

IMMUNOLOGI STROKE

Peran inflamasi dan imunitas pada stroke iskemik

DWI PUDJONARKO

Department/ SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Diponegoro/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Abstrak:

Stroke merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian di seluruh dunia dewasa ini. Baru belakangan ini disadari bahwa mekanisme kekebalan berkontribusi terhadap patofisiologi stroke iskemik, yang selama bertahun-tahun dianggap terutama sebagai penyakit pembuluh darah. Umumnya dianggap hanya menjadi reaksi terhadap kerusakan jaringan, peradangan semakin diakui sebagai kontributor kunci untuk patofisiologi penyakit serebrovaskular, terutama stroke yang disebabkan oleh oklusi arteri atau stroke iskemik. Selama kaskade iskemik berlangsung, kematian sel mengarah ke fase baru dari respon inflamasi. Sel-sel mati dan sekarat melepaskan "sinyal bahaya" yang mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Bukti terbaru menunjukkan bahwa unsur-unsur sistem kekebalan tubuh sangat erat terlibat dalam semua tahap kaskade iskemik dan melibatkan kedua sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem kekebalan berpartisipasi dalam kerusakan otak yang dihasilkan oleh iskemia, sel otak yang rusak memberikan sebuah efek immunosupresif kuat yang mempromosikan infeksi kambuhan fatal dan mengancam kelangsungan hidup pasien stroke.

Abstract:

Stroke is a leading cause of adult disability and death worldwide. Only recently has it been realized that immune mechanisms contribute to the pathophysiology of ischemic stroke, which for many years was regarded mainly as a vascular disease. Commonly thought to merely be a reaction to tissue damage, inflammation has been increasingly recognized as a key contributor to the pathophysiology of cerebrovascular diseases, especially stroke caused by arterial occlusion or ischemic stroke. As the ischemic cascade progresses, cell death leads to a new phase of the inflammatory response. Dying and dead cells release "danger signals" that activate the immune system. Recent evidence suggests that elements of the immune system are intimately involved in all stages of ischemic cascade and involve both the innate and adaptive immune systems. While the immune system participates in the brain damage

produced by ischemia, the damaged brain, in turn, exerts a powerful immunosuppressive effect that promotes fatal intercurrent infections and threatens the survival of stroke patients.

Pendahuluan

Sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan, inflamasi semakin diakui sebagai kontributor utama patofisiologi penyakit serebrovaskular, terutama stroke yang disebabkan oleh oklusi arteri atau stroke iskemik.¹ Bukti terbaru menunjukkan bahwa unsur-unsur dari sistem imunitas tubuh sangat erat terlibat dalam semua tahap kaskade iskemik, dari peristiwa intravaskular akut yang dipicu oleh gangguan pasokan darah, sampai proses di parenkim yang menyebabkan kerusakan otak dan berikutnya perbaikan jaringan.

Proses inflamasi dimulai dari kompartemen intravaskuler ketika terjadi hipoksia, perubahan *shear stress* dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) sesaat setelah oklusi arteri sehingga memacu kaskade koagulasi dan mengaktifasi komplemen, trombosit dan sel endothel.^{2,3,4,5}

(Gambar 1). Pembentukan fibrin Intravaskular, terperangkapnya trombosit dan leukosit menyebabkan oklusi mikrovaskular^{6,7}

Dalam beberapa menit pasca iskemia terjadi translokasi *p-selectin* ke permukaan membran trombosit dan sel endothel⁸ yang memacu sinyal proinflamasi secara cepat. Stress oksidasi pada sel endothel menurunkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), yang merupakan vasodilator kuat dan inhibitor agregasi trombosit serta adhesi leukosit.⁸ Hilangnya efek bermanfaat NO ini menimbulkan

intravascular plugging yang memperburuk kejadian iskemia dengan menurunnya aliran darah pada daerah iskemik.^{9,10} Stres oksidasi juga menimbulkan konstiksi perisit yaitu sel-sel

kontraktil yang menggantikan miosit di kapiler, sehingga terjadi oklusi mikrovaskuler.¹¹ Stres oksidatif dan mediator inflamasi juga mengubah permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB).

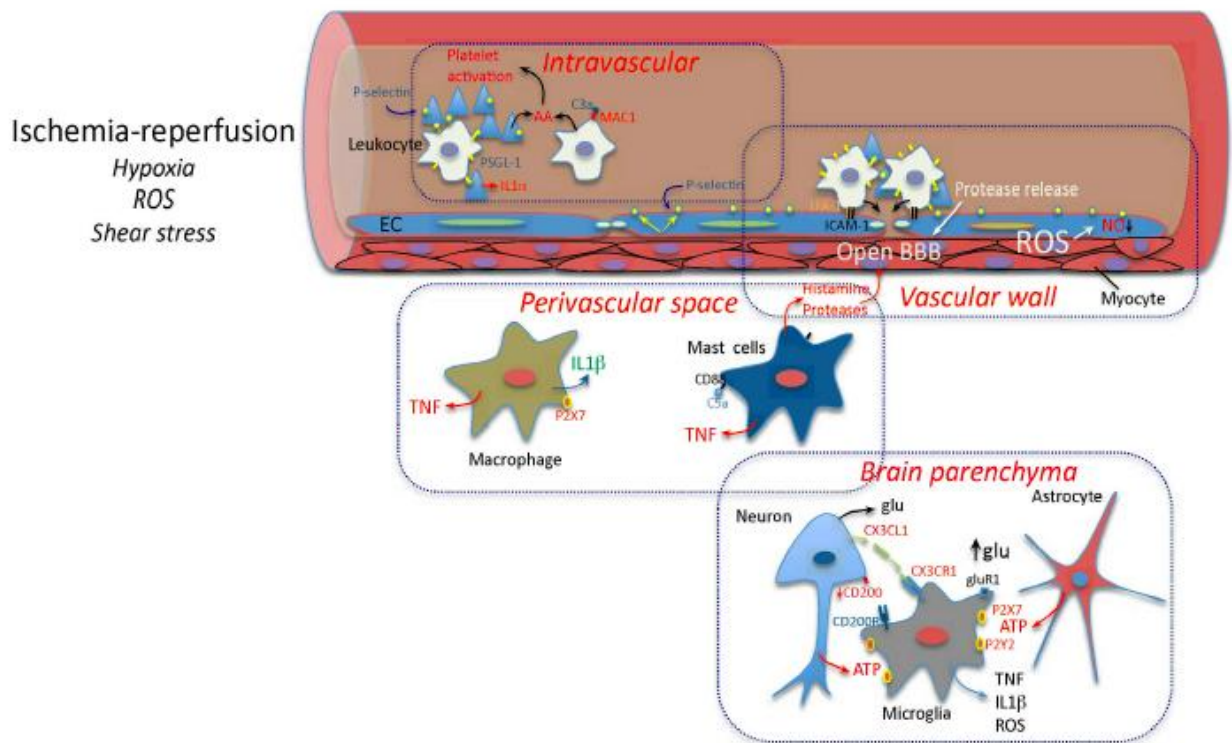
Peningkatan vesikel pinositotik dalam sitoplasma sel endothel, meningkatkan transport trans-endotel.¹² Protease diekspresikan pada sel pembuluh darah dan dilepaskan oleh

leukosit, sedangkan protein *junctional* yang menutup celah sel endothel menurun, hal ini memfasilitasi ekstravasasi protein dan sel melalui rute *paracellular* (Gambar 1).¹² Dalam

ruang perivaskular, iskemia reperfusi (I/R) mengaktifkan makrofag perivaskular dan sel mast.

Degranulasi sel mast melepaskan mediator vasoaktif (histamin), protease, dan TNF, sedangkan makrofag teraktivasi melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi.^{13,14,15,16} (Gambar 1).

Mediator proinflamasi ini berperan pada ekspresi molekul adhesi endotel dan kerusakan BBB yang disebabkan infiltrasi leukosit (neutrofil, limfosit dan monosit).¹⁵



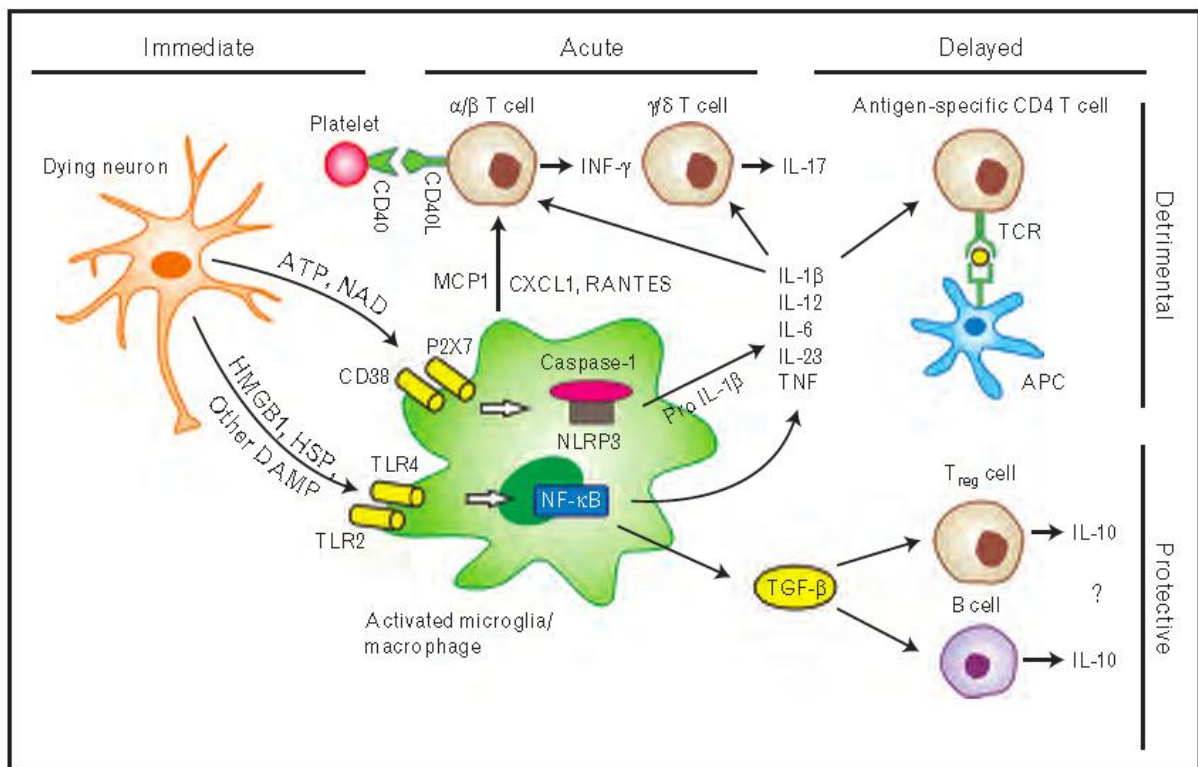
Gambar 1. Kejadian awal vaskular, perivaskular dan parenkim yang dipicu oleh Iskemik / Reperfusi (I/R)

Hipoksia, ROS dan *shear stress* memicu peristiwa seluler yang disebabkan oleh iskemia reperfusi (I/R). Di lumen pembuluh darah, I/R menyebabkan bekuan darah, agregasi trombosit dan pelepasan sitokin (IL-1). Translokasi *p-selectin* pada permukaan trombosit dan sel endotel menyebabkan agregasi trombosit-leukosit. Komplemen diaktifkan dan metabolit asam arakidonat dilepaskan. Pada dinding pembuluh darah, *upregulasi* E dan P-selectin pada sel endotel menyebabkan ikatan leukosit afinitas rendah melalui interaksi dengan gugus *Lex sialyl* dari glikoprotein yang diekspresikan pada leukosit, misalnya PSGL-1. Adhesi terjadi setelah ekspresi ICAM-1 endotel berinteraksi dengan leukosit $\beta 2$ integrin (LFA-1 dan Mac-1).¹⁷ Kehilangan NO menimbulkan vasokonstriksi dan peningkatan agregasi trombosit dan leukosit. Aktivasi MMP dapat menyebabkan kerusakan BBB dan proteolisis matriks yang memfasilitasi ekstravasasi leukosit. Subunit komplemen kemotaktik (C5a) yang bekerja pada reseptor komplemen sel mast (CD88) di ruang perivaskular menyebabkan degranulasi dan pelepasan histamin serta protease yang berperan pada bocornya BBB. Sitokin (TNF, IL-1 β) yang diproduksi oleh sel mast dan makrofag perivaskular, memberikan sinyal lebih lanjut untuk memandu migrasi leukosit melewati dinding pembuluh darah.^{18,19} Sel yang mengalami jejas akan melepaskan purine (ATP) di parenkim otak, yang bertindak sebagai sinyal proinflamasi awal yang menyebabkan produksi sitokin dan kemokin. Disrupsi interaksi saraf-mikroglia (CX3CL1, CD200) dan peningkatan glutamat ekstraseluler (glu) yang bekerja pada metabotropic receptor GluR1 mikroglia²⁰ juga berkontribusi terhadap kondisi pro-inflamasi.

Kaskade aktivasi sistem imun pada stroke

Jaringan otak iskemik melepaskan banyak sekali molekul-molekul yang dapat mengaktifkan daerah sekitar yang masih hidup atau menginfiltrasi sel. Aktivator poten respon imun lokal dikenal sebagai “*danger signals*” atau *danger-associated molecular patterns (DAMPs)*(Gambar 2). Ini termasuk ATP, *nikotinamida adenin dinukleotida (NAD)*, *heat shock protein (HSP)*, dan *high-mobility group box 1 protein (HMGB1)* yang dihasilkan sel otak dalam menghadapi stroke^{1,21}. Pasien yang mengalami iskemia serebral terjadi peningkatan kadar HMGB1 sirkulasi dalam beberapa jam onset gejala.²¹

Bertemunya reseptor dan sel imun menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi dan memacu keadaan inflamasi yang menggagalkan daya hidup neuron yang telah lemah akibat kondisi iskemik. ATP, NAD, HSP70 dan HMGB1 ekstraseluler kemungkinan merupakan sinyal berbahaya endogen yang dikarenakan aktivasi inflamasome melalui jalur NLRP3 menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β oleh sel imunitas alamiah.^{22,23}



GAMBAR 2. Kaskade aktivasi imunitas pada stroke.

Kejadian awal kerusakan otak iskemik adalah kematian sel nekrotik diikuti oleh kematian sel apoptosis. Sinyal berbahaya seperti ATP atau *high-mobility group box 1 protein (HMGB1)* dilepaskan dan berikatan dengan reseptor mereka P2X7 atau *Toll-like receptors (TLRs)*. Sinyal

terhadap P2X7 akan mengaktifkan inflammasome, TLRs dapat menginduksi produksi *nuclear factor* (NF)- κ B dan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin IL-12. Demikian pula, sekresi kemokin terinduksi. Sel T berpartisipasi akut dalam produksi mediator proinflamasi dan berinteraksi dengan trombosit, misalnya, melalui jalur CD40-CD40L yang menyebabkan disfungsi mikrovaskuler ('thrombo-inflamasi'). Pada tahap selanjutnya, sel T mungkin juga berkontribusi terhadap kerusakan otak akibat antigen-spesifik. Apakah sel T regulator (Treg) atau sel B menghambat atau memperburuk perkembangan stroke (atau tidak dari keduanya) masih merupakan masalah yang belum jelas. Fase segera atau akut berkisar dari hitungan menit sampai maksimum sekitar 5 hari. Fase lambat adalah keadaan terutama setelah pengamatan iskemia otak 7 hari dan sesudahnya. APC, *antigen-presenting cell*; CXCL1, *chemokine* (C-X-C motif) ligand-1; DAMP, *danger-associated molecular patterns*; HSP, *heat shock protein*; INF, *interferon*; MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*; NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*; RANTES, *regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted*; TCR, *T-cell receptor*.

ATP adalah aktivator fisiologis utama reseptor purinergik P2X7. Aktivasi P2X7 didapatkan pada peradangan steril, seperti iskemia.²⁴ HMGB1 adalah protein yang berikatan dengan DNA yang dapat bertranslokasi ke inti tempat berikatan dengan DNA dan memodulasi ekspresi gen. Dalam situasi peradangan steril, dilepaskan ke dalam ruang ekstraseluler dan mengaktifkan *Toll-like receptors* (TLRs) seperti TLR4 pada sel-sel imunitas alamiah sehingga terjadi pelepasan sitokin inflamasi. TLR4 adalah reseptor kunci untuk terjadinya sinyal-sinyal berbahaya.²⁵ Kerusakan jaringan juga meningkatkan NAD ekstraseluler.²⁶ CD38 dan CD296 (ART2) adalah enzim permukaan sel yang menerima dampak terlepasnya NAD dari sel-sel, mensintesa *second messenger* dan sitokin proinflamasi *ADP-ribosylate* dan reseptor permukaan sel, termasuk P2X7.²⁰ Bukti-bukti ini menunjukkan adanya *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) pada penyakit-penyakit seperti iskemia serebral melalui berbagai jalur dan aksinya.

Stroke dan imunitas sistemik

Seiring dengan respon inflamasi yang melibatkan otak, perubahan imunologi juga terjadi pada darah, sumsum tulang, limpa, dan organ limfoid lainnya.^{27,28} Profil genome darah perifer pada pasien stroke menunjukkan pola karakteristik ekspresi gen inflamasi yang dapat membantu menentukan penyebab stroke iskemik, yang mencerminkan kekhasan dari respon inflamasi sistemik terhadap cedera otak.²⁹ Dalam model hewan dengan stroke iskemik, jumlah sel darah putih dan ekspresi sitokin dan penanda inflamasi meningkat dalam beberapa jam setelah ischemia. Respon fase akut tersebut diikuti oleh penekanan imunitas

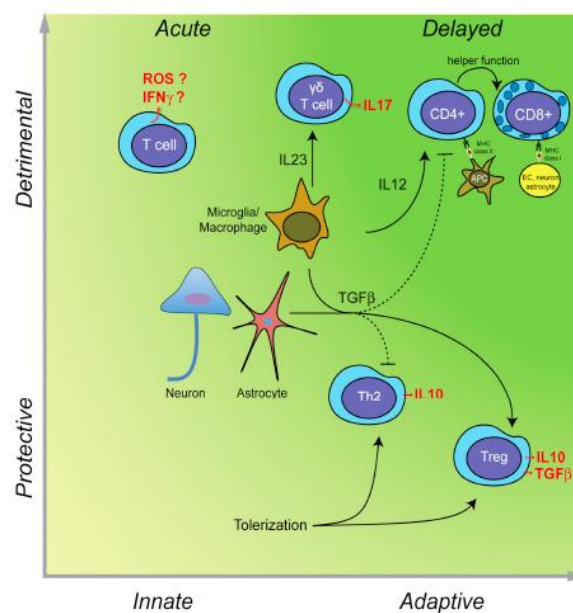
secara dramatis, terutama pada pasien dengan stroke yang luas, ditandai dengan limfopenia, berkurangnya aktivitas fungsional monosit, *upregulation* sitokin anti-inflamasi, apoptosis limfosit dan atrofi limpa. Perubahan imunologi ini berhubungan dengan kecenderungan meningkatnya infeksi saluran pernafasan dan saluran kencing, yang bertanggung jawab untuk morbiditas dan mortalitas yang bermakna pada pasien stroke. Infeksi cenderung terjadi pada pasien dengan stroke yang lebih luas dan dengan jumlah limfosit CD4 yang rendah dan meningkatnya kadar IL-10 dan IL-6, hal ini mencerminkan adanya imunodepresi. Bagaimana terjadinya perubahan imunitas sistemik ini tidak sepenuhnya dipahami, tetapi ada bukti bahwa aktivasi simpatik dan pelepasan steroid akibat stres dan katekolamin turut terlibat. Dengan demikian, kortisol dan katekolamin yang meningkat pada pasien stroke menyebabkan kerentanan terhadap infeksi dan antagonis steroid serta reseptor β -adrenergik seperti propranolol dapat menanggulangi apoptosis limfosit pasca stroke dan kecenderungan infeksi pada model hewan.

Keuntungan dan kerugian immunosupresi pasca stroke

Apa makna biologis penekanan imunitas pasca stroke? Salah satu kemungkinan adalah bahwa limfopenia dan immunosupresi membatasi perkembangan sel T autoreaktif yang ditujukan pada antigen SSP dan meredam potensi serangan autoimunitas pada otak.^{27,30} Sebagaimana dibahas dalam bagian sebelumnya kecepatan relatif perkembangan iskemik otak tidak konsisten dengan profil temporal dari respon adaptif terhadap otak. Namun, dapat dibayangkan bahwa sensitisasi terhadap antigen SSP memainkan peran dalam hasil jangka panjang stroke (Gambar 3). Sekitar 30% penderita stroke memiliki demensia yang sering dikaitkan dengan atrofi otak.³¹ Dasar-dasar untuk atrofi otak tidak sepenuhnya jelas, tetapi mekanisme imunologi yang dipicu oleh stroke tidak dapat diabaikan. Studi patologis telah menunjukkan infiltrat inflamasi yang bertahan selama bertahun-tahun setelah stroke. Sebagai contoh, adanya sel mononuklear, *perivascular cuffing* dan makrofag yang masing-masing, 42, 44, dan 75% didapatkan pada otak dengan stroke yang luas dan sel T serta DC didapatkan juga pada stroke lama.³² Namun, perubahan inflamasi fokal ini tidak berhubungan dengan immunosupresi pasca stroke atau demensia, dan signifikansi patogeniknya masih belum jelas.

Di sisi lain, immunosupresi pasca stroke bersifat merusak sehingga meningkatkan kejadian infeksi, penentu utama buruknya *outcome* neurologis, morbiditas dan

mortalitas.^{29,30} Infeksi akut juga berdampak buruk terhadap *outcome* stroke dengan meningkatkan molekul-molekul ko-stimulasi dan meningkatkan presentasi antigen.³³ Kemungkinan ini didukung oleh penelitian dimana lipopolisakarida bakteri (LPS) yang diberikan pada saat reperfusi untuk menstimulasikan infeksi pasca stroke, memperburuk *outcome* stroke³⁴ eksperimental dan meningkatkan atrofi otak pasca-iskemik yang dinilai 1 bulan setelah stroke.^{35,36} Efeknya dikaitkan dengan peningkatan ekspresi B7.1, molekul ko-stimulasi yang diperlukan untuk presentasi antigen yang efisien, sebagaimana sensitisasi sel T terhadap antigen SSP dan respon sitokin Th1.^{35,36} Dengan demikian, imunosupresi pasca-stroke dapat merugikan dengan meningkatkan kejadian infeksi sistemik dan kemungkinan meningkatkan presentasi antigen dan autoimunitas terhadap otak yang memegang peranan terhadap gejala sisa stroke jangka panjang. Pada saat yang sama, imunosupresi dapat bermanfaat dengan melemahkan seperti tertundanya respon autoimun.



Gambar 3. Peran sel T yang merugikan dan menguntungkan pada stroke

Pada fase akut iskemia otak, sel T berkontribusi terhadap kerusakan jaringan secara independen terhadap antigen (imunitas bawaan), mungkin melalui IFN- γ ³⁷ dan ROS³⁸ (kuadran kiri atas). Sel T $\gamma\delta$, yang diaktifkan oleh IL-23 dibebaskan dari mikroglia / makrofag, menghasilkan sitokin sitotoksik IL-17 dan memberikan kontribusi ke iskemi otak akut.³⁹ Meskipun demikian, sel T juga bisa menjadi pelindung (protektif). TGF- β yang dihasilkan oleh neuron, glia, atau makrogli/ makrofag mempromosikan perkembangan sel T_{reg} untuk mensekresi sitokin pelindung IL-10 dan menghambat respon Th1 dan Th2. Sel T_{reg} adalah pelindung dalam model ischemia otak.⁴⁰ Induksi toleransi mukosa dengan antigen SSP menghasilkan respons adaptif, yang menyebabkan sel Th2 autoreaktif memproduksi IL-10⁴¹ dan sel T_{reg} memproduksi IL-10 dan TGF- β .^{42,43} yang sangat protektif pada stroke eksperimental (kuadran kanan bawah). Tidak ada bukti bahwa imunitas adaptif memberikan kontribusi untuk cedera otak iskemik akut. Namun, beberapa minggu dan bulan pasca

stroke, dapat muncul sel CD4⁺ autoreaktif dan Sel T CD8⁺ dengan target antigen SSP (kuadran kanan atas). Kematian sel yang dihasilkan bisa berperan dalam kerusakan otak yang tertunda dan atrofi yang terjadi setelah stroke.³³

Kesimpulan

Unsur-unsur sistem kekebalan tubuh sangat erat terlibat dalam semua tahap kaskade iskemik dan melibatkan kedua sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem kekebalan berpartisipasi dalam kerusakan otak yang dihasilkan oleh iskemia, sel otak yang rusak memberikan sebuah efek immunosupresif kuat yang mempromosikan infeksi kambuhan fatal dan mengancam kelangsungan hidup pasien stroke.

Kepustakaan

1. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010; 67:181–98.
2. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000; 190:255–66.
3. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol*. 2010; 47:2170–5.
4. Pinsky DJ, et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *The Journal of clinical investigation*. 1996; 97:493–500.
5. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011; 364:656–65.
6. Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*. 1991; 22:1276–83.
7. Hyman MC, et al. Self-regulation of inflammatory cell trafficking in mice by the leukocyte surface apyrase CD39. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119:1136–49.
8. Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromolecular Med*. 2010; 12:193–204.
9. Atochin DN, et al. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117:1961–7.
10. Ishikawa M, Zhang JH, Nanda A, Granger DN. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in the cerebral microcirculation. *Front Biosci*. 2004; 9:1339–47.
11. Yemisci M, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med*. 2009; 15:1031–7.

12. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol.* 2009; 31:497–511.
13. Lindsberg PJ, Strbian D, Karjalainen-Lindsberg ML. Mast cells as early responders in the regulation of acute blood-brain barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30:689–702.
14. Strbian D, Karjalainen-Lindsberg ML, Tatlisumak T, Lindsberg PJ. Cerebral mast cells regulate early ischemic brain swelling and neutrophil accumulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26:605–12.
15. Konsman JP, Drukarch B, Van Dam AM. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology. *Clin Sci (Lond).* 2007; 112:1–25.
16. Sairanen TR, Lindsberg PJ, Brenner M, Siren AL. Global forebrain ischemia results in differential cellular expression of interleukin-1beta (IL-1beta) and its receptor at mRNA and protein level. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17:1107–20.
17. Lee SJ, Benveniste EN. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. *Journal Neuroimmunol.* 1999; 98:77–88.
18. Schilling M, Strecker JK, Ringelstein EB, Kiefer R, Schabitz WR. Turn-over of meningeal and perivascular macrophages in the brain of MCP-1-, CCR-2- or double knockout mice. *Exp Neurol.* 2009; 219:583–5.
19. Terao S, et al. Blood cell-derived RANTES mediates cerebral microvascular dysfunction, inflammation, and tissue injury after focal ischemia-reperfusion. *Stroke.* 2008; 39:2560–70.
20. Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci.* 2007; 30:527–35.
21. Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J neurosci* 2008;28:12023 –31.
22. Di Virgilio F. Liaisons dangereuses: P2X(7) and the inflammasome. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28: 465 – 72.
23. Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 201 – 12.
24. Wilhelm K, Ganesan J, Muller T, et al. Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nat Med* 2011; 16: 1434 – 8.
25. Gorina R, Font-Nieves M, Marquez-Kisinousky L, et al. Astrocyte TLR4 activation induces a proinflammatory environment through the interplay between MyD88-dependent NFkappaB signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 pathways. *Glia* 2011; 59: 242 – 55.
26. Adriouch S, Hubert S, Pechberty S, et al. NADp released during inflammation participates in T cell homeostasis by inducing ART2-mediated death of naïve T cells in vivo. *J Immunol* 2007; 179: 186 – 94.
27. Meisel C, Schwab J, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:775–86.
28. Denes A, et al. Experimental stroke-induced changes in the bone marrow reveal complex regulation of leukocyte responses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010

29. Jickling GC, et al. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010; 68:681–92.
30. Urra X, Cervera A, Villamor N, Planas AM, Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroscience.* 2009; 158:1174–83.
31. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4:752–9.
32. Yilmaz A, et al. Transient decrease in circulating dendritic cell precursors after acute stroke: potential recruitment into the brain. *Clin Sci.* 2010; 118:147–57.
33. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:279–89.
34. Mc Coll BW, Rothwell NJ, Allan SM. 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.* 2007; 27:4403–12.
35. Becker KJ, Kindrick DL, Lester MP, Shea C, Ye ZC. Sensitization to brain antigens after stroke is augmented by lipopolysaccharide. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25:1634–44.
36. Zierath D, et al. CNS immune responses following experimental stroke. *Neurocrit Care.* 2010; 12:274–84.
37. Arumugam TV, Granger DN, Mattson MP. Stroke and T-cells. *Neuromolecular Med.* 2005; 7:229–42.
38. Brait VH, et al. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30:1306–17.
39. Shichita T, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009; 15:946–50.
40. Liesz A, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009; 15:192–9.
41. Frenkel D, et al. Neuroprotection by IL-10-producing MOG CD4+ T cells following ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2005; 233:125–32.
42. Gee JM, et al. Long term immunologic consequences of experimental stroke and mucosal tolerance. *Exp Transl Stroke Med.* 2009; 1:3.
43. Chen Y, et al. Mucosal tolerance to E-selectin provides cell-mediated protection against ischemic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:15107–12.