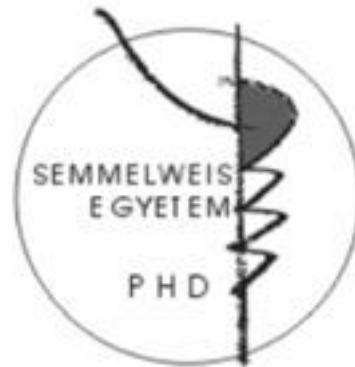


Prognosztikai markerek vizsgálata kardiovaszkuláris kórképekben

Doktori tézisek

Dr. Jenei Zsigmond Máté

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Prohászka Zoltán, MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Zima Endre, Ph.D, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Babik Barna, Ph.D, egyetemi docens
Dr. Fekete Andrea, Ph.D, egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Ondrejka Pál, Ph.D, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Kalina Akos, Ph.D, főorvos
Dr. Vásárhelyi Barna, MTA doktora, egyetemi tanár

Budapest
2015

1. Bevezetés

1.1. A szíveállást követő állapot

A szívmegállás következményeként generalizált iszkémia ill. hipoxia jön létre, valamint az ezt követő kardiopulmonális újraélesztés reperfüziós károsodásokat is okoz. Ezek az események komplex folyamatokat indítanak be, melyek részletei még nem teljesen ismertek. Az iszkémiás és reperfüziós károsodás heves stresszválaszt vált ki a hipoxiára legérzékenyebb szervünkben, az agyban, a következő mechanizmusokkal: oxidatív stressz, mikrovaskuláris károsodás, excitotoxicitás, vér-agy gát diszfunkció, valamint neuron-, glia- és endotélsejtek nekrotikus vagy apoptotikus pusztulása, melyek posztiszkémiás gyulladást okoznak.

1.2. Szívelégtelenség

A szívelégtelenség diagnózisa a szívelégtelenségre jellemző panaszok és a folyadékretenció fizikális vizsgálati leleteinek együttes fennállása esetén állítható fel. Napjainkban a szívelégtelenség globális közegészségügyi problémát jelent a betegség gyakori előfordulása és a magas halálozási ráta miatt. A szívelégtelenségre nemrég még úgy tekinttünk, mintha a betegség patofiziológiájában kizárólag a miokardium betegsége és a megváltozott hemodinamika játszana szerepet. Mára azonban nyilvánvalóvá vált, hogy e betegségben megváltozik a neuroendokrin szabályozás és a gyulladással kapcsolatos citokin expresszió egyensúlya, és ezen folyamatok központi szerepet játszanak a szívelégtelenség kórleletében.

1.3. HSP70

A hő sokkfehérje (Hsp) családon belül a HSP70 az evolúció során strukturálisan és funkcióit tekintve is jól megőrzött molekula. A HSP70 többszörös szerepet játszik a sejtszintű homeosztázis fenntartásában. A HSP70 intracelluláris szintje különböző stresszhatásokra nagyon gyorsan emelkedik,

ezáltal kivédi egy közel letális iszkémiás vagy hipoxiás esemény következményeit. A fehérjeanalitikai módszerek fejlődésének következményeként az utóbbi időben azonban kiderült, hogy a HSP70 extracellulárisan is jelen van a keringésben és jelenlétét egészséges egyéneknél is sikerült kimutatni. A HSP70 kétféle mechanizmussal juthat ki a sejtekből: passzív kiáramlás során a nekrotikus sejtekből, valamint aktív szekréció során. Az extracelluláris HSP70-ről ma már tudjuk, hogy fontos regulátor az intracelluláris gyulladáshoz vezető folyamatban. Az emelkedett HSP70 a szérumban vagy a szövetekben az iszkémia vagy hipoxiás károsodás nem specifikus indikátora.

1.4. Komplementrendszer

A komplementrendszer a humorális immunrendszer fontos része. Alapvető szerepet játszik a kórokozó mikroorganizmusok elpusztításában, az immunkomplexek eliminálásában, valamint a szervezet saját elpusztult sejteinek eltakarításában. A komplementrendszer három útvonalon aktiválódhat: az antitest-függő klasszikus útvonalon, az alternatív útvonalon, valamint a fikolin vagy mannóz kötő lektin útvonalon. A komplement aktiváció vezet az opszoninok (C3b), az anafilatoxinok (C3a and C5a) és a citolitikus membránkárosító komplex (C5b9) kialakulásához. A komplement aktiváció fontos szerepet játszik a sejtek és szövetek hipoxiás ill. reperfüziós károsodásának folyamatában. Kimutatták, hogy komplement aktiváció tapasztalható újraélesztett betegekben valamint iszkémiás stroke-on átesett betegekben is.

1.5. RDW

A vörösvértest átmérő eloszlás szélessége (RDW) a vörösvértestek (RBC) méretbeli heterogenitásának mérőszáma, a laboratóriumi vérképautomaták által számított érték, melynek használata az anémiák differenciál diagnosztikájában terjedt el. Az RDW legtöbbször százalékban kifejezett származtatott mérőszám,

úgy számolható, hogy a vörösvértestek térfogatának (MCV) standard deviációját elosztjuk a vörösvértestek átlagos térfogatával, és százzal szorozzuk. Az RDW-ről mára egyre többen úgy gondolkodnak, mint új globális prognosztikai markerről a kardiovaszkuláris kórképekben. Szoros összefüggést találtak az RDW érték és a mortalitás között koronária betegekben, akut és krónikus szívelégtelenségben és meglepő módon még az általános populáció szintjén is.

1.6. Prognosztikai markerek statisztikai értékelése

Közlemények százai számolnak be „szignifikáns” és „független” prognosztikai faktorokról különböző humán megbetegedésekben, ám a közlemények egy részében nem, vagy nem megfelelően vizsgálták, hogy az új prognosztikai faktor javította-e, és ha igen, milyen mértékben az addig ismert prognosztikai modellt. Valójában a rengeteg potenciálisan jó marker közül nagyon kevés az, melynek valódi klinikai haszna igazolható.

Az utóbbi években többféle statisztikai eljárást dolgoztak ki és alkalmaztak a rizikófaktorok azonosítására és hatásuk tesztelésére, ezek közül napjainkban az orvosi vizsgálatokban a többváltozós Cox regressziós eljárás és a C-statisztika a legelterjedtebb módszerek. Mára azonban kiderült, hogy a klinikailag fontos rizikófaktorok hatását tévesen alulbecslik. Ezért az új potenciális biomarkerek klinikai hasznosságának tesztelésére az elmúlt években új, reklasszifikáción alapuló statisztikai módszereket vezettek be. Az NRI (net reclassification improvement) és az IDI (integrated discrimination improvement) segítségével a korábbi módszerekhez képest jobban megítélhető, hogy az új tényező (rizikófaktor vagy prognosztikai marker) modellbe építése hogyan befolyásolja a prognosztikai modell diszkriminatív erejét, vagyis mennyire hasznos az új tényező, és az új modell mennyivel jobb, mint a korábbi.

2. Célkitűzés

Két részletesen jellemzett kardiovaszkuláris betegpopuláció (újraélesztett, és szívelégtelen betegek) vizsgálatával az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

2.1. Van-e összefüggés az extracelluláris HSP70 szint és az újraélesztett betegek rövid távú túlélése között?

Hipotézisünk az volt, hogy a HSP70 nem csupán a központi idegrendszeri károsodás markere, hanem fontos szerepet játszik az endotélsejt aktivációban, ill. pusztulásban, valamint az újraélesztett betegek gyulladásos válaszreakciójában. Továbbá feltételeztük, hogy a HSP70, mint a szervezetet ért globális stressz markere, független prognosztikai mutató lehet újraélesztett betegekben. Ennek megfelelően a vizsgálat célja az volt, hogy jellemezzük az extracelluláris HSP70 patofiziológiai jelentőségét terápiás hipotermiában részesült újraélesztett betegekben és tisztázzuk a HSP70 túléléssel való kapcsolatát.

2.2. Van-e összefüggés a komplement aktiváció mértéke és az újraélesztett betegek rövid távú túlélése között?

Munkacsoportunk korábban bemutatta, hogy a komplement aktiváció mértéke negatív korrelációt mutat a kimenetellel iszkémiás stroke-on átesett betegekben. Ez alapján feltételeztük, hogy a komplement aktiváció, mint a sejtkárosodás globális, nem specifikus markere, független prognosztikai faktor lehet újraélesztett betegek esetében. Ennek megfelelően a vizsgálat célja az volt, hogy megfigyeljük újraélesztett betegekben szívmegállás után a komplement fehérjék és aktivációs termékek szintjeinek változását, valamint ezek kapcsolatát a túléléssel.

2.3. Van-e összefüggés az RDW és a szívelégtelen betegek hosszú távú túlélése között?

Az RDW tükrözi a szervezetben zajló gyulladást, az inefektív eritropoézist, az alultápláltságot és a károsodott vesefunkciót. Munkacsoportunk korábbi eredményei szerint az RDW jó prognosztikai marker a szívelégtelen betegek egyéves túlélését tekintve. Ezek alapján arra következtettünk, hogy az RDW a szívelégtelen betegek hosszú távú követésben is megfelelő prognosztikai marker lenne. Célunk az volt, hogy az RDW prognosztikai szerepét vizsgáljuk szívelégtelen betegek hosszú távú követése során.

2.4. Van-e összefüggés az extracelluláris HSP70 szint és a szívelégtelen betegek hosszú távú túlélése között?

Mivel a HSP70 szérumszintje a szervezetet érő különböző stresszhatásokra jelentősen emelkedik, valamint a HSP70 a szívelégtelenség súlyosságával összefügg, azt feltételeztük, hogy a HSP70 a mortalitás független prediktora lehet szívelégtelen betegek esetén. Célunk az volt, hogy a HSP70 prognosztikai szerepét vizsgáljuk szívelégtelen betegek hosszú távú követése során.

2.5. Szívelégtelen betegek esetén az ígéretes prognosztikai markerek közül melyek azok, amelyek klinikai hasznossága is igazolható?

Megismerve az új, ún. reklasszifikáción alapuló statisztikai elemzéseket, célul tűztük ki, hogy ezek felhasználásával a vizsgálatok során ígéretesnek (szignifikánsnak) talált biomarkereket tovább teszteljük, és klinikai értéküket egymással is összehasonlítsuk.

3. Módszerek

3.1. Vizsgált személyek

Újraélesztett betegek vizsgálata

A vizsgálatba 46 (38 férfi, 8 nő; medián életkor: 64 év) szívmegállást szenvedett, sikeresen újraélesztett beteget vontunk be, akik a reanimációt követően eszméletlen állapotban voltak. A betegbevonás a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján konzekutív módon történt 2009 és 2011 között. Minden beteg koronarográfiás vizsgálaton esett át az intenzív osztályra történő felvétel előtt, s ha indokolt volt, megtörtént a perkután koronária intervenció (PCI). Az intenzív osztályra történő felvételt követően, a standard intenzív ellátáson túl, minden beteg testhőmérsékletét 32-34 °C –ra csökkentettük. A hipothermiát a testfelszínre helyezett, kontrollált hűtést biztosító külső hűtőtakaróval végeztük (Blanketroll III, Cincinnati Subzero Medical Division, Cincinnati, Ohio, US). A betegek követése a felvételt követő 30. napig történt. A korban és nemből illesztett kontroll csoportot 46 felnőtt (38 férfi, 8 nő, medián életkor: 63 év) alkotta, akik pitvarfibrilláció miatt álltak kezelés alatt.

Szívelégtelen betegek vizsgálata

A vizsgálatba 195 (145 férfi, 50 nő; medián életkor: 69 év) csökkent balkamra funkciójú beteget (<45% EF) vontunk be a Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati klinikáján 2005 és 2007 között. A bevonás során minden beteg fizikális és transthoracalis echocardiographiás vizsgálaton esett át, és ekkor történt a vérvétel 12 órás éhezés után. A betegek követése a felvételt követő 60. hónapig történt.

Mindkét betegcsoport esetén a betegek klinikai és laboratóriumi leleteiből részletes adatbázis készült, a vérvételt követően a szérum- és plazmamintákat -80°C-on tároltuk a mérések elvégzéséig.

3.2. Laboratóriumi módszerek

A -80°C fokon tárolt szérum mintákból gyári ELISA technikán alapuló módszereket alkalmaztunk a HSP70, $\text{TNF}\alpha$, sICAM-1, S100B, big endothelin-1, CRP, C3 és C4 koncentrációk meghatározására. A vWF, C3a, C4d, SC5b9 és Bb szinteket -80°C fokon tárolt EDTA-plazmából, házi és kereskedelmi ELISA módszerekkel határoztuk meg.

3.3. Statisztikai elemzés

Statisztikai számításokhoz egyrészt az R nyílt forráskódú programot (R version 2.15.0, 2012-03-30), másrészt az SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US, 13 verzió) ill. Prism for Windows 5 (GraphPad Software, San Diego, California, US, 4.02 verzió) és a STATISTICA (StatSoft Inc. Tulsa OK, US, 8.0 verzió) programokkal végeztük. A statisztikai tesztek kétoldalasan végeztük, a próbák eredményét $p < 0,05$ értéke esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Az extracelluláris HSP70 szint összefüggése az újraélesztett betegek rövid távú túlélésével

Felvételkor a HSP70 szérumszintje szignifikánsan magasabb volt mind a túlélőkben (1.31 [0.76 – 2.73] ng/mL), mind a nem-túlélőkben (1.70 [1.20- 2.37] ng/mL) szemben a kontrollbetegekkel (0.59 [0.44 - 0.83] ng/mL, $p < 0.001$). Azonban a felvételkor észlelt HSP70 szintek nem különböztek az újraélesztett betegek két csoportjában (túlélő és nem-túlélő a 30 napos követés alapján). Azt figyeltük meg, hogy a HSP70 a túlélő csoportban a kiindulási értékről fokozatosan, szignifikáns mértékben lecsökkent (0.70 ([0.38 - 1.78] ng/mL 6 órakor, 0.56 [0.16 - 0.71] ng/mL 24 órakor). A 24. órára a túlélő betegek HSP70 szintje már a kontrollbetegeknek megfelelő szintre csökkent. Ezzel szemben a nem-túlélő betegek esetén magas maradt (1.70 [0.65 - 2.70] ng/mL 6 órakor, 1.54 [0.79 - 1.72] ng/mL 24 órakor).

A HSP70 mediánjánál meghatározott vágópont (0.74 ng/mL) alkalmazásával a betegeket 2 alcsoportba soroltuk, és Kaplan-Meier túlélési analízist végeztünk. Azt találtuk, hogy a magasabb HSP70 szint magasabb 30 napos halálozási rátával jár együtt (Log-rank test, $p < 0.001$).

A többváltozós Cox regressziós modellt az életkorra, nemre és a súlyossági pontszámra adjusztáltuk. A HSP70 az adjusztálás után is szignifikáns, független prediktor maradt (hazard ratio =6.996, magas vs. alacsony HSP70 szint, 95% konfidencia intervallum 2.254 – 21.717).

4.2. A komplement aktiváció összefüggése az újraélesztett betegek rövid távú túlélésével

Megfigyeltük, hogy a komplement aktivációt jelző markerek közül a Bb, az sC5b9, valamint a C3a/C3 hányados (C3 aktiváció markere) szignifikánsan csökkent a hipotermia során, a megfigyelés első 24 órájában. Ezek közül csak a C3a/C3 hányados különbözött jelentősen a két csoportban (túlélők vs. nem-túlélők), nevezetesen a hányados minden megfigyelt időpontban magasabb volt

a nem-túlélő csoportban, mint a túlélőkben. A legnagyobb különbséget a felvételhez képest 24 órás értékek esetén észleltük.

A 46 vizsgálatba bevont, újraélesztett beteget 2 csoportba soroltuk a C3a/C3 24 órás értékek mediánja alapján. A két csoport túlélését Kaplan-Meier analízis segítségével hasonlítottuk össze és azt találtuk, hogy a magasabb 24 órás C3a/C3 hányados magasabb 30 napos mortalitással jár együtt (Log-rank teszt, $p = 0.0043$).

A C3a/C3 hányadoson kívül az életkor, valamint a súlyossági pontszámok (APACHE II, SAPS II) szintén kapcsolatot mutattak a túléléssel, ezért többváltozós Cox regressziós elemzést végeztünk. A többváltozós Cox regressziós modellben az életkorra, nemre, APACHE II pontszámra való adjusztálás után azt találtuk, hogy a C3a/C3 hányados szignifikáns, független prognosztikai markere a 30 napos halálozásnak (hazard ratio 2.960, magas vs. alacsony C3a/C3 hányados, 95%-os konfidencia intervallum 1.095 – 7.998).

4.3. Az RDW értékek összefüggése a szívelégtelen betegek hosszú távú túlélésével

Az RDW értéke túlélők körében alacsonyabb volt 14.0% (13.4-14.7%), mint a nem-túlélők csoportjában 14.9% (14.1-16.4%), ($p < 0.001$). Az RDW medián értékét (14.5%) használva vágópontként a 195 beteget két csoportba soroltuk. Kaplan-Meier túlélési görbén ábrázoltuk a túlélést, és Log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze. Azt találtuk, hogy a magasabb RDW érték magasabb 5 éves mortalitással járt együtt (Log-rank teszt, $p < 0.001$).

Amint az egyéves követéses vizsgálatból kiderült, a magas életkor, a beszűkült vesefunkció, az alacsony testtömeg index, az emelkedett diasztolés vérnyomás, az alacsony szérum nátrium és hemoglobin, valamint az emelkedett NT-proBNP szintek rosszabb kimenetellel párosultak. Így többváltozós Cox regressziós elemzést végeztünk, mely során az életkorra, vesefunkcióra (GFR, glomerulus filtrációs ráta), hemoglobinra, BMI-re, diasztolés vérnyomásra, szérum nátriumra, valamint NT-proBNP-re adjusztáltunk. Az RDW az

adjusztálást követően szignifikáns és független prognosztikai faktor maradt (hazard ratio 1.639, magas vs. alacsony RDW érték, 95%-os konfidencia intervallum 1.074 – 2.499).

4.4. Az extracelluláris HSP70 szint összefüggése a szívelégtelen betegek hosszú távú túlélésével

A vizsgálat kezdetekor mért HSP70 szint jelentősen magasabb azokban a szívelégtelen betegekben, akik az 5 éves követést nem érték meg ($p = 0.0101$). Ezt követően a betegeket 2 csoportba soroltuk a HSP70 medián értéke (0.33 ng/ml) szerint. A két csoport túlélését Kaplan-Meier módszerrel elemeztük, és Log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze. Megfigyeltük, hogy a felvételnél mért magasabb HSP70 szint magasabb 5 éves mortalitással jár együtt (Log-rank teszt, $p = 0.0047$).

Ezen kívül láttuk, hogy a magasabb életkor, az emelkedett NT-proBNP és kreatinin szint, valamint az alacsonyabb testtömeg index (BMI) és balkamrai ejekciós frakció (EF) hasonlóan kapcsolatot mutatott a halálozással. Ezért a többváltozós Cox modellbe ezekre a változókra adjusztáltunk (életkor, nem, BMI, szérum kreatinin, és NT-proBNP), és megfigyeltük, hogy a HSP70 szignifikáns és az előbb felsorolt változóktól független prediktora az 5 éves mortalitásnak, szívelégtelen betegekben (hazard ratio = 1.556, magas vs. alacsony HSP70 szint, 95%-os konfidencia intervallum 1.042-2.325).

4.5. A szívelégtelenségben felfedezett új prognosztikai markerek valódi klinikai jelentősége

A Cox regresszió szignifikáns, független prediktornak jelezte mind az RDW-t, mind a HSP70-et. Ezzel szemben, habár a ROC görbe alatti terület mindkét esetben nőtt, azonban egyik esetben sem szignifikáns mértékben (0.752-ről 0.772-re ill. 0.754-ről 0.769-re) változott, amikor az RDW-vel ill. a HSP70-nel egészítettük ki a referencia modellt. Az NRI számolás során szignifikáns javulást észleltünk, amikor új prognosztikai markerrel egészítettük

ki a referencia modellt (NRI = 0.383 az RDW esetén, NRI = 0.314 a HSP70 esetén). Habár az IDI értéke is mindkét vizsgálatban pozitív volt (IDI = 0.025 az RDW esetén, IDI = 0.016 a HSP70 esetén), csak az RDW-t vizsgáló elemzésben találtunk statisztikailag igazolható növekedést ($p = 0.027$).

A kalibráció vizsgálatokor azt tapasztaltuk, hogy az RDW-t vizsgáló elemzésben a kibővített modell jól kalibráltnak bizonyult, ezzel szemben a HSP70 esetén az ideális kalibrációs egyenestől jelentős eltéréseket látunk a grafikus ábrázolás során. A reklasszifikáción alapuló tesztek és a kalibráció vizsgálatával megállapíthatjuk, hogy míg az RDW alkalmazásának egyértelműen jelentős lehet a klinikai haszna szívelégtelen betegek hosszú távú prognózisának becslésében, addig a HSP70-nek, mint szignifikáns rizikómarkernek, klinikai hasznossága kérdéses, és további vizsgálatokra van szükség ennek végleges értékeléséhez.

5. Következtetések

1. Korai prognosztikai markerek keresése az újraélesztett betegek esetén

A HSP70 prognosztikai szerepe

Vizsgálataink alapján az újraélesztett betegek első 24 órás ellátása során észlelt tartósan magas HSP70 értéke független prognosztikai markernek bizonyult a 30 napos túlélés szempontjából.

A komplement aktiváció prognosztikai szerepe

Az irodalmi adatoknak megfelelően az általunk végzett vizsgálatban is megfigyelhető volt a komplement aktiváció az újraélesztett betegekben. A komplement aktivációt jelző C3a/C3 hányadost szignifikáns, életkortól, nemtől és a súlyosságot jelző APACHE II pontszámtól független prognosztikai markernek találtuk az újraélesztett betegek rövid távú (30 napos) halálozásának vonatkozásában.

2. A hosszú távú túlélés becslése szívelégtelen betegekben

Az RDW prognosztikai szerepe

Eredményeink alapján elmondható, hogy az RDW a szívelégtelen betegek hosszú távú prognózis becslésére alkalmas új biomarker, melynek emelkedett szintje az életkortól, vesefunkciótól, hemoglobintól, diasztolés vérnyomástól, szérum nátriumtól és az NT-proBNP-től függetlenül jelzi a rossz kimenetelt, és ezen kívül alkalmazásával a korábbi modellekhez képest szignifikánsan jobb prognosztikai becslés érhető el, mely a reklassifikációs módszerekkel egzakt módon meghatározható.

A HSP70 prognosztikai szerepe

Vizsgálatunkban a magas HSP70 szint szignifikáns prognosztikai markerének bizonyult a szívelégtelen betegek 5 éves halálozásra vonatkozóan. A vizsgált hőszokkfehérje prognosztikai értéke független az életkortól, a nemtől, a BMI-től, a kreatinin szintektől és a betegség súlyosságától is (NT-proBNP vagy balkamrai EF). Reklassifikációs módszerek alkalmazásával nem volt

egyértelműen igazolható szívelégtelenségben a HSP70 mint prognosztikai marker klinikai értéke.

3. Prognosztikai markerek valódi klinikai hasznosságának felmérése

A prognosztikai modell további statisztikai értékelése az újraélesztett betegek csoportjában az alacsony esetszám miatt nem volt értékelhető. A szívelégtelen betegek esetén megfigyeltük, hogy javult a prognosztikai modell, amikor új markerrel (RDW, HSP70) egészítettük ki a referencia modellt, hiszen növekedett a Nagelkerke féle R^2 , és ezzel párhuzamosan csökkent a Brier pontszám, amely definíció szerint jobb „modell performance” –t jelent. Az NRI és az IDI szignifikáns értéke alapján állíthatjuk, hogy az RDW mérésével a szívelégtelen betegek túlélését jobban előre lehet jelezni. A HSP70 példáján bemutattuk azt is, hogy hiába szignifikáns egy adott prognosztikai marker az adjusztált Cox regresszió elemzésben, az még nem jelenti azt, hogy ebből valós klinikai előny, pontosabb rizikóbecslés is származik. Példánkban a HSP70-nel kibővített prognosztikai modell statisztikai elemzése során azt találtuk, hogy a modell kalibráció nem volt megfelelő a HSP70-nel kibővített modellben, az IDI nem mutatott szignifikáns növekedést, habár a modell jellemzői javultak és az NRI is szignifikáns eredményt mutatott.

Az új prognosztikai faktorokat kritikusan kell kezelni mindaddig, míg bizonyításra nem kerül, mekkora a valódi klinikai haszon, amely az adott marker használatából származhat.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1) Jenei ZM, Zima E , Csuka D , Munthe-Fog L , Hein E , Szeplaki G , Becker D , Karadi I , Prohaszka Z , Garred P , Merkely B. (2014) Complement activation and its prognostic role in post-cardiac arrest patients. Scandinavian Journal of Immunology, 79:(6) 404-409.
(2014) IF: 1.882*

2) Jenei ZM, Szeplaki G , Merkely B , Karadi I , Zima E , Prohaszka Z. (2013) Persistently elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker in post-cardiac-arrest patients. Cell Stress & Chaperones, 18:(4) 447-454.
(2013) IF: 2.537

3) Jenei ZM, Gombos T , Foerhecz Z , Pozsonyi Z , Karadi I , Janoskuti L , Prohaszka Z. (2013) Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure. Cell Stress & Chaperones, 18:(6) 809-813.
(2013) IF: 2.537

4) Jenei ZM, Prohaszka Z. (2013) Hasznos tesztek az új prognosztikai markerek klinikai értékének felmérésére: a szívelégtelenség példája: [Useful tests to assess the clinical usefulness of new prognostic markers: the example of heart failure]. Orvosi Hetilap, 154:(35) 1374-1380.

6.2. A disszertációtól független közlemények

1) Kovacs E , Jenei ZM, Horvath A , Geller L , Szilagyi S , Kiraly A , Molnar L , Sotonyi Jr P , Merkely B , Zima E. (2011) A hypothermia élettani hatásai [Physiologic effects of hypothermia]. Orvosi Hetilap, 152:(5) 171-181.

**A folyóirat adott évre vonatkozó impakt faktora még nem érhető el.*

Összesített impakt faktor: 6,956

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőimnek, Prohászka Zoltán Professzor Úrnak, valamint Zima Endre Docens Úrnak, hogy munkámat irányították és maximálisan segítették. Hálával tartozom mindkettejüknek, amiért megszerettették velem a kutatói munkát, és általuk megismerhettem annak kreatív és izgalmas oldalát.

Hálás vagyok Karádi István és Merkely Béla Professzor Uraknak a lehetőségért és köszönöm Jánoskuti Livia Docens Asszonynak, Dr. Becker Dávid Docens Úrnak, Dr. Förhécz Zsoltnak, Dr. Pozsonyi Zoltánnak és minden munkatársamnak, hogy a klinikai oldalról megteremtették munkám feltételeit, aktív közreműködésükkel és segítségükkel megvalósulhattak a vizsgálatok.

Hálával gondolok Füst György Professzor Úrra, aki hasznos ötletekkel és építő kritikával sokat segített, sajnos azonban e sorok írásakor már nincs közöttünk.

Külön köszönöm Dr. Gombos Tímeának, hogy a dolgozatban bemutatott szívelégtelen betegek vizsgálatából származó adatokat felhasználhattam a további statisztikai elemzésekhez, és köszönöm a sok építő kritikát.

Nagyon köszönöm Dr. Csuka Dorottyának és Dr. Széplaki Gábornak, hogy aktívan hozzájárultak a munkám megvalósításához és sokat segítettek a közlemények lektorálásával. Köszönöm dán kollaborációs partnereiknek: Lea Munthe-Fog-nak, Estrid Hein-nek és Peter Garred-nek az értékes együttműködést. Hálásan köszönöm Szigeti Antalnénak, Dóczy Andrásnének, Szendrei Zsuzsannának és Holeczky Rudolfnének a laborban nyújtott minden segítséget. Köszönet illeti Dr. Cervenak Lászlót, Dr. Doleschall Mártont, Dr. Farkas Henriettet, Dr. Szilágyi Ágnes és Dr. Varga Liliánt értékes észrevételeik és javaslataik miatt.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatokban résztvevő betegeknek, hogy önzetlenül vállalták a kellemetlenségeket.

Végezetül szeretném hálásan megköszönni a családomnak és barátaimnak a sok szeretetet, türelmet, támogatást és biztatást.