

Válasz Prof. Dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár úr részére,

Tisztelt professzor Úr szeretném megköszönni fáradozását és értékes bírálatát. Válaszaimat az alábbiakban adom meg.

1. *A neurológiában alkalmazható dipyridamol stressz teszt ismertetésekor említi, hogy a dipyridamol teszt során a betegek 20-25%-ában átmeneti neurológiai gócjeleket figyelt meg. Kérdezem, milyen jellegű neurológiai gócjelek voltak ezek, milyen súlyossággal jelentkeztek, mennyi idő alatt szűntek meg, és hogyan magyarázza, hogy – amint leírja – „definitív stroke sohasem maradt vissza”?? (Ismeretes, hogy TIA után az esetek harmadában akkor is marad vissza MRI-vel kimutatható eltérés, ha a klinikai tünetek egy órában belül megszűnnek).*

A testtömegre adjusztált dipyridamol (DP) iv beadását követően percekkel (átlagban 5-7 perc) a kardiológiai indikációval vizsgált betegek 20-25%-ban neurológiai panaszokat (fejfájás, szédülés, homályos látás, zsibbadás, elkent beszéd stb.) is észleltem. Fizikális vizsgálattal nagyon diszkrét eltéréseket lehetett találni. Lokalizációtól függően nystagmus, Barre helyzetben a felső végtagon pronáció/süllyedés, dysmetriás célkísérlet, dysdiadochokinesis, reflex eltérés, tactilis hypesthesia/hypalgesia stb. Ezt a percek alatt elmúló jelenséget kezdetben TIA-nak neveztük, később inkább tranziens neurológiai jeleknek (TNJ). Felvetődik, hogy az ultrarövid jelenség miatt nem látható maradandó MR elváltozás ezen betegekben. Ilyenkor persze a biztonságosság kérdését is tisztázni kell. Egy nagy esetszámú (n=73806) nemzetközi tanulmányban a TIA/ ischaemiás stroke anekdotikus előfordulását találták (1,22/10000) (Lette et al, J Nucl Cardiol Jan-Feb 1995). Mivel a DP teszt és az azt követő Thallium vagy MIBI vizsgálat állandó orvosi felügyelet mellett, valamint monitorozott körülmények között történik (pre- és post-teszt 12 elvezetéses EKG, emellett folyamatos EKG monitor, non-invazív vérnyomás mérés, pulzoxymetria, légzésszám), a DP indukálta angina és miokardiális ischaemia is azonnal reverzálható (iv. aminophyllin adásával). Ahogy hangsúlyoztam betegeinkben soha nem maradt vissza permanens neurológiai vagy kardiológiai szövődmény.

2. *A dipyridamol vizsgálatban 7 éves utánkövetés történt, a követés során a betegek közel felénél fordult elő ischaemiás agyi keringészavar, döntő többségében átmeneti jelleggel. A jelölt kérdőíves módszerrel végezte az utánkövetést. Kérdezem, hogy mennyire megbízható a kérdőíves módszerek alapján megállapított TIA diagnózis, amit a 37 betegből 15 esetben találtak?*

A 49 betegből 37 küldte vissza a kérdőívet. Dokumentált ischaemiás agyi esemény a kérdőívet visszaküldő betegek 48% -ánál fordult elő (TIA: 15/37, stroke: 3/37) hét év alatt. Őket telefonon is felhívtuk az egészségügyi dokumentáció ellenőrzése végett, ezért használtam dolgozatomban a „dokumentált ischaemiás agyi esemény” kifejezést. Megbizonyosodtunk, hogy a TIA neurológus által nyert megerősítést valamennyi esetben. Természetesen a kérdőíves módszernél pontosabb a személyes vizit.

3. *A következő vizsgálatban 9 betegnél elemezték a dipyridamol teszt következményeit, a vizsgálatot MRI vizsgálattal egészítették ki, a jelölt elmondása szerint nem marad vissza tartós deficit. Kérdezem, hogy diffúzió súlyozott MRI képalkotás történt-e ebben a vizsgálatban, vagy*

csak a klinikai tünetek megszűnésére utal az „Egyiküknél sem maradt vissza tartós deficit” megfogalmazás?

Diffúzió súlyozott MRI képpalkotás nem történt. Valóban a klinikai tünetek megszűnésére utal az „Egyiküknél sem maradt vissza tartós deficit” megfogalmazás.

4. *Az intravénás dipyrídamol kezelés mellett az alaphelyzetben fokozott regionális cerebrális vértérfogat csökkenését direkt és közvetett vazodilatációs hatással magyarázza. Kérdésem, hogy az agyi vérvolumen csökkenésekor a vazorelaxáció, vazodilatáció helyett nem inkább vazokonstriktiót várna-e el, hiszen ha nőne az agyszövetben a mikrovaszkuláris vértérfogat, az az egységnyi agytérfogatra jutó vérvolumen növekedésével járna.*

Köszönöm a kérdés felvetését! Itt olyan pathophysiológiai ellentmondásba ütköztünk, amelynek a feloldására egyelőre plauzibilis magyarázatot - az eddigi saját és irodalmi adatok alapján - munkacsoportunk nem tudott adni. Intenzíven vizsgáljuk a kérdést. Megoldására újabb speciális vizsgálatokat tervezünk: MRI SWI szekvenciával venográfia, amely alkalmas az oxigén extrakciós frakció változás kvantitatív mérésére (hasonlóan az ¹⁵O-PET mérésekhez, lásd Kohsuke K, et al. Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping: Comparison with positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Aug; 36(8): 1424–1433.). Ezt párhuzamosan végeznénk az alábbi MR mérésekkel: MR CBV (vérvolumen); MR perfúzió arterial spin labelling (ASL) módszerrel. Mivel az oxigén extrakció emelkedése (a szervezet utolsó kompenzációs mechanizmusa hypoxia/ischaemia megelőzésére) talán a legérzékenyebb marker a fenyegető tünetes ischaemia kialakulása, ezen MR adatok (SWI venográfia + kvantitatív CBV és CBF) elemzésével bepillantást nyerhetünk a fenti "paradox" jelenség értelmezésére.

5. *A következő vizsgálatban 50 akut ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg adatait hasonlítja 44 tünetmentes szignifikáns carotis stenosis-ban szenvedő illetve 45 egészséges személy adataihoz. A 3 csoport összehasonlításához t-próbát vagy Mann-Whitney tesztet használt páronkénti összehasonlítással. Kettőnél több csoport összehasonlításakor első lépésben varianciaanalízist érdemes használni, annak megállapítására, hogy az összes csoport figyelembevételkor van-e a csoportok között összességében különbség. Ha nincs, akkor itt be is fejeződik a statisztikai elemzés, mert megállapítható, hogy a csoportok között összességében nincs különbség. Ha van különbség a csoportok között varianciaanalízissel, akkor érdemes továbblépni, és post-hoc elemzésekkel megnézni, hogy az egyes csoportok között páronként nézve van-e és hol van szignifikáns különbség. Kérdésem, hogy a 3 csoport összehasonlítására miért nem varianciaanalízist alkalmazott? (5. ábra).*

Köszönöm a felvetést. Valóban a fent leírtak jelentik a helyes statisztikai megközelítést. A varianciaanalízist és az egy utas ANOVA tesztet (lásd az eredeti közlemény statisztikai leírását) elvégeztük, *post-hoc* Bonferroni elemzést végeztünk. Sajnos, a dolgozatomban helytelenül adtam meg a statisztikai módszert.

6. *A 6. ábrán az L-arginin útvonal különféle paramétereit mutatja be három mérési ponton, 6, 24 és 72 óránál. Mivel három mérési pontot alkalmaz, és minden részábrán 3-3 összehasonlítás történik, kérem, hogy Bonferroni módszerrel vagy egyéb módon korrigált-e a statisztikai szignifikancia számításnál a többszörös összehasonlításra?*

Köszönöm kérdését. Igen Bonferroni módszerrel korigáltunk.

7. *A 17. oldalon említi, hogy az S100B protein szint arányos az agyinfarktus nagyságával. Kérdezem, hogy milyen módszerrel mérték az agyinfarktus méretét ennek az állításnak az alátámasztására, és milyen mértékű korrelációt találtak az agyinfarktus mL-ben kifejezett és az S100B protein ng/mL mértékegységben kifejezett értékei között? Ehhez hasonlóan, a 22. oldalon is az az állítás szerepel, hogy az S100B protein „az infarceált területtel arányosan” szabadul fel – da az itt hivatkozott 7. ábrán nem szerepel az infarktus méretét az S100B szinttel összehasonlító adatsor.*

Valóban jogos felvetés az agyi infarktus ml-ben való megadása, de ilyen méréseket mi nem végeztünk, helyette az S100B és az infarktus méret közötti korrelációt leíró közleményekre hivatkoztunk (Foerch C, et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. Arch Neurol 2005;62:1130-1134.; Elting JW, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. J Neurol Sci 2000;181:104-110.; Fassbender K, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. J Neurol Sci 1997;148:101-105.; Missler U, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. Stroke 1997;28:1956-1960.), amit az eredeti közlemény bírálói elfogadtak.

8. *A 21. oldalon szereplő leírás szerint 3 betegcsoportot (egészségesek, acut ischaemiás stroke, és 135 carotis stenosisos beteg) vizsgáltak, sorozatos vénás mintavételekkel. Ebben az összehasonlításban a statisztikai elemzés helyes módja leginkább az ismételt méréses variancia-analízis („repeated measure ANOVA”) lenne. Ha csak egyetlen betegcsoport betegit vizsgálják két alkalommal (12 órán belül, és 3 napon túl), akkor nem normáloszlás esetén a Wilcoxon páros teszt („Wilcoxon matched pairs teszt”) alkalmazása jöhet szóba. Kérdezem, hogy megfontolták-e ennek alkalmazását?*

Köszönöm professzor úr statisztikai javaslatát, amivel teljesen egyetértek. Ez a tanulmány egy dán centrummal kollaborációban készült. A statisztikai analízist is dán biostatistikus végezte. Az eredeti közlemény statisztikai leírása sokkal pontosabb, mint amit én a dolgozatomban megadtam.

9. *A trombo-inflammatorikus molekulák és a L-arginin útvonal összefüggését vizsgáló kutatásban az egyik végpont az első 24 órában tapasztalható tünetsúlyosbodás. Kérdésem, hogy a tünetsúlyosbodást hogyan definiálták? (pl. az NIH stroke skálán hány pontos emelkedést tekintettek tünetsúlyosbodásnak)?*

A betegek dichotomizálása a következőképpen történt: a felvételi és a 24 órás NIHSS összehasonlítását végeztük el minden betegnél és amennyiben a 24 órás érték nagyobb volt, akkor azt romlásnak tekintettük.

10. *A 43. oldalon szerepel: „a P-selectin és az IL-6 negatív korrelációja az L-arginin szinttel hozzájárult a tünetek súlyosbodásához, illetve a stroke utáni fertőzések kialakulásához.” A mondat oki kapcsolatra utal. A jelzett negatív korreláció feltehetően a tünetsúlyosbodás, illetve a fertőzés kísérő jelensége volt, nem pedig oka. Mi a véleménye erről a jelöltnek?*

Valóban fontos kérdés, hogy oki vagy okozati a kapcsolat. A markerek dinamikája alapján feltételeztük, hogy a hiperakut fázisban a P-selectin és az IL-6 szisztémás emelkedése egyrészt

a trombogenezissel, másrészt a szöveti lézió nagyságával arányos, míg az eleve alacsonyabb L-arginin szint protektív szerepének hiánya lézió expanzióhoz vezethet illetve tünet súlyosbodáshoz. Számos irodalmi adat tárta fel a lézió nagysága és a post-stroke immundepresszió közötti kapcsolatot. Ez utóbbi viszont a post-stroke infekciók gyakoriságával és súlyosságával arányos. Az L-arginin magas trombocita koncentrációja a stroke hiperakut fázisában az NO termelődését modulálva megakadályozhatja a további trombus appozíciót (gátolja a trombocita további beépülését a trombusba). (Bladowski M, et al. Changes in the Plasma and Platelet Nitric Oxide Biotransformation Metabolites during Ischemic Stroke-A Dynamic Human LC/MS Metabolomic Study. Antioxidants (Basel). 2022)

11. *Hasonló kérdésem - ugyancsak a 43. oldalon. „az ADMA és SDMA megnövekedett szintje elősegítheti a neurológiai állapot romlását”. Kérdésem, hogy valóban oki szerepet szán-e a jelölt ennek a két vegyületnek, vagy csak tükrözi a két vegyület megnövekedett szintje a neurológiai állapotrosszabbodást?*

A NOS inhibitor ADMA káros hatásait sok részletében már feltárták: endotél diszfunkciós marker, csökkenti az NO termelődését, trombogén hatások. Egy friss tanulmány alapján, a vérelemezkekben mért ADMA koncentráció az 1-3 post-stroke napon emelkedett vagyis a trombogenezis hajtóereje marad, ezért *de facto* oki szerepe merülhet fel a neurológiai állapot romlásában (Bladowski M, et al. Changes in the Plasma and Platelet Nitric Oxide Biotransformation Metabolites during Ischemic Stroke-A Dynamic Human LC/MS Metabolomic Study. Antioxidants (Basel). 2022).

12. *Az 50. oldalon ismét az infarktus méretére történik utalás: szintén az szerepel, hogy a jelölt kapcsolatot talált az agyi ischaemia által kiváltott gyulladáisos válasz és „az infarctus méretének nagysága között”. Kérdezem, hogy hogyan történt az infarctus méretének a megállapítása, voltak-e határértékek, stb.?*

Az infarktus méretének kvantitatív meghatározás nem történt meg, ahogy azt korábban a 7. kérdésre adott válaszban írtam. Tehát azt az S100B szisztémás keringésben mért koncentrációja alapján becsültük (S. Lee, et al. Effect of a broad-specificity chemokine-binding protein on brain leukocyte infiltration and infarct development Stroke, 2015; C. Foerch, et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. Arch Neurol, 2005). Itt azt igyekeztünk diszkutálni, hogy a gyulladáisos válasz és az S100B, vagyis az infarktus méretének indirekt indikátora között, milyen korrelációkat sikerült feltárni (pl. az atherosclerosis marker MCP-1 és az S100B közötti szoros korreláció, mely perzisztált a post-stroke 6- 72 órában) .

13. *Az ischaemiás stroke vérzéses transzformációjával kapcsolatos vizsgálatban a kedvező kimenetelt hol 0-3 közötti, hol 0-2 közötti módosított Rankin skála értéknek tekintette. Az 53. oldalon is mindkét értéket említi jó kimenetelként. A 12. táblázatban, az 55. oldalon ismét a 4-6 közötti mRS skála értéket tekintette rossz kimenetelnek (tehát a 0-3 közöttit jónak), majd a 60. oldalon a 14. táblázatban ismét a 0-2 közötti (tehát nem a 0-3 közötti) módosított Rankin skála értéket tekinti jó kimenetelnek. Kérdezem, hogy a vizsgálatokban végül is melyik*

módosított Rankin skála határértéket tekintette a kedvező kimenetel felső értékének: a kettőt vagy a hármat?

Valóban a nemzetközi irodalomban is vegyesen, hol 0-2, hol 0-3 mRS van megadva kedvező kimenetelnek. A témát tárgyaló cikkünk Módszer részében 0-3 mRS értéket kellett volna a kedvező kimenetel definíciójához megadnunk.

14. *Az 53. oldalon az endovascularis kezelés indikációja nem egyértelműen szerepel. Többek között az írja, hogy az endovascularis kezelés indikációja a 6 órás időablakon túl az ASPECT pontszámán alapult. A 6 órán túli endovascularis kezelésnek az ASPECT pontszámán túl egyéb meghatározó tényezői is vannak: ezekre a jelölt nem tér ki. Kérdésem: milyen egyéb indikációs feltételei voltak a 6 órán túli időablakkal történő endovascularis kezelésnek?*

A 6 órán túli, 24 órán belüli endovascularis kezelés indikációjának felállításához, CT perfúzió (CTP) alapú diagnosztika szükséges. Vagyis a „core to penumbra mismatch” alapján történik a döntés, hogy melyik beteg alkalmas a kezelésre. A pontos kriteriumok DAWN es DEFUSE vizsgálatokban szerepelnek (lásd alább). Alacsonyabb evidenciával, ha CTP alapú képalkotás nem áll rendelkezésre, akkor az ASPECT alapú betegszelekció is elfogadható az indikáció felállításához. Természetesen a nemzetközi guideline-ot követtük mi is. Itt jegyezném meg, hogy 3,5 éve Brainomix mesterséges intelligenciát használó szoftverrel mérjük a minőségbiztosított natív és kontrasztos CT felvételeket és egyes helyeken (Pécs) CTP-t is nézünk, ami kvantitatív (szemmel nem leolvasható) adatokat szolgáltat, amely implicite a kollaterális keringés minőségére utal.

Inclusion criteria	DEFUSE-3 ¹⁰	DAWN ⁹
Time window	6–16 hours since time last known well	6–24 hours since time last known well
Age	18–90 years	≥18 years
mRS score before qualifying stroke	≤2; life expectancy ≥6 months	≤1; life expectancy ≥6 months
NIHSS score	≥6	≥10 (see below)
Arterial occlusion	ICA and/or M1*	ICA and/or M1
Mismatch definition	Target mismatch profile on CT or MR perfusion imaging, as determined by an automated image postprocessing system: Infarct core volume <70 mL† AND mismatch volume >15 mL (Tmax>6 s‡) AND mismatch ratio (penumbra/core) >1.8	Clinical-imaging mismatch Age <80 years and NIHSS score ≥10 and infarct core 0–30 mL OR age <80 years and NIHSS score ≥20 and infarct core 31–51 mL OR age ≥80 years and NIHSS score ≥10 and infarct core 0–20 mL

*Carotid occlusions could be cervical or intracranial, with or without tandem MCA lesions in DEFUSE-3.

†Based on CT perfusion or MRI diffusion.

‡The size of the penumbra was estimated from the volume of tissue for which there was delayed arrival of an injected tracer agent (time to maximum of the residue function (Tmax) exceeding 6 s.¹⁴⁸

ICA, internal cerebral artery; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

15. *Az endovascularis kezelés indikációja esetén is, még a jelenlegi ajánlások szerint is, intravénás thrombolysissel javasolják a kezelés elindítását. A 13. táblázatban azonban a közel 200 endovascularis kezelés mellett mindössze az esetek 1/3-ában indult a kezelés intravénás thrombolysissel (IVT). Milyen alapon döntöttek úgy, hogy az intraartériás kezelés előtt nem indítják el az intravénás thrombolysist a betegek 2/3-ában?*

Hangsúlyoznom kell, hogy ez az egyébként jogos kérdés nem a pécsi stroke ellátó rendszert minősíti. Ez a cikk évekkal korábban készült multicentrikus adatbázison alapul. A pécsi neurointervenció centrumba betegek több mint 40%-a vidéki kórházakból érkezett (különböző távolságról). Sajnos kezdetben az onset-to-groin idő rövidítése érdekében, sok beteget IVT nélkül indítottak a pécsi centrumba. Ezekben a döntésekben sokszor prehospitális faktorok (pl. a szállítási idő heterogenitása) is szerepet játszottak. Ez a szemléletmód mára megváltozott és a nemzetközi ajánláshoz igazodik. Egyébként friss irodalmi adatok már rendelkezésre állnak, miszerint nagyér elzáródásos (LVO) stroke esetén előnyösebb lehet az azonnali és közvetlen szállítás endovascularis centrumba thrombectomia végzése céljából (onset-to-groin time: 214 vs. 270 min. Short Trip to Comprehensive Center Worth It in Large-Vessel Stroke (based on RACECAT trial), International Stroke Conference (ISC) 2021: Late-breaking abstract 5. Presented March 18, 2021; Stroke Thrombectomy Alone Fails Noninferiority to Bridging tPA. 13th World Stroke Congress (WSC) 2021: Abstract LB100. Presented October 28, 2021.).

A 14. táblázat adatai alapján mind a 30 napos, mind a 90 napos funkcionális kimenetel (mRS 0-2 között) statisztikailag szignifikáns mértékben jobb volt azon esetekben, ahol az endovascularis kezelést intravénás thrombolysis előzte meg. Mi a véleménye a jelöltnek arról, hogy a korábbi gyakorlatukkal szemben, ezen adatok alapján mégis csak érdemes lenne a klinikai ajánlásokat követve intravascularis thrombolissal indítani a reperfüziós kezeléseket?

Igen, általánosságban, (ahogy az előbbi kérdésre válaszoltam) amikor alkalmas a beteg rá, akkor IVT „bridging” terápiával indítjuk a kezelést a trombektómia előtt, de ahogy láttuk vannak már adatok miszerint az EVT alkalmazása önmagában nem rosszabb (non-inferior) az LVO stroke betegek kimenetelét tekintve és ezt a pécsi neurointervenció team is preferálja.

16. *A 62. oldalon a „kiterjedt korai ischaemiás lézió” a tünetes vérzéses transzformáció kialakulásának kockázatát növelte. Kérdésem, hogyan definiálták a „kiterjedt” korai ischaemiás léziót?*

A cikk írásakor még érvényben lévő trombolízis guideline-t használtuk a „kiterjedt korai ischaemiás lézió” definiálásához, mégpedig az ACM területének 1/3-nál nagyobb ischaemiás léziót.

17. *A perioperatív stressz jelentőségét elemző vizsgálatban a betegek 5 éves utánkövetését a saját intézményben használt elektronikus betegnyilvántartó rendszer alapján határozták meg. Kérdésem, mennyire teljes ez a rendszer: milyen gyakran fordul elő, hogy a betegek nem a saját intézményben, hanem máshol részesülnek kezelésben az 5 éves után követés időszaka alatt?*

A tanulmányba történő betegbevonás idején már az eMedSol elektronikus adatbázist használtuk. Ezek a betegek a PTE Érsebészeti Klinikán lettek operálva és a betegek gondozása is ebben az intézményben történt. Amelyik betegről nem találtunk érdemi információt az eMedSol-ban, annak hozzátartozóit telefonon kerestük meg.

18. *A 70. oldalon az szerepel, hogy a kirekesztési idő nem különbözött szignifikánsan a tünetes és tünetmentes csoport között. Mivel tünetmentes esetekben a carotis endarterectomia indikációja kérdéses, és a betegcsoportban a 16. táblázat szerint a műtött betegek közel fele tünetmentes volt, kérdezem, hogy milyen szempontok alapján történt tünetmentes betegek esetén a beavatkozás indikációja?*

A CEA indikációját az érsebész kollégák állították fel az Egészségügyi szakmai kollégium: **Az extracranialis artéria carotis interna szűkület invazív ellátásáról** című irányelve alapján. „Tünetmentes betegek 60%-ot meghaladó szűkülete esetén a carotis revascularisatióról a kísérőbetegségek, várható élettartam és egyéb egyéni tényezők alapos mérlegelése alapján, a várható előnyök és hátrányok, valamint a beteg preferenciáinak részletes megbeszélését követően kell dönteni”. Röviden: asymptomaticus betegeknél - amennyiben a carotis szűkület súlyossága >60% - elsősorban CEA végzése javasolt, akiknél a stroke rizikó magas (UH-val igazolt instabil plaque), a várható élettartam legalább 3-5 év, és a myocardialis infarctus és a halálozás kockázata alacsony. A műtét olyan intézményben vállalható, ahol a perioperatív stroke/halálozási ráta 3%-nál kisebb (A, 1). A plaque szerkezete döntő lehet tünetmentes beteg esetében a stroke rizikó megítélése szempontjából (inhomogén, ulcerált és/vagy microembolisatiót produkáló plaque). A tünetmentes carotis stenosisos betegek rekonstrukciója esetén a nagy stroke veszélyben élők kerültek beválogatásra, de a szelekcióban a carotis szűkület súlyosságán kívül más szempontokat is figyelembe kell venni (Tünetmentes betegekben a stroke rizikó a következő: Abbott metaanalízis (2009) 0,7%/év rizikó; Oxfordshire Pop (2010) 0,34%/év rizikó; Canadian Clin. Pop. (2010) 0,5%/év rizikó). További szempont tünetmentes betegeknél azonos oldali néma infarktus kiderítése (CT vagy MR segítségével). Az asymptomaticus betegeknél az ACST tanulmány igazolta, hogy 70%-nál nagyobb carotis szűkület esetén 55%-os relatív rizikócsökkenés érhető el az operált betegnél, szemben a gyógyszeresen kezelttel. Ez az állítás azoknál az intézményeknél igaz, ahol a perioperatív stroke/halálozási ráta nem éri el a 3%-ot. A stroke kockázatát valószínűleg növeli a korábbi agyi embolisatio, tünetmentes agyi infarktus, a szűkület rapid progressziója, korábbi ellenoldali carotis eredetű tünet, és a plaque morfológiája. A plaque vulnerabilitás megállapítására használt módszerek: (i) Neovascularisatio jelenléte kontrasztduztított UH-val, CTA-val vagy MRA-val; (ii) A carotis plaque ulcerációjának vizsgálata (3, vagy több fekélynél a stroke rizikó 18%, 2 fekély 7%, 1 fekély 4%). Hosszú távú, prospektív vizsgálat szerint az azonos oldali stroke veszélyében nemcsak a stenosis súlyossága, hanem a stenosis progressziója és az intima media vastagsága is szerepet játszik. A rizikó különösen megnő, ha azonos oldali plaque echolucens terület és egyidejű mikroembolisatio észlelhető (8%/év). A plaque vizsgálata meg kell, hogy előzze annak eldöntését, hogy stent vagy endarterectomia választandó, mivel az inhomogén, exulcerált és/vagy mikroembolus pozitív plaque-ok, illetve körkörös meszesedés esetében a stent beavatkozás növeli az azonos oldali stroke valószínűségét. Egy prospektív vizsgálat szerint a tünetmentes stenosisok 90%-át konzervatív úton kell kezelni, ameddig nem lesznek fekélyesek, embolia pozitívak, vagy tünetesek (Madani A, et al. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. Neurology. 2011).

19. *A 66. oldalon az szerepel, hogy shunt behelyezés mellett akkor döntöttek, ha carotis kirekesztése után tudatállapot, illetve motoros, vagy verbális funkcióromlást tapasztaltak. Kérdésem, hogy milyen mértékű, milyen súlyosságú és mennyi ideig tartó tünetek esetén döntöttek shunt behelyezése mellett?*

Az éber beteg CEA műtétje során az aneszteziológus előre tájékoztatja a beteget a műtét alatti neuromonitorozás technikájáról. Ennek lényege, hogy a beteg egy gyermekjátékot (markolásra sipoló hangot adó kacsát) tart a kontralaterális kézben. A kritikus sebészi fázisban instrukciót kap az operatórtól, hogy nyomja össze a játékszert. Tapasztalt kollégák már a kéz szorítóerejének a csökkenését is észlelik. Ugyanígy az állandó verbális kontaktus során a

beszédzavar illetve tudatzavar is azonnal felismerésre kerül. Ilyenkor, ha egyéb reverzibilis ok (pl. szisztémás hipotenzió) kizárható, shunt behelyezése mellett döntöttek.

20. A 74. oldalon az szerepel, hogy a magas rizikójú csoportban az S100B koncentráció a műtét után 24 órával szignifikánsan magasabb volt. Kérdezem, hogy ekkor (tehát a műtét után 1 nappal) történt-e diffúzió súlyozott MRI képalkotás az akut agyállományi károsodás kimutatására és térfogatának kvantitatív meghatározására?

Diffúzió súlyozott MRI képalkotás nem történt. Ebben a kohorszban CEA-val összefüggő stroke szövődmény nem történt. Irodalmi adatok szerint definitív ischaemiás laesio hiányában is emelkedhet az S100B a vér-agy gát átmeneti zavarával összefüggésben (Arfvidsson B, et al. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy. Clin Chem Lab Med 2015;53:111e7.).

21. A 76. oldalon legfontosabb megfigyelésként az az állítás szerepel, hogy a műtét előtt a betegek plazmájában mért L-arginin koncentráció előre jelezte a későbbi shunt behelyezés szükségességét carotis endarterectomia során. Kérdezem, hogy a rutin laboratóriumi eljárások között szerepel-e az L-arginin koncentráció mérése, ha igen, akkor érdemesnek tartja-e pusztán csak ez alapján az érték alapján a műtetre kerülő betegeknél shunt behelyezését, függetlenül attól, hogy kialakulnak, vagy nem alakulnak ki átmeneti neurológiai gócjelek a carotis kirekesztést követően?

Nyilván ezeket a megfigyeléseket nagyobb esetszámon is igazolni kell, de az eddigi eredmények alapján ígéretesnek tűnhet a preoperatív vizsgálaton megjelenő CEA-ra váró beteg L-arginin szintjének ellenőrzése. Az intraoperatív rizikó becslése több szempontból is lényeges lehet a jövőben. Az akut shunt igény előrejelzése mellett, a hosszútávú kognitív diszfunkció is lényeges kérdés. Cikkünk másik fontos üzenete az volt, hogy 24 órával a műtét után a szisztémás keringésben mért S100B koncentráció alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél magasabb preoperatív artériás L-arginin szintet mértünk (L-arginin neuroprotektív tulajdonságát sugallja). Az L-arginin hiányos beteg szuplementációjának kérdését is vizsgálni lehet a jövőben.

22. A 93. oldalon a 21. ábrán is fölvetődik, hogy kettőnél több csoport összehasonlításakor miért nem variancia analízist alkalmaztak (az adatok eloszlásától függően paraméteres vagy nem paraméteres ANOVA-t)?

Köszönöm professzor úr javaslatát. A javasolt statisztikai analízist elvégeztük. A szignifikancia szintek változatlanok maradtak (valamennyi $p < 0,001$), kivéve az egészséges csoportban az AUC vs. felső AUC összehasonlítást, mely nem érte el a szignifikáns különbséget.

23. A 98. oldalon az az állítás szerepel, hogy egyik érrendszeri esemény előfordulását sem jósolta meg a Multiplate mérés alapján elfogadott határérték szerint definiált HRPR státusz. Ez alapján kérdezem, hogy mit gondol a jelölt arról, hogy a laboratóriumi vizsgálatokkal mért responder és nem responder státusznak mennyire van a valódi életben ténylegesen klinikai jelentősége, tehát a laboratóriumi vizsgálatokkal non-respondernek tekintett személyek között nagyobb-e a cardiovascularis klinikai események előfordulása tartós követés során, mint a laboratóriumi vizsgálattal respondernek bizonyult személyeknél?

Véleményem szerint nem lehet még definitív választ adni, hogy milyen klinikai jelentősége van a valódi életben a laboratóriumi vizsgálatokkal mért reszponder vs non-reszponder státusznak. De a kérdés intenzív kutatás tárgyát képezi, hiszen fontos lenne egyénre szabott szekunder stroke prevenciót alkalmazni. Egy friss metaanalízis alapján a súlyos stroke előfordulásának esélye 2,65-ször nagyobb a clopidogrel non-reszponder csoportban: The risk of severe stroke was higher in those with vs. without antiplatelet-HTPR (OR 2.65, 95% CI 1.00-7.01). Lim ST, et al. Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020. Ebben a témában a dolgozat megszületése után két közleményt publikáltunk kutatócsoportommal: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/27/5/10.31083/j.fbl2705158>; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.666994/full>. Az egyik különböző eredetű keringő mikrovezikulumok szerepét vizsgálta szekunder prevencióban részesülő post-stroke betegekben. A másik a felső frakció Multiplate ADP tesztje és a neutrofil granulocita antiszedimentációs ráta kombinációját találta a 3 év alatt bekövetkező vaszkuláris események legérzékenyebb prediktorának. Ezek a megfigyelések arra mutatnak rá, hogy a vérlemezkéken kívül egyéb tényezők, például a neutrofilok aktivitása, mint a szisztémás gyulladás egyik indikátora is szerepet játszhat, tehát komplexebbnek tűnik ez a kérdés (Chan KL, et al. Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio Associated With Increased Risk of Recurrent Vascular Events in Older Minor Stroke or TIA Patients. Front Aging Neurosci. 2021).

24. A 100. oldalon az az állítás szerepel, hogy a trombocitafunkciós vizsgálatban a vérlemezkék hiperreaktivitást mutattak a clopidogrelt szedő betegek 59%-ánál. Tekinthetjük-e ezt úgy, hogy a jelölt szerint a clopidogrel szedés mellett a betegek közel 2/3-ánál nincs a cardiovascularis prevenció szempontjából elégséges trombocytagátlás?

Igen, valóban az elégséges trombocytagátlás szavakon van a hangsúly. Tehát a kérdést úgy kell megközelíteni, hogy a keringő trombocita populáció hány százalékának kell gátlásban lennie ahhoz, hogy egy kardiovaszkuláris eseményt megelőzzünk? Ezt jelenleg nem ismerjük. Mindenesetre, a vizsgált betegpopulációt követtük a vaszkuláris események (VE) tekintetében és ebből született az egyik friss közleményünk (melyet az előző kérdésre adott válaszban hivatkoztam). Ez alapján az 1-órás szedimentáció után elválasztott felső vérfrakcióban elvégzett ADP teszt során mért aggregációs görbe alatti területe (AUC) és a neutrofil antiszedimentáció ráta kombinációját találtuk a 3 év alatt bekövetkező VE legjobb prediktorának. Tehát, ezt a kérdést is komplex módon kell megközelíteni a jövőben (Schrottmaier WC, et al. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes. Thromb Haemost. 2015).