



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK İNME HASTALARINDA İSKEMİK LEZYONUN
KARŞI HEMİSFERİNDE OLUŞAN SEREBRAL HACİM
KAYBININ İNME İLİŞKİLİ İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Serhat Vahip OKAR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK İNME HASTALARINDA İSKEMİK LEZYONUN KARŞI
HEMİSFERİNDE OLUŞAN SEREBRAL HACİM KAYBININ İNME
İLİŞKİLİ İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat Vahip OKAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ethem Murat ARSAVA

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Hacettepe Nöroloji Anabilim Dalı'na geldiğim ilk günlerden bu güne kadar, –özellikle tez döneminde da- beraber çalışmış olmayı kendim için büyük bir şans olarak gördüğüm; çalışma disiplininden, bilimsel düşünce yetkinliğinden ve en önemlisi de anlayış ve hoş görüsünden her daim feyz aldığım tez hocam Prof. Dr. Murat Arsava'ya öncelikle teşekkür ediyorum.

Yine asistanlığa başladığım ilk günden asistanlık bittikten sonra da devam edeceğini tahmin ettiğim uzun bir süreçte hep yanımda olan, nörolojiye olan merakımı her geçen gün daha da körükleyen, bunun yanında hasta vizitleri arasındaki kısa zaman aralıklarında bile entelektüel ufkumu açmaktan geri durmayan Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na hem tüm bu bahsettiklerim, hem de tezin tüm süreci boyunca yaptığı destek ve yardımdan dolayı teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca hiçbir yardımı benden esirgemeyen Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi baş hemşiresi Gülsen Çağlar ve tüm Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine;

Yardımlarından dolayı Prof. Dr. Müge Yemişçi Özkan'a;

Çok iyi birer arkadaş olmaları tüm hayatıma nasıl yansıdıysa, bu dönemde de aynı şekilde yansıdığı için, her andığımda iyi ki tanıdığımı dediğim; Erolcan Sayar, Esra Özkan, Ferit Hasiyev, Umur Türkyılmaz'a

Sevgi, saygı, anlayış ve destekleri için canım ailem, annem Nihal Okar, babam Nail Okar, abim Murat Okar ve teyzem Zerrin Tunç'a

Ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Okar, SV. İskemik inme hastalarında iskemik lezyonun karşı hemisferinde oluşan serebral hacim kaybının inme ilişkili inflamasyon ile ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Santral sinir sistemi (SSS) ve immün sistem iki yönlü bir ilişki içerisinde olup bu ilişki homeostatik bir denge içerisinde. İskemik inme gibi SSS'de hasar yaratan süreçlerde bu iki yönlü ilişki bozulmaktadır. İnme sonrası serebral parankime özgü antijenlerin sistemik dolaşıma girmesi fokal iskemik dokuya karşı doğal ve adaptif immün yanıtın tetiklenmesine neden olur. Bu yanıtın baskılanmasına karşı koruyucu bir süreç olarak hipopitüiter adrenal aks, sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi aracılı mekanizmaların devreye girmesi ile periferik immün sistem üzerinde immün depresyon cevabı oluşur; ancak bu cevap inme hastalarının sistemik enfeksiyonlara yatkın hale gelmesine neden olmaktadır. İnflamasyon, immüno depresyon, enfeksiyon kaskadlarının iç içe geçtiği bu döngülerin uzun dönemde serebral dokuda nöro-gliyal kayıp ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı iskemik inme sonrası sağlam, kontralateral hemisferde olası serebral atrofi gelişimi olup olmadığı ortaya koymak ve hacim kaybı ile ilişkili faktörleri belirlemektir. Çalışmaya 31 iskemik inme hastası dahil edilerek klinik, laboratuvar (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin), kalp hızı değişkenlik analizi, inme sonrası izlemde enfeksiyon gelişimi ile ilgili veriler toplandı. Başvuru ve takip manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde vokselle bazlı morfolometrik ölçüm metodolojisi ile kontralateral hemisfer hacim değerleri hesaplandı. Başvuru sonrası ortalama (ÇAA) 73 (52-114) gün sonra alınan görüntülerde, sağlam hemisferde bazal incelemeye göre tüm izlem süreci boyunca %2,53 (0,63-5,72) ve aylık olarak %1,26 (0,00-2,53) azalma saptandı ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda aylık sağlam hemisfer hacim kaybı ile ilişkili faktörler olarak başvuru NIH inme skoru, enfarkt hacmi, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, SAPS II skoru ve izlemde pnömoni veya idrar yolu enfeksiyonu gelişimi bulundu ($p<0,05$). İnme şiddeti (NIH inme skoru, enfarkt hacmi, SAPS II skoru) ve inflamatuvar cevap (izlemde enfeksiyon gelişmesi, başvuru nötrofil/lenfosit oranı) ile ilgili değişkenlerin çeşitli kombinasyonları çok değişkenli regresyon modelinde değerlendirildiğinde, her iki grup faktörün aylık volüm kaybı ile ilişkisinin sebat ettiği görüldü. Bu bulgular, iskemik inme hastalarında serebral hacim kaybının enfarkttan etkilendiği hemisferle sınırlı kalmadığını ve bu hacim kaybının inme şiddeti ve inme sonrası SSS immün sistem homeostazının bozukluğu ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, serebral atrofi, inme ilişkili pnömoni, nörojenik immüno depresyon, vokselle bazlı morfolometri

ABSTRACT

Okar, SV. The relationship of cerebral volume loss in non-ischemic contralateral hemisphere and stroke associated inflammation in ischemic stroke patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Thesis, Ankara, 2018. Central nervous system (CNS) and immune system are in a two-way relationship with a delicate homeostatic balance. This relationship is disrupted following CNS insults, such as ischemic stroke. The introduction of cerebral parenchyma-specific antigens into the systemic circulation after stroke, triggers a natural and adaptive immune response directed towards the focal ischemic tissue. As a protective reaction, mechanisms involving the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathetic nervous system, the parasympathetic nervous system induce an immune-depressive response in the peripheral immune system; however, this leads to an infection prone state in stroke patients. It is considered that these intimate cascades of inflammation, immune-depression and infection are associated with neuro-glial loss in cerebral tissue in the long term. In this study, our aim was to determine whether cerebral volume loss occurs in the unaffected hemisphere contralateral to the ischemic hemisphere, and identify factors associated with this possible volume loss. A total of 31 patients with ischemic stroke were enrolled into the study; parameters including clinical features, laboratory values (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin), heart rate variability, and development of infections following stroke were collected in all patients. Contralateral hemisphere volume was determined by voxel-based morphometry on admission and follow-up magnetic resonance imaging (MRI). The contralateral hemisphere volume decreased by a median (IQR) of 2.53% (0.63-5.72) on images obtained after a median follow-up of 73 (52-114) days ($p < 0.001$). The monthly volume reduction was 1.26% (0.00-2.53). Baseline NIH stroke scale score, infarct volume, neutrophil count, neutrophil / lymphocyte ratio, SAPS II score and pneumonia or urinary tract infection during admission constituted factors significantly associated with monthly volume loss in the contralateral hemisphere ($p < 0.05$). When various combinations of variables related to stroke severity (NIH stroke scale score, infarct volume, SAPS II score) and inflammatory response (neutrophil/lymphocyte ratio, development of infections) were assessed in multivariate regression models, both variable groups remained independently associated with monthly volume loss. These findings suggest that cerebral volume loss is not limited to the symptomatic hemisphere in ischemic stroke patients and this volume loss is related to stroke severity and impaired CNS-immune system homeostasis.

Key words: Ischemic stroke, cerebral atrophy, stroke associated pneumonia, neurogenic immunodepression, voxel based morphometry

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme Epidemiyolojisi ve Etiyolojik Faktörler	3
2.2. İnme hastalarında sık karşılaşılan problemler	3
2.3. İnme ilişkili enfeksiyonlar	3
2.4 Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi	6
2.4.1. Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi: Periferden santrale	7
2.4.2. Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi: Santralden perifer	9
2.5 SSS hasarı ilişkili immün supresyon (SİS)	13
2.5.1 Doğal immünite değişiklikleri	13
2.5.2 Adaptif immünite değişiklikleri	20
2.6 R-R interval analizi, Heart Rate Variability (HRV)	22
2.6.1 HRV ve serebrovasküler hastalıklar	23
2.6.2 İnme ilişkili immün sistem değişiklikleri ve HRV	24
2.7. İnmenin nöroanatomik karşılığı net olmayan şekilleri	25
2.7.1 İnme sonrası kognitif bozukluk (PSCI), inme sonrası demans (PSD)	26
2.7.2 İnme sonrası depresyon (PSDe) ve inme sonrası yorgunluk (fatigue) (PSF)	27
2.8 İnme sonrası serebral atrofi ve klinik karşılıkları	28
2.9 Fokal iskemik dokuya immün cevap, inme ilişkili immünderpresyon, inme ilişkili enfeksiyonlar, inme sekeli olarak inflamasyon: Fasit daire	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler	32
3.3. 24 saatlik ritim holter protokolü ve değerlendirilmesi	33
3.4. MRG Protokolü ve Değerlendirilmesi	33
3.4.1 Voksel bazlı morfometrik analiz	33
3.4.2 Değerlendirmeye alınan diğer görüntüleme özellikleri	37
3.5. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1 Hasta grubuna ait özellikler	39
4.2 Serebral hacim değişiklikleri	41
4.3. Serebral hacim kaybının ilişkili olduğu faktörler	46
4.4. Serebral hacim kaybı ile ilişkili bağımsız faktörler	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

AF:	Atrial fibrilasyon
APC:	Antigen presenting cell
BK:	Beyaz Küre
CD:	Cluster of differentiation
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CRF:	Corticotrophin-releasing factor
CRP:	C- reaktif protein
CSS:	Causative Classification System for Ischemic Stroke
CAA:	Çeyrekler arası açıklık
DAG:	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DAMP:	Danger associated molecular pattern
FiO ₂ :	Fraction of inspired oxygen
FLAIR:	Fluid attenuated inversion recovery
GFAP:	Glial fibrillary acidic protein
HF:	High frequency
HMGB:	High mobility group box
HPA:	Hipotalamo pituiter adrenal
HRV:	Heart rate variability
HSP:	Heat shock protein
IFN:	İnterferon
İİP :	İnme ilişkili pnömoni
IL:	İnterlökin
İYE:	İdrar yolu enfeksiyonu
LF:	Low frequency
LPS:	Lipopolisakkarit
MAC:	Membran attack complex
MBP:	Myeline basic protein
MCAO:	Orta serebral arter oklüzyonu
MHC:	Major histocompatibility complex
MPR:	Multiplanary reconstruction

MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
nAChR:	Nikotinik asetil kolin reseptörü
NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
NK:	Natural killer
NN:	Normal-to-Normal
NTS:	Nucleus tractus solitarius
PAMP:	Pathogen associated molecular pattern
PaO ₂ :	Parsiyel oksijen basıncı
PISCES:	Pneumonia in Stroke Consensus
PMN:	Polimorfonükleer
PSCI:	İnme sonrası kognitif bozukluk
PSD:	İnme sonrası demans
PSDe:	İnme sonrası depresyon
PSY:	İnme sonrası yorgunluk
PSS:	Parasempatik sinir sistemi
PVN:	Paraventriküler Nucleus
RMSDD:	50 milisaniye üstü ölçülen NN intervallerinin değişkenliğinin kare kökü
ROI:	Region of interest
SAPS:	Simplified Acute Physiology Score
SDANN:	Kısa periodlarda ölçülen ortalama NN interval değerlerinin standart deviasyonu
SDNN:	Normal-to-normal intervallerinin standart deviasyonu
SSS:	Santral Sinir Sistemi
SeSS:	Sempatik sinir sistemi
SİİS:	Santral sinir sistemi hasarı ilişkili immunsupresyon
Th1:	T helper 1
Th2:	T helper 2
TLR:	Toll-like receptor
TNF:	Tumor necrosis factor
TP:	Total power

ULF: Ultra-low frequency

VLF: Very low frequency



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa	
2.1.	Santral sinir sistemi ve immun sistem arasındaki iki yönlü etkileşim	7
2.2.	Vagal inflamatuvar refleks	12
2.3.	İskemik inme sonrası oluşan immun aktivasyon – immunsupresyon döngüsü	31
3.1.	T1 MPR görüntülerin SPM ortamına aktarımı ve normalizasyonu	35
3.2.	Gri cevher ve beyaz cevher segmentasyonu	36
3.3.	Enfarkt kontralateral hemisferinde otomatize ROI maske oluşturulması	36
3.4.	Difüzyon ağırlıklı görüntüler kılavuz alınarak oluşturulan iskemi bölge haritasının standardize atlasta enfarkt karşı hemisferine ROI maske (kırmızı ok) olarak transpozisyonu	37
3.5.	Fazekas ölçeği için kılavuz görüntüler	38
4.1	Serebral atrofi gelişen hasta örneği	42
4.2.	2 olguda 1 yılı aşkın süre içerisinde alınan takip ölçümlerde enfarkt kontralareral hemisfer hacimleri	45

TABLÖLAR

Tablo		Sayfa
4.1.	Hasta grubuna ait özellikler	40
4.2.	Hastalarda belirlenen ROI alanlarında hacim kaybına ilişkin bulgular	43
4.3.	Aylık hacim kaybı ile ilişkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi	47
4.4.	Aylık hacim kaybı için her iki grup değişkenlerle çoklu değişken analizleri	49



1. GİRİŞ

İskemik inmede hastaların uzun dönemdeki klinik sonlanımı, inme ile direk ilişkili faktörlerin yanı sıra iskemik inmeye eşlik eden komplikasyonlarla da ilişkilidir.

Bu komplikasyonlardan en sık görüleni inme ilişkili enfeksiyonlar olup, inme ilişkili enfeksiyonlara yatkınlığın bu hastalardaki –hareket kısıtlılığı, disfaji, aspirasyon gibi- salt nörolojik sekellere atfedilebilecek durumlardan kaynaklandığı görüşü son dönemde yerini iskemik inme ilişkili immun sistem değişikliklerinin temel patofizyolojik faktör olabileceğine bırakmıştır.

İskemik inme hastalarındaki immun sistem supresyonu hastaları inme ilişkili enfeksiyonlara yatkın hale getirmekte olup bu immundepresyonun derecesi inmenin klinik şiddeti, enfarkt büyüklüğü gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Buna ikincil olarak gelişen inme ilişkili enfeksiyonlar ise inmenin uzun dönemdeki klinik sonlanımına olumsuz yönde etkide bulunmaktadır. (1)

Diğer yandan inme ilişkili immundepresyon ise organizmanın inme sonrası immun homeostazını sağlamak için gerekli gibi görünmektedir. Serebral iskemi sonrasında daha önce immun sisteme sunulmamış olan santral sinir sistemi antijenleri hem doğal immunitiyi birçok yoldan tetiklerken hem de adaptif immunitenin aktivasyonuna neden olurlar. Bu immun aktivasyon ile santral yolaklar üzerinden modüle edilen periferik immun depresyon dengesinin, iskemik inme sonrasında oluşabilecek santral sinir sistemi antijenlerine karşı fulminan bir immun yanıtın önlenmesi için evrimleşmiş bir mekanizma olması olasıdır. İskemik inme hastalarının bu santral sinir sistemi aracılı immunsupresyonu ve enfeksiyonlara açık hale gelmeleri bu bağlamda evrimsel adaptasyonların bir bedeli olarak görülebilir. (2)

İnme ilişkili enfeksiyonların, uzun dönemde hastaların klinik sonlanımına nasıl etki ettiği ile ilişkili mekanizmalar ise günümüzde net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Özellikle pnömoni, sepsis gibi durumlarda hipoksi, hipotansiyon gibi nedenlerle serebral perfüzyon bozulmakta olup iskemik penumbra da yer alan nöronların sağkalımını olumsuz etkilemektedir. (3)

Nöronal rezerv kaybının direk bir göstergesi olarak düşünölebilecek serebral volüm kaybı ise inme hastalarında günlük yaşam aktivitesini uzun dönemde olumsuz etkileyecek inme sonrası kognitif kayıp, inme sonrası demans, inme sonrası depresyon ve inme sonrası yorgunluk gibi hastalardaki serebral iskemi bölgesinin anatomo-fonksiyonel nedenselliğine direk olarak atfedilemeyecek durumlarla ilişkilidir. Diğer yandan deneysel iskemi çalışmalarından gelen veriler inme esnasında araya giren patojenlere verilen immun yanıtın aynı zamanda beyin dokusuna karşı gelişen immun yanıtı da güçlendirebileceği şeklindedir. (4)

Bu çalışmada, iskemik inme sonrasında oluşan immundepresyon ve buna bağılı oluşan enfeksiyonların iskemik inme hastalarındaki serebral volüm kaybına olan etkisini zamansal bağlamda ele almayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Epidemiyolojisi ve Etiyolojik Faktörler

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre inme ölüm nedenleri içerisinde 4. Sırada yer almaktadır. Bununla beraber inme, dünya çapında ölümlerin %9'unun nedenini oluşturmakta ve ileri derecede de yeti yitimine neden olmaktadır. ABD'de yılda 795.000 kişide inme ilişkili yeti yitimi ortaya çıkmaktadır. (5)

İnme, iki geniş kategoriye ayrılmaktadır; bunlar kanama ve iskemidir. Bu iki grup da kendi içinde subtipler içermektedir. Bu subtipler de farklı nedenler, klinik tablolar, yaklaşımlar ve tedavi stratejilerine sahiplerdir. İnmelerin yaklaşık %80'i iskemik serebral enfarktlar ve %20'si beyin kanamalarından oluşmaktadır. (6)

İnme sonrası klinik sonlanım beyin hasarının olduğu lokalizasyonu ve hasar büyüklüğü ile ilişkili olduğu kadar, araya giren –enfeksiyonlar başta olmak üzere- sistemik problemlerle de ilgilidir. (7)

2.2. İnme hastalarında sık karşılaşılan problemler

İnme geçirmiş hastalarda, nörolojik defisit haricinde, uzun dönem takiplerde sık karşılaşılan problemler denge, yürüyüş problemleri, sık düşmeler, yutma problemleri, bellek ve diğer bilişsel problemler, duygulanım bozuklukları, iletişim problemleri, yorgunluk olup tüm bu faktörler hastanın inme sonrası dönemde günlük yaşam aktivitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

İnme hastalarında akut dönemde en sık karşılaşılan problemlerden biri ise inme ilişkili enfeksiyonlardır. (8)

2.3. İnme ilişkili enfeksiyonlar

İnmenin akut döneminde sık görülen problemlerden biridir. İnme sonrası enfeksiyon oranı %5-65 arasında değişkenlik gösteren oranlarda raporlanmış olup bu değişkenliğe çalışmalarda hasta seçimindeki, çalışma tasarımlarındaki ve enfeksiyon tanımlarındaki farklılıkların yol açtığı

düşünülmektedir. (1) Konu ile ilgili yapılmış en geniş meta analize 87 çalışmadan toplamda 137.817 hasta dahil edilmiş olup inme sonrası enfeksiyon oranı %30 olarak saptanmıştır; bu enfeksiyonlar arasında pnömoni doğrudan mortalite ile ilişkili bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. (8) Pnömoni inme sonrası görülen enfeksiyonlar arasında en sık görülen tip olup, 14.293 hasta ile yapılmış bir meta analizde pnömoninin mortalite açısından 3 kat rölatif risk artışına neden olduğu ortaya konmuştur. (9)

İnme ilişkili pnömoni çoğu hastada ilk 1 haftada görülürken, %58 hastada pnömoninin ilk 48 saat içinde geliştiğine dair veriler mevcuttur.(10) İnme şiddeti, enfarkt lokalizasyonu, koruyucu reflekslerin zarar görmesi, disfaji ve mekanik ventilasyon pnömoni riskini arttıran faktörler olarak kabul edilmektedir. (11) Koruyucu reflekslerin zarar görmesi ve disfaji bu hastalarda aspirasyona yatkınlık açısından önemli olmakla beraber bu durumların olmadığı inme hastalarında da inme sonrası enfeksiyonlar görülebilmektedir. Diğer yandan; sağlıklı her iki insandan birinde uyku esnasında orofaringeal sekresyonların aspire edildiği bilinmektedir (12).

Toplum kaynaklı pnömonilerin, nasokomiyal pnömonilerin ve ventilatör ilişkili pnömonilerin tanımlarının net olmasına karşın (13-16) akut inme periyodunda ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında bir altın standart ve görüş birliği olmaması İnme İlişkili Pnömoni Tanı Kriterleri'nin belirlenmesi ihtiyacına neden olmuş ve bu kriterler 2015 yılında belirlenmiştir. (17) "Pneumonia in Stroke Consensus" (PISCES) çalışma grubunun konu ile ilgili önerileri aşağıda sıralanmıştır.

- "İnme ilişkili pnömoni" (İİP) ventilatöre bağlı olmayan inme hastalarında inme sonrası 7 gün içinde görülen pnömonilere denir.
- İnmeyi takip eden 7. Günden sonra gelişen pnömoniler hastane kaynaklı pnömoni olarak ele alınıp buna göre yönetilebilir.
- Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ise ventilatör ilişkili pnömoni tanısı geçerlidir.
- İİP için klinik semptomların (öksürük, pürülan balgam gibi), bulguların (ateş, takipne gibi) veya laboratuvar bulgularının (beyaz küre, C-reaktif protein) tek başına tanısallığı ile ilgili kanıtlar yeterli değildir. Akut

inme döneminde valide edilmiş klinik ve laboratuvar bulgularının yokluğunda klinik olarak İİP tanısı için modifiye CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterlerinin kullanımı önerilir.

- Kesin veya olası İİP tanısı akciğer grafisindeki tanımlayıcı bulguların bulunup bulunmamasına göre diğer CDC kriterlerinin karşılanması durumunda konabilir. Olası İİP tanısı alan hastada ilk akciğer grafisinin yetersiz veya negatif olmasına istinaden 2 gün sonra akciğer filminin tekrarlanması önerilir.
- Olası ve kesin İİP tanısı için modifiye CDC kriterlerinin prospektif olarak valide edilmesine ihtiyaç vardır.
- Klinik değişkenlerin, akciğer ultrasonu ve rutin/yeni biyobelirteçlerin hastalarda antibiyoterapi endikasyonu açısından ve prognostik öneminin belirlenmesindeki rolü için çalışmalara ihtiyaç vardır. Mekanik ventilasyona bağlı olmayan inme hastalarında kesin ve olası İİP'nin CDC kriterlerine dayalı olarak belirlenmiş önerilen kriterleri ise aşağıda sıralanmıştır.
- Aşağıdakilerden en az biri:
 - Başka nedeni olmayan 38°C 'yi aşkın ateş
 - Lökopeni ($\text{BK} < 4.000/\text{mm}^3$) veya Lökositoz ($\text{BK} > 12.000/\text{mm}^3$)
 - 70 yaş üstü kişiler için başka nedeni olmayan bilinç değişikliği
- Yukarıdakilerden birine eşlik eden aşağıdaki durumlardan en az ikisi:
 - Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya 24 saat içerisinde balgamın karakter değiştirmesi veya solunum yolu sekresyon artışı veya aspirasyon ihtiyacında artış
 - Yeni başlangıçlı öksürük, dispne veya takipne (solunum sayısı $> 25/\text{dk}$)
 - Raller veya bronşiyal solunum sesleri
 - Gaz değişim bozukluğu telkin eden arter kan gazı değişiklikleri: O_2 desatürasyonu, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$ olması, oksijen ihtiyacında artış
- Akciğer grafisinde* aşağıdaki bulgulardan en az biri

- Yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon veya kavitasyon alanı

*CDC, Akciğer grafisinin negatif ve/veya yetersiz olduğu durumlarda 2-7 gün sonra grafinin tekrarlanması önermektedir.

Bu kriterler ışığında;

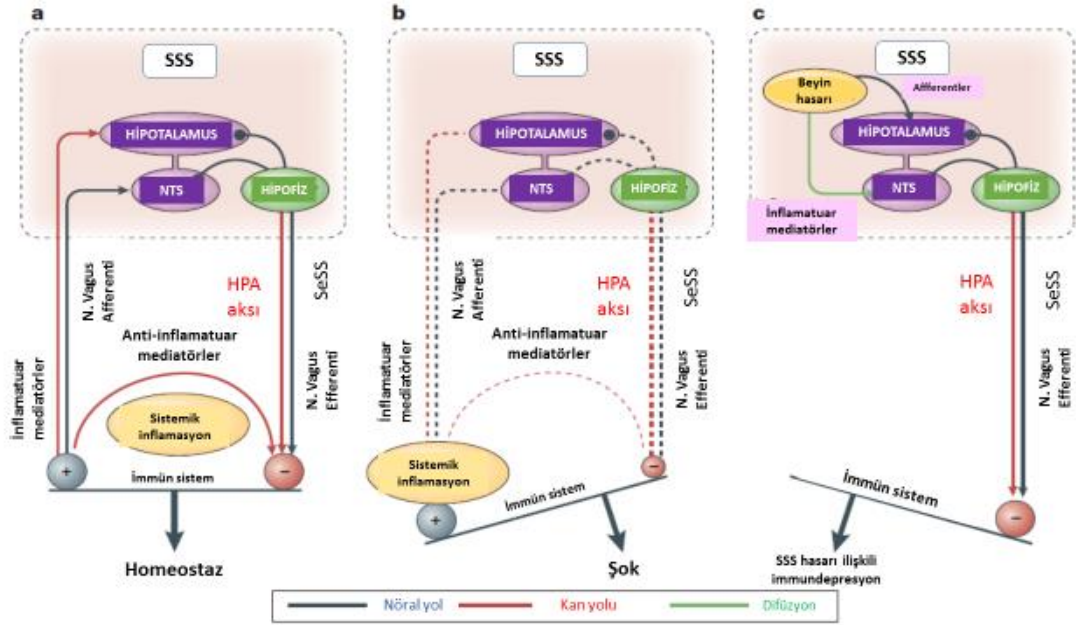
- Kesin İİP: Akciğer filmi değişiklikleri de içerir şekilde tüm CDC kriterlerini karşılayan hastalar
- Olası İİP: Akciğer filmi başlangıçta ve tekrarlarında negatif olan, diğer CDC kriterlerini karşılayan ve tanı açısından alternatifi olmayan hastalar,

olarak belirlenmiştir.

İnme sonrası -pnömoniler başta olmak üzere- enfeksiyonlar, inmenin immun sistem üzerindeki etkileri ile doğrudan ilişkilidir. Santral sinir sistemi ve immun sistem etkileşimi ve inme sonrası bu ilişkideki dengeler bu bağlamda ele alınması gereken önemli bir konudur.

2.4 Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi

Santral sinir sistemi ile immun sistem arasındaki etkileşimin moleküler mekanizmaları ile ilgili bilgi birikimiz özellikle son 2 dekatta artmıştır. İki yönlü bir etkileşim olan nöro-immun iletişim hakkında daha fazla bilgi sahibi olmanın getirisi, santral sinir sisteminin -inflamasyonun regülasyonunda, immun sistemin önemli bir ortağı olduğunu anlamak oldu. Vagus bağımlı inflamatuvar refleks gibi nöral reflekslerin immun fonksiyonun ve inflamasyonun düzenlenmesinde fizyolojik faktörler oldukları anlaşıldı. Diğer taraftan da immun sistem değişiklikleri ve inflamasyon ile de nöronal fonksiyonların değişkenlik gösterdiği ortaya kondu. Bu iletişimin bir yönü periferden santrale, diğer yönü ise santralden perifere şeklinde ele alınabilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Santral sinir sistemi ve immün sistem arasındaki iki yönlü etkileşim

a: Enfeksiyon, doku hasarı gibi nedenlerle sonuçlanan sistemik inflamasyon, santral sinir sistemindeki anti-inflamatuar yolağın devreye girmesi için potent bir uyarıdır. Pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı immün savunma ve yara iyileşmesi için gereklidir. İnflamasyonun kontrolünü sağlamak amacıyla devreye giren santral sinir sistemi immün sistem etkileşimini sağlayan anti inflamatuar düzenleyici yollarla homeostazı sağlar. **b:** Sistemik enfeksiyonlar, sepsis gibi durumlarda bu dengenin bozulması ve sistemik inflamasyon yönünde kayması septik şok gibi mortalite ve morbiditesi yüksek durumlara yol açar. **c:** Sistemik inflamasyon olmadan santral sinir sisteminde ortaya çıkan doku hasarı ve inflamasyon santral sinir sisteminin immün sistem üzerindeki baskılayıcı yollarını aktive ederek periferik bir immün supresyona yol açar ve organizmayı enfeksiyonlara açık hale getirir. (NTS: Nucleus Tractus Solitarius, HPA: Hipotalamo-Pituitar- Adrenal, SeSS: Sempatik sinir sistemi) (Christian Meisel, Jan M. Schwab, Konstantin Prass, Andreas Meise, Ulrich Dirnagl: Central Nervous System Injury Induced Immune Deficiency' den uyarlanmıştır)

2.4.1. Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi: Periferden santrale

Bugün için beynin en az iki yolla periferdeki inflamasyonu algılayabildiği bilinmektedir. Bu iki yolla nöral ve hümmoral olarak tanımlanabilir.(18) Periferik immün aktivasyon ile salınan sitokinler ve diğer moleküller bu yollarla beyindeki bu açıdan önemli bölgelerde aktivasyona neden olarak immün sistem üzerinde regülatuar yolların devreye girmesini sağlarlar. Watkins ve arkadaşları beyin-immün sistem iletişimde vagus afferentlerinin perifer santral yönündeki önemini ortaya koydular. Periferdeki sitokinler ve diğer inflamatuar moleküller (TNF, IL-1 β , IL-6 gibi) beyin sapında

nükleus traktus solitarius (NTS) üzerinden vagus afferentleri üzerine uyarıcı etki yapar. Bu uyarım efferent cevabın ortaya çıkarılması sonucunu doğuracak şekilde vagusun dorsal motor nükleusuna entegre edilir (vagal immun reflex).(19) Bu moleküller kan beyin bariyerini özel taşıyıcılarla aşabileceği gibi kan beyin bariyerinin olmadığı sirkumventriküler organlardaki (pineal bez, subfornikal organ, median eminens, hipofiz bezinin nöral parçası, subcommissural organ ve –önemli olarak- lamina terminalisin organum vasculosum kısmı) reseptörleri ile etkileşerek santral cevaba neden olurlar. Sirkumventriküler organlar nöroendokrin ve nöroimmun sinyal yolağının santral istasyonu olup sempatik ve parasempatik modülasyon ile sonuçlanacak olan periferik immun durum bilgisinin algılandığı önemli noktalardır. Bu yola alternatif olarak, periferdeki sitokinler, intakt kan beyin bariyerini endotel hücrelerindeki reseptörleri aracılığıyla geçerek santral sinir sisteminde algılanabilir ve modülasyona geri bildirim verebilir.

Periferik inflamasyon ile ortaya çıkan sitokinler nöral-immun etkileşimin kontrol noktalarına ekstrasellüler boşluktan veya beyin-omurilik sıvısından direk difüzyon yoluyla veya indirekt olarak kan dolaşımından geçebilir. Genel olarak SSS-immun sistem iletişimi ile ilgili reseptörler özellikle sirkumventriküler organlarda ve medial preoptik alanda bulunur. Bu bölgelerde alınan bilgi nöral projeksiyonları ile hipotalamusun paraventriküler nükleusuna (PVN) aktarılır (21).

Preoptik alana ek olarak, hipotalamus nükleus traktus solitarius (NTS), formatio reticularis, retina, insüler korteks gibi birçok SSS bölgesinden girdi alır ve bu girdiler hipotalamusun çıktı sinyallerini ve aktivitesini modüle eder. PVN'den salınan corticotrophin-releasing factor (CRF) ile hipotalamus, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın ve sempatik otonom sinir sisteminin aktivasyonunu modüle eder. CRF'ye ek olarak hipotalamusun nöronal komponenti direk olarak sitokinlere ve otonomik girdilere duyarlıdır. Örneğin, vagal sistemin direk olarak NTS aracılığıyla, indirekt olarak ise locus cereleus aracılığıyla hipotalamusa girdisi vardır (22).

2.4.2. Santral sinir sistemi, immün sistem ilişkisi: Santralden periferik

Santral sinir sisteminin periferik immün sistem üzerindeki immunomodulator etkisi temel olarak üç yolla olur:

- a) Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks
- b) Sempatik -otonom- sinir sistemi (SeSS)
- c) Parasempatik –otonom- sinir sistemi (PSS)

2.4.2.1 Sempatik sinir sistemi

SeSS, timüs, kemik iliği, dalak, lenf nodları ve mukoza ilişkili lenfoid dokular dahil olmak üzere hem primer hem sekonder lenfoid organları innerve eder. İmmün organlardaki yaygın sempatik innervasyon ve hemen tüm lökosit alt gruplarına ait hücrelerde adrenerjik reseptörler olması immün sistem fonksiyonlarının sempatik aktivasyondan oldukça etkilendiğini göstermektedir. SeSS'nin aktivasyonu katekolaminlerin sempatik sinir terminallerinden ve adrenal medulladan salınımına neden olmaktadır.

Katekolaminler kandaki lenfosit ve granulosit oranında hızlı ve geçici bir artışa neden olur. Bu etkiyi marjinal havuzdan ve dalak, akciğer gibi periferik rezervuarlardan dolaşıma doğru mobilizasyon sağlayarak yapar. (23) Buna karşın uzun süre yüksek katekolamin düzeyleri dolaşan lenfosit sayısında azalmaya yol açar. Katekolaminler Thelper1 (Th1) lenfosit hücrelerinden IL-2 ve IFN üretimini selektif olarak inhibe eder fakat Thelper2 (Th2) hücrelerinde herhangi bir etkide bulunmaz.(24,25) Katekolaminlerin Thelper hücrelerinin farklı grupları arasında olan bu etki değişkenliği Th1 hücrelerinde α 2-adrenerjik reseptörlerin bulunup Th2 hücrelerde bulunmaması olgusu ile açıklanmıştır (25).

Katekolaminlerin Th1 hücrelerdeki direk etkisinin yanında başka etkileri de vardır. Katekolaminler antijen sunan hücrelerin Th1 hücrelere antijen sunumlarını azaltır, β 2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ise naif CD4+ T lenfositlerin IL-12 bağımlı olarak Th1 hücrelere dönüşümünü inhibe eder. (26) Birçok çalışmada noradrenalin ve adrenalinin lipopolisakkarit ile uyarılmış monositlerden, dendritik hücrelerden salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-12

seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. (27-28) Bunlara ek olarak, katekolaminler doğal öldürücü (NK) hücrelerin direk sitotoksik aktivitesini ve/veya efektör molekül üretimini baskılamaktadır. Pro-inflamatuar sitokinler üzerindeki inhibisyonun aksine, katekolaminler ve β 2-adrenerjik reseptör agonistleri IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır (29).

2.4.2.2 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Aks

HPA aksın son ürünleri olan “glukokortikoidler”in immunsupresan ve anti iflamatuar etkileri iyi bilinmektedir. IL-1 β , TNF- α , kemokinler (IL-8 gibi), prostaglandinler ve nitrik oksit dahil olmak üzere birçok pro-inflamatuar mediatörün yapımını baskılamakla beraber, IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuar mediatörlerin yapımını artırarak bu etkilerini yaparlar.

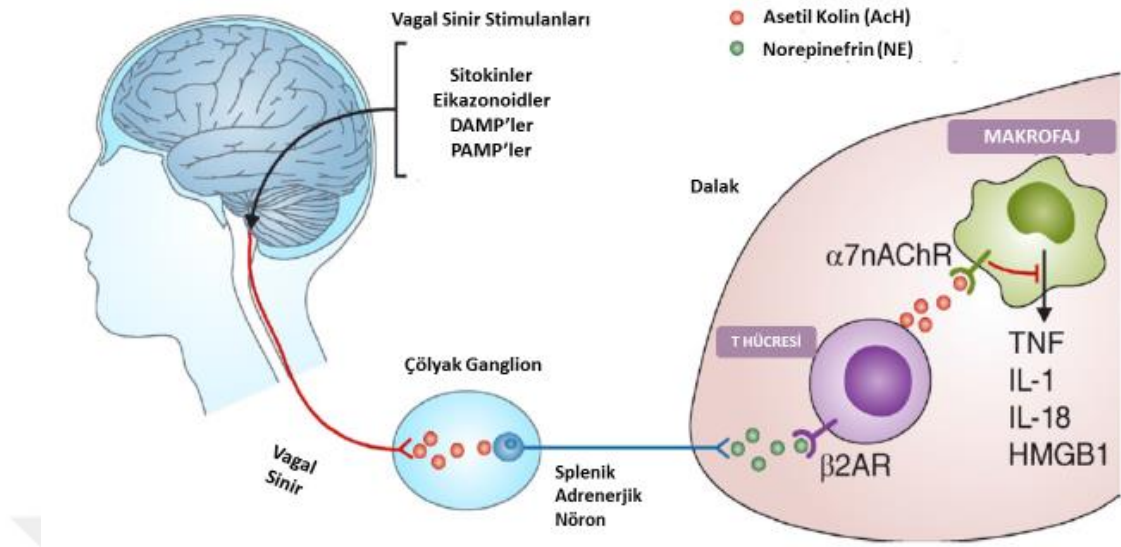
Bununla beraber glukokortikoidlerin güçlü anti-proliferatif etkileri ve eozinofiller, immatür/matür T lenfositler üzerinde apoptoz indükleyici etkileri de bulunmaktadır. Glukokortikoidler akut faz reaktanlarının ve antijenlerin fagositlerce alımının artışına neden olarak inflamasyonun rezolüsyonunda etkin rol oynarlar. Diğer yandan glukokortikoidler, T lenfositlere monosit/makrofajların, dendritik hücrelerin antijen sunum kapasitesini MHC class 2 ve kostimulatör (ör: CD86) moleküllerin ekspresyonunu azaltarak düşürür. Ayrıca glukokortikoidler, naif T lenfosit hücrelerin Th1 hücrelere dönüşümünü IL-12 salınımını azaltarak ve T hücrelerdeki IL-12 duyarlılığını inhibe ederek azaltırlar (30-42).

2.4.2.3 Parasempatik sinir sistemi, Nervus Vagus ve inflammatuar refleks

İnflamatuar refleks, inflamasyonun eksojen ve endojen moleküler ürünlerinin yarattığı, NTS'a uğrayan ve buradan beyin sapı ve hipotalamustaki diğer ilgili çekirdeklere iletilen bir nöronal döngüdür. Bu döngünün efferent sinyalleri nukleus ambiguustan ve dorsal motor nucleustan geçerek celiac ganglion'da sonlanmak üzere Nervus Vagus'a geri iletilir. Nervus Vagus'un stimülasyonu çölyak gangliondaki dalağın beyaz pulpasına uzanan ve buradaki T hücrelerle sinaps-benzeri bağlantıları olan adrenerjik splenik

nöronların aktivasyonuna neden olur. (43) Bu splenik nöronların uyarımı ile ortaya çıkan adrenerjik sinyalin (kolinerjik değil) oluşturduğu sonucun kolinerjik bir yanıt olduğu ilginç bir fenomen olarak ortaya konmuş olup bu olgu “kolinerjik anti-inflamatuvar yanıt” olarak isimlendirilmiştir. Bu fenomenin altında yatan mekanizma dalakta bulunan bir T hücre alt grubunun tanımlanması ile ortaya konmuştur. Bu T hücre alt grubu $\beta 2$ adrenerjik reseptör eksprese eder ve beraberinde asetilkolin sentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan “kolin asetil transferaz” enzimleri vardır. Splenik terminallerden gelen adrenerjik uyarı sonrası $\beta 2$ adrenerjik reseptör aracılı olarak aktive olurlar ve asetilkolin üretirler. Dalaktaki bu özel T hücre alt grubu tarafından üretilen asetilkolin ise immunsupresyon ile sonuçlanan birden fazla –iyi tanımlanmış- hücreyel yolağı aktive eder. Bu yolağın aktive olmasındaki temel hücreyel mekanizma ise dalakta kırmızı pulpa ve marjinal zonda yer alan ve proinflamatuvar sitokinler salgılayan makrofajlarda baskılanmaya yol açar.

Bu baskılanma, kolinerjik uyarımı, makrofajların üzerlerinde yer alan özel olarak tanımlanmış bir nikotinik kolinerjik reseptör ile algılaması ile olur. Bu uyarımı algılayan reseptörün “Nikotinik alfa 7 Asetil Kolin Reseptörü ($\alpha 7$ nAChR) ” olduğu 2003 yılında Wang ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (44). Asetil kolin uyarımını $\alpha 7$ nAChR ile algılayan makrofajlarda TNF, IL-1, IL-18, HMGB1 gibi pro inflamatuvar sitokinlerin salınımı azalır. (Şekil 2.2) Bu salınımın azalması $\alpha 7$ nAChR reseptörlerinin JAK-STAT ve Nf-KB sinyal yolları üzerindeki modülasyon etkileri ile olur.



Şekil 2.2. Vagal inflammatuar refleks

Enfeksiyon ve doku hasarı ile ortaya çıkan sitokinler, eikazonoidler, DAMP'ler, PAMP'ler vagal sinirin efferent cevabına neden olur. Bu cevap sonucunda adrenerjik splenik nöronlardan salgılanan norepinefrin dalakta kolin asetil transferaz enzimi içeren bir grup T lenfosit subtipi tarafından beta 2 adrenerjik reseptörlerle algılanır. Bu olay, T hücrelerden asetik kolin salınımı ile devam eder. Salgılanan asetil kolin dalaktaki makrofajlarda bulunan özel bir kolinerjik reseptör olan alfa 7 nikotinik asetil kolin reseptörü tarafından algılanır ve bunun sonucunda makrofajlardan proinflammatuar sitokinlerin salınımı baskılanır. (DAMP: Danger associated molecular pattern, PAMP: Pathogen associated molecular patterns) (*Neural reflexes in inflammation and immunity*, Ulf Andersson, Kevin J. Tracey DOI: 10.1084/jem.20120571 | 2012' den uyarlanmıştır)

İnflammatuar refleksin inhibitör aktivitesi splenik nöronlardaki adrenerjik sinyallerin çoğaltılması ile artırılabilir. Bu olgu literatürde, elektriksel olarak vagusun veya splenik dallarının uyarılması veya kolinerjik agonistlerle splenik nöronların aktive edilmesi ile gösterilmiştir.

İnflammatuar refleks aynı zamanda inflamasyonun iyileşme döneminde de önemli bir yolaktır. Tracey ve arkadaşları 2007 yılında otoimmün, inflammatuar hastalıklarda vagus sinyalinin normalden az çalıştığını gösterdiler (45). Deneysel romatoid artrit modellerinde yapılan çalışmalarda dalaktaki vagus sinyalinin lökositlerin yeniden programlanmasına neden olduğu ve lökositlerin sinovit bölgelerine göçünü azalttığı gösterilmiştir. Yine benzer çalışmalarda $\alpha 7$ nAChR knock-out farelerde wild type (WT) kontrollere göre inflamasyonun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Dahası, bu WT farelerde $\alpha 7$

AChR agonistleri veya elektriksel vagal stimölasyonun artrit şiddetini azalttığı görülmüştür (46).

Sonuç olarak, topluca bakıldığında santral sinir sisteminin periferde immun sistem üzerindeki modölasyonunda yukarıda bahsedilen üç sistem de uyarıldığı durumlarda anti-inflamasyon yönünde çalışarak inflamatuvar uyarılara karşı homeostazı sağlar. Fizyolojik homeostaz durumu dışında, inme başta olmak üzere beyin hasarlanması sonrasında immun sistem üzerinde bu üç yolak üzerinden santral sinir sistemi immun sistem üzerinde etki ortaya çıkarır. Temel olarak santral sinir sistemi hasarı sonrası immun sistemde ortaya çıkan net etki immun supresyon olup bu olaya “Santral sinir sistemi hasarı ile indüklenen immun eksiklik sendromu” adını veren literatür de mevcuttur (2). Çalışmamızda, hasta grubunun iskemik inme hastalarında oluşmuş olması nedeniyle, bu olgu iskemik beyin hasarı sonrası olan immun sistem değişiklikleri perspektifinden ele alınacaktır.

2.5 SSS hasarı ilişkili immun supresyon (SiİS)

Beyin veya spinal kord hasarı SSS’de inflamatuvar mediatörlerin salınımına veya SSS-immun sistem ilişkisini sağlayan yolların dengelerinde değişikliğe yol açarak doğal ve adaptif immunité üzerinde down regölasyona yol açar. Bu durum periferik inflamasyonun olmadığı durumlarda vücut savunmasında eksikliklere yol açarak onu mikroorganizmaların invazyonuna açık hale getirir. İnme başta olmak üzere SSS hasarı, doğal ve adaptif immun yanıtın birçok aşamasında değişikliklere yol açar.

2.5.1 Doğal immunité değişiklikleri

2.5.1.1 Danger-associated molecular patternler (DAMP) ve serebral iskemi

Serebral kan akımının geçici veya kalıcı olarak azalması durumunda nörovasküler ünitenin nöronal, glial ve vasküler komponentlerinin tüm yapısal ve sinyal molekülleri etkilenir. Bu oluşan hücresel stresin sonucu olarak tehlike sinyalleri ölmüş ve ölmekte olan nörovasküler ünite hücrelerinden salınır. Bu

tehlike sinyalleri; diğer adı “alarmin” olarak da bilinen ve doğal immünite tarafından tanınan DAMP isimli moleküller aracılığıyla oluşturulur (47). DAMP’ler, özellikle gram negatif bakterilerin yüzeylerinde eksprese edilen ve Toll-like reseptörler (TLR) tarafından tanınabilen pathogen-associated molecular pattern’lerin (PAMP) immun sistem düzeyinde analogudur. Günümüze kadar tanımlanmış bazı DAMP’ler şu şekilde sıralanabilir: High mobility group box 1 (HMGB1), heat-shock proteinleri (HSP), adenosin trifosfat (ATP), S100B proteinleri, heparan sülfat (48,49). Bu moleküllere “alarmin” denmesi, kemotaksisi indüklemelerinden ve antijen sunan dendritik hücrelerdeki reseptörleri ile bu hücreleri uyarak doğal immun yanıtın adaptif immun yanıtı indüklemesini sağlamasına neden olmalarından ileri gelir (50).

2.5.1.1.1 High Mobility Group Box 1 (HMGB1) protein

HMGB1 molekülünün muhtemelen 500 milyon yıl önce hayvan ve bitki türleşmelerinden önce evrimleştiği düşünülmektedir. (51) HMGB1, hemen hemen tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, nükleozom formasyonunun stabilizasyonunu sağlayan ve birçok genin ekspresyonunu regüle eden bir transkripsiyon faktörü benzeri bir nükleer proteindir. (52)

HMGB1, DAMP’ler içerisinde serebral iskemide iyi çalışılmış nükleer bir proteindir. İnflamasyonda geç mediatörlerden biridir. Enfeksiyöz hastalıklarda patojen aracılı moleküler patternlerin (PAMP) aktive ettiği yolakların sonucu olarak geç dönemde inflamatuvar cevabın devamlılığını sağlar. Santral sinir sistemindeki işlevi iki farklı uçtadır: Embriyogenez sırasında nörogenezde rolü vardır. Beyin hasarında immun aracılı cevapta önemlidir. (53)

Akut serebral iskemili hastalarda HMGB1 düzeyleri serumda yükselir (54-56) ve 1 yıllık fonksiyonel sonuçlanım açısından prediktif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (57) HMGB1, etkilerini TLR2,4 reseptörleri üzerinden farklı sinyal yollarının aktivasyonu ile yapar. HMGB1’nin serebral iskemi esnasında immun cevaptaki rolü ile beraber aynı zam serebral iskeminin tamir fazındaki iyileşme ve nöronal plastisite ile de ilişkili olduğunu gösteren bifazik etkisine dair veriler mevcuttur.(58) Bu bifazik etkiyi iki farklı reseptör ve bunlara bağlı iki farklı sinyal yolağı üzerinden yapar. TLR4

üzerinden NFkB sinyal yolağı aktivasyonu serebral iskemideki nöronal hasar sonrası inflamatuvar yanıtla ilişkili olup; TLR2 üzerinden IRF3 sinyal yolağı aktivasyonu nöroproteksiyon ve tamir fazı ile ilişkilidir (59).

2.5.1.2 Serebral iskemide TLR sinyal yolağı

Toll-like reseptörler (TLR), doğal immünite için germ-line hücrelerde kodlanmış, bitkilerden günümüze kadar evrimsel olarak iyi korunmuş pattern tanıma reseptörleridir. TLR'ler ilk olarak sirke sineklerinde enfeksiyona doğal immün yanıt geliştirmedeki rolü ile tanımlanmıştır. (60) Bununla beraber TLR'lerin aynı zamanda beyin dahil olmak üzere birçok organdaki iskemi/reperfüzyon hasarındaki rolleri iyi anlaşılmıştır. (61,62)

TLR'ler, ekstrasellüler sinyalleri sitoplazmik toll/IL-1 (TIR) alt birimi ile hücre içi sinyal yolaklarına ileten transmembran proteinlerdir. Bu yollar arasında en ön planda olanları MyD88 ve TRIF sinyal yolaklarıdır. (63) Birçok TLR alt tipinin nöronlarda eksprese edildiğini gösteren çalışmalarla beraber, özellikle TLR 2 ve TLR 4'ün bu hücrelerdeki enerji deprivasyonuna sekonder olarak up regüle olduğu gösterilmiştir. (64) Ayrıca periferik kandaki monositlerin gen ekspresyon çalışmalarından elde edilen veriler, akut iskemik inme hastalarında TLR sinyal yolağının iskemi sonrası periferik immün sistem değişikliklerindeki en etkin yolaklardan biri olduğuna işaret etmektedir. (65) Bu çalışmalarda, insanlarda inme sonrası periferik kandaki monositlerde TLR4 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın inme şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. (66) TLR'lerin HSP60, HSP70, heparan sülfat gibi diğer endojen ligandlara bağlandıkları, TLR alt grubuna bağlı olarak aynı sinyal yolaklarını aktive ederek serebral iskemide immün sistem modülasyonlarına neden oldukları ortaya konmutur.

2.5.1.3 Serebral iskemi ve inflamatuvar mediatörler

2.5.1.3.1 Sitokinler ve kemokinler

Serebral iskemi sonrası hem santralde hem periferde inflamatuvar mediatörlerin miktarı artar. Deneysel serebral iskemi modellerinde santralde

IL-6, IL-1, TNF α , monosit kemotaktik faktör 1 gibi birçok sitokin ve kemokinin iskemik sıçan ve fare beyinlerinde arttığı ortaya konmuştur.(67-73) İnme hastalarından elde edilen verilere bakıldığında, birçok çalışmada benzer sitokin ve kemokinlerin periferdeki miktarının inme şiddeti ve enfarkt büyüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum deneysel serebral iskemi modellerinde de gösterilmiştir. (74-76)

Bunlar arasında IL-1 serebral iskemide iyi çalışılmış bir sitokindir. IL-1'in ayırıcı özelliklerinden biri, IL-1 ve IL-18'in IL-1 ve TLR superaillesine dahil olmasıdır. Bunun sonucu olarak, TLR'ler, IL-1 ve IL-18 sinyallerini sitoplazmik MyD88 yolağına aktaran bir transmembran TIR domaini ile etkileşime girer. (77) IL-1'in antikorla nötralizasyonu veya IL-1 reseptör antagonistlerinin deneysel serebral iskemide koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun klinik uygulamaya yansması ise günümüzde henüz belirli olmayıp klinik çalışmalar devam etmektedir.(78-82)

Diğer yandan, IL-6 ve TNF- alfa gibi sitokinlerin ise serebral iskemide bifazik belki de polifazik etkileri olabileceği düşünülmektedir. IL-6'nın deneysel serebral iskemi modellerinde ve insan çalışmalarında enfarkt volümü, inme şiddeti ve klinik sonlanım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. (83) IL-6 ya benzer olarak TNF-a'nın da serebral iskemide nörotoksik etkileri olabileceği ortaya konmuştur. TNF-alfa'nın fokal iskemide antagonize edildiği çalışma modellerinde nöroprotektif etki elde edilmiştir. (84-87)

Tüm bu bulguları özetlemek gerekirse, IL-1, IL-6 ve TNF-alfa başta olmak üzere birçok sitokin serebral iskemi esnasında hem santral hem de periferik olarak salınır, hasarın farklı fazlarında farklı roller oynar ve özellikle akut iskemi esnasında inflamatuvar yanıtı oluştururlar.

2.5.1.3.2 Adezyon molekülleri

Akut fokal serebral iskemi sonrası oluşan inflamatuvar cevap sitokin salınımının yanı sıra, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da artırır. Vasküler endotel IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler ile aktive olur, bu aktivasyon adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa neden olarak

iskemik dokuya lökositlerin geçişini kolaylaştırır.(88) Bu adezyon molekülleri başlıca üç sınıfa ayrılabilir.

1. Selektinler
2. İntegrinler
3. İmmunoglobulin süper-ailesi

Bu moleküllerin up regülasyonu hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks interaksiyonuna neden olur; bunun sonucunda periferik lökositlerin endotelyal bazal membranı da geçerek beyin parankimine ulaşmasını sağlar. Deneysel çalışmalardan ve insan inme ve geçici iskemik atak çalışmalarından elde edilen limitli veriler, adezyon moleküllerinin reperfüzyon olmayan fokal serebral iskemiden ziyade reperfüzyon olan fokal serebral iskemide önemli olabileceğine işaret etmektedir. (89)

2.5.1.3.3 Beyaz kan hücreleri

Akut fokal serebral iskemi sırasında periferden iskemi bölgesine immun hücrelerin göçü meydana gelir. Bu göç esnasında adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki up regülasyon olaya katkı sağlar. Fokal iskemi sırasında olan bu değişiklikler ile ilgili bilgiler hayvan deneylerinden elde edilmiş olup insanlarda post mortem çalışmalardan elde edilen bilgiler ise sınırlıdır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, fokal iskemi alanına ilk olarak göç eden hücreler nötrofiller olup bunu monositler ve sonrasında lenfositler takip eder. (90)

2.5.1.3.3.1 Nötrofiller

1986 yılında Hallenbeck ve arkadaşları, işaretli granülositler ile yaptıkları çalışmada iskemik beyin dokusunda ilk birkaç saat içerisinde gerçekleşen nötrofil göçünü ve kümelenmesini ortaya koydular.(91) Sonraki yıllarda bu durum birçok çalışma ile doğrulandı. Buna ek olarak, serebral iskemide “No-reflow” diye tanımlanmış mikrovasküler oklüzyonlara polimorfonükleer (PMN) hücrelerin neden olabileceği primat çalışmalarında gösterildi. (92)

Bu nötrofil göçü olgusu hem geçici hem de kalıcı serebral iske mi modellerinde gösterilmiş olup, reperfüzyon olanlarda reperfüzyon olmayan gruba göre daha erken olduğu bilinmektedir. (93) Deneysel inme modellerinde iske mi alanındaki nötrofil birikiminin etkileri üzerine olan bilgiler çok çeşitli olup, patogene zde kötüleştirici etkisi olduğunu gösteren çalışmalarla beraber herhangi bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (94-98)

İnsanda serebral iskemide post mortem yapılmış bir çalışmadan elde edilen verilere göre, inmenin ilk 24 saatinde nötrofil kümelenmesi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada nötrofil kümelenmesi ile inme şiddeti ve sonlanım açısından herhangi bir korelasyon ise saptanamamıştır. (99) Dahası, inme hastalarında nötrofil fonksiyonlarının (kümelenme, adezyon gibi) hedefleyen ilaç çalışmalarından etkili sonuç elde edilen henüz olmamıştır.

2.5.1.3.3.2 Monosit/ Makrofajlar

Beyindeki mikrogliaların, kan monositlerinin ve doku makrofajlarının fokal serebral iske miye karşı doğal immun yanıtta rolü vardır. Fokal serebral iskemide mikroglialar hücre ve hücre sel debrislerin fagositozunda en aktif rolü oynayan hücrelerdir. Mikroglialar hematopoetik orijinli hücreler olup aktifleşmeleri üzerlerindeki CD200 mikrogli a reseptörlerinin nöronlardaki CD200R ligandı ile etkileşmesi ile olur. Fokal serebral iske mi durumunda bu aktivasyon çok daha hızlı olur. Bu aktive olmuş mikroglialar iskemik beyin dokusunda ilk 24 saat içerisinde gözlenir. (100-102)

Kandaki monositlerin iskemik beyin dokusunda iske mi sonrası 24. Saatten itibaren 14 güne kadar bulunabileceği deneysel iske mi modellerinde gösterilmiştir. Bu monositlerin iki ayrı alt grubu iki farklı görevi görür. CD14 (+) monositler iskemik dokuya karşı oluşan inflamatuvar cevapta rol alırken, CD16 (+) monositler doku remodelinginde ve tamir fazında görev alır. (103)

Buna karşın, beyin dokusunda aynı zamanda perivasküler alanda endotel bazal membranı ile glia limitans arasında konuşlanmış bir grup makrofaj da vardır. Serebral iske miyi takiben bu hücrelerdeki adezyon molekülleri up regüle olur ve bu hücreler iske mi alanına göç eder, bunların yerini perivasküler alana kandaki monosit prekürsörleri gelerek doldurur.

2.5.1.3.3 Lenfositler

Deneysel iskemi modellerinden elde edilen veriler, lenfositlerin serebral iskemi alanına ve sınır bölgelerine iskemiye takip eden 24 saat içerisinde kümелendiğini göstermektedir. Enfarkt alanındaki pik T lenfosit kümelenmesi ise inme sonrası 7. günde oluşur ve bu lenfositlerin çoğunluğunu CD8 (+) T lenfositler oluşturur. CD4 (+) T hücreler ve B hücrelerden ziyade bu CD8 (+) T lenfositlerin iskemi sonrası inflamasyonda ve trombogenezde esas rolü oynadığı gösterilmiştir. CD8 (+) T hücrelerin sitotoksitesini sağlayan “perforin” molekülünü ifade eden genin knock-out fare çalışmalarında koruyucu etkiler elde edilmiştir. (107)

T regülatuar hücreler gibi diğer T hücre alt gruplarının iskemik beyin hasarındaki rolleri ile ilgili çalışma verileri tutarlı değildir ve rolleri tam olarak bu konseptte bilinmemektedir. Hem deneysel modellerde hem de insan çalışmalarında inme sonrasında lenfositopeni olduğu ve bu lenfositopeninin inme sonrası immun disfonksiyon ve enfeksiyonlarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Genel olarak bakıldığında, iskemik inme sonrasında inme bölgesine doğru olan bir aktive T lenfosit gradienti olmakla beraber aynı zamanda periferik T lenfositlerin sayısında azalma meydana gelir (108).

2.5.1.3.4 Serebral iskemi ve kompleman yolağı

Kompleman sistemi 30'dan fazla solubl proteinden oluşan doğal immuniteye ait bir proteolitik sistem olup bu sistemin komponentleri temel olarak karaciğerde sentezlenir. Bununla beraber, in situ hibridizasyon çalışmaları bu proteinlerin santral sinir sisteminde lokal olarak nöronlarda, mikrogliyalarda ve astrositlerde de üretildiğine işaret etmektedir. Kompleman sistemi farklı yollardan aktive olup tüm yollarda oluşan son proteolitik ürün “Membran Atak Kompleksi” (MAC)'dir (109).

Deneysel serebral iskemi modellerinden ve post mortem histopatolojik insan çalışmalarından elde edilen verilere göre, iskemik beyin dokusunda karşı hemisfere oranla çok daha fazla kompleman ürünlerinin kümелendiği bilinmektedir. Ayrıca insanlarda inme esnasında periferik kanda kompleman seviyesinin düştüğü de ortaya konmuştur. Özetle iskemik beyin dokusunda

kompleman yolağının aktivasyon ürünleri serebral iskemiye karşı oluşan doğal immuniteye katkıda bulunan faktörlerden biridir (110).

2.5.2 Adaptif immunité değışiklikleri

Serebral iskemi, hücre membranlarının hasarı ile daha önceden intakt kan beyin bariyeri nedeniyle immun sistemden saklanmış olan nöral doku antijenlerinin immun sisteme sunumuna yol açar. İskemi hasarı ile ortaya çıkan DAMP'ler bu sunumu fasilite edici etkide bulunur. Myelin basic protein (MBP) ve glial fibriler asidik protein (GFAP) gibi antijenlerin sunumu ile sensitizasyon sonucu hücressel ve hümoral immun yanıt ortaya çıkar. İskemik inmenin hem insan hem sıçan çalışmalarından elde edilen bulgular antijen sunan hücrelerin (Antigen Presenting Cell: APC) periferde azalıp iskemik beyin dokusunda arttığı yönündedir. Bununla beraber, APC'lerin beyindeki birikiminin zamansal olarak MHC Class 2 ile işaretlenmiş T hücreler ve kostimulatör molekül olan CD80 artışı ile eşlenik oluşu da bu bulguları destekler. İskemik beyin dokusuna adaptif immun yanıt esnasında majör T lenfosit alt gruplarının göçü olduğu ve iskemik dokunun hasarında bu hücrelerin rolü olduğu gösterilmiştir (111-114).

Hurn ve arkadaşlarının lenfosit eksikliği yaratılmış farelerde yaptıkları çalışmalarda bu durumun iskemik hasar açısından koruyucu etki yarattığı sonucu ortaya çıkmıştır. Bu koruyucu etkinin, B hücrelerin varlığından veya yokluğundan etkilenmediği ve T hücre alt gruplarına atfedilebileceği gösterilmiştir (115). Gamma-delta T hücrelerin de proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17 salgılayarak bu hasara katkı sağladığı bilinmektedir. Buna karşın T regülatuar (Treg) hücrelerin ise serebral iskemi sonrası uzun dönemde koruyucu etki sağladığına dair veriler mevcuttur (116-117).

Tüm bu immun sistem değışiklikleri serebral fokal iskemi alanına yönelik immun cevabı oluştururken, diğer yandan bu cevap daha önce bahsedilen santral sinir sisteminin immun sistem üzerindeki regülatuar mekanizmaları (HPA aksı, SeSS, PSS) tarafından baskılanır. Bunun sonucu olarak serebral iskemide periferik immun sistemde totalde bir baskılanma ortaya çıkar. Bu immun depresyonun hücressel immunité düzeyinde olduğuna işaret eden

birçok çalışma vardır. İskemik inme sonrası lenfositlerde sayıca azalma ve özellikle T lenfosit ve NK hücre fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir.

Deneysel iskemi modellerinden elde edilen veriler ışığında bilinmektedir ki, SSS hasarı olan hastaların periferik kanından elde edilen T-lenfositlerin mitojen moleküllerle in-vitro uyarımı sonrası normal bireylere göre daha az sitokin üretmekte ve proliferasyon olmaktadır. Akut beyin hasarı olan hastalardan alınan monositlerin daha az MHC class II eksprese ettiği ve ex vivo verilen endotoksinlere karşı daha az pro-inflamatuar cevap ürettiği ve sellüler immun defektin beyin hasarının şiddeti ile körele olduğu yine bu çalışmalarda ortaya konmuştur.

Prass ve arkadaşlarının 2003 yılında serebral iskemi modeli oluşturulmuş farelerde yaptıkları çalışma oluşan bu immundepresyon cevabının inme sonrası enfeksiyonlarla ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Orta serebral arter oklüzyon modeli yapılan farelerde sham kontrollerle karşılaştırıldığında 3. günde periferik –akciğer gibi- dokularda bakteriyel invazyonun daha fazla olduğu, hücresel immunitenin T hücre ve NK hücre düzeyinde adrenerjik olarak baskılandığı ve beta blokör uygulaması ile bu baskılanmanın azaltılarak inme sonrası mortalitenin azaltılabildiği bu hayvan modellerinde gösterilmiştir (118).

Tüm bu bilgileri özetlemek gerekirse, fokal serebral iskemi sırasında hem doğal hem adaptif immunitenin rol oynadığı serebral iskemik dokuya yönelik bir cevap gelişir. Diğer bir taraftan ise aynı immun cevap santral sinir sisteminin immun sistem üzerindeki supresyon etkisine yönelik tetikleyici işlev oynar. Sonuç olarak, iskemi veya başka nedenle olan beyin hasarı özellikle hücre aracılı immun cevapta bir azalmaya yol açmakta olan bir maladaptif süreçtir. Bu maladaptif süreç bir bedel ödemenin sonucu olabilir. İskemi (veya beyin hasarı) sonrasında ortaya çıkan ve normal immun sistem yapılanmasında kan beyin bariyeri nedeni ile sisteme tanıtılmamış antijenler kan beyin bariyerinin ortadan kalkması nedeni ile sisteme sunulur. Sisteme sunulan bu antijenlere yönelik oluşacak yaygın otoimmun cevabın baskılanması amacı ile proinflamasyonun santral mekanizmalarla inhibe

edilmesi olası bir post-stroke otoimmün hasarı engelleyici mekanizma olarak evrilmiş bir bedel olabilir.

Bu çalışmada iskemik inme hastalarında oluşan otonom sinir sistemi aracılı immun yanıt değişikliklerinin değerlendirilmesinde otonom sinir aktivitesinin indirekt bir göstergesi olan R-R interval analizi (Heart Rate Variability: HRV) kullanılmış olup serebral iskemide HRV ve otonom sinir sistemi değişiklikleri ile ilgili bilgiler bu bağlamda önemlidir.

2.6 R-R interval analizi, Heart Rate Variability (HRV)

HRV analizi, ardışık kalp atımları arasındaki kalp hızının ekstrinsik regülasyonu ile ilişkili olan periyodik sürenin zamansal varyasyonuna dayanan bir testtir. Özellikle kalp atımlarının değişken dış etmenlere bağlı olan değişimlerini analiz eder; bu değişkenlik ise kalp hızının otonom sistem aracılı regülasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliği analizi kalp hızı üzerinde otonom sinir sisteminin etkisi ve kalbin bu kontrole cevap yetisi hakkında bilgi sağlar.(119)

Yukarıdaki bölümlerde ele alınan santral sinir sistemi immun sistem etkileşiminde otonom sistemin baskın regülatuar özellikleri temasında konuyu ele alırsak, HRV'nin bize inflamasyonun otonomik kontrolü açısından indirek bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda kalp hızı değişkenlik analizi klinikte sıkça çalışılmış bir konu olup, konu ile ilgili kayda değer bilgi birikimi mevcuttur.

Kalp atımları arasındaki değişkenlik zamansal referans baz alınarak incelenirse buna zaman alanı analizi, frekans değişkenliği olarak değerlendirilirse buna frekans alanı analizi denir. Zaman alanı analizi (time domain analysis), standart bir elektrokardiyogramda sinüs nodunun depolarizasyonu sonucu oluşan normal-to-normal (NN) intervallerinin veya QRS komplekslerinin (RR interval) kaydı sonrası, bu aralıkların atımdan atıma değişikliklerinin istatistiksel analizi esasına dayanır. Bu analiz sonucunda elde edilen verilerden başlıcaları, NN intervalinin standart deviasyonu (SDNN), kısa periodlarda ölçülen ortalama NN interval değerlerinin standart deviasyonu (SDANN), 50 milisaniye üstü ölçülen NN intervallerinin değişkenliğinin kare

kökü (RMSSD) değerleri otonom sinir sistemi değişkenliğinin kantitize edilmesini sağlarlar. Frekans alan analizi (frequency domain analysis) ise HRV analizinde daha sık kullanılan bir yöntemdir ve RR intervallerinin değerlendirilmesinde temel olarak spektral analiz yöntemlerini kullanır. Güç spektral yoğunluğu (power spectral density: PSD) analizinden elde edilen değerlerin başlıcaları “Fast Fourier Transform” analizinden elde edilen frekans komponentleri olup bunlar, ultra-düşük frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olarak adlandırılırlar. Bu değerler mutlak değerler üzerinden (ms^2) olarak veya normalize edilmiş şekli ile (n.u.) elde edilir ve her bir komponentin total değişkenliğe (güç) kayıt boyunca ne kadar katkıda bulunduğu gösterilebilir. (120)

Frekans komponentleri ile nöral sistemlerin ilişkisi ile ilgili bir çok demonstratif çalışma farmakoloji ve fizyoloji alanlarından gelmiştir. Özellikle otonomik nöral yolların modülasyonu bu komponentlerde değişimlere yol açar. Örneğin, asetilkolin antagonistleri veya vagotomi HF komponentini down modüle ederken vagusun elektriksel stimülasyonu ise HF komponentinin spektral analizdeki gücünü artırır. Bu ve benzeri örnekler bize HF komponentinin vagusun sinoatrial noda olan efferent aktivitesi hakkında bilgi sağladığını telkin etmektedir. LF komponentinin yorumlanması ise bu kadar net değildir; genel kanı LF komponentinin sempatik aktivitenin veya sempatik/parasempatik aktivitenin bir kombinasyonunu yansıttığı yönündedir. LF komponentinin HF komponentine oranı (LF/HF) ise kalp hızı fluktuasyonlarında sempatik-parasempatik dengenin indeksi olarak kabul edilir. VLF ve ULF değerlerinin fizyolojik korelasyonları ile ilgili bir konsensüs ise yoktur.(120)

2.6.1 HRV ve serebrovasküler hastalıklar

İskemik inmede de kanamalarda da kalp hızı değişkenliği kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur. (121) Değişik serebrovasküler hastalıklarda HRV ilişkisine bakan birçok çalışma olmasına rağmen bunları birbiri arasında kıyaslayan çalışma yoktur.

Geniş arter alanı inmelerinde laküner inmelere oranla daha çok artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite görülmektedir.

Enfarkt lokalizasyonu ve HRV ilişkisi ile literatürde çeşitli çalışmalara ait veriler mevcuttur. Kuriyama ve ark. yaptıkları çalışmada sol ve sağ hemisfer enfakrtlarında HRV de anlamlı farklılık saptayamadılar, putamen veya talamusu etkileyen laküner enfakrtlarda ise HF'nin azaldığını saptadılar. (122) Walter ve ark. MCA enfakrtlarında insüler etkilenim olanlar ve olmayanlar arasında zaman aralığı analizi parametreleri arasında anlamlı fark bulamadılar. Fakat sağ ve sol insüler infarktlar karşılaştırıldığında sağ taraflı insüler infakrtlarda anlamlı derecede azalmış SDNN değerleri saptadılar.(123) Tokgözoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ise bu veriyi destekler bulgular frekans aralığı analizlerinde elde edildi. (azalmış HF, LF değerleri).(124) İnme şiddeti daha yüksek olanlarda (NIHSS yüksek olanlarda) otonomik disfonksiyon telkin eden HRV değişiklikleri daha sık görülür. Bu ilişki enfarkt büyüklüğü için de aynı şekilde geçerlidir. (125)

2.6.2 İnme ilişkili immun sistem değişiklikleri ve HRV

Klinik immünolojide, inflamatuvar refleksin aktivitesini ölçmek için otonomik sinir sisteminin nöral aktivitesinin kaydedilmesinin doğal immun sistemin inflamasyon cevabının sensitif bir belirteci olup olamayacağı henüz cevabı tam verilememiş bir sorudur. Bu soru inme ilişkili pnömoniler açısından serebrovasküler hastalıkların klinik pratiğini de yakından ilgilendirmektedir. İnme ilişkili pnömonilerde bir ön belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusunun cevabına yönelik hali hazırda devam eden geniş klinik çalışmalar da vardır. Bununla beraber inflamatuvar belirteçler ve otonom sinir sistemi fonksiyonu ilişkisini HRV aracılı olarak ele alan çalışmalardan veriler mevcuttur.

Bunlardan özellikle 15 yıllık takiplerin yapıldığı 757 genç erişkin yaş grubu iskemik serebrovasküler hastanın dahil edildiği CARDIA çalışmasında HRV parametreleri ile IL-6 ve CRP değerleri arasındaki ilişki irdelenmiş olup elde edilen veriler önemlidir. Bu hastalarda artmış inflamatuvar belirteçler ile HRV de parasempatik tonusun ters olarak korele olduğu gösterildi.(126)

İnme ilişkili enfeksiyonların öngörülebilmesi bağlamında nörojenik immün modülasyonun durumu hakkında HRV'nin bilgi verici olup olmayacağı konusunda ise klinik çalışmaların çoğu hali hazırda devam etmektedir. Bunlar arasında ön plana çıkanlar Predictors of Sepsis [PRED-SEP], Predictors of Early Chest Infection in Acute Ischemic Stroke [PRECAST], Prediction of Stroke-Associated Pneumonia [PREDICT], Stroke Adverse Outcome Is Associated With Nosocomial Infections [STRAWINSKI] olarak özetlenebilir. Konu ile ilgili öncü çalışmalardan biri Günther ve ark. tarafından 2011'de 43 hasta ile yapılmıştır. (PRED-SEP grubu). Bu seride klinik ve paraklinik (CRP, beyaz küre yükseklği) bulgular ortaya çıkmadan HRV'de gün içinde HF komponentindeki yükselme, LF komponentindeki düşme ve LF/HF indeksinin azalmasının, gece ise LF ve VLF komponentlerindeki azalmanın enfeksiyonlar için öngördürücü olabileceği ortaya konmuştur.(127)

Tüm bu bilgileri özetlemek gerekirse, HRV analizinden elde edilen veriler -santral sinir sisteminin otonom sinir sistemi üzerinden immün sistem üzerindeki modülasyonu bağlamında ele alındığında- iskemi sonrası immün depresyon ve enfeksiyonlar ile korele olabilecek paraklinik ölçütler olabileceği yönündeki düşünceleri desteklemektedir. Bizim çalışmamızda HRV ölçümleri de bu amaçla yapılmıştır.

2.7. İnmenin nöroanatomik karşılığı net olmayan sekelleri

Serebrovasküler hastalık polikliniklerinde sık karşılaşılan senaryolardan biri, inme hastalarının uzun dönem takiplerinde enfarkt dokusunun nöroanatomofonksiyonel karşılığına uyan sekellerden bağımsız olarak hastaların günlük yaşam aktivitesinin beklenenden fazla olarak kısıtlanmasıdır. Örnekle açıklamak gerekirse bir sağ orta serebral arter oklüzyonuna bağlı gelişen serebrovasküler hastalık sonrası hastanın sol hemiparezisinin uzun dönemde sekel olarak belirgin kalmamasına rağmen hastanın giyinme, banyo yapma gibi günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma olması hiç de nadir görülen bir klinik senaryo değildir.

Hastaların fokal serebral enfarktının anatomofonksiyonel karşılığı olan inmenin belirgin sekelleri (hemiparezi, ataksi, afazi gibi) olmaksızın, inme

hastalarının günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyecek sekeller ise inmenin sessiz sekelleri olarak ifade edilebilir. Bu sessiz sekellerden en ön plana çıkan üç durum, inme sonrası kognitif kayıp/demans, inme sonrası depresyon ve inme sonrası yorgunluk olarak ele alınabilir.

2.7.1 İnme sonrası kognitif bozukluk (PSCI), inme sonrası demans (PSD)

İnme ve demans yakın ilişkilidir. Her iki hastalık da benzer risk faktörlerine sahiptir ve inme demans riskini, demans ise inme riskini artırır. Histopatolojik çalışmalarda serebrovasküler hastalık (inme, sessiz enfarkt, mikroenfarktlar ve amiloid anjiopati) geç başlangıçlı demanslarda çoğu vakada bulunur ve tüm demans nedenlerini ele aldığımızda vasküler lezyonlara atfedilebilecek risk kortikal beta amiloid plaklara ve nörofibriler yumaklara atfedilebilecek riskten daha fazladır. (128)

59-80 yaş arası 5.514 hastayı içeren bir meta analizde ilk veya rekürren iskemik inme ile hastane başvurusu yapan hastalar arasında demans prevalansı %14,8 olarak bulunmuştur. Bu oran ilk iskemik inme ile başvuranlarda rekürren gruba göre anlamlı olarak az bulunmuştur (sırasıyla %12,1 ve %23,6). İnme öncesi demans tanısı olan hastaların inme sonrası 3 ve 12. aylarda sağ kalımının, inme öncesi demans olmayan hastalara göre daha az olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, inme öncesi demansı olan olguların mortalitesinin daha yüksek olması olarak düşünülebilir. (128)

Yukarıda bahsi geçen meta analizden gelen veriler, inme öncesi demans hastaları istatistiksel analizin dışında bırakılsalar dahi, inme sonrası ilk bir yılda demans riskinin arttığını doğrulamaktadır. Bu durum ilk iskemik inme hastalarında, rekürren iskemik inme hastalarına göre daha düşüktür (sırasıyla %12,0 ve %41,3). Uzun dönemde de benzer veriler elde edilmiştir. İnme hastalarında demansın yıllık kümülatif insidans artışı ise ortalama %,3,0 olarak bulunmuştur. Kontrol demans insidansı ile karşılaştırıldığında inme hastalarında özellikle ilk bir yıl içerisinde demans riski 9 kat artmaktadır. (128)

PSCI ve PSD risk faktörleri, hastalık öncesi kognitif bozukluk, disabilite, serebral atrofi ve beyaz cevher hastalığı veya inmeye dair faktörlerden sol

hemisfer tutulumu, disfazi, inme şiddeti, kortikal, beyin sapı ve laküner enfarkt, enfarkt hacmi, zamansal ve mekânsal olarak farklı çoklu serebrovasküler olaylar olarak sıralanabilir. Bunlar içerisinde serebral atrofi hem birçok veri ile desteklenmiş olması hem de voksel bazlı ölçüm metotları ile kantitatize edilebilmesi nedeniyle önemlidir (129).

İnmeye bağlı sekonder hasarların da serebral atrofi ile ilgili olduğu bilinmektedir. İnmeye bağlı sekonder hasarlar ile kastedilen durumlar içerisinde delirium en ön plandadır. Delirium akut serebrovasküler hastalığın direk kendisine bağlı gelişebileceği gibi inmenin sistemik komplikasyonlarına bağlı olarak gelişebilir. Bu komplikasyonların başlıcaları enfeksiyonlar, sepsis ve diğer hipotansif durumlardır. Delirium tablosunun eşlik ettiği minör serebrovasküler hastalarda bile bu durum ilerideki kognitif kayıp açısından öngörü sağlayabilir. Desmond ve arkadaşlarının 2002 yılında 334 hasta ve 247 kontrol grubu ile yaptıkları prospektif kohortta; inme sonrası hipoksi ve sistemik inflamatuvar cevap ile ilişkili olan, nöbetler, kardiyak aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, sepsis ve hipotansiyon gibi komplikasyonların da deliriuma neden olmalarından bağımsız olarak uzun dönemde (5 yıllık takip) demans için 4.4 katlık rölatif risk artışına neden olduğu ortaya konmuştur. (130) Yukarıda bahsi geçen delirium ve diğer inme sonrası ikincil hasarlayıcıların uzun dönemde hangi mekanizmalar ile kognitif kayıp açısından etkileri olduğu ise cevabı henüz net olarak verilememiş bir sorudur.

2.7.2 İnme sonrası depresyon (PSDe) ve inme sonrası yorgunluk (fatigue) (PSF)

İnme geçiren her üç hastadan en az biri inme sonrası dönemde depresyon yaşamaktadır. (131,132) İnme sonrası depresyon insidansı ile ilgili oranlar çalışılan popülasyona ve depresyonun nasıl tanımlandığına ve kriterlerine bağlı olarak değişmektedir. İnme sonrası depresyon ile ilgili birçok çalışma kesitseldir; uzunlamasına çalışmalar daha küçük gruplarda yapılmış olup takip süreleri genel olarak kısıtlıdır. Yorgunluk ise hem depresyonun bir manifestasyonu olabileceği gibi kendi başına da oldukça sıktır. İnme geçirmiş her dört hastanın üçünde yorgunluk (fatigue) görülür (133).

Yorgunluk ve depresyon beraber görülebileceği gibi birçok bulgu bu iki durumun farklı antiteler olabileceğine işaret eder. PSF, PSDe'dan daha siktir ve inme sonrası takiplerinde depresyon olmadan sadece yorgunluktan muzdarip bir hasta grubu mevcuttur. van der Werf ve arkadaşlarının 90 hastada bir yıllık inme sonrası takipleri ile yaptıkları çalışmada PSF olan hastaların %38'inde depresyon görülmüştür. Diğer yandan depresyonu etkin tedavi edilen hastalarda yorgunluk ortadan kalkmamaktadır. Son olarak, PSF depresyon ve anksiyeteden bağımsız olarak geçici iskemik atak hastalarıyla karşılaştırıldığında inme sonrası tamamen iyileşmiş hastalarda çok daha sık görülür. Bu gözlemler özellikle yorgunluğun psikososyal etmenlerden ziyade serebral doku hasarının aktive ettiği devam eden biyokimyasal değişiklikler ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (133).

2.8 İnme sonrası serebral atrofi ve klinik karşılıkları

İnme sonrası dönemde hastalarda görülen serebral atrofi mekanizması tam aydınlatılamamış bir mekanizma sonucu oluşmaktadır. Klinik açıdan inme sonrası serebral atrofının PSF, PSD ve PSDe ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle inme sonrası demans olgularında serebral atrofi önemli bir risk faktörüdür. Bu hastalarda bahsedilen hacim kaybı sadece enfakt alanına lokalize değildir ve global bir atrofi söz konusudur.(134) Hacim kaybı her iki hemisferde meydana gelirken enfarktın karşı hemisferinde olan kaybın altında yatan mekanizma ise tam bilinmemektedir.

2.9 Fokal iskemik dokuya immun cevap, inme ilişkili immundepresyon, inme ilişkili enfeksiyonlar, inme sekeli olarak inflamasyon: Fasit daire

Yukarıdaki bölümlerde sırasıyla özetlenmeye çalışılmış olan bu konuların birbiriyle bağlantıları inme hastalarının uzun dönem sonlanımları açısından önemlidir.

İnme sonrası hem doğal immunité aktivasyonu hem de daha önce immun sisteme sunulmamış santral sinir sistemi antijenlerinin sunularak adaptif immunitenin aktivasyonunun santral sinir sistemi için olası yıkıcı sonuçlarının dengelenmesi immun sistemin yine santral sinir sistemi aracılı

mekanizmalarla periferde baskılanması yoluyla olur. Bu durum santral sinir sistemine karşı oluşacak yaygın bir immun cevabın önlenmesini sağlarken, immun sistemin baskılanması hastaları inme sonrası dönemde enfeksiyonlara açık hale getirir (2).

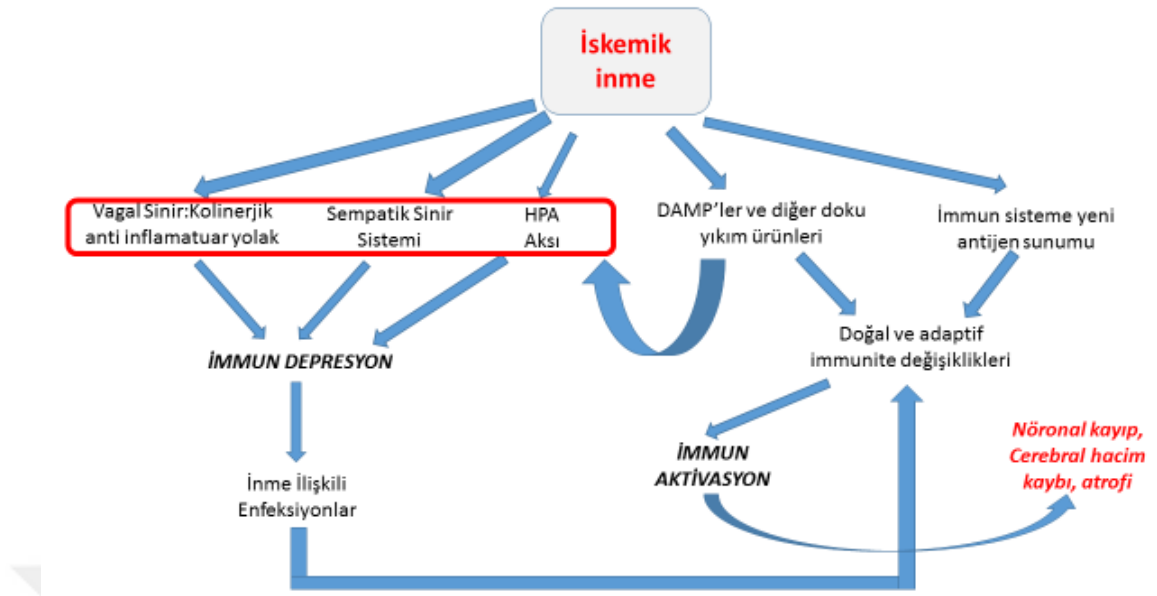
İnme ilişkili enfeksiyonların ise inme ilişkili klinik sonlanıma olan kötü yöndeki etkisinin enfeksiyon sürecinden sonraki uzun dönemde de inflamatuvar bir kaskadın aktif halini devam ettirmesine katkıda bulunabileceği yönündeki veriler bu açıdan önemlidir. Serebral atrofinin inme sonrası yaşa göre beklenen hızının akselere olması, serebral atrofinin inme sonrası görülen başta demans olmak üzere, depresyon ve yorgunluk ile ilişkisi ise bu yönden ele alınabilecek bir olgudur. Zira inme sonrası görülen serebral atrofinin fizyopatolojik mekanizmaları net olarak ortaya konamamış olup inme sonrası oluşan immünolojik değişimler ve inflamatuvar yanıtın inme sonrası uzun dönemde de devam ettiğine dair veriler bu açıdan es geçilemez. İnme ilişkili enfeksiyonların ise bu inflamatuvar cevaba katkıda bulunduğunu telkin eden veriler ise azımsanmayacak derecede güçlüdür.

Patolojik çalışmalardan gelen veriler santral sinir sisteminde inflamatuvar filtratların inme sonrası yıllar sonra bile bulunabileceğini göstermiştir. Mena ve arkadaşlarının 137 hastalık geniş histopatolojik serisinde inme hastalarının beyinlerinde mononükleer hücrelerin, perivasküler genişlemelerin ve makrofajların sırasıyla %42, %44 ve %72 oranlarında görülebildiği, -1 yılı aşkın- eski inme hastalarının beyinlerinde de T hücre ve dendritik hücrelerin bulunabileceği gösterilmiştir.(135) Yine de bu fokal değişikliklerin inme sonrası immun depresyon ve demans ile ilgisi net değildir. Diğer yandan inme sonrası immun depresyon ile ortaya çıkan enfeksiyonların immun sisteme santral sinir sistemi antijen sunumunu ve kostimulatör molekülleri arttırdığı tahmin edilmektedir (136). Bu hipotez, orta serebral arter oklüzyon (MCAO) modeli oluşturulmuş farelere reperfüzyon esnasında bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) uygulaması ile yapılan çalışmalarla desteklenmiş ve benzer çalışmalarda tutarlı bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmalar içerisinde prototip olarak özetlenebilecek bir çalışma Becker ve arkadaşları tarafından MCAO modeli oluşturulmuş farelerde sham kontrollerle karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Bu

çalışmada MCAO fareler ile sham kontrol farelere reperfüzyon sırasında 3. saatte LPS uygulaması yapılarak bu farelerin beyinlerinden ve dalaklarından alınan hücrelerle yapılan mononükleer hücre kültürleri myelin basic protein (MBP) ile muamele edilmiştir ve bu mononükleer hücrelerin inflamatuvar belirteç cevapları IFN gama ve TGF beta ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında bu farelerin uzun dönem nörolojik klinik skorları (yapışkan bant testi), enfarkt hacimleri ve serebral atrofi miktarları 1. ayda karşılaştırılmıştır. Özetle çalışma sonucunda LPS enjeksiyonu yapılan farelerde MCAO oklüzyonunun 1. ayında MBP spesifik Thelper1 cevabının daha yüksek olduğu, nörolojik skorların LPS (+) farelerde daha yüksek ve daha kötü nörolojik sonlanım olduğu görülmüştür. Akut dönemde enfakt volümü ve perienfarkt ödemde LPS enjeksiyonu yapılan fareler ile yapılmayanlar arasında anlamlı fark olmamakla beraber, 1. ayda bakılan iskemik ve *non iskemik* hemisfer atrofi oranlarının LPS enfeksiyonu yapılan farelerde anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür (4).

Bu bulgular ve inme ilişkili immun depresyon ile yatkınlığın olduğu inme ilişkili enfeksiyonların hastaların uzun dönem klinik sonlanımlarında ve bununla beraber serebral hacim kaybı ve klinik karşılıkları olabilecek inme sonrası demans, depresyon ve yorgunluk olgularına etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Serebral iskemi sonrasında oluşan bu olaylar silsilesi tüm bu verilerden yola çıkılıp tüme varıldığında hipotetik olarak -akışı itibari ile-, fokal iskemik dokunun –doğal ve adaptif- immunitiyi aktive etmesi, nöronal dokulara oluşabilecek yaygın immun cevabın dengelenmesi sonucunu doğuran santral mekanizmalarla periferik immun yanıtın baskılanması, özellikle periferdeki immun depresyonun inme hastalarını enfeksiyonlara açık hale getirmesi, bu enfeksiyonların ise serebral dokuya karşı oluşan immun cevabı hem kısa hem uzun dönemde ağırlaştırarak serebral doku kaybının inme sonrası dönemde de devam etmesine neden olması ile giden bir maladaptif fasit daire süreci şeklinde kurgulanabilir. Bu kurgu *Şekil 2.3.*'de aşağıda şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. İskemik inme sonrası oluşan immün aktivasyon – immunsupresyon döngüsü

Çalışmamızın amacı iskemik inme hastalarında inme sonrası uzun dönemde enfarkta göre kontralateral hemisferde devam eden volüm kaybını ve bu volüm kaybını etkileyen faktörleri ortaya koymaktır. Hipotez olarak yukarıda özetlenmiş olan patofizyolojiden yola çıkılarak olası serebral hacim kaybının altında yatan mekanizmanın inme sonrası tetiklenen immün aktivasyon- immün supresyon ve sekonder enfeksiyonlar kaskadı olabileceğinin düşünülmesi nedeniyle hastalarda özellikle hacim kaybının inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi çalışmanın ilgi alanını oluşturmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma için, Ağustos 2016 – Aralık 2017 yılları arasında üniversitemiz Nöroloji bölümüne başvurmuş ve Hacettepe Üniversitesi İnme Veritabanına kaydedilmiş ve ilk 48 saat içerisinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış tek taraflı enfarkta bağlı 31 iskemik inme hastası prospektif olarak dahil edilmiştir. Ayrıca beyin tutulumunun birincil olarak beklenmediği, amyotrofik lateral skleroz ve myopati tanılı 2 farklı hasta da çalışma protokolüne dahil edilmiştir. Bu 2 hastanın verileri ayrıca sunulmuş olup istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı (GO 15/700-14) ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Yapılan İşlemler ve Kaydedilen Veriler

Çalışma hastalarında klinik izlem esnasında yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonucunda elde edilen şu veriler kaydedilmiştir.

- Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet, inme risk faktörleri (hipertansiyon, Diabetes Mellitus, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı)
- Başvuru anındaki inme şiddeti: NIH İnme Skalası (NIHSS) skoru
- İnme etiyojisi: CSS sınıflamasına göre (137)
- Başvuru sonrası ilk 48 saat içerisinde elde edilen 24-saatlik Holter inceleme bulguları (detayları aşağıda belirtilmiştir)
- Yatış “Simplified Acute Physiology Score” (SAPS) II skoru. (138)
- Biyobelirteçler: Tam kan sayımı (nötrofil ve lenfosit oranı), sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin
- MRG bulguları: Hastalarda voksel bazlı morfometrik ölçümlere elverişli MRG protokolü uygulanmış olup aşağıda detaylı olarak anlatılmaktadır

3.3. 24 saatlik ritim holter protokolü ve değerlendirilmesi

Bilinen atriyal fibrilasyon öyküsü olmayan hastalara 24 saatlik Holter ritm kaydı Ela Medicals Spiderview (ELA Medical SORIN Group, Le Plessis-Robinson, France) cihazı ile yapıldı. Başvurunun ilk 24-48 saati içerisinde ritm kaydına başlandı. Bu ritm kayıtlarından gündüz ve gece periyodunda üçer saatlik zaman aralıkları seçilerek zaman alanı ve frekans alanı analizleri yapıldı. Zaman alanı analizinden elde edilen ortalama kalp hızı, SDANN, RMSDD değerleri, frekans alanı analizinden elde edilen Total Power (TP) , LF, VLF , HF ve LF/HF değerleri kaydedildi.

3.4. MRG Protokolü ve Değerlendirilmesi

MRG 1,5 T MR tarayıcısı (Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak yapıldı. Tüm MRG tetkikleri hastanemiz radyoloji bölümünde inme için düzenlenmiş protokole uygun olarak şu sekansları içerecek şekilde yapıldı: aksiyel T1 ağırlıklı spin-echo (TR/TE, 500/20 ms), aksiyel ve koronal T2A fast spin-echo (TR/TE, 5000/100ms), aksiyel FLAIR (TR/TE/TI, 8150/130/2200ms) ve aksiyel DAG (maksimum b faktörü, 0-1000s/mm²). Tüm görüntüler 5 mm kalınlıkta idi. Ayrıca 2mm kesit kalınlığında aksiyel SWI (TR/TE:50, 50/40, FA: 15) yapıldı. Rutin MR protokolüne ek olarak bu hastalarda izotrop voxel görüntülemesi amaçlı olarak T1 multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) 3D (TR=1900 ms, TE=4.15 ms, TI=1100 ms) elde edildi.

Hastalara tanı esnasında yapılan MR görüntülemeye ek olarak takiplerde 1. ay ile 6. ay arasındaki zaman aralığında takip görüntüleme aynı protokol ile yapılmıştır. Takip görüntülemelerin süresi hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir.

3.4.1 Voksel bazlı morfometrik analiz

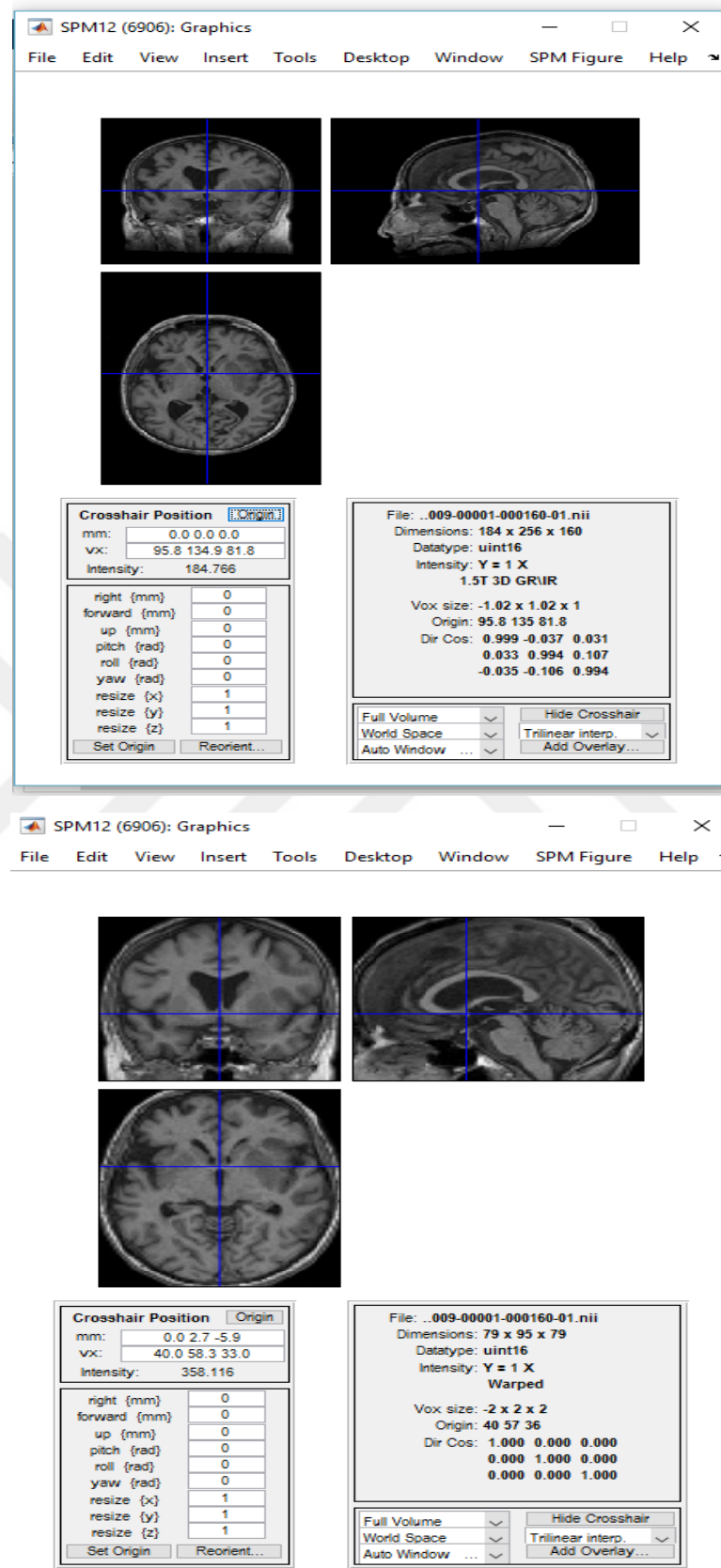
Voksel bazlı morfometrik ölçümler SPM 12 toolbox (Statistical Parametric Mapping, Institute of Neurology, London, UK) MATLAB R2016a ara yüzü üzerinden kullanıldı. Tüm T1 MPR görüntüler normalize grup şablonuna (International Consortium of Brain Mapping (ICBM) - European Brains) normalize edildikten sonra (Şekil 3.1) gri madde, beyaz madde ve

beyin omurilik sıvısı volümleri segmente edilmiştir (*Şekil 3.2*). Bu volümler DARTEL algoritması uygulanarak spasyal olarak normalize edilmiştir. Bu aşamalardan sonra region of interest (ROI)'ler için maskeleme uygulanarak, ROI vokselleri izole edilmiştir, bu voksellerin hacimleri hesaplanmıştır. Görüntülerde ROI maskelemesi için otomatize bir yöntem olan Talairach Daemon Database bazlı anatomik şablonların uygulandığı WFU Pick Atlas toolbox (Wake Forest University School of Medicine) kullanılmıştır (*Şekil 3.3*). Otomatize olarak maskeleme uygulanan ROI'ler aşağıda sıralanmıştır:

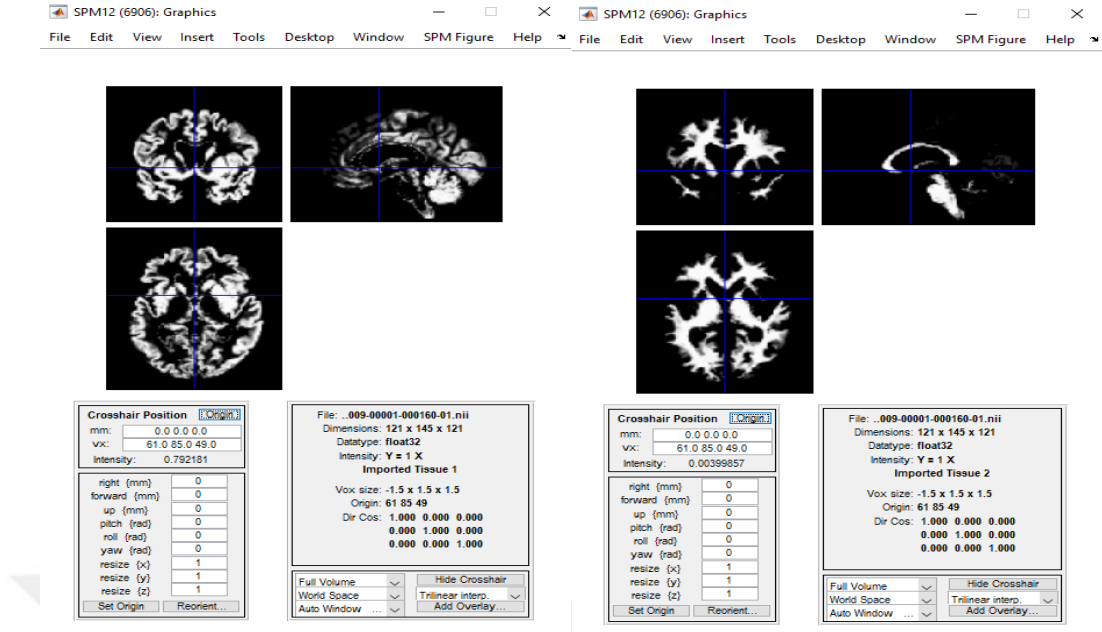
- (Enfarkta göre) Kontralateral hemisfer gri cevher volümü
- Kontralateral hemisfer beyaz cevher volümü
- Kontralateral hemisfer total volümü

Bu ölçümler hastanın başvuru ve takip görüntülerinde yapılmıştır.

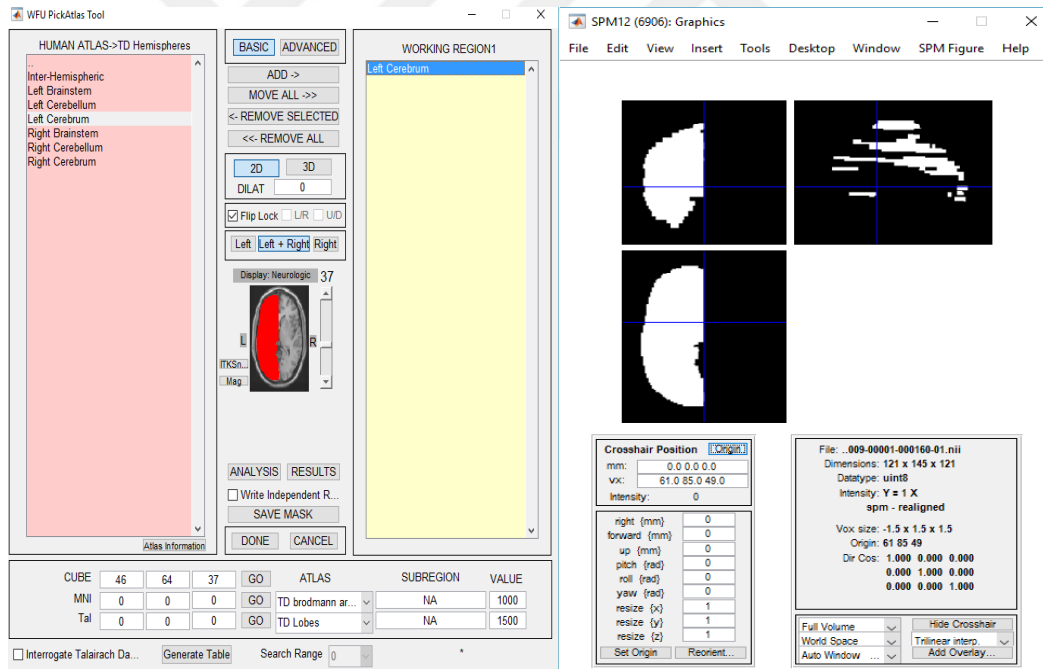
İlaveten, kontralateral hemisferde ortaya çıkan hacim değişikliklerinin enfarkta homolog bölgelere sınırlı olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla başvuru görüntülemesinde diffüzyon kısıtlılığı gösteren alanların kontralateral homolog bölgesinde yarı otomatize olarak vöksel intensiteleri kullanılarak maske oluşturulmuştur. Bu maskeler için DAG görüntüler önce MRicro (www.mricro.com; Rorden and Brett, 2000) programına aktararak vöksel intensitelerine eşik değeri uygulanmıştır; hiperintens diffüzyon kısıtlılığı alanları dışındaki vokseller bu şekilde baskılanarak enfarkt alanı belirlenip bu maskenin ayna hayali elde edilmiştir. Böylece iskemik alan kontralateralindeki homolog alan voksellerini kapsayan maske oluşturulmuştur (*Şekil 3.4*)



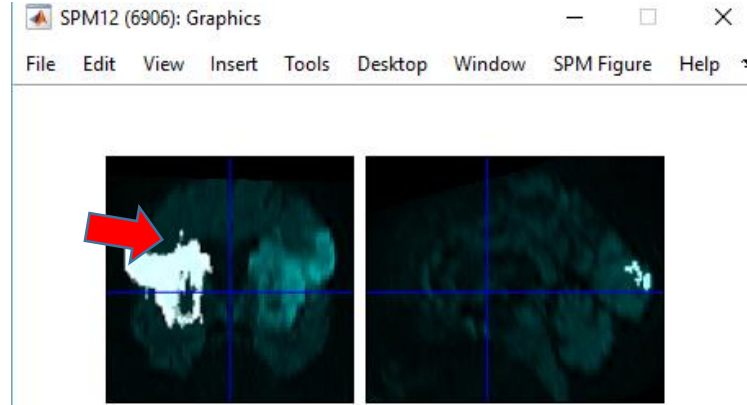
Şekil 3.1. T1 MPR görüntülerin SPM ortamına aktarımı ve normalizasyonu



Şekil 3.2. Gri cevher ve beyaz cevher segmentasyonu



Şekil 3.3. Enfarkt kontralateral hemisferinde otomatize ROI maske oluşturulması



Şekil 3.4. Difüzyon ağırlıklı görüntüler kılavuz alınarak oluşturulan iskemi bölge haritasının standardize atlasta enfarkt karşı hemisferine ROI maske (kırmızı ok) olarak transpozisyonu

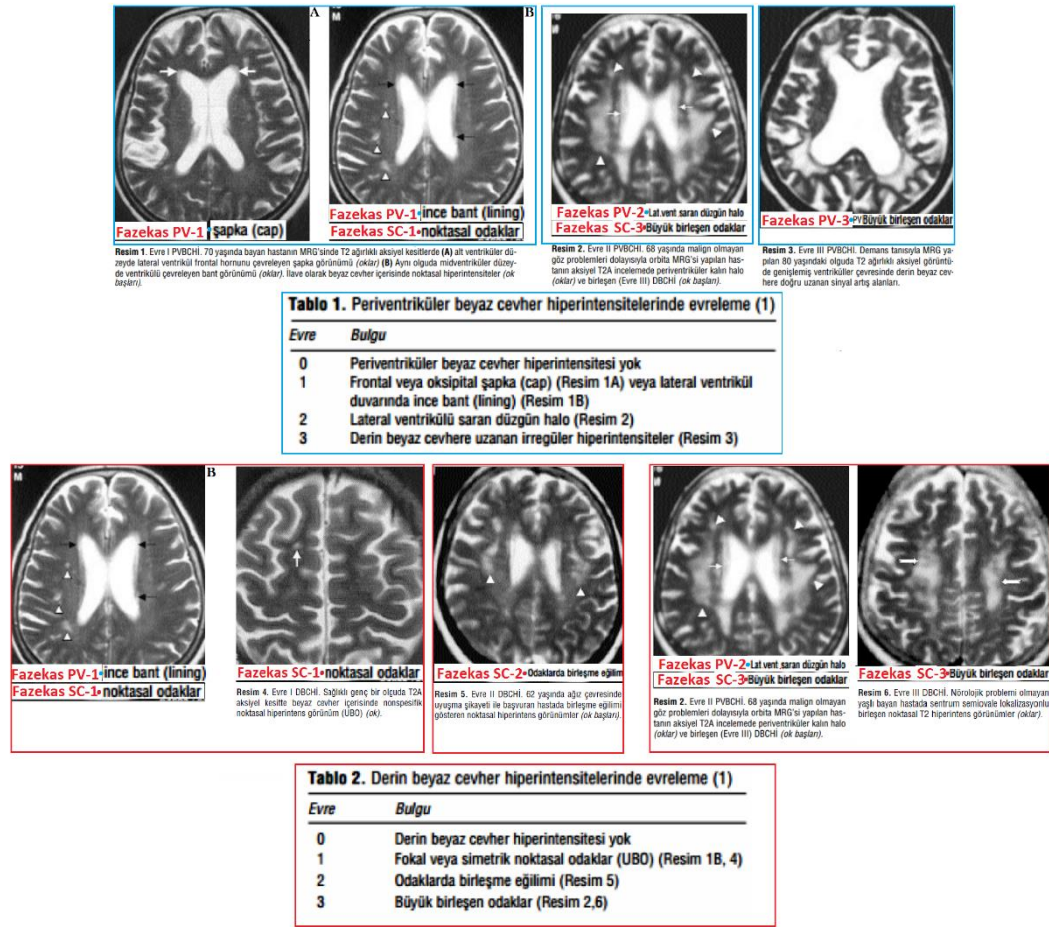
3.4.2 Değerlendirmeye alınan diğer görüntüleme özellikleri

3.4.2.1 Enfarkt hacmi hesaplaması

Hastaların başvuru difüzyon ağırlıklı görüntüleri MRlcro ortamına aktarılarak elle işaretleme (hand traced) ile enfarkt alanları çizildi ve hacimleri otomatize yöntem ile hesaplandı.

3.4.2.2 Fazekas skorlaması (periventriküler ve subkortikal):

Başvuru T2 ve FLAIR görüntüler üzerinde beyaz cevher lezyon yükü Fazekas ölçeği kullanılarak skorlandı (139). Şekil 3.5'de Fazekas ölçeği için kılavuz görüntüler görülmektedir.



Şekil 3.5. Fazekas ölçeği için kılavuz görüntüler

3.5. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler medyan değer (çeyreklikler arası aralık, ÇAA) olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farkların analizleri Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi veya Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Ki-kare testi yapılırken gruplardan en az biri 5 veya altında hasta sayısı içerdiği takdirde Fisher's exact test kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizler için bağımlı değişkenin aylık hacim kaybı olduğu lineer regresyon modelleri kullanıldı. İki uçlu $p \leq 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analiz SPSS® 16.0 programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hasta grubuna ait özellikler

Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre özellikleri *Tablo 4.1*'de gösterilmiştir. Hastalarda ortalanca (ÇAA) yaş 71 (58–83) yıl olup, hastaların 15'i (%48) kadın 16'sı (%52) erkekti. Ortanca (ÇAA) NIH skoru 11 (3–19) ve başvuru enfarkt hacmi değeri 42,40 ml (12,03 – 125,08) olarak saptanmıştır. İzlemi sırasında 14 hasta (%45,2) inme ilişkili pnömoni ve/veya idrar yolu enfeksiyonu tanısı almıştır.



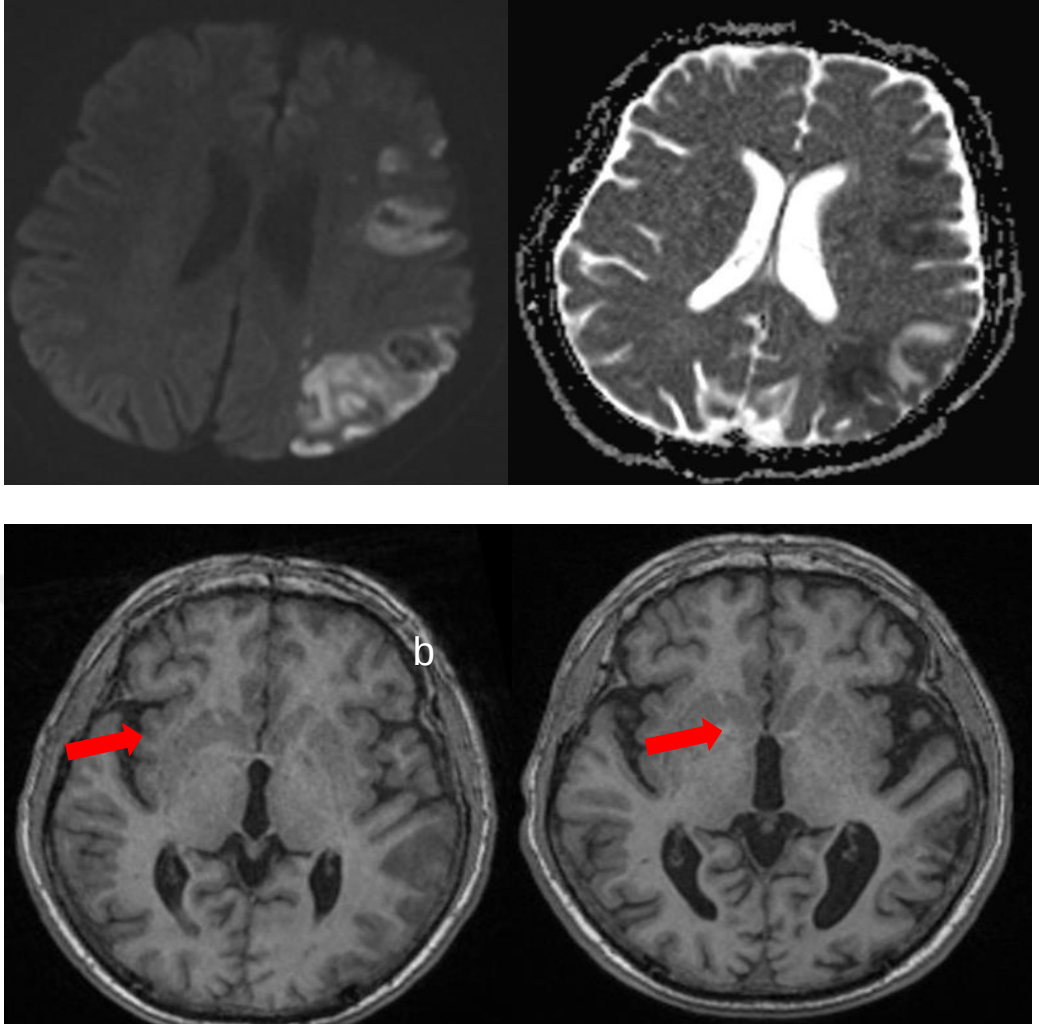
Tablo 4.1. Hasta grubuna ait özellikler

Yaş (ortanca, ÇAA)	71 (58-83) yıl
Kadın cinsiyet (n, %)	15 (%48,4)
Erkek cinsiyet (n, %)	16 (%51,6)
Risk Faktörleri (n, %)	
Hipertansiyon	19 (%61,3)
Diabetes Mellitus	5 (%16)
Hiperlipidemi	4 (%12)
Koroner arter hastalığı	11 (%35)
Sigara	4 (%12,9)
Atriyal fibrilasyon	5 (%16,1)
İnme etiyojisi (CCS sınıflamasına göre) (n, %)	
Büyük damar ateroskleroza	8 (%25,8)
Kardiyoembolizm	13 (%41,9)
Küçük damar oklüzyonu	2 (%6,5)
Diğer nedenler	1 (%3,2)
Kriptojenik	7 (% 22,6)
Başvuru NIH inme şiddeti skoru (ortanca, ÇAA)	11 (3-19)
Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	
Başvuru DAG enfarkt hacmi (ortanca, ÇAA)	42,40 (12,03-125,8) ml
Fazekas skoru- periventriküler (FSpv) (n, %)	
FSpv 0-1	23 (%74,2)
FSpv 2-3	8 (%25,8)
Fazekas skoru – subkortikal (FSsc) (n, %)	
FSsc 0-1	21 (%67,7)
FSsc 2-3	10 (%32,3)
Laboratuvar bulguları (başvuru anında)	
Eritrosit sedimentasyon hızı (ortanca, ÇAA)	12 (4-29) mm/sa
C-reaktif protein düzeyi (ortanca, ÇAA)	1,02 (0,70-2,84) mg/dl
Prokalsitonin düzeyi (ortanca, ÇAA)	0,11 (0,05-0,18) ng/ml
Lenfosit sayısı (ortanca, ÇAA)	1,4 (0,9-1,9) (/mm ³)
Nötrofil sayısı (ortanca, ÇAA)	6,8 (3,8-9,7) (/mm ³)
Nötrofil/Lenfosit oranı (ortanca, ÇAA)	5,28 (1,9-11,71)
R-R interval analizi	
LF/HF (Gündüz) (ortanca, ÇAA)	1,37 (0,82-3,4)
LF/HF (Gece) (ortanca, ÇAA)	1,44 (0,99-3,17)
İlk 24 saat SAPS-II skoru (ortanca, ÇAA)	28 (20-41)
İzlemde pnömoni ve/veya İYE gelişimi (n, %)	14 (%45,2)

4.2 Serebral hacim değişiklikleri

Çalışmanın birincil sonlanım noktası bu hastalarda iskemik alanın kontralateral hemisferinde takip süreç içerisinde gelişen atrofi düzeyidir. 31 hastada takip süresi içerisinde ortalanca (ÇAA) 73. günde (52–114) kontrol MR görüntüleme alınmış olup kontralateral hemisferde sırası ile ortalanca (ÇAA) hacim kaybı miktarı ve yüzdesi (bazal hemisfer hacmine oranla) 12,30 (4,29 – 32,25) ml ve %2,53 (0,63 – 5,72) tür ($p<0,001$; Friedman testi) (Şekil 4.1). Aylık kayıp oranı için ortalanca (ÇAA) değer %1,26 (0,00 – 2,53) olarak bulunmuştur. Bu hacim kaybının bileşenleri olarak enfarkt homolog alanının ve non homolog alanın hacim kaybı yüzdeleri ayrı ayrı ele alındığında ise kontralateral hemisferde enfaktın non-homolog alanına uyan bölgedeki kayıp yüzdesinin homolog alana göre daha ön planda olduğu izlenmiştir (sırasıyla kayıp yüzdeleri için ortalanca değerler %2,53 , %1,38). Hastalarda hacim kaybına ilişkin bulgular *Tablo 4.2* 'de özetlenmiştir.

Şekil 4.1'de ise belirgin atrofisi olan bir hasta örneği gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Serebral atrofi gelişen hasta örneği

57 yaşında bilinen hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküleri olan hasta. Sol orta serebral arter alanında difüzyon kısıtlılığı görülmekte olup iskemik inme etiyolojisi büyük arter aterosklerozudur. Başvuru MR görüntülemeye (a) 104 gün sonra yapılan kontrol MR görüntülemeye (b) atrofi dikkati çekmektedir. Hastanın başvurusu esnasında yapılan ölçümde sağ hemisfer hacmi 602 ml olup, takip MR görüntülemeye elde edilen ölçümlerde ise 565,77 ml'dir. 104 günlük (3,41 ay) süre zarfında iskemik enfarktın kontralateral hemisferi olan sağ hemisferdeki hacim kaybı bazal hacmine oranla %6,01 olup, aylık kayıp yüzdesinin %1,76 olduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastalarda belirlenen ROI alanlarında hacim kaybına ilişkin bulgular

	Ortanca (ÇAA)
Başvuru esnasında enfarkt kontralateral hemisfer hacmi	535,28 (487,35 – 582,20) ml
Takip süresi	73 (52-114) gün
Takip görüntülemelerde enfarkt kontralateral hemisfer hacmi	520,37 (467,35 – 565,92) ml
Kontralateral hemisfer hacim kaybı	12,30 (4,29 – 32,25) ml
Kontralateral hemisfer hacim kayıp yüzdesi	%2,53 (0,63-5,72)
Aylık kayıp yüzdesi	%1,26 (0-2,53)
Kontralateral hemisferde enfaktın homolog alanına uyan bölgedeki kayıp miktarı	0,40 (0,01 – 3,91) ml
Kontralateral hemisferde enfaktın homolog alan dışı bölgede kayıp miktarı	11,92 (3,46 – 27,87) ml
Kontralateral hemisferde enfaktın homolog alanına uyan bölgedeki kayıp yüzdesi	%1,38 (0,00 – 5,29)
Kontralateral hemisferde enfaktın homolog alan dışı bölgede kayıp yüzdesi	%2,53 (0,57 – 5,49)
Başvuru esnasında enfarkt kontralateral hemisfer gri cevher hacmi	285,27 (241,90 – 325,88) ml
Takip görüntülemelerde enfarkt kontralateral hemisfer gri cevher hacmi	278,49 (241,58 - 312,71) ml
Başvuru esnasında enfarkt kontralateral hemisfer beyaz cevher hacmi	247,28 (229,25 – 267,07) ml
Takip görüntülemelerde enfarkt kontralateral hemisfer beyaz cevher hacmi	233,95 (215,92 – 257,66) ml
Kontralateral hemisfer gri cevher kayıp miktarı	4,85 (-7,82 – 13,17) ml
Kontralateral hemisfer gri cevher kayıp yüzdesi	%1,67 (-2,36 – 4,04)
Kontralateral hemisfer beyaz cevher kayıp miktarı	8,92 (3,98 – 19,06) ml
Kontralateral hemisfer beyaz cevher kayıp yüzdesi	%4,22 (1,73 - 7,70)

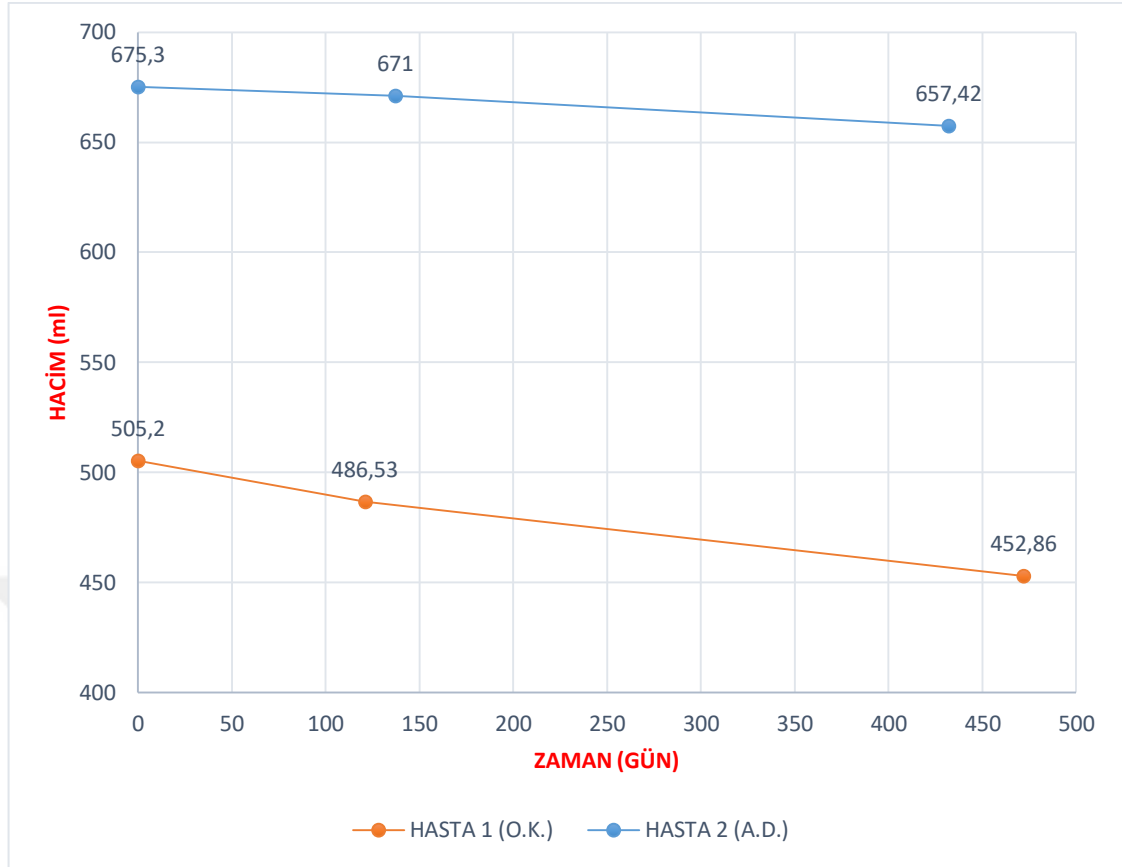
Ölçüm değerlerinin salt ölçüme bağlı değişkenliğini test etmek amacıyla 6 hastaya başvuru görüntülemesinden 2 gün sonra yeniden izotrop görüntüleme alınarak bu görüntülemeler arasındaki ölçüm farkı ortaya kondu. Bu ölçümlerde enfarkt kontralateral hemisferlerinden elde edilen mutlak ortalama hacim farkı 5,6 ml olup ortalama hacim fark yüzdesi %0,9 olarak

hesaplanmıştır. Bu yüzde farkın standart sapma değeri %0,2 olarak hesaplanmış olup 2 standart sapmalık hata payı ile salt ölçüme bağlı volüm yüzdesi farkı için hata marjı $\%0,9 \pm 0,4$ olarak belirlenmiştir. Buna istinaden hastalarda enfarkt kontralateral hemisferinde %1,3 ün üzerindeki kayıplar – ölçüm tekniğinin hata payından bağımsız olarak- anlamlı kabul edilmiştir. Bu analiz ışığında aylık ortalama kayıp oranı %1,3 üzerinde olan 20 hasta mevcuttur.

Hasta kohortu içerisinde 2 hastada inmeden sonra 1 yılı aşkın sürede (sırasıyla 432. ve 472. gün) ek takip görüntüleme alındı. Bu hastaların her ikisinde de enfarkt kontralateral hemisferinde görülen hacim kaybının sebat ettiği izlendi. Bu hacim kaybının zamansal ilişkisi *Şekil 4.2*'de görülmektedir.

Olgu 1'in rutin çalışma protokolü içerisinde yapılan ilk ölçümü ile 137 gün sonra yapılan ölçümü arasındaki absöü hacim kaybının 4,3 ml olduğu ve kayıp oranının %0,63 olduğu görölmektedir. Bu oran salt ölçüme bağılı değışkenlik için belirlenen %1,3 lük oranın altında olup olgu düzeyinde anlamlı değıldir. Aynı hastada 432. günde yapılan takip ölçümlerde hacim kaybının sebat ettiğı görölmekte olup absöü farkın 17,88 ml olduğu ve oranın %2,6 ya ilerlediğı görölmektedir. Olgu 32 yaşında olup iskemik inme etiyolojisi sol internal karotid arter diseksiyonudur. Hastanın 14. ayda yapılan bu ölçümünde enfarkt kontralaterali sağılam hemisferin belirtilen atrofi oranı yaşına göre beklenenden fazladır. Literatürde normal bireylerde yapılmış yıllık beyin hacim kaybı ile ilgili veriler ışığında hastanın yaş grubunda beklenen yıllık hacim kaybı oranının %0,20 olduğu göz önüne alındığında (140) bu atrofi fizyolojik sınırların üstündedir

Olgu 2'de ise rutin çalışma protokolü içerisinde 121. gün kontrol ölçümde enfarkt kontralateral hemisferde mutlak olarak 18,67 ml hacim kaybı görölmüş olup, kayıp yüzdesinin %3,69 olduğu görölmektedir. Bu olguda yapılan 15. ay kontrol ölçümde hacim kaybının 52,34 ml olduğu ve kayıp yüzdesinin %10,36 olduğu görölmektedir. 58 yaşında, bilinen nörodejeneratif hastalık öyküsü olmayan sağı orta serebral arter enfarktı tanılı bu olguda inme etiyolojisi büyük arter ateroskleroza olup enfarkt kontralateralindeki sağılam hemisferin belirtilen atrofi oranı yaşına göre beklenenden fazladır.



Şekil 4.2. 2 olguda 1 yılı aşkın süre içerisinde alınan takip ölçümlerde enfarkt kontralareral hemisfer hacimleri

İskemik inme olgularının dışında, santral sinir sistemi primer tutulumu olmayan, servisimizde nörolojik süreçlerinin sistemik infeksiyonlar ile komplike olduğu iki olguda da çalışma protokolü uygulanmıştır.

Olgu 1, 61 yaşında bilinen diabetes mellitus, hipertansiyon öyküleri olan, 6 yıl önce amiotrofik lateral skleroz tanısı almış olan bir hastadır. Hasta pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle hospitalize edilmiştir. Hastanın bazal serebral total hacmi (iskemik enfarkt olmaması nedeniyle her iki hemisferi değerlendirilmiştir) 1062,76 ml olup, 32 gün sonra yapılan kontrol ölçümde total serebral hacmi 1047,41 ml olarak ölçülmüştür. Hastanın serebral hacim kaybının mutlak değeri 15,35 ml olup bazal hacime oranla % 1,44 kayıp (teknik ölçüm hata payı üst sınırının hemen üstünde) meydana geldiği görülmektedir.

Olgu 2, 68 yaşında dermatomyozit tanılı bir hasta olup myopati progresyonu nedeniyle hospitalize edilmiş, takibinde pnömoni nedeniyle

yoğun bakım ihtiyacı doğmuştur. Başvuru esnasında yapılan MR görüntülemeden elde edilen total bazal serebral hacmi 1078,77 ml'dir. 30 gün sonra yapılan ölçümde total serebral hacmi 1078,84 ml olarak ölçülmüştür. Hastanın izleminde serebral hacim kaybının olmadığı görülmüştür.

4.3. Serebral hacim kaybının ilişkili olduğu faktörler

Hastalarda aylık hacim kaybı ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde altı faktörün aylık serebral hacim kaybı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğu görülmüştür. Bu faktörler:

- Başvuru NIH skoru
- Enfarkt hacmi
- Başvuru esnasında nötrofil sayısı
- Başvuru esnasında Nötrofil/lenfosit oranı
- Başvuru SAPS II skoru
- İzlemde pnömoni ve/veya İYE gelişmesi

Tablo 4.3' de özet olarak bu bulgular görülmektedir.

Tablo 4.3. Aylık hacim kaybı ile ilişkili olabilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

Değişkenler	r değeri	p değeri
Yaş	0,163	0,380
Başvuru NIH inme skoru	0,596	<0,001
Enfarkt hacmi	0,702	<0,001
Bazal hemisfer hacmi	-0,018	0,923
Eritrosit sedimentasyon hızı	0,146	0,451
C-reaktif protein	0,339	0,062
Prokalsitonin	0,143	0,548
Nötrofil sayısı	0,578	0,001
Lenfosit sayısı	-0,343	0,059
Nötrofil / Lenfosit oranı	0,490	0,005
SAPS-II skoru	0,530	0,002
LF/HF (Gündüz)	-0,277	0,201
LF/HF (Gece)	-0,238	0,274
Değişkenler	Median (ÇAA)	p değeri
Cinsiyet		
Kadın	1,34 (0,47 – 2,95)	0,206
Erkek	0,68 (0 – 2,42)	
İzlemde pnömoni veya İYE		
Yok	0,35 (0,01 – 1,30)	0,001
Var	2,33 (1,48 – 3,63)	
Hipertansiyon		
Yok	0,78 (0 – 2,43)	0,484
Var	1,34 (0,46 – 2,59)	
Diabetes Mellitus		
Yok	1,09 (0,14 – 2,24)	0,420
Var	1,51 (0,52 – 3,97)	
Hiperlipidemi		
Yok	0,92 (0,13 – 2,53)	0,517
Var	1,47 (1,00 – 2,63)	
Koroner arter hastalığı		
Yok	1,09 (0,21 – 2,58)	0,934
Var	1,67 (0 – 2,09)	
Atriyal Fibrillasyon		
Yok	0,80 (0,10 – 2,20)	0,086
Var	2,14 (1,59 – 2,94)	
Sigara öyküsü		
Yok	1,26 (0,19 – 2,53)	0,814
Var	1,32 (0,23 – 3,16)	
Fazekas skoru (periventriküler)		
0 – 1	0,92 (0,13 – 2,09)	0,259
2 – 3	2,14 (0,44 – 3,21)	
Fazekas skoru (subkortikal)		
0 – 1	0,92 (0,16 – 1,91)	0,254
2 – 3	2,14 (0,26 – 3,63)	
İnme etiyojisi (CSS sınıflamasına göre)		
Büyük damar ateroskleroza	0,68 (0,04 – 1,72)	
Kardiyoembolizm	2,09 (0,58 – 3,12)	
Küçük damar oklüzyonu	0,10 (0 – 0,19)	0,284
Diğer nedenler	0,13 (0,13 – 0,13)	
Kriptojenik	1,34 (0,35 – 2,53)	

4.4. Serebral hacim kaybı ile ilişkili bağımsız faktörler

Çalışmada örnekleme oluşturan hasta sayısının 31 olması göz önüne alınarak, aylık hacim kaybı ile ilişkili çoklu değişken analizleri esnasında, “overfitting”i önlemek amacıyla, regresyon modellerinde iki adet bağımsız değişken kullanılmıştır. Bu değişkenler, ikili karşılaştırmalarda bağımlı değişken ile $p < 0,05$ düzeyinde ilişki gösteren faktörlerden iki gruba ayrılarak ve modellerdeki her gruptan bir değişken seçilerek analiz edildi.

Bu gruplar ve içerdikleri değişkenler aşağıdaki gibidir:

Grup 1: Hastalık şiddeti ile ilgili değişkenler: NIH inme şiddeti skoru, Enfarkt hacmi, SAPS II skoru

Grup 2: İmmunolojik yanıt ile ilgili değişkenler: Nötrofil/Lenfosit oranı, izlemde enfeksiyon varlığı

Hastalarda her biri bir gruptan seçilmek üzere oluşturulan aylık hacim kaybı yüzdesi ile ilişkili ikili regresyon analizleri ile 6 adet çok değişkenli model oluşturulmuş olup sonuçlar *Tablo 4.4*'de görülmektedir. (Grup 1'e ait değişkenler kırmızı, grup 2 ye ait değişkenler ise mavi renk ile yazılmıştır.)

Tablo 4.4. Aylık hacim kaybı için her iki grup değişkenlerle çoklu değişken analizleri

Model 1 Değişkenler	Beta	p değeri
Enfarkt hacmi	0,011	0,029
Enfeksiyon varlığı	0,920	0,140

Model 2 Değişkenler	Beta	p değeri
Enfeksiyon varlığı	1,151	0,055
Başvuru NIHSS	0,074	0,052

Model 3 Değişkenler	Beta	p değeri
Başvuru NIHSS	0,084	0,016
Nötrofil/Lenfosit	0,064	0,040

Model 4 Değişkenler	Beta	p değeri
Nötrofil/Lenfosit	0,061	0,036
Enfarkt hacmi	0,012	0,003

Model 5 Değişkenler	Beta	p değeri
Nötrofil/Lenfosit	0,071	0,028
SAPS II	0,045	0,045

Model 6 Değişkenler	Beta	p değeri
SAPS II	0,040	0,084
Enfeksiyon varlığı	1,337	0,021

Sonuç olarak tüm modellerde hem hastalık şiddeti, hem de inflamasyon / infeksiyon varlığı kayıp miktarı ile anlamlı ya da anlamlılığa yakın düzeyde ilişki göstermiştir.



5. TARTIŞMA

İskemik inme sonrasında, enfarkt dokusunun iskemik hasarının fokal beyin lezyonunun ötesinde daha yaygın bir nörodejeneratif sürece yol açabilecek maladaptif bir mekanizmayı tetikleyebileceği düşüncesinden yola çıkılarak bu çalışmada inme sonrası süreç içerisinde iskemiden etkilenmeyen hemisferin olası hacim kaybı longitidüal olarak incelenmiş ve iskemik inme hastalarında enfarkt kontralateral hemisferinde anlamlı derecede hacim kaybı saptanmıştır. Beyin hasarı sonrası beklenen diaşizis mekanizması perspektifinden bakıldığında bu hacim kaybının enfarktın karşı hemisferdeki homolog alanındaki bölgeden öncelikli olarak kaynaklanıp kaynaklanmadığını test etmek amacıyla enfarkt kontralateral homolog alanı içerisindeki hacim kaybı yüzdeleri ve non homolog alandaki hacim kaybı yüzdeleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda kontralateral hemisferde non homolog enfarkt alanındaki hacim kaybı yüzdesinin total hacim kaybını domine ettiğinin görülmesi, hastalardaki sağlam hemisfer hacim kaybının altında diaşizisten farklı bir mekanizmanın yattığını düşündürmektedir. 2 olguda çalışma protokolüne ek olarak alınan 1 yılı aşkın süredeki MR görüntülerden elde edilen ölçümlerde bu hacim kaybının zamansal süreğenliğinin olduğu izlenmiş olup, yıllık serebral hacim kaybının yaşa göre literatürdeki oranlara kıyasla yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serebrovasküler hastalık dışı nedenlerle hospitalize edilmiş 2 hastada serebral hacim kaybının takip ölçümlerde ciddi düzeyde olmaması bu süreci tetikleyen olayın serebral iskemi olabileceği hakkında ipucu vermektedir.

Hastalarda enfarkt kontralateral hemisfer hacim kaybının ilişkili olduğu faktörler araştırılmış olup, bu faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı olanlar “Hastalık şiddeti ile ilgili değişkenler” (NIH inme şiddeti skoru, Enfarkt hacmi, SAPS II skoru) ve “İmmunolojik/İnflamatuvar yanıt ile ilgili değişkenler” (Nötrofil/Lenfosit oranı, izlemde enfeksiyon varlığı) olarak 2 grupta kategorize edilmiştir. Bu iki grup değişkenler ile çok değişkenli analizlerde bu istatistiksel anlamlılığın sebat ettiği görülmektedir.

İnme ilişkili immün sistem değişiklikleri açısından ön gördürücü niteliğe sahip olabileceği düşünülerek, çalışmamızda hastaların 24 saatlik Holter kayıtlarından elde edilen LF/HF ölçümleri (frekans alan analizi) ile atrofi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmadaki kısıtlı hasta sayısına ek olarak bir grup atriyal fibrilasyonu olan hastaya holter yapılamaması ve ritm kaydı verisi elde edilen hasta sayısının daha da sınırlı olması olabilir.

1 yılı aşkın sürede hacim ölçümü tekrarlanmış olan 2 hastadan gelen verilerden de yola çıkılarak, özellikle bir grup hastada 1-3 ay arası sürelerde alınan ölçümlere ek olarak daha uzun dönemde ölçümlerin tekrarlanması ile inme sonrası dönemde serebral hacim kaybının saptanma oranının artacağını düşünmekteyiz. Yine de, hastalarda ortalama 73 günde de serebral hacim kaybının ortaya çıkmış olması önemli bir bulgudur.

Bu sonuçlara dayalı verilerden yola çıkılarak hastalarda inmeye ikincil oluşan sağlam hemisfer atrofi sürecinin sadece iskeminin lokal etkisinden ziyade SSS immün sistem etkileşiminin de ön planda rol aldığı daha karmaşık bir sürecin sonucu olabileceği çıkarımını yapmaktayız. Özellikle inme sonrası oluşan, iskemik dokuya inflamatuvar cevap, bu cevabın baskılanması için verilen immüdepresyon yanıtı ve immün depresyona ikincil gelişen sistemik enfeksiyon döngüsünün bu nörodejenerasyon açısından fasit daire teşkil eden bir maladaptif süreç olabileceğini göz önüne aldığımızda bu çalışmadan elde edilen verilerin hastaların inme süreci içerisinde başından geçen tüm bu döngüye atfedilebilecek olayların serebral hacim kaybı ve ilişkili fenomenler yönünden ilerideki kaderini etkileyebileceği sonucunu çıkarmaktayız. Bu açıdan iskemik inme ile ilişkili -pnömoniler başta olmak üzere- enfeksiyonların yakın takibinin ilerideki serebral hacim kaybı açısından öneminin vurgulanması çalışmadan çıkarımı yapılabilecek önemli bir klinik implikasyondur.

6. SONUÇLAR

1. İnme sonrası iskemik enfarkttan primer olarak etkilenmeyen kontralateral hemisferde de serebral hacim kaybı gelişmektedir.
2. Bu hacim kaybı enfarkt alanının homolog bölgesinde sınırlı olmayıp çalışmamızda bu hacim kaybının dominant bileşeninin enfarkt non homolog alanı olduğu görülmektedir.
3. Bu hacim kaybı ile hem inme şiddeti ile ilişkili hem de inme sonrası oluşan immun sistem değişiklikleri ile ilişkili faktörlerin ilgisi olduğu saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man MP, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, de Kort PL, Dippel DW: Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data
2. *Christian Meisel, Jan M. Schwab, Konstantin Prass, Andreas Meise, Ulrich Dirnagl : Central Nervous System Injury Induced Immune Deficiency Syndrome.* Ginsberg MD, Busto R.
3. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke.* 1998;29:529 –534.
4. Sensitization to brain antigens after stroke is augmented by lipopolysaccharide Kyra J Becker, Darin L Kindrick, Mark P Lester, Connor Shea, and Zu-Cheng Ye *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 December ; 25(12): 1634–1644. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600160.
5. Minino AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD (2011). Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*, 59: 1-126
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. (2014). Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129: e28-e292
7. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW: The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003, 60:620-625
8. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis Willeke F Westendorp, Paul J Nederkoorn, Jan-Dirk Vermeij, Marcel G Dijkgraaf and Diederik van de Beek
9. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW: The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003, 60:620-625.
10. *Langhorne P.* Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223–1229)
11. *Hilker R,* Poetter C, Findeisen N, et al: Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003;34:975-981
12. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *CHEST* 1997; 111:1266-72

13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27–S72. doi: 10.1086/511159.
14. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309–332. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
15. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2008;23:138–147. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.12.008.
16. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1–59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x..
17. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group
18. Mulla, A. & Buckingham, J. C. Regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis by cytokines. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 13, 503–521 (1999).
19. Goehler LE, Gaykema RP, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci*. 2000;85:49–59.
20. Pavlov, V. A., Wang, H., Czura, C. J., Friedman, S. G. & Tracey, K. J. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med*. 9, 125–134 (2003).
21. The Role of the Vagus Nerve in Cytokine-to-Brain Communication Maier S. et al. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09569.x
22. Haddad, J. J., Saade, N. E. & Safieh-Garabedian, B. Cytokines and neuro–immune–endocrine interactions: a role for the hypothalamic–pituitary–adrenal revolving axis. *J. Neuroimmunol*. 133, 1–19 (2002).

23. Benschop, R. J., Rodriguez-Feuerhahn, M. & Schedlowski, M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav. Immun.* 10, 77–91 (1996).
24. Borger, P. *et al.* β -adrenoceptor-mediated inhibition of IFN- γ , IL-3, and GM-CSF mRNA accumulation in activated human T lymphocytes is solely mediated by the β 2- adrenoceptor subtype. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 19, 400–407 (1998).
25. Sanders, V. M. *et al.* Differential expression of the β 2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J. Immunol.* 158, 4200–4210 (1997).
26. Panina-Bordignon, P. *et al.* β 2-agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12. *J. Clin. Invest.* 100, 1513–1519 (1997).
27. Elenkov, I. J., Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L. & Chrousos, G. P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin- 22 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 108, 374–381 (1996).
28. Van der Poll, T., Coyle, S. M., Barbosa, K., Braxton, C. C. & Lowry, S. F. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- α and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J. Clin. Invest.* 97, 713–719 (1996).
29. Dokur, M., Boyadjieva, N. & Sarkar, D. K. Catecholaminergic control of NK cell cytolytic activity regulatory factors in the spleen. *J. Neuroimmunol.* 151, 148–157 (2004).
30. Shakhar, G. & Ben Eliahu, S. *In vivo* β -adrenergic stimulation suppresses natural killer activity and compromises resistance to tumor metastasis in rats. *J. Immunol.* 160, 3251–3258 (1998)
31. Takamoto, T. *et al.* Norepinephrine inhibits human natural killer cell activity *in vitro*. *Int. J. Neurosci.* 58, 127–131 (1991).
32. Elenkov, I. J., Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L. & Chrousos, G. P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin- 10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 108, 374–381 (1996).
33. Szabo, C., Thiernemann, C., Wu, C. C., Perretti, M. & Vane, J. R. Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance *in vivo*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 271–275 (1994).

34. Wilckens, T. & De Rijk, R. Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol. Today* 18, 418–424 (1997).
35. AyanlarBatuman, O., Ferrero, A. P., Diaz, A. & Jimenez, S. A. Regulation of transforming growth factor- β 1 gene expression by glucocorticoids in normal human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 88, 1574–1580 (1991).
36. Barrat, F. J. *et al.* *In vitro* generation of interleukin 10-producing regulatory CD4⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J. Exp. Med.* 195, 603–616 (2002).
37. Hodge, S., Hodge, G., Flower, R. & Han, P. Methylprednisolone up-regulates monocyte interleukin-10 production in stimulated whole blood. *Scand. J. Immunol.* 49, 548–553 (1999).
38. Meagher, L. C., Cousin, J. M., Seckl, J. R. & Haslett, C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J. Immunol.* 156, 4422–4428 (1996).
39. Smets, L. A., Salomons, G. & van den Berg, J. Glucocorticoid induced apoptosis in leukemia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 457, 607–614 (1999).
40. Tuosto, L., Cundari, E., Montani, M. S. & Piccolella, E. Analysis of susceptibility of mature human T lymphocytes to dexamethasone-induced apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 24, 1061–1065 (1994).
41. Zacharchuk, C. M., Mercep, M., Chakraborti, P. K., Simons, S. S. Jr. & Ashwell, J. D. Programmed T lymphocyte death. Cell activation- and steroid-induced pathways are mutually antagonistic. *J. Immunol.* 145, 4037–4045 (1990).
42. Cowan, H. B., Vick, S., Conary, J. T. & Shepherd, V. L. Dexamethasone up-regulates mannose receptor activity by increasing mRNA levels. *Arch. Biochem. Biophys.* 296, 314–320 (1992).93.
43. Rosas-Ballina, M., P.S. Olofsson, M. Ochani, S.I. Valdés-Ferrer, Y.A. Levine, C. Reardon, M.W. Tusche, V.A. Pavlov, U. Andersson, S. Chavan, *et al.* 2011. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 334:98–101. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1209985>
44. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. Wang H, *et al.* *Nature*. 2003; 421:384.
45. Tracey, K.J. 2007. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 117:289–296. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30555>

46. van Maanen, M.A., M.C. Lebre, T. van der Poll, G.J. LaRosa, D. Elbaum, M.J. Vervoordeldonk, and P.P. Tak. 2009a. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 60:114–122.
47. Medzhitov R (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 1: 135-145
48. Carty M, Bowie AG (2011). Evaluating the role of Toll-like receptors in diseases of the central nervous system. *Biochem Pharmacol*, 81: 825-837
49. Chen GY, Nunez G (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, 10: 826-837
50. Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, Yang D (2007). Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol*, 601: 185-194
51. Laudet, V. et al. Ancestry and diversity of the HMG box superfamily. *Nucleic Acids Res.* 21, 2493–2501 (1993.)
52. West, K. L., Castellini, M. A., Duncan, M. K. & Bustin, M. Chromosomal proteins HMGN3a and HMGN3b regulate the expression of glycine transporter 1. *Mol. Cell. Biol.* 24, 3747–3756 (2004).
53. Lotze, M.T. & Tracey, K. High-mobility group box protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 331–342 (2005)
54. Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, Murikinati S, Yang H, Tracey KJ, et al. (2008). The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J Neurosci*, 28: 12023-12031
55. Tang SC, Wang YC, Li YI, Lin HC, Manzanero S, Hsieh YH, et al. (2013). Functional role of soluble receptor for advanced glycation end products in stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33: 585-594
56. Goldstein RS, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Rosas-Ballina M, Huston JM, Czura CJ, et al. (2006). Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia. *Shock*, 25: 571-574
57. Huang JM, Hu J, Chen N, Hu ML (2012). Relationship between plasma high-mobility group box-1 levels and clinical outcomes of ischemic stroke. *J Crit Care*,
58. Hayakawa K, Qiu J, Lo EH (2010). Biphasic actions of HMGB1 signaling in inflammation and recovery after stroke. *Ann N Y Acad Sci*, 1207: 50-57

59. Marsh, B.J., Williams-Karnesky, R.L. & Stenzel-Poore, M.P. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. *Neuroscience* 158, 1007–1020 (2009).
60. Janeway CA, Jr., Medzhitov R (2002). Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 20: 197-216
61. Arumugam TV, Okun E, Tang SC, Thundiyil J, Taylor SM, Woodruff TM (2009). Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock*, 32: 4-16
62. Wang Y, Liu J, Zhang Z, Bi P, Qi Z, Zhang C (2011). Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb1 in a rat model of Alzheimer disease. *Neurosci Lett*, 487: 70-72
63. Kawai T, Akira S (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11: 373-384
64. Tang SC, Arumugam TV, Xu X, Cheng A, Mughal MR, Jo DG, et al. (2007). Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 13798-13803
65. Barr TL, Conley Y, Ding J, Dillman A, Warach S, Singleton A, et al. (2010). Genomic biomarkers and cellular pathways of ischemic stroke by RNA gene expression profiling. *Neurology*, 75: 1009-1014
66. Yang QW, Li JC, Lu FL, Wen AQ, Xiang J, Zhang LL, et al. (2008). Upregulated expression of toll-like receptor 4 in monocytes correlates with severity of acute cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28: 1588-1596
67. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B (2012). Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32: 1677-1698
68. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ (1995). Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15: 166-171
69. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Hazel K, Hill JK, Stenzel-Poore M, et al. (2000). Lack of interleukin-6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia. *Stroke*, 31: 1715-1720
70. Liu T, McDonnell PC, Young PR, White RF, Siren AL, Hallenbeck JM, et al. (1993). Interleukin-1 beta mRNA expression in ischemic rat cortex. *Stroke*, 24: 1746-1750; discussion 1750-1741
71. Luheshi NM, Kovacs KJ, Lopez-Castejon G, Brough D, Denes A (2011). Interleukin-1alpha expression precedes IL-1beta after ischemic brain injury and is localised to areas of focal neuronal loss and penumbral tissues. *J Neuroinflammation*, 8: 186

72. Touzani O, Boutin H, LeFeuvre R, Parker L, Miller A, Luheshi G, et al. (2002). Interleukin-1 influences ischemic brain damage in the mouse independently of the interleukin-1 type I receptor. *J Neurosci*, 22: 38-43
73. Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, Holm TH, Dagnaes-Hansen F, Finsen B (2008). Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation*, 5: 46
74. Vila N, Castillo J, Davalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A (2003). Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34: 671-675
75. Emsley HC, Smith CJ, Georgiou RF, Vail A, Tyrrell PJ, Barberan EM, et al. (2005). Correlation of systemic inflammatory response with infarct volume in acute ischemic stroke patients. *Stroke*, 36: 228-229; author reply 228-229
76. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, et al. (2005). IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 111: 360-365
77. Dunne A, O'Neill LA (2003). The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Sci STKE*, 2003: re3
78. Rothwell NJ, Relton JK (1993). Involvement of interleukin-1 and lipocortin-1 in ischaemic brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 5: 178-198
79. Loddick SA, Rothwell NJ (1996). Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16: 932-940
80. Nawashiro H, Tasaki K, Ruetzler CA, Hallenbeck JM (1997). TNF- α pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17: 483-490
81. Nakae S, Asano M, Horai R, Iwakura Y (2001). Interleukin-1 β , but not interleukin-1 α , is required for T-cell-dependent antibody production. *Immunology*, 104: 402-409
82. Mulcahy NJ, Ross J, Rothwell NJ, Loddick SA (2003). Delayed administration of interleukin-1 receptor antagonist protects against transient cerebral ischaemia in the rat. *Br J Pharmacol*, 140: 471-476
83. Emsley HC, Smith CJ, Georgiu RF, Vail A, Barberan EM, Rothwell NJ, et al. (2005). Interleukin-6 and acute ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 112: 273-274

84. Ginis I, Schweizer U, Brenner M, Liu J, Azzam N, Spatz M, et al. (1999). TNF-alpha pretreatment prevents subsequent activation of cultured brain cells with TNF-alpha and hypoxia via ceramide. *Am J Physiol*, 276: C1171-1183
85. Hallenbeck JM (2002). The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med*, 8: 1363-1368
86. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM (2002). TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22: 142-152
87. Pettigrew LC, Kindy MS, Scheff S, Springer JE, Kryscio RJ, Li Y, et al. (2008). Focal cerebral ischemia in the TNFalpha-transgenic rat. *J Neuroinflammation*, 5: 47
88. Frijns CJ, Kappelle LJ (2002). Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 33: 2115-212
89. Famakin, B. M. (2014). The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review. *Aging Dis.* 5, 307– 326. doi: 10.14336/AD.2014.0500307
90. del Zoppo GJ (2010). Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci*, 1207: 143-148
91. Hallenbeck JM, Dutka AJ, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, et al. (1986). Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke*, 17: 246-253
92. del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM (1991). Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*, 22: 1276-1283
93. Zhou W, Liesz A, Bauer H, Sommer C, Lahrmann B, Valous N, et al. (2013). Postischemic brain infiltration of leukocyte subpopulations differs among murine permanent and transient focal cerebral ischemia models. *Brain Pathol*, 23: 34-44
94. Dawson DA, Ruetzler CA, Carlos TM, Kochanek PM, Hallenbeck JM (1996). Polymorphonuclear leukocytes and microcirculatory perfusion in acute stroke in the SHR. *Keio J Med*, 45: 248-252; discussion 252-243
95. Jiang N, Chopp M, Chahwala S (1998). Neutrophil inhibitory factor treatment of focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res*, 788: 25-34

96. Beray-Berthaut V, Croci N, Plotkine M, Margaill I (2003). Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res*, 987: 32-38
97. McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM (2007). Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. *J Neurosci*, 27: 4403-4412
98. Hayward NJ, Elliott PJ, Sawyer SD, Bronson RT, Bartus RT (1996). Lack of evidence for neutrophil participation during infarct formation following focal cerebral ischemia in the rat. *Exp Neurol*, 139: 188-202
99. Price CJ, Menon DK, Peters AM, Ballinger JR, Barber RW, Balan KK, et al. (2004). Cerebral neutrophil recruitment, histology, and outcome in acute ischemic stroke: an imaging-based study. *Stroke*, 35: 1659-1664
100. Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Zurawski SM, et al. (2000). Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science*, 290: 1768-1771
101. Neumann H (2001). Control of glial immune function by neurons. *Glia*, 36: 191-199
102. Schilling M, Strecker JK, Schabitz WR, Ringelstein EB, Kiefer R (2009). Effects of monocyte chemoattractant protein 1 on blood-borne cell recruitment after transient focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience*, 161: 806-812
103. Ziegler-Heitbrock HW (2000). Definition of human blood monocytes. *J Leukoc Biol*, 67: 603-606
104. Bechmann I, Priller J, Kovac A, Bontert M, Wehner T, Klett FF, et al. (2001). Immune surveillance of mouse brain perivascular spaces by blood-borne macrophages. *Eur J Neurosci*, 14: 1651-1658
105. Lassmann H, Schmied M, Vass K, Hickey WF (1993). Bone marrow derived elements and resident microglia in brain inflammation. *Glia*, 7: 19-24
106. Bechmann I, Kwidzinski E, Kovac AD, Simburger E, Horvath T, Gimsa U, et al. (2001). Turnover of rat brain perivascular cells. *Exp Neurol*, 168: 242-249
107. Schroeter M, Jander S, Witte OW, Stoll G (1994). Local immune responses in the rat cerebral cortex after middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimmunol*, 55: 195-203

108. Ren X, Akiyoshi K, Vandenbark AA, Hurn PD, Offner H (2011). CD4+FoxP3+ regulatory T-cells in cerebral ischemic stroke. *Metab Brain Dis*, 26: 87-904
109. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ (2011). Complement in the brain. *Mol Immunol*, 48: 1592-1603
110. Brennan FH, Anderson AJ, Taylor SM, Woodruff TM, Ruitenberg MJ (2012). Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword? *J Neuroinflammation*, 9: 137
111. Felger, J.C. *et al.* Brain dendritic cells in ischemic stroke: time course, activation state, and origin. *Brain Behav. Immun.* **24**, 724–737 (2010)
112. Kostulas, N. *et al.* Dendritic cells are present in ischemic brain after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* **33**, 1129–1134 (2002).
113. Gelderblom, M. *et al.* Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke* **40**, 1849–1857 (2009).
114. Yilmaz, A. *et al.* Transient decrease in circulating dendritic cell precursors after acute stroke: potential recruitment into the brain. *Clin. Sci. (Lond.)* **118**, 147–157 (2009).
115. Hurn, P.D. *et al.* T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 1798–1805 (2007).
116. Kleinschnitz, C. *et al.* Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation. *Blood* **115**, 3835–3842 (2010).
117. Shichita, T. *et al.* Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gdT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat. Med.* **15**, 946–950 (2009).
118. Prass, K. *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.* **198**, 725–736 (2003).
119. Huston JM, Tracey KJ: The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J Intern Med* 2011, 269:45–53
120. Rajendra AU, Paul JK, Kannathal N, Lim C, Suri J (2006): Heart rate variability: A review. *Med Biol Eng Comput* 44:1031–1051.

121. Dütsch M, Burger M, Dörfle C, Schwab S, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249–55
122. Kuriyama N, Mizuno T, Niwa F, Watanabe Y, Nakagawa M. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction. *Neurol Res* 2010; **32**:821–7.
123. Walter U, Kolbaske S, Patejdl R *et al.* Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression. *Eur. J. Neurol.* 2013; **20**:153–
124. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topuoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; **30**:1307–11.
125. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. L Yperzeele, RJ van Hooff, G Nagels -*Journal of Stroke*, 2015
126. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T (2007): RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: The CARDIA study. *Mol Med* 13:178 –184
127. Günther A, Salzmann I, Nowack S, Schwab M, Surber R, Hoyer H, Witte OW, Hoyer (2012) Heart rate variability-a potential early marker of sub-acute post-stroke infections. *Acta Neurol Scand* **126**:189–196
128. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke* 2012; 7:570–81
129. Leys, D., Hénon, H., Mackowiak-Cordoliani, M.A., and Pasquier, F. (2005). Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 4, 752–759.
130. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study.[see comment]. *Stroke* 2002; **33**:2254–60
131. Gaete, J.M. and J. Bogousslavsky. Post-stroke depression. *Expert Rev Neurother* 2008. 8: p. 75-92.
132. Staub, F. and J. Bogousslavsky. Post-stroke depression or fatigue. *Eur Neurol* 2001. 45: p. 3-5.
133. Becker KJ. Inflammation and the silent sequelae of stroke. *Neurotherapeutics* 2016;13:801-10
134. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, *et al.* Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The second manifestations of ARterial disease magnetic resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging.* 2014;35:35–41

135. Mena, H., Cadavid, D. & Rushing, E.J. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol.* **108**, 524–530 (2004)
136. Kono, H. & Rock, K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.* **8**, 279–289 (2008).
137. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58(5):688-697
138. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63. [Erratum, *JAMA* 1994;271:1321.]
139. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. Am J Roentgenol.* 1987;149:351–356.
140. Schippling S, Ostwald AC, Suppa P, et al. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *J Neurol* 2017; 264: 520–528.