

Doktori (PhD) értekezés tézisei

A VIII-AS FAKTOR ÉS A VON WILLEBRAND FAKTOR
SZINTEK VIZSGÁLATA PITVARFIBRILLÁLÓ ÉS
ISCHAEMIÁS STROKE-ON ÁTESETT BETEGEKBEN

Dr. Tóth Noémi Klára

Témavezető: Dr. Bagoly Zsuzsa



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2018

A VIII-as faktor és a von Willebrand faktor szintek vizsgálata pitvarfibrilláló és ischaemiás stroke-on átesett betegekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok
tudományágban

Írta: Dr. Tóth Noémi Klára általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
Trombózis, Hemosztázis és Vaszkuláris Biológia programja keretében

Témavezető: Dr. Bagoly Zsuzsa, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Dr. Bodó Imre, PhD
Dr. Ilonczai Péter, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem, ÁOK, LMI, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék könyvtára
2019. március 8. (péntek) 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Kerényi Levente, PhD
Dr. Fagyas Miklós, PhD

A bíráló bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Dr. Bodó Imre, PhD
Dr. Ilonczai Péter, PhD
Dr. Kerényi Levente, PhD
Dr. Fagyas Miklós, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme
2019.03.08. (péntek) 13:00 óra

Bevezetés

A cardio- és cerebrovasculáris betegségek fejlett országokban a vezető halálokok közé tartoznak. A háttérben álló atherosclerosis és atherothrombosis kialakulásának klasszikus rizikófaktorai ma már jól ismertek: pl. magas vérnyomás, diabetes mellitus, dohányzás, elhízás. Az artériás thrombosisok kialakulásának pontos patomechanizmusa azonban még sok szempontból ismeretlen, holott a thrombosis kialakulásához vezető tényezők jobb megismerése hosszú távon a cardio- és cerebrovascularis betegségek korai felismerését és hatékonyabb kezelését szolgálhatja. Egy 2018-ban megjelent, több mint 60 vezető nemzetközi tudós hozzájárulásával megírt konszenzus értekezés alapján az atherothrombosis kutatás területén külön figyelmet kell szánni a jövőben többek között a thrombusképződés mechanizmusainak kutatására, továbbá új rizikófaktorok és az atherothrombotikus betegségek diagnosztikáját, prognosztikáját segítő potenciális biomarkerek megismerésére.

Az artériás thrombosis kialakulásának egyik kulcsfontosságú tényezője a haemostasis rendszer egyensúlyának felbomlása. A koaguláció és a fibrinolízis egyes markereinek szerepe az atherothrombotikus események kialakulásában azonban kevésbé kutatott terület a vénás thromboemboliákhoz képest. Metaanalízisek és prospektív tanulmányok eddig csak néhány, kiemelt faktor esetén állapítottak meg pozitív összefüggést a coronaria betegségek és a stroke rizikójával (pl. fibrinogén, von Willebrand faktor, szöveti plazminogén aktivátor inhibitor). Ezek a vizsgálatok még korántsem befejezettek, de az eddigi eredmények alátámasztják azt a koncepciót, hogy a koaguláció fontos szerepet játszik az atherothrombotikus folyamatok progressziójában. A haemostasis rendszer eltéréseinek tanulmányozása nem csak a patomechanizmus jobb megértését szolgálhatja, hanem egyes faktorok szintjének ismerete biomarkerként is hasznos információt nyújthat a betegség meglétéről, súlyosságáról, prognózisáról. A maastrichti konszenzus nyilatkozatban a szakértők arra is felhívták a figyelmet, hogy egyes faktorok tanulmányozása (von Willebrand faktor, VIII-as faktor, IX-es faktor, XI-es faktor, XII-es faktor) atherothrombotikus megbetegedésekben azért is fontos, mert a jövőben potenciális terápiás célpontokként szolgálhatnak.

A szív- és érrendszeri betegségek közül igen magas thromboemboliás és stroke rizikó jellemzi a pitvarfibrilláló betegeket. A pitvarfibrillációt kísérő thromboemboliás szövődmények egy sor kóroktani tényezővel összefüggésbe hozhatók, melyek a

Virchow-triász (pangás, kóros érfal szerkezeti változások és a haemostasis és fibrinolitikus rendszerek egyensúlyának felbomlása) teljesüléséből adódnak. Több tanulmány foglalkozott már a pitvarfibrilláció során fennálló hiperkoagulábilis állapot vizsgálatával, de a koagulációs kaszkádot aktiváló kiindulási folyamat még nem egyértelműen tisztázott. A pitvarfibrilláció során a felborult haemostasis egyensúly vizsgálata leginkább az intracardialis vérminták analízisével kivitelezhető, hiszen az eltérések kiindulópontja maga a bal pitvar. A bal pitvarból nyert vérminták elemzésével közelebb juthatunk a pitvarfibrillációhoz társuló fokozott artériás thrombosishajlam patomechanizmusának megismeréséhez és potenciálisan olyan markereket ismerhetünk meg, amelyek vizsgálata segíthet a stroke előrejelzésében.

A már kialakult stroke esetén a terápia kimenetele függ a kialakult thrombus lokalizációjától, méretétől, szerkezeti sajátosságaitól. Az akut thrombotikus folyamatot kísérő haemostasis változások és az alkalmazott terápia során fellépő haemostasis folyamatok ismerete a terápiás kimenetel jobb megértését teszi lehetővé. Jelenleg az intravénás trombolízis rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral az egyetlen törzskönyvezett szer az akut ischaemiás stroke kezelésében, de újabban elérhető a mechanikus thrombectomy is. A rekanalizáció aránya és a klinikai kimenetel azonban a kezelt betegek körében igen eltérő és jelenlegi tudásunk szerint előre alig megjósolható. Az intravénás trombolízis kezelés csupán a betegek 33-35%-ában kedvező kimenetelű, és 6-8%-ban provokál tünetekkel járó intracranialis vérzést. Hasonlóan, a mechanikus thrombectomyán átesettek csak mindössze 36%-a lesz teljesen önellátó és 2,5%-ban fordul elő vérzéses szövődmény. Azon vizsgálatok, amelyek bővítik ismereteinket a thrombusok rekanalizációra való hajlamának egyes tényezőiről nagy szolgálatot tehetnek a jövőben a terápia javítására tett törekvésekhez. Az egyes haemostasis tényezők változásainak megismerése a trombolitikus terápia alatt lehetőséget teremt arra, hogy a patomechanizmus megismerésén túl a jövőben biomarkerként alkalmazzuk a rosszabb prognózisú betegek korai felismerése érdekében.

Irodalmi áttekintés

A haemostasisrendszer áttekintése

A MacFarlane, Ratnoff és Davie által 1964-ben leírt, a koaguláció kaszkádszerű aktiválódását hangsúlyozó modellt napjainkban felváltotta a sejt alapú modell, amit Hoffman és Monroe írt le 2001-ben. Ez a modell a koagulációt három egymással átfedő részre bontja: a szöveti faktort hordozó sejteken játszódó **iniciációs szakaszra**, amely során csak kis mennyiségű aktív koagulációs fehérje keletkezik, az **amplifikációs szakaszra**, mely során a thrombocyták és a kofaktorok aktiválódása történik, a nagy mértékű trombingeneráció érdekében, valamint az aktivált thrombocyták felszínén játszódó **propagációs szakaszra**, mely során nagy mennyiségű trombin, valamint fibrinalvadék képződik.

A koaguláció kezdetén a von Willebrand faktor (VWF) subendothelialis matrix fehérjékhez, például I-es, III-as és VI-os típusú kollagénekhez kötődik, a kikötött VWF pedig a keringő thrombocyták GP-Iba receptorához kötődve iniciálja a thrombocytadhézió folyamatát, mely során aktiválódnak a thrombocyták. A trombin a thrombocytához kötődő VWF-FVIII komplexről lehasítja a VIII-as faktort, ezáltal aktiválva azt (FVIIIa). A FVIIIa a FIXa kofaktoraként szolgál az aktivált thrombocyták felszínén, komplexük a FX-t konvertálja aktív FX-rá (FXa).

A fibrinolízis összefoglalása

A koagulációs enzimrendszer összjátékának eredményeként képződő véralvadék a szöveti gyógyulást követően gátolná a helyi véráramlást, ezért lebontása szükségessé válik. A fibrinalvadék lokalizált, megfelelő időben történő lebontásáért a fibrinolitikus rendszer felelős, melynek központi proteáza a plazmin. A plazmin plazminogén aktivátorok hatására keletkezik plazminogénből, mely egyláncú glikoprotein. A fibrinolízis első lépéseként a plazminogén a fibrin felszínén található lizincsoportokhoz kötődik és aktiválódik. A keletkező szerin proteáz plazmin a fibrinalvadéket részlegesen degradálódott fibrinné hasítja, különböző, egyre kisebb méretű fibrin degradációs termékeket hozva létre. A D-dimer két, a γ -láncuknál kovalens kötéssel kapcsolódó fibrin monomer D-régiójából áll, mely nem kovalensen komplexet képezhet az E-

fragmentummal is. A **plazminogén aktivátorai** közé tartoznak a szöveti típusú plazminogén aktivátor (t-PA) és az urokináz típusú plazminogén aktivátor (u-PA).

Bár a vékonyabb fibrinszálak gyorsabban degradálódnak, a vékony fibrinszálakból álló, ezért kompaktabb fibrinalvadék mégis lassabban degradálódik, mint a vastagabb fibrinszálakból álló, lazább alvadék. Magas trombinkoncentráció esetén figyelték meg sűrűbb, vékonyabb fibrinrostokból álló fibrinalvadék képződését, ami fokozott thrombosisrizikóval társul, alacsony trombinkoncentrációnál pedig lazább szerkezetű, vastagabb fibrinszálakból álló alvadék keletkezik, mely fokozottabb vérzési kockázattal jár együtt.

A fibrinolízis inhibitorai

A fibrinolízis több szinten szabályozódik. A szabályozás egyik központi eleme annak megakadályozása, hogy a plazminogén és a t-PA a fibrin C-terminális lizinéhez kötődjön. A plazmin legfőbb inhibitora az α_2 plazmin inhibitor (**α_2 -PI**). Az α_2 -PI a fibrin alvadékba beépülve hatékonyan védi az éppen keletkező alvadékot fibrinolízissel szemben. Ez igen jelentős az idő előtti fibrindegradáció gátlásában.

A legfőbb plazminogén aktivátor inhibitor a serpin típusú plazminogén aktivátor inhibitor-1 (**PAI-1**). Mind a t-PA-t, mind az u-PA-t gátolja. A PAI-1 túlsúlya miatt a t-PA túlnyomórészt t-PA-PAI-1 komplexként van jelen a keringésben.

Az endothelium szerepe a haemostasisban, az endothelkárosodás és markerei

A vascularis endothelium alapállapotban antithrombogén környezetet biztosít a koaguláció, a thrombocytaadhézió, az értónus és a véráramlás szabályozása révén. Az endothelium heterogén, szövet- és értípus specifikus, valamint az érátmérőtől függően változatos szerkezettel és funkcióval bír. A subendothelialis felszín gazdagon tartalmaz kollagént, heparánt, VWF-t és szöveti faktort, azonban szövetenként eltérő mértékben. Az endothelsejtek subcelluláris organelumai, a **Weibel-Palade-testek** szabályozottan, megfelelő stimulus hatására ürítik ki tartalmukat gyulladásos folyamatokban, a haemostasis aktivációjakor, az angiogenesis szabályozásakor és a rheológiai körülmények változása esetén. Az aktivált endothelium diagnosztizálására egyrészt ultrahangos vizsgálatok, másrészt különböző biomarkerek mérése (pl. VWF) szolgál.

A FVIII és a VWF jellemzése és patofiziológiája

A FVIII biokémiája

A FVIII a **plazmában** körülbelül 1 nM (100-250 ng/mL) koncentrációban fordul elő, féléletideje körülbelül 12 óra. A FVIII valószínűleg a hepatocytákban és/vagy a reticuloendothelialis rendszerben szintetizálódik, de a thrombocyták α -granulumaiban is megtalálható. A keringésben a VWF-ral nem kovalens kötődéssel 1:1 arányú komplexet képez. A VWF azonban a keringésben körülbelül 50-szeres túlsúlyban van a FVIII-hoz képest. A FVIII körülbelül 2%-a fordul elő szabad formában a keringésben. A plazma FVIII és VWF szintjét befolyásolja a vércsoport (nullás vércsoportúaknál 25%-kal alacsonyabb a szintjük a nem nullás vércsoportúakhoz képest), a rassz (afroamerikaiakban körülbelül 20%-kal magasabb, a kaukázusi populációhoz képest) és a kor (életkor előrehaladtával emelkedik a szintjük). A FVIII **aktiválása** limitált proteolízissel történik. A legfőbb aktivátora a trombin, ezt követően a FXa, de FXIa és FVIIa is tudja aktiválni. A VWF nemcsak meghosszabbítja a FVIII féléletidejét és stabilizálja szerkezetét, hanem az aktivitását is szabályozza: a VWF meggátolja, hogy a FVIII foszfolipidekhez és aktivált thrombocytákhoz kötődjön, hogy a FXa aktiválja, valamint, hogy az APC inaktiválja. A VWF komplexet képezve a FVIII-al, a koaguláció kezdeti lépéseként a sérült subendotheliumhoz kötődve nemcsak a thrombocyták adhézióját és aggregációját teszi lehetővé, hanem lokálisan megnöveli a FVIII koncentrációját is, így a FVIII az aktivált thrombocyták foszfatidil-szerinjeihez tud kötődni.

A VWF faktor biokémiája

A VWF az egyik legnagyobb keringő, multimer szerkezetű glikoprotein. A VWF-t endothel sejtek, megakaryocyták és thrombocyták **szintetizálják**. Az endothelsejtek Weibel-Palade-testjeiben és a thrombocyták α -granulumaiban raktározódik. A Weibel-Palade-testekben tárolt VWF és a propeptid stimulus hatására mind lumenálisan, a plazmába, mind ablumenálisan, a subendothelialis matrixba tud szekretálódni. A Weibel-Palade-testekből a VWF ultranagy multimer formájában szekretálódik a plazmába. Ezt követően azonban az ultranagy VWF multimer kikötve marad az endothelsejtek felszínéhez. Az érfal mentén uralkodó magasabb nyíróerők hatására a VWF szerkezete megváltozik, megnyúlt, húrszerű alakot ölt, az A2-doménon található VWF proteolitikus

hasítóhelye elérhetővé válik, ezért az ADAMTS13 metalloproteáz gyorsan hasítja. Ha az erősen thrombogén ultranagy VWF multimer közvetlenül a véráramba szekretálódik, a thrombocyták spontán aggregálódnak, thrombosit eredményezve.

A VWF **plazmakoncentrációja** ~10 µg/mL, féléletideje 12 óra. A szabad propeptid plazmakoncentrációja ~1 µg/mL, féléletideje 2-3 óra. Az A, B és AB vércsoportúak VWF antigén szintje ~25%-kal magasabb a nullás vércsoportúakhoz képest. Irodalmi adatok szerint a VWF nyíróerő függő degradációjában az ADAMTS13 mellett a plazmin is részt vesz.

Emelkedett FVIII és VWF szintek különböző kórállapotokban

A tartósan emelkedett FVIII és VWF szintek oka nagyrészt ismeretlen, a háttérben álló genetikai és szerzett tényezők hozzájárulásának aránya sem teljesen tisztázott. Több tanulmány eredménye arra enged következtetni, hogy bizonyos szerzett tényezőkön kívül mindkét faktor esetén jelentősebb mértékben az öröklött tényezők meghatározóak a szintek kialakításakor. A szerzett tényezők kapcsán fontos megemlíteni, hogy mind a FVIII, mind a VWF a pozitív akut fázis fehérjék közé tartozik, azaz szintjük több mint 25%-kal megemelkedik a veleszületett immunrendszer aktiválódásakor. Kutatások szerint a FVIII szintjének emelkedéséért az akut fázis reakció egyik központi citokinje, az IL-6 felelős, míg a VWF szintjének emelkedéséért az IL-6, IL-1β és TNF-α citokinek. A FVIII és VWF emelkedett szintjét egyes betegségek fennállásával vagy kialakulásának rizikójával valamint prognózisával is összefüggésbe hozták.

Emelkedett FVIII és VWF szintek, valamint a vénás és artériás thrombosisok kapcsolata

Számos kutatás vizsgálta a vénás és artériás thrombosisok és a megemelkedett FVIII és VWF szintek kapcsolatát. Elsőként a Leiden Thrombophilia Study (LETS) írta le több mint 20 évvel ezelőtt, hogy az emelkedett FVIII aktivitás és VWF antigén szint, továbbá a nem-nullás vércsoport a vénás thromboembóliák rizikófaktorai. Többváltozós analízis alkalmazása után azonban csak az emelkedett FVIII aktivitás maradt szignifikáns független rizikófaktor, amely arra utalt, hogy a VWF antigén szint a FVIII plazmaszintek regulációja révén járult hozzá a rizikóhoz. Az emelkedett FVIII szintek és a thromboembóliák kapcsolatát ezt követően számos eset-kontroll tanulmányban megerősítették, és a referencia tartomány feletti értékek esetén a LETS esetén tapasztalt

6,2-szeres thrombosis rizikóhoz hasonló esélyhányadosokat írtak le. Az emelkedett FVIII szintekről bebizonyosodott, hogy a rekurrens vénás thromboemboliák rizikófaktora is. A FVIII szintek dózis-hatás módon fokozták a vénás thromboembolia rizikót több tanulmányban. Számos vizsgálat igazolta, hogy az emelkedett FVIII aktivitás más thrombosis rizikófaktorokkal (pl. orális anticoncipiens, FV Leiden mutáció, malignitás) kombinálódva jóval magasabb rizikót jelent, mint azt egy egyszerű additív modell esetén várnánk, szinergista hatásokat feltételezve. Vormittag és munkatársai közleménye viszont arra is felhívja a figyelmet, hogy tumoros betegek körében a megemelkedett FVIII szintek a vénás thromboembolia kockázatával független kapcsolatot mutatnak. Az emelkedett FVIII szintek thrombogén hatásának vizsgálatakor különböző *in vitro* és *in vivo* kísérleti eredmények azt igazolták, hogy az emelkedett FVIII fokozott trombin generációval társult, ami felelőssé tehető a magas thrombosis rizikóért. Kisebb mértékben egyéb mechanizmusok is hozzájárulhatnak az emelkedett FVIII thrombosis kockázatfokozó hatásához: a plazma FVIII szintek és az APC rezisztencia között direkt inverz kapcsolat áll fenn.

A VWF szintek és a vénás thromboemboliák kialakulása közötti összefüggés kevésbé egyértelmű, mint az emelkedett FVIII szintek esetében, több ellentmondásos közlemény is született ebben a témában. A közlemények egy részében az emelkedett VWF szintek helyett csak a társuló FVIII szintek emelkedését tudták független rizikófaktorként igazolni. Egy nagylétszámú prospektív tanulmányban (LITE: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology study) azonban a VWF független rizikószerepét is igazolták vénás thromboemboliákra nézve: a legfelső kvartilisben lévő VWF szintek által képviselt kockázati hányados 4,6-nak adódott.

A vénás thromboemboliákhoz képest jóval több tanulmány vizsgálta a VWF szintek és a cardiovascularis megbetegedések kapcsolatát. Irodalmi adatok szerint arteria coronaria betegségben az emelkedett VWF szintek szignifikáns összefüggést mutatnak az arteria coronarian levő atherosclerotikus plakk méretével. Klinikai kutatások szerint az akut myocardialis infarctusban szenvedőknél magasabb VWF-szint figyelhető meg a kontrollokéhoz képest, valamint vascularis betegségben szenvedők körében a megemelkedett VWF-szinttel rendelkezőknél magasabb a jövőbeli myocardialis infarctus kockázata. Több tanulmány talált összefüggést a megemelkedett VWF-szintek, valamint az emelkedett FVIII-szintek és a cardiovascularis betegségek rizikója között. Számos kutatás eredményei szerint, I-es és II-es típusú diabetes mellitusban a VWF a mikro- és makrovascularis szövődmények (pl. nephropathia, cardiovascularis

megbetegedés) biomarkereként ezen rizikók fokozott kockázatát jelezheti. Az emelkedett VWF szintek és az artériás thrombosisok közötti kapcsolat patofiziológiájában a magas nyíróerők VWF-ra gyakorolt hatása központi szerepet játszik. Az artériák atherosclerotikus plakkok által okozott súlyos fokú stenosisa megváltozott haemodinamikai viszonyokkal és magas nyíróerőkkel társul, ahol a kitekeredett VWF fontos kapcsolatot teremt a thrombocyta membrán glikoproteinek és a subendothelium között. A magas nyíróerők fokozzák a VWF kibocsátását az endotheliumból, ami fokozza a thrombusképződés kockázatát.

A cardiovascularis kutatásokhoz képest jóval kevesebb tanulmány foglalkozik az emelkedett FVIII és VWF szintek szerepével cerebrovascularis megbetegedésekben. A coronaria betegségek és az ischaemiás stroke rizikófaktorai és patomechanizmusa nagymértékben megegyeznek, ezért feltételezhető az emelkedett FVIII/VWF szintek rizikót emelő hatása az ischaemiás stroke kialakulására nézve. A közlemények jelentős része pozitív összefüggést ír le a magas VWF szintek és az ischaemiás stroke rizikója között. Egy 2532 beteget vizsgáló metaanalízisben nem magas, de szignifikáns összefüggést találtak az emelkedett VWF és az ischaemiás stroke rizikója között (OR: 1,55, 95% CI: 1,31-1,83), amely különösen a nagy artériákat érintő atherosclerosis esetén volt jelentős. A stroke kimenetelét és a FVIII/VWF szintek kapcsolatát már jóval kevesebb tanulmány vizsgálta, de többségében a magas VWF szintek és a megnövekedett halálozás összefüggésére hívták fel a figyelmet.

Pitvarfibrilláció

Epidemiológia

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb tartós arrhythmia, világszerte körülbelül 33,5 millió embert érint, az élet során becsült előfordulási kockázata 22-26%. Prevalenciája a várakozások szerint 2050-re megduplázódik, melynek hátterében nagyrészt az idősödő társadalom áll.

A pitvarfibrilláció rizikófaktorai

Az életkor tekinthető a pitvarfibrilláció egyik legjelentősebb rizikófaktorának. A pitvarfibrilláló betegek több mint 70%-a 65 év feletti. A pitvarfibrilláció további rizikófaktorai közé tartozik a fizikailag inaktív életmód, az extrém mértékű sportolás, mind a korábbi, mind a jelenlegi dohányzás, az alkoholfogyasztás, az obesitas, a diabetes mellitus és a bal karma hyperthrophia. A hypertensiot a pitvarfibrilláció kiemelkedően fontos rizikófaktorának tartják.

Patofiziológia

A pitvarfibrilláció központi tényezője a nagyon gyors, nem kontrollált pitvari aktivitás, mely kétféle módon jöhet létre. Egyrészt egy vagy több gyors kisülésű gócpontból származhat, mely a pitvar többi részén irreguláris vezetést és pitvari fibrillációt okoz. Másrészt pedig re-entry útján jöhet létre. A pitvarfibrilláció létrehozásához trigger mechanizmusra van szükség, mely általában fokális spontán kisülés, mely leggyakrabban a pulmonalis vénák területén helyezkedik el. A pitvarfibrilláció fenntartása szerkezeti átépülés útján történik, mely neurohormonális hatás (autonóm kiegyensúlyozatlanság és túlműködő pajzsmirigy funkció), öregedés, myocardialis ischaemia, hypertensio, obesitas vagy a pitvarfibrilláció nyomán jöhet létre. A pitvari átépülés megváltozott ionáramokhoz (csökkent Ca^{2+} - és megnövekedett K^{+} -áramok down- és upregulációja), gyorsabb pitvari ritmushoz és csökkent akciós potenciálhoz vezet. A pitvarfibrilláció az idő előrehaladtával egyre persistensebbé és a terápiára rezisztensebbé válik.

A Virchow-triász

A pitvarfibrillációban végbemenő változások teljesítik a Virchow-triázként ismert, thrombogenesis kialakulásához szükséges, a következőkben részletesen tárgyalt mechanizmusokat, de fontos megjegyezni, hogy a fokozott thromboemboliás rizikó pontos patomechanizmusának megismerése még további kutatásokat igényel. A

Virchow-triász mai megközelítésben a következő elemekből tevődik össze: 1/ endothel vagy endocardialis dysfunctio (és a kapcsolódó strukturális változások), 2/ abnormális stasis, 3/ abnormális koaguláció, thrombocyták és fibrinolízis.

A pitvarfibrilláció esetén kialakuló endothelkárosodás jelenlétét több patofiziológiai folyamat és biomarker is alátámasztja. A pitvarfibrillációban jelentkező rheológiai változások és a bal pitvar falának csökkent kontrakciója miatt a bal pitvari endothelium csökkent NO szintézisét eredményezi. Az endothelkárosodás további klinikai jele a pitvarfibrilláló betegekben is megfigyelhető csökkent áramlás indukálta dilatáció. Pitvarfibrillációban az endothel dysfunctio-hoz társuló gyulladásos folyamatok szintén direkt összefüggést mutatnak a thrombusképződéssel. A CRP és az IL-6 megnöveli a monocyták szöveti faktor termelését in vitro. Az IL-6 megnöveli a vérlemezke számot, és a thrombocyták trombin iránti érzékenységet. Az IL-6 továbbá stimulálja a fibrinogén transzkripciót.

A pitvarfibrillációban megfigyelhető strukturális és funkcionális bal pitvari változások lassult bal pitvari áramlási viszonyokat és stasist idéznek elő. A pitvarfibrillációban kialakuló falmozgászavar, valamint egyes betegeknél jelentkező hemokoncentráció miatt emelkedett hematokrit szintek elősegítik a stasis kialakulását. A pitvarfibrilláció elősegíti a progresszív bal pitvari dilatáció kialakulását, ezáltal pedig a stasist. A bal pitvari dilatáció hozzájárul a thrombogenesishez, kutatások szerint a testfelszínre korrigált pitvar mérete a stroke független rizikófaktor. A pitvarfibrilláló betegek kb. 10%-ában azonosítanak bal pitvarban vagy bal fülcsében található thrombust. A bal pitvar mellett a bal pitvari fülcsé felépítése, szűk szájadéka, a pitvar átmérőjében bekövetkezett változások különösen hajlamosítanak stasis kialakulására. A nem valvuláris pitvarfibrillációban embolia kialakulásakor az esetek több mint 90%-ban a bal fülcsében található thrombus az emboliaforrás. Transesophagalis echographián (TEE) a stasis spontán echo kontrasztként (SEC) jelenik meg. Pitvarfibrillációban a SEC a thromboembolia megemelkedett rizikójára hívja fel a figyelmet. Kutatások szerint, a SEC pozitív korrelációt mutat a protrombin fragmens 1+2 (F1+2), fibrinopeptid-A és TAT-komplex szintekkel.

A pitvarfibrilláció és haemostasis, fibrinolízis kapcsolatának kutatásakor a legtöbb tanulmány a koagulációs oldalt vizsgálta, főként perifériás vérminták révén. A pitvarfibrillációban megfigyelhető fokozott thromboemboliás kockázat patofiziológiáját kutató legtöbb tanulmányban endothelsejt károsodást jelző markereken és gyulladásos markereken kívül, prothrombotikus markereket, valamint a thrombocyta aktiválódás

plazmamarkereit vizsgálták. Különböző klinikai kutatások összefüggést találtak a pitvarfibrilláció és a megemelkedett F1+2, TAT-komplex, fibrinogén szintek, továbbá az endothelsejt dysfunctio markereként is számon tartott solubilis trombomodulin (sTM) és VWF szintek között.

A haemostasis aktivációját jelző markerek közül a pitvarfibrillációhoz társuló stroke rizikó előrejelzésével kapcsolatban a D-dimerrel kapcsolatos a legtöbb adat. A klinikai rizikófaktorokat is figyelembe véve, az emelkedett D-dimer szintek prognosztikus értékűek stroke-rizikóra nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban, orális antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél is. Wan és munkatársai metaanalízisükben azt találták, hogy D-dimer hasznos segítség lehet a bal pitvari thromboembolia prognosztikus markereként pitvarfibrilláló betegeknél, hiszen magasabb D-dimer szinteket találtak spontán echokontraszt esetén, még magasabb értékeket pedig TEE által igazolt bal pitvari thrombus esetén. Klinikai kutatások szerint szintén hasznos lehet a VWF szint vizsgálata: a VWF megemelkedett szintje a bal fülcsi thrombus fokozott kockázatára utalhat pitvarfibrillációban. A Rotterdam-tanulmányban a plazma VWF szintje és a pitvarfibrilláció között pozitív korrelációt találtak, mely különösen nők körében volt kifejezett. A VWF emelkedett szintjét prognosztikus értékűnek találták antikoagulált pitvarfibrilláló betegeknél többek között cardiovascularis eseményekre, stroke-ra, arteria coronaria syndromára, akut szívelégtelenségre és mortalitásra nézve.

A pitvarfibrilláció és fibrinolitikus rendszer kapcsolatát vizsgáló kevés tanulmány ellentmondásos eredményekre jutott. Egyes kutatások hipofibrinolízist jelző emelkedett PAI-1 szinteket találtak, míg más tanulmányok hiperfibrinolízisre utaló emelkedett t-PA és PAP-komplex szinteket. Ugyanakkor más kutatások nem találtak változást vagy csökkent szinteket találtak a PAP-komplext és PAI-1-et illetően. Egyes kutatások szerint, pitvarfibrillációban az emelkedett t-PA és PAI-1 szintek háttérben több tényező is állhat, úgymint endothel dysfunctio, gyulladás vagy vascularis betegség. A fibrinolitikus rendszer kóros változásai nemcsak a thrombusképződéssel állhatnak összefüggésben, hanem az extracellularis matrix turnover-rel mutatott szoros összefüggés alapján, a pitvar strukturális átalakulásával is. Pitvarfibrilláló betegeknél a fibrinalvadék kedvezőtlen szerkezeti változásait is kimutatták Drabik és munkatársai. Eredményeik szerint paroxysmalis és persistens pitvarfibrilláló betegeknél a fibrinalvadék kedvezőtlenül módosult, tömörebbé és vékonyabb fibrinszálakból felépülő szerkezete hipofibrinolízishez vezetve hozzájárulhat thromboembolia

kialakulásához.

A perifériás vérminták vizsgálata helyett az intracardialis vérminták vizsgálata azért érdemelhetne nagyobb figyelmet, mert a prothrombotikus változások esetleg csak lokálisan, intracardialisan jelentkezhetnek, anélkül, hogy ezen abnormalitások a perifériás keringésben is manifesztálódniának. Erre olyan korábbi kutatások is engednek következtetni, melyek a bal pitvar és a szisztémás keringés között különbséget mutattak ki pitvarfibrillációban: az intracardialis környezetre korlátozódott prothrombotikus változásokat írtak le. Azonban, valószínűleg az intracardialis vérminta bonyolult gyűjtése miatt az elmúlt évtizedben csupán néhány, kevés pitvarfibrilláló beteget bevonó tanulmányban vizsgálták a haemostasis rendszert bal pitvari mintákból. Az eddig publikált, bal pitvari mintákat vizsgáló tanulmányok azonban csupán a haemostasis rendszer válogatott tagjait vizsgálták (VWF, P-szelektin, TAT-komplex, thrombocita faktor 4, thrombocita eredetű sCD40), a fibrinolitikus rendszer pedig még kevésbé tanulmányozott ebben a vonatkozásban. Az általunk elérhető szakirodalomban pedig egyáltalán nem találtunk intracardialis vérmintákból származó adatokat a fibrinolízis két kulcsfontosságú tagjára, a FXIII-ra és az α 2-PI-ra vonatkozóan. A legtöbb általunk ismert intracardialis mintákat vizsgáló tanulmányban a pitvarfibrilláló betegcsoportot nem hasonlították össze kor és nem szerint illesztett nem pitvarfibrilláló kontroll csoporthoz. Sok intracardialis vérmintát elemző tanulmányban a mintavétel előtt a haemostasis rendszert nagy mértékben befolyásoló nem frakcionált heparint kaptak a betegek, ezáltal limitálva a vizsgálható haemostasis paramétereket. A bal fülcséből származó vérminta haemostasis és fibrinolízis paramétereinek vizsgálata szintén ritkaságnak számít a szakirodalomban, annak ellenére, hogy korábbi klinikai kutatások szerint a bal fülcsében kialakuló thrombus a leggyakoribb emboliaforrás, így ez a leghrombogénebb intracardialis terület pitvarfibrillációban.

Diagnózis

A pitvarfibrilláció gyakran jelentkezik tünetmentes formában vagy nem-specifikus tünetekkel: palpitió, fáradtság, szédülés, dyspnoe, mellkasi fájdalom, syncope. A tünetek súlyossága az EHRA (European Heart Rhythm Association) pontrendszere alapján becsülhető meg. A diagnózist általában 12 elvezetési EKG alapján állapítják meg, de paroxysmalis esetekben nem mindig detektálható a ritmuszavar. Ilyenkor 24 órás Holter-monitorozás lehet célravezető.

Osztályozás

A pitvarfibrilláció a ritmuszavar fennállása és gyakorisága alapján öt csoportra osztható (első alkalommal diagnosztizált pitvarfibrilláció, paroxysmalis, persistens, tartós persistens és permanens pitvarfibrilláció csoportok).

Terápia

Stroke prevenció

A pitvarfibrilláció a megnövekedett thromboemboliás szövődmények, az emelkedett stroke rizikó következtében fokozott mortalitással és morbiditással jár. A stroke prevenciója a pitvarfibrilláció terápiájának központi kérdése, hiszen a pitvarfibrilláló betegekben ötszörösére fokozódik a stroke rizikója. A stroke rizikójának felmérésére különböző klinikai pontrendszereket alkalmazhatunk, melyek a terápiás döntéshozatalt segítik. A legújabb ajánlások szerint a stroke rizikójának megítélésére a CHADS₂ skála továbbfejlesztett változata, a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer a legalkalmasabb, mely a rizikótényezőket súlyozott mértékben veszi figyelembe.

Alacsony stroke-rizikó esetén (férfiaknál 0, nőknél 1 pont) nem szükséges antithrombotikus terápiát alkalmazni. Ennél magasabb értékek esetén K-vitamin antagonistá vagy új típusú orális antikoaguláns (NOAC) alkalmazása javasolt. K-vitamin antagonistá (VKA) alkalmazásával a stroke rizikója 64%-kal, az ösztmortalitás pedig 26%-kal csökkenthető. Ezzel szemben a thrombocytagátló terápia alkalmazása a stroke kockázatát 22%-kal csökkenti, az ösztmortalitást pedig nem csökkenti szignifikáns mértékben. A legújabb európai irányelvek az ösztzhatás alapján a NOAC alkalmazását részesítik előnyben a VKA terápiával szemben.

Katéterabláció

Katéteres abláció nem tolerált vagy sikertelen antiarrhythmias gyógyszeres kezelést követően paroxysmalis, persistens és hosszan fennálló persistens pitvarfibrilláció kezelésekor indikált. Elsővonalbeli terápiaként alkalmazható tünettel járó paroxysmalis pitvarfibrilláció esetén.

A katéterablációs beavatkozások periprocedurális antikoaguláns terápiáját illető szakmai irányelvek az elmúlt években módosultak. A 2008-as és 2010-es irányelvek javasolták az orális antikoaguláns terápia felfüggesztését a katéterabláció előtt, a beavatkozás előtti napig, a beavatkozás alatt pedig heparin adását javasolták. A legújabb ajánlások nem javasolják az orális antikoagulánsok felfüggesztését, hanem a periprocedurális thrombemboliás rizikó miatt a katéteres abláció előtt (VKA/NOAC), alatt (heparin) és

után (VKA/NOAC) thrombosis prophylaxis folytatását javasolják. Ezen legújabb irányelvek szerint a beavatkozás után minimum 2-3 hónapig ajánlott oralis antikoagulálásban részesíteni a beteget. Ez után a stroke rizikója alapján ítélendő meg a terápia folytatásának szükségessége (CHA₂DS₂-VASc: ≥ 1 férfiaknál és ≥ 2 nők esetén).

Prognózis

Odutayo és munkatársai metaanalízise 104 kohorsz tanulmányt és összesen 587867 pitvarfibrilláló beteg adatait vizsgálta. Eredményeik szerint a pitvarfibrilláció a következő betegségek, állapotok fokozott rizikójával társul: összhalálozás, major cardiovascularis események, ischaemiás stroke, ischaemiás szívbetegség, hirtelen szívhalál, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, perifériás artériás megbetegedés.

Pitvarfibrilláció és biomarkerek

A biomarkerek kutatása a pitvarfibrillációban több szempontból is jelentős lehet: egyrészt hozzájárulhatnak a különböző patofiziológiai folyamatok, a lehetséges szövődmények kialakulásának jobb megértéséhez, másrészt a különböző szövődmények rizikóbecslésének hasznos eszközei lehetnek. Egyes ajánlások szerint, a klinikai stroke rizikóbecslő skálák kiegészítése biomarkerekkel (pro-BNP, hs cardialis troponin, D-dimer, IGDF-15: inflammatorikus növekedési differenciációs faktor-15, mikro-RNS-ek, galectin-3, CRP, kreatinin, cisztatin c) tovább finomíthatná azok klinikai értékét. Roldán és munkatársai eredményei szerint a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED rizikóbecslő skálák VWF szintekkel való kiegészítése tovább növelheti azok prognosztikus értékét.

Stroke

Epidemiológia

Szakirodalmi adatok szerint a stroke tekinthető a második leggyakoribb haláloknak, valamint a rokkantság leggyakoribb okának világszerte. Az 1990 és 2010 közötti időszakban világszerte az összes stroke incidenciája 68%-kal, halálozása pedig 26%-kal növekedett. Az ischaemiás stroke incidenciája ezen időszak alatt 37%-kal, halálozása 21%-kal növekedett világszerte.

Definíció, altípusok

Akut stroke-ról akkor beszélünk, ha az agy, retina, gerincvelő fokális dysfunctiója több mint 24 óráig vagy bármeddig tart, ha képalkotó eljárásokkal (CT vagy MRI) vagy

boncolással fokális infarctus vagy haemorrhagia igazolható. Átmeneti agyi ischaemiás roham (TIA) esetében a fokális dysfunctio kevesebb, mint 24 óráig tart, valamint képalkotó eljárásokkal nem igazolható infarctus. A stroke öt fő csoportján (ischaemiás stroke, haemorrhagiás stroke, subarachnoidalis haemorrhagia, cerebralis vénás thrombosis, gerincvelői ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke) belül további alcsoportokat különböztethetünk meg. Az ischaemiás stroke eredete általában multifaktoriális, ezért az ideális klasszifikációs rendszernek tartalmaznia kell a legvalószínűbb etiológiai és patofiziológiai mechanizmusokat. Az etiológiai osztályozó skálák közé tartozik a legelterjedtebben használt, 1993-ban publikált TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; nagy artéria atherosclerosisa, cardioembolia, kisér occlusio, egyéb ismert etiológia, ismeretlen etiológia). Az ischaemiás stroke esetek 21-37%-ában cardioemboliás forrás, 15-48%-ban atherothrombotikus ok, 10-34%-ban kisérbetegség, 30-38%-ban pedig ismeretlen etiológia áll a háttérben. Ezek közül a cardioemboliás típus esetén várható a legrosszabb kimenetel, ebben az esetben a legmagasabb a kórházon belüli halálozás (6-27%). Kutatások szerint az atherothrombotikus stroke kollaterális keringése jobb a cardioemboliás stroke-hoz képest, ami hozzájárulhat a cardioemboliás stroke kedvezőtlenebb kimeneteléhez, hiszen a kollaterális keringés jelentős szerepet játszik a reperfúziós terápia sikerességében, valamint a hosszú távú kimenetel alakulásában.

Rizikófaktorok

Mind az ischaemiás, mind a haemorrhagiás stroke rizikóját növeli az előrehaladott életkor (a 75 évnél idősebbek esetén ötszörös a stroke kialakulásának a relatív rizikója az 55-64 év közöttiekhez képest), a hypertensio (a 160/95 Hgmm vérnyomás esetén hétszeres a stroke relatív rizikója a 120/80 Hgmm értékűekhez képest), a dohányzás (az aktív dohányosok relatív rizikója kétszeres), valamint a diabetes mellitus (kétszeres a stroke relatív rizikója). A haemorrhagiás stroke rizikófaktorai közé tartozik továbbá a túlzott mértékű alkoholfogyasztás, a trombolitikus, az antikoaguláns és a thrombocytagátló terápia. A stroke rizikófaktorai közé tartozik még a férfi nem, azonban a nők hosszabb várható élettartama miatt több nő szenved stroke-ban. Az obesitas és a dyslipidaemia szintén növeli az ischaemiás stroke rizikóját (elsősorban a nagyérbetegség kockázatát emelve). Az ischaemiás szívbetegség háromszoros relatív stroke rizikót jelent, míg a szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és korábbi TIA ötszörös relatív rizikóval jár. A gyulladás, a fertőzés, az aurával jelentkező migrén, valamint az

oralis fogamzásgátlók szintén fokozzák a stroke rizikóját. Az emelkedett VWF szintek a cardioemboliás stroke, az emelkedett leukocyta-szám a lacunaris stroke, míg a hyperhomocysteinaemia a nagyérbetegség rizikóját emelheti.

Diagnózis

A stroke tipikus tünetei közé tartoznak a hirtelen fellépő, féloldali zsibbadás, a bénultság, a látásvesztés, a megváltozott beszéd, az ataxia és a nem orthostaticus szédülés. A tipikus tüneteket, a könnyű felismerhetőség és gyors ellátás érdekében a lakosság felé a FAST-kampányban összegezték: arcgyengeség, kargyengeség, beszédproblémák, mentők hívása. A diagnosztikus eljárások célja, hogy azonosítsa a stroke altípusát, megállapítsa lokalizációját, kizárja az egyéb stroke-ot utánzó betegségeket. Ennek érdekében az elsőként a következő információkra kell szert tenni: a tünetek fellépésének időpontja, a kórházi felvételnél vérnyomás és vércukorszint mérése, a stroke súlyosságának meghatározása NIHSS (National Institute of Health Stroke skála) pontrendszer alapján, valamint agyi képalkotó eljárásokkal: elsősorban nem-kontraszt CT-vel, mely az ischaemiás és haemorrhagiás stroke elkülönítésére, valamint a korai ischaemiás jelek és artériaocclusio jeleinek detektálására alkalmas. A multimodális CT (CT perfusio, CT angiogram, CT venogram) segítségével információkat nyerhetünk az ischaemiás sérülés kiterjedéséről, a perfúziós állapotról, az érelzáródásról, a kollaterális áramlásról, valamint kizárható az intracranialis haemorrhagia, továbbá az akut stroke differenciál diagnosztikájára is használható.

A NIHSS segítségével a stroke súlyosságán túl a stroke progressziója, a terápiára adott válasz, a rövid és hosszú távú kimenetel is megbecsülhető. A NIHSS az éberség szintjét, a szemmozgásokat, a látótereket, az arcizmok funkcióját (bénultságát), a kéz és láb motorikus funkcióját, a koordinációt (ataxia jelenlétét), a szenzoros funkciót és a beszédet (aphasia jelenlétét és mértékét) vizsgálja. Előnyei közé tartozik a validitása és megbízhatósága, nem neurológus szakorvosok által is korrekt kivitelezhetősége. Klinikai vizsgálatokban is széleskörűen alkalmazzák.

Az ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT) pontrendszert a CT-n látható, az arteria cerebri media területén elhelyezkedő korai ischaemiás változások szisztémás detektálására és számszerűsítésére fejlesztették ki és validálták. A 10 pontos skálán a 10-es érték a normális állapotot jelenti. Klinikai kutatások szerint az ASPECT pontrendszer a hosszú távú funkcionális kimenetellel független kapcsolatot mutat. A ≤ 7 ASPECT-érték szoros kapcsolatot mutat a kiszolgáltatott funkcionális státusszal

(módosított Rankin-skála: mRS ≥ 3) és az intracerebralis haemorrhagia megnövekedett kockázatával. Az arteria basilaris ellátási területére külön ASPECT pontrendszert hoztak létre és validáltak (pc-ASPECT: posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT score). Kutatások szerint, a pc-ASPECT < 8 érték függetlenül megjósolja a rossz funkcionális kimenetelt (mRS ≥ 4), a teljes revascularizáció ellenére. Az ASPECT pontrendszert elterjedten alkalmazzák klinikai vizsgálatokban, hasznos diagnosztikus segédeszköznek tekintik, ugyanakkor nem ajánlják, hogy az ASPECT alapján határozzák meg a beteg prognózisát, vagy erre alapozzák a beteg kizárását egy-egy terápiás eljárásból.

Az akut stroke utáni késői funkcionális státusz megítélésére széles körben alkalmazzák a módosított Rankin-skálát. Az mRS 0-6-ig terjedő skálán értékeli a globális funkcionális státuszt, középpontjában a mobilitás áll. Nemcsak a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazzák az mRS-t, hanem a klinikai vizsgálatokban is elterjedt mérőeszköz, pl. a különböző vizsgálati csoportok kimenetelének összehasonlításakor. A validált mRS erősségeként említhető a funkcionalitás átfogó mérése, jó korrelációja a laesio méretével, a stroke típusával, a neurológiai károsodással, valamint egyéb funkcionalitást mérő tesztekkel. Ugyanakkor gyengeségének tekinthető a szubjektivitása és a reprodukálhatóságának mértéke.

Terápia

Az akut ischaemiás stroke specifikus terápiás lehetőségei közül standard kezelésnek tekinthető a tünetek jelentkezésétől 4,5 órán belül megkezdett intravénás trombolitikus terápia alteplase alkalmazásával, amennyiben a beteg megfelel a beválogatási és kizárási kritériumoknak. Az intravénás alteplase (iv. rt-PA: rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor) dózisa 0,9 mg/kg, mely nem haladja meg a 90 mg-ot. A dózis 10%-át bolusként kell beadni, majd a maradékot 60 percen keresztül infúzióként. A legjobb eredményeket az első 90 percben alkalmazott trombolízissel lehet elérni. A trombolitikus terápia után 24 órán keresztül monitorozni szükséges és kontrollálni kell a beteg vérnyomását (180/105 Hgmm alá). Az rt-PA terápia biztonságosságát és hatékonyságát több klinikai tanulmány és szisztémás összefoglaló közlemény is alátámasztotta, azonban az így kezelt betegek kevesebb, mint fele ért el három hónappal később funkcionálisan független állapotot a neurológiai funkciók teljes vagy megközelítőleg teljes gyógyulásával. A trombolitikus terápia legsúlyosabb komplikációja az intracerebralis vérzés, mely gyakrabban fordul elő nagy kiterjedésű

ischaemia, idősebb életkor, az NIHSS által jelzett súlyosabb stroke, hyperglycaemia, pitvarfibrilláció, congestiv szívelégtelenség, veseelégtelenség esetében. Az intracerebralis haemorrhagia az rt-PA trombolízis terápiában részesülő betegek körülbelül 7%-ában jelentkezik, szignifikánsan megemelve a morbiditást és mortalitást. Annak ellenére, hogy az rt-PA-val végzett trombolízis kedvezőtlen kimenetelének számos rizikótényezőjét azonosították (pl. idős kor, férfi nem, stroke súlyossága, diabetes mellitus, felvételnél diagnosztizált hyperglycaemia), a trombolízis megkezdése előtt nem könnyű a kimenetelt megjósolni, mely annak is köszönhető, hogy a legtöbb klinikai és radiológiai adatokon alapuló rizikóbecslő skála nem specifikus, valamint mérsékelt prediktív értékkel rendelkezik.

A mechanikus thrombectomy újabb lehetőség az ischaemiás stroke kezelésében az első 6 órán belül. Az intravénás trombolízisre alkalmas betegeknél a trombolitikus terápia után is alkalmazható a thrombectomy, valamint azoknál a betegeknél is, akik a megnövekedett vérzési kockázat miatt nem részesülhetnek intravénás trombolízisben.

Az intraarteriális trombolízis terápia alkalmazása a tünetek jelentkezésétől 6 órán belül alkalmazható olyan betegek esetében, akiknél nagyérelzáródás történt, akiknél nem alkalmazható az iv. rt-PA kezelés antikoaguláns terápia vagy posztoperatív állapot miatt, valamint akiknél nem eredményezett javulást az intravénás trombolízis.

Az akut ischaemiás stroke trombolízis előtt alkalmazandó általános terápiái közé tartozik a vérnyomás csökkentése 185/110 Hgmm alá, a trombolízis terápia haemorrhagiás szövődményének elkerülése érdekében. A hyperglycaemia kezelése is szükséges, ugyanis klinikai vizsgálatok szerint $>7,7$ mmol/l vércukorszint rosszabb hosszú távú kimenettel társult.

A beteg felvétele után 24 órával az agyi képalkotóeljárás (CT vagy MRI) ismétlése szükséges a haemorrhagia kizárására, valamint a radiológiai változások megállapítására, melyek segíthetik a kimenetel megbecslését.

Prognózis

Az összes akut stroke halálozása egy hónap után 15%, egy év után 25%, öt év után pedig 50%. A stroke túlélőinek 40%-a funkcionálisan korlátozott (mRS 3-5). A stroke ismétlődésének kockázata ischaemiás stroke vagy TIA-t követően egy hét múlva 10%, egy hónap múlva 15%, három hónap múlva 18%, egy év múlva 10%, öt év múlva pedig 25%. Az ismétlődés kockázata nagyobb tünettől járó atherosclerosis esetén, vascularis rizikófaktorok meglétekor, aktív thrombosisforrás esetén, valamint a thrombocytagátló

terápia vagy vérnyomáscsökkentő terápia elhagyásakor. Pitvarfibrillációban szenvedő egyéneknél a stroke ismétlődésének kockázata növekszik a CHA₂DS₂-VASc és az ABC-pontrendszer emelkedésével.

Stroke biomarkerek

Az akut stroke-ban szenvedő betegek ellátásának javítása érdekében hasznos lehetne a klinikai, radiológiai adatokat használó rizikóbecslő skálák kiegészítése biomarkerekkel.

A FVIII és VWF a stroke biomarkerként

Számos kutatás alátámasztotta a FVIII és VWF szerepét az akut ischaemiás stroke patofiziológiájában. Állatkísérletekben a FVIII és VWF plazmaszintek direkt összefüggést mutattak az artériás thrombus képződési sebessége, valamint az ischaemia mértéke között. Humán kutatások szerint az emelkedett FVIII és VWF szintek fokozzák a stroke rizikóját. Az emelkedett FVIII szintek az atherothrombotikus eredetű, valamint a cardioemboliás stroke rizikóját egyaránt fokozták. A FVIII és VWF szintek, valamint a stroke kimenetelének kapcsolatát illetően viszont sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre. Akut myocardialis infarctus trombolízis terápiáját követően a kis mértékű rekanalizáció és kedvezőtlen kimenetel, valamint az emelkedett VWF szintek között találtak szignifikáns összefüggést. Kevésbé ismert a FVIII és VWF szintek változása az akut stroke trombolitikus terápiája során, jóllehet állatmodelleken végzett kísérleti eredmények arra engednek következtetni, hogy a trombolízis során bekövetkező FVIII degradáció okozati szerepet tölthet be a vérzéses komplikációk kialakulásában.

Az elmúlt évtizedekben megnőtt az érdeklődés a VWF gátlását célzó terápiák alkalmazhatósága iránt akut stroke-os betegek esetén. Az rt-PA terápiával kombinációban alkalmazott VWF antagonisták hozzájárulhatnak a thrombus líziséhez, valamint korlátozhatják a következményes thromboinflammatorikus ischaemia vagy reperfüziós sérülés kialakulását. A VWF gátlását célzó terápiák elve olyan állatkísérletes eredményeken alapszik, melyek szerint a GPIb-VWF és VWF-kollagén interakció gátlása védő hatású az akut stroke-on átesett egerek ischaemiás agyi károsodás kialakulásával szemben. Az eddigi eredmények alapján a trombocyták és a VWF nemcsak a thrombusképződés iniciálása által, hanem gyulladásos folyamatok aktiválása révén is hozzájárulnak a neurológiai károsodások kialakulásához. A VWF szerepét az ADAMTS13 metalloproteázzal elért kísérletes eredmények is alátámasztják. Klinikai megfigyelések szerint, alacsony ADAMTS13 aktivitás összefüggést mutatott az

ischaemiás stroke magasabb kockázatával. Állatkísérletekben rekombináns ADAMTS13 alkalmazása védő hatást mutatott a reocclusióval szemben, csökkentette a sérülés helyére történő leukocyta vándorlást, valamint hozzájárulva a vér-agy gát integritásának megőrzéséhez, csökkentette az rt-PA terápia vérzéses komplikációit. Tekintettel arra, hogy a legtöbb ilyen irányú kutatás állatmodelleken történt, a FVIII és VWF szinteket vizsgáló humán tanulmányok fontos eredményeket szolgáltathatnak.

Célkitűzés

Munkánk során két obszervációs klinikai tanulmány elvégzése révén célul tűztük ki a FVIII és VWF szintek, továbbá egyéb haemostasis tényezők és a fokozott thromboemboliás rizikó patomechanizmusa közötti összefüggés vizsgálatát pitvarfibrilláló betegekben, továbbá a FVIII és VWF szintek, valamint a terápia kimenetele közötti összefüggések vizsgálatát trombolízisen átesett akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegekben.

Részleteiben:

1. Pitvarfibrilláló betegek és nem-pitvarfibrilláló kontrollok perifériás vérből nyert és intracardialis (bal pitvari és bal fülcsi) vérmintáinak összehasonlításával célunk volt olyan haemostasis és fibrinolízis eltérések azonosítása, amelyek potenciálisan pitvarfibrilláció specifikusak és hozzájárulhatnak a fokozott thromboemboliás rizikóhoz.
2. Akut ischaemiás stroke-on átesett, i.v. trombolitikus terápiában részesülő betegekben célul tűztük ki megvizsgálni, hogy a felvételnél mért FVIII és VWF szintek hogyan korrelálnak a stroke súlyosságával és etiológiájával. Célunk volt megvizsgálni a trombolízis során a FVIII és VWF szintek változását, valamint a különböző időpontokban mért faktorszintek összefüggését a terápiás kimenetellel.

Betegek és módszerek

Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben

Betegek és kontrollok

Az obszervációs eset-kontroll tanulmányba olyan egymást követő betegek kerültek beválogatásra, akik rutin beavatkozásként bal pitvari elektrofiziológiás procedurán estek át. A betegcsoportba katéterablációs terápiában részesülő, tünettel járó paroxysmalis és persistens pitvarfibrilláló betegek kerültek. A kontroll csoportba kor és nem szerint illesztett egyéb supraventricularis tachycardia miatt bal pitvari radiofrekvenciás katéterabláció terápiában részesülő betegek kerültek. A vizsgálati populáció beválogatása és a mintagyűjtés 2013 október és 2015 december között történt. A pitvarfibrilláló betegeknél fázisos radiofrekvenciás vagy cryoballon katéterrel elvégzett pulmonalis véna izoláció történt. A nem pitvarfibrilláló, egyéb supraventricularis tachycardiában szenvedő kontroll csoportnál a bal pitvari forrás főként bal oldali járulékos atrio-ventricularis útvonal volt.

A betegcsoport beválogatási kritériumai az alábbiak voltak: 18-75 évig terjedő életkor, dokumentált, tünettel járó paroxysmalis vagy persistens pitvarfibrilláció, legalább egy antiarrhythmias gyógyszer hatástalansága, írásos beleegyező nyilatkozat aláírása. A kontroll csoport beválogatási kritériumai: 18-75 évig terjedő életkor, dokumentált pitvarfibrillációtól eltérő arrhythmia egyike: bal pitvari tachycardia, paroxysmalis supraventricularis tachycardia (orthodrom vagy antidrom) vagy bal oldali járulékos köteg miatt kialakuló FBI (gyors, széles, irreguláris) tachycardia, tünetmentes egyén 12 elvezetési EKG-ján látható praexcitatio, ha az elektrofiziológiai vizsgálat olyan bal oldali járulékos köteget mutat ki, mely a vezetési tulajdonságai alapján potenciálisan szignifikáns arrhythmia eredményezhet. Írásos beleegyező nyilatkozat aláírása a kontroll csoportnál is a beválogatási kritériumok közé tartozott. A beteg- és kontroll csoport kizárási kritériumai az alábbiak voltak: korábbi szívsebészeti beavatkozás, szívbillentyű betegség, bal kamrai ejectió frakció (LVEF) $\leq 30\%$, NYHA (New York Heart Association) funkcionális osztályozás szerinti III-as vagy IV-es fokozatú szívelégtelenség, dokumentált szignifikáns carotis stenosis, az utóbbi 3 hónapban sebészeti beavatkozás, ischaemiás stroke vagy TIA, nem stabil angina vagy

myocardialis ischaemia, továbbá súlyos krónikus obstructív pulmonalis elégtelenség, ismert vérzéses vagy thrombotikus betegség, akut gyulladás, orális antikoagulánsok vagy diffúzió súlyozott mágneses rezonancia képalkotás (DW MRI) kontraindikációja, terhesség. A betegcsoport további kizárási kritériumai voltak: hosszan tartó persistens pitvarfibrilláció, reverzibilis ok miatt kialakuló pitvarfibrilláció (pl. elektrolitháztartás zavara, thyreotoxicosis, bármilyen okból kialakuló láz, de különös tekintettel a pneumoniát kísérő lázra, droghasználat, alkoholintoxikáció, stb), TEE által igazolt pitvari thrombus jelenléte.

A vizsgált populáció beválogatása előtt minden esetben felmérésre kerültek a stroke rizikófaktorai (hypertensio, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, BMI, hormonális fogamzásgátló vagy egyéb hormonterápia, dohányzás, alkoholfogyasztás, korábbi stroke/TIA, korábbi myocardialis infarctus, krónikus szívelégtelenség, ismert perifériás érbetegség) és a gyógyszeres terápia. Pitvarfibrilláló betegek esetén felmérésre került a stroke rizikóját becsülő CHADS₂ és CHA₂DS₂-VASc pontrendszer, továbbá a tünetek súlyosságát felmérő EHRA pontrendszer.

A tanulmány tervezése a Helsinki deklaráció figyelembevételével történt. A Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és a Nemzeti Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta a tanulmány tervezetét. Minden beteg aláírta a beleegyező nyilatkozatot a beválogatás előtt.

Elektrofiziológiai beavatkozás és mintagyűjtés

A betegek egy-két nappal a beavatkozás előtt kórházi felvételre kerültek. Minden, a koagulációra vagy a thrombocytá aktivitásra potenciálisan befolyással bíró gyógyszer megszakításra került minimum három féléletidővel korábban vagy a hatásuk teljes csökkenéséhez szükséges időtartammal korábban a beavatkozást megelőzően. Minden pitvarfibrillációban szenvedő beteg esetén kizárásra került a szívüregi thrombus jelenléte a beavatkozás előtt 24 órán belül TEE vizsgálattal. Minden beavatkozás midazolam és fentanyl adásával, éber sedatio alkalmazásával történt. Az abláció folyamata korábbi közleményekben ismertetett módszerek szerint, az érvényes nemzetközi protokolloknak megfelelően történt. Három mintavételi helyről, minden esetben kanülön keresztül történt a vérminták vétele: először a vena femoralisból, majd a bal pitvarból, végül pigtail katéteren keresztül a bal fülcséből.

A mintavételi folyamat röviden a következőképpen zajlott: a jobb oldali vena femoralis-on Seldinger-technikával három szúrást ejtett az operatőr, és mellékágakkal rendelkező

vezető katétert helyeztek a vénába. A rövid vezető katéter behelyezése után közvetlenül, annak mellékágán keresztül 45 ml vérminta vételére került sor, melynek első 5 ml-ét eldobták, a katéteren belüli haemostasis-aktiváció elkerülése végett (vena femoralis minta). A vérmintákat vacutainer csövekbe gyűjtöttük, teljes vérkép vizsgálatokhoz K₃-EDTA-val antikoagulált csövekbe, haemostasis és fibrinolízis vizsgálatokhoz 0,109 M nátrium-citrátot tartalmazó csövekbe, valamint CTAD-val (nátrium-citrát, theophyllin, adenozin és dipyridamol) antikoagulált csövekbe (Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ, USA). A vérvétel után egy decapoláris katéter és egy intracardialis ultrahangos (ICE) katéter került bevezetésre a sinus coronariusba, valamint a jobb pitvarba. A transseptalis szúrás az ICE-katéter segítségével ultrahang vezérelten, és fluoroscopos segítséggel történt Mullins-transseptalis katéterrel és Brockenborough-tűvel (Medtronic, Kirkland, QC, Kanada) standard technikák szerint. A pitvari mintavételre a septumon való áthaladás után, a Mullins-katéter dilatátorának eltávolítása után került sor, a 45 ml pitvari vér első 5 ml-e ebben az esetben is eldobásra került. A bal pitvari mintákat vacutainer csövekbe gyűjtöttük a korábban leírtak szerint. A bal pitvari mintavétel után fluoroszkópos és ultrahangos (ICE katéter) felügyelet alatt 5F pigtail katéter (Medtronic, Kirklandm QC, Kanada) használatával jutott az operátor a bal fülcsébe. A bal fülcséből szintén 45 ml vérminta került levételre, az első 5 ml eldobásával. A bal fülcséből származó vérmintát a fentebb részletezett mód szerint vacutainer csövekbe gyűjtöttük. A bal fülcsei vérvételt követően azonnal 150 IU/testtömeg kg intravénás heparin adása következett, majd standard protokollok szerint elvégezték az ablációs beavatkozást.

Laboratóriumi mérések

A K₃-EDTA-val antikoagulált vérmintákból azonnal teljes vérképet határoztunk meg. A citráttal és CTAD-val antikoagulált vérmintákat kétszer 20 percen keresztül, 1500 g-n szobahőmérsékleten centrifugáltuk, és az így nyert plazma-alikvotokat a további felhasználásig -70 °C-on tároltuk. A PAI-1 aktivitásán kívül, melyet CTAD-val antikoagulált plazmából határoztunk meg, az összes vizsgált haemostasis és fibrinolízis paramétert citráttal antikoagulált plazmamintából határoztuk meg. Mind a három vérvételi hely plazmamintáiban (vena femoralis, bal pitvari és bal fülcsei minták) meghatároztuk az általunk vizsgált összes haemostasis és fibrinolízis paramétert. A haemostasis szűrőtesztjeit (protrombin idő, aktivált parciális tromboplasztin idő, trombin idő) rutin módszerekkel határoztuk meg (Siemens Healthcare Diagnostic

Products, Marburg, Németország). A fibrinogén koncentráció mérését Clauss-módszerrel végeztük. A kereskedelembe elérhető ELISA-tesztekkel (enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálati módszer) határoztuk meg a következő paramétereket: PAI-1 aktivitás (Technozym PAI-1 Actibind, Technoclone, Bécs, Ausztia), PAP-komplex (Technozym PAP complex ELISA kit, Technoclone, Bécs, Ausztia), TAT-komplex (Enzygnost TAT micro, Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). A FVIII aktivitást kromogén módszerrel, a VWF antigént, az $\alpha 2$ plazmin inhibitor aktivitást, a plazminogén aktivitást és a D-dimer szinteket BCS koagulométeren határoztuk meg (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). A plazma FXIII aktivitást ammónia felszabaduláson alapuló módszerrel határoztuk meg [172] (REA-chrom FXIII kit, Reanal-ker, Budapest, Magyarország). A solubilis fibrin monomer (FM) szinteket a Stago által forgalmazott Liatest FM assay-vel határoztuk meg (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine Cedex, Franciaország).

A kórházi felvétel napján alkari vénából történő vérvételt követően rutin módszerekkel meghatározásra került a hsCRP és a lipidprofil (összkoleszterin, LDL, HDL, triglicerid szintek), a Roche által forgalmazott termékekkel (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország).

Statisztikai analízis

Az adatokat GraphPad Prism Software 5.0 verziójával (La Jolla, CA, USA), valamint az SPSS 22.0 verziójával (Statistical Package for Social Sciences, Release 22.0, Chicago, IL, USA) elemeztük. Az adatok normalitását D'Agostino és Pearson omnibus normalitás teszttel vizsgáltuk. Az intracardialis és perifériás minták összehasonlítására párosított t-próbát vagy Wilcoxon-párosított tesztet alkalmaztunk. Két csoportos elemzések esetében két mintás t-próbát vagy nem normális eloszlás esetén Mann-Whitney U-tesztet használtunk. A változók közötti korreláció erősségének megítélésére Pearson- vagy Spearman-korrelációs koefficienszt használtunk. A kategorikus változók vizsgálatára Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. $P < 0,05$ érték esetén tekintettük az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak.

A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben

Betegek

A vizsgálatba olyan konszekutív, 18 évnél idősebb ischaemiás akut stroke-ban szenvedő betegeket vontunk be, akik alkalmasak voltak intravénás trombolízis terápiára. Minden beteg ellátása a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján történt, a beválogatás 2011 márciusától 22 hónapon keresztül zajlott. Az intravénás rt-PA terápia (Alteplase, Boehringer Ingelheim, Germany) alkalmazása a tünetek jelentkezésétől 4,5 órán belül, az Európai Stroke Szervezet (ESO) érvényben lévő akut ischaemiás stroke kezelésének ajánlása alapján történt. A betegek beválogatási és kizárási kritériumai megegyeztek az ESO 2008-as ajánlással. Az ischaemiás stroke diagnózisa a klinikai tünetek és agyi CT, valamint CT angiographia (CTA) alapján történt. Huszonnégy órával a trombolízist követően minden betegnél kontroll CT vizsgálatot végeztek. Minden CT felvételt négy független radiológus értékelt az ASPECT pontrendszer szerint. A neurológiai tünetek súlyosságát a NIHSS pontrendszer alapján ítélték meg négy különböző időpontban: a beteg felvételekor, 2 órával, 24 órával és 7 nappal a trombolízis után. A stroke etiológiáját a TOAST kritériumrendszer alapján határozták meg. A haemorrhagiás eseményeket tünettel járó (SICH) vagy tünettel nem járó (aSICH) intracranialis haemorrhagiaként határozták meg az ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study II) kritériumai szerint. Tünettel járó haemorrhagiás transzformáció alatt azt értettük, ha a neurológiai tünetek ≥ 4 ponttal romlanak a NIHSS pontrendszer szerint, és a tünetek hátterében a haemorrhagiás elváltozások valószínűsíthetők.

Minden betegről részletes klinikai adatfelvétel történt, mely a következőket tartalmazta: demográfiai jellemzők, neurológiai státusz, tünetek jelentkezésének ideje, cardiovascularis rizikófaktorok (artériás hypertensio, pitvarfibrilláció, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás), korábbi cardiovascularis esemény, gyógyszerek.

Minden beteg állapotát követték, és az akut stroke után 90 nappal meghatározták a hosszú távú funkcionális kimenetelt az mRS pontrendszer alapján.

Tanulmányunkban a vizsgált kimeneteket az alábbiak szerint határoztuk meg:

1. Rövid távú kimenetel: kedvező rövid távú funkcionális kimenetelnek tekintettük, ha a NIHSS csökkenés mértéke >4 pont volt vagy 0 pontnak adódott az akut stroke-ot követő

7. napon.

2. Intracranialis haemorrhagia kialakulása: a terápiát követő SICH és aSICH kialakulása az ECASS II kritériumok szerint.

3. Hosszú távú kimenetel: rossz hosszú távú kimenetelnek tekintettük, ha az mRS ≥ 3 pontot ért el az akut stroke-ot követően 90 nappal.

A klinikai tanulmányt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte, minden beteg vagy hozzátartozója írásos beleegyező nyilatkozatot tett.

Mintagyűjtés és laboratóriumi mérések

A beválogatott betegektől három időpontban vettünk perifériás vénás vérmintát vacutainer csövekbe: felvételkor, a trombolitikus terápia előtt, közvetlenül trombolitikus terápia után (a terápia kezdetétől átlagosan egy óra elteltével), valamint körülbelül 24 órával a trombolízis után. A trombolitikus terápia előtti vérmintából rutin laboratóriumi mérések történtek: teljes vérkép, szérum ionok, glükóz, alap vesefunkciós tesztek, májfunkciós tesztek, hsCRP, haemostasis szűrőtesztek (protrombin idő, aktivált parciális tromboplastin idő, trombin idő). Speciális vizsgálatokra mindhárom mintavételi időpont vérmintáit nátrium-citráttal, teofillinrel, adenzinnal és dipiridammal antikoagulált csövekbe gyűjtöttük (Vacutte CTAD tubes, Greiner Bio-One, Ausztria). Ezen vérmintákat szobahőmérsékleten 1220 g-n centrifugáltuk 15 percen keresztül, a kóddal ellátott plazmaalikvotokat további felhasználásig -70°C -on tároltuk. A FVIII aktivitását kromogén módszerrel, a VWF antigént immunturbidimetriás módszerrel határoztuk meg BCS koagulométeren a pitvarfibrillációs tanulmány fejezetben leírtaknak megfelelően.

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat SPSS 22.0 software-rel (Statistical Package for Social Sciences, 22.0 verzió, Chicago, IL, USA) és GraphPad Prism 5.0 software-rel (GraphPad Prism Inc., La Jolla, CA, USA) végeztük. Az adatok normalitását Shapiro-Wilk-teszttel vizsgáltuk. A FVIII aktivitás és a VWF antigén egy vizsgált időpontban sem volt normál eloszlású, ezért két csoport összehasonlítása esetén Mann-Whitney U-tesztet használtunk, legalább három csoport összehasonlítása esetén pedig a Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztuk Dunn-Bonferroni post hoc teszttel. A kategorikus változók összehasonlítása Fisher-féle egzakt teszttel vagy χ^2 -teszttel történt. A trombolízis FVIII aktivitásra és VWF antigénre kifejtett hatását Friedman-teszttel, valamint Dunn-Bonferroni post hoc teszttel vizsgáltuk. A FVIII aktivitás és VWF antigén szintek

közötti összefüggés erősségét Spearman-korrelációs teszttel vizsgáltuk. Az adatok logaritmikus transzformálását követően, az adjusztált átlagok közti különbségek vizsgálatára egymintás ANCOVA-tesztet alkalmaztunk. A vizsgált paraméterek pozitív és negatív prediktív értéke (PPV és NPV) kontingencia táblák és Fisher-féle egzakt teszt alkalmazásával került meghatározásra. Annak vizsgálatára, hogy a különböző időpontokban mért, emelkedett FVIII aktivitás és VWF antigén szintek a kedvezőtlen hosszú távú funkcionális kimenetel független prediktorai-e, bináris backward logisztikus regressziót használtunk. A modellek adjusztálása korábbi statisztikai analízisek (Mann-Whitney U-teszt, Fisher-féle egzakt teszt, χ^2 -teszt) alapján, valamint korábbi szakirodalmi adatok és módszertani elvek (minden lehetséges esetben dichotomizált változók alkalmazása) alapján történtek. A logisztikus regresszió eredményeit esélyhányados (OR) és 95%-os konfidencia intervallum (CI) feltüntetésével adtuk meg. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben

Vizsgálati populáció

Összesen 32 pitvarfibrilláló beteg és 18 kontroll került beválogatásra. A mintavételkor felmerülő technikai problémák miatt 8 pitvarfibrilláló beteget és 4 kontrollt ki kellett zárni a vizsgálatból (vérvétel közben véralvadék kialakulása a mintában, a katéterben kialakuló alvadék miatt azonnali heparin adása, stb). A vizsgálati populációba ennek megfelelően 24 pitvarfibrilláló beteg és 14 kontroll került. 12 pitvarfibrilláló beteg és 8 kontroll esetén technikai vagy anatómiai okok miatt nem volt lehetséges a bal fülcséből származó minta vétele. A cerebrovascularis rizikófaktorok között csak a dohányzás esetén volt szignifikáns eltérés a két vizsgált csoport között, a kontrollok körében több volt az aktív dohányos. Az elektrofiziológiai beavatkozás közben csak két pitvarfibrilláló betegnél jelentkezett pitvarfibrillációs paroxysmus. A legtöbb pitvarfibrilláló betegnek alacsony vagy közepes fokú stroke rizikója volt a CHADS₂ és CHA₂DS₂-VASc pontrendszer szerint. A pitvarfibrilláló betegek és a kontrollok hasonló hányada részesült statin és antihypertensív terápiában. A két csoport között a CRP szintekben és a lipidprofil esetén sem mutatkozott szignifikáns különbség.

Haemostasis paraméterek intracardialis szintjei a vizsgálati populációban

A vena femoralisból és a bal pitvarból származó minták FVIII aktivitás és VWF antigén szintjei szignifikánsan magasabbak voltak a pitvarfibrillációs csoport esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva. A bal fülcséből származó minták esetén is emelkedettek voltak a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek a pitvarfibrillációs csoportban a kontroll csoporthoz képest, azonban valószínűleg a bal fülcsé minták alacsonyabb száma miatt nem érte el a szignifikancia-küszöböt a két csoport közti különbség. Az emelkedett szintek nem tulajdoníthatók akut fázis reakció következményének, mivel a CRP szintek minden egyén esetén a normál tartományban voltak. A pitvarfibrilláló csoportban a VWF antigén szintek mediánja a referencia tartomány feletti volt mindhárom mintavételi hely esetén: vena femoralis: 171,0% (IQR: 129,4-195,1%), bal pitvar:

176,7% (IQR: 129,3-192,7%), bal fülcsé: 164,0% (IQR: 114,8-189,8%). A betegek és kontrollok között megfigyelt szignifikáns különbségek ABO vércsoportra való adjusztálás után is szignifikánsak maradtak. Nem találtunk szignifikáns különbséget a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek tekintetében az intracardialis vérminták és a vena femoralis között sem a pitvarfibrillációs csoportban, sem a kontroll csoportban. A FVIII aktivitás és VWF antigén jó korrelációt mutatott a pitvarfibrillációs csoport (Spearman $r = 0,808$, 95% CI: 0,691-0,884, $p < 0,0001$) és kontroll csoport (Pearson $r = 0,737$, 95% CI: 0,502-0,871, $p < 0,0001$) esetében is, ami arra utal, hogy a két fehérje komplexet alkot. A FVIII aktivitás és VWF antigén szintek korrelációjában nem mutatkozott jelentős különbség mintavételi helyek szerint vizsgálva (az adatok nem kerülnek bemutatásra). A FXIII aktivitás és fibrinogén koncentrációk esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport, valamint a mintavételi helyek összehasonlításakor sem.

A koaguláció aktivációját jelző paraméterek intracardialis szintjei a vizsgálati populációban

A vena femoralisból nyert minták FM és TAT-komplex szintjeinek medián értékei a referencia tartomány felett voltak mind a pitvarfibrillációs csoportban, mind a kontroll csoportban. Az értékek a következők szerint alakultak: a pitvarfibrilláló csoportban a medián érték FM esetén 18,16 $\mu\text{g/ml}$ (IQR: 5,83-33,91 $\mu\text{g/ml}$), TAT-komplex esetén 15,17 $\mu\text{g/l}$ (IQR: 6,96-22,83 $\mu\text{g/l}$); a kontroll csoportban a medián érték FM esetén 23,05 $\mu\text{g/ml}$ (IQR: 9,55-51,41 $\mu\text{g/ml}$), TAT-komplex esetén 16,36 $\mu\text{g/l}$ (IQR: 9,84-28,59 $\mu\text{g/l}$). Mindkét vizsgált csoportra jellemző, hogy az FM és TAT-komplex szintek a bal pitvarból származó minták esetén szignifikánsan magasabbak a vena femoralis mintákhoz képest. Ez a mindkét csoportban megfigyelhető szignifikáns különbség azt jelezheti, hogy ezek az eltérések nem specifikusak a pitvarfibrillációra nézve, vagyis feltételezhető, hogy a katéteres beavatkozás közvetlen hatását látjuk az eredményeken. A bal fülcséből származó mintákban az FM szintek csökkentek a bal pitvarhoz képest, mely csökkenés a pitvarfibrilláló betegek körében volt szignifikáns ($p < 0,001$, Wilcoxon-párosított teszt). A TAT-komplex szintek esetén a bal fülcsében a TAT-komplex csökkenése szintén a pitvarfibrilláló betegek körében ért el szignifikáns mértéket a bal pitvarhoz képest ($p < 0,01$, Wilcoxon-párosított teszt), míg a kontroll csoportban nem láthatunk szignifikáns csökkenést. A vena femoralis mintákhoz hasonlítva a bal fülcséből származó minták TAT-komplex szintje szignifikánsan

emelkedett volt mindkét csoportban. Érdekes módon, a pitvarfibrilláló betegcsoport és a kontroll csoport összehasonlításakor, a bal pitvari minták TAT-komplex szintje kis mértékben, mégis szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoportban a pitvarfibrilláló csoporthoz képest ($p < 0,05$).

Fibrinolitikus markerek intracardialis szintjei a vizsgált populációban

A pitvarfibrilláló betegcsoport és a kontroll csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a plazminogén aktivitás, α_2 plazmin inhibitor, és a PAI-1 aktivitás tekintetében. Nem volt kimutatható különbség a perifériás és intracardialis minták fibrinolitikus markereinek szintje között, kivéve a plazminogén aktivitás kismértékű, de szignifikáns csökkenését a bal fülcsei mintákban a bal pitvari mintákhoz képest a pitvarfibrilláló betegcsoportban. A PAP-komplex szintek és a D-dimer szintek szignifikánsan magasabbak voltak a bal pitvari mintákban a vena femoralis mintákhoz képest, mind a pitvarfibrilláló betegcsoportban, mind a kontroll csoportban, jelezve, hogy a fibrinolitikus rendszer aktiválódott mind a két csoportban a katéteres eljárás során. Az eredményeket részleteiben megvizsgálva megállapíthatjuk, hogy a bal pitvarban a D-dimer szintek a pitvarfibrilláló betegek és a kontrollok körülbelül felében magasabb volt a vénás thromboemboliák során alkalmazott diagnosztikus határértéknél. A D-dimer szintek medián értéke a vena femoralis minták esetén a diagnosztikus határérték alatt volt mind a pitvarfibrilláló betegcsoport (0,26 mg FEU/l, IQR: 0,17-0,48 mg FEU/l), mind a kontroll csoport (0,30 mg FEU/l, IQR: 0,18-0,48 mg FEU/l) esetén.

A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben

Betegpopuláció

A beválogatás ideje alatt 131 konszekutív, intravénás trombolízis terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg került be a vizsgálatba. Hat beteg esetében az intravénás trombolitikus terápia intraarteriális rt-PA trombolitikus terápiával egészült ki standard protokoll szerint. Ezen hat beteg esetében az rt-PA végső dózisa és a terápia időtartama nem változott szignifikánsan a többi beteghez képest. A betegek korának medián értéke 69 év (IQR: 59-79 év), 60,3%-uk férfi volt. A vizsgált betegpopulációban az artériás hypertensio volt a leggyakoribb cerebrovascularis rizikófaktor (n=100, 76,3%). A tünetek fellépésétől a kezelésig eltelt idő mediánja 155 percnél (IQR: 125-180) adódott. A trombolízis előtt vizsgált NIHSS pontrendszer medián értéke 8 (IQR: 5-14) volt. A TOAST kritériumok szerint a vizsgált betegpopulációban a leggyakoribb etiológia a nagyérbetegség (n=49, 37,4%) volt, ezt követte a cardioemboliás háttér (n=27, 20,6%). A felvételnél készült CTA szerint 70 beteg (53,4%) esetén volt megállapítható érocclusio, 27 beteg (20,6%) esetén pedig stenosis. Az akut stroke utáni 7. napon 20 beteg (15,3%) esetén volt megfigyelhető kedvezőtlen funkcionális kimenetel, a 90. napon pedig 51 beteg (38,9%) esetében volt kedvezőtlen funkcionális kimenetel (mRS ≥ 3). A terápiával összefüggésbe hozható haemorrhagiás komplikáció 13 esetben lépett fel, mely az ECASS II kritériumok szerint 6 esetben (4,6%) társult tünetekkel (SICH). A mortalitási arány a 7. napon 3,8%-nak, a 14. napon 6,1%-nak, a 90. napon 22,1%-nak adódott.

A trombolízis hatása FVIII aktivitás és VWF antigén szintekre

A trombolízis előtti mintákban a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek medián értéke a referenciatartomány felett volt (FVIII aktivitás mediánja 188,0%, IQR: 153,0-242,0%, VWF antigén mediánja 201,3%, IQR: 169,1-259,6%). Közvetlenül a trombolízis után levett mintákban a FVIII aktivitás nagymértékű, szignifikáns csökkenést mutatott a terápia előtti értékekhez képest (medián: 102,0%, IQR: 62,0-155,5%, $p < 0,001$), majd 24 órával később ismét megemelkedett a szintje (medián 166,0%, IQR: 130,0-209,0%, $p=0,014$). Ezzel ellentétben a VWF antigén szintje folyamatos emelkedést mutatott a három egymást követő mintavételi időpontban (közvetlenül thrombolízis utáni VWF

antigén szintek mediánja: 229,1%, IQR: 157,6-293,3%, 24 órával trombolízis után: 231,6%, IQR: 176,8-284,8%, Friedman-teszt $p=0,002$). Figyelemre méltó, hogy a VWF antigén szintek medián és IQR értékei minden vizsgált időpontban a referenciatartomány felett helyezkedtek el.

A FVIII aktivitás és VWF antigén értékek a trombolízis előtti mintákban jó korrelációt mutattak ($r=0,748$, $p < 0,001$), azonban közvetlenül a trombolízis után nem mutattak szignifikáns korrelációt ($r=0,093$, $p=0,299$), melynek hátterében valószínűleg plazmin mediált FVIII degradáció állhat. Közepes mértékű korreláció volt megfigyelhető 24 órával a trombolízist követően ($r=0,420$, $p < 0,001$).

A FVIII aktivitás és VWF antigén szintek összefüggése a stroke súlyosságával

Súlyosabb akut ischaemiás stroke esetén (NIHSS 6-16 és NIHSS >16) a VWF antigén szintek fokozatosan és szignifikánsan emelkedtek minden vizsgált időpontban. A FVIII szintek esetén nem volt megfigyelhető hasonló szignifikáns összefüggés. A VWF és a stroke súlyossága között megfigyelt összefüggés szignifikáns maradt a befolyásoló tényezőkre való adjusztálást követően is (aktív dohányzás, hsCRP, kor).

A súlyosabb akut ischaemiás stroke és az emelkedett VWF kapcsolatát az a megfigyelés is alátámasztotta, hogy a 24 órás kontroll CT vizsgálat esetén a kedvezőtlenebb ASPECT pontokhoz (ASPECT 0-7) szignifikánsan magasabb VWF antigén szintek társultak minden mintavételi időpontban. FVIII esetén közvetlenül a trombolízis utáni időpontban nem volt szignifikáns összefüggés a 24 órás kontroll CT kedvezőtlen ASPECT pontértékeivel, azonban a lízis előtti és 24 órával trombolízis utáni FVIII értékek esetén már szignifikáns kapcsolat volt kimutatható. Az összefüggések mindkét paraméter esetén szignifikánsak maradtak a befolyásoló tényezőkre (aktív dohányzás, hsCRP, kor) való adjusztálás után is. A trombolízis előtti CT nem jelzi a stroke súlyosságát, és csekélyebb prediktív értékkel bír a 24 órás kontroll CT ASPECT pontrendszeréhez képest, így nem meglepő, hogy nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a FVIII aktivitás és VWF antigén értékek, valamint a trombolízis előtti ASPECT pontrendszer között.

A TOAST kritériumok által meghatározott etiológiai altípusok és a FVIII aktivitás, továbbá a VWF antigén szintek között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot (ennek eredményei nem kerülnek bemutatásra).

Kizárólag a 24 órával a trombolízis után vizsgált FVIII aktivitás esetén találtunk szignifikáns kapcsolatot az érelzáródás mértékével. Huszonnégy órával az akut ischaemiás stroke-ot követően szignifikánsan emelkedett FVIII aktivitást figyelhattunk meg érocclusio esetén (medián 175,0%, IQR: 151,5-227,0%), ha a csak stenosisal járó esetekkel (medián 137,0%, IQR: 98,5-175,0%) vagy a stenosisal/occlusioval nem járó esetekkel (medián 142,0%, IQR: 115,0-177,0%) ($p=0,001$) hasonlítottuk össze.

Az emelkedett FVIII aktivitás és VWF antigén szintek prediktív értéke a trombolízis kimenetelét illetően

Rövid távú kimenetel: Az akut stroke után 7 nappal, az NIHSS pontrendszer változása alapján meghatározott rövid távú kimenetellel sem a FVIII aktivitás, sem a VWF antigén szintek nem mutattak szignifikáns kapcsolatot egy vizsgált időpontban sem (az eredményeket nem tüntettük fel).

Intracranialis haemorrhagia kialakulása: A trombolízissel kapcsolatba hozható vérzéses szövődményekkel a VWF antigén szintek mutattak szignifikáns kapcsolatot. Huszonnégy órával a trombolízis után mért emelkedett VWF antigén szintek szignifikáns összefüggést mutattak a tünettel járó intracranialis haemorrhagia (SICH) kialakulásával: nincs vérzés/aSICH esetén VWF antigén szintek mediánja: 226,8%, IQR: 176,5-279,4% míg SICH esetén a VWF antigén szintek mediánja: 347,5%, IQR: 263,3-372,1%; $p=0,017$.

Hosszú távú kimenetel: Az akut ischaemiás stroke-ot követően 90 nappal mért kedvezőtlen funkcionális kimenetel ($mRS \geq 3$) szignifikáns összefüggést mutatott olyan jól ismert rizikófaktorokkal, mint az előrehaladott életkor, felvételtkor megállapított magasabb NIHSS érték, megemelkedett hsCRP, valamint diabetes mellitus/annak kezelése. Mindezekon kívül a hosszú távú funkcionális kimenetellel ugyancsak szignifikáns összefüggést mutattak a 24 órás kontroll CT ASPECT értékei, valamint a CTA felvételen megállapított érelzáródás mértéke. A vizsgált haemostasis paraméterek közül, a kedvezőtlen hosszú távú kimenetellel a 24 órával a trombolízis utáni mintákból származó emelkedett FVIII aktivitás és emelkedett VWF antigén szint, valamint a közvetlenül trombolízis utáni minta emelkedett VWF antigén szintje mutatott szignifikáns kapcsolatot.

Mindkét vizsgált haemostasis paraméter közvetlenül és 24 órával a trombolízis után meghatározott emelkedett szintje a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel szignifikáns pozitív és negatív prediktorának bizonyult (a legmagasabb PPV: VWF antigén 24 órával

a trombolízis után: 0,83, 95% CI: 0,59-0,96, $p=0,009$; legmagasabb NPV: FVIII aktivitás közvetlenül trombolízis után: 0,73, 95% CI: 0,50-0,89, $p=0,009$).

Bináris backward logisztikus modellünk eredményei szerint a vizsgált populációban közvetlenül és 24 órával a trombolízis után, a referencia tartomány fölötti FVIII aktivitás és VWF antigén szignifikánsan és függetlenül jelezte a kedvezőtlen, az akut stroke után 90 nappal meghatározott hosszú távú funkcionális kimenetel kockázatát. A logisztikus regressziós modellben az életkor, emelkedett hsCRP, aktív dohányzás, diabetes mellitus, felvételt követően meghatározott >5 NIHSS érték, $>168\%$ FVIII aktivitás, $>160\%$ VWF antigén szint szerepelt. A modell részletes eredményei alapján a trombolízis előtti FVIII aktivitás és VWF antigén szint nem bírt szignifikáns prediktív értékkel az akut stroke után 90 nappal meghatározott kedvezőtlen hosszú távú kimenetelre. A közvetlenül a trombolízis utáni emelkedett FVIII aktivitás független esélyhányadosa OR: 7,09 (IQR: 1,77-28,38; $p=0,006$), az emelkedett VWF független esélyhányadosa OR: 6,31 (IQR: 1,83-21,7; $p=0,003$) volt a kedvezőtlen hosszú távú kimenetelre vonatkozóan. A 24 órával a trombolízis utáni esélyhányadosok a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel szempontjából a következők: emelkedett FVIII aktivitás esetén OR: 4,67 (IQR: 1,42-15,38; $p=0,011$), emelkedett VWF antigén esetén OR: 19,02 (IQR: 1,39-187,0; $p=0,012$). Az általunk használt statisztikai modell szerint tehát a közvetlenül a trombolízis után vagy a 24 órával a trombolízis után mért emelkedett FVIII aktivitás és emelkedett VWF antigén szint a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel független prediktora. Az általunk használt regressziós modellben, a vizsgált haemostasis paramétereken kívül egyedül a $>5,2$ mg/l hsCRP és a >5 NIHSS értékek bizonyultak a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel további független prediktorainak ($>5,2$ mg/l hsCRP esetén OR: 4,85, 95% CI: 1,64-14,33, $p=0,004$, valamint >5 NIHSS esetén OR: 3,51, 95% CI: 1,17-10,57, $p=0,026$).

Megbeszélés

Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben

A Virchow-triász szerint pitvarfibrillációban az intracardialis környezet thrombogénebb a perifériás keringéshez képest, azonban ennek alátámasztására kevés olyan bizonyítékot találunk, melyek intracardialis vérmintát vizsgáló tanulmányokból származnak. Jelen tanulmányban a haemostasis és fibrinolízis paramétereinek számos tagját vizsgáltuk intracardialis vérmintákban pitvarfibrilláló betegekben és nem pitvarfibrilláló kontrollokban, azonban nem találtunk az intracardialis mintákban a pitvarfibrillációra nézve specifikusnak tekinthető haemostasis vagy fibrinolízis paramétert. Megjegyzendő azonban, hogy csupán két beteg esetében zajlott pitvarfibrillációs paroxysmus a katéterablációs beavatkozás alatt, vagyis a legtöbb beteg sinus ritmusú volt a mintagyűjtés idején. Eredményeink szerint, a paroxysmalis/persistens pitvarfibrilláló betegek körében az intracardialis minták és perifériás minták összehasonlításakor nem mutatkozott szignifikáns eltérés az általunk vizsgált haemostasis és fibrinolízis paraméterek tekintetében, legalábbis pitvarfibrillációs epizód nélkül.

Annak ellenére, hogy egyes koaguláció aktivációját jelző és fibrinolízis paraméterek (FM, TAT-komplex, PAP-komplex, D-dimer szintek) esetén megfigyeltünk lokális különbségeket az intracardialis és perifériás vérminták között, ezen különbségek nemcsak a pitvarfibrilláló csoport, hanem a kontroll csoport esetében is megfigyelhetőek voltak. Korábbi, kontroll csoportot nem alkalmazó tanulmányokban ezen általunk megfigyelt különbségeket a pitvarfibrilláció patofiziológiájára vezették vissza. Ugyanakkor, jelen tanulmányunk eredményei szerint ezen paraméterek változásai nem specifikusak a pitvarfibrillációra, hanem a megfigyelt változások valószínűleg az elektrofiziológiai beavatkozás invazivitásának köszönhetőek, beleértve a transseptalis szúrást és a következményes szövetkárosodást.

Az általunk vizsgált haemostasis és fibrinolízis paraméterek közül egyedül a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek hozhatók összefüggésbe a pitvarfibrilláció patomechanizmusával. Azonban érdekes módon mind a perifériás, mind az intracardialis minták esetén megfigyelhető volt emelkedett szintjük a pitvarfibrilláló betegekben a kontrollokhoz képest. Különösen a VWF emelkedése figyelemre méltó a

pitvarfibrilláló betegek körében, hiszen a VWF antigén szintek medián értéke magasabb volt a referencia tartomány felső határánál minden mintavételi hely esetén. Korábbi tanulmányok is vizsgálták a VWF szinteket pitvarfibrilláló betegekben, azonban főleg perifériás minták használatával, míg az intracardialis szintek és a perifériás értékek közötti kapcsolat homályos maradt. Korábbi közlésekben már kimutatták a FVIII és VWF szintek emelkedését pitvarfibrilláló betegek perifériás mintáiban, azt feltételezve, hogy a VWF szintje endothel károsodás következtében emelkedett meg. Irodalmi adatok szerint az emelkedett VWF szintek összefüggésbe hozhatók fokozott stroke rizikóval. Csupán néhány tanulmány vizsgálta pitvarfibrillációban szenvedő betegek körében a VWF szinteket mind intracardialis, mind perifériás vérmintákból, azonban ezen tanulmányok nem határozták meg a FVIII szinteket. Jelen tanulmány eredményeivel összhangban, ezen korábbi kutatások is azt találták, hogy a VWF szintje az intracardialis és perifériás vérmintákban hasonló. Vizsgálatunkban mindhárom mintavételi hely FVIII és VWF szintjei jó korrelációt mutattak, mely arra utal, hogy egymással komplexet képezve fordulnak elő. Szakirodalmi adatok szerint a Weibel-Palade-testek a VWF mellett FVIII-t is raktároznak, ebből következően a párhuzamosan emelkedett FVIII és VWF szintek endothelkárosodásra utalnak, mely nem feltétlenül korlátozódik a bal pitvarra. Megjegyzendő, hogy FVIII aktivitás és VWF antigén szintek esetén a bal fülcsében szintén emelkedő tendenciát figyelhattunk meg a pitvarfibrillációs betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest, azonban valószínűleg a kisebb számú bal fülcséből származó minta miatt ez a tendencia nem érte el a szignifikancia szintet.

Annak ellenére, hogy irodalmi adatok szerint a fibrinolitikus rendszer az intravascularis thrombosis megelőzésében fontos szerepet játszik, korábbi tanulmányok érdeklődését nem keltette fel a fibrinolitikus rendszer abnormalitásainak és a pitvarfibrilláció kapcsolatának vizsgálata. A fibrinolitikus rendszer fontos regulátorainak intracardialis szintje még kevésbé feltárt terület pitvarfibrilláló betegekben. Jelen tanulmányban a fibrinolitikus rendszer számos paraméterét határoztuk meg intracardialis és perifériás mintákban, pitvarfibrilláló betegekben és nem pitvarfibrilláló kontrollokban. A két csoport, valamint a különböző mintavételi helyek között nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált fibrinolitikus paraméterek tekintetében (FXIII aktivitás, $\alpha 2$ plazmin inhibitor, PAI-1 aktivitás), a plazminogén aktivitás szintek kis mértékű, ámde szignifikáns csökkenése kivételével, mely a pitvarfibrilláló betegek bal fülcsé mintáiban volt megfigyelhető a vena femoralishoz képest. A PAP-komplex és D-dimer szintek sem

mutattak szignifikáns különbséget a pitvarfibrillációs csoport és kontroll csoport között. Ezen megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a fibrinolitikus rendszer ezen vizsgált paraméterei nem mutatnak összefüggést a pitvarfibrilláció patomechanizmusával.

Limitációk

Jelen tanulmány limitációi az alábbiak szerint foglalhatók össze. Egyrészt a tanulmányba beválogatott pitvarfibrilláló betegek és kontrollok száma korlátozott, aminek a hátterében a mintagyűjtés invazivitása, továbbá a mintagyűjtés során gyakorta fellépő technikai problémák állnak. Mindazonáltal fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy az általunk vizsgált betegpopuláció jóval nagyobb volt a hasonló mintagyűjtési technikát alkalmazó, korábban publikált tanulmányok átlagos betegszámához viszonyítva. Fontos további különbség, hogy vizsgálatunkba több korábbi publikációval ellentétben, nem pitvarfibrillációban szenvedő kontroll csoportot is bevontunk. A bal fülcséből történő vérminta-gyűjtés különösen nehéz, és potenciálisan kockázatos technika, ennek ellenére a bevont betegektől sikerült számításba vehető mennyiségű mintát venni, mely jelenleg irodalmi ritkaságnak számít. A limitált mintaszámot tekintetbe véve fontosnak tartjuk leírni, hogy tanulmányunk eredményeinek megerősítésére nagyobb mintaszámú betegcsoport vizsgálata lenne ideális.

Másik limitáció a vizsgálatba bevont pitvarfibrillációban szenvedő betegek többségének alacsony vagy közepes CHADS₂ és CHA₂DS₂-VASc skálák szerinti stroke kockázata volt. Ez a tény korlátozza megfigyeléseink kiterjeszthetőségét az átlagos pitvarfibrillációban szenvedő betegpopulációra. A legtöbb ablációs centrum jelen gyakorlata szerint az általunk vizsgált pitvarfibrillációs betegpopulációhoz hasonlóan többnyire fiatalabb, általában paroxysmalis pitvarfibrillációban szenvedő, strukturálisan normális szívű, jelentős komorbiditások nélküli betegek körében alkalmazza a katéterablációs terápiát, így ez a betegpopuláció állt rendelkezésre a vizsgálat kivitelezésére. Mindezekén túl, az antikoagulánsok elhagyásának szükségessége (mely bizonyos laboratóriumi vizsgálatok kivitelezhetősége miatt volt elengedhetetlen) és biztonságossága a beavatkozás előtt csak az alacsony rizikójú betegek körében bizonyított.

Harmadrészt, az általunk vizsgált pitvarfibrilláló betegek közül csak két esetben volt megfigyelhető pitvarfibrillációs epizód a beavatkozás és vérvétel közben. Természetesen, ha több betegnél tapasztaltunk volna pitvarfibrillációs epizódot, akkor

további érdekes megfigyelésekre tehattünk volna szert.

Konklúzió

A pitvarfibrillációban szenvedő betegekben emelkedett a FVIII aktivitás és VWF antigén szint mind az intracardialis, mind a perifériás vérmintákban. Mindkét paraméter emelkedése feltehetőleg endothelkárosodás következtében alakul ki. Az általunk vizsgált haemostasis és fibrinolízis paraméterek intracardialis aktivációja pitvarfibrillációban szenvedő betegek és kontrollok körében egyaránt megfigyelhető volt, mely arra enged következtetni, hogy ezen változások a katéteres eljárásnak köszönhetőek, nem pedig a pitvarfibrilláció patofiziológiájának tudhatók be.

A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben

Ezen tanulmányban 131 akut ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg FVIII aktivitásának és VWF antigén szintjének változásait vizsgáltuk trombolitikus terápia során. Ezen túl vizsgáltuk a FVIII aktivitás és VWF antigénszintek kapcsolatát a stroke különböző jellemzőivel, valamint különböző időpontokban meghatározott kimeneteli változókkal. Az általunk elérhető szakirodalomban csak kevés olyan tanulmányt találtunk, melyek haemostasis paraméterek és trombolitikus terápiával kezelt ischaemiás stroke kimenetelének kapcsolatát vizsgálták. Tudomásunk szerint egy tanulmány sem vizsgálta ebből a szempontból átfogó mértékben a FVIII aktivitás és VWF antigén szinteket. A szakirodalomban közel 40 éve ismert tény, hogy a plazmin in vitro degradálja és inaktiválja a FVIII-at. Ezeket a megfigyeléseket alátámasztják állatkísérleteken alapuló megfigyelések, azonban nincs tudomásunk olyan tanulmányról, mely in vivo, rt-PA trombolízis terápiában részesült betegeknél a plazmin VIII-as faktorra gyakorolt hatását vizsgálta volna. Jelen tanulmányunk eredményei szerint közvetlenül trombolízis terápia után gyűjtött mintákban jelentősen csökken a FVIII aktivitása a trombolízis megkezdése előtti értékekhez képest. A FVIII aktivitás szintek azonban egy vizsgált időpontban sem mutattak összefüggést a vérzéses szövődmények kialakulásával, mely eredmények összhangban vannak a szakirodalomban fellelhető állatkísérletes eredményekkel. Ennek magyarázata lehet, hogy a trombolízis előtti FVIII aktivitás szintek a betegek döntő többségénél igen emelkedettek voltak, ennek következtében a feltehetően plazmin által

mediált FVIII degradáció nem csökkentette le oly mértékben a FVIII aktivitást, amely potenciálisan növelte volna az intracerebralis haemorrhagia kockázatát. A FVIII aktivitás változásával szemben, a VWF antigén értékek a vizsgált időpontokban folyamatos emelkedést mutattak, melynek hátterében elméletileg két tényező állhat. Először is, a plazmin degradálhatja a von Willebrand faktort, amint az már korábbról ismert in vitro kísérletekből. Az általunk használt diagnosztikai teszt poliklonális antitestek alkalmazásával határozza meg a VWF antigén szintjét, ebből fakadóan, a teszt által mért megemelkedett szintek hátterében a fehérje degradációja is állhat. Egy korábbi tanulmányban, mely rt-PA trombolízisben részesült akut myocardialis infarctusban szenvedő kis létszámú betegpopuláción (n=7) vizsgálta különböző haemostasis paraméterek változását a terápia során, azt találta, hogy a trombolízis terápia hatására megemelkedett a VWF antigén szintje, feltehetőleg a VWF multimerek proteolízise következtében. Feltételezések szerint a trombolízissel kezelt akut myocardialis infarctus vérzéses komplikációinak hátterében a VWF multimerek degradációja állhat. Saját tanulmányunk eredményei szerint 24 órával a trombolízis utáni minták VWF antigén szintjei szignifikánsan magasabbak SICH esetén (n=6), a vizsgált populáció többi tagjához viszonyítva. A SICH esetek alacsony számára tekintettel, azonban ezen megfigyelést nagyobb esetszámú tanulmányoknak szükséges alátámasztaniuk. A trombolízist követő VWF antigén szintek megemelkedésének hátterében másrésről az ischaemiás károsodás következtében kialakuló endothelkárosodás is állhat. Korábbi, akut myocardialis infarctusban szenvedő egyéneket vizsgáló tanulmányok eredményei szerint a streptokinázzal végzett trombolízis magasabb VWF antigén szintekkel társult, mely emelkedést a trombolitikus szer hatására kialakult oxidatív stressz következményeként írtak le. Jelen vizsgálataink szerint a VWF antigén szintjei azon betegekben emelkedtek meg 24 órával trombolízis után, akiknek súlyosabb neurológiai károsodásuk volt (NIHSS 6-16 és NIHSS >16), míg a kevésbé súlyos esetekben (NIHSS 0-5) nem találtunk VWF antigén szint emelkedést. Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy legalábbis részben, az emelkedett VWF antigén szintek hátterében endothelkárosodás állhat.

Számos tanulmány vizsgálta a FVIII és VWF szintek, valamint a cardio- és cerebrovascularis rizikófaktorok kapcsolatát. Szakirodalmi adatok többsége szerint a FVIII és VWF szintek emelkedése fokozza az akut ischaemiás stroke kockázatát. Saját tanulmányunk eredményeivel összhangban több korábbi kutatásban is megfigyelték, hogy az akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek többségénél megemelkedtek a

FVIII és VWF szintek. Jelen tanulmány eredményei és korábbi szakirodalmi adatok szerint továbbá, a felvételtkor vizsgált, NIHSS pontrendszer segítségével megállapított súlyosság összefüggést mutatott az emelkedett FVIII és VWF szintekkel. Ezen korábbi eredményeken túlmenően vizsgálatunk eredményei arra is felhívják a figyelmet, hogy a trombolízis folyamán megemelkedett FVIII és VWF szintek szoros összefüggést mutatnak a 24 órás kontroll CT ASPECT pontrendszer értékeivel. A 24 órával a trombolízis után meghatározott ASPECT értékek egyedül a közvetlenül a trombolízis után mért FVIII aktivitás szintekkel nem mutattak szignifikáns kapcsolatot, mely valószínűleg a FVIII plazmin mediált degradációjának köszönhető. A kontroll CT ASPECT értékeinek szignifikáns összefüggése az általunk vizsgált haemostasis paraméterekkel azért is különösen figyelemre méltó, mert a FVIII aktivitás/VWF antigén szintek és a stroke súlyossága közötti összefüggést a NIHSS pontrendszer mellett képalkotó módszerekkel meghatározott pontrendszerrel való összefüggés révén is alátámasztja. Az általunk fellelhető szakirodalmi adatok között nem találtunk haemostasis paraméterek és ehhez hasonló képalkotó eljárás kapcsolatát igazoló közleményt.

Az akut ischaemiás stroke etiológiája és a FVIII, valamint VWF közötti kapcsolatot vizsgáló néhány tanulmány eredményei ellentmondásos képet mutatnak. Jelen tanulmányban nem találtunk összefüggést a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek és a TOAST által megállapított etiológiai altípusok között.

Míg akut myocardialis infarctus esetén a trombolízis és a VWF közötti kapcsolatról ismertek korábbi szakirodalmi adatok, addig akut ischaemiás stroke trombolitikus terápiája esetén a VWF és FVIII szintekről már jóval korlátozottabbak az információk, nagyobb beteglétszámot bevonó klinikai tanulmányokat eddig még nem közöltek.

Vizsgálatunk eredményei alapján a trombolízis után közvetlenül, valamint 24 órával később gyűjtött vérmintákból mért referencia tartomány fölötti FVIII aktivitás és VWF antigén szint szignifikáns, független rizikófaktornak bizonyult a trombolízis után 90 nappal később meghatározott kedvezőtlen funkcionális kimenetelre nézve. Eredményeink szerint mindkét haemostasis paraméter a hosszú távú funkcionális kimenetel ígéretes, szignifikáns prognosztikus értékkel rendelkező biomarkere lehet. Ezen haemostasis faktorok biomarkerként való alkalmazása segíthet azon betegek kiválasztásában, akik a trombolízis után/mellett alternatív terápiát igényelnek. Ugyanakkor figyelemmel kell lenni arra, hogy eredményeink alapján a FVIII aktivitás és VWF antigén trombolízis előtti értékei nem jelzik a trombolízis kimenetelét.

Bár eredményeink alapján a trombolízist követően mért FVIII aktivitás és VWF antigén szintek prognosztikus értékűek a terápia kimenetelére vonatkozóan, fontosnak tartjuk kiemelni, hogy ezen eredményeket potenciálisan értékes leíró adatoknak tekintjük, melyek hasznosak lehetnek jövőbeli kutatások számára, de a vizsgálat klinikai gyakorlati haszna további megerősítésre vár. A mechanikus thrombectomia egyre nagyobb térnyerésével a klinikai gyakorlatban új típusú döntéshelyzetek keletkeznek. Tekintettel az újabb terápiás lehetőségekre, hasznosak lehetnek olyan biomarkerek, melyek a hosszú távú kimenetellel kapcsolatban prediktív értékkel bírnak, így hasznos lehet ezen biomarkerek beágyazása rt-PA trombolízist kiegészítő alternatív terápiák igényét meghatározó algoritmusokba. Alternatív terápiaként alkalmazható például a mechanikus thrombectomia vagy egyéb gyógyszeres terápia. A VWF további vizsgálata különösen hasznos lehet, hiszen a VWF inhibitorokat tesztelő vizsgálatok már a preklinikai és klinikai fázisban tartanak és az eddig leírtak szerint a VWF inhibitorok biztonságos és ígéretes antithrombotikumok lehetnek a jövőben. Állatkísérletekben a VWF antagonisták és t-PA együttes használatával a VWF antagonisták megakadályozták a további microvascularis thrombusképződést, ezáltal a stroke progresszióját csökkentették. Ezen szakirodalmi adatok különösen figyelemre méltóak a jelen tanulmányunk eredményeivel egybevetve, mely szerint a VWF antigén szintjének medián és IQR értékei minden vizsgált időpontban a referenciatartomány felett voltak az általunk vizsgált populációban. Bár a VWF antagonisták még nem kerültek gyógyszerként való törzskönyvezésre, úgy gondoljuk, hogy az általunk szolgáltatott, a trombolízis során bemutató leíró adatok hasznosak lehetnek a patofiziológia megértésében, mely információk értékesek lehetnek a VWF inhibitorok klinikai alkalmazásakor a jövőben.

Limitációk

A jelen tanulmány limitációi a következők szerint foglalhatóak össze. Bár a tanulmányba bevont betegek száma korlátozott, mégis a témában megjelenő korábbi tanulmányok betegszámához viszonyítva reprezentatívnak tekinthető. A tünettel járó intracranialis haemorrhagia (SICH) alacsony esetszáma miatt a SICH-re és a kedvezőtlen kimenetelre vonatkozó szignifikáns összefüggések nem tekinthetők reprezentatívnak, azokat további, nagyobb esetszámú tanulmánynak kell megerősítenie. Tanulmányunkba nem vontunk be olyan csoportot, mely rt-PA trombolízisre nem alkalmas akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegekből állt volna. Bár elméletileg

logikus lenne a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek és különböző kimeneteli változók kapcsolatát rt-PA terápiában részesült és nem részesült csoportokban összehasonlítani, azonban a két csoport közti alapvető különbségek szignifikáns hatást gyakorolhatnak az eredményekre, így téves következtetésekhöz vezethetnének. Az rt-PA terápiában részesült és nem részesült betegek között a következő jelentős különbségek lehetnek: a tünetek és az ellátás között eltelt idő igen változatos lehet az rt-PA trombolízisben nem részesülők esetén, továbbá ezen csoportban a koagulációs szűrőteszt, antikoagulálás, kor tekintetében is nagy különbségek adódhatnak.

A legmodernebb agyi képalkotó eljárások (pl. perfusioról és kollaterális keringésről informáló képalkotó eljárások) alkalmazására nem volt lehetőségünk, ezeknek hiánya korlátozza a tanulmány szélesebb körű felhasználhatóságát.

A tanulmány tervezésekor a célkitűzés olyan potenciális biomarkerek keresése volt, melyek prediktív értékűek a trombolízis hosszú távú kimenetelére nézve. Ebből kifolyólag nem történtek olyan funkcionális vizsgálatok, melyek a FVIII és VWF fehérjék plazmin általi degradációját vizsgálta volna. Korábbi szakirodalmi adatokra alapoztuk azon feltevésünket, hogy a tanulmányunkban közvetlenül a trombolízis után gyűjtött mintákban megfigyelt FVIII aktivitás csökkenés a plazmin hatására bekövetkező FVIII degradáció következménye. Ezen hipotézisünket azonban nem támasztottuk alá biokémiai vizsgálatokkal. A von Willebrand faktort illetően csak az antigén szinteket határoztuk meg, és nem végeztünk funkcionális teszteket (pl. ristocetin indukálta vagy egyéb típusú aktivitás tesztek, kollagén-kötő assay, multimer vizsgálat). Azt, hogy az általunk megfigyelt FVIII és VWF-t érintő kvalitatív változásoknak van-e patofiziológiai vonatkozása, valamint prognosztikus értéke az akut stroke trombolízis terápiája kapcsán, más jellegű tanulmányoknak kell vizsgálnia.

Konklúzió

Jelen tanulmányban a FVIII aktivitás és VWF antigén szintjeinek változását vizsgáltuk a trombolízis terápia során konszekutív, akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek esetén. Megfigyeléseink szerint a közvetlenül és 24 órával a trombolízis után gyűjtött minták emelkedett FVIII aktivitás és VWF antigén szintje független prognosztikus értékkel bír a trombolízis után 90 nappal meghatározott kedvezőtlen hosszú távú kimenetelre nézve.

Összesített diszkusszió

A cardio- és cerebrovascularis betegségek fejlett országokban a vezető halálokok közé tartoznak. Bár ezen betegségcsoportok népegészségügyi jelentőségük miatt intenzíven kutatottak, továbbra is kihívást jelent patomechanizmusuk jobb megértése, valamint olyan biomarkerek azonosítása, amelyek a kialakulásuk rizikóját előrejelzik és/vagy a kimenetel szempontjából prognosztikai értékkel bírnak.

A pitvarfibrilláció legsúlyosabb szövődményének a cardioemboliás eredetű ischaemiás stroke tekinthető. A cardioemboliás stroke az ischaemiás stroke kb 21-37%-ában fordul elő. Irodalmi adatok szerint a VWF vizsgálata pitvarfibrilláló betegek esetén a cardioemboliás ischaemiás stroke rizikófaktoraként hasznos biomarker lehet és kiegészítheti a jelenleg alkalmazott, pusztán anamnesztikus adatokat felhasználó klinikai skálákat. Vizsgálataink megerősítik az emelkedett VWF és az ehhez társuló emelkedett FVIII szintek meglétét pitvarfibrilláló betegekben a nem pitvarfibrilláló kontrollokhoz képest. Eredményeink arra is rávilágítottak, hogy az emelkedés mértéke intracardialisan és a perifériás vérben hasonló. Eredményeink alapján a FVIII és VWF hasznos biomarker lehet ischaemiás stroke trombolízises terápiája után a trombolízis utáni súlyosság, valamint hosszú távú kimenetel biomerkekereként is. A két paraméter vizsgálata segíthet a terápiás sikertelenség okainak jobb megértésében, az így nyert ismeretek kiindulópontot jelenthetnek a jövőben alternatív terápiás megközelítések kidolgozásához. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy mind pitvarfibrillációban, mind ischaemiás stroke-ban az általunk vizsgált haemostasis paraméterek változásainak további vizsgálata, és a dolgozatban tárgyalt eredmények megerősítése szükséges nagyobb populációt bevonó tanulmányokkal.

Összefoglalva eredményeinket az emelkedett FVIII és VWF szintek jelezhetik a pitvarfibrillációval társuló thromboemboliás rizikót, míg ischaemiás stroke esetén a trombolitikus terápia után mért emelkedett FVIII és VWF szintek a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel független prediktorai.

A jelölt saját eredményei, új megállapításai

- Pitvarfibrilláló betegek és nem pitvarfibrilláló kontrollok intracardialis és perifériás vérmintáiból megvizsgálva a haemostasis és fibrinolitikus rendszer számos markerét megállapítottuk, hogy a FVIII aktivitás és a VWF antigén szint a pitvarfibrilláló betegekben szignifikánsan emelkedett mind az intracardialis, mind a perifériás vérmintákban. Az FVIII aktivitás és VWF szintek közötti jó korreláció arra utalt, hogy a magas szintek hátterében endothelkárosodás állhat.
- Megállapítottuk, hogy a bal fülcséből származó vérminták pitvarfibrilláló betegek és nem pitvarfibrilláló kontrollok esetén sem mutattak fokozott prothrombotikus eltérést a bal pitvarból származó vérmintákhoz képest.
- Lokális (intracardialis), pitvarfibrilláció-specifikus haemostasis vagy fibrinolízis eltérést az általunk vizsgált paraméterekkel nem detektáltunk. Lokális (intracardialis), nem pitvarfibrilláció-specifikus eltérést azonban több paraméter esetén megfigyeltünk. Megállapítottuk, hogy a TAT-komplex, FM, PAP-komplex, D-dimer szintek szignifikánsan magasabbak voltak a bal pitvarból származó vérmintákban pitvarfibrilláló és nem pitvarfibrilláló betegeknél egyaránt. Ezen paraméterek emelkedett szintje a katéteres beavatkozás során nem-pitvarfibrilláció-specifikus, átmeneti thrombotikus rizikót jelzett mindkét betegcsoportban.
- Ischaemiás stroke-on átesett, intravénás trombolitikus terápiában részesülő betegek vérmintáit a trombolízis előtt, közvetlenül a trombolízis után és 24 órával a trombolízis után vizsgálva megállapítottuk, hogy a VWF antigén szintek mediánja és az interkvartilis tartomány alsó határértéke is a referencia tartomány felett voltak a teljes vizsgálati kohorszban, mindhárom időpontban. A FVIII aktivitás mediánja a betegek beérkezésekor vett mintákban szintén meghaladta a referenciatartomány felső határértékét, azonban közvetlenül a trombolízis után levett mintákban nagymértékű, szignifikáns csökkenést mutatott a terápia előtti értékekhez képest, majd 24 órával később ismét megemelkedett a szintje.
- Megfigyeltük, hogy a VWF antigén szintje súlyosabb stroke esetén (NIHSS >16 és NIHSS 6-16) már a betegek beérkezésekor is szignifikánsan magasabb volt az enyhébb stroke-ot elszenvedett betegekhez képest (NIHSS <6). A súlyosabb

stroke-ot szenvedő betegek esetén a VWF antigén szintek fokozatosan és szignifikánsan emelkedtek a trombolízist követően. A 24 órával a trombolízis utáni mintákban megfigyelt magas VWF antigén szintek szignifikáns összefüggést mutattak a tünettel járó intracranialis vérzés előfordulásával a vizsgált populációban.

- A súlyosabb akut ischaemiás stroke és az emelkedett VWF antigén szintek kapcsolatát az a megfigyelés is alátámasztotta, hogy a 24 órás kontroll vizsgálat esetén a kedvezőtlenebb ASPECT pontokhoz szignifikánsan magasabb VWF antigén szintek társultak minden mintavételi időpontban. FVIII esetén közvetlenül a trombolízis utáni időpontban nem volt szignifikáns összefüggés a 24 órás kontroll CT kedvezőtlen ASPECT pontértékeivel, azonban a lízis előtti és 24 órával trombolízis utáni FVIII értékek esetén már szignifikáns kapcsolat volt kimutatható.
- Megfigyeltük, hogy a FVIII aktivitás és VWF antigén szintek jól korreláltak a betegek felvételekor vett vérmintákban ($r=0,748$, $p<0,001$), ugyanakkor nem mutattak szignifikáns korrelációt a trombolízist követően, melynek hátterében feltételezhetően plazmin-mediált FVIII degradáció áll.
- Többváltozós logisztikus regressziós modellt alkalmazva igazoltuk, hogy a trombolízist követően azonnal és 24 órával később detektált emelkedett FVIII és VWF antigén szintek a rossz hosszú távú kimenetel (90 napos mRS ≥ 3) független rizikótényezői (lízis után közvetlenül FVIII: OR:7,1, 95% CI: 1,7-28,4, $p=0,006$; VWF: OR: 6,3, 95% CI: 1,8-21,7, $p=0,003$, 24 órával a lízis után: FVIII OR: 4,7, 95 % CI: 1,4-15,4, $p=0,011$, VWF: OR: 19,0, 95% CI: 1,9-187,0, $p=0,012$).

A szerzők közreműködése a tanulmányok megvalósításában

Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben

A tanulmány tervezésében Prof. Csiba László, Prof. Csanádi Zoltán, Prof. Muszbek László, Dr. Bereczky Zsuzsanna és Dr. Bagoly Zsuzsa vett részt. A mintagyűjtés folyamatában Dr. Tóth Noémi Klára, Prof. Csanádi Zoltán, Dr. Kiss Alexandra, Dr. Hajas Orsolya, Dr. Nagy-Baló Edina, Dr. Kovács Kitti Bernadett és Sarkady Ferenc vett részt. A klinikai adatok felvételében Prof. Csanádi Zoltán, Dr. Kiss Alexandra, Dr. Hajas Orsolya, Dr. Nagy-Baló Edina és Dr. Kovács Kitti Bernadett vett részt. Dr. Tóth Noémi Klára végezte el a laboratóriumi méréseket. Dr. Tóth Noémi Klára és Dr. Bagoly Zsuzsa elemezte a klinikai adatokat és laboratóriumi eredményeket, megtervezte és elvégezte a statisztikai számításokat és megírta a közleményt.

A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben

A tanulmány tervezésében Prof. Csiba László és Dr. Bagoly Zsuzsa vett részt. A mintagyűjtés folyamatában és a klinikai, továbbá radiológiai adatok felvételében, előkészítésében Dr. Székely Edina Gabriella, Dr. Czuriga-Kovács Katalin Réka, Sarkady Ferenc, Prof. Berényi Ervin, Dr. Lánczi Levente István, Dr. Fekete Klára, Prof. Fekete István vett részt. Dr. Tóth Noémi Klára Nagy Orsolya közreműködésével végezte el a laboratóriumi méréseket. Dr. Tóth Noémi Klára és Dr. Bagoly Zsuzsa elemezte a klinikai adatokat és laboratóriumi eredményeket, megtervezte és elvégezte a statisztikai számításokat és megírta a közleményt.

Összefoglalás

Bevezetés: A cardio- és cerebrovascularis betegségek népegészségügyi jelentőségük miatt intenzíven kutatottak, mégis, kihívást jelent patomechanizmusuk jobb megértése, továbbá a kialakulásuk rizikóját előrejelző és/vagy a kimenetel szempontjából prognosztikai értékkel bíró biomarkerek azonosítása.

Betegek és módszerek: Munkánk során két obszervációs klinikai tanulmányban vizsgáltuk az egyes haemostasis és fibrinolitikus faktorok szintjét, különös tekintettel a VIII-as faktorra (FVIII) és a von Willebrand faktorra (VWF) pitvarfibrilláló betegekben, továbbá akut ischaemiás stroke-on átesett betegekben. Az első vizsgálatba összesen 24, pitvarfibrillációban szenvedő beteg és 14, egyéb supraventricularis tachycardiában szenvedő kontroll került be. Mindkét csoport esetén a vérvétel az elektív katéterabláció során a beavatkozás előtt történt három mintavételi helyről: v. femoralis, bal pitvar és bal fülcsé. A vérmintákból elvégeztük a FVIII aktivitás, VWF antigén szint, fibrinogén, XIII-as faktor, α_2 plazmin inhibitor aktivitás, trombin-antitrombin (TAT) -komplex, kvantitatív fibrin monomer (FM) szint, plazminogén, plazmin- α_2 antiplazmin (PAP) -komplex, PAI-1 aktivitás, D-dimer teszteket. A másik tanulmányban 131, ischaemiás stroke miatt trombolízisen átesett beteg vérmintájából határoztuk meg a FVIII aktivitás és VWF antigén szinteket a rekombináns szöveti faktor terápia beadása előtt, közvetlenül a terápia után és 24 órával a lízist követően. Eredményeinket összevetettük a stroke súlyosságával és a terápia rövid-és hosszú-távú kimenetelével.

Eredmények: Pitvarfibrilláló betegekben a FVIII aktivitás és a VWF antigén szint szignifikánsan emelkedett volt az intracardialis és perifériás vérmintákban a nem pitvarfibrilláló kontrollokhoz képest. A haemostasis lokális aktivációjára az emelkedett TAT-komplex, FM, PAP-komplex és D-dimer szintek utaltak, azonban ezek az eltérések nem voltak specifikusak pitvarfibrillációra nézve. Az ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek vizsgálata során a súlyosabb stroke-ot elszenvedett betegekben szignifikánsan magasabb VWF antigénszintet detektáltunk. Logisztikus regressziós modellt alkalmazva igazoltuk, hogy a trombolízist követően emelkedett FVIII és VWF antigén szintek a rossz hosszú távú kimenetel független rizikótényezői (lízis után közvetlenül FVIII: OR:7,1, 95% CI: 1,7-28,4, $p=0,006$; VWF: OR: 6,31, 95% CI: 1,8-21,7, $p=0,003$).

Konklúzió: Az emelkedett FVIII és VWF szintek jelezhetik a pitvarfibrillációval társuló thromboemboliás rizikót, míg az ischaemiás stroke trombolízis terápiája után mért emelkedett FVIII és VWF szintek a kedvezőtlen hosszú távú kimenetel független prediktorai.

Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/299/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Noémi Klára
Neptun kód: AZJLLO
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tóth, N. K.**, Székely, E. G., Czuriga-Kovács, K. R., Sarkady, F., Nagy, O., Lángi, L., Berényi, E., Fekete, K., Fekete, I., Csiba, L., Bagoly, Z.: Elevated factor VIII and von Willebrand factor levels predict unfavorable outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Front. Neurol.* 8, 1-10, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00721>
IF: 3.508 (2017)
2. **Tóth, N. K.**, Csanádi, Z., Hajas, O., Kiss, A., Nagy-Baló, E., Kovács, K. B., Sarkady, F., Muszbek, L., Bereczky, Z., Csiba, L., Bagoly, Z.: Intracardiac hemostasis and fibrinolysis parameters in patients with atrial fibrillation. *Biomed Res. Int.* 2017 (3678017), 1-10, 2017.
IF: 2.583

További közlemények

3. Székely, E. G., Czuriga-Kovács, K. R., Bereczky, Z., Katona, É., Mezei, Z. A., Nagy, A., **Tóth, N. K.**, Berényi, E., Muszbek, L., Csiba, L., Bagoly, Z.: Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Sci. Rep.* 8 (1), 1-9, 2018.
IF: 4.122 (2017)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,213

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,091

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.09.11.

