és az azt követő időszak gyógyszerelését, a beteg állapotát a módosított Rankin-skála szerint. A kérdőíveket ezután

kódolt formában dolgoztuk fel. A hároméves után követési időszak adatait az OEP adatbázisából nyertük.

A Kárpát-medence időjárását a különböző típusú légtömegekben zajló események alakítják, melyek elkülönítése igen összetett feladat. Ennek érdekében kellett humánmeteorológiai vizsgálatunkhoz kidolgozni a hazánk légkörét aktuálisan kitöltő légtömegek kategorizálására és meghatározására alkalmas jellemzőt. Az operatívan is mérhető paraméterek közül olyanok jöhettek szóba, amelyek megbízhatóan előre jelezhetők, ugyanakkor nem érzékenyek a földfelszín hatása miatt túl kis időskálán és intenzíven változó napi ciklusra. Erre a légkör magasabb rétegét leíró paraméterek alkalmasak. Az „equivalent potential temperature" (EPT) a légkörben kialakuló konvektív folyamatok előrejelzésében használatos, így a célnak megfelelőnek tűnt. Az EPT adatokat a különböző földrajzi helyekről a Kárpát medencébe áramló légtömegek jellemzésére használtuk. Megalkottuk az ún. anomáliás EPT periódus fogalmát és vizsgáltuk, hogy a stroke halálos kimenetele növekszik-e ebben az időszakban. Valamennyi, a Szent János Kórház Neurológiai Osztály – Stroke Centrumba ischaemiás stroke miatt 2009. januárban, februárban és decemberben felvett beteg adatait elemeztük és összevetettük a koincidális EPT értékekkel. Azért választottuk a téli hónapokat, mert a 2009-es éves halálozás döntően erre az évszakra esett (43%), így relatíve nagy esetszámmal dolgozhattunk. Összehasonlítottuk az anomáliás és nem anomáliás periódusok halálozását. Minden betegnél készült koponya CT. A betegadatokat retrospektíven dolgoztuk fel és anonim módon kezeltük. A human-meteorológiai szakértő csak a beteg életkoráról, neméről, a halálozás pontos időpontjáról (hónap, nap, óra, perc) tudott.

EREDMÉNYEK

A Th2 sejteken az egyes csoportokban kapott kalciumkinetikára vonatkozó adatokat az **1. ábra** mutatja be.

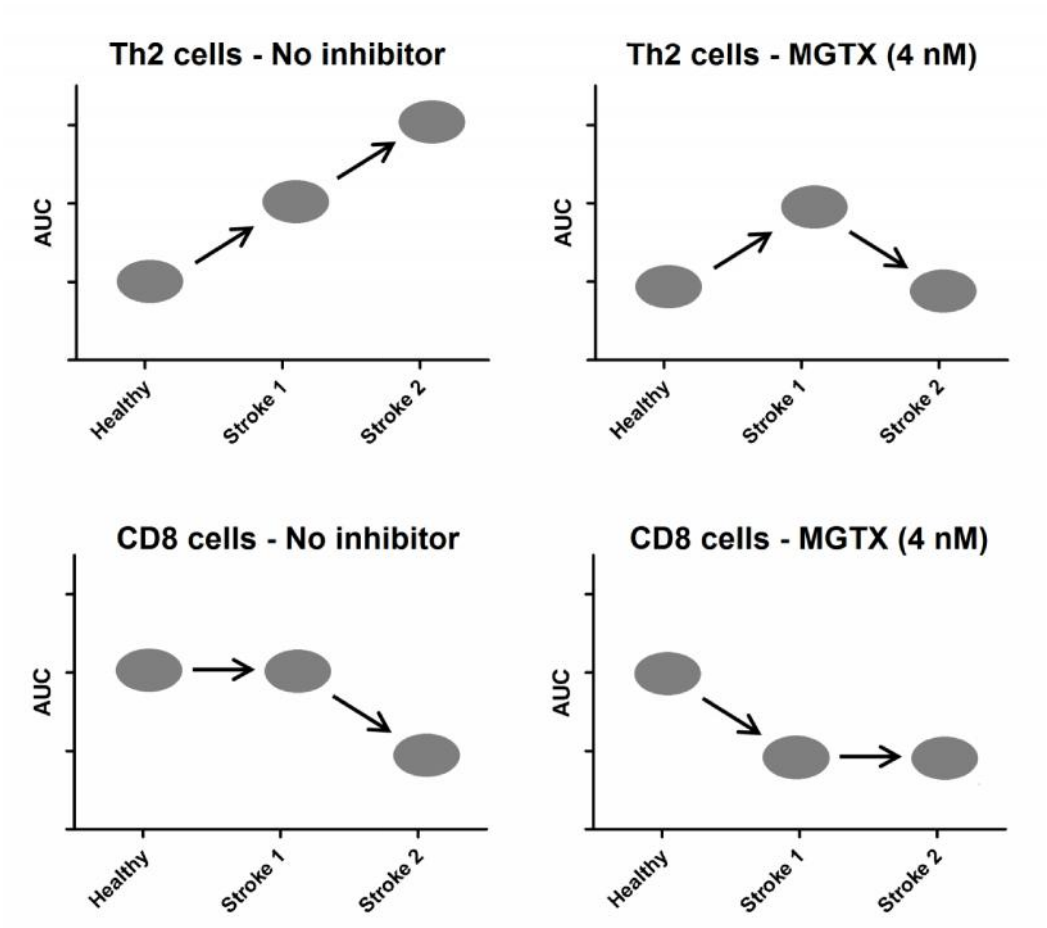


1. **ábra** A Kv1.3 jelű kálium csatornát gátló margatoxin (MGTX) a Stroke 2 csoportban a CD4 és a Th2 sejtekben az AUC és Max értékeket, illetve a Stroke 1 csoportban CD8 sejtekben az AUC és Max értékeket csökkentette. At_{max}értékét a kontroll személyek Th2 sejtjeiben, illetve a Stroke 2 csoportban a CD8 sejtekben csökkentette a MGTX. Az IKCa1 jelű csatornát gátló triarilmetán (TRAM) a Th2 AUC értékeket mindkét időpontban csökkentette a stroke-os betegeknél, illetve a Stroke 2 csoportban emelte a CD8 sejteknél mért t_{max}értékeket.

Az érintett sejtcsoportokban AIS betegeknél lényegesen több Kv1.3 csatorna volt jelen a sejtek felszínén.

A kalciuminflux relativ változását (görbe alatti terület (AUC) alapján) egészséges személyek (healthy) és akut ischemiás stroke-ot elszenvedett betegek perifériás vérmintáiban vizsgált Th2 és CD8 sejtjeiben a **2. ábra** mutatja. Miközben a Th1 sejtek aktivációját nem befolyásolja a Kv1.3 vagy az IKCa1 csatorna gátlása, a Th2 sejtek esetében az AIS-ot követő 6. órában vett vérmintában a TRAM kezelés, illetve az egy héttel későbbi mintában a MGTX és TRAM kezelés csökkentette a Th2 Ca2+ influxot. Ezzel szemben CD8 sejteknél az aktivációt kizárólag a Kv1.3 csatornák gátlása csökkentette és ez is csak az eseményt követő 6. órában volt kimutatható; a Kv1.3 vagy IKCa1 gátlók adása az inzultus utáni egy hétben

ennél a sejtpopulációnál nem befolyásolták az aktiváció kinetikáját. Ebben az időpontban MGTX vagy TRAM adás esetén csak a válasz megnyúlása volt kimutatható.

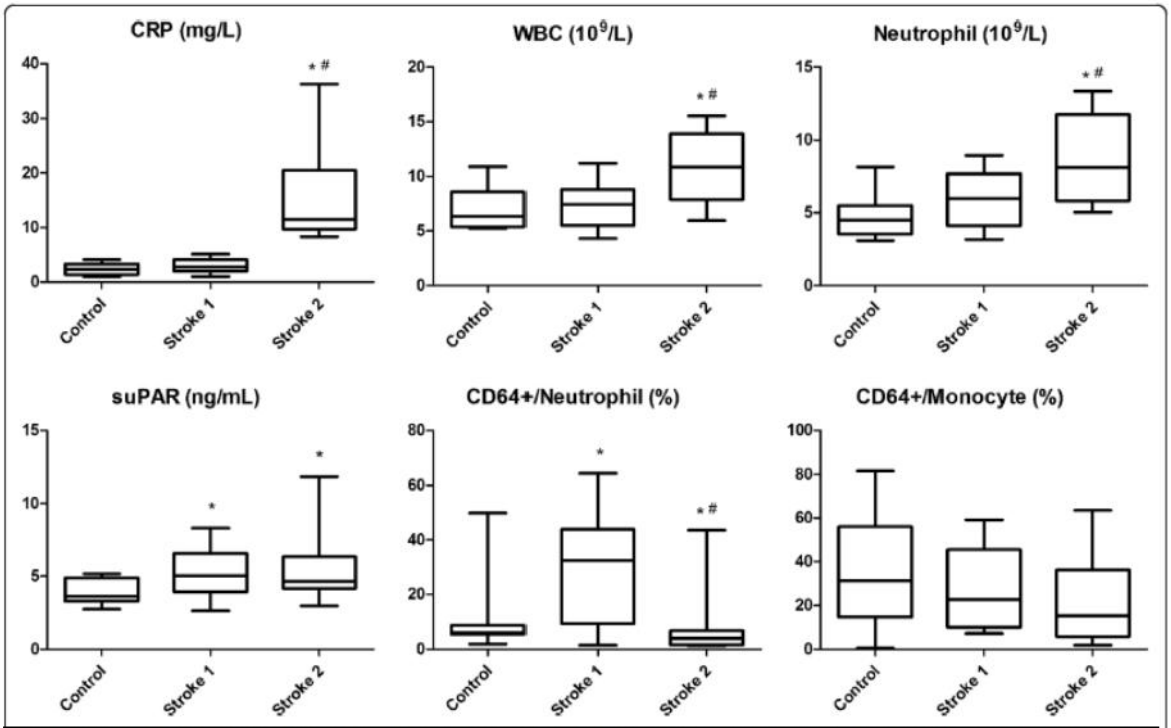


2. **ábra** A kalciuminflux relativ változását (görbe alatti terület (AUC) alapján) egészséges személyek (healthy) és akut ischemiás stroke-ot elszenvedett betegek perifériás vérmintáiban vizsgált Th2 és CD8 sejtjeiben

A stroke-ot követő immunszuppresszióban a gyulladásos markerek viselkedését a **3. ábra** összegzi.

A CRP, WBC és neutrofil százalékos értékek a Stroke 1 és a kontrollok között nem különböztek, míg a Stroke 2 csoportban emelkedtek. A monociták és a limfociták száma, vagy a CD11b+ monociták prevalenciája nem tért el a vizsgált csoportokban. A CD4+ sejtek száma a Stroke 1 csoportban a kontrollokhoz képest csökkent, majd a Stroke 2 csoportban emelkedett. A CD4+CD25high regulátoros T sejtek prevalenciája az egyes csoportokban hasonló volt, bár a Stroke 2 csoportban emelkedett Treg sejtszámok iránti tendencia volt

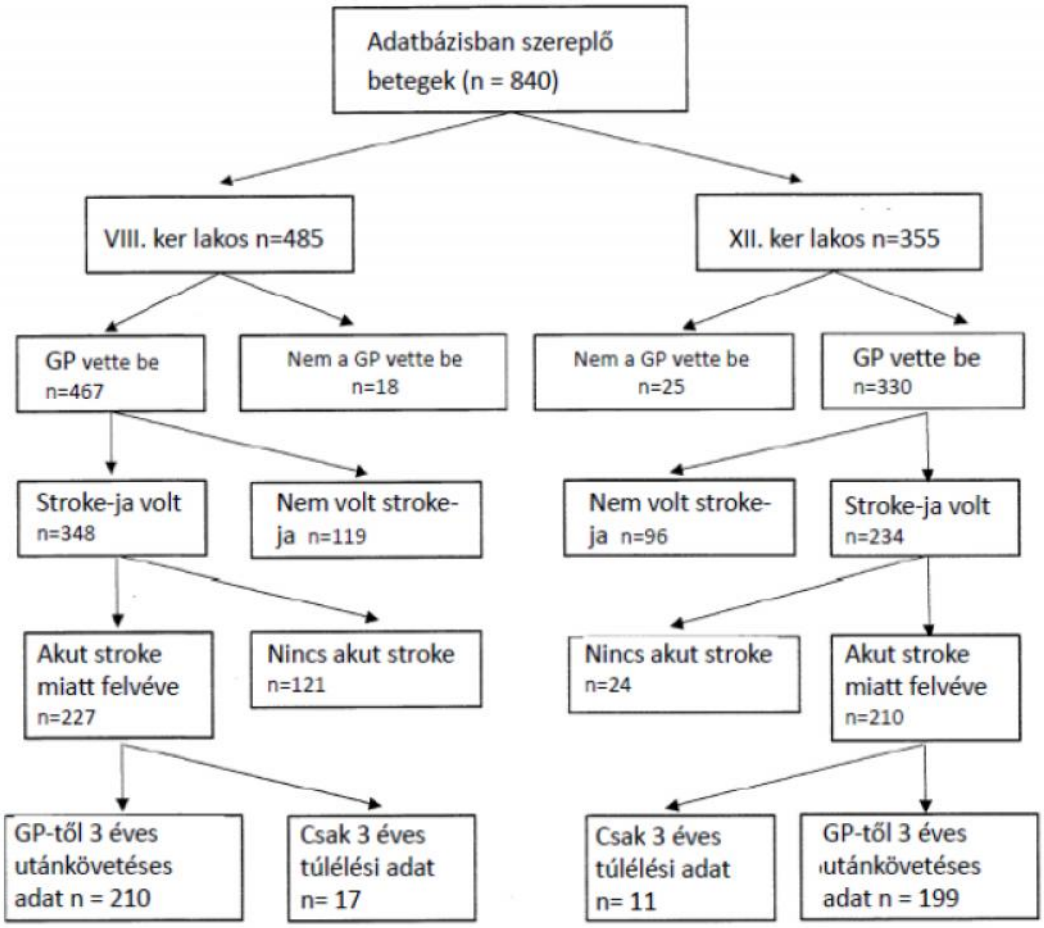
megfigyelhető.A suPAR szintek a stroke-os betegeknél mind a két időpontban meghaladták a kontroll betegeknél mért értéket. A CD64+ neutrophil sejtek száma a Stroke 1 csoportban meghaladta a kontroll értéket. Prevalenciájuk azonban a Stroke 2 csoportban markánsan csökkent. A CD177+ neutrophil sejtek prevalenciája a kontroll értéket a stroke-os betegeknél mindkét időpontban meghaladta. A neutrophil sejteken a CD64 és CD177 MFI értéke az egyes csoportokban hasonló volt. A CD64+ CD177+ neutrophil sejtek prevalenciája a Stroke 2 csoportban volt a legalacsonyabb; ezzel szemben a Stroke 1 csoportban a kontrollokétól nem tért el, sőt, inkább emelkedett is. A CD64+ monociták prevalenciája a vizsgált csoportokban hasonló volt. Ezzel szemben a CD177+ monociták száma mindként stroke-os csoportban a kontrollokét meghaladta. A CD64 MIF értéke a monocitákon Stroke 2-ben a Stroke 1 csoporthoz képest alacsonyabb volt, míg a CD177 MFI értéke az összes csoportban megegyezett. A CD64+ CD177+ monociták prevalenciája minden vizsgálati csoportban hasonló volt. A plazma suPAR szintek és a neutrophil vagy monocita CD177 expresszió között nem volt kapcsolat.



Gyulladásos paraméterek kontrolloknál és akut ischemiás stroke-os betegeknél (utóbbiaknál az ictust követő 6 órán belül, illetve 1 hét múlva; Stroke 1 és Stroke 2). A CD64+ neutrofil sejtek prevalenciájának a változása alapján az immunválasz bifázisos módon változik a korábban fertőzésben nem szenvedő betegeknél (azaz gyulladás, ezt követően immunszuppresszió lép fel). Vízszintes vonal: medián; boksz: interkvartilis tartomány; *p<0,05 vs. kontroll; # p <0,05 vs. Stroke 1.; suPAR – soluble urokinase plasminogen activator receptor, WBC – fehérvérsejtszám

3. **ábra** A gyulladásos markerek viselkedése a stroke-ot követő immunszuppresszióban

Stroke epidemiológiai vizsgálatunkban figyelembe kellett venni, hogy a kevésbé gazdag kerület (VIII. kerület) népsűrűsége ötször nagyobb, a jövedelme 43 %-kal kevesebb, mint a gazdagabb XII. kerületben. A VIII. kerületben a stroke fellépte 7 évvel koraibb, mint a XII. kerületben. Az alapellátás hozzáférhetősége – az egy háziorvosra jutó lakosok száma alapján – hasonló a két kerületben. Az adatokat tisztítani kellett, mert az OEP felé jelentett akut stroke sok esetben nem az volt. Így a 840 jelentett esetből 409 maradt, de azok megbízhatóan feldolgozhatóak voltak. A betegek megoszlását a **4. ábra** összegzi.

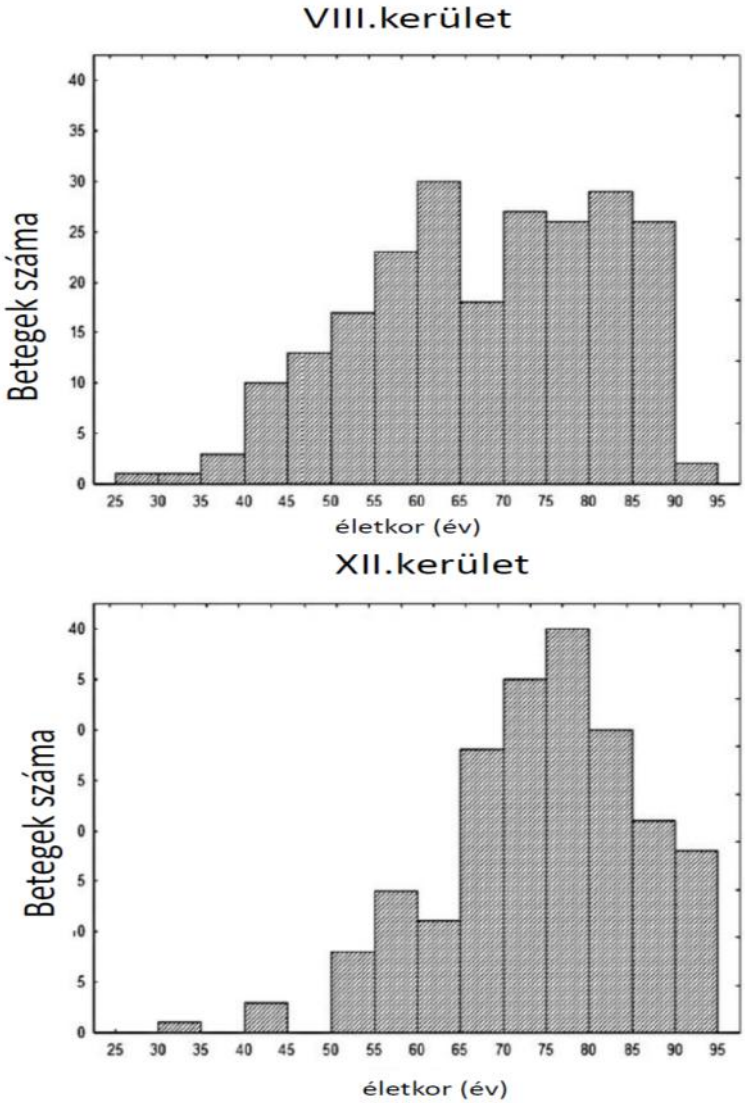


4. ábra A betegek megoszlása stroke-epidemiológiai vizsgálatunkban

A stroke felléptének időpontja a két kerületben eltérő: amíg a gazdagabb XII. kerületben a leggyakoribb 70-85 év között, addig a VIII. kerületben egy további csúcs észlelhető az 55-65 éves lakosok között **(5. ábra).** A hároméves utánkövetés alapján a case fatality 36 % volt a VIII. kerületben és 31 % a XII. kerületben (p=0.24). A stroke-ot túlélők életkora néhány évvel alacsonyabb a VIII. kerületben mindkét nem vonatkozásában, de amíg nincs különbség a XII.

kerületben a férfiak és nők életkora tekintetében, addig a VIII. kerületben a férfiak életkora alacsonyabb, mint a nőké

A stroke miatt meghaltak körében mindkét kerületben alacsonyabb volt az életkor a betegség kialakulásakor, mint túlélők esetében. Fatális kimenetel esetén ugyanakkor az életkori megoszlás hasonló volt a túlélőkéhez, vagyis nem volt különbség a nemek között a gazdagabb kerületben, miközben a férfiak fiatalabbak voltak, mint a nők a VIII. kerületi stroke-betegek körében. Meglepően nagy, több mint 12 év különbség mutatkozott a két kerület között a férfiak körében halálos kimenetel esetén.



5. ábra A betegek életkora a stroke felléptekor a VIII. és XII. kerületben

A szegényebb kerületben a stroke események több évvel korábban jelentkeznek és ez a hatás nagyobb férfiakban halálos kimenetel esetén; az állományvérzés gyakoribb és a fiatalabb életkorban alakul ki; a vaszkuláris rizikófaktorok aránya hasonló, miközben jelentős a

különbség az életmódra visszavezethető kockázati tényezők között. Bár az egészségügyi ellátórendszer egységesen elérhető, az elsődleges prevenció, különösen a vérnyomás ellenőrzése kevésbé eredményes a szegényebb környezetben.

A humánmeteorológiai elemzésünkbe volt 3, 2009-es téli hónapban 184 beteg került felvételre akut ischaemiás stroke miatt. A betegség fellépte egyenlően oszlott meg az anomáliás és nem anomáliás napok között ($p = 0.76$). A teljes évben az akut agyi infarktus miatt bekövetkezett 81 haláleset közül 35 esett a 3 téli hónapra (január, február és december), mindössze 46 az év további 9 hónapjára: 20 tavasszal, 11 nyáron, 15 ősszel következett be. A halottak átlagéletkora 82 ± 11 év volt. Közülük 20 nő (átlag életkor 83 ± 9 év) és 15 férfi (átlagéletkor 80 ± 14 év). A halálos kimenetel szignifikánsan gyakoribb volt az anomáliás periódusban ($p = 0.017$): a 35, téli hónapokban bekövetkezett haláleset közül 27 fordult elő anomáliás időszakban, míg 8 nem anomáliás időszakban. Feltételezzük, hogy az anomáliás EPT-nek figyelemre méltó hatása van a stroke halálos kimenetelére: a vizsgált időszakban háromszor magasabb volt a halálozás az anomáliás napokon összehasonlítva a nem anomáliás időszakkal. Eredményeinket a **1. táblázat** összegzi.

1. **táblázat** Humánmeteorológiai vizsgálatunk eredményei

Jellemző	**Érték**
Anomáliás periódusok napjainak száma	48,5
A vizsgált időszak napjainak száma	27
Valamennyi haláleset száma a vizsgált időszakban	35
Átlagos halálozási szám az anomáliás napokon	0,56
Átlagos halálozási szám a nem anomáliás napokon	0,19

KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink arra utalnak, hogy a Ca2+ influx kinetika Th2 és CD8 sejtekben való megváltozása fontos szerepet játszhat az AIS-ot követő SIIS kialakulásában. Az akut fázisban (azaz az akut stroke utáni néhány órában) a Kv1.3 csatornát szelektíven gátló MGTX adása kedvező terápiás hatást fejthet ki és talán megelőzheti a szöveti sérülés kialakulását – ebben ugyanis a citotoxikus CD8 sejtek Kv1.3-mediált aktivációja központi szerepet játszhat. Az MGTX adása mellett az egyéb T-limfocita alcsoportok funkcióját (pl. a gyulladásgátló Th2 sejtekét) a kezelés elméletileg nem befolyásolná. Az AIS-ot követően egy héttel ezzel szemben az MGTX a Th2 sejtek aktivációját mérsékelné nagy mértékben – ez a SIIS-ben jelen lévő immunszupprimált állapot megszüntetését idézné elő.
Összességében tehát kimutattuk, hogy a Kv1.3 limfocitaK+ csatorna gátlás kedvezően modulálhatja a T sejtek aktivációját akut ischemiás stroke-os betegeknél.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a CD64+ neutrophil sejtek száma tükrözi AIS betegeknél az immunológiai változásokat. Mivel fertőzésben nem szenvedő betegeknél a stroke-ot követő egy hétben a kontrollérték alá csökken a CD64+ neutrophil sejtek száma, valószínűleg ez a paraméter alkalmas lehet a fertőzéses eredetű gyulladásos állapotok korai azonosítására AIS betegeknél (fertőzésben számuk ugyanis emelkedik). A vizsgált többi paraméter (fehérvérsejt-szám, gyulladásos markerek) nem alkalmas a kitűzött célra.

Stroke-epidemiológiai vizsgálatunkban *arra a következtetésre jutottunk, hogy az életkörülménynek erős hatása van a stroke kialakulására, annak jellemzőire, és ezek a különbségek nemcsak nemzetközi összehasonlításban, hanem kisebb régiók szintjén is megjelennek.* A nemzeti stroke prevenciós programoknak ezért különös hangsúlyt kell kapniuk a szegényebb lakókörnyezetben élő férfiak esetében. Ezeknek az akcióknak három céljuk kell legyen: csökkenteni a súlyos dohányzást, az alkoholfüggőséget és biztosítani kell a magas vérnyomás rendszeres ellenőrzését, kezelését.

Humán meteorológiai vizsgálatunkban nyilvánosság számára is hozzáférhető meteorológiai adatok és egy kórházi stroke centrumban akut ischaemiás cerebrovascularis esemény miatt elhunyt betegek adatainak elemzése révén *definiáltunk és munkánkban bemutattunk egy meteorológiai paramétert*, az anomáliás ekvivalens potenciális hőmérsékletet (EPT-t), mely változást, illetve az átlagtól való eltérést jelez. A *kutatás kimutatta, hogy az EPT paraméter*

bizonyos mintázatú időbeli viselkedése komoly befolyással van az ischaemiás stroke esetek bekövetkezésére és lefolyására. Azt találtuk, hogy a stroke-eredetű halálozás háromszor gyakrabban fordult elő téli időszakban anomáliás EPT esetén, ezért *ez a légköri folyamat – magas vertikális EPT szint anomáliás viselkedése – klinikai jelentőségű lehet*. Az anomáliás EPT azért nagy jelentőségű, mert az AIS kockázat és az EPT közötti erős korreláció alapján a betegellátási kapacitás akár több napos tervezésére is lehetőség nyílik.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

A disszertáció témájában megjelent közlemények

Szőcs, I., Szatmári, Sz., Fekete, K., Orbán-Kis, K., Vastagh, I., Folyovich, A., Ajtay, A., Bereczki, D. (2012): Egyéves követéses vizsgálat stroke után: megvalósíthatósági előtanulmány a Budapesti Józsefvárosban Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 65(3-4):107-112 (IF: 0,488)

Folyovich, A., Biró, E., Orbán, C., Bajnok, A., Varga, V., Béres-Molnár, A.K., Vásárhelyi, B., Toldi, G. (2014): Relevance of novel inflammatory markers in stroke-induced immunosuppression.BioMed Central Neurology 2014 Mar 6;14:41.doi: 10,1186/1471-2377-14-41 (IF: 2,49)

Folyovich, A., Biró, E., Orbán, C., Bajnok, A., Vásárhelyi, B., Toldi, G. (2014): Kv1.3 Lymphocyte Potassium Channel Inhibition as a Potential Novel Therapeutic Target in Acute Ischemic Stroke CNS &Neurological Disorders – Drug Targets 13:801-806 (IF: 2,702)

Folyovich, A., Vastagh, I., Kéri, A., Majoros, A., Kovács, K.L., Ajtay, A., Laki, Zs., Gunda, B., Erdei, K., Lenti, L., Dános, Zs., Bereczki, D. (2015): Living standard is related to microregional differences in stroke characteristics in Central Europe: the Budapest Districts 8–12 Project International Journal of Public Health 2015;60:487-494, DOI 10,1007/s00038-015-0674-y 2015 (IF: 1,966)

Folyovich, A., Biczó, D., Al-Muhanna, N., Béres-Molnár, A.K., Fejős, Á., Pintér, Á., Bereczki, D., Fischer, A., Vadasdi, K., Pintér, F. (2015): Anomalous equivalent potential temperature: an atmospheric feature predicting days with higher risk for fatal outcome in acute ischemic stroke. A preliminary study Environmental Monitoring and Assessment 2015;187:547 DOI: 10,1007/s10661-015-4722-0 (IF: 1.679)

A disszertáció témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

Toldi, G., Folyovich, A., Simon, Z., Zsiga, K., Kaposi, A., Mészáros, G., Tulassay, T., Vásárhelyi, B. (2011): Lymphocyte calcium influx kinetics in multiple sclerosis treated without or with interferon beta. Journal of Neuroimmunology 237:80-86 (IF: 2.901)

Folyovich, A., Varga, V., Béres-Molnár, K.A., Vadasdi, K., Bereczki, D. (2014): Dilemma of Indication for Thrombolysis in a Patient with Acute Ischemic Stroke Treated with a Novel Oral Anticoagulant. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2013; May 27. doi:pii: S1052-3057(13)00150-X. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.29. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 23;3:580-582 (IF: 1.984)

Folyovich, A., Bakos, M., Kántor, Z., Hertelendy, A., Horváth, E., Zsiga, K., Lakatos, H., Vadasdi, K. (2012): Stroke prevention – A population screening day in district XII of Budapest (Stroke-prevenció – Lakossági szűrőnap Budapest XII. kerületében) Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 65(3-4):101-105 (IF: 0,488)

Folyovich, A., Simó, M. (1992): Tartós vérnyomásmérés a neurológiai gyakorlatban Ideggyógyászati Szemle 45(11-12): 366-371.

Folyovich, A., Rózsa, Cs., Horváth, Gy., Kenéz J. (1992): Tranziens ischaemiás attack tüneteivel kezdődő intracerebralis cavernoma esete Lege Artis Medicinae 2 (12):1144-1149.
Mogyorós, I., Folyovich, A., Horváth, S. (1993): Az agytörzsi akusztikus kiváltott potenciál vizsgálat helye a vertebrobasilaris keringészavar diagnosztikájában Ideggyógyászati Szemle 46 (3-4): 91-96.

Folyovich A., Simó M., Áfra J. (1994): Új módszer a neurológiai gyakorlatban: folyamatos számítógépes pulzus-vérnyomáskövető rendszer Orvosképzés 69: 62-71.

Folyovich, A., Simó, M., Áfra, J., Thomka, M. (1994): Fejfájás ischaemias cerebrovascularis megbetegedésekben Orvosi Hetilap 135;13: 681-685.

Folyovich, A., Vastagh, I., Pataki, L., Csüri, M. (1995): Rehabilitation of communication by synthetized speech European Journal of Neurology (2) Suppl. 1. 33.

Vastagh, I., Róna-Tas, Á., Folyovich A., Csurgay, E., Kuntz, G. (1995): Protein C és S vizsgálata fiatalkori cerebrovascularis betegeknél Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 48 (9-10): 328.

Szikora, I., Nyáry, I., Futó, J., Vajda, J., Lányi, F., Folyovich, A. (1995): Agyalapi aneurysmak kezelése elektrolitikusan leválasztható mikrospirálokkal Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 48 (11-12): 409-416.

Vastagh, I., Folyovich, A., Szirmai, I. (1996): Left median thalamic infarct with complex gaze palsy - case reports Cerebrovascular Diseases 6 (Suppl 2):169.

Folyovich, A., Pataki, L., Vastagh, I., Csüri, M. (1996): Új lehetőség a neurológiai betegek beszédrehabilitációjában: számítógépes beszédszintézis Beszédgyógyítás 1-2:1-10

Vastagh, I., Folyovich, A., Arányi, Zs., Bodrogi, L., Tárczy, M. (1996): Bal oldali thalamuslágyulás és komplex tekintési zavar Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 49 (11-12): 391-396.

Folyovich, A., Vastagh, I., Pataki, L., Csüri, M., Pataki K. (1996): Számítógépes beszédrehabilitáció a neurológiai gyakorlatban Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 49(11-12): 397-400

Horváth, E., Vadasdi, K., Vastagh, I., Folyovich, A. (2010): Role of diagnosis of dyslipidemia in primary and secondary vascular prevention in a neurology department Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 63(3-4):121-124