

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
Bevezetés.....	6
Irodalmi áttekintés	8
A haemostasisrendszer áttekintése	8
Iniciációs fázis	8
Amplifikációs fázis	9
Propagációs fázis.....	10
A fibrinolízis összefoglalása.....	11
A fibrinolízis inhibitorai	12
Az endothelium szerepe a haemostasisban, az endothelkárosodás és markerei	14
A FVIII és a VWF jellemzése és patofiziológiája.....	15
A FVIII biokémiája	15
A VWF faktor biokémiája	17
Emelkedett FVIII és VWF szintek különböző kórállapotokban	19
Pitvarfibrilláció	22
Epidemiológia	22
A pitvarfibrilláció rizikófaktorai	23
Patofiziológia	25
Diagnózis	29
Osztályozás	30
Terápia.....	30
Prognózis	35
Pitvarfibrilláció és biomarkerek.....	35
Stroke	36
Epidemiológia	36
Definíció, altípusok	36
Rizikófaktorok	37
Diagnózis	38
Terápia	42
Rehabilitáció, másodlagos prevenció	44
Prognózis	45
Stroke biomarkerek	45
Célkitűzés	48
Betegek és módszerek	49
Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegeknél.....	49
Betegek és kontrollok.....	49
Elektrofiziológiai beavatkozás és mintagyűjtés	50
Laboratóriumi mérések.....	51

Statisztikai analízis	55
A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben.....	56
Betegek.....	56
Mintagyűjtés és laboratóriumi mérések.....	57
Statisztikai analízis	58
Eredmények.....	59
Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben.....	59
Vizsgálati populáció	59
Haemostasis paraméterek intracardialis szintjei a vizsgálati populációban.....	61
A koaguláció aktivációját jelző paraméterek intracardialis szintjei a vizsgálati populációban	62
Fibrinolitikus markerek intracardialis szintjei a vizsgált populációban	64
A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben.....	66
Betegpopuláció	66
A trombolízis hatása FVIII aktivitás és VWF antigén szintekre	69
A FVIII aktivitás és VWF antigén szintek összefüggése a stroke súlyosságával.....	70
Az emelkedett FVIII aktivitás és VWF antigén szintek prediktív értéke a trombolízis kimenetelét illetően	75
Megbeszélés	80
Intracardialis haemostasis és fibrinolízis markerek vizsgálata pitvarfibrilláló betegekben.....	80
Limitációk.....	82
Konklúzió	83
A FVIII és VWF szintek változása és kapcsolata a terápiás kimenetellel trombolitikus terápiában részesülő akut ischaemiás stroke-os betegekben.....	83
Limitációk.....	86
Konklúzió	87
Összesített diszkusszió	88
A jelölt saját eredményei, új megállapításai	89
A szerzők közreműködése a tanulmányok megvalósításában	91
Összefoglalás	92
Summary	93
Bibliográfia.....	94
Publikációs lista.....	109
Köszönetnyilvánítás	110
Tárgyszavak.....	111
Függelék.....	112

Rövidítések jegyzéke

ABC pontrendszer	<u>A</u> ge, <u>B</u> iomarkers, <u>C</u> linical history (kor, biomarkerek, klinikai anamnézis)
ACEi	angiotenzin konvertáló enzim inhibitor
ADAMTS13	<u>A</u> <u>D</u> isintegrin <u>A</u> nd <u>M</u> etalloproteinase with <u>T</u> hrombo <u>S</u> pondin-1 motifs <u>13</u> th member (egy disintegrin és metalloproteináz trombospondin 1-es típus motívummal, 13. tag)
ADP	adenozin-difoszfát
α2-PI	α 2 plazmin inhibitor
ANCOVA	kovariancia analízis
ANP	pitvari natriuretikus peptid
APC	aktivált protein C
APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
ASCOD klasszifikációs skála	<u>A</u> therosclerosis, <u>S</u> mall-vessel disease, <u>C</u> ardiac pathology, <u>O</u> ther causes, <u>D</u> issection (atherosclerosis, kisérbetegség, cardialis, egyéb ok és dissectio)
aSICH	<u>A</u> Symptomatic <u>I</u> ntra <u>C</u> ranial <u>H</u> emorrhage (tünetet nem okozó intracranialis haemorrhagia)
ASPECT	<u>A</u> lberta <u>S</u> troke <u>P</u> rogram <u>E</u> arly <u>CT</u> score (Alberta Stroke program korai CT pontrendszer)
ATIII	antitrombin III
AV-csomó	atrioventricularis csomó
BMI	testtömeg index
BNP	agyi natriuretikus peptid
CHADS₂ pontrendszer	<u>C</u> ongestive Heart failure, <u>H</u> ypertension, <u>A</u> ge ≥ 75 , <u>D</u> iabetes, <u>S</u> troke (szívelégtelenség, hypertensio, ≥ 75 éves kor, diabetes mellitus, stroke)
CHA₂DS₂-VASc pontrendszer	<u>C</u> ongestive Heart failure, <u>H</u> ypertension, <u>A</u> ge ≥ 75 , <u>D</u> iabetes, <u>S</u> troke, <u>V</u> ascular disease, <u>A</u> ge 65-74, <u>S</u> ex <u>C</u> ategory (szívelégtelenség, hypertensio, ≥ 75 éves kor, diabetes mellitus, stroke, vascularis betegség, 65-74 éves kor, nem
CI	konfidencia intervallum
CT	computer tomographia
CTA	computer tomographia angiographia
CTAD	nátrium-citrát, theophyllin, adenozin és dipyridamol
DW MRI	diffúzió súlyozott mágneses rezonancia képalkotás
ECASS II	<u>E</u> uropean <u>C</u> ooperative <u>A</u> cute <u>S</u> troke <u>S</u> tudy II
EHRA	<u>E</u> uropean <u>H</u> eart <u>R</u> hythm <u>A</u> ssociation
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálati módszer
EPCR	endothelsejt protein C receptor

ER	endoplazmatikus retikulum
ESO	<u>E</u> uropean <u>S</u> troke <u>O</u> rganisation
FII	II-es faktor (protrombin)
FIIa	aktivált II-es faktor (trombin)
FIX(a)	(aktivált) IX-es faktor
FV(a)	(aktivált) V-ös faktor
FVII(a)	(aktivált) VII-es faktor
FVIII(a)	(aktivált) VIII-as faktor
FVIII:C	VIII-as faktor koaguláns aktivitás
FX(a)	(aktivált) X-es faktor
FXI(a)	(aktivált) XI-es faktor
FXIII(a)	(aktivált) XIII-as faktor
FM	fibrin monomer
GABA	γ -amino-vajsav
GP	glikoprotein
HAS-BLED pontrendszer	<u>H</u> ypertension, <u>A</u> bnormal renal and liver function, <u>S</u> troke, <u>B</u> leeding, <u>L</u> abile INR, <u>E</u> lderly, <u>D</u> rugs or <u>A</u> lcohol (hypertensio, kóros vese és máj funkció, stroke, vérzés, labilis INR, idős kor, drog vagy alkoholfogyasztás)
HR	<u>H</u> azard <u>R</u> atio (kockázati hányados)
(hs)CRP	(nagy szenzitivitású) C-reaktív protein meghatározás
(hs)TnT	(nagy szenzitivitású) troponin T meghatározás
ICAM-1	intracellularis adhéziós molekula-1
ICE	intracardialis ultrahang
IgG	immunglobulin G
IGFBP7	inzulin szerű növekedési faktort kötő protein-7
IL	interleukin
INR	nemzetközi normalizált ráta
IQR	interkvartilis tartomány
ISTH	<u>I</u> nternational <u>S</u> ociety on <u>T</u> hrombosis and <u>H</u> aemostasis
iv. rt-PA	intravénás rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor
K₃-EDTA	K ₃ -etilén-diamin-tetraecetsav
LDL	kis sűrűségű lipoprotein
LRP-1	low density lipoprotein receptor-related protein-1
MMP-9	matrix metalloproteináz-9
MRA	mágneses rezonancia angiographia
MRI	mágneses rezonancia képalkotás
mRS	módosított Rankin-skála
NIHSS	<u>N</u> ational Institute of Health Stroke skála
NOAC	új típusú orális antikoaguláns

NPV	negatív prediktív érték
NSE	neuron specifikus enoláz
NYHA	New York Heart Association
OR	<u>O</u> dds <u>R</u> atio (esélyhányados)
PAF	thrombocyta aktiváló faktor
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PAI-2	plazminogén aktivátor inhibitor-2
PAR	proteáz aktiválta receptor
pc-ASPECT	<u>p</u> osterior <u>c</u> irculation <u>A</u> lberta <u>S</u> troke <u>P</u> rogram <u>E</u> arly <u>C</u> T score (posterior keringés Alberta Stroke program korai CT pontrendszer)
PGI₂	prosztaglandin (prosztaglandin) I ₂
PPV	pozitív prediktív érték
RR	<u>R</u> elative <u>R</u> isk (relatív rizikó)
S100β	S100 kalcium kötő fehérje β
SEC	spontán echo kontraszt
SICH	<u>S</u> ymptomatic <u>I</u> ntra <u>C</u> ranial <u>H</u> emorrhage (tünettel járó intracranialis haemorrhagia)
SNP	egypontos nukleotid polimorfizmus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAFI(a)	<u>T</u> hrombin <u>A</u> ctivable <u>F</u> ibrinolysis <u>I</u> nhibitor, activated (trombin aktiválta fibrinolízis inhibitor aktivált formája)
TEE	transesophagealis echographia
TF	szöveti faktor
TFPI	szöveti faktor útvonal inhibitor
TGF-β	transzformáló növekedési faktor- β
TIA	átmeneti agyi ischaemiás roham
TLR	Toll-szerű receptor
TM	trombomodulin
TMB	tetrametil-benzidín
TNF-α	tumor nekrosis faktor α
TOAST klasszifikáció	<u>T</u> rial of <u>O</u> rg 10172 in <u>A</u> cute <u>S</u> troke <u>T</u> reatment
t-PA	szöveti típusú plazminogén aktivátor
TXA₂	tromboxán A ₂
u-PA	urokináz típusú plazminogén aktivátor
VCAM-1	vascularis sejt adhéziós molekula-1
VKA	K-vitamin antagonist
VWF	von Willebrand faktor

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 [1]. 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 [2].

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) [2]. 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 [2,3].

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-

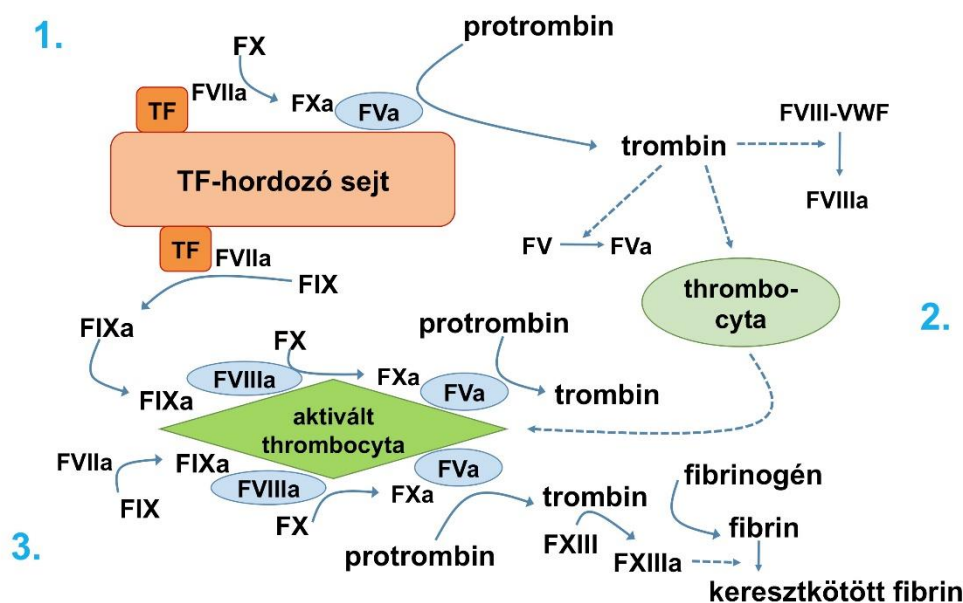
triász (pangás, kóros érfal szerkezeti változások és a haemostasis és fibrinolitikus rendszerek egyensúlyának felbomlása) teljesüléséből adódnak [4]. Több tanulmány foglalkozott már a pitvarfibrilláció során fennálló hiperkoagulábilis állapot vizsgálatával, de a koagulációs kaszkádot aktiváló kiindulási folyamat még nem egyértelműen tisztázott [5]. 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 thrombosis hajlam 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 teszik 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 [6,7]. 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 [8]. Hasonlóan, a mechanikus thrombectomyán átesettek csak mindössze 36%-a lesz teljesen önellátó és 2,5%-ban fordul elő vérzéses szövődmény [9]. 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 [10], Ratnoff és Davie [11] által 1964-ben leírt, a koaguláció kaszkádszerű aktiválódását hangsúlyozó modellt napjainkban felváltotta a sejt alapú modell, amit Hoffman és Monroe írt le 2001-ben [12]. Ez a modell a koagulációt három egymással átfedő [13] részre bontja: a szöveti faktort hordozó sejteken játszódó [13] **iniciációs szakaszra**, amely során csak kis mennyiségű aktív koagulációs fehérje keletkezik [14], az **amplifikációs szakaszra**, mely során a thrombocyták és a kofaktorok aktiválódása történik, a nagy mértékű trombingeneráció érdekében [13], valamint az aktivált thrombocyták felszínén játszódó **propagációs szakaszra**, mely során nagy mennyiségű trombin, valamint fibrinalvadék képződik (1. ábra) [13,14].



1. ábra: A koaguláció sejt alapú modellje

TF: szöveti faktor; F: faktor; a: aktivált. 1.: iniciációs fázis, 2.: amplifikációs fázis, 3.: propagációs fázis. Forrás: [15] alapján

Iniciációs fázis

Az érfal sérülésekor a subendothelialis sejtek (pl. simaizomsejtek és fibroblastok) kapcsolatba kerülnek a vérárammal. Ezen sejtek felszínén megtalálható a szöveti faktor (TF) transzmembrán glikoprotein, mely az aktivált VII-es faktor (FVIIa) kofaktoraként a

véralvadási folyamat beindulásának fő iniciátora. A TF komplexet alkotva a FVIIa-ral kis mennyiségben proteolitikus hasítással aktiválja a IX-es és X-es faktorokat (FIXa és FXa). A FXa komplexet alkotva kofaktorával, az aktivált V-ös faktorról (FVa) a protrombint (FII) trombinná (FIIa) konvertálja a TF-t expresszázó sejteken. A FXa disszociálhat a sejtfelszínről, hogy távoli sejteken is ún. protrombináz komplexet képezzen, bár diffúzióját jelentősen limitálják a vérplazmában jelen lévő proteáz inhibitorok, mint a szöveti faktor útvonal inhibitor (TFPI) és a szerin proteáz inhibitor antitrombin III (ATIII) [14]. A FIXa-t nem gátolja a TFPI, az ATIII pedig csak lassan gátolja [13], így könnyebben diffundálhat más sejtfelszínre, hogy részt vehessen a koaguláció propagációs fázisában [14].

Amplifikációs fázis

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 trombocyták GP-Ib α receptorához kötődve iniciálja a trombocytadhézió folyamatát, mely során aktiválódnak a trombocyták [16]. A koaguláció során keletkező trombin a trombocyták GP-Ib-IX-V komplexe [17] és proteáz aktivált receptorai (PAR) [12] révén aktiválja a trombocytákat [14]. Az aktiváció hatására a trombocyták alakváltozáson mennek keresztül, membránjuk külső és belső felszíne közötti aszimmetrikus foszfolipid-megoszlás megváltozik, megjelennek a külső felszínen a prokoaguláns, negatív töltésű foszfolipidek, úgymint a foszfatidil-szerin és foszfatidil-etanolamin. A Gla-domént tartalmazó alvadási faktorok (pl. FII, FVII, FIX, FX) elsősorban a foszfatidil-szerin-klaszterekhez kötődnek, a foszfatidil-szerin jelenlétében a koagulációs reakciók több ezerszeresére gyorsulnak [18]. A trombocyták GP-Ib-IX-V komplexe nemcsak a trombint köti, hanem a VWF- VIII-as faktor (FVIII) komplexet is, ráadásul, mivel a kötőhelyük távol van egymástól, ezért egy időben is tud a trombocytához kötődni mind a trombin, mind a VWF-FVIII-komplex. A GP-Ib-IX-V komplex fontos szerepet játszik abban, hogy a trombin megkötésével lokalizálja azt a trombocyta felszínén, lehetővé téve, hogy a trombin más prokoaguláns fehérjéket is aktiváljon [12]. A trombin aktiválja a trombocyták α -granulumaiból szekretált és a trombocyták felszínéhez kötődő V-ös faktort (ezáltal a protrombináz aktivitást megnövelve) [12,14]. A trombin a trombocytához kötődő VWF-FVIII komplexről lehasítja a VIII-as faktort, ezáltal aktiválva azt (FVIIIa). A FVIIIa saját

kötőhelyén keresztül továbbra is kötődik a thrombocyták felszínéhez [12]. A FVIIIa a FIXa kofaktoraként szolgál az aktivált thrombocyták felszínén, komplexük a FX-t konvertálja aktív FX-rá (FXa). Ezen kívül a trombin a XI-es faktort konvertálja aktivált XI-es faktorrá (FXIa) [14].

A thrombocyták aktiváció hatására szekretálják különböző granulumaik tartalmát, melyek a koaguláció folyamatát segítik, például az α -granulumok fibrinogén, VWF, GP-Ib-IX-V komplex, FV és FIX tartalma, továbbá a denz granulumok Ca^{2+} és polifoszfát tartalma révén. Az aktivált thrombocyta a denz granulumokból felszabaduló ADP (adenozin-difoszfát) szekréciója révén további thrombocyták aggregációját is előidézi. Az aktivált thrombocyta α -granulumaiból a koaguláció regulációjáért felelős anyagok is szekretálódnak (pl. ATIII, protein S és TFPI) [19].

Propagációs fázis

A propagációs fázis fő színtereként a prokoaguláns foszfolipideket tartalmazó sejt felszínnek szolgálnak, úgymint az aktivált thrombocyták [14], melyeknek nagy affinitású kötőhelyei vannak a FIX, FX és FXI részére [12]. A FIXa a szöveti faktort hordozó sejtekről diffúzióval el tud jutni a thrombocyták felszínéhez, hogy ott a FVIIIa-ral létrehozza a „tenáz-komplexet”, melynek feladata a FX aktiválása [12]. A FIXa a thrombocyták felszínén, lokálisan is képződik: a FXIa konvertálja a IX-es faktort aktív IX-es faktorrá, az így aktivált FIXa komplexet képezve a FVIIIa-ral katalizálja a FX aktivizációját. A FXa-FVa komplex a nagy mennyiségű trombin képződését katalizálja [14]. A trombin a fibrinogén fibrinopeptid A és B részének lehasításával katalizálja a fibrinogén átalakulását fibrinné. A solubilis fibrin monomerek spontán fibrin polimerekké rendeződnek össze [18]. A trombin által aktivált XIII-as faktor (FXIIIa) transzglutamináz aktivitásával az egymás melletti fibrin láncokat keresztköti, fibrin γ -lánc dimereket és α -lánc polimereket hozva létre, ezáltal elasztikus, stabil fibrin alvadék jön létre [14,20].

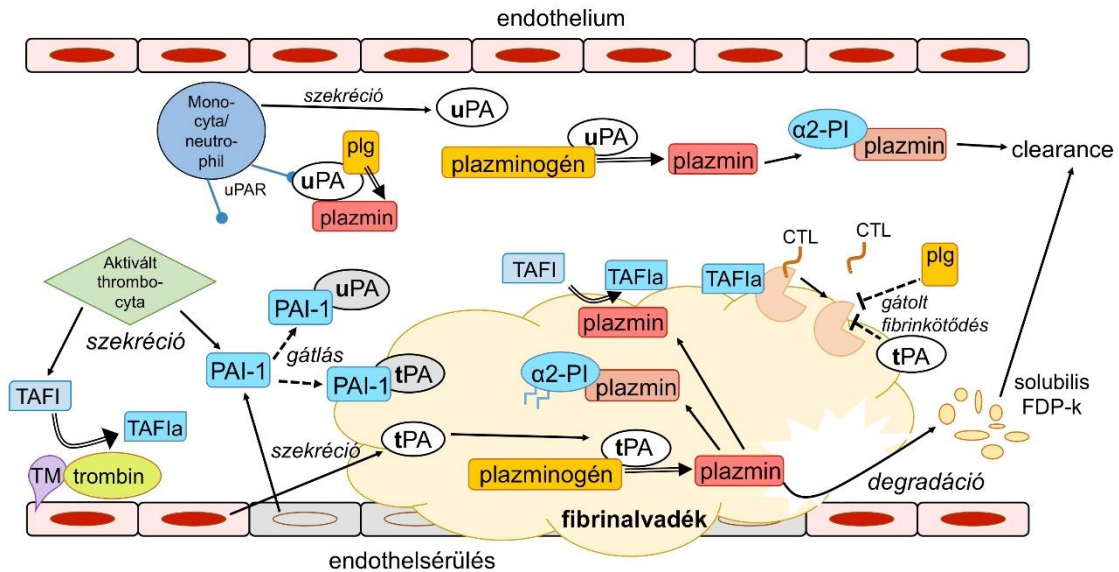
A koaguláció regulációjáért több enzim összetett hatása felelős, melyek gátló hatásukat a koaguláció különböző szakaszaiban fejtik ki [14]. Ezen fehérjék közé tartozik az endothelsejteken jelen lévő transzmembrán trombomodulin, a transzmembrán glikoprotein EPCR (endothelsejt protein C receptor). A koaguláció regulációjáért felelős továbbá az (aktivált) protein C, protein S, a thrombocytákban, endothelsejteken és solubilis formában előforduló TFPI (szöveti faktor útvonal inhibitor), valamint az antitrombin III, mely utóbbi a FXa és trombin gátlásával a koaguláció egyik legfontosabb

inhibitora [12,14]. A trombin-antitrombin III 1:1 arányú komplexe (TAT-komplex) az in vivo trombingeneráció érzékeny markere [21].

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 (**2. ábra**) [22]. A plazmin plazminogén aktivátorok hatására keletkezik plazminogénből, mely egyláncú glikoprotein, szintézisének legfőbb helye a máj, de a legtöbb szövet extravascularis terében [23], valamint a thrombocyták α -granulumaiban is megtalálható [24]. A fibrinolízis első lépéseként a plazminogén a fibrin felszínén található lizincsoportokhoz kötődik és aktiválódik. A keletkező szerin proteáz plazmin a fibrinalvadékat 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 [22,25]. A részlegesen degradált fibrin C-terminális lizin residuumokat tartalmaz, melyek fokozzák a plazminogén affinitását a részben degradálódott fibrinhez, ezáltal további plazmin generálódik [26].

A **plazminogén aktivátorai** közé tartoznak a szöveti típusú plazminogén aktivátor (t-PA) és az urokináz típusú plazminogén aktivátor (u-PA), mely utóbbi nem igényli a fibrin kofaktor funkcióját, az u-PA receptora sokféle sejtfelszínen megtalálható, így lokalizálja az uPA-t és a plazminogént. A fibrin nemcsak szubsztrátja, hanem regulátora is a fibrinolízisnek: mind a plazminogént, mind a t-PA-t köti a felszínéhez, ezáltal lokalizálja, és fokozza a plazmin képződését. A plazminogén és a t-PA specifikus lizin kötőhelyei a fibrinogén-fibrin átalakulás után keletkeznek konformációváltozás hatására [23,25,27]. A plazmin, pozitív feedback mechanizmus útján mind a t-PA-t, mind az u-PA-t hasítja, ezáltal egy láncú polipeptidből aktívabb két láncú polipeptiddé alakítja őket [22]. A t-PA egy szerin proteáz típusú glikoprotein, kisebb erek endothelsejtjei szintetizálják és expresszálják aktivációs ingerek hatására (pl. trombin, hisztamin, adrenalin, nyíróerő) [22].



2. ábra: A fibrinolízis egyensúlya

u-PA: urokináz típusú plazminogén aktivátor; uPAR: u-PA receptor; t-PA: szöveti típusú plazminogén aktivátor; plg: plazminogén, TAFI: trombin aktiválta fibrinolízis inhibitor; TAFIa: aktivált TAFI, TM: trombomodulin, PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1, α2-PI: α2 plazmin inhibitor; CTL: C-terminális lizin residuum, FDP: fibrin degradációs termék. Forrás: [23] alapján

Magas plazminkoncentrációk esetén nemcsak fibrinhasítás, hanem fibrinogénhasítás is történik, fibrinogén degradációs termékeket eredményezve. Magas plazmin koncentrációk pl. trombolitikus terápia és disszeminált intravaszkuláris koaguláció esetén fordulnak elő. Bár a vékonyabb fibrinszálok gyorsabban degradálódnak, a vékony fibrinszálokból álló, ezért kompaktabb fibrinalvadék mégis lassabban degradálódik, mint a vastagabb fibrinszálokból álló, lazább alvadék [25]. Magas trombinkoncentráció esetén figyelték meg sűrűbb, vékonyabb fibrinrostokból álló fibrinalvadék képződését, ami fokozott thrombosiszikkóval társul, alacsony trombinkoncentrációnál pedig lazább szerkezetű, vastagabb fibrinszálokból álló alvadék keletkezik, mely fokozottabb vérzési kockázattal jár együtt [28,29].

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 természetes vagy mesterséges C-terminális lizin-analógok (pl. ε-amino-kapronsav) a fibrinen található C-terminális lizinnel analógiát mutatva kompetíció révén gátolják a fibrinolízist [30].

A trombin aktiválta fibrinolízis inhibitor **TAFI** aktivált formája (TAFIa) egy karboxipeptidáz, mely eltávolítja a fibrinről a C-terminális lizin kötőhelyet, ezáltal nagymértékben csökkentve a plazminogén és a t-PA fibrin iránti affinitását [14,26,30,31].

A TAFI legfőbb aktivátora a trombin-trombomodulin komplex, kisebb mértékben a plazmin-glükózaminoglikán, a plazmin és a trombin is tudja aktiválni [14,30].

A plazmin legfőbb inhibitora az $\alpha 2$ plazmin inhibitor (**$\alpha 2$ -PI**). Az $\alpha 2$ -PI a plazmint a fibrinhez hasonlóan C-terminális lizingazdag szegmentumán keresztül köti, és 1:1 arányú komplex (PAP-komplex) kialakítása révén az aktív centrumát inaktíválja. Ennek megfelelően a fibrin C-terminális lizin residuumaihoz kötött plazmin védelmet élvez az irreverzibilis szerin proteáz inhibitor $\alpha 2$ -PI-ral szemben [30,32]. A májban szintetizálódó, a thrombocyták α -granulumaiban is megtalálható $\alpha 2$ -PI glikoprotein a szabad plazminnal rendkívül gyorsan képez irreverzibilis komplexet [24,33]. A fibrinalvadék képződése során a FXIIIa keresztköti az $\alpha 2$ -PI N-terminális régióját a fibrin α -láncához, ezáltal inkorporálódik a fibrinalvadékba, az $\alpha 2$ -PI C-terminális régiója pedig a plazmin lizinkötő helyéhez tud kötődni. Az $\alpha 2$ -PI ezáltal a fibrin alvadékba beépülve hatékonyan védi az éppen keletkező alvadékot fibrinolízissel szemben. Ez igen jelentős az idő előtti fibrindegradáció gátlásában [33,34].

A májban szintetizálódó **$\alpha 2$ -makroglobulin** egy általános proteáz inhibitor, scavengerként működik [27]. Normál körülmények között gyenge inhibitora a plazminnak, akkor válik jelentőssé, ha az $\alpha 2$ -PI telítődik (pl. trombolízis esetén) [33]. Ekkor nemcsak a plazminnal, hanem a t-PA-val és u-PA-val is komplexet képez [23].

A legfőbb plazminogén aktivátor inhibitor a szerpin típusú plazminogén aktivátor inhibitor-1 (**PAI-1**). A PAI-1 fehérjét számos sejt képes szintetizálni (pl. megakaryocita, thrombocyta, endothelsejt, hepatocyta, adipocyta). A thrombocyták α -granulumaiban nagy mennyiségben található meg [23,24]. Mind a t-PA-t, mind az u-PA-t gátolja. Mivel a PAI-1 túlsúlyban van a t-PA-hoz képest, ezért a t-PA túlnyomórészt t-PA-PAI-1 komplexként van jelen a keringésben. Magas keringő PAI-1 szintek összefüggésbe hozhatók cardiovascularis megbetegedések és a rák patológiájával [23].

A szerpin típusú plazminogén aktivátor inhibitor-2 (**PAI-2**) elsősorban a szövetekben található meg, nem kerül ki a keringésbe. Legfőbb funkciója az u-PA gátlása. Normál esetben csak a terhesség során detektálható a keringésben [23].

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 [35]. Az endothelium heterogén, szövet- és értípus specifikus, valamint az érátmérőtől függően változatos szerkezettel és funkcióval bír [36]. Az érfal rétegei az artériás, kapilláris és vénás oldalon eltérő szerkezetet mutatnak. A subendothelialis felszín gazdagon tartalmaz kollagént, heparánt, von Willebrand faktort és szöveti faktort, azonban szövetenként eltérő mértékben [37].

Jelentős mértékű molekuláris heterogenitás is megfigyelhető az érrendszer különböző területein, az endothelspecifikus gének csak kis része expresszálódik egyformán (pl. CD31, VE-cadherin, Erg), míg a VWF, a TFPI, a trombomodulin (TM), az endothelsejt protein C receptor (EPCR) és a t-PA eltérő mértékben expresszálódik [36].

Az endothelsejtek által termelt antithrombotikus faktorok közé tartozik a prosztaciklin (PGI_2), TM, ATIII, t-PA, heparán szulfát. A prokoaguláns, thrombocyta aktivátor és antifibrinolitikus faktorok közé pedig a VWF, a TXA_2 , a tromboplasztin, az V-ös faktor, a PAF (thrombocyta aktiváló faktor), a PAI-1 és a PAI-2 tartoznak [35].

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. A Weibel-Palade-testek regulált exocytosisa lehetővé teszi az endothelsejtek gyors válaszát a mikrokörnyezet változásaira. A Weibel-Palade-test legnagyobb mértékben ultranagy multimerekből álló VWF-t tartalmaz, de ezen kívül megtalálható benne még P-szelektin, IL-8 és a vazodilatációban, vazokonstrikcióban, gyulladásos válaszreakcióban részt vevő fehérjék (pl. eotaxin-3, calcitonin gén rokon peptid, endothelin, endothelin konvertáló enzim, CD63/lamp3, $\alpha 1,3$ -fukoziltranszferáz VI, angiopoietin-2, oszteoprotegerin). Kutatások szerint többféle Weibel-Palade-test alcsoport létezik, melyek tartalmukban, és a sejben elfoglalt helyzetükben különböznek. A Weibel-Palade-testek exocytosist kiváltó stimuláló ágenseit kétféle csoportba sorolhatjuk intracelluláris mediátoraik szerint: a Ca^{2+} emelkedést kiváltó ágensek közé tartozik például a trombin, hisztamin, komplement komponensek és a szuperoxid anion,

a cAMP emelkedést kiváltó stimulátorok közé pedig pl. a szerotonin, epinephrin és vazopresszin [38].

Különböző aktivációs stimulusok hatására az **aktivált endothelium** prothrombogénné, pro-proliferatív válik, amit vazokonstrikció kísér [35]. Az endothelsejtek citokinek, adipocitokinek, endotoxinok, trombin, komplement komponensek, neutrophilok, endothelsejt ellenes autoantitestek, gyulladásos markerek (pl. C-reaktív protein, CD40 ligand, IL-18), mechanikai stimulus és bizonyos gyógyszerek (pl. bleomycin, cisplatin, cyclosporin, stb.) által aktiválhatók [39]. Az aktivált endothelsejtek fenotípusa az aktiváló stimulustól és az endothelsejtek lokalizációjától és típusától függ [40]. Az aktivált endothelsejtek thrombocytá aktiváló faktort (PAF) szintetizálnak, melyek a P-szelektinnel közreműködve a thrombocyták és neutrophilok endothelsejtekhez való adhéziójához vezetnek [35].

Az aktivált endothelium diagnosztizálására egyrészt ultrahangos vizsgálatok szolgálnak, melynek során az arteria brachialis endothelium függő vazodilatációját mérik [36,41]. Az aktivált endothelium vizsgálatának másik módja különböző biomarkerek mérése: a keringésben lévő endothelin-1, VWF, t-PA, solubilis trombomodulin, solubilis VCAM-1, solubilis ICAM-1 és solubilis E-szelektin meghatározása, az endothelsejt eredetű mikropartikulumok és a keringő endothelsejtek mennyiségének és fenotípusának meghatározása a leggyakoribb [36].

A FVIII és a VWF jellemzése és patofiziológiája

A FVIII biokémiája

A tenáz komplex kofaktoraként működő FVIII fehérje génje a Xq28 kromoszóma-régióra lokalizálódik [42]. A FVIII körülbelül 300 kDa molekulatömegű, egy láncú fehérjeként szintetizálódik, hat domént tartalmaz (A1-A2-B-A3-C1-C2). Még intracellulárisan elhasad a B domén bizonyos pontjain, így a FVIII a változó méretű (90-200 kDa) nehéz láncból és a 80 kDa méretű könnyű láncból áll [42]. A FVIII a **plazmában** körülbelül 1 nM (100-250 ng/mL) koncentrációban fordul elő, félétideje körülbelül 12 óra [43,44]. A FVIII valószínűleg a hepatocytákban és/vagy a reticuloendothelialis rendszerben szintetizálódik, de a thrombocyták α -granulumaiban is megtalálható [42]. 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

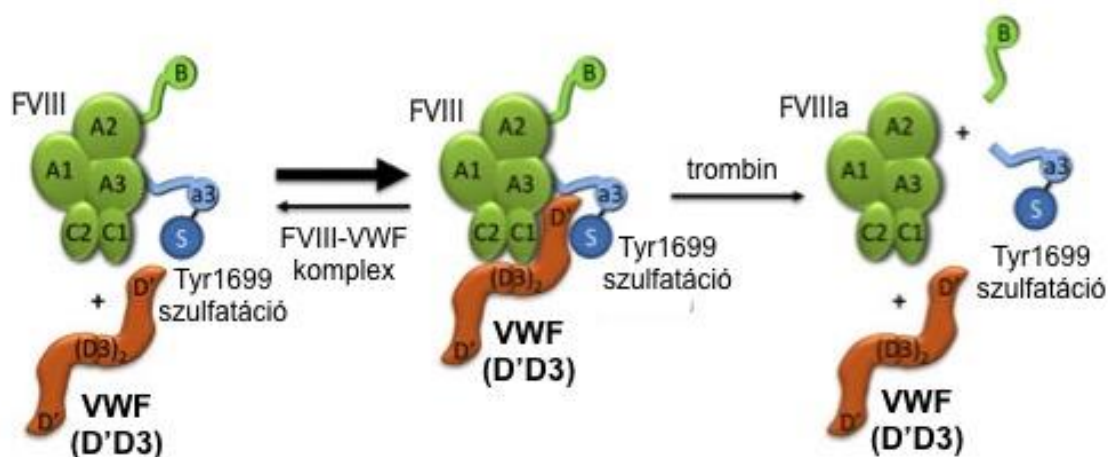
2%-a fordul elő szabad formában a keringésben. A plazma FVIII és VWF szintjét befolyásolja a vércsoport (nullás vércsoportúaknál 25%-kal alacsonyabb a szintjük a nem nullás vércsoportúakhoz képest), a rassz (afroamerikaiakban körülbelül 20%-kal magasabb, a kaukázusi populációhoz képest) és a kor (életkor előrehaladtával emelkedik a szintjük) [43].

A FVIII **aktiválása** limitált proteolízissel történik. A legfőbb aktivátora a trombin, ezt követően a FXa, de FXIa és FVIIa is tudja aktiválni. ezáltal az A1-, az A2-doménéből és a könnyű láncból (A3-C1-C2) álló aktív heterotrimert hoz létre [42,45]. A FVIII könnyű láncának A3-, C1-, C2-doménjei és a szulfatált acidikus a3-régiója vesz részt a VWF D'- és D3-doménjeivel kialakított kölcsönhatásban (**3. ábra**) [16,46]. A VWF a trombin kofaktoraként szolgál a FVIII aktiválásában [42]. A FVIII aktiválása után a FVIII B-doménje és az a3-acidikus régiója lehasad, mely a VWF-FVIII komplex disszociációjához vezet [47]. Az aktiválás után a FVIIIa könnyűláncának C1- és C2-doménje játszik szerepet a negatív töltésű foszfolipidekhez való kötődésben [42].

A FVIIIa **inaktiválása** foszfolipid és Ca^{2+} függő módon az aktivált protein C (APC) által történik, mely az A2-domént (Arg 562-nél) és az A1-domén C-terminális régióját (Arg 336) hasítja, de újabb kutatások szerint a FVIIIa inaktiválódásában feltehetőleg az alegységek disszociálódása az elsődleges, nem az APC-rendszeré [42]. Szakirodalmi adatok szerint a plazmin a fibrinolízisben betöltött szerepe mellett több koagulációs fehérje, köztük a FVIII inaktivációs proteolízisében is részt vesz [48].

A VWF nemcsak meghosszabbítja a FVIII féléletidejét és stabilizálja szerkezetét, hanem az aktivitását is szabályozza: a VWF meggátolja, hogy a FVIII foszfolipidekhez és aktivált trombocytákhoz kötődjön, hogy a FXa aktiválja, valamint, hogy az APC inaktiválja [42,43]. A VWF komplexet képezve a FVIII-al, a koaguláció kezdeti lépéseként a sérült subendotheliumhoz kötődve nemcsak a trombocyták adhézióját és aggregációját teszi lehetővé, hanem lokálisan megnöveli a FVIII koncentrációját is, így a FVIII az aktivált trombocyták foszfatidil-szerinjeihez tud kötődni [16,46].

A szabad FVIII(a) keringésből történő **eliminációja** az LRP-1 (low density lipoprotein receptor-related protein-1) hepatikus clearance receptor által mediált [42,49]. A FVIII-VWF komplex eliminációjáért leginkább a macrophagok felelősek [42].



3. ábra: A VIII-as faktor és a von Willebrand faktor komplexe

FVIII: VIII-as faktor; a VIII-as faktor A1-, A2-, B-, A3-, C1-, C2- doménjei; S-a3: a VIII-as faktor szulfatált a3 acidikus régiója; VWF: von Willebrand faktor D'- és D3-doménjeivel illusztrálva, Tyr1699: 1699-es tirozin. Forrás: [46]

A VWF faktor biokémiája

A VWF az egyik legnagyobb keringő, multimer szerkezetű glikoprotein. Tömege 600 kDa-tól (VWF dimer) kb. 20 000 kDa-ig változik. A VWF génje a 12. kromoszóma rövid karjára lokalizálódik. A VWF prekursor fehérjeként szintetizálódik, mely egy nagy propeptidből és egy még nagyobb érett VWF fehérjéből áll [16].

Az újabb kutatások alapján a **pre-pro-VWF** szerkezete az alábbiak szerint írható le röviden: SS-D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CT/CK [50]. A D1-D2-domének alkotják a propeptid szakaszt, míg a többi az érett VWF-hoz tartozik. A véráramban keringő VWF következő **doménjei** játszanak szerepet a VWF sokrétű funkciójának ellátásában: a D'- és D3-domének a FVIII, P-szelektin kötésért felelősek, az A1-domén a thrombocyta GPIIb kötőhelyét tartalmazza, ezen a doménen helyezkedik el továbbá a kollagén IV és VI típusának, az osteoprotegerinnek a kötőhelye, valamint feltételezések szerint a neutrophil extracelluláris csapdák DNS-éhez is kapcsolódni tud. Az A2-doménen helyezkedik el az ADAMTS13 (egy disintegrin és metalloproteináz trombospondin 1-es típus motívummal, 13. tag) hasítóhelye. Az A3-doménen helyezkednek el a kollagén I és III kötőhelyei, valamint a trombospondin-1 kötőhelye. A trombospondin-1 feltételezések szerint a diszulfidhidak számának csökkentésével a VWF multimer méretét szabályozza. A C4-doménen található egy Arg-Gly-Asp (RGD)-szekvencia, melyen keresztül a thrombocyta integrin α IIB β 3 és az endothel integrin α v β 3

tud kötődni. A leukocyták gördülésében szerepet játszó PSGL-1 (P-szelektin glikoprotein ligand-1) és a thrombocyta adhéziójában szerepet játszó β -integrin a VWF D'-A3-doménekhez tud kapcsolódni. A fibrin a C1-C6 szakaszokhoz tud kötődni. A trombin a C1-C6-doméneket magába foglaló szakaszhoz tud kapcsolódni [51].

A VWF-t endothel sejtek, megakaryocyták és thrombocyták **szintetizálják**. Az endothelsejtek Weibel-Palade-testjeiben és a thrombocyták α -granulumaiban raktározódik [16].

A VWF számos intracelluláris módosításon, többek között jelentős mértékű glikolizáción megy keresztül. A VWF cisztein gazdag protein, a cisztein residuumok a plazmában számos reaktív szulfhidril csoport kialakításában játszanak szerepet [16]. A nagy molekulatömegű VWF multimer, melyhez továbbra is nem kovalens kötéssel kapcsolódik a propeptid szakasz, az endothelsejtek Weibel-Palade-testjeiben, valamint a megakaryocyták/thrombocyták α -granulumaiban raktározódik [51]. A Weibel-Palade-testekben tárolt VWF és a propeptid stimulus hatására mind lumenálisan, a plazmába, mind ablumenálisan, a subendothelialis matrixba tud szekretálódni [16].

Az endothel eredetű és thrombocyta eredetű VWF-ok eltérnek glikozilációjuk tekintetében. A thrombocyta VWF 50%-kal kevesebb szíálsavat tartalmaz, valamint hiányoznak az ABO vércsoport A- és B-antigén szerkezetek, azonban a H-antigén normálisan jelen van [52]. A thrombocyta ezen kívül több ultra nagy VWF multimert tartalmaz az endothelsejtekhez képest, valamint a thrombocyta VWF sokkal nagyobb affinitást mutat a thrombocyta GPIIb/IIIa-hoz, a GPIb α -hoz pedig csökkent az affinitása [51].

A Weibel-Palade-testekből a VWF ultranagy multimer formájában szekretálódik a plazmába. Ezt követően azonban az ultranagy VWF multimer kikötve marad az endothelsejtek felszínéhez a P-szelektinen, valamint az $\alpha v\beta 3$ integrinen keresztül [51]. Az érfal mentén uralkodó magasabb nyíróerők hatására a VWF szerkezete megváltozik, megnyúlt, húrszerű alakot ölt [53], az A2-doménen található VWF proteolitikus hasítóhelye elérhetővé válik, ezért az ADAMTS13 metalloproteáz gyorsan hasítja [16]. A thrombocyta GPIb α kötődése a VWF A1-doménjéhez szintén stimulálja az ADAMTS13 általi hasítást a VWF A2-doménjében. A VWF kötőhelyei elérhetővé válnak kollagénnel, plazmaproteinekkal, sejtmembrán receptorokkal való kapcsolat létesítésére, ezáltal lehetővé válik a VWF sokrétű funkcióinak betöltése [53,54]. Ha az erősen thrombogén ultranagy VWF multimer közvetlenül a véráramba szekretálódik, a thrombocyták spontán aggregálódnak, thrombosit eredményezve [16].

Érsérülés esetén a VWF először subendothelialis matrix fehérjékhez kötődik, pl. I, III és VI típusú kollagénekhez. A kollagénkötődés függ a VWF multimerek méretétől: csak a legnagyobb tömegű multimerek tudnak hatékonyan kötődni. Az endothelsejtek abluminális VWF szekréciójának köszönhetően VWF depositumok keletkeznek a lamina elastica interna közelében. A kikötött, húszerű alakot felvevő VWF ezután keringő thrombocytaikat köt meg azok GPIIb/IIIa receptorain keresztül, ezáltal iniciálja a thrombocyta adherézióját [16]. A GPIIb/IIIa receptor által létrehozott VWF-thrombocyta kapcsolat a VWF szerkezetét tovább módosítja, újabb és újabb A1-domének szabaddá válásával egyre több kapcsolatot tud kialakítani az adott thrombocytaival, valamint további thrombocytaikkal [54]. Alacsony fibrinogén szintek vagy magas helyi VWF koncentráció esetén a VWF a thrombocyta aggregációt is segíti a glikoprotein IIb/IIIa kötődésével [16].

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 [55]. A VWF **eliminációjának** regulációjában a VWF D1-D3-domének, a karbohidrát módosítások és az ABO-vércsoport egyaránt szerepet játszanak [16]. Az előregedő, egyre kisebb mértékben szializált VWF a hepatocyta lektin-szerű Ashwell-Morell-receptora révén, a macrophagok LRP-1 receptora által, valamint a macrophagok scavenger AI receptora által kerül eltávolításra a keringésből [56].

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 [57]. 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

[58,59]. 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 rizikófaktora [60]. 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 thromboembóliák rizikófaktora is. A FVIII szintek dózis-hatás módon fokozták a vénás thromboembolia rizikót több tanulmányban [57]. Számos vizsgálat igazolta, hogy az emelkedett FVIII aktivitás más thrombosis rizikófaktorokkal (pl. oralis 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 [61]. 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 [57,62].

A VWF szintek és a vénás thromboembóliák 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 [62]. 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 [63].

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 [64]. 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 [65]. Több tanulmány talált összefüggést a megemelkedett VWF-szintek, valamint az emelkedett FVIII-szintek és a cardiovascularis betegségek rizikója között [57,63,66]. 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 [67]. 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 [62].

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 [68]. 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 [68].

Emelkedett FVIII és VWF szintek egyéb kórképekben

A krónikus májbetegségekre jellemző a haemostasis rendszer egyensúlyának ingataggá válása. Nemcsak a vérzéses komplikációk kockázata növekszik, hanem, főleg a betegség súlyosságának előrehaladtával, a thrombotikus események kockázata is nő, elsősorban a mélyvénás thrombosisoké [69]. Akut májelégtelenségben is hasonló változások figyelhetők meg a haemostasis rendszert illetően (thrombocytopenia, pro- és antikoaguláns faktorok csökkenése, ugyanakkor a FVIII és VWF-szintek emelkedése). Ezen betegcsoportban a VWF multimerek számának csökkenését figyelték meg, az alacsony ADAMTS13 szintek ellenére. Az akut májelégtelenségben leginkább a thrombotikus komplikációk dominálnak (pl. intrahepatikus thrombosis, vena portae thrombosis, mélyvénás thrombosis) a vérzéses eseményekkel szemben [70].

A VWF különböző mechanizmusok útján a tumorbiológiában is fontos szerepet játszik. Jelentősen megemelkedett plazma VWF antigén és VWF ristocetin kofaktor aktivitás szintek figyelhetők meg számos haematologiai és nem haematologiai malignus betegségénél (pl. lymphoma, húgyhólyag, ovárium, colorectalis, emlő carcinoma, melanoma malignum és hepatocellularis carcinoma esetén). Egyes tanulmányok a VWF szintek és a tumoros stádium romlása, valamint a kedvezőtlen kimenetel között is összefüggést találtak (pl. colorectalis, ovarium és emlő carcinoma) [71]. A metastasis kialakulásához fontos a thrombocyta és a tumoros sejtek kapcsolódása a keringésben. A VWF mind a thrombocyta-függő metastasisképződés befolyásolásával, mind a tumoros sejtek extravazációjának segítségével elősegíti a metastasis kialakulását [71].

Pitvarfibrilláció

Epidemiológia

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb tartós arrhythmia, világszerte körülbelül 33,5 millió embert érint, az élet során becsült előfordulási kockázata 22-26% [72]. Prevalenciája a várakozások szerint 2050-re megduplázódik, melynek hátterében nagyrészt az idősödő társadalom áll [73].

A pitvarfibrilláció rizikófaktorai

A pitvarfibrilláció rizikófaktorai közül megkülönböztetünk módosítható (kezelhető) és nem módosítható rizikófaktorokat [74]. A genetikai rizikófaktorok közé tartoznak olyan ritka genetikai mutációk, melyek elsősorban K^+ -, Ca^{2+} - esetleg Na^+ -csatornákat érintenek, mendeli öröklésmenetet követve vagy egypontos nukleotid polimorfizmusok (SNP) formájában jelentkezve.

A nem módosítható rizikófaktorok közül az életkor tekinthető a pitvarfibrilláció legjelentősebb rizikófaktorának [75]. A pitvarfibrilláló betegek több mint 70%-a 65 év feletti. Az életkor előrehaladtával évtizedenként 2,1-szeres (95% CI: 1,8-2,5) rizikónövekedés figyelhető meg a férfiak körében, a nők körében pedig 2,2-szeres (95% CI: 1,9-2,6) [74].

A pitvarfibrilláció kor szerint illesztett incidenciája férfiak körében magasabb Európában és Észak-Amerikában. A CHARGE-AF konzorcium kutatásai szerint a nemi különbség hátterében a módosítható rizikófaktorok nemek közti eltérő gyakorisága áll, ugyanis a coronaria betegség a férfiak körében, míg a magas vérnyomás a nők körében gyakoribb. Az eltérő gyakoriságú rizikófaktorokra való illesztést követően a férfi nem már nem fokozza szignifikánsan a pitvarfibrilláció rizikóját [75].

A nem módosítható rizikófaktorok közé tartozik a rassz is: a kaukázusi felmenőkkel rendelkező emberek körében gyakoribb a pitvarfibrilláció prevalenciája, mint feketékben, ázsiaiakban és hispánokban [74,75].

A pitvarfibrilláció módosítható rizikófaktorai közé számos életmóddal összefüggő tényező tartozik. A fizikailag inaktív életmód nem lineáris módon növeli a pitvarfibrilláció kockázatát. A fokozott kockázat egyrészt a komorbiditások (pl. hypertensio, diabetes mellitus, obstructív alvási apnoe, obesitas) révén kialakuló bal pitvari szerkezeti átépülésnek köszönhető, másrészt a szisztemás gyulladás kialakulásának elősegítése révén a bal pitvari strukturális átépülésnek, valamint a szimpatikus tónus fokozódásának. Ugyanakkor az extrém mértékű sportolás, különösen a hosszú távú terheléssel járó sportok szintén fokozzák a pitvarfibrilláció rizikóját. Ennek hátterében a bal pitvari megnagyobbodás, továbbá a vagus tónus fokozódása állhat [75]. Mind a korábbi, mind a jelenlegi dohányzás megnövekedett pitvarfibrilláció rizikóval jár együtt (esélyhányados: OR 1,5; 95% CI: 1,2-1,8) [74,75]. A dohányzás egyrészt indirekt módon, a myocardialis ischaemia és az atherosclerosis kialakulásának fokozásával járul hozzá a pitvarfibrilláció rizikójának emeléséhez, másrészt direkt módon, a nikotin a bal

pitvar fibrosisát indukáló hatásával [75].

Az alkoholfogyasztás a pitvarfibrilláció fokozott kockázatával jár, az alkoholfogyasztás mértékének növekedésével a rizikó is fokozódik (RR 1,34; 95% CI: 1,01-1,78 napi 3 ital fogyasztásakor) [74].

Az obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) az egyik legjelentősebb rizikófaktorának tekinthető. A testtömeg index (BMI) lineáris összefüggésben van a pitvarfibrilláció rizikójával (1 kg/m^2 növekedéssel 4,7% rizikófokozódás (95% CI: 3,4-6,1%) figyelhető meg) [74]. Az obesitas egyrészt a pitvarfibrilláció ismert rizikófaktorai (pl. hipertensio, diabetes mellitus, bal pitvar és bal kamra megnagyobbodás, szívelégtelenség) kialakulásának elősegítésén keresztül járul hozzá a ritmuszavar létrejöttéhez. Másrészt az obesitas közvetlen hatás révén is pitvarfibrillációhoz vezet: a BMI emelkedésével fokozódik a myocardialis lipidosis, fibrosis, gyulladásos infiltrátum, melyek vezetési zavarok kialakulását segítik elő [75].

A diabetes mellitus a pitvarfibrilláció további jelentős rizikófaktor (OR: 1,4 95% CI: 1,1-1,9) [74]. Kutatások szerint, az inzulinrezisztencia különböző molekuláris mechanizmusok útján a cardialis struktúra és vezetési képesség módosításával járul hozzá a pitvarfibrilláció kialakulásához [75].

Az obstructív alvási apnoe szindróma igen jelentős szerepet tölt be a pitvarfibrilláció patofiziológiájában (OR: 2,2 95% CI: 1,4-3,4) [74]. Egyrészt összefüggésbe hozható a pitvarfibrilláció több más rizikófaktorával (pl. hipertensio, diabetes mellitus, szívelégtelenség). Másrészt direkt hatások kifejtésével is hozzájárul a pitvarfibrilláció kialakulásához és fennmaradásához [75].

A hypertensiot a pitvarfibrilláció kiemelkedően fontos rizikófaktorának tartják (OR 1,7; 95% CI: 1,4-2,2). A bal kamra hypertrophia mindkét nemben, de a nőkben nagyobb mértékben a pitvarfibrilláció független rizikófaktor (kockázati hányados: HR: 1,36; 95% CI: 1,03-1,80) [74]. A hypertensio hatására kialakuló diastolés dysfunctio, pitvari átépülés és vezetési zavarok szintén elősegítik a pitvarfibrilláció kialakulását [75].

A pitvarfibrilláció további rizikófaktorai az arteria coronaria megbetegedés (akut coronaria szindróma esetén a HR: 1,8; 95% CI: 1,4-2,2), a szívelégtelenség (HR: 3,2; 95% CI: 2,0-5,2), szívbillentyű betegség, egyéb szívbetegségek. A krónikus obstructív tüdőbetegség (COPD), mely a pitvarfibrilláló betegek 10-15%-ában van jelen, a hyperthyreoidismus (HR: 1,7; 95% CI: 1,3-2,2) és a krónikus veseelégtelenség is elősegíti a pitvarfibrilláció kialakulását [74].

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 re-entry körök többféle módon alakulhatnak ki: egyrészt egy vagy kis számú primer re-entry körök lokálisan gyors aktivációt eredményeznek, melyek szintén pitvari fibrillációt okoznak. A pitvarfibrilláció sok funkcionális re-entry kör révén is létrejöhet, mely irreguláris ritmushoz és nem konzisztens aktivációs mintázathoz vezet. A pitvarfibrilláció létrehozásához trigger mechanizmusra van szükség, mely általában fokális spontán kisülés, mely leggyakrabban a pulmonalis vénák területén helyezkedik el. A pitvarfibrilláció fenntartása pedig valamilyen más kóros mechanizmus útján történik: pl. genetikus praedispositio, szívbetegség következtében vagy neurohormonális hatásra (autonóm kiegyensúlyozatlanság és túlműködő pajzsmirigy funkció) létrejövő cardialis szerkezeti átépülés [74].

A szívritmus fiziológiás pacemakere a sinus csomóból ered, innen a pitvar Purkinje-rostjain keresztül az atrioventrikuláris csomón (AV-csomó) át jut a kamrába. Pitvarfibrillációban a pitvari elektromos aktivitás nagyon gyors és irreguláris, ennek következtében nincs koordinált pitvari és kamrai kontrakció. A hatékony pitvari kontrakciók hiánya miatt stasis alakul ki a pitvarban, mely nagy mértékben fokozza a thromboembolia kialakulásának valószínűségét. A gyors és irreguláris kamrai ritmus pedig szívelégtelenség kialakulásához vagy a meglévő szívelégtelenség rosszabbodásához vezet [74].

A korai vagy késői utódepolarizációval triggerelt re-entry körök kialakulását és fenntartását az elektrokardiogramon (EKG) látható megrövidült pitvari RP távolság (csökkent pitvari akciós potenciál miatt) vagy pitvari fibrosis segíti elő [74].

A szívbetegség, öregedés vagy pitvarfibrilláció nyomán pitvari szerkezeti átépülés 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 [74]. A pitvarfibrilláció az idő előrehaladtával egyre persistensebbé és a terápiára rezisztensebbé válik. Ennek hátterében az is meghúzódik, hogy a pitvarfibrilláció segíti a pitvari fibrosis kialakulását, ugyanis a gyors tüzelésű cardiomyocyta olyan anyagokat termelnek, melyek hatására a fibroblastok kollagén

termelő myofibroblastokká differenciálódnak. Számos betegség (pl. szívelégtelenség, mitrális billentyű betegség, myocardialis ischaemia, hypertensio, obesitas, obstructív alvási apnoe), mely elősegíti a pitvarfibrilláció kialakulását, pitvari fibrosist eredményez. Ezen kívül, a tartós pitvari ischaemia a Ca^{2+} -áramok megváltoztatásával spontán pitvari ectopiás extrasystoléhoz vezetnek, amely pitvarfibrilláció kialakulását segíti elő. Újabb kutatások szerint a pitvarfibrillációt kiváltó rizikófaktorok kezelésével megelőzhető a pitvarfibrilláció kialakulása [74].

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 [76].

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 [77]. 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 [76].

A pitvarfibrillációban megfigyelhető strukturális és funkcionális bal pitvari változások lassult bal pitvari áramlási viszonyokat és stasist idéznek elő [78]. A pitvarfibrillációban kialakuló falmozgászavar, valamint egyes betegeknél jelentkező hemokoncentráció miatt emelkedett hematokrit szintek elősegítik a stasis kialakulását [76]. 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 rizikófaktora [76]. A pitvarfibrilláló betegek kb. 10%-ában azonosítanak bal pitvarban vagy bal fülcsében található thrombust [79]. A bal pitvar mellett a bal pitvari fülcsé felépítése, szűk szájadéka, a pitvar átmérőjében

bekövetkezett változások különösen hajlamosítanak stasis kialakulására [76]. A nem valvuláris pitvarfibrillációban embolia kialakulásakor az esetek több mint 90%-ban a bal fülcsében található thrombus az emboliaforrás [79]. 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 [76].

A pitvarfibrilláció és haemostasis, fibrinolízis kapcsolatának kutatásakor a legtöbb tanulmány a koagulációs oldalt vizsgálta [80–82], 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 [5,83–85]. 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 [80,86–90].

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 [91]. Wan és munkatársai metaanalízisükben azt találták, hogy D-dimer hasznos segítség lehet a bal pitvari thromboembolia prognosztikus markereként pitvarfibrilláló betegekben, hiszen magasabb D-dimer szinteket találtak spontán echokontraszt esetén, még magasabb értékeket pedig TEE által igazolt bal pitvari thrombus esetén [92]. 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 [76]. A VWF emelkedett szintjét prognosztikus értékűnek találták antikoagulált pitvarfibrilláló betegekben többek között cardiovascularis eseményekre, stroke-ra, arteria coronaria syndromára, akut szívelégtelenségre és mortalitásra nézve [91].

A pitvarfibrilláció és fibrinolitikus rendszer kapcsolatát vizsgáló kevés tanulmány ellentmondásos eredményekre jutott [84]. Egyes kutatások hipofibrinolízist jelző emelkedett PAI-1 [93] szinteket találtak, míg más tanulmányok hiperfibrinolízisre utaló

emelkedett t-PA [94–98] és PAP-komplex szinteket [99]. Ugyanakkor más kutatások nem találtak változást vagy csökkent szinteket találtak a PAP-komplexet és PAI-1-et illetően [84]. Egyes kutatások szerint, pitvarfibrillációban az emelkedett t-PA és PAI-1 szintek hátterében 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 [76]. Pitvarfibrilláló betegekben a fibrinalvadék kedvezőtlen szerkezeti változásait is kimutatták Drabik és munkatársai. Eredményeik szerint paroxysmalis és persistens pitvarfibrilláló betegekben a fibrinalvadék kedvezőtlenül módosult, tömörebbé és vékonyabb fibrinszálakból felépülő szerkezete hipofibrinolízishez vezetve hozzájárulhat thromboembolia kialakulásához [100].

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 manifesztálódna. 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 [101,102]. 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 [83,103–105]. 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 [83,103]. 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 [103]. 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 legthrombogénebb intracardialis terület pitvarfibrillációban [106].

Diagnózis

A pitvarfibrilláció gyakran jelentkezik tünetmentes formában vagy nem-specifikus tünetekkel: palpitatio, fáradtság, szédülés, dyspnoe, mellkasi fájdalom, syncope [74,107]. A tünetek súlyossága az EHRA (European Heart Rhythm Association) pontrendszer alapján becsülhető meg, melynek részleteit az **1. táblázat** mutatja [108].

A diagnózist általában 12 elvezetési EKG alapján állapítják meg, de paroxysmalis esetekben nem mindig detektálható a ritmuszavar. Ilyenkor 24 órás Holter-monitorozás lehet célravezető. A pitvarfibrilláció diagnózisát követően széles körű kivizsgálás javasolt: fizikális vizsgálattal szívbillentyű betegségek, szívelégtelenség kizárása, laborvizsgálattal thyreotoxycosis kizárása, mellkasröntgen tüdőbetegségek és szívelégtelenség kizárására, valamint transthoracikus ultrahang egyéb strukturális szívbetegségek, pitvari átmérő és szívfunkció megállapítására. A pitvarfibrilláció korábban tárgyalt rizikótényezőinek felmérése szintén szükséges [74].

1. táblázat: A pitvarfibrilláció tüneteinek súlyossága EHRA-pontrendszer alapján

EHRA-pontrendszer	Leírás
1	tünetmentes
2a	enyhe tünetek
2b	középsúlyos tünetek (a tünetek nem befolyásolják a normális napi aktivitást, de gondot okoznak a betegnek);
3	súlyos tünetek (a tünetek befolyásolják a normál napi aktivitást)
4	nagyon súlyos tünetek (a pitvarfibrilláció tünetei korlátozzák a normál napi aktivitást)

EHRA (European Heart Rhythm Association) pontrendszere [108].

Osztályozás

A pitvarfibrilláció a ritmuszavar fennállása és gyakorisága alapján öt csoportra osztható (2. táblázat) [108].

2. táblázat: A pitvarfibrilláció osztályozása

Kategória	Leírás
Első alkalommal diagnosztizált pitvarfibrilláció	
Paroxysmalis pitvarfibrilláció	Általában 48 órán belül önmagától megszűnik, bár időnként 7 napig is tarthat. Abban az esetben is paroxysmalis pitvarfibrillációnak tekintendő a ritmuszavar, ha 7 napon belül cardiovertálták.
Persistens pitvarfibrilláció	Több mint 7 napon keresztül fennálló ritmuszavar. Ebbe a csoportba tartozik a 7 nap után cardiovertált pitvarfibrilláció is.
Tartós persistens pitvarfibrilláció	A pitvari ritmuskontroll terápia elkezdésekor már legalább 1 éve folyamatosan tartó pitvarfibrilláció.
Permanens pitvarfibrilláció	A pitvarfibrilláció tényét elfogadta a beteg és az orvos. Ha mégis pitvari ritmuskontroll terápia indulna, akkor a beteg újrasorolandó a tartós persistens pitvarfibrilláció csoportba.

Forrás: [108].

Terápia

Stroke prevenció

A pitvarfibrilláció a megnövekedett thromboemboliás szövődmények, az emelkedett stroke rizikó következtében fokozott mortalitással és morbiditással jár [109]. A stroke prevenciója a pitvarfibrilláció terápiájának központi kérdése, hiszen a pitvarfibrilláló betegekben ötszörösére fokozódik a stroke rizikója [74]. A stroke rizikójának felmérésére különböző klinikai pontrendszereket alkalmazhatunk, melyek a terápiás döntéshozatalt segítik. Korábban leginkább a CHADS₂ klinikai pontrendszert alkalmazták a stroke rizikójának becslésére. A legújabb ajánlások szerint a stroke rizikójának megítélésére a CHADS₂ skála továbbfejlesztett változata, a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer a legalkalmasabb (3. táblázat), mely a rizikótényezőket súlyozott mértékben veszi figyelembe [74].

Alacsony stroke-rizikó esetén (férfiaknál 0 pont, nőknél 1 pont) nem szükséges antithrombotikus terápiát alkalmazni. Ennél magasabb pontértékek esetén K-vitamin antagonist (ha a terápiás tartományban töltött idő >70%) vagy új típusú orális antikoaguláns (NOAC) alkalmazása javasolt [74]. K-vitamin antagonist (VKA) alkalmazásával a stroke rizikója 64%-kal [110], az ösztimortalitás pedig 26%-kal csökkenthető. Ezzel szemben a thrombocytagátló terápia alkalmazása a stroke kockázatát 22%-kal csökkenti, az ösztimortalitást pedig nem csökkenti szignifikáns mértékben. A thrombocytagátló terápia alkalmazása akkor javasolt, ha a pitvarfibrilláció akut arteria coronaria syndromával társul, vagy a beteg percutan coronaria intervencióban vagy stent beültetésben részesül [74].

A NOAC (új típusú orális antikoaguláns) és VKA terápiákat pitvarfibrilláló betegekben összehasonlító III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített metaanalízise szerint a NOAC terápia a stroke és thromboemboliás események kockázatát további 19%-kal csökkentette a VKA terápiához képest [111,112]. A legújabb európai irányelvek az összehatás alapján a NOAC alkalmazását részesítik előnyben a VKA terápiával szemben [113].

A HAS-BLED pontrendszer a vérzési kockázat becslésére szolgál (**3. táblázat**) [114], magas kockázat (≥ 3 pont) esetén az antithrombotikus terápia dózisa csökkentendő, a potenciálisan reverzibilis vérzéses kockázatot növelő faktorok kezelendők [74].

3. táblázat: Pitvarfibrillációban alkalmazott klinikai rizikóbecslő skálák

Klinikai pontrendszer	Leírás
CHADS ₂ pontrendszer	congestiv szívelégtelenség (1 pont), hypertensio (1 pont), kor ≥ 75 év (1 pont), diabetes mellitus (1 pont), stroke/átmeneti agyi ischaemiás roham (2 pont)
CHA ₂ DS ₂ -VASc pontrendszer	szívelégtelenség (1 pont), hypertensio (1 pont), ≥ 75 éves kor (2 pont), diabetes mellitus (1 pont), stroke, TIA (átmeneti agyi ischaemiás roham) (2 pont), vascularis betegség (perifériás artériás betegség, aorta plakk) (1 pont), 65-74 éves kor (1 pont), női nem (1 pont)
HAS-BLED pontrendszer	hypertensio (1 pont); káros vese és máj funkció (1-1 pont); korábbi stroke (1 pont); korábbi major vérzés vagy vérzési hajlam (1 pont); labilis INR: <60%-ot van a terápiás tartományban (1 pont); >65 éves kor (1 pont); korábbi túlzott alkoholfogyasztás, vérzési kockázatot növelő gyógyszer alkalmazása: thrombocytagátló, nem steroid gyulladásgátló (1-1 pont)

Stroke rizikó becslése CHADS₂ pontrendszer és CHA₂DS₂-VASc pontrendszer segítségével [74], vérzési kockázat becslése HAS-BLED pontrendszer segítségével [114].

Kamrai ritmuskontroll

A pitvarfibrilláció kezelésében a hosszú távú kamrai ritmuskontroll tünetszegény, főleg idősebb betegek esetén ajánlott [74]. Célja a kamrai frekvencia szabályozása, a tünetek csökkentése, a haemodinamika javítása, az életminőség javítása, a szívelégtelenség és a thromboemboliás szövődmények kialakulásának megakadályozása [74,115]. A legtöbb betegnél a kamrai ritmuskontrollt célzó terápiákat pitvari ritmuskontroll mellett is alkalmazzák kiegészítő kezelésként. A pitvari ritmuskontroll kudarca vagy magas kockázata esetén is a kamrai ritmuskontroll terápiák alkalmazandók [115]. Ezen csoportba tartozó gyógyszerek általában a sinus csomó (a sinus ritmus visszaállítása után) és az AV-csomó aktivitását csökkentik [74].

Pitvari ritmuskontroll

A pitvarfibrilláció akut ellátása a szív haemodinamikai funkciójának helyreállításából, és a már korábban említett thromboemboliás szövődmények megelőzéséből áll [116].

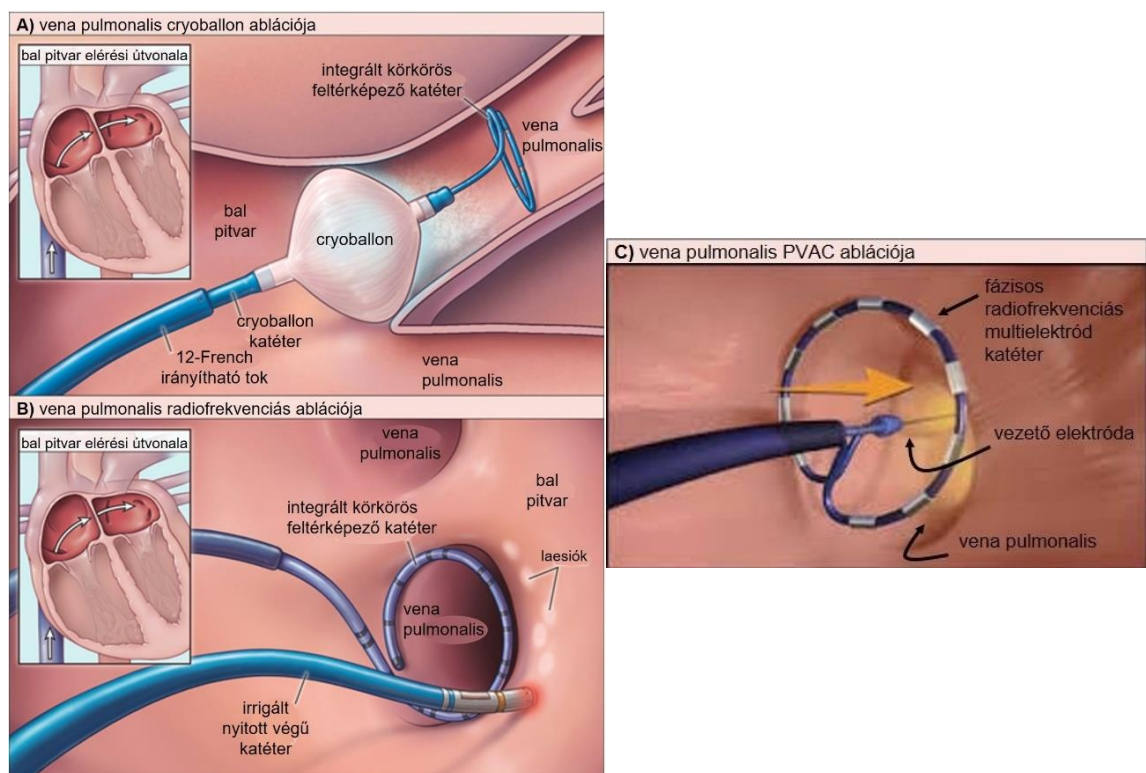
Mind a tachycardiás, mind az irreguláris kamrai ritmus tünetekhez vagy haemodinamikai funkció károsodásához vezethet. Ezért a tünetek súlyossága határozza meg a cardioversio, valamint a sinus ritmus helyreállításának indikációját. Haemodinamikai funkciózavar esetén sürgős cardioversio, a gyors kamrai ritmus esetén kamrai ritmuskontroll, és valószínűleg pitvari ritmuskontroll akut indikációját jelenti [116]. A bifázisos elektromos cardioversio igen eredményes a pitvarfibrilláció megszüntetésében és a sinus ritmus helyreállításában [116]. A gyógyszeres cardioversio kevésbé hatékony az elektromos cardioversiohoz képest. Leginkább akkor sikeres, ha a pitvarfibrilláció <48 órája áll fenn [74,116]. A sinus ritmus fenntartására krónikus antiarrhythmias gyógyszeres kezelés alkalmazható a tünetek megszüntetésére, és az életminőség javítására. Az elsővonalbeli gyógyszeres terápiák sikertelensége esetén, katéterabláció alkalmazható másodvonalbeli terápiaként. Ennek sikertelensége esetén, harmad vonalbeli terápiaként amiodarone alkalmazható a szívelégtelen betegek kivételével [116].

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 [74].

A katéterablációs technikák kifejlesztésével lehetővé vált a pitvarfibrilláció triggereinek izolálása és eliminálása, fenntartó pályáinak módosítása. Leggyakrabban a pulmonalis vénák szájadékában találhatók a triggerek, azonban hosszan tartó pitvarfibrillációkor egyéb elektrofiziológiai és strukturális változások következnek be, melyek fogékonnyá teszik a pitvart a pitvarfibrilláció fenntartására. Ezért a pulmonalis vénaszájadékok kizárólagos izolálása csak paroxysmalis pitvarfibrillációban eredményes. Persistens vagy hosszan fennálló persistens pitvarfibrilláció esetén kiterjedtebb abláció szükséges. A bal fülcséből származó triggerek gyakoriak nem paroxysmalis pitvarfibrillációnál, izolációjuk csökkenti a pitvarfibrilláció visszatérését abláció után [74].

A katéterablációs technikákat folyamatosan fejlesztik (**4. ábra**). Elsőként a radiofrekvenciás elvű katéter terjedt el, mely fokális laesiókat, myocardialis necrosisokat hoz létre (point-by-point technika) [74]. A beavatkozás technikai részét nagyban könnyítette, ezáltal a beavatkozás időtartamát jelentősen rövidítette a fázisos radiofrekvenciás multielektród katéter használata a pulmonalis vénák ablációjára (PVAC) [117]. A cryoballon (fagyasztásos ballon) technikával szintén jelentősen könnyebben lehet a pulmonalis vénák szájadékát izolálni a point-by-point technikához képest [116]. A cryoballon abláció kapcsán ritkábban jelentkezik súlyos komplikáció (pl. tamponád, vena pulmonalis stenosis, thromboembolia) a radiofrekvenciás ablációhoz képest (1,6-2,2% vs 3,6-6,0%) [118]. A katéterabláció sikeressége a pitvarfibrilláció típusától, társbetegségek jelenlététől és az operáló orvos tapasztalatától függ. Normális szívfunkcióval és struktúrával társuló, paroxysmalis pitvarfibrilláció esetén a legjobb az egyszeri beavatkozás sikerességi rátája (60-75%). Persistens és hosszú ideje fennálló persistens pitvarfibrilláció esetén az egyszeri abláció sikerességi rátája 45-60% [74].



4. ábra: A vena pulmonalisok katéteres ablációs lehetőségei pitvarfibrillációban

A: vena pulmonalis cryoballon ablációja; **B:** vena pulmonalis point-by-point ablációja; **C:** vena pulmonalis ablációja fázisos radiofrekvenciás multielektrod katéterrel (PVAC). Forrás: A) és B): [119], C): [120]

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 [121,122]. 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 [108,116]. Ezen legújabb irányelvek szerint a beavatkozás után minimum 2-3 hónapig ajánlott orális antikoagulálásban részesíteni a beteget. Ez után a stroke rizikója alapján ítélandó meg a terápia folytatásának szükségessége (CHA₂DS₂-VASc: ≥ 1 férfiaknál és ≥ 2 nők esetén) [116].

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 (RR: 1,46; 95% CI: 1,39-1,54), major cardiovascularis események (RR: 1,96; 95% CI: 1,53-2,51), stroke (RR: 2,42; 95% CI: 2,17-2,71), ischaemiás stroke (RR: 2,33; 95% CI: 1,84-2,94), ischaemiás szívbetegség (RR: 1,61; 95% CI: 1,38-1,87), hirtelen szívhalál (RR: 1,88; 95% CI: 1,36-2,60), szívelégtelenség (RR: 4,99; 95% CI: 3,04-8,22), krónikus vesebetegség (RR: 1,64; 95% CI: 1,41-1,91), perifériás artériás megbetegedés (RR: 1,31; 95% CI: 1,19-1,45). Haemorrhagiás stroke megnövekedett rizikójával azonban nem találtak összefüggést (RR: 2,00; 95% CI: 0,67-5,96) [123].

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. Az utóbbi években számos kutatás vizsgálta a már meglévő klinikai rizikóbecslő skálák pontosításának lehetőségeit különböző laboratóriumi biomarkerekkel való kiegészítéssel [124]. Jiang és munkatársai 36 tanulmányt összefogó metaanalízisükben azt találták, hogy az általuk vizsgált biomarkerek közül a pitvari natriuretikus peptid (ANP), agyi natriuretikus peptid (BNP), NT-pro-BNP, IL-6, CRP, LDL, TIMP-2 (metalloproteináz 2 szöveti inhibitora) radiofrekvenciás katéterabláció előtti megemelkedett szintje összefüggésbe hozható a pitvarfibrilláció visszatérésével [125]. 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 [126]. Roldán és munkatársai eredményei szerint a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED rizikóbecslő skálák VWF szintekkel való kiegészítése tovább növelheti azok prognosztikus értékét [91].

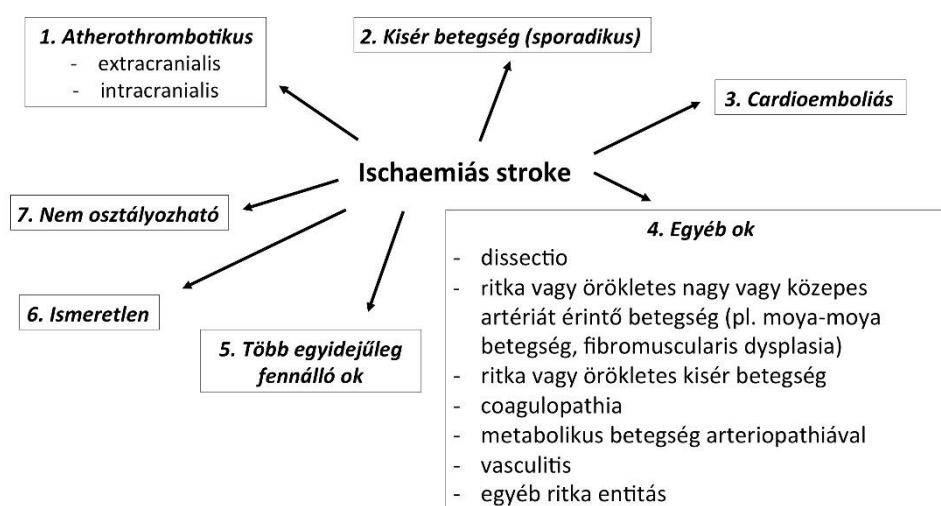
Stroke

Epidemiológia

Szakirodalmi adatok szerint a stroke tekinthető a második leggyakoribb haláloknak, valamint a rokkantság leggyakoribb okának világszerte [127]. 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 [128].

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. Ez a meghatározás a subarachnoidalis vérzést is magába foglalja. Átmeneti agyi ischaemiás roham (TIA) esetében a fokális dysfunctio kevesebb, mint 24 óráig tart, valamint képalkotó eljárásokkal nem igazolható infarctus [128]. A stroke öt fő csoportján (ischaemiás stroke, haemorrhagiás stroke, subarachnoidalis haemorrhagia, cerebrális vénás thrombosis, gerincvelői ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke) belül további alcsoportokat különböztethetünk meg. Az ischaemiás stroke alcsoportjait az **5. ábra** mutatja [129].



5. ábra: Az ischaemiás stroke alcsoportjai

Forrás: [129]

Az ischaemiás stroke-on belül klinikai szempontból megkülönböztethetünk teljes és részleges elülső keringés szindrómát, lacunaris szindrómát, valamint hátsó keringési szindrómát [130].

Az ischaemiás stroke eredete általában multifaktoriális, ezért az ideális klasszifikációs rendszernek tartalmaznia kell a legvalószínűbb etiológiai és patofiziológiai mechanizmusokat. A fenotípus alapján felállított klasszifikációs skálák közé tartozik például az ASCOD (atherosclerosis eredetű, kisérbetegség, cardialis eredetű, egyéb okú, dissectio), míg az etiológiai osztályozó skálák közé tartozik a legelterjedtebben használt, 1993-ban publikált TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; nagy artéria atherosclerosis, cardioembolia, kisér occlusio, egyéb ismert etiológia, ismeretlen etiológia). A különböző megközelítést alkalmazó klasszifikációs skálák észszerű alkalmazása mind a klinikai kutatást, mind a mindennapos betegellátást javíthatja [130]. 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%) [131]. Kutatások szerint az atherothrombotikus stroke kollaterális keringése jobb a cardioemboliás stroke-hoz képest, ami hozzájárulhat a cardioemboliás stroke kedvezőtlenebb kimeneteléhez [132], hiszen a kollaterális keringés jelentős szerepet játszik a reperfüziós terápiák sikerességében, valamint a hosszú távú kimenetel alakulásában [133,134].

A klasszifikációnak az anamnesisen, fizikai vizsgálaton és az időben elvégzett diagnosztikus teszteken kell alapulnia, azonosítva a legvalószínűbb etiológiá(ka)t, mindemellett azonban a kevert fenotípusok lehetőségét is figyelembe kell venni [129].

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) [135,136].

A haemorrhagiás stroke rizikófaktorai közé tartozik továbbá a túlzott mértékű alkoholfogyasztás, a trombolitikus, az antikoaguláns és a thrombocytagátló terápia [136]. Az rizikófaktorok nemcsak az ischaemiás és haemorrhagiás stroke típusok között mutatnak eltérő megoszlást, hanem az ischaemiás stroke egyes altípusainál is eltérő gyakorisággal vannak jelen. A dohányzás elsősorban kisérbetegségnél figyelhető meg, de nagyérbetegség kialakulásának is rizikófaktora. A hypertensio a kisérbetegség és a nagyérbetegség rizikóját is fokozza, a diabetes mellitus pedig elsősorban a kisérbetegségét. 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 orális 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 [135,137].

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 [128]. A tipikus tüneteket, a könnyű felismerhetőség és gyors ellátás érdekében a lakosság felé a FAST-kampányban összegezték: arcgyengeség, kargyengeség, beszédproblémák, mentők hívása [138]. A diagnosztikus eljárások célja, hogy azonosítsa a stroke altípusát, megállapítsa lokalizációját, kizárja az egyéb stroke-ot utánozó betegségeket [138]. Ennek érdekében az elsőként a következő információkra kell szert tenni: a tünetek fellépésének időpontja, a kórházi felvételkor vérnyomás és vércukorszint mérése, a stroke súlyosságának meghatározása NIHSS (National Institute of Health Stroke skála) pontrendszer alapján (**4. táblázat**), 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 [139]. 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 [140]. Előnyei közé tartozik a validitása és megbízhatósága, nem neurológus szakorvosok által is korrekt kivitelezhetősége. Klinikai vizsgálatokban is széleskörűen alkalmazzák [141].

További akut stroke esetén elvégzendő rutin diagnosztikus tesztek közé tartoznak a laboratóriumi tesztek (teljes vérkép, urea és elektrolitok, haemostasis szűrőtesztek, CRP, glükóz, koleszterin) és az EKG meghatározása elsősorban pitvarfibrilláció, bal kamrai hypertrophia, korábbi myocardialis infarctus szűrésére. Az extracranialis erek megítélése történhet ultrahanggal, MRA-val, CT angiographiával, röntgen angiographiával. Cardioemboliás etiológia valószínűsítésekor diagnosztikus eszköz lehet transthoracikus és transesophagalis echocardiographia, cardialis CT, valamint cardialis MRI.

Az anamnesis felvételekor figyelmet kell fordítani a fő rizikófaktorok felmérésére: hypertensio, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, testsúly, testmagasság, hasi körfogat, akut coronaria szindróma, myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, coronaria beavatkozás, dohányzás, fizikai aktivitás mértéke. A családi anamnesisben a vascularis betegségek felmérése szükséges [129,138].

A stroke differenciál diagnosztikájakor a következő betegségek kizárása szükséges: pszichiátriai kórképek, epilepsziás roham, migrén, hypo- és hyperglycaemia, Wernicke-encephalopathia, encephalitis, agyi abscessus, központi idegrendszeri tumor és metastasis, hypertensiv encephalopathia, gyógyszer/drog toxicitás [142].

4. táblázat: A NIHSS pontrendszer

	Pontszám és leírás
1A. Éberségi állapot	0: Éber 1: Aluszékony 2: Nehezen ébreszthető 3: Comatosus / nem ébreszthető
1B. Tájékozottság (2 kérdés)	0: Mindkét kérdésre helyesen válaszol 1: Egy kérdésre válaszol helyesen 2: Egyik kérdésre sem ad helyes választ
1C. Utasítások végrehajtása (2 utasítás)	0: Mindkét feladatot elvégzi 1: Egy feladatot végez csak el 2: Egyik feladatot sem végzi el
2. Horizontális tekintés	0: Normális horizontális tekintés 1: Részleges tekintésbénulás 2: Teljes tekintésbénulás, konjugált deviáció
3. Látótér	0: Nincs látótérzavar 1: Részleges hemianopia 2: Teljes hemianopia 3: Kétoldali vakság
4. Facialis paresis	0: Nincs, szimmetrikus arcmozgás 1: Enyhe fokú arcmozgás-gyengeség 2: Részleges facialis paresis 3: Komplet egy- vagy kétoldali facialis paresis
5. Motoros funkció (kar) a. bal kar b. jobb kar (mindkét oldal pontozandó!)	0: Nem süllyed 1: 10 mp-en belül süllyed 2: 10 mp-en belül leesik 3: Mozgás van, de emelni gravitációval szemben nem tudja 4: Nincs mozgás a felső végtagban
6. Motoros funkció (alsó végtag) a. bal alsó végtag b. jobb alsó végtag (mindkét oldal pontozandó!)	0: Nem süllyed 1: 5 mp-en belül süllyed 2: 5 mp-en belül leesik 3: Mozgás van, de emelni gravitációval szemben nem tudja 4: Nincs mozgás az alsó végtagban
7. Végtagataxia	0: Nincs ataxia 1: Ataxia egy végtagon 2: Ataxia két végtagon
8. Érzészavar	0: Nincs érzészavar 1: Enyhe-közepes fokú érzéscsökkenés 2: Súlyos fokú érzéscsökkenés/érzékiesés
9. Beszéd	0: Rendben van 1: Enyhe-mérsékelt afázia 2: Súlyos afázia 3: Beszédképtelenség vagy globális afázia
10. Artikuláció	0: Rendben van 1: Enyhe-közepes fokú dysarthria 2: Súlyos fokú dysarthria/anarthria
11. Extinctio/neglect	0: Nincs 1: Enyhe fokú (egy szenzoros modalitást érint) 2: Súlyos fokú (egynél több szenzoros modalitást érint)

NIHSS: National Institute of Health Stroke skála [140].

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 (**5. táblázat**). 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 [143].

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 [144].

5. táblázat: Az ASPECT pontrendszer

Az arteria cerebri media ellátási területének felosztása	Pontszám
C: nucleus caudatus	1
IC: capsula interna	1
L: nucleus lentiformis	1
I: insula	1
M1: elülső media terület a törzsdúcok magasságában	1
M2: középső media terület a törzsdúcok magasságában	1
M3: hátsó media terület a törzsdúcok magasságában	1
M4: elülső media terület körülbelül 2 cm-rel magasabb metszeteken	1
M5: középső media terület körülbelül 2 cm-rel magasabb metszeteken	1
M6: hátsó media terület körülbelül 2 cm-rel magasabb metszeteken	1

ASPECT score: Alberta Stroke Program Early Computer Tomography Score. Értékelése 10-0 pont közötti tartományban: minden egyes terület pontja levonandó, ahol korai ischaemiás jel látható. 10 pont érhető el maximálisan, ischaemiás jelek nélküli radiológiai lelet [143,145].

Az akut stroke utáni késői funkcionális státusz megítélésére széles körben alkalmazzák a módosított Rankin-skálát (**6. táblázat**). 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 [146–148].

6. táblázat: A módosított Rankin-skála

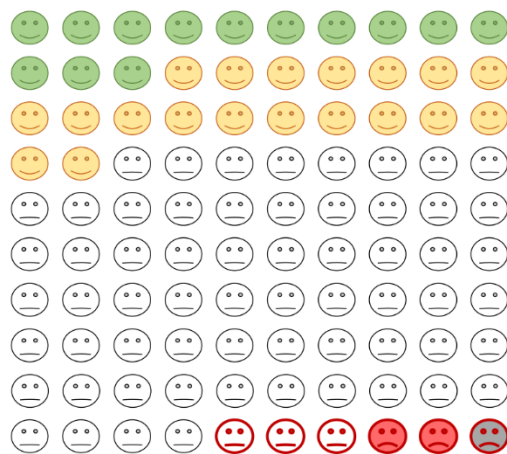
Pontszám	Leírás
0	Egyáltalán nincs tünete/tünetmentes.
1	Tünetei ellenére nincs érdemi rokkantság, minden szokásos feladatot és cselekvést képes kivitelezni.
2	Enyhe rokkantság, nem képes korábbi mindennapos feladatai mindegyikét elvégezni, de saját maga ellátására segítség nélkül képes.
3	Mérsékelt rokkantság, tevékenységeiben némi segítséget igényel, járni azonban segítség nélkül tud.
4	Mérsékeltlen súlyos rokkantság, segítség nélkül nem tud járni, és testi szükségleteit sem tudja segítség nélkül elvégezni.
5	Súlyos rokkantság, ágyhoz kötött, incontínens, állandó ellátást és felügyeletet igényel.
6	Elhunyt

Forrás: 153.

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) [149]. Az rt-PA terápia biztonságosságát és hatékonyságát több klinikai tanulmány és szisztémás összefoglaló közlemény is alátámasztotta [150,151], azonban az így kezelt betegek kevesebb, mint fele ért el három hónappal később funkcionálisan független állapotot a neurológiai funkciók teljes vagy megközelítőleg teljes gyógyulásával [152]. A trombolitikus terápia legsúlyosabb komplikációja az intracerebrális vérzés, mely gyakrabban fordul elő nagy kiterjedésű

ischaemia, idősebb életkor, az NIHSS által jelzett súlyosabb stroke, hyperglycaemia, pitvarfibrilláció, congestiv szívelégtelenség, veseelégtelenség esetében [149,153]. Az intracerebralis haemorrhagia az rt-PA trombolízis terápiában részesülő betegek körülbelül 7%-ában jelentkezik, szignifikánsan megemelve a morbiditást és mortalitást (**6. ábra**) [154,155]. Annak ellenére, hogy az rt-PA-val végzett trombolízis kedvezőtlen kimenetelének számos rizikótényezőt azonosítottak (pl. idős kor, férfi nem, stroke súlyossága, diabetes mellitus, felvételnél diagnosztizált hyperglycaemia) [154], 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 [155].



6. ábra: Az ischaemiás stroke iv. rt-PA trombolízis terápiájának kimenetele

Zöld fej (13%): tökéletes vagy közel tökéletes hosszú távú kimenetel; sárga fej (19%): javulás; üres fej (65%): nincs számottevő változás a terápia hatására; üres fej bordó körvonallal (3%): korai rosszabbodás és intracranialis haemorrhagia jelentkezett, de hosszú távon nincs számottevő változás; piros fej bordó körvonallal (2%): korai rosszabbodás és intracranialis haemorrhagia, a felvételhez képest rosszabb hosszú távú kimenetel; szürke fej bordó körvonallal (1%): korai rosszabbodás és intracranialis haemorrhagia, hosszú távon súlyosan rokkant állapot vagy halál. Forrás:[156] alapján.

A mechanikus thrombectomy újabb lehetőség az ischaemiás stroke kezelésében. A betegek kiválasztásához ismerni kell az ischaemia lokalizációját, a stroke súlyosságát, a stroke előtti funkcionális státuszt, valamint a társbetegségeket, továbbá nem kontrasztos CT-t és CT angiographiát is szükséges alkalmazni, az extracranialis erekről is [157]. A thrombectomy eddigi eredményei alapján, a következő szempontok figyelembevételét ajánlják: az első 6 órában alkalmazható, olyan betegeknél, akiknél jó a kollaterális

keringés, az arteria cerebri media M1 ellátási területe vagy az arteria carotis interna ellátási területe érintett, nincsenek kiterjedt korai ischaemiás jelek (ASPECT >5), szignifikáns neurológiai deficit van jelen (NIHSS >6 vagy alacsonyabb pontérték aphasiával társulva), nincsenek súlyos társbetegségek, valamint megfelelő a stroke előtti funkcionális állapot [149,157]. 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 [157].

Az intraarteriális trombolízis terápia alkalmazása a tünetek jelentkezésétől 6 órán belül alkalmazható olyan betegek esetében, akiknél nagyérelzáródás történt (arteria carotis interna distalis szakasza, az arteria cerebri media proximalis szakasza), akiknél nem alkalmazható az iv. rt-PA kezelés antikoaguláns terápia vagy posztoperatív állapot miatt, valamint akiknél nem eredményezett javulást az intravénás trombolízis [139].

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 [139].

A specifikus terápia után szoros neurológiai és haemodinamikai monitorozás, valamint a vércukorszint nyomon követése szükséges. Fontos a NIHSS státusz és vérnyomás követése (az első 2 órában 15 percenként, majd a következő 6 órában fél óránként, majd 16 órán keresztül óránként). A trombolitikus terápia mellékhatásaként számon tartott hemi-orolingualis angiooedema monitorozása szintén szükséges. 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 [139].

Rehabilitáció, másodlagos prevenció

A sekunder prevenció során a thrombocytagátló terápia korai és hosszú távú bevezetésével a korai ismétlődő stroke 80%-a megelőzhető minor stroke vagy TIA esetében. Szakirodalmi adatok alapján több mint 50%-os arteria carotis stenosis esetén stenteléssel vagy endarterectomiával, hosszú távú vérnyomáscsökkentéssel, az LDL koleszterin szint csökkentése statin terápiával, a kettes típusú diabetes mellitus-ban az

inzulinszenzitivitás növelésével csökkenthető az ismétlődő stroke kockázata. Pitvarfibrilláló betegek esetén az egyéni rizikófaktoroktól függően 4-14. napon megkezdett antikoaguláns terápia csökkenti az ismétlődő stroke kockázatát [128]. A személyre szabott rehabilitáció fontos eleme a stroke utáni gondozásnak, funkcionális javulásnak [128].

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 kimenetelt a következő tényezők határozzák meg: életkor, a Glasgow-kóma skála verbális komponense, a felső végtagok ereje, járási képesség, a stroke bekövetkezte előtti kiszolgáltatott állapot mértéke, a stroke súlyossága, altípusa, foglalkoztatottsági és élettársi viszony, valamint a visszatérő stroke. 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 [128].

Stroke biomarkerek

Az akut stroke-ban szenvedő betegek ellátásának javítása érdekében hasznos lehetne a klinikai, radiológiai adatokat használó rizikóbecslő skálák kiegészítése biomarkerekkel. Biomarkerek alkalmazása hasznos lehet számos különböző klinikai és kutatási helyzetben (pl. a diagnózis, differenciál diagnózis, etiológia és terápiás döntések alkalmával), azonban ennek érdekében a potenciális biomarkerek alapos ismerete szükséges, valamint szigorú követelményeknek kell megfelelniük (pl. reprodukálhatóság, standardizált meghatározás, magas szenzitivitás és specifitás) [158]. A trombolízis kimenetelének becslését elősegítő biomarkerek esetében kívánatos, hogy ismert legyen a stroke patofiziológiájában betöltött szerepük, valamint a kimenetelt illetően szignifikáns prediktív értékkel rendelkezzenek.

Világszerte intenzíven kutatottak az akut stroke-kal kapcsolatos potenciális biomarkerek. A biomarkerek többféle szerepet tölthetnek be a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Szerepet játszhatnak a stroke diagnosztikájában és differenciál diagnosztikájában (pl. alacsony ADAMTS13, emelkedett VWF, VCAM-1, NT-pro-BNP, CRP, D-dimer, S100 β , MMP-9), a stroke etiológiájának felderítésében, a stroke kockázatának felmérésében (pl. lipidek, CRP, NT-pro-BNP, hsTnT) [158–160]. Jelezhetik az ischaemiás stroke haemorrhagiás transzformációját (pl. PAI-1, TAFI, MMP-9) [159]. A kutatások kiterjednek a gyulladás (pl. IL-6, CRP, TLR), a thrombusképződés (pl. D-dimer, trombocita-aktivációs markerek), a cardialis funkció (pl. NT-pro-BNP, hsTnT), az endothelkárosodás (pl. FMD, VWF, E-szelektin), valamint az agyi sérülés (pl. S100 β , NSE) markereinek vizsgálatára [159,161].

A FVIII és VWF a stroke biomarkerként

Számos kutatás alátámasztotta a FVIII és VWF szerepét az akut ischaemiás stroke patofiziológiájában [162,163]. Állatkísérletekben a FVIII és VWF plazmaszintek direkt összefüggést mutattak az artériás thrombus képződési sebessége, valamint az ischaemia mértéke között [164]. Humán kutatások szerint az emelkedett FVIII és VWF szintek fokozzák a stroke rizikóját [65,68,163]. Az emelkedett FVIII szintek az atherothrombotikus eredetű, valamint a cardioemboliás stroke rizikóját egyaránt fokozták [163]. A FVIII és VWF szintek, valamint a stroke kimenetelének kapcsolatát illetően viszont sokkal kevesebb adat áll rendelkezésre [68,165]. Akut myocardialis infarctus trombolízis terápiáját követően a kis mértékű rekanalizáció és kedvezőtlen kimenetel, valamint az emelkedett VWF szintek között találtak szignifikáns összefüggést [166]. 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 [167].

Az elmúlt évtizedekben megnőtt az érdeklődés a VWF gátlását célzó terápiák alkalmazhatósága iránt akut stroke-os betegek esetén [162,168]. Az rt-PA terápiával kombinációban alkalmazott VWF antagonisták hozzájárulhatnak a thrombus líziséhez, valamint korlátozhatják a következményes thromboinflammatorikus ischaemia vagy reperfüziós sérülés kialakulását [168]. 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 [168]. A VWF szerepét az ADAMTS13 metalloproteázzal elért kísérletes eredmények is alátámasztják. Klinikai megfigyelések szerint, alacsony ADAMTS13 aktivitás összefüggést mutatott az ischaemiás stroke magasabb kockázatával [158]. 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 [168]. Tekintettel arra, hogy a legtöbb ilyen irányú kutatás állatmodelleken történt, ezért 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 felvételtkor 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 praeexcitatio, 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 pneumóniát 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 [169], továbbá a tünetek súlyosságát felmérő EHRA [169] 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 [170,171]. 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 operátor, 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, adenosin 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-vel 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-vel 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 tromboplastin idő, trombin

idő) rutin módszerekkel határoztuk meg (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). A fibrinogén koncentráció mérését Clauss-módszerrel végeztük. A kereskedelemben elérhető ELISA-tesztekkel (enzimhez kapcsolt immunoszorbens 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 α_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).

A speciális haemostasis és fibrinolízis mérések elve és kivitelezése röviden a következő:

FVIII aktivitás meghatározása (referencia tartomány: 60-168%)

A meghatározás kromogén módszerrel történt. A plazmamintában lévő VIII-as faktor aktiválása trombin hozzáadásával történik. Ezt követően, az aktív FVIII, FIXa, foszfolipidek és Ca^{2+} jelenlétében katalizálja a FX aktiválódását. A FXa aktivitásának mérése specifikus p-nitroanilid szubsztráttal történik. A 405 nm-en fotometriásan detektált p-nitroanilin felszabadulásának kezdeti sebessége arányos a FX aktivitásával, így a minta FVIII aktivitásával. A mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

VWF antigén meghatározása (referencia tartomány: 50-160%)

A VWF antigén meghatározása immunturbidimetriás módszerrel történt. A reagensben a VWF ellenes specifikus antitestek kovalens módon polisztién részecskékhez vannak kötve. A plazmaminta VWF tartalma az antitestekhez kötődve a polisztién részecskék aggregációját idézi elő, mely a minta turbiditásának fokozódásához vezet. A mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

Fibrinogén meghatározása (referencia tartomány: 1,5-4,0 g/l)

A Clauss-módszeren alapuló fibrinogén meghatározás elve a következő: a hígított plazmamintát nagy koncentrációjú trombinhoz keverve az alvadási idő a minta alvadásra képes fibrinogén koncentrációjától függ. A fibrinogén koncentráció kalibrációs görbe segítségével számolható ki az alvadási idők és a plazma hígítási fokának ismeretében. Az alvadékképződés detektálása abszorbanciaváltozás mérésén alapult, a mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük.

$\alpha 2$ plazmin inhibitor meghatározása (referencia tartomány: 80-120%)

A plazmamintában jelen lévő $\alpha 2$ plazmin inhibitor inaktiválja a plazmában jelen lévő plazmint. A fennmaradó plazmin egy szintetikus kromogén szubsztrát hasításával p-nitroanilin-t szabadít fel. A minta 405 nm-en mért abszorbanciájának növekedése arányos az $\alpha 2$ plazmin inhibitor mennyiségével. A mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

Plazminogén meghatározása (referencia tartomány: 75-150%)

A plazminogén a reagensben lévő streptokinázzal komplexet képezve enzimatikusan aktív streptokináz-plazmin komplexet hoz létre, mely egy kromogén szubsztrát hasításával p-nitroanilint szabadít fel. 405 nm-en történik a minta abszorbancianövekedésének meghatározása, mely arányos a plazminogénszinttel. A mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

D-dimer meghatározása (diagnosztikai határérték: <0,5 mg FEU/l)

Az általunk használt kit részecske-erősítéses immunturbidimetriás módszeren alapszik. A reagens poliszitirén részecskékhez kovalensen kötött D-dimer ellenes monoklonális antitestet tartalmaz. A D-dimer keresztkötési régiója sztereoszimmetrikus szerkezetű, így a monoklonális antitest által felismert epitop kétszer jelenik meg rajta. Ezáltal egy antitesttel kiváltható az aggregációs reakció, mely a plazmaminta turbiditásának emelkedéséhez vezet. A mérést Siemens BCS koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

Fibrin monomer kvantitatív meghatározása (diagnosztikai határérték: <10 $\mu\text{g/ml}$)

Az immunturbidimetrián alapuló teszt reagense latex mikropartikulumokhoz kovalensen kötött fibrin monomer ellenes monoklonális antitestet tartalmaz. A nátrium-citráttal alvadásgátolt plazmaminta fibrin monomer tartalma az antitestekhez kötődve a latex mikropartikulumok agglutinációjához vezet, mely megnöveli a minta turbiditását. A turbiditás növekedése a minta abszorbanciájának növekedéséhez vezet, mely fotometriás módszerrel detektálható. Az abszorbanciaváltozás a plazmaminta solubilis fibrin monomer szintjével arányos. A mérést Instrumentation Laboratory ACL TOP 500

koagulométeren végeztük a gyártó utasításai alapján.

FXIII aktivitás meghatározása (referencia tartomány: 69-143%)

Az FXIII aktivitását a transzglutamináz reakció során felszabaduló ammónia enzimatis, kinetikus, spektrofotometriás mérésével határoztuk meg. A plazmamintában a FXIII trombin és Ca^{2+} hatására aktiválódik. A trombin hatására képződött fibrin polimerizációjának gátlása tetrapeptiddel történik. Az aktív FXIII két szubsztrát összekapcsolását katalizálja, melynek során ammónia szabadul fel. Az ammónia detektálására használt indikátor reakcióban glutamát dehidrogenáz által katalizált $\text{NADPH} \rightarrow \text{NADP}^+$ reakciót alkalmazunk. A NADPH fogyásának sebessége a minta abszorbancia csökkenését eredményezi 340 nm-en, mely fotometriásan detektálható. Ez az abszorbancia csökkenés a plazmaminta FXIII aktivitásával arányos. A mérést Hitachi Modular P800 klinikai kémiai analizátoron végeztük a gyártó utasításai szerint.

PAI-1 aktivitás meghatározása (referencia tartomány: 1-7 U/ml)

A PAI-1 aktivitás meghatározását szendvics típusú enzim immunoassay-vel végeztük. Az ELISA-lemez felszíne t-PA ellenes monoklonális antitestekkel fedett. A plazmamintában lévő PAI-1 a t-PA-hoz kötődik. A kikötődött PAI-1 kvantifikálására peroxidázzal jelölt PAI-1 ellenes monoklonális antitest szolgál. A teszt a PAI-1 aktív formájára specifikus, továbbá nem interferál a PAI-2 és PAI-3 enzimekkel. Mosási lépést követően kromogén TMB (tetrametil-benzidin) szubsztrát segítségével határozható meg a PAI-1 aktív formájának mennyisége. A színreakció leállítása hígított kénsavval történik. A 450 nm-en kapott színintenzitás arányos a PAI-1 aktivitásával [173]. A detektálást TECAN Infinite M200 típusú ELISA olvasóval végeztük.

PAP-komplex meghatározása (referencia tartomány: 0-514 ng/ml)

PAP-komplex meghatározását szendvics típusú enzim immunoassay-vel végeztük. Az ELISA-lemez felszíne olyan monoklonális antitestekkel fedett, melyek a PAP-komplex neoantigén részére specifikusak. A neoantigén csak a komplexben fejeződik ki, ezért a PAP-komplexre specifikus, a neoantigén ellenes antitest nem kötődik a szabad α_2 -PI-hoz vagy a plazminogénhez. Mosási lépést követően a konjugálási reakcióban peroxidázzal kötött plazminogén ellenes monoklonális antitest kötődik a PAP-komplexhez. Mosást követően kromogén szubsztrát (TMB) segítségével határozható meg a PAP-komplex mennyisége, a reakció leállítása hígított kénsavval történik. A 450 nm-en kapott színintenzitás arányos a PAP-komplex koncentrációjával [174]. A detektálást TECAN Infinite M200 típusú ELISA olvasóval végeztük.

TAT-komplex meghatározása (referencia tartomány: <2,0-4,2 $\mu\text{g/l}$)

A TAT-komplexet szendvics típusú ELISA módszer segítségével határoztuk meg. Az ELISA-lemez felszíne humán trombin ellenes nyúlantitestekkel fedett. A plazmamintában lévő TAT-komplex a lemez trombin ellenes antitestjeihez kötődik, majd mosási lépést követően a második reakcióban peroxidáz-konjugált humán antitrombin III (ATIII) ellenes nyúlantitest kötődik a komplex-hez. Mosási lépést követően a kötött enzimaktivitást kromogén oldat segítségével határoztuk meg. A reakció leállítása hígított kénsavval történt. A 450 nm-en kapott színintenzitás a TAT-komplex koncentrációjával arányos. A detektálást TECAN Infinite M200 típusú ELISA olvasóval végeztük.

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 [121]. Az ischaemiás stroke diagnózisa a klinikai tünetek és agyi CT, valamint CT angiographia (CTA) alapján történt. Huszonnégyszerrel a trombolízist követően minden betegnél kontroll CT vizsgálatot végeztek. Minden CT felvételt négy független radiológus értékelt az ASPECT pontrendszer szerint [175]. A neurológiai tünetek súlyosságát a NIHSS pontrendszer [176] 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 [177]. 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 (**7. táblázat**). 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 [178].

Minden betegről részletes klinikai adatfelvétel történt, mely a következőket tartalmazta: demográfiai jellemzők, neurológiai státusz, tünetek jelentkezésének ideje, cardiovascularis rizikófaktorok (artériás hipertensio, 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 [179].

7. táblázat: Az ECASS II kritériumrendszer

ECASS II	Leírás
haemorrhagiás infarktus 1-es típus (HI1)	petechiás haemorrhagia az infarktus határánál
haemorrhagiás infarktus 2-es típus (HI2)	petechiás haemorrhagia az infarktus területén nincs a haemorrhagiának tulajdonítható tömeghatás
parenchymalis hematoma 1-es típus (PH1)	kis mértékű, a haemorrhagiának tulajdonítható tömeghatás; az infarktus területének $\leq 30\%$ -a
parenchymalis hematoma 2-es típus (PH2)	az infarktus területének $>30\%$ -a; jelentős, a haemorrhagiának tulajdonítható tömeghatás

ECASS II: European Cooperative Acute Stroke Study II. SICH: tünettel járó intracraniális haemorrhagia: a neurológiai tünetek ≥ 4 ponttal romlanak a NIHSS pontrendszer szerint, és a tünetek hátterében a haemorrhagiás elváltozások valószínűsíthetők. aSICH: tünettel nem járó intracraniális haemorrhagia. Forrás: [178].

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 tromboplasztin idő, trombin idő). Speciális vizsgálatokra mindhárom mintavételi időpont vérmintáit nátrium-citráttal, teofillinnel, adenzinnal és dipyridamollal antikoagulált csövekbe gyűjtöttük (Vacutite CTAD tubes, Greiner Bio-One, Ausztria). Ezen vérmintákat

szobahőmérsékleten 1220 g-n centrifugáltuk 15 percen keresztül, a kóddal ellátott plazmaaljakvotokat 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-tesztel 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 tesztel. A kategorikus változók összehasonlítása Fisher-féle egzakt tesztel vagy χ^2 -tesztel történt. A trombolízis FVIII aktivitásra és VWF antigénre kifejtett hatását Friedman-tesztel, valamint Dunn-Bonferroni post hoc tesztel vizsgáltuk. A FVIII aktivitás és VWF antigén szintek közötti összefüggés erősségét Spearman-korrelációs tesztel 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

A pitvarfibrillációs csoport és a nem pitvarfibrilláló kontroll csoport klinikai jellemzőit a **8. táblázatban** foglaltuk össze. 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 **(8. táblázat)**. 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.

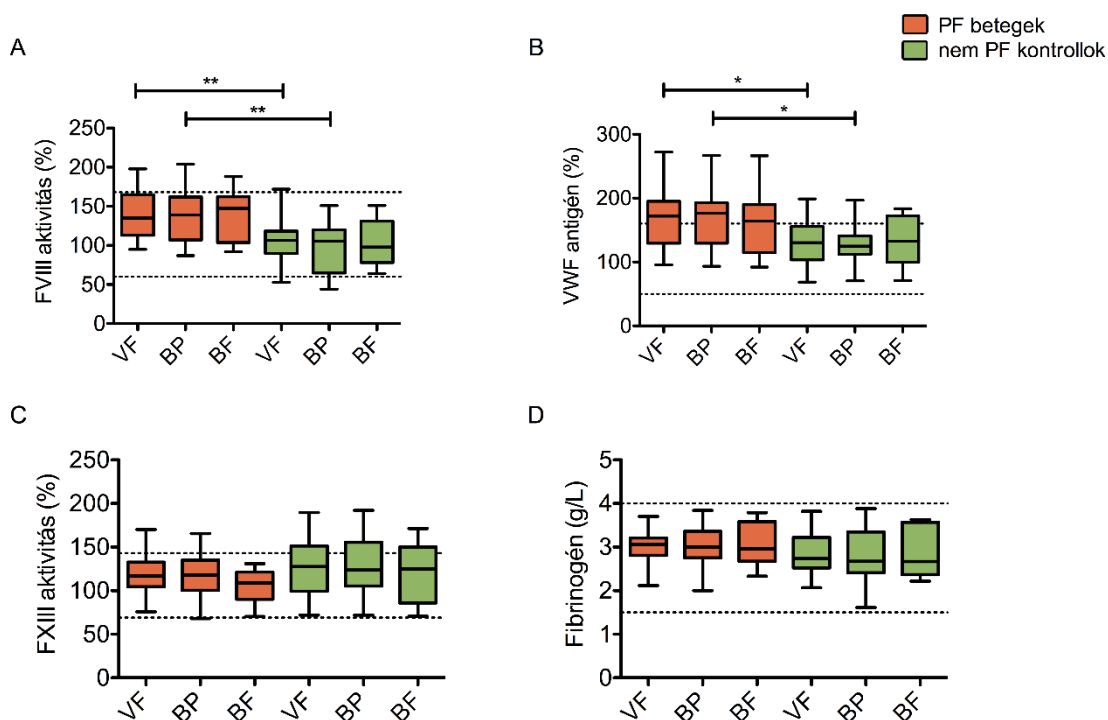
8. táblázat: Pitvarfibrilláló betegek és nem pitvarfibrilláló, egyéb supraventricularis tachycardiában szenvedő kontrollok klinikai jellemzői

Változók	PF-betegek	nem PF kontrollok	p-érték
betegek létszáma kizárás után	24	14	
Életkor (évek)	56,45 (47,43-59,80)	50,60 (32,80-56,10)	0,061
Férfi, <i>n</i> (%)	15 (62,50)	10 (71,43)	0,728
BMI (kg/m ²)	29,43±5,52	26,10±4,75	0,068
Cerebrovascularis rizikófaktorok, <i>n</i> (%)			
Artériás hypertensio	13 (54,17)	8 (57,14)	1,000
Hypercholesterinaemia	19 (79,17)	8 (57,14)	0,266
Aktív dohányzás	2 (8,33)	6 (42,86)	0,013
Diabetes mellitus	2 (8,33)	0	-
Korábbi myocardialis infarctus, <i>n</i> (%)	0	0	-
Korábbi ischaemiás stroke, <i>n</i> (%)	0	0	-
Szívelégtelenség, <i>n</i> (%)	1 (4,17)	0	-
Bal pitvar mérete (mm)	39,71±4,82	36,55±4,80	0,081
PF epizód beavatkozás során, <i>n</i> (%)	2 (8,33)	-	-
CHADS ₂ pontrendszer, <i>n</i> (%)			
0	10 (41,67)	n.a.	-
1	10 (41,67)	n.a.	-
2	4 (16,67)	n.a.	-
CHA ₂ DS ₂ -VASC pontrendszer, <i>n</i> (%)			
0	6 (25,00)	n.a.	-
1	9 (37,50)	n.a.	-
2	5 (20,83)	n.a.	-
3	3 (12,50)	n.a.	-
4	1 (4,17)	n.a.	-
EHRA pontrendszer, <i>n</i> (%)			
1	3 (12,50)	n.a.	-
2	1 (4,17)	n.a.	-
3	16 (66,67)	n.a.	-
4	4 (16,67)	n.a.	-
Gyógyszerek, <i>n</i> (%)			
Statin	6 (25,00)	2 (14,29)	0,684
ACEi	8 (33,33)	6 (42,86)	0,729
β-blokkoló	17 (70,83)	9 (64,29)	0,728
Laboratóriumi paraméterek			
C-reaktív fehérje (mg/L)	1,50 (0,60-2,75)	1,10 (0,13-2,05)	0,281
Összkoleszterin (mmol/L)	5,30±1,16	4,69±1,09	0,122
LDL koleszterin (mmol/L)	3,42±0,98	2,79±0,91	0,061
HDL koleszterin (mmol/L)	1,44±0,32	1,46±0,42	0,812
Triglycerid (mmol/L)	1,80 (1,23-2,18)	1,4 (0,75-1,95)	0,208
Nullás vércsoport, <i>n</i> (%)	7 (29,17)	2 (14,29)	0,446

A folytonos változók értékeit átlag ± SD vagy medián (IQR)-ként tüntettük fel. A kategorikus változókat a darabszám (százalék) mutatja. PF: pitvarfibrilláció; n: darabszám; IQR: interkvartilis tartomány; SD: standard deviáció; n.a.: nem alkalmazható; BMI: testtömeg index; CHADS₂: congestív szívelégtelenség, hypertensio, kor ≥75 év, diabetes mellitus, stroke/átmeneti agyi ischaemiás roham, CHA₂DS₂-VASC: congestív szívelégtelenség, hypertensio, kor ≥75 év, diabetes mellitus, stroke/átmeneti agyi ischaemiás roham/thromboembolia, vascularis laesio (korábbi myocardialis infarctus, perifériás vascularis betegség vagy aorta atherosclerosis), kor (65-74 év), nem (nő); EHRA pontrendszer: European Heart Rhythm Association pontrendszere; ACEi: angiotensin konvertáló enzim inhibitor; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; HDL: nagy denzitású lipoprotein

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 (**7.A és 7.B ábra**). 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 fülcse 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 fülcse: 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 (**7.C és 7.D ábra**).



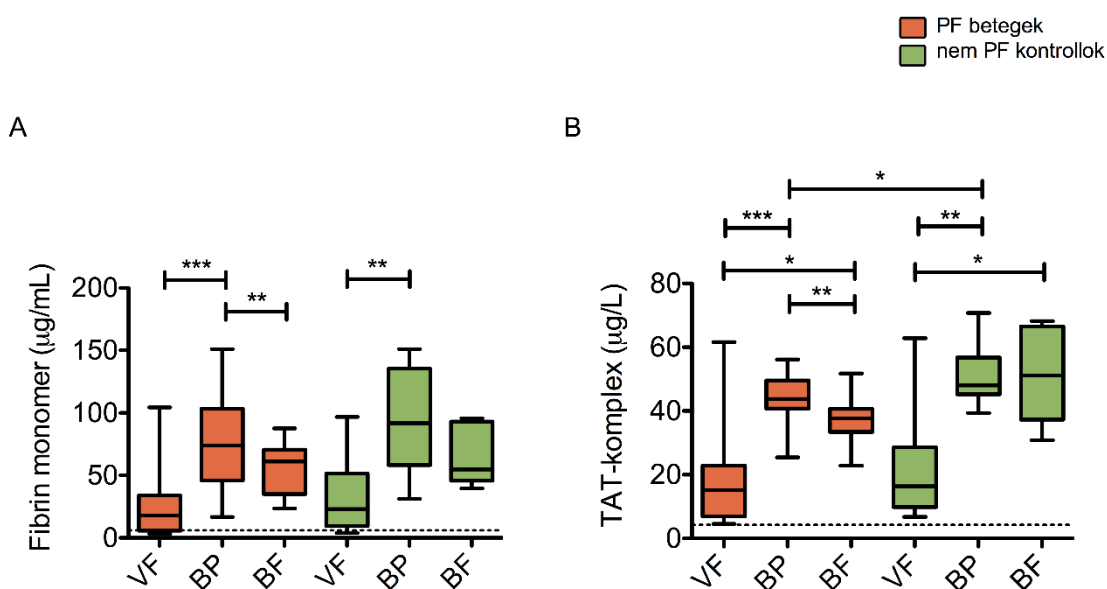
7. ábra: Különböző koagulációs faktorok szintjei pitvarfibrilláló betegekben és nem pitvarfibrilláló kontrollokban

A box-whiskers ábrákon a medián érték, az interkvartilis tartomány és a terjedelem látható. Szaggatott vonallal a referencia tartomány alsó és felső határértékei vannak jelölve. FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor; FXIII: XIII-as faktor; VF: vena femoralis, BP: bal pitvar; BF: bal fülcsé. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

A koaguláció aktivációját jelző paraméterek intracardialis szintjei a vizsgálati populációban

A 8.A és 8.B ábrákon látható, hogy 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) (**8.A ábra**). 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 (**8.B ábra**). 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 ($p < 0,05$).

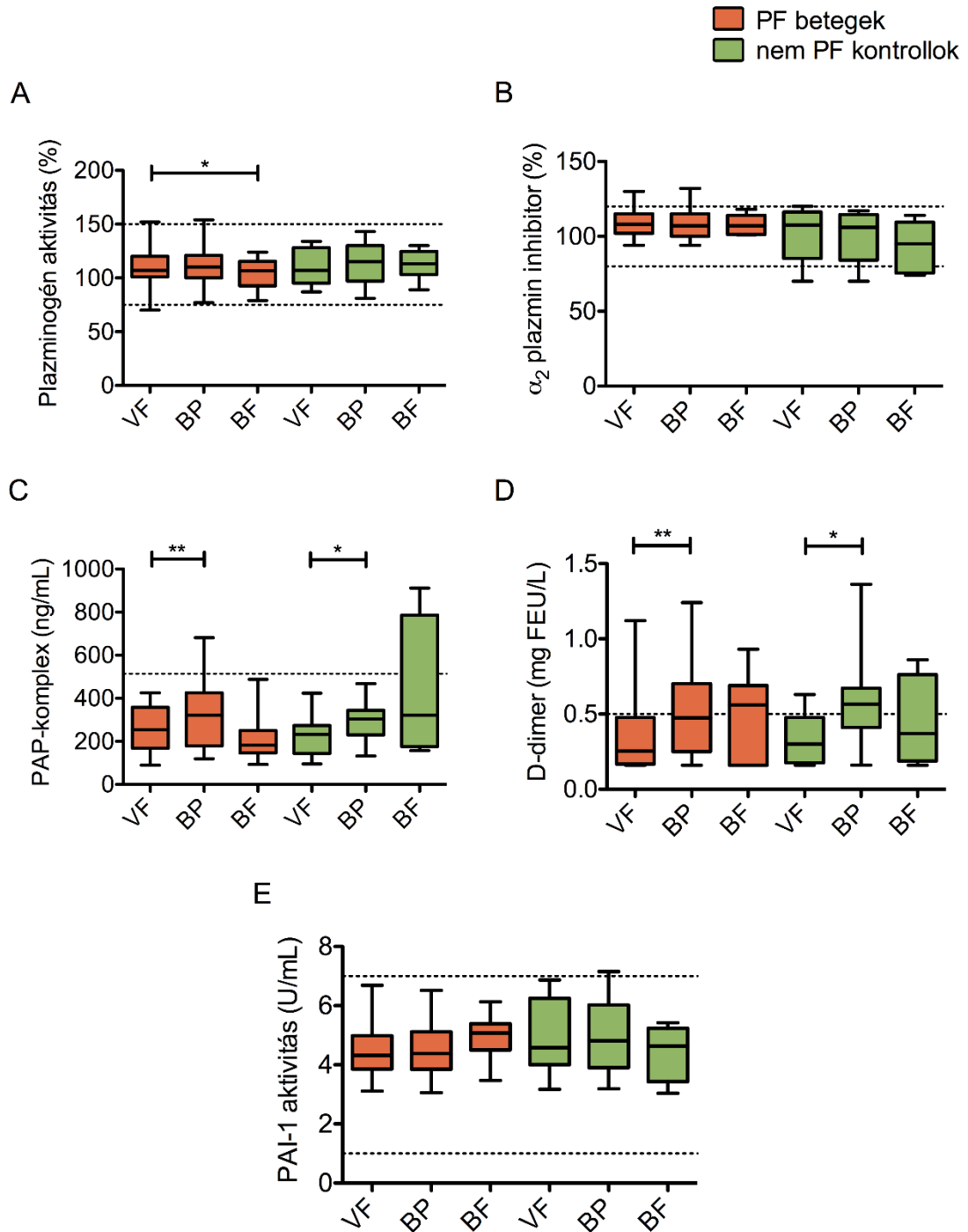


8. ábra: A kvantitatív fibrin monomer és a trombin-antitrombin (TAT) –komplex szintjei pitvarfibrilláló betegekben és nem pitvarfibrilláló kontrollokban

A box-whiskers ábrákon a medián érték, az interkvartilis tartomány és a terjedelem látható. Szaggatott vonallal a referencia tartomány alsó és felső határértékei vannak jelölve. VF: vena femoralis, BP: bal pitvar, BF: bal fülcsé. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Fibrinolitikus markerek intracardialis szintjei a vizsgált populációban

A pitvarfibrilláló betegcsoport és a kontroll csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a plazminogén aktivitás, $\alpha 2$ plazmin inhibitor, és a PAI-1 aktivitás tekintetében (**9.A, 9.B és 9.E ábra**). 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 (**9.A ábra**). 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 (**9.C és 9.D ábra**), 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 (**9.D ábra**).



9. ábra: Különböző fibrinolitikus markerek szintjei pitvarfibrilláló betegekben és nem pitvarfibrilláló kontrollokban

A box-whiskers ábrákon a medián érték, az interkvartilis tartomány és a terjedelem látható. Szaggatott vonallal vannak jelölve a referencia tartomány alsó és felső határértékei, valamint a diagnosztikai határérték. PAP-komplex: plazmin- α_2 -antiplazmin-komplex, PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1. VF: vena femoralis, BP: bal pitvar, BF: bal fülcsé. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

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. A betegcsoport alapvető demográfiai adatai, a stroke-kal kapcsolatos legfontosabb jellemzők, valamint a trombolitikus terápia részletes adatai a **9. és 10. táblázatban** láthatóak. 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 felvételkor 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.

9. táblázat: Vizsgálati populáció

Változók	
Betegek, n	131
Kor, medián (IQR)	69,0 (59,0-79,0)
Férfi, n (%)	79 (60,3)
Cerebrovasculáris rizikófaktorok, n (%)	
Artériás hipertensio	100 (76,3)
Pitvarfibrilláció	35 (26,7)
Hyperlipidaemia	81 (61,8)
Diabetes mellitus	39 (29,8)
Dohányzás	
Nem dohányzó	69 (52,7)
Korábban dohányzó	16 (12,2)
Aktív dohányzó	31 (23,7)
Nem meghatározott	15 (11,5)
Korábbi stroke vagy TIA, n (%)	42 (32,1)
Trombolízis kezelés, medián (IQR)	
Tünetek kezdetétől a terápiáig eltelt idő (perc)	155 (125,0-180,0)
Trombolízis időtartama (perc)	60 (60,0-65,0)
rt-PA dózisa (mg)	67,0 (58,0-80,8)
Gyógyszerek kórházi felvételkor, n (%)	
Antihypertensiv terápia	93 (71,0)
Angiotensin-konvertáló-enzim inhibitor	60 (45,8)
Alfa-blokkoló	7 (5,3)
Béta-blokkoló	56 (42,8)
Kalcium-csatorna blokkoló	30 (22,9)
Diuretikumok	39 (29,8)
Thrombocytagátló gyógyszer*	58 (44,3)
Antikoaguláns gyógyszer	7 (5,3)
Lipidsökkentő terápia	38 (29,0)
Antidiabetikus terápia**	16 (12,2)
Laboratóriumi paraméterek, medián (IQR)	
INR	0,98 (0,94-1,03)
APTI (sec)	28,5 (26,1-32,1)
Fehérvérsejt (G/L)	7,59 (6,12-9,0)
Thrombocyta (G/L)	207,5 (169,0-254,3)
Szérum glükóz (mmol/L)	6,5 (5,5-7,9)
hsCRP (mg/L)	3,06 (1,7-5,9)
Kreatinin (μmol/L)	78,0 (64,0-97,0)

*IQR: interkvartilis tartomány; TIA: átmeneti agyi ischaemiás roham; rt-PA: rekombináns szöveti plazminogén aktivátor; INR: nemzetközi normalizált ráta; APTI, aktivált parciális tromboplastin idő; hsCRP: nagy szenzitivitású C-reaktív protein. *Aszpirin vagy P2Y12 inhibitor terápia vagy mindkettő; ** Inzulin terápia vagy oralis antidiabetikus terápia.*

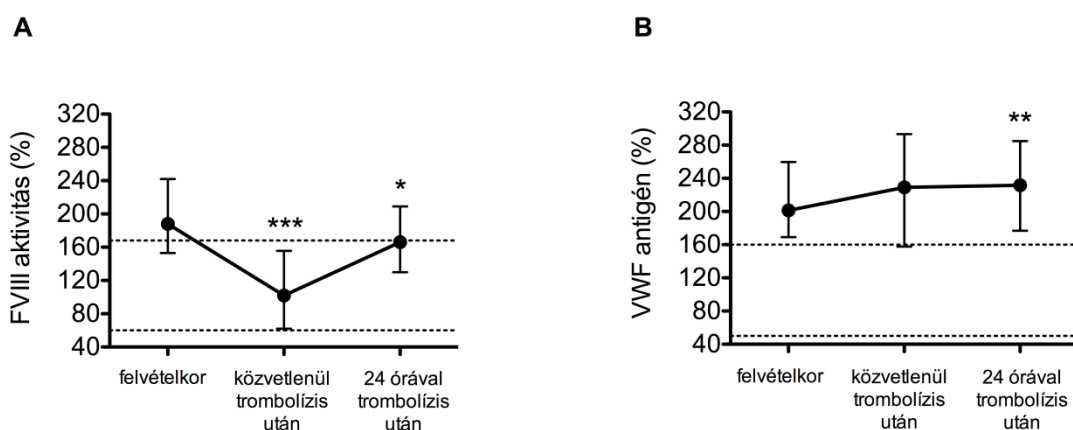
10. táblázat: A stroke jellemzői

Változók	
Stroke súlyossága felvételtkor, n (%)	
NIHSS 0-5	36 (27,5)
NIHSS 6-10	46 (35,1)
NIHSS 11-16	29 (22,1)
NIHSS >16	17 (13,0)
Nem meghatározott	3 (2,3)
Stroke etiológia (TOAST), n (%)	
Nagy artéria atherosclerosisa	49 (37,4)
Kis ér occlusio	13 (9,9)
Cardioembolia	27 (20,6)
Egyéb/ismeretlen	42 (32,1)
Képzőanyagok adatai	
ASPECT, medián (IQR)	
Felvételtkor	10 (9-10)
24 órával a trombolízis után	9 (5-10)
Érintett érellátási terület, n (%)	
MCA	82 (62,6)
ICA	11 (8,4)
MCA+ICA	10 (7,6)
VB	28 (21,4)
Szűkület mértéke, n (%)	
Nincs stenosis/occlusio	34 (26,0)
Stenosis	27 (20,6)
Occlusio	70 (53,4)
Kimenetel, n (%)	
Funkcionális kimenetel a 7. napon	
Kedvező kimenetel	49 (37,4)
Nincs változás	42 (32,1)
Kedvezőtlen kimenetel	20 (15,3)
Funkcionális kimenetel a 90. napon	
mRS 0-2	57 (43,5)
mRS 3-6	51 (38,9)
Nem meghatározott	23 (17,6)
Intracranialis haemorrhagia (ECASS II)	
aSICH	7 (5,3)
SICH	6 (4,6)

n: betegek száma; IQR: interkvartilis tartomány; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Skála; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; ASPECT: Alberta Stroke Program Early Computer Tomography pontrendszer; MCA: arteria cerebri media; ICA: arteria carotis interna; VB: vertebrobasilaris terület; mRS: módosított Rankin-skála; ECASS II: European Cooperative Acute Stroke Study II; aSICH: tünetet nem okozó intracerebrális haemorrhagia; SICH: tünettel járó intracerebrális haemorrhagia.

A trombolízis hatása FVIII aktivitás és VWF antigén szintekre

A három különböző időpontban mért FVIII aktivitás és a VWF antigén szintek a **10. A és 10. B ábrán** láthatók. A trombolízis előtti mintákban mindkét paraméter 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 (**10.B ábra**).

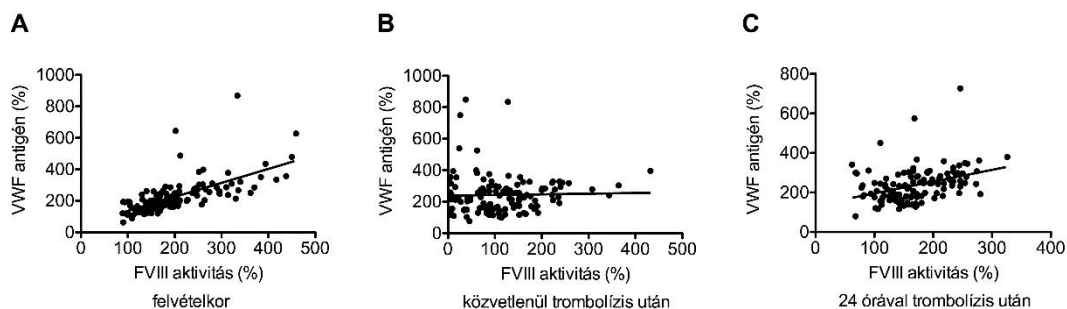


10. ábra: A trombolitikus terápia hatása a VIII-as faktor (FVIII) aktivitás (A) és von Willebrand faktor (VWF) antigén szintekre (B)

A felvételtkor, közvetlenül trombolízis után és 24 órával trombolízis után mért faktorok medián értékei teli körrel, az interkvartilis tartományok bajusszal (whiskers) vannak ábrázolva. Szaggatott vonal jelzi a FVIII (60-168%) aktivitás és VWF (50-160%) antigén referenciatartományainak alsó és felső határértékeit. A statisztikai szignifikanciát Friedman kétmintás ANOVA-teszt és Dunn-Bonferroni post hoc teszttel állapítottuk meg. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ a kórházi felvételtkor gyűjtött mintákhoz hasonlítva.

A FVIII aktivitás és VWF antigén értékek a trombolízis előtti mintákban jó korrelációt mutattak ($r = 0,748$, $p < 0,001$; **11.A ábra**), azonban közvetlenül a trombolízis után nem mutattak szignifikáns korrelációt ($r = 0,093$, $p = 0,299$; **11.B ábra**), melynek hátterében valószínűleg plazmin mediált FVIII degradáció állhat. Közepes mértékű korreláció volt

megfigyelhető 24 órával a trombolízist követően ($r=0,420$, $p < 0,001$; **11.C ábra**).



11. ábra: VIII-as faktor (FVIII) aktivitás és a von Willebrand faktor (VWF) antigén szintek korrelációja kórházi felvételtől ($r=0,748$, $p < 0,001$) (A), közvetlenül trombolízis után ($r=0,093$, $p=0,299$) (B), 24 órával trombolízis után ($r=0,420$, $p < 0,001$) (C).

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 (**11. táblázat**). 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 (**12.B táblázat**).

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 (**12.B táblázat**). 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 (**12.A táblázat**).

11. táblázat: FVIII aktivitás és VWF antigén szintek a felvételtkor meghatározott súlyosság szerint csoportosítva

Stroke súlyossága felvételtkor					
	NIHSS 0-5 n=36	NIHSS 6-16 n=75	NIHSS >16 n=17	P- érték	P- érték*
FVIII aktivitás (%)					
felvételtkor	175,5 (145,0-209,3)	186,0 (155,0-238,0)	212,0 (165,5-352,0)	0,162	0,046
közvetlenül trombolízis után	108,0 (47,0-148,0)	92,0 (70,0-152,0)	114,0 (51,5-201,0)	0,571	0,400
24 órával trombolízis után	159,0 (115,5-188,5)	162,0 (134,0-208,0)	172,0 (134,0-234,0)	0,292	0,163
VWF antigén (%)					
felvételtkor	189,6 (151,9-233,2)	199,6 (176,4-250,8)	247,8 (199,9-353,8)	0,013	0,013
közvetlenül trombolízis után	172,2 (141,2-257,0)	229,2 (166,6-293,6)	276,8 (219,1-375,5)	0,008	0,011
24 órával trombolízis után	181,4 (156,9-246,8)	235,9 (188,3-292,7)	261,7 (192,4-366,8)	0,003	0,001

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Skála; FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor. Az adatok medián értékei és interkvartilis tartományai vannak feltüntetve. A stroke súlyosságának kategóriáit korábbi szakirodalmi adatok szerint határoztuk meg [180,181]. P-érték: statisztikai szignifikancia Kruskal-Wallis-teszt alapján. P-érték*: kovariáns tényezőkre (aktív dohányzás, hsCRP, kor) való adjusztálás után meghatározott statisztikai szignifikancia (ANCOVA a változók logaritmikus transzformálását követően).

12. táblázat: A trombolízis folyamán meghatározott FVIII aktivitás és VWF antigén szintek, valamint az ASPECT skála szerint meghatározott stroke súlyosság kapcsolata A/ a felvételtkor meghatározott ASPECT-hez viszonyítva B/ a 24 órával a trombolízis után meghatározott ASPECT skála szerint

12.A táblázat

ASPECT felvételtkor				
	10 n=(59)	9-0 n=(34)	P-érték	P-érték*
FVIII aktivitás (%)				
felvételtkor	171,0 (139,0-206,0)	188,0 (168,5-262,3)	0,072	0,046
közvetlenül trombolízis után	90,0 (38,8-147,3)	125,0 (79,0-165,0)	0,056	0,041
24 órával trombolízis után	166,0 (135,0-198,0)	178,0 (134,0-234,0)	0,290	0,171
VWF antigén (%)				
felvételtkor	193,1 (161,6-246,2)	199,4 (173,4-257,1)	0,236	0,182
közvetlenül trombolízis után	224,7 (152,9-284,4)	224,5 (171,7-295,9)	0,505	0,270
24 órával trombolízis után	225,5 (180,0-295,9)	242,8 (180,8-270,2)	0,816	0,783

12.B táblázat

ASPECT 24 órával trombolízis után				
	10-8 n=(55)	7-0 n=(38)	P-érték	P-érték*
FVIII aktivitás (%)				
felvételtkor	171,0 (135,0-192,0)	194,0 (168,0-299,5)	0,002	0,001
közvetlenül trombolízis után	92,0 (55,5-147,5)	114,0 (66,0-177,0)	0,141	0,256
24 órával trombolízis után	156,0 (121,0-182,0)	198,0 (158,0-246,0)	0,001	<0,001
VWF antigén (%)				
felvételtkor	191,5 (161,6-231,7)	223,2 (175,1-268,6)	0,012	0,018
közvetlenül trombolízis után	199,2 (146,3-261,8)	255,2 (200,6-326,3)	0,004	0,002
24 órával trombolízis után	197,8 (174,2-259,6)	257,4 (205,1-320,1)	0,003	0,017

ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT pontrendszer; FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor. Az adatok medián értékei és interkvartilis tartományai vannak feltüntetve. A betegek felvételtkor meghatározott adatait aszerint dichotomizáltuk, hogy nincsenek (ASPECTS=10) vagy bármilyen (ASPECT= 9-0) korai ischaemiás jelek vannak. A 24 órával a trombolízis után meghatározott adatokat aszerint dichotomizáltuk, hogy nincsenek/enyhe ischaemiás jelek vannak (ASPECT 10-8) vagy közepesen súlyos/súlyos ischaemiás jelek vannak (ASPECT 7-0).

Az ischaemiás jelek csoportosítása korábbi szakirodalmi adatok alapján történt [144,182]. P-érték: a statisztikai szignifikancia megállapítása Mann-Whitney U-teszt használatával történt. P-érték: kovariáns tényezőkre (aktív dohányzás, hsCRP, kor) való adjusztálás után meghatározott statisztikai szignifikancia (ANCOVA használata a változók logaritmikus transzformálását követően).*

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 figyelhettünk meg éroclusio 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 (**13. táblázat**).

13. táblázat: Felvételt megelőző CT angiographia alapján megállapított érszűkület mértéke szerint csoportosított betegek jellemzői

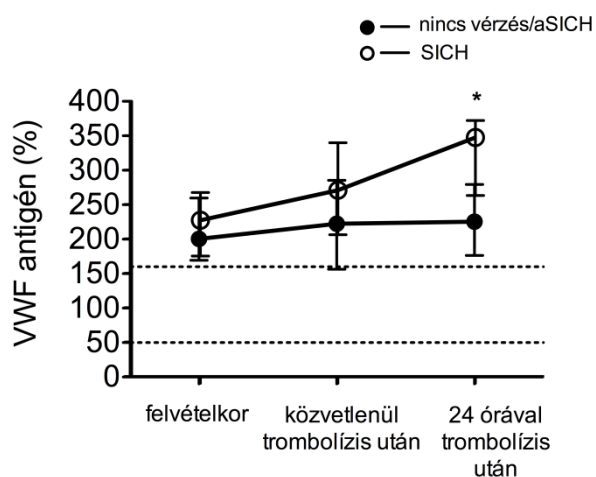
Változók	nincs stenosis/ occlusio (n=34)	stenosis (n=27)	occlusio (n=70)	P-érték
Kor, medián (IQR)	67,0 (59,0-75,0)	70,0 (66,0-82,0)	70,5 (58,0-80,3)	0,249
Férfi, n (%)	21 (61,8)	18 (66,7)	40 (57,1)	0,680
Cerebrovascularis rizikófaktor, n (%)				
Artériás hipertensio	26 (76,5)	20 (74,1)	54 (77,1)	0,962
Pitvarfibrilláció	10 (29,4)	7 (25,9)	18 (25,7)	0,964
Hyperlipidaemia	24 (70,6)	20 (74,1)	37 (52,9)	0,078
Diabetes mellitus	12 (35,3)	8 (29,6)	19 (27,1)	0,714
Korábbi stroke	12 (35,3)	13 (48,1)	17 (24,3)	0,094
Aktív dohányzás	7 (20,6)	1 (3,8)	23 (32,9)	0,001
NIHSS felvételt megelőző, medián (IQR)	6 (4-8)	7 (5-9)	11 (8-16)	<0,001
Képző eljárások adatai				
ASPECT, medián (IQR)				
felvételt megelőző	10 (9-10)	10 (10-10)	10 (9-10)	0,270
24 órával trombolízis után	9 (8-10)	10 (7-10)	7 (3-9)	0,003
Laboratóriumi paraméterek, medián (IQR)				
hsCRP (mg/L)	2,64 (1,15-4,41)	3,33 (1,70-5,02)	3,74 (1,70-8,87)	0,235
FVIII aktivitás (%)				
felvételt megelőző	170,0 (143,0-200,0)	194,0 (168,0-264,0)	191,0 (155,0-248,0)	0,138
közvetlenül trombolízis után	99,0 (59,5-141,8)	89,0 (50,3-150,5)	110,0 (64,0-178,0)	0,303
24 órával trombolízis után	142,0 (115,0-177,0)	137,0 (98,5-175,0)	175,0 (151,5-227,0)	0,001
VWF antigén (%)				
felvételt megelőző	192,8 (165,0-223,1)	205,6 (186,6-285,8)	199,4 (171,0-260,9)	0,252
közvetlenül trombolízis után	191,0 (155,3-265,8)	256,8 (178,8-327,7)	229,2 (156,4-293,6)	0,330
24 órával trombolízis után	190,4 (166,7-281,3)	244,5 (170,5-299,3)	236,0 (189,0-279,2)	0,297

n: betegek száma; IQR: interkvartilis tartomány; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Skála; ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT pontrendszer; hsCRP: nagy szenzitivitású C-reaktív protein; FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor.

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 kialakulás: A trombolízissel kapcsolatba hozható vérzéses szövődeményekkel 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%; $p = 0,017$ (12. ábra).



12. ábra: A von Willebrand faktor (VWF) szintjének változása a trombolitikus terápia során, intracranialis vérzés (SICH) esetén, valamint intracranialis vérzéses komplikációk nélküli vagy tünettel nem járó intracranialis vérzés (aSICH) esetén

A kórházi felvételtkor, közvetlenül trombolízis után és a 24 órával trombolízis után gyűjtött mintákból származó eredmények medián értékei körrel, az interkvartilis tartományok bajusszal (whiskers) vannak ábrázolva. Üres körrel vannak feltüntetve a SICH, teli körrel pedig a vérzéssel nem járó/aSICH esetek. Szaggatott vonalak jelölik a VWF referencia tartományának (50-160%) alsó és felső határait. A statisztikai analízist Mann-Whitney U-tesztel végeztük. * $p < 0,05$ a SICH és nincs vérzés/aSICH csoport összehasonlításakor.

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, felvételnél megállapított magasabb NIHSS érték, megemelkedett hsCRP, valamint diabetes mellitus/annak kezelése (**14. táblázat**). 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 (**14. táblázat**).

14. táblázat: A betegek jellemzői a trombolízist követő 90. napon meghatározott funkcionális kimenetel (mRS) szerint csoportosítva

Változók	mRS 0-2 n=57	mRS 3-6 n=51	P- érték
Kor, medián (IQR)	67,0 (58,0-76,0)	76,0 (62,0-83,0)	0,011
Férfi, n (%)	39 (68,4)	27 (52,9)	0,116
Cerebrovascularis rizikófaktor, n (%)			
Artériás hypertensio	44 (77,2)	39 (76,5)	1,000
Pitvarfibrilláció	16 (28,1)	14 (27,5)	1,000
Hyperlipidaemia	39 (68,4)	26 (51,0)	0,078
Diabetes mellitus	12 (21,1)	20 (39,2)	0,057
Korábbi stroke	21 (36,8)	14 (28,5)	0,412
Aktív dohányzás	12 (21,1)	13 (25,5)	0,817
Stroke etiológia, n (%)			
Kisér betegség	8 (14,0)	3 (5,9)	
Nagyér betegség	17 (29,8)	21 (41,2)	0,238
Cardioembolia	13 (22,8)	10 (19,6)	
NIHSS felvételtkor, medián (IQR)	6 (4-9)	14 (8-19)	<0,001
Képző eljárások adatai			
ASPECT, medián (IQR)			
felvételtkor	10 (9-10)	10 (9-10)	0,482
24 órával trombolízis után	9 (8-10)	7 (2-9)	0,001
Érintett érellátási terület, n (%)			
MCA	33 (57,9)	33 (64,7)	
ICA	4 (7,0)	3 (5,9)	0,093
MCA+ICA	2 (3,5)	7 (13,7)	
VB	18 (31,6)	8 (15,7)	
Szűkület mértéke, n (%)			
nincs stenosis/occlusio	22 (38,6)	7 (13,7)	
stenosis	13 (22,8)	9 (17,6)	0,004
occlusio	22 (38,6)	35 (68,6)	
Aktuális gyógyszeres terápia, n (%)			
Antihypertensív terápia	43 (75,4)	36 (70,6)	0,821
Thrombocytagátló gyógyszer*	26 (45,6)	25 (49,0)	0,846
Antikoaguláns gyógyszer	2 (3,5)	4 (7,8)	0,425
Lipid csökkentő terápia	17 (29,8)	15 (29,4)	1,000
Antidiabetikus terápia**	3 (5,3)	10 (19,6)	0,037
Laboratóriumi paraméterek, medián (IQR)			
INR	0,97 (0,94-1,02)	0,99 (0,96-1,06)	0,082
APTI (sec)	27,9 (25,9-31,2)	28,6 (26,8-32,2)	0,117
Fehérvérsejt (G/L)	7,56 (6,21-8,87)	7,1 (6,06-9,03)	0,545
Thrombocyta (G/L)	209,0 (179,5-240,7)	198,0 (162,0-261,0)	0,562
Szérum glükóz (mmol/L)	6,5 (5,45-7,40)	6,5 (5,5-8,03)	0,737
hsCRP (mg/L)	2,34 (1,02-4,12)	4,72 (1,80-10,11)	0,002
Kreatinin (μmol/L)	77,0 (65,0-90,5)	81,0 (61,0-101,0)	0,735

14. táblázat folytatása			
FVIII aktivitás (%), medián (IQR)			
felvételtkor	175,0 (142,0-218,5)	191,0 (161,0-274,0)	0,092
közvetlenül trombolízis után	88,0 (44,5-149,0)	110,0 (66,0-185,0)	0,102
24 órával trombolízis után	153,0 (120,5-174,0)	176,0 (134,0-237,0)	0,018
VWF antigén (%), medián (IQR)			
felvételtkor	193,1 (162,1-255,2)	214,0 (176,8-262,2)	0,092
közvetlenül trombolízis után	204,1 (141,8-265,8)	254,8 (176,8-323,2)	0,011
24 órával trombolízis után	212,5 (160,0-251,6)	259,2 (191,0-315,1)	0,002

*mRS: módosított Rankin-skála; IQR interkvartilis tartomány; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Skála; ASPECT: Alberta Stroke Program Early Computer Tomography pontrendszer; MCA: arteria cerebri media; ICA: arteria carotis interna; VB: vertebrobasilaris terület; INR nemzetközi normalizált ráta; APTT: aktivált parciális tromboplasztin idő; hsCRP: nagy szenzitivitású C-reaktív protein; FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor. *Aszpirin vagy P2Y12 inhibitor terápia vagy mindkettő; ** Inzulin terápia vagy orális antidiabetikus terápia.*

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, felvételtkor meghatározott >5 NIHSS érték, $>168\%$ FVIII aktivitás, $>160\%$ VWF antigén szint szerepelt (**15. táblázat**). 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).

15. táblázat: FVIII aktivitás és VWF antigén szintek kapcsolata a 90. napon meghatározott kedvezőtlen kimenetellel (mRS ≥ 3)

	OR	95% CI	P-érték
FVIII aktivitás >168%*			
felvételnél	2,24	0,81-6,21	0,122
közvetlenül trombolízis után	7,10	1,77-28,38	0,006
24 órával trombolízis után	4,67	1,42-15,38	0,011
VWF antigén >160%*			
felvételnél	2,52	0,65-9,73	0,180
közvetlenül trombolízis után	6,31	1,83-21,73	0,003
24 órával trombolízis után	19,02	1,94-186,99	0,012

*FVIII: VIII-as faktor; VWF: von Willebrand faktor; mRS: módosított Rankin-skála; OR: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum. A backward többszörös logisztikus regressziós modell a következőket tartalmazta: kor >75 év, nem, hsCRP >5.2 mg/L, aktív dohányzás, diabetes mellitus, NIHSS >5 felvételnél. * referencia intervallum felső határa.*

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 megfigyelhetők voltak. Korábbi, kontroll csoportot nem alkalmazó tanulmányokban ezen általunk megfigyelt különbségeket a pitvarfibrilláció patofiziológiájára vezették vissza [103]. Ugyanakkor, jelen tanulmányunk eredményei szerint ezen paraméterek változásai nem specifikusak a pitvarfibrillációra, hanem a megfigyelt változások valószínűleg az elektrofiziológiai beavatkozás invazivitásának köszönhetőek, beleértve a transseptális 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 [94,183] és VWF [184–187] 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 [185,188,189]. Csúpn néhány tanulmány vizsgálta pitvarfibrillációban szenvedő betegek körében a VWF szinteket mind intracardialis, mind perifériás vérmintákból, azonban ezen tanulmányok nem határozták meg a FVIII szinteket [104,190]. 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 [191], 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 [84]. 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 [192], 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 [193].

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 tehattunk 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 [194–197]. 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 [198]. Ezeket a megfigyeléseket alátámasztják állatkísérleteken alapuló megfigyelések [199], 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 [167]. 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 [200,201]. 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 [65,201]. 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 [65,166]. 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 [68,163,202,203]. Szakirodalmi adatok többsége szerint a FVIII és VWF szintek emelkedése fokozza az akut ischaemiás stroke kockázatát [68,163]. 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 felvételnél vizsgált, NIHSS pontrendszer segítségével megállapított súlyosság összefüggést mutatott az emelkedett FVIII és VWF szintekkel [165,204,205]. 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 [68,163,206]. 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 [166], 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 [157,207,208]. 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 microvasculáris thrombusképződést, ezáltal a stroke progresszióját csökkentették [162,168]. 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 [168], 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 gyakorolhatnának az eredményekre, így téves következtetésekhez 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 szűrőtesztek, 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 tesztek (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 trombolízis terápiaja után a trombolízis utáni súlyosság, valamint hosszú távú kimenetel biomarkereként 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 betegeken, továbbá akut ischaemiás stroke-on átesett betegeken. 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 fülcse. 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 betegeken 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 betegeken 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.

Summary

Introduction. Cardiovascular and cerebrovascular diseases, as the leading causes of mortality and long-term morbidity are intensively investigated disorders. Still, today the understanding of their pathomechanism as well as the identification of biomarkers as potential risk factors and/or prognostic markers remain a challenge.

Patients and methods. We have carried out two observational clinical studies in order to investigate the levels of certain hemostasis and fibrinolytic factors, particularly factor VIII (FVIII) and von Willebrand factor (VWF) in patients with atrial fibrillation and acute ischemic stroke. The first patient group consisted of 24 patients with atrial fibrillation and 14 patients with other supraventricular tachycardia (controls) undergoing transcatheter radiofrequency ablation. Blood samples were drawn from the femoral vein, left atrium and left atrial appendage before the ablation procedure. FVIII activity, VWF antigen level, fibrinogen, factor XIII, α_2 plasmin inhibitor activity, thrombin-antithrombin (TAT) complex, quantitative fibrin monomer (FM), plasminogen, plasmin- α_2 antiplasmin (PAP) complex, PAI-1 activity, and D-dimer were measured from all samples. The other study population included 131 consecutive acute ischemic stroke patients who underwent i.v. thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Blood samples were taken on admission, 1 and 24 h after rt-PA administration to measure FVIII activity and VWF antigen levels. Results were compared to stroke severity and to short- and long-term clinical outcomes.

Results. In atrial fibrillation patients, FVIII activity and VWF antigen levels were significantly elevated in intracardiac and peripheral blood samples as compared to controls. TAT complex, FM, PAP complex and D-dimer levels were significantly elevated in the intracardiac samples of both groups, indicating a temporary thrombotic risk associated with the catheterization procedure. When investigating ischemic stroke patients, significantly elevated VWF levels were detected on admission in case of more severe stroke. In a binary backward logistic regression analysis elevated FVIII and VWF levels after thrombolysis were independently associated with poor long-term functional outcomes (immediately after thrombolysis FVIII: OR:7.1, 95% CI: 1.7-28.4, $p=0.006$; VWF: OR: 6.31, 95% CI: 1.8-21.7, $p=0.003$).

Conclusions. Elevated FVIII and VWF levels might predict increased thromboembolic risk in atrial fibrillation patients, while in case of ischemic stroke patients, elevated FVIII and VWF levels after thrombolysis are independent predictors of poor long-term functional outcomes.

Bibliográfia

- 1 Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**: 502–12.
- 2 Spronk H, Padro T, Siland J, Prochaska J, Winters J, van der Wal A, Posthuma J, Lowe G, d'Alessandro E, Wenzel P, Coenen D, Reitsma P, Ruf W, van Gorp R, Koenen R, Vajen T, Alshaikh N, Wolberg A, Macrae F, Asquith N, et al. Atherothrombosis and Thromboembolism: Position Paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2018; **118**: 229–50.
- 3 Ankrom W, Wood HB, Xu J, Geissler W, Bateman T, Chatterjee MS, Feng K-I, Metzger JM, Strapps WR, Tadin-Strapps M, Seiffert D, Andre P. Preclinical and translational evaluation of coagulation factor IXa as a novel therapeutic target. *Pharmacol Res Perspect* 2016; **4**: e00207.
- 4 Freestone B, Lip GYH. The endothelium and atrial fibrillation. The prothrombotic state revisited. *Hamostaseologie* 2008; **28**: 207–12.
- 5 Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, Lipinska I, Massaro J, Levy D, Benjamin EJ, Wolf PA, Tofler GH. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2001; **87**: 168–71.
- 6 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1317–29.
- 7 Chen C-J, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC, Southerland AM, Worrall BB. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology* 2015; **85**: 1980–90.
- 8 Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; **59**: 862–7.
- 9 Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; **11**: 134–47.
- 10 Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 1964; **202**: 498–9.
- 11 Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; **145**: 1310–2.
- 12 Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 958–65.
- 13 Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003; **17 Suppl 1**: S1-5.
- 14 Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis.

- Physiol Rev* 2013; **93**: 327–58.
- 15 Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; **9 Suppl 1**: S61-65.
 - 16 Haberichter SL, Montgomery RR. Chapter 13: Structure and Function of von Willebrand Factor. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 197–207.
 - 17 Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 1381–9.
 - 18 Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009; **19**: 3–10.
 - 19 Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost* 2016; **42**: 191–204.
 - 20 Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev* 2011; **91**: 931–72.
 - 21 Silvain J, O'Connor SA, Yan Y, Kerneis M, Hauguel-Moreau M, Zeitouni M, Overtchouk P, Ankri A, Brugier D, Vicaut E, Ecollan P, Galier S, Collet J-P, Montalescot G, ATOLL Investigators. Biomarkers of Thrombosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the ATOLL Trial Comparing Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; .
 - 22 Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005; **129**: 307–21.
 - 23 Mutch NJ, Booth NA, Marder VJ. Chapter 20: Plasminogen Activation and Regulation of Fibrinolysis. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 314–33.
 - 24 Whyte CS, Mitchell JL, Mutch NJ. Platelet-Mediated Modulation of Fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 2017; **43**: 115–28.
 - 25 Weisel JW, Dempfle C-EH. Chapter 16: Fibrinogen Structure and Function. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 254–71.
 - 26 Vercauteren E, Gils A, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: a putative target to enhance fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 2013; **39**: 365–72.
 - 27 Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci* 2011; **68**: 785–801.
 - 28 Ariëns RAS. Novel mechanisms that regulate clot structure/function. *Thromb Res* 2016; **141 Suppl 2**: S25-27.
 - 29 Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; **37**: e13–21.
 - 30 Foley JH. Plasmin(ogen) at the Nexus of Fibrinolysis, Inflammation, and Complement.

- Semin Thromb Hemost* 2017; **43**: 135–42.
- 31 Plug T, Meijers JCM. Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost* 2016; **14**: 633–44.
 - 32 Abdul S, Leebeek FWG, Rijken DC, Uitte de Willige S. Natural heterogeneity of α 2-antiplasmin: functional and clinical consequences. *Blood* 2016; **127**: 538–45.
 - 33 Wiman B, Ågren A. Chapter 21: Inhibitors of Fibrinolysis. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 334–40.
 - 34 Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2007; **5 Suppl 1**: 102–15.
 - 35 Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; **34**: 1508–12.
 - 36 Aird WC. Endothelium and haemostasis. *Hamostaseologie* 2015; **35**: 11–6.
 - 37 Aird WC. Chapter 37: Overview of Vascular Biology. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 493–7.
 - 38 Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, van Mourik JA, Voorberg J. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 1002–7.
 - 39 Zhang J, Defelice AF, Hanig JP, Colatsky T. Biomarkers of endothelial cell activation serve as potential surrogate markers for drug-induced vascular injury. *Toxicol Pathol* 2010; **38**: 856–71.
 - 40 Aird WC. Chapter 42: Endothelial Cell Function. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 560–7.
 - 41 Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2011; **300**: H2–12.
 - 42 Kaufman RJ, Fay PJ, Popolo L, Ortel TL. Chapter 12: Factors V and VIII. In: Marder VJ, editor. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p. 179–96.
 - 43 Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010; **16**: 3–13.
 - 44 Mazurkiewicz-Pisarek A, Plucienniczak G, Ciach T, Plucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochimica Polonica* 2016; **63**: 11–6.
 - 45 Camire RM, Bos MHA. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *J Thromb Haemost* 2009; **7**: 1951–61.
 - 46 Hartholt RB, van Velzen AS, Peyron I, ten Brinke A, Fijnvandraat K, Voorberg J. To serve and protect: The modulatory role of von Willebrand factor on factor VIII immunogenicity.

- Blood Reviews* 2017; **31**: 339–47.
- 47 Krishnaswamy S. FVIII-VWF dos-a-dos. *Blood* 2015; **126**: 923–4.
 - 48 Nogami K, Shima M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Yoshioka A. Mechanisms of plasmin-catalyzed inactivation of factor VIII: a crucial role for proteolytic cleavage at Arg336 responsible for plasmin-catalyzed factor VIII inactivation. *J Biol Chem* 2007; **282**: 5287–95.
 - 49 Lenting PJ, Van Schooten CJM, Denis CV. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; **5**: 1353–60.
 - 50 Yee A, Kretz C. von Willebrand Factor: Form for Function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2013; **40**: 017–27.
 - 51 Brehm MA. Von Willebrand factor processing. *Hämostaseologie* 2016; **37**: 59–72.
 - 52 Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood* 2015; **125**: 2019–28.
 - 53 Gogia S, Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders. *Biorheology* 2016; **52**: 319–35.
 - 54 Reininger AJ. The function of ultra-large von Willebrand factor multimers in high shear flow controlled by ADAMTS13: *Hämostaseologie* 2015; **35**: 225–33.
 - 55 Brophy TM, Ward SE, McGimsey TR, Schneppenheim S, Drakeford C, O’Sullivan JM, Chion A, Budde U, O’Donnell JS. Plasmin Cleaves Von Willebrand Factor at K1491-R1492 in the A1-A2 Linker Region in a Shear- and Glycan-Dependent Manner In Vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; **37**: 845–55.
 - 56 Denis CV, Lenting PJ. VWF clearance: it’s glycomplicated. *Blood* 2018; **131**: 842–3.
 - 57 Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O’Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *British Journal of Haematology* 2012; **157**: 653–63.
 - 58 Davidson SJ. Inflammation and Acute Phase Proteins in Haemostasis. In: Janciauskiene S, editor. *Acute Phase Proteins*. InTech; 2013.
 - 59 Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins – Regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling. *European Journal of Cell Biology* 2012; **91**: 496–505.
 - 60 Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; **71**: 719–22.
 - 61 Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. High Factor VIII Levels Independently Predict Venous Thromboembolism in Cancer Patients: The Cancer and Thrombosis Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2009; **29**: 2176–81.
 - 62 Martinelli I. von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Semin Hematol* 2005; **42**: 49–55.

- 63 Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, Folsom AR. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *The American Journal of Medicine* 2002; **113**: 636–42.
- 64 Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imaizumi S, Kuwano T, Ike A, Sugihara M, Nishikawa H, Zhang B, Yasunaga S, Saku K, Miura S. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins: *Medicine* 2018; **97**: e0589.
- 65 Paulinska P, Spiel A, Jilma B. Role of von Willebrand factor in vascular disease. *Hämostaseologie* 2009; **29**: 32–8.
- 66 Konkle B. von Willebrand Factor and Aging. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2014; **40**: 640–4.
- 67 Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications* 2016; **30**: 738–45.
- 68 Sonneveld MAH, de Maat MPM, Leebeek FWG. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews* 2014; **28**: 167–78.
- 69 Bianchini M, De Pietri L, Villa E. Coagulopathy in Liver Diseases: Complication or Therapy? *Digestive Diseases* 2014; **32**: 609–14.
- 70 Lisman T, Stravitz R. Rebalanced Hemostasis in Patients with Acute Liver Failure. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2015; **41**: 468–73.
- 71 O’Sullivan J, Preston R, Robson T, O’Donnell J. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2018; **44**: 159–66.
- 72 Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research* 2014; **114**: 1453–68.
- 73 Santos JV, Pereira J, Pinto R, Castro PM, Azevedo E, Freitas A. Atrial Fibrillation as an Ischemic Stroke Clinical and Economic Burden Modifier: A 15-Year Nationwide Study. *Value Health* 2017; **20**: 1083–91.
- 74 Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, Nattel S, Potpara T, Rienstra M, Tse H-F, Lane DA. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 2016; **2**: 16016.
- 75 Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research* 2017; **120**: 1501–17.
- 76 Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009; **373**: 155–66.
- 77 Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart* 2009; **95**: 102–6.
- 78 Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 3157–72.

- 79 Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A, X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016; **178**: 126–34.
- 80 Wu N, Tong S, Xiang Y, Wu L, Xu B, Zhang Y, Ma X, Li Y, Song Z, Zhong L. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression. Body S, editor. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0124716.
- 81 Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Annals of Medicine* 2014; **46**: 364–71.
- 82 Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal* 2013; **34**: 1475–80.
- 83 Kornej J, Dinov B, Blann AD, Rolf S, Arya A, Schmidl J, Husser D, Hindricks G, Bollmann A, Lip GYH. Effects of Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation on Soluble P-Selectin, Von Willebrand Factor and IL-6 in the Peripheral and Cardiac Circulation. Pizzi C, editor. *PLoS ONE* 2014; **9**: e111760.
- 84 Marín F, Roldán V, Lip GY. Fibrinolytic function and atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2003; **109**: 233–40.
- 85 Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML, Biasucci LM. Inflammation and C-Reactive Protein in Atrial Fibrillation: Cause or Effect? *Texas Heart Institute Journal* 2014; **41**: 461–8.
- 86 Asakura H, Hifumi S, Jokaji H, Saito M, Kumabashiri I, Uotani C, Morishita E, Yamazaki M, Shibata K, Mizuhashi K. Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; **3**: 469–73.
- 87 Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, Ammaturo T, Guerrini F, Barbati R, Pastore M, Fineschi D, Nami R. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000; **75**: 227–32.
- 88 Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Tsatalas K, Bourikas G, Kotsakou ME, Hatseras DI. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis* 2003; **16**: 155–61.
- 89 Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ* 1997; **157**: 673–81.
- 90 Howlett PJ, Hatch FS, Alexeenko V, Jabr RI, Leatham EW, Fry CH. Diagnosing Paroxysmal Atrial Fibrillation: Are Biomarkers the Solution to This Elusive Arrhythmia? *BioMed Research International* 2015; **2015**: 1–10.
- 91 Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GYH. Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; **57**: 2496–504.

- 92 Wan H, Wu S, Yang Y, Zhu J, Zhang A, Liang Y. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis. ten Cate H, editor. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0172272.
- 93 Roldán V, Marín F, Marco P, Martínez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; **136**: 956–60.
- 94 Wang TD, Chen WJ, Su SS, Su TC, Chen MF, Liau CS, Lee YT. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen and factor VIII activity in nonvalvular atrial fibrillation: relation to predictors of thromboembolism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**: 877–84.
- 95 Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996; **75**: 219–23.
- 96 Freynhofer MK, Draxler DF, Gruber SC, Bruno V, Höchtl T, Fellner B, Jakl-Kotauschek G, Wojta J, Pabinger-Fasching I, Huber K, Ay C. Endogenous t-PA-antigen is an independent predictor of adverse cardiovascular events and all-cause death in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 1069–77.
- 97 Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *CMAJ* 1997; **157**: 685–9.
- 98 Ohara K, Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee J-D, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008; **126**: 316–21.
- 99 Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Bovill EG. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 100–3.
- 100 Drabik L, Wolkow P, Undas A. Denser plasma clot formation and impaired fibrinolysis in paroxysmal and persistent atrial fibrillation while on sinus rhythm: association with thrombin generation, endothelial injury and platelet activation. *Thromb Res* 2015; **136**: 408–14.
- 101 Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1790–3.
- 102 Willoughby SR, Roberts-Thomson RL, Lim HS, Schultz C, Prabhu A, De Sciscio P, Wong CX, Worthley MI, Sanders P. Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1178–83.
- 103 Motoki H, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U. Coagulation activity is increased in the left atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation during the non-paroxysmal period. Comparison with chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2009; **73**: 1403–7.
- 104 Luo Z-Q, Hao X-H, Li J-H, Dai J, Liu K-Y, Lai Y-Q. Left atrial endocardial dysfunction and platelet activation in patients with atrial fibrillation and mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 1970–6.
- 105 Schultz CD, Rangneker G, Lim HS, Fraudeau A, Young G, Roberts-Thomson K, John B, Worthley M, Sanders P, Willoughby SR. Characterization of thrombogenic, endothelial

- and inflammatory markers in supraventricular tachycardia: a study in patients with structurally normal hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; **41**: 551–7.
- 106 Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F, Calabrò P, De Caterina AR, Cavallari I, Ricottini E, Parato VM, Zoppellaro G, Di Gioia G, Sedati P, Cicchitti V, Davi G, Golia E, Pariggiano I, Simeone P, Abbate R, et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J* 2017; **38**: 877–87.
 - 107 Steg PG, Alam S, Chiang C-E, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brûlé L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO, RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012; **98**: 195–201.
 - 108 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; **37**: 2893–962.
 - 109 Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; **31**: 967–75.
 - 110 Lackner TE, Battis GN. Use of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in nursing home patients. *Arch Fam Med* 1995; **4**: 1017–26.
 - 111 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; **383**: 955–62.
 - 112 Erath JW, Hohnloser SH. Anticoagulation in atrial fibrillation: Current evidence and guideline recommendations. *Herz* 2018; **43**: 2–10.
 - 113 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; **17**: 1467–507.
 - 114 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; **138**: 1093–100.
 - 115 Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016; **388**: 818–28.
 - 116 Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; **388**: 829–40.
 - 117 Merchant FM, Delurgio DB. Catheter ablation of atrial fibrillation and risk of asymptomatic cerebral embolism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; **37**: 389–97.
 - 118 Georgiopoulos G, Tsiachris D, Manolis AS. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach: Cryoablation of Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology* 2017; **40**: 333–42.
 - 119 Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T,

- Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque J-P, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2016; **374**: 2235–45.
- 120 Duty-Cycled Phased RF Procedural Guide. Medtronic Ltd; 2011.
- 121 Lip GYH, Proclemer A, Dagres N, Bongiorni MG, Lewalter T, Blomstrom-Lundqvist C. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovascular Diseases* 2008; **25**: 457–507.
- 122 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; **31**: 2369–429.
- 123 Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; **354**: i4482.
- 124 Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry* 2017; **63**: 152–64.
- 125 Jiang H, Wang W, Wang C, Xie X, Hou Y. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace* 2017; **19**: 392–400.
- 126 Reiffel JA, Columbia University, New York, NY, USA. Optimum Risk Assessment for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Hold the Status Quo or Consider Magnitude Synergism and Left Atrial Appendage Anatomy? *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2017; **6**: 161.
- 127 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **133**: 447–54.
- 128 Hankey GJ. Stroke. *Lancet* 2017; **389**: 641–54.
- 129 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovascular Diseases* 2009; **27**: 493–501.
- 130 Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg* 2017; **159**: 93–106.
- 131 Arboix A, Alió J. Acute cardioembolic stroke: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2011; **9**: 367–79.
- 132 Rebello LC, Bouslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Anderson A, Belagaje SR, Bianchi NA, Grigoryan M, Frankel MR, Nogueira RG. Stroke etiology and collaterals: atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes. *European Journal of Neurology* 2017; **24**: 762–7.
- 133 van den Wijngaard IR, Boiten J, Holswilder G, Algra A, Dippel DWJ, Velthuis BK, Wermer MJH, van Walderveen MAA. Impact of Collateral Status Evaluated by Dynamic

- Computed Tomographic Angiography on Clinical Outcome in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* 2015; **46**: 3398–404.
- 134 Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology* 2018; **134**: 280–92.
 - 135 Markus H. Stroke: causes and clinical features. *Medicine* 2016; **44**: 515–20.
 - 136 Muir KW. Stroke in the acute setting. *Medicine* 2017; **45**: 163–8.
 - 137 Kirshner HS. Differentiating ischemic stroke subtypes: Risk factors and secondary prevention. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; **279**: 1–8.
 - 138 Gbinigie II, Reckless IP, Buchan AM. Stroke: management and prevention. *Medicine* 2016; **44**: 521–9.
 - 139 Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain* 2013; **136**: 3528–53.
 - 140 Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke* 2017; **48**: 513–9.
 - 141 Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology* 2006; **5**: 603–12.
 - 142 Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *European Journal of Radiology* 2017; **96**: 133–44.
 - 143 Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circulation Research* 2017; **120**: 541–58.
 - 144 Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Frontiers in Neurology* 2017; **7**.
 - 145 Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; **22**: 1534–42.
 - 146 Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clinical Interventions in Aging* 2013; : 201.
 - 147 Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017; **48**: 2007–12.
 - 148 Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials: A Literature Review and Synthesis. *Stroke* 2007; **38**: 1091–6.
 - 149 Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH, Haranhalli N, Silliman SL, Meschia JF, Tawk RG. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clinic Proceedings* 2018; **93**: 523–38.
 - 150 Fugate JE, Giraldo EA, Rabinstein AA. Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Frontiers in Neurology* 2010; **1**.
 - 151 Tsivgoulis G, Kargiotis O, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for acute ischemic

- stroke: a bridge between two centuries. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2017; **17**: 819–37.
- 152 Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PAG, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016; **47**: 2373–9.
 - 153 Gradil C, Cunha e Sá M. Management of stroke. *Surgery (Oxford)* 2015; **33**: 400–5.
 - 154 Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies. *The Neurohospitalist* 2011; **1**: 138–47.
 - 155 Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, Markus HS, Charidimou A, Levi C, Werring DJ. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015; **86**: 1127–36.
 - 156 Gadhia J, Starkman S, Ovbiagele B, Ali L, Liebeskind D, Saver JL. Assessment and improvement of figures to visually convey benefit and risk of stroke thrombolysis. *Stroke* 2010; **41**: 300–6.
 - 157 Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Practical Neurology* 2017; **17**: 252–65.
 - 158 Makris K, Haliassos A, Chondrogianni M, Tsivgoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2018; : 1–35.
 - 159 Ng GJL, Quek AML, Cheung C, Arumugam TV, Seet RCS. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochemistry International* 2017; **107**: 11–22.
 - 160 Sonderer J, Katan M. Aetiological blood biomarkers of ischaemic stroke. *Swiss Medical Weekly* 2015; .
 - 161 Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial Dysfunction, Vascular Disease and Stroke: The ARTICO Study. *Cerebrovascular Diseases* 2009; **27**: 25–37.
 - 162 De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand Factor: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke* 2012; **43**: 599–606.
 - 163 Siegler JE, Samai A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015; **21**: 597–602.
 - 164 Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; **4**: 1186–93.
 - 165 Chang TR, Albright KC, Boehme AK, Dorsey A, Sartor EA, Kruse-Jarres R, Leissinger C, Martin-Schild S. Factor VIII in the Setting of Acute Ischemic Stroke Among Patients With Suspected Hypercoagulable State. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014; **20**: 124–8.
 - 166 Lip GYH, Lydakis C, Nuttall SL, Landray MJ, Watson RDS, Blann AD. A pilot study of

- streptokinase-induced endothelial injury and platelet activation following acute myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine* 2000; **248**: 316–8.
- 167 Stewart D, Kong M, Novokhatny V, Jesmok G, Marder VJ. Distinct dose-dependent effects of plasmin and TPA on coagulation and hemorrhage. *Blood* 2003; **101**: 3002–7.
 - 168 Denorme F, De Meyer SF. The VWF-GPIIb axis in ischaemic stroke: lessons from animal models. *Thrombosis and Haemostasis* 2016; **116**: 597–604.
 - 169 Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Europace* 2011; **13**: 1368–74.
 - 170 Nagy-Balo E, Tint D, Clemens M, Beke I, Kovacs KR, Csiba L, Edes I, Csanadi Z. Transcranial Measurement of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison of Two Ablation Techniques. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2013; **6**: 473–80.
 - 171 Kiss A, Nagy-Baló E, Sándorfi G, Edes I, Csanádi Z. Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: comparison of different single-shot ablation techniques. *Int J Cardiol* 2014; **174**: 276–81.
 - 172 Kárpáti L, Penke B, Katona E, Balogh I, Vámosi G, Muszbek L. A modified, optimized kinetic photometric assay for the determination of blood coagulation factor XIII activity in plasma. *Clin Chem* 2000; **46**: 1946–55.
 - 173 Technozym® PAI-1 Actibind® ELISA kit description.
 - 174 Technozym® PAP Complex ELISA assay kit description.
 - 175 Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT Perfusion in Early Stroke Visualization and Assessment. *American Journal of Neuroradiology* 2007; **28**: 1975–80.
 - 176 Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**: 864–70.
 - 177 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**: 35–41.
 - 178 Larrue V, von Kummer R R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; **32**: 438–41.
 - 179 van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**: 604–7.
 - 180 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**: 2296–306.

- 181 Logallo N, Kvistad CE, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2014; **129**: 37–40.
- 182 Weir NU, Pexman JHW, Hill MD, Buchan AM, on behalf of the CASES investigators. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? *Neurology* 2006; **67**: 516–8.
- 183 Alonso A, Tang W, Agarwal SK, Soliman EZ, Chamberlain AM, Folsom AR. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: the ARIC study. *Int J Cardiol* 2012; **155**: 217–22.
- 184 Freestone B, Gustafsson F, Chong AY, Corell P, Kistorp C, Hildebrandt P, Lip GYH. Influence of atrial fibrillation on plasma von willebrand factor, soluble E-selectin, and N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *Chest* 2008; **133**: 1203–8.
- 185 Conway DSG. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; **107**: 3141–5.
- 186 Gustafsson C, Blombäck M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990; **21**: 47–51.
- 187 Ko D, Magnani JW, Hylek EM. Biomarkers in lone atrial fibrillation - an additional “fine tuning” of risk? *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 646–58.
- 188 Chong AY, Lip GYH, Freestone B, Blann AD. Increased circulating endothelial cells in acute heart failure: comparison with von Willebrand factor and soluble E-selectin. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 167–72.
- 189 Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002; **106**: 1962–7.
- 190 Scridon A, Girerd N, Rugeri L, Nonin-Babary E, Chevalier P. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace* 2013; **15**: 1562–6.
- 191 Valentijn KM, Sadler JE, Valentijn JA, Voorberg J, Eikenboom J. Functional architecture of Weibel-Palade bodies. *Blood* 2011; **117**: 5033–43.
- 192 Yamada T, Kay GN. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; **32**: 1085–91.
- 193 Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace* 2014; **16**: 1443–9.
- 194 Sun X, Berthiller J, Derex L, Trouillas P, Diallo L, Hanss M. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; **349**: 77–83.
- 195 Fassbender K, Dempfle C-E, Mielke O, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C,

- Dollman M, Hennerici M. Changes in Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acute Ischemic Stroke Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 1999; **30**: 2101–4.
- 196 Alessi M-C, Gaudin C, Grosjean P, Martin V, Timsit S, Mahagne M-H, Larrue V, Sibon I, Zuber M, Brouns R, Montaner J, Castellanos M, Donazzolo Y, Cho T-H, Suissa L, Mechtouff L, Derex L, Suchon P, Mezzapesa A, Nighoghossian N. Changes in Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Following Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients Correlate with Clinical Outcome. *Cerebrovascular Diseases* 2016; **42**: 404–14.
 - 197 Sun X, Berthiller J, Trouillas P, Derex L, Diallo L, Hanss M. Early fibrinogen degradation coagulopathy: A predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; **351**: 109–14.
 - 198 Atichartakarn V, Marder VJ, Kirby EP, Budzynski AZ. Effects of enzymatic degradation on the subunit composition and biologic properties of human factor VIII. *Blood* 1978; **51**: 281–97.
 - 199 Hoover-Plow J. Does plasmin have anticoagulant activity? *Vasc Health Risk Manag* 2010; **6**: 199–205.
 - 200 Hamilton KK, Fretto LJ, Grierson DS, McKee PA. Effects of plasmin on von Willebrand factor multimers. Degradation in vitro and stimulation of release in vivo. *Journal of Clinical Investigation* 1985; **76**: 261–70.
 - 201 Federici AB, Berkowitz SD, Zimmerman TS, Mannucci PM. Proteolysis of von Willebrand factor after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Blood* 1992; **79**: 38–44.
 - 202 Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993; **70**: 380–5.
 - 203 Samai AA, Boehme AK, Shaban A, George AJ, Dowell L, Monlezun DJ, Leissinger C, Schluter L, El Khoury R, Martin-Schild S. A Model for Predicting Persistent Elevation of Factor VIII among Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016; **25**: 428–35.
 - 204 Menih M, Križmarić M, Hojs Fabjan T. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke. *Wiener klinische Wochenschrift* 2017; **129**: 491–6.
 - 205 Kraft P, Drechsler C, Gunreben I, Nieswandt B, Stoll G, Heuschmann PU, Kleinschnitz C. Von Willebrand Factor Regulation in Patients with Acute and Chronic Cerebrovascular Disease: A Pilot, Case–Control Study. Minnerup J, editor. *PLoS ONE* 2014; **9**: e99851.
 - 206 Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998; **9**: 155–9.
 - 207 Jayaraman MV, McTaggart RA, Goyal M. Unresolved Issues in Thrombectomy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2017; **17**.
 - 208 Christophe BR, Mehta SH, Garton ALA, Sisti J, Connolly ES. Current and future perspectives on the treatment of cerebral ischemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*

2017; **18**: 573–80.

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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.09.11.



Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Bagoly Zsuzsának, a segítségét, támogatását és szakmai irányítását a PhD-tanulmányaim során, valamint köszönöm, hogy bevezetett a kutatói munkába.

Köszönöm Dr. Bereczky Zsuzsanna és Muszbek László professzor úr támogatását, hogy a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéken végezhettem PhD-tanulmányaimat. Köszönet illeti Prof. Dr. Csiba Lászlót és Prof. Dr. Csanádi Zoltánt a klinikai vizsgálatok megszervezéséért, a betegminták- és betegadatok szolgáltatásáért.

Köszönöm valamennyi társszerző gondos munkáját, melynek eredményeképpen megszülethettek a disszertációm alapjául szolgáló közlemények. Név szerint köszönet illeti: Dr. Székely Edina Gabriellát, Dr. Czuriga-Kovács Katalin Rékát, Sarkady Ferencet, Nagy Orsolyát, Dr. Lánczi Levene Istvánt, Prof. Dr. Berényi Ervint, Dr. Fekete Klárát, Prof. Dr. Fekete Istvánt, Dr. Hajas Orsolyát, Dr. Kiss Alexandrát, Dr. Nagy-Baló Edinát, Dr. Kovács Kitti Bernadettet.

Köszönöm Haramura Gizella, Szabó Zsuzsanna és Molnár Éva laboratóriumi analitikusok szakmai tanácsait. Köszönöm Fedoriska Viktória laboratóriumi analitikus segítségét. Köszönöm Bhattoa-Buzás Edina és Bertók Erzsébet kedves segítségét, valahányszor adminisztratív és gazdasági ügyekben hozzájuk fordultam. Köszönöm a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Laboratóriumi Medicina Intézet Hemosztázis Részleg, Hematológiai Részleg és Átvevő Részleg valamennyi munkatársának segítségét. Köszönöm a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézet, Elektrofiziológiai Labor és Neurológiai Tanszék valamennyi munkatársának segítségét, akik a klinikai tanulmányokhoz kötődő betegellátásban részt vettek. Köszönet illeti valamennyi tanulmányban részt vevő beteget, hogy hozzájárultak a mintagyűjtéshez, valamint adataik kutatási célú felhasználásához.

Legfőképpen hálával tartozom családomnak folyamatos támogatásáért, szeretetéért és türelméért.

A tanulmányok megvalósulását és a közlemények megjelenését az alábbi pályázati támogatások tették lehetővé: OTKA K109712, K120042, FK128582, PD111929, GINOP-2.3.2-15-2016-00043, GINOP-2.3.2-15-2016-00048, MTA-DE Cerebrovascularis és Neurodegeneratív Kutatócsoport, ÚNKP-17-4-III-DE-381, MTA Bólyai János-ösztöndíj, valamint Debreceni Egyetem Szodoray Lajos-díj; Campus Hungary Rövid tanulmányút (B2/1R/13360 és B2/1R/15377).

Tárgyszavak

VIII-as faktor aktivitás	factor VIII activity
von Willebrand faktor antigén	von Willebrand factor antigen
haemostasis	hemostasis
fibrinolízis	fibrinolysis
pitvarfibrilláció	atrial fibrillation
thromboembolia	thromboembolism
katéterabláció	catheter ablation
akut ischaemiás stroke	acute ischemic stroke
trombolízis	thrombolysis
intracranialis haemorrhagia	intracranial hemorrhage
hosszú távú kimenetel	long term outcome

Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomata.