

Válasz Dr. Bagoly Zsuzsa tanárnő részére,

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

1. *Korábbi eredményekre hivatkozva az S-100B fehérje felszabadulásának tulajdonítja a dipiridamol (DP) stresszhatást követően megfigyelhető agyi térfogatnövekedést. Az 1. táblázat eredményeit megfigyelve az S-100B fehérje koncentráció már a kiindulási vérminták esetén is duplája volt a TNJ pozitív betegekben az egészséges kontrollokhoz képest. Elképzelhető-e az S-100B fehérje lokális hatása a tranzienst neurológiai jel pozitív betegekben megfigyelhető nyugalmi (prestressz) magasabb regionális agyi térfogatnövekedésében, vagy más mechanizmust feltételez?*

Saját preklinikai adatok alapján az S100B dózisfüggő vazorelaxációt és vazodilatációt vált ki. Valóban a TNJ pozitív betegekben már DP stressz előtt is magasabb S100B koncentrációt találtunk a szisztémás keringésben, mint az egészséges kontrol csoportban. Mivel az agyban nem tudunk S100B-t mérni, ezért csak hipotézis az S100B szerepét feltételezni az MR képalkotással igazolt magasabb pre-stressz CBV fenntartásában. Normális körülmények között a DP vazodilatációt hoz létre az ép erekben, de a TNJ pozitív betegekben felmerül, hogy egyszerűen a környező területek vazodilatációja lopja el (steal) a vért a magasabb CBV-vel rendelkező helyekről vagy egy direkt vazokonstriktor hatás a felelős, ami a DP-re bekövetkező diszregulált érválaszt sejtet. A probléma megoldására újabb vizsgálatokat tervezünk: MRI SWI szekvenciával venográfia, amely alkalmas az oxigén extrakciós frakció változás kvantitatív mérésére (hasonlóan az <sup>15</sup>O-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). Mivel az oxigén extrakció emelkedése (a szervezet utolsó kompenzációs mechanizmusa hypoxia/ischaemia megelőzésére) talán a legérzékenyebb marker a fenyegető tünetes ischaemia kialakulására, ezen MR adatok (SWI venográfia + kvantitatív CBV és CBF) elemzésével bepillantást nyerhetünk a fenti "paradox" jelenség értelmezésére.

2. *3. fejezet: "Szignifikáns carotis stenosis és akut ischaemiás stroke". Leírja, hogy prospektív módon 55 AIS beteget vizsgált. Milyen kezelésben részesült ez az 55 beteg, részesült-e valaki trombolízisben?*

Mivel ez a tanulmány zömében 2012-ben zajlott, abban az időben kevés AIS beteg részesült thrombolízisben (n=9), a betegek konzervatív kezelésben részesültek.

*Hogyan oszlott meg a stroke etiológiája a betegek csoportjában? Meddig követték a betegeket, mikor vizsgálta a halálozást?*

Ebben a tanulmányban csak anterior területi cardioembolizációs illetve atheroscleroticus eredetű ischaemiás stroke került bevonásra és kizárólag a kórházon belüli halálozás adatait dolgoztuk fel.

*A 17. oldalon leírja, hogy "a post-stroke 72 óránál mért csökkent L-arginin szint és emelkedett hsCRP a post-stroke infektív független prediktorának bizonyult. Mit ért "csökkent" L-arginin és "emelkedett" hsCRP alatt?*

Az összes AIS beteg esetén a baseline 6 órás értékhez képest a kinetikát tekintve enyhe emelkedés (24 és 72 órás) figyelhető meg a szisztémás L-arginin koncentrációban. Ezzel szemben a post-stroke infekciós csoportban alacsony marad az L-arginin és magas a CRP, ezek infekciót prediktáló szerepét hangsúlyozza a mondat. Valóban szerencsés lett volna a konkrét koncentrációk (cut-off értékek) megadása.

*Hogyan definiálta a post-stroke infekció jelenlétét?* Mivel a tanulmányba való beteg bevonásnál kizárási kritérium volt bármilyen infekcióra utaló adat (részletesen lásd az eredeti cikket), ezért minden fertőzést, ami a kórházi kezelés során alakult ki post-stroke infekciónak tekintettünk.

*Leírja, hogy a post-stroke 72 óránál mért hsCRP a halálozás független prediktora, de az esélyhányados mindössze OR:1,04. A post-stroke infekció független prediktorai esetén hasonlóan alacsony esélyhányadosokat közöl (lásd L-arginin: OR:1,03; hsCRP: OR:1,1). Bár az eredmény kétségtelenül szignifikáns, felmerül a kérdés, hogy vajon van-e bármilyen gyakorlati jelentősége ilyen alacsony esélyhányadosok esetén ezen biomarkerek meghatározásának?*

Igen, természetesen az esély hányados egységnyi koncentrációváltozásra vonatkozik, tehát például a 72 óránál mért hsCRP 1 mg/L emelkedése 4%-os, míg 10mg/L emelkedése 40%-os relatív kockázatot jelent a halálozás szempontjából. Hasonlóan az L-arginin esetében, mely  $\mu\text{mol/L}$ -ben értendő.

*Az 5. ábrán melyik időpontban ábrázolja az L-arginin koncentráció értékeket az AIS betegcsoportban?*

Köszönöm az észrevételét. Lemaradt az ábramagyarázatról, hogy a tünetek kezdetét követő 6 órán belül levett vérmintákból mért értékek vannak ábrázolva.

*Összehasonlítva az eredményeket a 6. ábrával, az adatok nem tükrözik egyik időpontban (6, 24, 72 óra) vett vérminták eredményeit sem.*

A 6. ábrán a 6 órás értékeket tudjuk csak összevetni az 5. ábrával. Az L-arginin és ADMA helyesen van ábrázolva, az SDMA valóban nem. Ez utóbbinak az oka, hogy az SDMA esetében, míg 6 h-nál az SDMA átlaga: 0,71 95%CI: 0,63-0,78, addig nem minden betegről volt 24 órás értékünk (n=16), és a kinetika ábrázolásánál csak azok a betegek kerültek bele az analízisbe, akiknél mind a három időpontban rendelkezésre állt adat. Így a 6. ábrán az SDMA 6h: 0,52 95%CI: 0,44-0,59; 24h: 0,59 95%CI: 0,48-0,69; 72h: 0,77 95%CI: 0,61-0,93.

3. *4. fejezet: "A lektin útvonal molekuláinak vizsgálata akut ischaemiás stroke-ban". A 23. oldalon leírja, hogy "9 post-stroke infekciós beteget kizárt a vizsgálatból". Hogyan definiálta ezeket a betegeket és miért volt szükség a kizárásukra?*

Ez egy viszonylag nagyobb esetszámú (n=65) multicentrikus tanulmány volt (Pécsett 5, Budapesten 4 post-stroke infekciós beteget azonosítottunk a korábbi kritériumok alapján) és azért tartottuk fontosnak a statisztikai analízis elvégzését a kizárásuk után is, hogy a nem infekciós eredetű CRP és neurológiai kimenetel (mRS skála alapján) közötti kapcsolatról egy tisztább képet nyerjünk. A hsCRP egyébként mind a felvételi (p=0,02), mind a követéses (p=0,006) mintában szignifikánsan magasabb volt a kedvezőtlen kimenetelű csoportban (mRS: 3-6). Ez arra utal, hogy a CRP akut infekció nélkül is kimeneteli prediktor.

*Az 5. táblázatban mutatott regressziós eredmények két különböző esélyhányadost mutatnak be nem és kor szempontjából a kimenetelre nézve. A táblázatban mutatott elrendezés alapján*

szokatlan a "felvételi minták" nemét és korát vizsgálni ill. a "72 órás minták" nemét és korát. Talán helyesebb lett volna egy regressziós modellt alkalmazni a vizsgált kimenetelre és abba beemelni a kort, nemet, és az egyes markerek eredményét felvételtkor és 72 órával később. Hogyan magyarázza, hogy az alkalmazott modell eredménye alapján az életkor nem befolyásolta az mRS szerint definiált klinikai kimenetelt?

Köszönöm tanárnő észrevételét és statisztikai javaslatát. Ez a tanulmány egy dán centrummal kollaborációban készült. A statisztikai analízist is a dánok végezték. Én is opponens asszony javaslatának megfelelően végeztem volna a regressziós analízist. Talán a dán kolléga azért tett így, mert a cél annak eldöntése volt, hogy felvételtkor, illetve 72h múlva prediktálnak-e a markerek? Ilyen esetben az életkort és a nemet mindenképp bele kell tenni a modellbe. Amúgy a két predikció értéke nem tér el, hiszen a megbízhatósági tartományok átfednek. Saját statisztikusunk úgy foglalt állást, hogy akkor lenne megfelelő egy modellt készíteni, ha a változás mértékének predikciós képességét szeretnénk vizsgálni.

Az életkor és mRS közötti kérdésre vonatkozóan megjegyzem, hogy talán érdemes lett volna az eredeti közleményünkből beletenni az alábbi táblázatot a dolgozatomba:

**Table 3** Relationship between the low ficolin-3 and high CRP levels and outcome of ischemic stroke

	OR*** (95% CI)	P value
Low vs. high ficolin-3*	5.628 (1.497-21.153)	0.044
High vs. low CRP**	3.949 (1.036-15.055)	0.011
Sex (females/males)	1.171 (0.306-4.491)	0.818
Age, years	1.041 (0.966-1.122)	0.294

\*low ficolin-3 defined as < 16 µg/ml (median), \*\*high CRP levels defined as >7,7 mg/L (median), \*\*\*unfavorable (modified Rankin scale: 3 to 6) vs. favorable (modified Rankin scale: 0 to 2) outcome. Multiple logistic regression analysis adjusted to sex and age was used.

Nine patients with infectious complications were excluded from the analysis

Itt az esélyhányadosokat elemezve kijelenthetjük, hogy az alacsony ficolin-3 és az emelkedett CRP életkortól független tényezők a rossz kimenetel becslésében, tehát az akut stroke-ot követő neuroinflammációs válasz az életkornál jelentősebb faktort képvisel.

*A megbeszélés fejezetben leírja, hogy "a komplement aktiváció hozzájárul a stroke-ot követő ischaemiás/reperfúziós károsodáshoz". Milyen eredményekre alapozza ezt a konklúziót?*

Köszönöm a fontos kérdést. Füst professzor és mtsai. már korábban is vizsgálták ezt a kérdést. A komplement aktiváció az egyik olyan kóros mechanizmus, amely ischaemiás stroke esetén ischaemiás/reperfúziós károsodást okoz [Szeplaki G, Szegedi R, Hirschberg K, et al: Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. *Atherosclerosis* 2009, 204:315-320.]. Az ischaemiás stroke nagyon korai fázisában a ficolinok koncentrációjában megfigyelhető csökkenés, és a post-stroke 3-4. nap során észlelhető változatlanul alacsony szintje alapján feltételeztük, hogy a jelenség a penumbrában létrejövő apoptotikus és nekrotikus sejtekhez való kötődéssel (konzumpció) magyarázható. További vizsgálatokra van szükség, beleértve a ficolin-3 és a komplement aktivációs down-stream molekulák képződésének egyidejű mérését, hogy megerősítsük ezt a feltételezést. Jelen megállapításaink a korábbi adatokat is alátámasztják [Osthoff M, Katan M, Fluri F, et al: Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One* 2011, 6:e21338], amely kimutatta, hogy a lektin komplement útvonal valóban fontos szerepet játszik az akut ischaemiás stroke patogenezisében. Saját közleményünk új megállapítása, hogy a korábban feltárt MBL-

dependens aktiváció mellett a lektin útvonal ficolin-3-függő aktivációja is hozzájárulhat a patológiás folyamatokhoz és a következményes rossz kimenetelhez.

4. 5. fejezet: *“Az L-arginin és a lektin útvonal közötti kapcsolat vizsgálata akut ischaemiás stroke-ban”*. A 72 órával a stroke-ot követő vérmintákból meghatározott hsCRP és S100B szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ( $r=0,428$ ,  $p=0,018$ ), holott korábbi, nagyobb elemszámú vizsgálata során ez az összefüggés nem volt szignifikáns (lásd 22. oldal, 7 ábra D panel).

Ez a tanulmány részben átfedést mutat az előző fejezetben tárgyalt multicentrikus tanulmánnyal. Ebben a pécsi kohorsz adatait elemeztük tovább, hiszen itt az L-arginin útvonal molekulái is mérve lettek. A post-stroke infekcióban szenvedő betegeket itt NEM zártuk ki, ezzel magyarázható a szubakut stádiumban (72 óránál) észlelhető pozitív korreláció a CRP és S100B között. (Megjegyzés ez az összefüggés az előző tanulmányban  $P=0,06$  volt)

*Hasonlóan, korábbi vizsgálataid során a 72 órával a stroke-ot követő vérmintákból meghatározott hsCRP és L-arginin koncentráció nem mutatott összefüggést (lásd 4. táblázat), ugyanakkor ebben a vizsgálatban jóval kisebb elemszám mellett szignifikáns pozitív korrelációt találtak a két marker között ( $r=0,485$ ,  $p=0,016$ ). Mi lehet ennek az oka?*

Az előző kérdésre adott választ tudom megismételni, miszerint itt az analízisben benne hagytuk a post-stroke infekt betegeket ( $n=7$ ). A CRP nem csak prognosztikus markerként érdekes, hanem kórélettani hatásai szempontjából is. A CRP gátolja az endoteliális nitrogén-monoxid (NO) termelődését, és hozzájárul a plakk instabilitásához azáltal, hogy fokozza az endothelsejtek adhéziós molekuláinak expresszióját, elősegíti a monociták atheromatózus plakkba való beépülését, és kötődik az enzimatikusan módosított LDL-hez (Badimon L, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. Front Immunol. 2018.) Ennek fényében különösen érdekes a CRP és az L-arginin (mint endogén NO donor), közötti pozitív korreláció a stroke szubakut fázisában. Ez mindenképpen további vizsgálatokat igényel.

*Leírja, hogy a 30 napos mortalitás független prediktora csak a 72 órás CRP volt, 39,6 mg/L határérték felett az esélyhányados OR: 1,05-nek adódott. Ismét felmerül a kérdés, hogy mennyire releváns ez az eredmény a klinikai gyakorlat számára?*

A 2.) kérdésre adott válaszok között említettek ismétlem meg. Természetesen az esélyhányados egységnyi koncentrációváltozásra vonatkozik, tehát itt a 72 óránál mért CRP 1 mg/L emelkedése 5%-os, míg 10mg/L emelkedése 50%-os relatív kockázatot jelent a 30 napos halálozás szempontjából.

6. Fejezet: *“Citokinek vizsgálata akut ischaemiás stroke-ban és szignifikáns carotis stenosisban”*. Az eredmények leírását nagyon nehéz értelmezni (koncentrációegység hiánya ill. a szórás nagyobb, mint az átlagérték). Köszönöm az észrevételt. Valóban lemaradt a mértékegységek megadása, amit most pótolok: tPA (pg/mL); P-selectin (pg/mL); MCP-1 (pg/mL); IL-8 (pg/mL); IL-6 (pg/mL); CD40L (pg/mL); S100B (ng/mL).

*Leírja, hogy “a P selectin koncentrációja 72 óra elteltével szignifikánsan magasabb volt a nagyérelzáródásos stroke-ban szenvedő betegeknél ( $29999,7\pm653381,8$ ), mint a lacunar stroke-ban szenvedőknél ( $3312,56\pm61192,367$ )”*.

Köszönöm szépen, hogy felhívta figyelmemet egy számjegy elütésére két esetben is. Az SD értékek első számjegye hibásan került bele a dolgozatba (amikor az eredeti közlemény pdf file-

ból átemeltem, akkor a word program a  $\pm$  jel helyére egy hatos számjegyet generált). Helyesen az értékek az eredeti közleményben így szerepeltek:  $29999.7 \pm 53381.8$  vs  $3312.56 \pm 1192.367$

*Leírása alapján az IL-6 koncentrációja mind 6 órán belül, mind 72 óra után magasabb volt nagyérelzáródásos (LVO) stroke esetén ( $5722,7 \pm 19823$  és  $28702 \pm 10809$ ), mint lakunáris stroke-ban ( $13,14 \pm 49,2$  és  $145,1 \pm 439,8$ ,  $p=0,04$ ). Valóban ekkora óriási különbség (mintegy 400-200x-os) lett volna a két stroke altípus esetén megfigyelt IL-6 értékek között? Mi lehet ennek az oka?*

Igen, itt helyesen szerepelnek a számadatok, tehát valóban nagyságrendi különbség van a nagyérelzáródás és a lacunaris stroke között. Mások is magasabb IL-6 értéket találtak nagyérelzáródásos stroke esetén, ha nem is volt két nagyságrenddel nagyobb a különbség (Pawluk H, et al. Effect of IL-6 and hsCRP Serum Levels on Functional Prognosis in Stroke Patients Undergoing IV-Thrombolysis: Retrospective Analysis. Clin Interv Aging. 2020). Ennek oka a saját anyagunkban az lehetett, hogy az LVO csoportban voltak *malignus media szindrómás* betegek extrém magas IL-6 értékkel, ezért is olyan magas a szórás. Talán szerencsésebb lett volna medián és interkvartilis tartomány megadása ebben az esetben.

5. *8. fejezet: "A troponin-T és a thrombo-inflammatorikus molekulák összefüggése akut ischaemiás stroke kimenetelével". A vizsgálat "Biomarkerek" fejezetében leírja, hogy a vérmintákat 10 percig 3000 g-vel centrifugálta, majd a felülúszókat fagyasztotta és -80 C-on tárolta az elemzésig. A szolubilis P szelektint szérum vagy plazma mintákból határozták meg? Mit gondol, elsősorban vérlemezke vagy endothel-sejt eredetű volt a mért szolubilis P szelektin?* Köszönöm a valóban lényeges kérdést. A mérések szérum mintákból történtek. Mivel az alvadásgátlót nem tartalmazó csőben végbemegy az alvadás, ez trombocita aktivációval jár, tehát a mért P-selectin egy része ennek tudható be. Gyakorlatilag a preanalitika szisztémás hibaforrást tartalmaz. Irodalmi adatok alapján a szérumból és a PRP plazmából mért szolubilis P-selectin mennyisége között nincs szignifikáns különbség, viszont a PPP-ből alacsonyabb szintek mérhetőek (Amin M A, et al. Soluble P-selectin in human plasma: effect of anticoagulant matrix and its levels in patients with cardiovascular disorders. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis, 6(2): 71-76,2000; Caine J G, et al: Soluble P-selectin should be measured in citrated plasma, not in serum. British Journal of Haematology, 121:527-532, 2003). A keringésben található szolubilis P-selectin eredetére vonatkozóan az irodalomban nincs egységes álláspont. Származhat a sérült endotél sejtekből és az aktivált trombocitákból is. A mi esetünkben véleményem szerint mindkét forrásból. A későbbiekben az endotél eredet alátámasztására érdekes lenne az E-selectin mérése is, mely kizárólag endotél sejteredetű. Enyhe és közép súlyos hipertóniában szenvedő betegcsoportban mértek szolubilis P és E-selectint szérumból. Kontrol csoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb értékeket mértek mindkét analitból (Sanada, H, J. et al. Elevation of Serum Soluble E-and P-Selectin in Patients with Hypertension Is Reversed by Benidipine, a Long-Acting Calcium Channel Blocker. Hypertens Res 28, 871–878 (2005). <https://doi.org/10.1291/hypres.28.871>).
6. *9. fejezet: "Az ischaemiás stroke vérzéses transzformációjának rizikótényezői". A 14. táblázat alapján az intravénás trombolízissel (IVT) kezelt betegek 75,8%-nak volt kedvező hosszútávú kimenetele. Ez az eredmény hazai és nemzetközi összehasonlításban is igen magasnak számít, minek köszönhető?* Köszönöm a kérdést. Ennek oka az IVT kezelésben részesülő betegek nagyon alacsony kezdeti NIHSS pontszáma volt (median NIHSS: 6, IQR:4-8), szemben az EVT (12, 8-16) vagy kombinált

(15, 10-18) csoporttal. Tehát sokkal enyhébb tünetes betegek kerültek a „csak trombolízissel kezelt” csoportba.

7. 11. fejezet: Clopidogrel szekunder prevencióban részesülő stroke betegek vérlemezke funkciójának vizsgálata. Ebben a fejezetben leírja (lsd. 99. oldal), hogy az újonnan bevezetett “thrombocyta antiszedimentációs ráta” vizsgálata során “az ülepedő vérlemezkek teljesen aggregáció gátlásban voltak, minden farmakológiai intervenció nélkül. Feltehetőleg ennek a jelenségnek a hátterében az áll, hogy az ülepedő (öregebb) vérlemezkek már korábban kibocsátották magukból a thrombo-inflammatorikus mediátorokat az alfa-granulumokból, emiatt elvesztették ADP-dependens aktivációs képességüket *ex vivo*.” Ez egy nagyon érdekes felvetés, tud említeni az irodalomból olyan vizsgálatot, ahol szintén kimutattak ilyen thrombocyta alpopulációt?

Köszönöm a lényeges kérdést. A vérlemezkek jelentős heterogenitást mutatnak méret és struktúra alapján, ami bizonyított, hogy öregedésükkel változik. A fiatalabbak nagyobbak, „retikuláltak”, ahogy öregednek méretük csökken (Handtke S, et al. Role of Platelet Size Revisited-Function and Protein Composition of Large and Small Platelets. Thromb Haemost. 2019; Buttarello M, et al. Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations. Int J Lab Hematol. 2020.). Egészségesekben is különbséget találtak a különböző méretű és korú vérlemezkek aspirin terápiára adott válaszában (Mangalpally KK, et al. Platelet activation patterns in platelet size subpopulations: differential responses to aspirin *in vitro*. J Thromb Thrombolysis. 2010). A cikk szerzőinek következtetései: (i) az egyes agonistákkal végzett stimuláció után a nagy vérlemezkek nagyobb hányada kötött fibrinogént, VWF-et, P-szelektint és aktivált  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  integrint, mint a kis vérlemezkek mind *in vitro* aszpirin jelenlétében, mind hiányában; (ii) *in vitro* körülmények között a nagy vérlemezkek aktívabbnak tűntek, mint a kis vérlemezkek, és aktívabbnak maradtak még *in vitro* aszpirin után is. Indirekt módon támogat bennünket egy másik tanulmány is, mely a retikulált vérlemezkek (IPF) hatását vizsgálta az adenzin-difoszfát (ADP-) által kiváltott thrombocyta aggregációra olyan akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél, akik véletlenszerűen ticagrelor vagy prasugrel kezelést (P2Y12 receptor gátlás) kaptak. A prasugrelt kapó betegek trombocita-aggregációja szignifikánsan korrelált az IPF-el ( $r = 0,41, p < 0,001$ ) (Bernlochner I, et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2015).

*A vérlemezkekben az ADP a delta granulumokban tárolódik, ezek száma is kevesebb volt az alsó frakcióban?* A delta-granulumok számában nem figyeltünk meg különbséget.

*Mit gondol, milyen mértékben befolyásolta a Multiplate aggregációs eredményeket, hogy az alsó frakcióban a thrombocyta szám igen alacsony volt?*

Ez egy nagyon fontos kérdés. Erre mi is gondoltunk, ezért további méréseket végeztünk ennek tisztázására. Egészséges önkéntesekben, saját, trombocitamentes plazmával (2x 20 perc centrifugálás után) meghígítottuk a felső frakciót úgy, hogy az alsó frakcióban mért alacsony vérlemezke számot elérjük és utána Multiplate méréseket (ADP teszt) végeztünk mindkettőben. ADP jelenlétében a felső frakcióban észlelt vérlemezke „hiperaggregáció” ugyan alacsonyabb lett, de még mindig szignifikánsan magasabb AUC-t mértünk, mint az alsó frakcióban (még nem publikált adatok).

*Vizsgálatait és a nemzetközi irodalmi adatok ismeretében javasolná-e a clopidogrel hatás ellenőrzését a betegeken, és ha igen, milyen módszerrel?*

Egy friss metaanalízis alapján a súlyos stroke előfordulásának esélye 2,65-ször volt 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). Ennek tükrében a kérdésre a válasz IGEN, de a pontos módszer még további kutatást igényel. Véleményem szerint a clopidogrel hatás *ex vivo* ellenőrzésének klinikai jelentősége még nem tisztázott, de a kérdés intenzív kutatás tárgyát képezi, hiszen fontos lenne egyénre szabott szekunder stroke prevenciót alkalmazni. 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 tárta fel, a másik a felső frakció ADP tesztje és a neutrofil antiszedimentációs ráta kombinációja alapján talált predikciós potenciált a 3 év alatt bekövetkező vaszkuláris események tekintetében. Ezek a megfigyelések arra mutatnak rá, hogy a vérlemezkéken kívül egyéb tényezők, például a keringésben található mikrovezikulák illetve neutrofilok aktiválódása 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).

8. *Összefoglalva eredményeit mely vizsgált biomarker(ek) bevezetését látja leginkább lehetségesnek/ígéretesnek akut ischaemiás stroke esetén a klinikai gyakorlatban, a stroke melyik fázisában és milyen célból?*

Három kérdéskörre koncentrálnék: (i) olyan markerek, melyek előrejelzik a stroke kialakulását és vagy recidíváját; (ii) a már bekövetkezett ischaemiás stroke utáni post-stroke infekciót jelző molekulák, hiszen esélyt adnának a szövődmény ráta csökkentésére; (iii) személyre szabott szekunder stroke prevenció kidolgozása.

Ad (i): DP-teszt és S100B mérés (ugyan korlátot képez a monitorozási igény, de szívűtetre váró betegknél információs értéke lenne); L-arginin/ADMA hányados a CDU mellett lényeges lehet mind a stroke rizikó becslésében, mind a CEA-ra váró betegek preoperatív előkészítésében

Ad (ii): a jövőben a hagyományos CRP mellett az L-arginin és lektin útvonal (fikolin-3) mellett egyéb trombo-inflammatorikus (IL-6, MCP-1) molekulák is szerepet kaphatnak a post-stroke infekcióra fogékony betegek szelektálásában, így személyre szabott antibiotikum terápiával lehetne megelőzni annak kialakulását.

Ad (iii): a vérlemezke antiszedimentációs technikát használva a felső frakcióban mért ADP teszt során felvett aggregációs görbe alatti terület (AUC) és a neutrofilok aktivitásának mérését mi magunk is szeretnénk megfelelő méretű mintán validálni (lásd a 7. kérdésre adott válaszban idézett friss cikkeinket) illetve a clopidogrelen kívül egyéb TAG gyógyszerek kérdését is szeretnénk vizsgálni a jövőben.