

Stroke és kinurénsav kapcsolata

TARJÁNYI DÓRA

Bevezetés

A stroke a központi idegrendszer területén bekövetkező érelzáródás vagy vérzés, melynek következtében fokozatos szövetelhalás, rossz esetben végül a bizonyos agyi funkciók kiesése alakul ki. A stroke esetek száma csak úgy, mint szerte a világon, Magyarországon is folyamatosan nő. Évente átlagosan 50 ezer eset kerül feljegyzésre a kórházakban. Nőket és férfiakat egyaránt érinthet, általában 50–60 év felett, azonban egyre gyakoribb a fiatalok körében is. Esélye azért korrelál a kor előrehaladtával, mert az érzékiület, érlemeszesedés és a szívrendellenességek is főleg idősebb korban alakulnak ki.

A stroke manapság a 3. vezető maradandó rokkantságot és halált okozó betegség. Kezelésére, vagyis általában a vérrög feloldására mindössze néhány óra áll rendelkezésre, ezért fontos a tünetek korai észlelése. Az akut stroke 3 fő tünete: féloldali szájbénulás illetve végtaggyengeség, beszédzavar, esetenként szokatlanul erős szédülés. Saver szerint egy átlagos ischaemiás stroke során másodpercenként 32 000 neuront, 230 millió szinapszist és 200 m mielin-hüvellyel borított idegsejt nyúlványt veszíthetünk el az érintett agyterületen, amely, becslések szerint megfelel 36 év alatt történő normál öregedés során kialakuló változásnak.

Az ischaemia patológiája és fiziológiás vonatkozásai

Hazánkban a stroke betegek átlagéletkora 5–10 évvel alacsonyabb, mint a fejlett ipari országokban. Magyarországon, a nyugati országokhoz képest, rendkívül magas a stroke okozta mortalitás/morbiditás az 50 évnél fiatalabbak populációjában. Amíg az EU országokban az akut stroke betegek mortalitása az 50 év alatti korcsoportban 8-10/100 000, addig ez a szám hazánkban a nők esetében 40/100 000, férfiaknál 60/100 000.¹

Fontos megemlíteni azt, hogy az agyi vérellátás zavara nem csak agyér-katasztrófa során alakulhat ki. Számos baleset vagy betegség során kialakuló szívmegeállás következményeként is megszűnik teljesen az agy vérellátása. Észak-Amerikában és Európában is az újraélesztések száma évente megközelíti a fél milliót,² ebből körülbelül 70 000 eset kapcsolható infarktushoz. A szívmegeállás globális agyi ischaemiát okoz, ugyanakkor az agy pedig extrém érzékenységet mutat a hypoxiás állapotokra. Ezt mutatja az is, hogy a páciens már 5–6 másodperces ischaemia esetén elveszíti eszméletét.³ Az újraélesztést követően bekövetkező halálozások legfőbb oka az agyat érintő kiterjedt idegi

¹ NAGY et al. 2000.

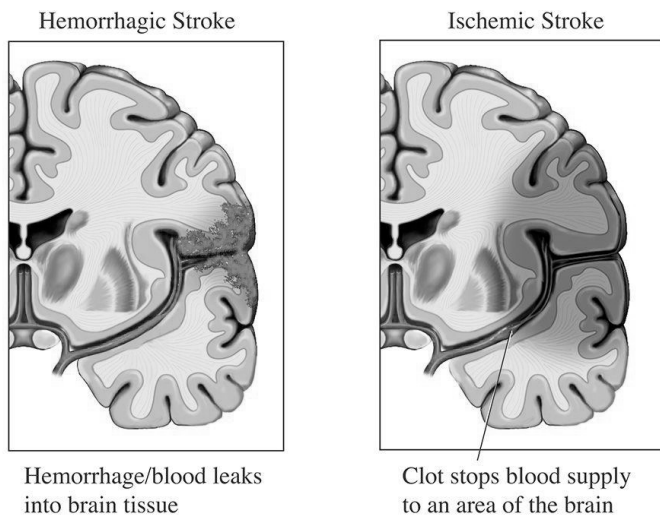
² BÖTTIGER et al. 1999.

³ ROSSEN et al. 1943.

sérülés, amely a szívmegállás következtében kialakuló globális agyi ischaemia következménye.⁴ Ezek után érthető, hogy miért olyan fontos a spontán keringés mihamarabb történő visszaállítása az ischaemiás események bekövetkezése után. A betegek 25%-a nem éri el 60. életévét.

Stroke fajtái

A stroke-nak létezik ischaemiás illetve haemorrhágiás vagyis vérzéses változata (*1. kép*). Utóbbi esetében egy agyi ér kontinuitása megszűnik, ezáltal lokális vérzés alakul ki, mely növeli az intrakraniális nyomást, és ez végül a fokozatos szövetelhaláshoz vezet. Ischaemiás stroke az esetek 85%-ban, haemorrhágiás pedig a maradék 15%-ban fordul elő. Az ischaemiás stroke kialakulásakor egy vérrög másnéven plakk elzárja az agyi erek valamelyikét, ezáltal az agy adott része nem jut megfelelő vérellátáshoz. Trombotikus ischémianak azt nevezzük, mikor az arteria cerebri media területén jön létre a vérrög. Az ischaemiás stroke kezelésére két eljárás terjedt el. Az akut dezobliteráció – mely a vérrög intravenás oldását jelenti –, rendelkezik egy igen szűk időablakkal. 3–5 órán túl már nem alkalmazható, ezért nagyon fontos a betegség kialakulásától a kezelésig eltelt idő minimalizálása. A másik kezelési mód a thrombectomia mely során a vérrögöt műtéti úton távolítják el az ér lumenéből.



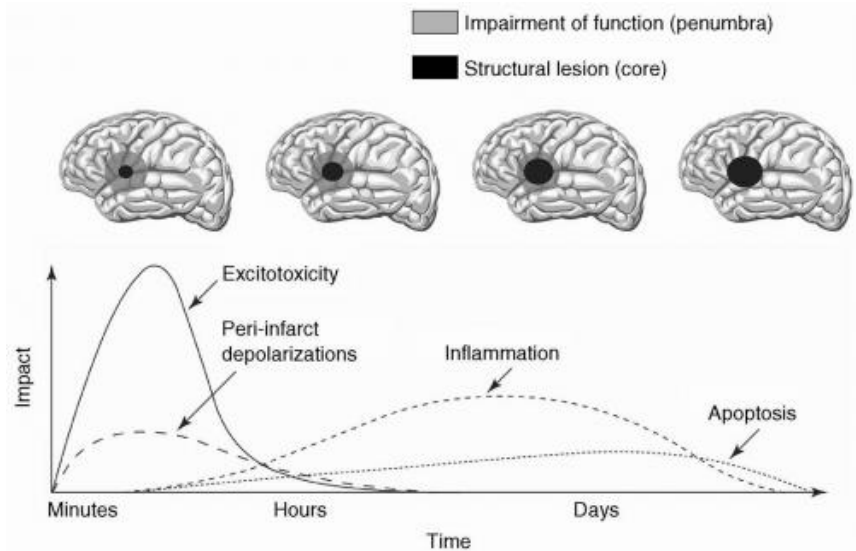
Medical Illustration Copyright © 2014 Nucleus Medical Media. All Rights Reserved. www.nucleuscatalog.com

1.kép: Stroke két fajtája

⁴ KRAUSE et al. 1986.

Glutamát indukálta excitotoxicitás

Az agyban kialakult ischaemia területén és környezetében két régiót különíthetünk el, a nekrotikus központi magot vagyis core régiót illetve az azt körülvevő penumbra régiót. Mivel a központi magban a sejtek irreverzibilisen nekrozissal pusztulnak el, így az a szövetrész már nem menthető. Az acidotoxicitás, a glutamát indukálta excitotoxicitás és további káros folyamatok felelősek ezért, amennyiben elérték a kritikus szintet. Ezzel ellentétben a penumbra régióban a sejtek még potenciálisan megmenthetők, hiszen a vérellátás csak részlegesen csökkent. Ezen agyi területen apoptotikus folyamatok indulnak be, mely sejtszinten szabályozott, így nem indít el egy kontrollálatlan szövetalhálási folyamatot (2. kép). A betegség kezelésekor a fő cél valójában az, hogy a penumbra régióban a sejtek ne lépjék át a nekrotikus küszöböt, tehát ne induljanak el a nekrotikus folyamatok.



2. kép: A képen az idő függvényében láthatjuk a core régió gyarapodását, illetve a meghatározó sejtszintű folyamatokat

Az agyunk obligát glükóz és oxigén fogyasztó, melyet a vérellátás fiziológiásan folyamatosan utánpótol. Éppen ezért az agy nem képez túl sok tartalékot a szükséges anyagokból, tehát ha a vérkeringés akár részlegesen is romlik, az szinte azonnali oxigén és glükóz hiányhoz vezet. A normál idegi működéshez legalább 550–600 ml/perc véráramlás szükséges, ez alatt azonban már bekövetkezik a sejtfunkciók sérülése.⁵ Ischaemiát követően az adenozin-

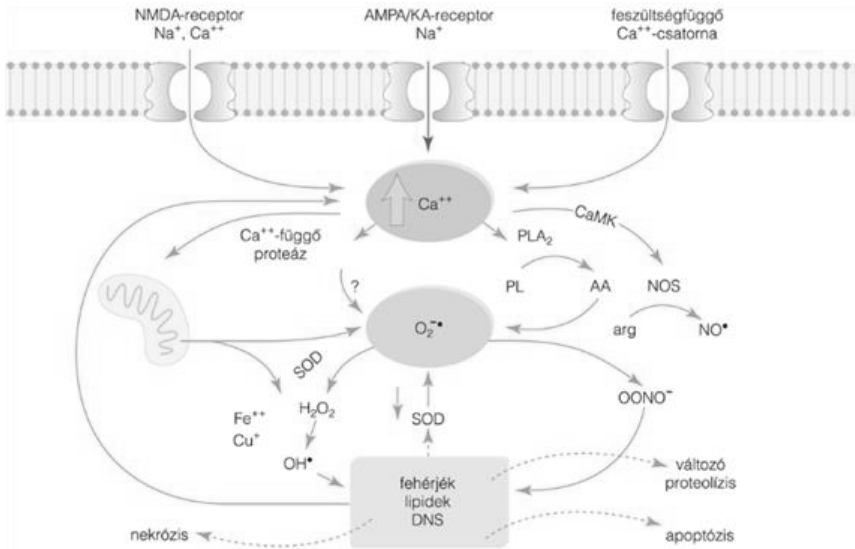
⁵ FONYÓ 2006.

trifoszfát (ATP) szintézise is gátlás alá kerül. A még rendelkezésre álló ATP kb. 2 percig képes ellátni a sejtet, majd az ATP-függő ionpumpák működése károsodik.

Ionpumpák

Ezáltal pl. a Na^+/K^+ pumpa funkció nem működik megfelelően, mely fokozza a depolarizáció mértékét. Ennek hatására fokozott Ca^{2+} beáramlás jön létre. A Ca^{2+} intra és extracelluláris koncentrációjának egymáshoz viszonyított aránya létfontosságú az idegsejt normál működéséhez. Patológiásan viszont kórosan megemelkedhet az intracelluláris szint, melynek 3 útvonala van (3. kép).

1. A fent említett ATP hiány miatt az ahhoz kötött aktív Ca^{2+} pumpa nem tudja ellátni a funkcióját.
2. Feszültség függő Ca^{2+} csatornák is megnyílnak a Na^+/K^+ -ATP-áz csökkent működése miatt.
3. Az AMPA majd az NMDA típusú Glu receptorokkal rendelkező ioncsatornák nyílnak meg.



3. kép: Ischaemia celluláris következményei

A plazma membrán típusú Ca^{2+} – A P-ázok ATP felhasználásával a koncentráció grádiens ellenében szállítja a Ca^{2+} -t, esszenciális a sejt homeosztázis fenntartásához.⁶ Optimális értéke sejten belül 10–100 nM, funkció vesztés esetén akár 50-100 μM is lehet. A Na^+/K^+ pumpa szintén koncentrációval ellentétesen szállítja az ionokat. A Na^+ -t extracelluláris térbe, a K^+ -t pedig a sejten belülré. Az így létrejött koncentráció viszonyok képzik az alapját a nyugalmi membrán potenciálnak. Végül a harmadik útvonal résztvevői az N-metil-D-aszparginsav (NMDA) illetve a α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxalon-propionsav (AMPA) típusú glutamát receptorokkal rendelkező Ca^{2+} csatornák. Nevüket a hozzájuk adekvátan kapcsolódó molekulákról kapták. Az AMPA receptorok az első aktiválható posztszinaptikus receptorok. Az NMDA receptornak 3 alegysége van, melyeknek lokális membránpotenciál változása szabja meg az áthaladó Ca^{2+} nagyságát és idejét. Glutamát és glicin szükséges az aktivációjához.

Mindemellett két intracelluláris Ca^{2+} raktár is megnyílik, nevezetesen az endoplazmatikus retikulum (innen metabotróp receptorok szabadítják fel az ionokat) és a mitokondrium, ezáltal szintén hozzájárulva a Ca^{2+} sejten belüli szintjének növeléséhez. Mindezen folyamatok összessége önmagára hat vissza hiszen megnövekedett intracelluláris Ca^{2+} szint tovább fokozza a depolarizációt, amely pedig az egész körfolyamatot segíti újra lejátszódni. A Ca^{2+} kóros szintje fokozza a glutamát felszabadulást az axonterminálisokból. Ez aktiválja a szinapszisban levő AMPA receptorokat, mely szintén depolarizálja a neuront, így további feszültség függő Ca^{2+} csatornák nyílnak meg. A glutamát az egyik legfőbb központi idegrendszeri serkentő neurotranszmitter, minden idegsejtben elfordul. Alapvetően fiziológiás folyamatokban vesz részt, de a patológiás (excitotoxicikus) szerepe sem elhanyagolható. Utóbbi hatás főleg az N-metil-D-aszpartát (NMDA) típusú ionotróp glutamátreceptoron keresztül valósul meg, és a károsodás NMDA-antagonistákkal kivédhető.

Fontos pár szót ejteni arról, hogy az ischaemia kialakulásakor valójában az acidózis játszik károsító szerepet. Ilyenkor szabadgyökök szabadulnak fel, mert az sejt ionháztartása kibillen (ezen agyi területek pH-ja közel 6-ra csökken⁷) A folyamat végén keletkező oxidatív stressz végül gyulladások által a szövet elhalásához vezet.

KAR-ok

Az ionotróp Glu receptorok családjába tartozó kainát receptorok (KAR-ok), az idegrendszer számos területén fontos szerepet játszanak a glutamáterg jeltovábbításban és a szinaptikus plaszticitásban egyaránt. A pre- és posztszinaptikusan elhelyezkedő KAR-ok specifikus módon képesek szabályozni a szinaptikus transzmisszió folyamatait. Növelik a neuronális folyamatok változékonyságát, mivel G-fehérje kapcsolt szignalizációs

⁶ BRINI – CARAFOLI 2011.

⁷ GONZALEZ 2006.

receptorként is képesek viselkedni.⁸ A KAR-ok képesek irányítani az axonális filopódiumok mozgását,⁹ amely folyamat az újonnan formálódó szinapszisok kezdeti stádiumában figyelhető meg. A KAR-ok farmakológiai aktivizálása a hippocampus CA1-es régiójában erősen csökkenti a glutamáterg szinaptikus jeltovábbítást.¹⁰ Ez a hatás a preszinaptikus oldalon található receptoroknak tudható be, amelyek a felszabaduló Glu mennyiségét szabályozzák.

Triptofán metabolizmus kinurenin útvonala az agyban (4. kép)

Az emberi szervezet nem rendelkezik olyan biokémiai útvonallal, amely végén létrejöhetne a triptofán, így ezt esszenciális aminosavnak hívjuk. A táplálékunkkal kell bejuttatni, napi 3,5 mg/kg mennyiségben (tej, túró, joghurt, tojás, hal, baromfiús) amiből csak csekély része fog anabolikus folyamatokban résztvenni, többsége különböző utakon lebontódik. Ennek ellenére fontos komponense a fehérjék és egyéb bioaktív vegyületek szintézisnek. A triptofánnak (Trp, W) két fő katabolikus útvonala van az agyban. A keletkező intermedier molekulák között található a központi idegrendszerre neuroprotektív, valamint neurotoxikus hatással bíró molekula is. A triptofán központi idegrendszerben lezajló metabolizmusa – a kinurenin útvonal - során számos neuroaktív anyag keletkezik. Köztük a kinurénsav (KYNA), az Lkinurenin (L-KYN), a kvinolinsav (QUIN), valamint a 3-hidroxi-L-kinurenin (3HK). Ezen anyagok közül a kinurénsav az, amely neuroprotektív hatással rendelkezik, lévén, hogy jelen ismereteink szerint az egyetlen endogén (vagyis a szervezetben természetes módon megtalálható) NMDA receptor antagonistá. A kinurénsav egy quinolin vázas poláros molekula, amelynek következtében lassan, és nehezen jut át a vér-agy gáton, azonban több neuroprotektív tulajdonsággal is rendelkezik. Ilyen az ionotróp és metabotróp glutamáterg receptorok modulálása, illetve antioxidáns hatása is. Modulálja az ionotróp glutamáterg NMDA receptorokat, amely esetben köthet a receptor glutamát, vagy glicin (glutamát koagonistája) kötőhelyére is.

Lebontására a központi idegrendszerben két útvonal is létezik. A szerotonin-melatonin útvonal kevésbé jelentős, csupán 5%-ot tesz ki. A másik a kinurenin útvonal (KP), melynek számos intermedierjét ismerjük, illetve különböző pontokon szabályozott menetének köszönhetően sok ehhez kapcsolódó betegségre való hajlamot tudunk megvizsgálni. A periférián van egy harmadik metabolikus útvonal is, amely során szervezetünk B3 vitamint (niacin) állít elő a triptofánból.

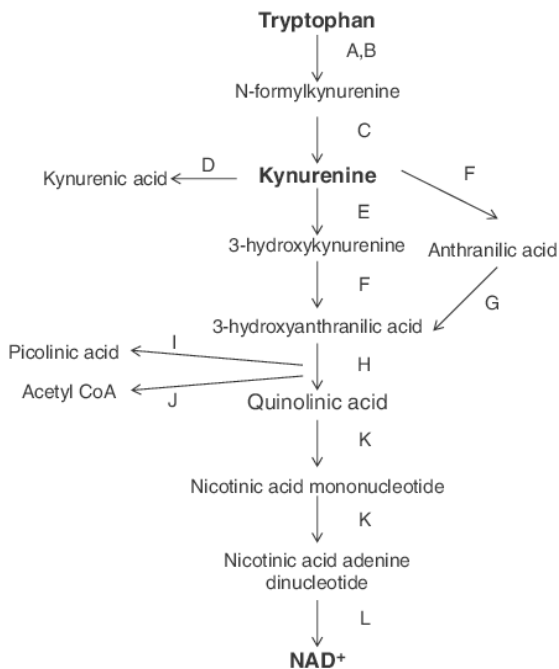
A kinurenin útvonal során az L-triptofánból először N-formil-L-kinurenin keletkezik, amely reakciót katalizáló enzimek az indolamin-deoxigenáz 1, valamint 2 (IDO1; IDO2), és a triptofán-deoxigenáz (TDO). A periférián nagyobb szerep jut a TDO enzimnek, azonban jelenléte a központi

⁸ ROZAS et al. 2003.

⁹ TASHIRO et al. 2003.

¹⁰ CHITTAJALLU et al. 1996.

idegrendszerben is kimutatható. Az IDO enzim többek között megtalálható az endokrin mirigyekben, a központi idegrendszerben, valamint a tüdőben. Ez után a formamidáz enzim hatására L-kinurein keletkezik, amely a további folyamatok kiindulási pontja.¹¹ Az L-kinurenin 60%-át a gliasejtek veszik fel a véráramból.¹² Ezek után az L-kinureninből keletkezik a kinurénsav (KYNA), amely reakciót a kinurenin aminotranszferáz (KAT I, II, III, IV) katalizálja. Humán szervezetben jellemzően a KAT I és a KAT II fordul elő.¹³ Az L-kinureinből egy másik folyamatban a kinurenin-3-monooxigenáz (KMO) enzim hatására 3-hidroxi-L-kinurenin (3-HK) keletkezik. Ebből az intermedierből kinurenin aminotranszferázok segítségével xanturénsav, valamint kinurenináz hatására 3-hidroxi-antranilsav (3-HA) keletkezik, majd a 3-HA-ból egy deoxigenáz hatására 2-amino-3-karboximukonát-szemialdehyd. Végül egy dekarboxiláz enzim létrehozza a pikolinsavat (PIC), valamint nem enzimátikus úton kvinolinsav (QUIN) is keletkezik.¹⁴



4. kép: Triptofán katabolizmusa kinurenin útvonalon

¹¹ CUARTERO et al. 2016.

¹² GAL – SHERMAN 1978.

¹³ GUIDETTI et al. 1997.

¹⁴ VECSEI et al. 2013.

Kinureninek eltérő hatásai

A kinurenin útvonal, három legjelentősebb molekulája a 3-HK, a QUIN, és a KYNA. Ezek fiziológias körülmények között az emlős agyban nanomólos, és mikromólos koncentrációban vannak jelen. Jelentős neuroaktív tulajdonsággal bírnak, amely lehet neurotoxikus, vagy neuroprotektív is. Mindemellett hiper- vagy hipofunkciójuk az ischaemiás károsodáson túl számos neurodegeneratív betegség esetén megfigyelhető.¹⁵ Az alábbiakban ezek közül ismertetnénk kettőt:

Alzheimer-kór: a KYNA szintje megemelkedik a striátumban és a hippocampusban, valamint a KYNA keletkezését katalizáló KAT enzim koncentrációja is emelkedetté válik a striátumban.¹⁶ Ennek ellentétéképpen a vérben és a cerebrospinalis folyadékban lecsökken a KYNA szintje.¹⁷

Parkinson kór: a KYNA szintje lecsökken a frontális kéregben valamint a putamenben. Ezzel szemben a 3-HK szintje megemelkedik.¹⁸ A kvinolinsav neurotoxikus hatású, azáltal, hogy serkenti a preszinaptikus glutamát felszabadulást, és gátolja az asztrociták glutamát visszavételét.

Célkitűzések

Az új analógok életre hívásának oka, hogy a neuroprotektív hatású kinurénsavat a perifériáról nehéz a szükséges koncentrációban a központi idegrendszerbe bejuttatni, mivel nagyon kis koncentrációban, és nagyon lassan jut át a vér-agy-gáton.¹⁹ Az analógok szintézise során arra törekedtek, hogy a keletkező molekula hatása várhatóan a kinurénsavhoz hasonló legyen, vízdékony maradjon, a humán szervezet számára befogadható legyen, és a kinurénsav „vázra” helyezett funkciók csoportok megkönnyítsék a vér-agy-gáton való átjutást.

Így első kísérletsorozatunkban fiziológias körülmények között elvégzett in vitro elektrofiziológiai kísérleteknek vetettük alá az újonnan szintetizált analógokat. Azokat tartottuk a további kísérletekre nézve is ígéretesnek, amelyek konzekvensen gátló, vagy facilitáló hatást mutattak a serkentő posztzinaptikus mezőpotenciálok (fEPSP) amplitúdóinak tekintetében.

Második kísérletsorozatunkban pedig a fiziológias körülmények között konzekvens hatást mutató anyagokat tovább teszteltük oxigén-glükóz deprivációs (OGD azaz ischaemiás) modellben, és összevetettük a kinurénsav hatásával.

¹⁵ VECSEI et al. 2013.

¹⁶ BARAN et al. 1999.

¹⁷ HEYES et al. 1992.

¹⁸ WU et al. 2000.

¹⁹ VECSEI et al. 2013.

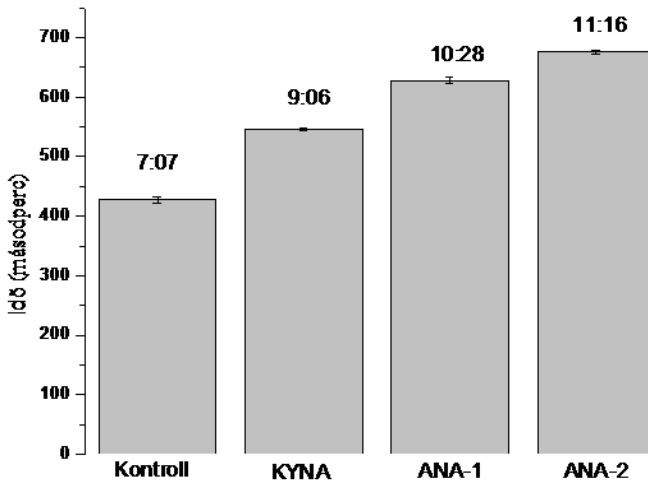
Anyag és módszertan

Állatok

Kísérleteink során Wistar hím patkányokat használtunk (200–250 gr). Az állatokat felhasználásig állatházban, szabványos műanyag ketrecben tartottuk. Az állatházban 12/12 óra világosságot/sötétséget biztosítottunk, szabad hozzáférést az élelemhez és az ivóvízhez, valamint standard 23°C hőmérsékletet. Törekedtünk a minél kevesebb állat felhasználására, illetve arra, hogy a lehető legkevesebb fájdalmat okozzuk számukra. Minden esetben követtük a laboratóriumi állatok felhasználására vonatkozó irányelveket.

Kísérleti paraméterek²⁰

Elkészítettük a túlélő agyszelet preparátumokat, melyeket egy órán át pihentettünk. Ezt követően interface agyszelettartó kamrába helyeztük a szeleteket, és megkezdtük a serkentő posztzinaptikus mezőpotenciálok (fEPSP) regisztrálását. Acél ingerlő és üveg regisztráló elektródát szúrtunk a hippocampus CA1-es régiójába, a stratum radiatumba, egymáshoz lépest orthodrom helyzetbe. A regisztrálókat előzőleg aCSF-fel töltöttük fel és az ingerlést 20s-ként adtuk. A kamrát aCSF-fel perfundáltuk, melynek sebessége 2–2,5 ml/perc volt.



1. ábra: Az fEPSP amplitúdók eltűnésének átlagos ideje, vagyis az analógok eltérő hatása

²⁰ Fehér Evelin kísérlete.

Az első a kísérletsorozatban, mint kontrollcsoportot alkalmaztuk a kinurénsavat. A szeletekre mosott regisztráló aCSF tartalmazta 200 μM -os koncentrációban a kinurénsavat. A regisztrált mezőpotenciálokon követtük figyelemmel a KYNA idegsejtekre gyakorolt hatását. A kísérleti sorozatunkban vizsgált analógok fEPSP-kre gyakorolt hatását is ezen a módon vizsgáltuk meg. A KYNA gátló hatásával ellentétben az analógok facilitáló hatást mutattak, de mivel hatásuk konzekvensen kísérletről kísérletre látható volt, vizsgálatukat OGD modellben folytattuk.

A második részben OGD-s állapotot (oxigén-glükóz depriváció) hoztunk létre, ekkor a kamrában regisztráló aCSF-fel perfundált szövetből elvontuk a glükózt, és az oxigént. Ez azt jelentette, hogy a regisztráló aCSF-ben a teljes glükóz koncentrációt szacharózra cseréltük, valamint a kamrában CO_2/O_2 buborékoltatása helyett CO_2/N_2 gázelegyet buborékoltattunk.

Négy csoportot vizsgáltunk: kontroll, KYNA, ANA-1, ANA-2 (1. ábra).

Eredmények

1. Kinurénsavval kezelt csoport: Ennél a csoportnál az oxigén-glükóz depriváció alatt alkalmazott szacharózos regisztráló aCSF tartalmazta a kinurénsavat is 200 μM -os koncentrációban. Más paraméterét a mérésnek nem változtattuk, így azt figyelhettük, hogy a szeleten regisztrált serkentő posztszinaptikus mezőpotenciálok amplitúdójára milyen hatással van a kinurénsav, és ez időben jelent-e változást a kontroll csoporthoz képest.

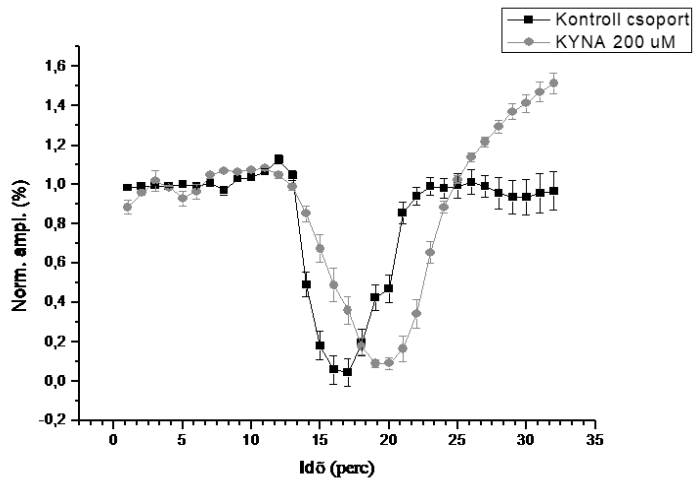
2. ANA-1 analóggal kezelt csoport: Az ANA-1 elnevezésű analóg fiziológiásan konzekvensen facilitálta az fEPSP amplitúdókat, így tesztelésre került OGD modellen is.

3. ANA-2 analóggal kezelt csoport: Az ANA-2 analóg fiziológiás körülmények között szintén konzekvensen facilitáló hatást mutatott a serkentő posztszinaptikus potenciálok tekintetében, így a második kísérletsorozatban, oxigén-glükóz deprivációs modellben is teszteltük.

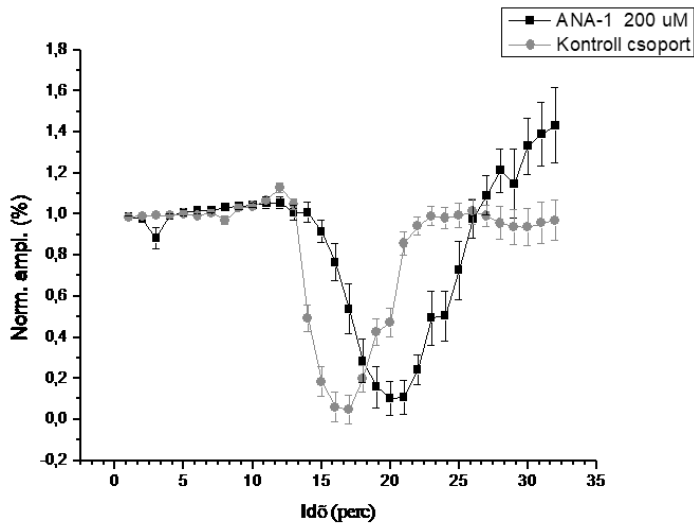
Csoportok összehasonlítása 3 markáns eredmény bemutatva

1. Kinurénsavval kezelt csoport esetén a kontroll csoporthoz képest átlagosan majdnem 2 perccel több idő volt szükséges ahhoz, hogy a biológiai jel, vagyis a regisztrálható serkentő posztszinaptikus mezőpotenciálok teljesen megszűnjenek. Ez bizonyítéka lehet annak a feltételezésnek, hogy a kinurénsav protektív hatással bírhat ischaemiás károsodás esetén (2. ábra).

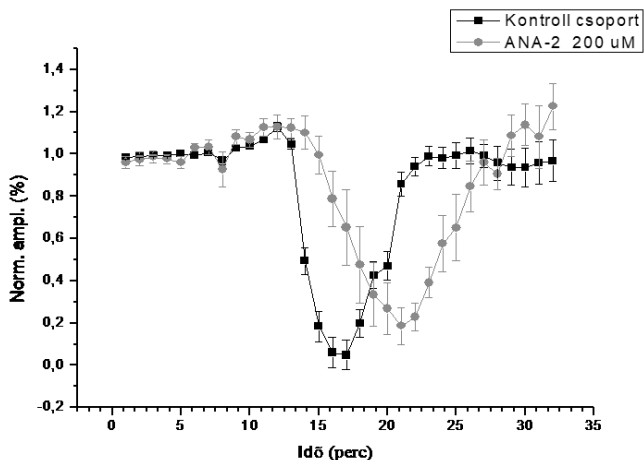
2. ANA-1 analóggal kezelt agyszelet a kontroll csoporthoz képest magas toleranciát mutatott az oxigén-glükóz deprivációs körülményekkel szemben. Ebben az esetben a biológiai jel teljes megszűnéséhez ANA-1 kezelés esetén 3perc 21 másodperccel több időre volt szükség, mint a kontroll csoport esetén (3. ábra).



2. ábra: Kontroll és KYNA összehasonlítása



3. ábra: Kontroll és ANA-1 analóg összehasonlítása



4.ábra: Kontroll és ANA-2 analóg összehasonlítása

3. Amikor az agyszeletre mosott OGD-s aCSF ANA-2 analógot tartalmazott a regisztrált biológiai jel teljes megszűnéséhez összesen 4 perc és 9 másodpercre volt szükség (4. ábra).

Az volt a legfontosabb szempont, hogy az adott anyag kísérletről-kísérletre konzekvens hatást mutasson, mindegy, hogy az a hatás gátolta, vagy facilitálta a posztszínaptikus serkentő mezőpotenciálokat. További célkitűzéseink között szerepel megvizsgálni azt, hogy pontosan milyen mechanizmus húzódik meg e mögött az eredmény mögött, ugyanis míg a kinurénsav fiziológias körülmények között gátolja az fEPSP-eket, addig az ANA-2-es analóg, de az ANA-1-es analóg is konzekvensen facilitáló hatást mutatott kísérleteinkben. Ezen kívül vizsgálat alá vonjuk még a biológiai jel visszatérésének (*recovery*) időtényezőjét, valamint az analógok utóhatását.²¹

Irodalom

- BARAN – JELLINGER – DEECKE 1999 = Baran, H. – Jellinger, K. – Deecke, L.: Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission* 106 (1999) 165–181.
- BÖTTIGER et al. 1999 = Böttiger, B. W. – Grabner, C. – Bauer, H. – Bode, C. – Weber, T. – Motsch, J. – Martin, E.: Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart* 82:6 (1999) 674–679.

²¹ A kísérletet végezte és az ábrákat készítette: Fehér Evelin.

- BRINI – CARAFOLI 2011 = Brini, M. – Carafoli, E.: The plasma membrane Ca(2)+ ATPase and the plasma membrane sodium calcium exchanger cooperate in the regulation of cell calcium. *Cold Spring Harbor Chem* 19 (2011) 1899–1920.
- CHITTAJALLU et al. 1999 = Chittajallu, R. – Braithwaite, S. P. – Clarke, V. R. – Henley, J. M.: Kainate receptors: subunits, synaptic localization and function. *Trends Pharmacol Sci* 20 (1999) 26–35.
- CUARTERO et al. 2016 = Cuartero, M. I. – de la Parra, J. – Garcia-Culebras, A. – Ballesteros, I. – Lizasoain, I. – Moro, M. A.: The emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban following transient forebrain ischemia. *Annals of Neurology* 11 (2016) 499–502.
- CUARTERO et al. 2016 = Cuartero, M. I. – de la Parra, J. – García-Culebras, A. – Ballesteros, I. – Lizasoain, I. – Moro, M. Á.: Kynurenine Pathway in the Acute and Chronic Phases of Cerebral Ischemia. *Current Pharmaceutical Design* 22:8 (2016) 1060–1073.
- FONYÓ 2006 = Fonyó Attila: *Az orvosi élektan tankönyve*. Budapest : Medicina, 2006.
- FUKUI et al. 2017 = Fukui, S. – Schwarcz, R. – Rapoport, S. I. – Takada, Y. – Smith, Q. R.: Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *Journal of Neurochemistry* 56:6 (1991) 2007–2017.
- GAL – SHERMAN 1978 = Gal, E. M. – Sherman, A. D.: Synthesis and metabolism of L-kynurenine in rat brain. *Journal of Neurochemistry* 30:3 (1978) 607–613.
- GONZALEZ 2006 = Gonzalez, R. G.: Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain". *American Journal of Neuroradiology* 27:4 (2006) 728–735.
- GUIDETTI – OKUNO – SCHWARCZ 1997 = Guidetti, P. Okuno, E. – Schwarcz, R.: Characterization of rat brain kynurenine aminotransferases I and II. *Journal of Neuroscience Research* 50 (1997) 457–465.
- HEYES et al. 1992 = Heyes, M. P. – Saito, K. – Crowley, J. S. – Davis, L. E. – Demitrack, M. A. – Der, M. – Dilling, L. A. – Elia, J. – Kruesi, M. J. – Lackner, A. et al.: Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115:Pt5 (1992) 1249–1273.
- KRAUSE et al. 1986 = Krause, G. S. – Kumar, K. – White, B. C. – Aust, S. D. – Wiegstein, J. G.: Ischemia, resuscitation, and reperfusion: mechanisms of tissue injury and prospects for protection. *American Heart Journal* 111:4 (1986) 768–780.

- MAROSI et al. 2010 = Marosi, M. – Nagy, D. – Farkas, T. – Kis, Z. – Rózsa, E. – Robotka, H. – Fülöp, F. – Vécsei, L. – Toldi, J.: A novel kynurenic acid analogue: a comparison with kynurenic acid. An in vitro electrophysiological study. *Journal of Neural Transmission* 117:2 (2010) 182–188.
- ROSSEN – KABAT – ANDERSON 1943 = Rossen, R. – Kabat, H. – Anderson, J.: Acute arrest of cerebral circulation. *Archives of Neurology & Psychiatry* 50 (1943) 510–528.
- ROZAS – PATERNAIN – LERMA 2003 = Rozas, J. L., Paternain, A. V., és Lerma, J.: Noncanonical signaling by ionotropic kainate receptors. *Neuron* 39 (2003) 543–553.
- TASHIRO et al. 2003 = Tashiro, A. – Dunaevsky, A. – Blazeski, R. – Mason, C. A. – Yuste, R.: Bidirectional regulation of hippocampal mossy fiber filopodial motility by kainate receptors: a two-step model of synaptogenesis. *Neuron* 38 (2003) 773–784.
- VÉCSEI 2010 = Vécsei L.: *A kinureninek szerepe a központi idegrendszerben: terápiás perspektívák.* Előadás. Szeged 2010.
- VECSEI et al. 2013 = Vecsei, L. – Szalardy, L. – Fulop, F. – Toldi, J.: Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nature Reviews Drug Discovery* 12:1 (2013) 64–82.

Képek forrása

- 1. kép:** <http://catalog.nucleusmedicalmedia.com/> (Letöltés: 2019.04.16.)
- 2. kép:** <https://aneskey.com/perioperative-stroke/> (Letöltés: 2019.04.16.)
- 3. kép:** https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Farmakologia/ch06s06.html (Letöltés: 2019.04.16.)
- 4. kép:** https://www.researchgate.net/figure/Tryptophan-catabolism-via-the-kynurenine-pathway-A-Indoleamine-2-3-dioxygenase-IDO_fig1_51750071 (Letöltés: 2019.04.16.)

1–4. ábra: Fehér Evelin készítette

Connection between stroke and quinurenic acid

DÓRA TARJÁNYI

The stroke nowadays occupies the 3rd place in the death list. According to the data of the Hungarian Stroke Association, about 50 000 people get stroke annually in Hungary. The outcome of the disease depends largely on the time it takes for the event to occur and the start of treatment in the stroke center.

So it is very important to draw people's attention to how the stroke can recognize, what kind of symptoms should an ambulance be called immediately.

In the field of treatments, we do not yet have a drug with neuroprotective effect that reduces the chronic effects of stroke, but we know an endogenous molecule whose analogues can play an important role in trying to help these patients.

Currently, the research is in a preclinical phase, in which I am also involved. I would like to present the results so far and to illustrate our further plans that I will do.