

Válasz Prof. Dr. Klivényi Péter egyetemi tanár úr részére,

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

1. *Vannak vizsgálatok, amelyek arra utalnak, hogy hiperakut stroke-ban az emelkedett ADMA és SDMA szintek a sejtpusztulás és/vagy a proteolízis következményei. Ez humán vizsgálatokban hogyan lehetne megerősíteni (pl. lézió volumen számítással)?*

Egy viszonylag friss tanulmányban a magas ADMA szérumszint a mikroangiopátia (leukoaraiosis) és makroangiopátia (intracranialis stenosis száma és súlyossága) nagyobb prevalenciájával járt együtt. Ezzel szemben például az inflammatorikus marker, lipoprotein – foszfolipáz A2 (Lp-PLA2) emelkedett szérum szintje nagyobb számú és méretű ischaemiás elváltozásokkal és kérgi mintázattal járt (Chung JW, et al. Distinct Roles of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Intracranial Atherosclerotic Stroke. Eur Neurol. 2017.). Jelenleg a stroke irodalomban ADMA és lézió volumen számítás közötti kapcsolatról szóló cikket nem találtam, kivéve egy CADASIL cikket (Rufa A, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy. Cerebrovasc Dis. 2008). Mivel a szisztémásan jelentkező ischaemia, valamint hipoxia is fokozott arginin metilációval jár, ezért egyrészt a nem agyi eredetű forrást ki kellene zárni, másrészt a stroke-hoz vezető atherosclerosisot kísérő baseline ADMA emelkedést kellene ismerni.

2. *Az L-arginine neuroprotektív szerepe különböző konstellációkban kérdéses. Van-e kapcsolat az L-Arginin szint és valamelyik klinikai paraméter között (pl. NIHSS, mRS, mortalitás)?*

Köszönöm a probléma felvetését. Saját anyagunkban csak a 72 órás L-arginin és az emisszió során felvett NIHSS között találtunk pozitív korrelációt (0,511, $p=0,008$; nem közölt adat), a kórházi mortalitással nem találtunk kapcsolatot, igaz hogy itt hosszabb követés nem történt. Lénbyeges szempont az időfaktor. Míg az ischaemiás stroke hiperakut fázisában az L-arginin neuroprotektív szerepét hangsúlyoztuk, a fenti szubakut szakban megfigyelt korreláció nem mond ellent a nemzetközi irodalomban talált adatoknak, miszerint az L-arginin-NO útvonal (döntően endotél eredetű eNOS függő) korai aktiválódása protektív, addig a késői, indukálható NOS (iNOS) NO generálása már neurotoxikus (Gross SS, Wolin MS (1995) Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. Ann Rev Physiol 57: 737-69). Állatkísérletben az iNOS gátlása post-stroke 12-24 órában 30-40%-al csökkentette az infarktus méretét (Parmentier S, et al. (1999) Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents ischaemic brain injury. Br J Pharmacol 127: 546-52).

3. *Az inzulin rezisztencia (amely a triglicerid/glükóz indexxel jellemezhető), növeli a stroke kockázatot és befolyásolja a trombocita funkciót. Van-e adat ezzel kapcsolatban az egészséges, ill. a stroke betegcsoportban?*

Köszönöm a téma felvetését. Az inzulin rezisztencia – stroke – trombocita funkció hármását mi saját anyagunkban nem vizsgáltuk. Azonban egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre, mely alátámasztja az inzulinrezisztencia kritikus szerepét az ischaemiás stroke patogenezisében: (i)

az atherosclerosis független prediktora; (ii) fokozza a vérlemezkék adhézióját, aktivációját és aggregációját (trombus képződés); emellett (iii) az inzulinrezisztencia hemodinamikai zavarokat is indukál, hozzájárulva az ischaemiás stroke kialakulásához. Preklinikai és klinikai vizsgálatok is alátámasztják, hogy az inzulinrezisztencia javítása hatékony intézkedés lehet az ischaemiás stroke megelőzésére vagy késleltetésére (Deng XL, et al. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metab Brain Dis.* 2017.). Az inzulinrezisztencia ischaemiás stroke/TIA-ban szenvedő betegeknél a vérlemezke funkciók vizsgálatával (LTA) *ex vivo* igazolt gyógyszerrezisztencia független kockázati tényezője volt (OR: 5,281; 95% CI, 2,15-13,01, $P < 0,0001$) (Jia W, et al. Association between insulin resistance and aspirin or clopidogrel resistance in Chinese patients with recent ischemic stroke/TIA. *Neurol Res.* 2021). A jövőben saját kutatásainkban is nagyobb figyelmet kell fordítanunk az inzulin rezisztencia és a TAG terápia kölcsönhatásának feltráására.

4. *A myocardium károsodás gyakori következménye az ischaemiás stroke-nak. Az, hogy ez kísérőbetegség vagy csak kísérő jelenség nem eldöntött. Sok adat támogatja azt, hogy az emelkedett kiindulási hs-Trop-T cardioemboliás eredetű stroke-ra utal. A kardiális/kardioemboliás eredetet, hogyan lehetett kizárni? Az alacsony elemszám mellett mennyire megbízhatóak ezek a következtetések?*

A definitív koronáris eseményt (STEMI/non-STEMI) betegeinknél kizártuk, de valóban voltak cardio-emboliás eredetű stroke betegek (35%) a kohorszunkban. A szisztémás keringésben mért troponin-T koncentráció mindkét időpontban szignifikáns különbséget mutatott a cardio-emboliás vs. nem cardio-emboliás csoportok között (6 órán belül: median: 28,6; IQR: 7,4-37,4 vs. 9,4; 5,5-15,8; $p=0,016$ illetve 24 óránál: 31,5; 6,7-39,1 vs. 8,3; 6,4-17,3; $p=0,022$). Az alacsony esetszám pedig valóban csak óvatos következtetések levonását teszi lehetővé. Néhány éve publikáltak egy nagyobb esetszámú tanulmányt, ahol a szerzők összefüggést találtak a korai troponin-pozitivitás és az ismeretlen eredetű embóliás stroke (OR: 4,46; 95% CI: 1,03-7,97; $P=0,003$) és a kardioemboliás stroke altípusok (OR: 5,00; 95% CI: 1,83) között, $P=0,002$) (Yaghi et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke.* 2018). Sajnos troponin adataink nem összehasonlíthatók, mivel a szerzők Troponin-I assay-t használtak.

5. *Van adat arra vonatkozólag, hogy a sztatín előkezelés csökkentheti a stroke-hoz kapcsolódó myocardium/cerebrovasculáris érrendszer károsodását. Ezek a betegek szedtek-e sztatint, ill. van-e kapcsolat a sztatín dózis és a Trop-T szint között?*

Köszönöm a kérdés felvetését. A vizsgált kohorszban 9 beteg szedett a stroke kialakulása előtt statint (a dózist nem rögzítettük). A statin szedő vs. nem szedő alcsoportok között a troponin szintek egyik időpontban sem mutattak szignifikáns különbséget. Mások lényegesen nagyobb esetszámú tanulmányban különösen a nagy dózisu statin előkezelés és a post-stroke miokardium lézió csökkenése között összefüggést találtak (Wang KW, et al. Statin Pretreatment Might Be Associated with Decreased Myocardial Injury After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020).

6. *A Trop-t és a thrombo-inflamatorikus molekulák összefüggése stroke-ban munkában a csoportképzés alapja a NIHSS romlása volt. Azonban itt is óvatosság ajánlott, nemcsak az alacsony betegszám miatt (13 vs 22 beteg), hanem amiatt is, hogy a romló csoportban az*

életkor átlaga 10 évvel volt több, mint a nem romlóké. Ez ebben az esetben egy komoly faktor lehet, amely torzíthatja az eredményeket!

Jogos kritika, hogy a 24 óra alatt romló NIHSS csoport tagjai idősebbek voltak ($p=0,02$) és ez torzítás forrása lehet. Viszont azt találtuk, hogy a 24 órás troponin koncentráció az életkor, a nem és egyéb markerek modellbe történő bevonása mellett is független prediktora volt a klinikai állapot romlásának (OR: 1,58, 95% CI: 1,063-2,370; $P = 0,024$).

7. *Megkérdőjelezhetetlen evidenciák támogatják a thrombocyta aggregáció gátló szerepét a vascularis események szekunder prevenciójában. A vizsgált betegek milyen arányban szedte thrombocyta aggregáció gátló szert, ill. az adherencia ehhez a kezeléshez milyen arányú volt? Itt különösen az utánkötétes vizsgálat betegeire gondolok.*

Köszönöm ezt a szintén fontos kérdést. A „Prior antiplatelet therapy in patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke: Results from the MR CLEAN Registry” (Int J Stroke. 2021) tanulmányhoz hasonlóan, mi sem találtunk összefüggést a regiszter adatok elemzése során a stroke-ot megelőző TAG terápia és az intervenciót követő kimeneteli adatok között. A post-stroke TAG terápia adherenciát a követés során nem vizsgáltuk. Friss tanulmányaink alapján a post-stroke TAG terápia reszponder és non-reszponder alcsoportok ilyen irányú elemzését tervezzük megfelelő mintaméreten (Schrick D, et al. Novel Predictors of Future Vascular Events in Post-stroke Patients-A Pilot Study. Front Neurol. 2021; Schrick D, et al. Circulating Microvesicles in Convalescent Ischemic Stroke Patients: A Contributor to High-On-Treatment Residual Platelet Reactivity? Front Biosci (Landmark Ed). 2022).

8. *A propofol szedáció is (akárcsak a remifentanyl vagy a dexmedetomidine) mindenképpen csökkenti a műtéti stresszt. Azonban, hogy ez hogyan befolyásolja a hosszútávú klinikai kimenetet, ill. további coronáris eseményeket, nem kellően alátámasztott. Így elég bátor konklúzió 54 beteg adatai alapján ezt kijelenteni.*

Köszönöm szépen professzor úr észrevételét, egyetértek véleményével. Míg az intraoperatív és a közvetlen posztoperatív stressz kérdését több nemzetközi közleményben is tárgyalják, addig a stressz és hosszútávú vaszkuláris események közötti kapcsolat kevésbé feltárt terület (Gomes M, et al. Cost-effectiveness analysis of general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA Trial). Br J Surg. 2010). Bizonyított, hogy az intraoperatív stressz nagyobb loko-regionális anesztéziában (LA) végzett CEA során szemben az általános anesztéziával (GA). Arra is vannak adatok, hogy a carotis shunt mind LA, mind GA alatt csökkenti a stresszválaszt. Míg a CEA-ra adott stresszválasz, az érzéstelenítés típusától függetlenül, többnyire 24 órán belül megszűnik, addig az intraoperatív hiperkortizolémia közvetlenül korrelál mind a szubklinikus, mind a manifeszt agyi hypoperfúzióval/ischaemiával a carotis cross-clamping során (Marrocco-Trischitta MM, et al. Perioperative stress response to carotid endarterectomy: the impact of anesthetic modality. J Vasc Surg. 2004). Egyébként itt a szerzők következtetése az volt, hogy a CEA-ra adott stresszválasz csillapítása csökkentheti az agyi ischaemiás események előfordulását, mely támogatja saját megfigyelésünket.

9. *A teljes vér szedimentációval történő szétválasztása után a frakciók vérlemezkéi eltérő morfológiai jeleket mutatnak. Ezek a minták stroke betegekből származnak. Van-e adat arra vonatkozólag, hogy pl. coronária betegségben (amely szintén arteriosclerostikus eredetű) vagy cardioemoliás eredetű stroke kapcsán is hasonló eltérések észlelhetők-e?*

Az irodalomból ismert, hogy a cardioembólia talaján kialakult stroke-ban a trombus összetétele eltér a priméren intracranialis atherosclerosis talaján kialakuló trombusétól valamint eltér a koronáriát elzáró rögtől is (Genchi A, et al. Cerebral thrombi of cardioembolic etiology have an increased content of neutrophil extracellular traps. J Neurol Sci. 2021). Ez pedig a lízis terápia effektivitását és a stroke kimenetelét is befolyásolja (Novotny J, et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. Neurology, 2020). A leukociták ($p = 0,133$) és a neutrofilek ($p = 0,56$) mennyisége hasonló volt az AIS és az AMI trombusok között. A monociták ($p = 0,0052$), az eozinofilek ($p < 0,0001$), a B-sejtek ($p < 0,0001$) és a T-sejtek ($p < 0,0001$) nagyobb mennyiségben fordultak elő agyi ér trombusban, mint a koszorús erek trombusaiban. A NET-ek az AIS-ban szenvedő betegek 100%-ában és az AMI betegek 20,8%-ában voltak jelen és ez az AIS-ban szenvedő betegek rossz kimenetelével, illetve az AMI-ban szenvedő betegek csökkent ejekciós frakciójával mutatott összefüggést. Sajnos a vérlemezkék tekintetében kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Elektronmikroszkópos és immunhisztológiai elemzések kimutatták, hogy bár az AIS thrombus összetétele és struktúrája rendkívül heterogén volt, az AIS trombusok közös jellemzője egy sűrűn tömörített komponensekből, köztük fibrinből, von Willebrand faktorból és aggregált vérlemezkékből álló külső héj. Az emberi vérrel végzett *in vitro* trombus kísérletek azt mutatták, hogy a vérlemezkék elengedhetetlenek a trombus külső héjának kialakulásához, mely a trombolízissel szembeni rezisztenciáért felelős (Di Meglio L, et al. Acute ischemic stroke thrombi have an outer shell that impairs fibrinolysis. Neurology. 2019). Ugyanebben a cikkben nem találtak különbséget a trombushéj vastagságában különböző etiológiájú AIS-ban. A trombus fibrin héj vastagsága szintén nem különbözött a mechanikus trombektómia előtt lízisben vagy antitrombotikus kezelésben részesült vs. nem kezelt betegek között. Mivel a vérlemezkék szeparálása (trombocita antiszedimentációs ráta, TAR) saját innováció, így ehhez hasonló technika nem ismert az irodalomban. A TAR révén szeparált, eltérő morfológiájú vérlemezkék elektronmikroszkópos és atomerő mikroszkópos analizésének eredményei és azok funkcionális következményei jelenleg kézíratszerkesztés alatt állnak.

10. *Ugyancsak érdekes adat lenne, hogy más útvonalon ható trombocita aggregáció gátló szerek (pl. acetilszalicilsav vagy cilosztazol) esetén is hasonló morfológiai eltérések észlelhetők?*

Az ASA és cilosztazol hatását nem vizsgáltuk, de tervezzük a jövőben.