

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Akut iszkémiás és vérzéses stroke kimenetelét
befolyásoló tényezőinek vizsgálata**

Dr. Héja Máté

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Akut iszkémiás és vérzéses stroke kimenetelét befolyásoló tényezőinek vizsgálata

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

Írta: **Dr. Héja Máté** okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
Konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja keretében

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Szabó Sándor, PhD
Dr. Kerényi Levente, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Dr. Szabó Sándor, PhD
Dr. Kerényi Levente, PhD
Dr. Borbély Attila, PhD
Dr. Folyovich András, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Klinika „A” épület
2023. június 21. 13:00

1. Bevezetés

Az agyi érkatasztrófa (stroke) ma már népbetegségnek számít. A fejlett országokban a halálozás 2. leggyakoribb oka, míg a rokkantságot okozó kórképek közül vezető helyen áll. Kialakulását tekintve a stroke-ok kb. 80-85%-a iszkémiás, 15-20%-a pedig a vérzéses eredetű, ez utóbbin belül megkülönböztetünk intracerebrális haemorrhagiát (ICH) és subarachnoideális vérzést (SAV). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) statisztikája szerint évente körülbelül 15 millió ember szenved el stroke-ot világszerte, közülük 1/3-uk meghal, 1/3-uk pedig végleges maradványtünetekkel él túl, jelentős terhet róva ezzel az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra. A betegség különösen nagy jelentőséggel bír a Közép-Kelet-Európai régió országaiban, így Magyarországon is, ahol a stroke gyakrabban fordul elő, halálozási aránya magasabb, és az olyan kockázati tényezők, mint a hipertónia, az obesitás, a dohányzás és az alkoholabúzus nagyobb arányban fordulnak elő, mint Nyugat-Európában.

Az életkor a stroke legjelentősebb nem befolyásolható rizikófaktor, és egyben a kimenetel fontos prediktora. Az akut stroke-ok több mint 1/3-a a 80 év felettiek körében fordul elő, és a várható élettartam növekedésével a stroke előfordulása ebben a korcsoportban tovább fog emelkedni. Az akut iszkémiás stroke (AIS) kezelésére jelenleg az egyetlen jóváhagyott, Magyarországon is törzskönyvezett gyógyszer a rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor (rt-PA), mely a stroke kialakulásától számított 4.5 órán belül intravénásan alkalmazva bizonyítottan hatékony és javítja a kimenetelt. Annak ellenére, hogy az időskorúak körében a stroke incidenciája magas, a trombolízis hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatok a 80 év feletti populációban sokáig korlátozottak voltak. Ezt az életkori megszorítást a vérzéses transzformáció potenciálisan megnövekedett kockázatával magyarázták. Ugyanakkor manapság egyre több adat támasztja alá, hogy az idősebb populáció is profitálhat a kezelésemből. Mindezen tanulmányok konklúziója, hogy az életkor önmagában nem lehet limitáló tényezője az iv. trombolízis elvégzésének. A trombolízisből leginkább profitáló idős betegek kiválasztásához ugyanakkor feltétlenül ismernünk kell a rosszabb kimenetellel összefüggésben álló kockázati tényezőket, ezáltal javítva ezen betegek esélyeit a túlélésre és a jobb funkcionális állapotra.

Az rt-PA kezelés legsúlyosabb és legnehezebben kezelhető szövődménye az intracranialis vérzés kialakulása. A vérzéses komplikációk széles spektrumot ölelnek fel, melyet definiálhatunk klinikai (szimptomás vs. aszimptomás) vagy radiológiai (haemorrhágiás infarktus vs. parenchymalis hematoma) szempontból. Legnagyobb jelentőséggel a neurológiai

tünetek rosszabbodásával járó szimptómás intracranialis vérzés (sICH) bír, mely a kezelték 2-8%-ában fordul elő. Irodalmi adatok alapján egyértelműnek tűnik, hogy a sICH rosszabb funkcionális kimenetellel és magasabb halálozási aránnyal társul AIS betegekben, így nem véletlen, hogy a legtöbb trombolízissel kapcsolatos randomizált kontrollált tanulmányban a kezelés biztonságosságának legfőbb szempontjaként vizsgálják. Számos rizikófaktorot azonosítottak a sICH-vel összefüggésben, úgymint a magasabb életkor, a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) alapján meghatározott stroke súlyosság, a magasabb felvételi vérnyomás, az előzményben szereplő cukorbetegség és pitvarfibrilláció (PF), valamint a felvételi komputertomográfián (CT) látható korai iszkémiás jelek kiterjedtsége, ezek mind a rosszabb kimenetel előrejelzői. Ezen kockázati tényezők felmérése segítheti a klinikust a trombolízisre leginkább alkalmas betegek kiválasztásában csökkentve ezzel a kezelés szövődményeit.

A nem traumás ICH az iszkémiás stroke-hoz képest ugyan ritkábban fordul elő, viszont mortalitása magasabb, és a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek is limitáltak. A hangsúly továbbra is a konzervatív kezelésen van, úgymint az erélyes vérnyomáscsökkentés, immobilizáció és az emelkedett intracranialis nyomás kezelése. Idegsebészeti beavatkozás csak válogatott esetekben jön szóba. Az ICH kórjóslatát befolyásoló klinikai és radiológiai tényezők ismerete kulcsfontosságú a kórkép kezelése szempontjából.

Az elmúlt évtizedekben akut stroke kezelésében új módszereket vezettek be. Bár centrumunkban nemzetközileg is kiemelkedően jó eredmények tapasztalhatók, az egyes alcsoportok vizsgálata további javulást eredményezhet. Vizsgálataink egyrészt a veszélyeztetettebb, magas rizikójú betegek kiemelését teszik lehetővé, másrészt hozzájárulhatnak a még célozottabb egyénre optimalizált kezelés kialakításához.

2. Célkitűzések

Munkánk során az akut iszkémiás és vérzéses stroke kezelési kimenetelét befolyásoló tényezőinek vizsgálatát tűztük ki célul. Három klinikai tanulmányt végeztünk a témában.

- I. Elsőként össze kívántuk hasonlítani, hogy az AIS miatt intravénás trombolízisben részesülő *80 év alatti és feletti betegek* körében hogyan oszlanak meg az ismert rizikófaktorok, van-e különbség a funkcionális kimenetelt és a szövődményrátát illetően. A vizsgálat célja annak tisztázása volt, hogy a kezelés milyen hatékonyságú, milyen gyakoriak és mi befolyásolja a kezelés okozta szövődményeket az idősebb korosztályban.
- II. A második vizsgálatban azt kívántuk elemezni, hogy mennyire gyakori és milyen tényezők befolyásolják a *trombolízist követően kialakuló intracraniális vérzéses szövődményeket*, továbbá hogy ezek milyen hatással vannak a betegség rövid és hosszú távú kimenetelére.
- III. Harmadrészt, egy prospektív vizsgálat keretei között *a nem traumás intracerebrális vérzés kórlefolását, prognózisát* befolyásoló klinikai és radiológiai tényezőket kívántuk vizsgálni.

3. Betegek és módszerek

Vizsgálatainkat két adatbázis feldolgozásával végeztük. Az egyik a Debreceni Neurológiai Klinika Trombolízis adatbázisa, melyet egyrészt a 80 év feletti betegekben történt intravénás trombolízis hatékonyságának és kimenetelének elemzéséhez, másrészt a trombolízist követő intracraniális vérzések vizsgálatához dolgoztunk fel. Retrospektív adatelemzés történt. Az adatbázis a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján 2004. január 1. és 2016. augusztus 31. között rt-PA-val kezelt 1252 beteg adatait tartalmazza. A centrum 90 km-es körzetből fogad betegeket, a terület lakossága kb. 600 ezer fő, évente 600-700 akut stroke esetet látunk el. Valamennyi beteg kezelése Neurológiai Intenzív Osztályon történt az aktuális ESO irányelv kritériumai alapján. A 80 év feletti betegek rt-PA kezelése az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi Intézet engedélyével történt. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta (engedély száma: 5473-2020).

A másik adatbázisban a Debreceni Stroke Centrumban 2017. június 1. és 2021. június 15. között ICH miatt kezelt 116 beteg adatait gyűjtöttük össze a GINOP „IRONHEART” nevű prospektív obszervációs vizsgálat keretein belül, mely alapján az ICH kórjósolatát befolyásoló tényezőket tanulmányoztuk. A vizsgálat protokollja megfelelt az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek és az Egészségügyi Tudományos Tanács Etikai Bizottsága, valamint Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális Bizottsága is jóváhagyta (engedély száma: 16343-5/2017/EÜIG). A beválogatás előtt minden beteg vagy valamely hozzátartozója a beleegyező nyilatkozatot aláírta. A betegek személyes adatait anonim módon kezeltük.

3.1. Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében

3.1.1. Betegek, adatbázis

1252 AIS miatt iv. rt-PA kezelésben részesülő beteg adatait elemeztük. Valamennyi beteg beválasztásánál a 2008-as ESO irányelv bevonási és kizárási kritériumait használtuk. Azon esetek, ahol a kezelés indikációja nem felelt meg a guideline-ban foglaltaknak kizárásra kerültek, így összességében 1125 beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek közül 199 fő (17,6%) volt 80 év feletti, míg 926-an 80 év alattiak.

Az anamnéziszfelvétel során valamennyi beteg esetén rögzítésre kerültek az alapvető demográfiai adatok (életkor, nem), a cerebrovaszkuláris rizikófaktorok (hipertónia, cukorbetegség, PF, dohányzási szokások, pangásos szívelégtelenség), a szedett gyógyszerek

(antitrombotikumok), valamint a stroke kialakulásának pontos ideje. Felvételnél minden betegről vérvétel történt, melyből meghatároztuk a vércukor, szérumszén-dioxid és triglicerid értékeket, a hemosztázis paramétereit, továbbá rögzítésre kerültek a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek is. A stroke súlyosságát az NIHSS alapján határoztuk meg felvételnél, illetve a kezelést követően 24 órával. A tünetek súlyosságát NIHSS score szerint a következőképpen csoportosítottuk: enyhe (1-7), közepesen súlyos (8-14), súlyos (15-22), nagyon súlyos (>22).

3.1.2. Képző eljárások

Az akut stroke betegek közvetlenül a CT vizsgálóba érkeztek, ahol a neurológiai vizsgálat és a képzés történt. Első lépésként minden betegnél natív koponya CT készült ICH kizárása céljából, majd ezt követően CTA a nagyér elzáródás kizárása végett. Az AIS diagnózist a klinikai tünetek és a képző vizsgálatok eredménye alapján állítottuk fel. A trombolízist követően 24 (± 2) órával vagy klinikai progresszió (>4 NIHSS pont romlás a neurológiai státuszban) esetén kontroll koponya CT készült. A vérzéses transzformáció osztályozását az ECASS II kritériumok alapján határoztuk meg, ez alapján elkülönítettünk szimptómás és aszimptómás vérzéses átalakulást. A sICH meghatározására a SITS, az ECASS és az RCT-NINDS kritériumokat használtuk. Az ASPECTS pontszámokat radiológus határozta meg a felvételi és a kontroll CT vizsgálatoknál, és a betegeket három csoportba soroltuk (*ASPECTS* 10; 9-7; <7).

3.1.3. Kezelés

Az iv. kezelést az érvényes irányelveknek megfelelően végeztük el. A trombolízis időablaka 2008. októberig 3 óra, ezt követően 4,5 óra volt. A betegek testsúlyát ágymérleggel mértük, majd ennek megfelelően 0,9 mg/ttkg (maximum 90 mg) rt-PA 10%-át bólusban, a fennmaradó részt további 1 óra alatt perfúzorban adtuk be. Amennyiben a vérnyomás az irányelvekben meghatározott érték felett volt (>185/110 Hgmm), úgy a trombolízis megkezdése előtt antihipertenzívumot adtunk. A kezelés alatt a beteg neurológiai státuszát, az esetleges mellékhatásokat (allergiás reakció, minor vérzések) és a vitális paramétereit (vérnyomás, szívfrekvencia, testhőmérséklet, oxigénszaturáció) folyamatosan monitoroztuk.

3.1.4. Kimenetel

A rövid távú kimenetel jellemzésére a 24 órás NIHSS pontokban bekövetkezett változást használtuk. A hosszú távú kimenetel értékelésére egyrészt a 3 hónapos mRS-t, másrészt az 1 éves túlélést vettük alapul. A követés személyes vizit vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, szociális intézménnyel, családvissal) révén történt. Azon betegeket, ahol a

kimenetelre vonatkozó információk hiányoztak, a hosszú távú elemzésből kihagytuk. Kedvező funkcionális kimenetelnek tekintettük az mRS 0-2 értékeket, míg kedvezőtlennek az mRS 3-6 értékeket. 1 évnél a betegeket elhunyt és túlélő csoportokba osztottuk. Külön kimeneteli tényezőként értékeltük a vérzéses transzformáció, illetve ezen belül a sICH jelenlétét vagy hiányát. A fentieken túl összehasonlítottuk a 80 év feletti trombolizált betegek hosszú távú kimenetelét ugyanezen korcsoportú, de nem trombolizált betegek kimenetelével a Marosvásárhely-Ungvár-Debrecen (MUD) adatbázis közölt eredményeit felhasználva. A MUD adatbázis 1999. október 1. és 2000. szeptember 30. között 3 egyetemi stroke centrumban kezelt, összesen 1049 beteg adatait tartalmazza, amelyet historikus kontrollként használtunk a kimenetek összehasonlítására.

3.1.5. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist az SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Release 19.0, Chicago, IL) szoftver felhasználásával végeztük. A leíró statisztika mellett két csoport összehasonlítására kategorikus változók esetén Pearson-féle χ^2 próbát használtunk. Folyamatos változók esetén Mann-Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szint minden esetben $p < 0,05$ volt. A 3 hónapos funkcionális kimenetel és az egy éves túlélés független prediktorainak meghatározása többváltozós logisztikus regressziós modellekkel történt (multivariate general linear model /GLM/). A modellekben 3 hónapnál a rokkantság ($mRS > 2$), egy évnél a halálozás volt a függő változó, az egyváltozós modellben a kimenetellel összefüggő faktorok pedig a magyarázó változók. Az analízisből a változókat egyenként zártuk ki (mindig az esett ki, amelynél $p > 0,05$ és legközelebb volt 1.0-hez), amíg a végső modellben minden bennmaradó változóknál $p < 0,05$ volt.

3.2. Az rt-PA kezelést követően kialakuló intracranialis vérzés prediktorainak és kimenetelének vizsgálata

3.2.1. Betegek, adatbázis

A Debreceni Neurológiai Klinika Trombolízis adatbázisában összegyűjtött 1252, rt-PA kezelésben részesült beteg adatait elemeztük. Valamennyi beteg kezelése, monitorozása Neurológiai Intenzív Osztályon történt az ESO irányelv kritériumai alapján. A betegek iv. rt-PA kezelése a stroke kialakulásától számított 4.5 órán belül történt. A betegeket két kategóriába soroltuk a kezelést követően kialakuló ICH jelenléte vagy hiánya alapján. Összesen 138 betegnél (11%) alakult ki ICH, ezen belül 37-nél (2,95%) sICH, 101 betegnél (8,06%) pedig aszimptomás ICH jött létre.

Az adatbázisban a következő paramétereket rögzítettük: életkor, nem, gyakori stroke rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, dohányzás, PF, pangásos szívelégtelenség, alkoholfogyasztási szokások), pre-stroke antikoaguláns szedés, felvételi neurológiai státusz NIHSS alapján, felvételi CT/CTA eredménye, szisztolés és diasztolés vérnyomás az rt-PA beadása előtt, felvételi vércukor-, koleszterin- és triglicerid szint, rt-PA alkalmazásának módja. Trombolízist követően a következő paramétereket regisztráltuk: NIHSS pont 24 órával később, kontroll CT-n az ICH típusa, mRS 3 hónapnál és egy éves túlélés. Kedvező funkcionális kimenetelnek tekintettük az mRS 0-2 értékeket, míg kedvezőtlennek az mRS 3-6 értékeket. 1 évnél a betegeket elhunyt és túlélő csoportokba osztottuk. A 90 napos és az egy éves követés személyes vizit vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, szociális intézménnyel, családorvossal) kapcsán történt. Azon betegeket, ahol a kimenetelre vonatkozó információk hiányoztak, a hosszú távú elemzésből kihagytuk.

3.2.2. Képkalkoló eljárások

Valamennyi betegnél nem-kontrasztos koponya CT készült felvételnél. A nagyér okklúzió vizsgálatára CTA történt. Nagy ér okklúciónak tekintettük valamely nagy intracraniális artéria főtörzsének vagy jelentős ágának az elzáródását. A trombolízist követően 24 (± 2) órával, vagy klinikai állapotromlás esetén kontroll koponya CT készült. Amennyiben elérhető volt (93,7%), az iszkémiás károsodás kiterjedtségének megítélése ASPECTS alapján történt felvételnél, illetve a 24 órás kontroll CT-n. Posztrombolitikus ICH-ként definiáltunk a 24 órás kontroll CT-n megjelenő minden intracraniális vérzést. A trombolízist követő ICH-t radiomorfológiai megjelenése alapján osztályoztuk a Heidelberg-féle klasszifikáció szerint: **HI-I**, mely az infarktus széli részein megjelenő petechiás vérzés (**class 1a**); **HI-II**, mely az infarktus területén belül megjelenő konfluáló petechiás vérzés térfoglaló hatás nélkül (**class 1b**); **PH-I**, mely az infarktus területének kevesebb mint 30%-át elfoglaló vérömleny enyhe térfoglaló hatással (**class 1c**); **PH-II**, mely az infarktus területének 30%-át meghaladó vérömleny szignifikáns térfoglaló hatással (**class 2**); az infarktus területén kívüli hematóma (**class 3a**); intraventrikuláris (**class 3b**), subarachnoideális (**class 3c**) és subdurális (**class 3d**) vérzés. A sICH meghatározására a SITS, az ECASS és az RCT-NINDS kritériumokat használtuk, míg aszimptómás ICH-nak tekintettünk bármilyen intracranialis vérzést, mely nem járt a neurológiai státusz romlásával.

3.2.3. Kezelés

Az iv. trombolízist az ESO irányelveknek megfelelően végeztük el (lsd. fentebb). A nagyér okklúzióval diagnosztizált betegek esetén a kezelést intravénásan kezdtük el, majd intraarteriálisan folytattuk („bridging” terápia), illetve amennyiben iv. trombolízis nem jöhetett szóba, úgy ia. kezelést önmagában alkalmaztunk. Az rt-PA kezelés formáját az irányelveknek megfelelően individuális döntés alapján a kezelőorvos választotta meg a radiológussal konzultálva. Az ESO irányelveknek megfelelően az IAT időablaka 6-12 óra volt. Az ia. beavatkozáshoz mikrokatótert használtak (Progret TERUMO), amelyen keresztül a nagyérelzáródás helyén 5 mg-os dózisokban frakcionáltan rt-PA-t adtak infúziós pumpa segítségével 1 mg/perc sebességgel az ér megnyílásáig vagy a testsúlyra számított maximális dózis eléréséig. Az rt-PA ia. alkalmazását a Debreceni Egyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá. Nagyér elzáródás esetén egy harmadik terápia lehetőség, a mechanikus trombektómia is rendelkezésre állt, azonban ez csak 11 esetben történt, köztük 1 esetben alakult ki ICH a beavatkozást követően, így ezeket az eseteket kizártuk az elemzésből.

3.2.4. Statisztikai módszerek

Standard statisztikai módszereket alkalmaztunk. A gyakoriságok összehasonlítása Pearson-féle χ^2 próbával történt. Folytonos változók esetén Mann-Whitney-féle U-tesztet használtunk. A Heidelberg-score szerinti csoportok összehasonlítására nem paraméteres változók esetén Kruskal-Wallis próbát, a metrikus változók esetén egyszempontos varianciánálízist (ANOVA) használtunk. Valamennyi statisztikai próba esetén a szignifikancia szint $p < 0,05$ volt. A 3 hónapos funkcionális kimenetel és az egy éves túlélés független prediktorainak meghatározása többváltozós logisztikus regressziós modellekkel történt (multivariate general linear modell /GLM/). A modellekben 3 hónapnál a rokkantság ($mRS > 2$), egy évnél a halálozás volt a függő változó, az egyváltozós modellben a kimenetellel összefüggő faktorok pedig a magyarázó változók. Az analízisből a változókat egyenként zártuk ki (mindig az esett ki, amelynél $p > 0,05$ és legközelebb volt 1.0-hez), amíg a végső modellben minden bennmaradó változóknál $p < 0,05$ volt. A statisztikai analízist az SSPS (Statistical Package for Social Sciences, Release 19.0, Chicago, IL) szoftver felhasználásával végeztük.

3.3. A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

3.3.1. Betegek, adatbázis

116 ICH miatt kezelt beteg adatait gyűjtöttük össze prospektív módon. A vizsgálatba 18 év feletti betegeket válogattunk be, akiknél a nem kontrasztos koponya CT akut, spontán ICH-t igazolt. Kizárási kritériumok az alábbiak voltak: agyi aneurizma vagy arteriovenózus

malformáció jelenléte, traumás intracerebrális vérzés (epidurális, subdurális, kontúziós vérzés), agyi metasztázis jelenléte, súlyos vese- vagy májelégtelenség, véralvadási zavar. A beválogatás előtt minden beteg vagy valamely hozzátartozója a beleegyező nyilatkozatot aláírta. 90 napos követési periódus során a betegek vizsgálata 3 alkalommal történt: felvételnél, 14 ± 2 nap után és $3 \text{ hónap} \pm 7$ nappal később.

Felvételnél rögzítésre került a tünetkezdés ideje, az alapvető demográfiai adatok (életkor, nem), a cerebrovaszkuláris rizikófaktorok, a gyógyszeres anamnézis, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint egyes laborparaméterek (vércukor, nemzetközileg normalizált ráta [INR]). A stroke súlyosságát az NIHSS score alapján határoztuk meg felvételnél, 14 ± 2 nap után és $3 \text{ hónap} \pm 7$ nappal később. Amennyiben tudatzavar volt észlelhető, annak súlyosságát a GCS score alapján határoztuk meg az alábbiak szerint: ≤ 8 (súlyos, többnyire kóma); 9-12 (középsúlyos); 13-14 (enyhe); 15 pont esetén teljességgel éber volt a beteg. A funkcionális állapot jellemzésére az mRS score-t használtuk, melyet a vizsgálatban részt vevő két neurológus rögzített felvételnél, 14 ± 2 nap után, elbocsátáskor, valamint $3 \text{ hónap} \pm 7$ nappal később. A kimenetel jellemzésére az alábbi végpontokat használtuk: 1) halálozás elbocsátás előtt; 2) 3 hónapos halálozás; 3) mRS $3 \text{ hónap} \pm 7$ nap után (hosszú távú kimenetel). Kedvező kimenetelnek az mRS 0-2 értékeket tekintettük. Amennyiben a beteg a 90. napos viziten nem jelent meg, úgy telefonos konzultáció révén próbáltunk információt nyerni a funkcionális állapotáról.

3.3.2. Képzéskészítés

Az ICH diagnózisának felállítására felvételnél minden betegnél nem kontrasztos koponya CT készült. Amennyiben indokolt volt, úgy ennek kiegészítésére kontrasztanyag CT vagy CTA is készült az ICH szekunder okainak (aneurizma, arteriovenózus malformáció, tumor) kizárása céljából. Kontroll koponya CT vizsgálat történt a vérzés bekövetkeztétől számított 14 ± 2 nap és 90 ± 7 nap múlva. A CT felvételeket egymástól függetlenül három, neuroradiológiában jártas radiológus elemezte. Az alábbi paraméterek kerültek rögzítésre: vérzés lokalizációja, vérzésvolumen, perifokális oedema kiterjedése, hidrocefalusz jelenléte és mértéke, középvonali áttolás mértéke, intraventrikuláris és subarachnoideális terjedés jelenléte, pyramispálya érintettsége. A vérzéstérfogathatározása manuális volumetria révén történt az ABC/2 formula alapján, ahol a vérzés legnagyobb átmérője (A), e szeletben merőleges legnagyobb átmérő (B) és a vérzést ábrázoló szeletek száma a rétegvastagsággal szorozva (C) adja meg az érintett térfogatot cm^3 -ben.

3.3.3. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízist az SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Release 19.0, Chicago, IL) szoftver felhasználásával végeztük. A leíró statisztika mellett két csoport összehasonlítására kategorikus változók esetén Pearson-féle χ^2 próbát használtunk. Folyamatos változók esetén Mann-Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szint minden esetben $p < 0,05$ volt. A 3 hónapos funkcionális kimenetel független prediktorainak meghatározása többváltozós logisztikus regressziós modellekkel történt (multivariate general linear modell /GLM/). A modellekben 3 hónapnál a rokkantság ($mRS > 2$) volt a függő változó, az egyváltozós modellben a kimenetellel összefüggő faktorok pedig a magyarázó változók. Az analízisből a változókat egyenként zártuk ki (mindig az esett ki, amelynél $p > 0,05$ és legközelebb volt 1.0-hez), amíg a végső modellben minden bennmaradó változóknál $p < 0.05$ volt.

4. Eredmények

4.1. Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében

4.1.1. A betegek általános jellemzői

A betegek életkora 17 és 99 év között volt. Az átlagéletkor a teljes populációban $68,2 \pm 12,4$ év volt, a 80 év alattiak körében $64,7 \pm 10,4$ év, míg az idősebb csoportban $84,3 \pm 3,4$ év ($p < 0,001$). Nemi megoszlás tekintetében a teljes populációt illetően enyhe férfi dominancia volt észlelhető (56,3%), ugyanakkor a 80 év felettiek körében szignifikánsan ($p < 0,00001$) magasabb volt a nők aránya (63,3%), mint a fiatalabb korcsoportban (39,5%).

Mindkét csoportban a hipertónia volt a leggyakrabban előforduló stroke rizikófaktor, a 80 év felettiek körében a betegek 88,4%-a szenvedett magasvérnyomás betegségben, a fiatalabb korcsoportban ez az arány 74,2% volt. Az előzményben szereplő dohányzás volt a 2. leggyakoribb kockázati tényező (37,3%), és szignifikánsan gyakoribb volt a fiatalabbak körében.

A PF több mint kétszer gyakoribb volt az idősebb korosztály körében a 80 év alattiakhoz képest (34,7% vs. 13,9%, $p < 0,0001$). Ennek ellenére az idősebb betegeknek mindössze 39,1%-a részesült a stroke-ot megelőzően antikoaguláns kezelésben, míg a 80 év alattiak körében ez az arány 59,6% volt ($p < 0,0001$). A előzményben szereplő szívelégtelenség szintén gyakoribb volt az idősebb populáció körében (17,6% vs. 12,7%, $p = 0,048$).

A hiperlipidémia bizonyult a 3. leggyakoribb kockázati tényezőnek, és szignifikánsan gyakoribb volt a 80 év alatti betegek körében (37,3% vs. 26,6%, $p < 0,0001$). A többi rizikófaktor prevalenciája nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a két vizsgálati csoport között.

Az idősebb korosztályban a stroke szignifikánsan súlyosabb tünetekkel járt a kórházba kerüléskor a másik csoporthoz viszonyítva. A felvételi NIHSS score medián értéke a 80 év feletti korcsoportban 14 (IQR 8; 18), a fiatalabb betegek körében 10 (IQR 5;15) volt ($p < 0,0001$). A tünetek kezdetétől az rt-PA beadásáig eltelt idő („szélütéstől a kezelésig idő”) nem különbözött a két betegcsoportot összehasonlítva.

4.1.2. CT jellemzők

Statisztikailag szignifikáns összefüggés csak az ASPECT értékek és a 24 órás kimenetel között állapítható meg az egyes csoportokban lévő limitált esetszám miatt, ugyanakkor a tendenciák így is jól láthatóak.

Mindkét betegpopulációban az anterior keringési területet (a. cerebri anterior, a. cerebri media) érintő stroke-ok voltak többségben (91% vs. 85,5%). CTA-val kimutatott nagyérokklúzió gyakrabban fordult elő az idősebbek körében (63% vs. 53,4%, $p=0,09$). A legtöbb beteg esetén a felvételi CT-n az ASPECT score ≥ 7 volt mindkét betegcsoportban. Ugyanakkor még ASPECTS=10 esetén is a medián NIHSS score nagyobb (14 [9;18] vs. 9 [5;14]), az enyhe tünetekkel járó stroke (NIHSS:1-7) aránya pedig jóval kisebb (20,8% vs. 40,8%) volt az idősebb korcsoportban a fiatalabbakhoz képest. 24 óra múltán a 80 év feletti betegek 59,6%-nak volt ASPECTS < 7 , ugyanez az arány a 80 év alattiaknál 49,6% volt ($p=0,007$), mindehhez magasabb medián NIHSS score társult. Meglepő módon 24 óra múltán az enyhe stroke előfordulása az idősebb populációban valamennyi ASPECT score mellett gyakoribb volt.

4.1.3. A kimenetel vizsgálata

24 óránál a 80 év feletti betegekben a medián (1;3 kvartilis) NIHSS score 11 [4.5;18] volt, míg a fiatalabb korcsoportban 7 [3;14], a különbség statisztikailag szignifikáns ($p<0,0001$). A 80 év feletti betegek 17%-ában volt tapasztalható legalább 2 pont romlás az NIHSS értékben, ugyanez az arány a fiatalabb korosztályban 14% volt ($p=0,034$). Továbbá, szignifikánsan ($p=0,0016$) kevesebb betegnél volt észlelhető ≥ 2 pont javulás az NIHSS score-t illetően az idősek körében a fiatalabb korcsoportéhoz képest (39,7% vs. 49%). Felvételnél az NIHSS pontok átlagos összértéke 599,7 pont, 24 óránál 601,5 pont volt a 80 év alattiak körében, míg az idősebb korosztályban felvételnél 755,2 pont, 24 óra múlva pedig 731,7 pont volt ($p<0,0001$).

3 hónap után a 80 év feletti betegek 59,8%-ának volt kedvezőtlen kimenetele (mRS:3-6), míg a fiatalabbak körében ugyanez az arány 43,2%-nak adódott ($p<0,0001$). Ugyanakkor a 80 év feletti 34,7%-a önálló maradt (mRS:0-2), közülük a betegek több mint 2/3-a képes volt folytatni a stroke előtti tevékenységüket (mRS:0-1). Egy évnél a halálozás 46,7% volt az idősebb korosztályban, míg 22,2% a 80 év alattiak körében ($p<0,0001$).

A PF-ben szenvedő 80 év feletti betegek 3 hónapos kimenetelét illetően kedvezőtlen tendencia volt megfigyelhető az azonos korcsoportba tartozó, de nem pitvarfibrilláló betegekkel összehasonlítva. Míg az előbbi csoportban a páciensek 27,7%-ának volt kedvező kimenetele, addig az utóbbiban ez az arány 41,5% volt. A kimenetelt befolyásoló kockázati tényezők logisztikus regressziós analízise során a 80 év alatti betegek körében a PF és a szívelégtelenség bizonyult a kedvezőtlen kimenetel független rizikófaktorának, míg az idősebb korcsoportban az előbbiektől mellett a cukorbetegség is kedvezőtlenül befolyásolta a kimenetelt. Az egy éves

halálozás tekintetében a fiatalabb korosztályban a dohányzás és a diabétesz számított független rizikófaktornak, ugyanakkor 80 év felett egyik kockázati tényezőről sem igazolódott ez.

A 80 év feletti trombolizált betegek halálozási arányát összehasonlítottuk a MUD adatbázisban szereplő azonos korú, nem trombolizált betegek halálozásával 3 hónapnál és egy évnél. A trombolízisen átesett betegek körében a halálozás 3 hónapnál 30,1%, 1 évnél 46,7% volt, míg a másik csoportban ugyanezen időpontokban 33,3% és 56,8% volt, a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

4.1.4. A kezelés biztonságossága, mellékhatások

A kontroll CT során 125 betegnél (9%) találtunk ICH-t, közülük 69-nél (6,1%) haemorrhágiás infarktus, 41-nél (3,7%) parenchymális hematóma, 17-nél (1,5%) pedig SAV alakult ki. sICH-t a betegek 3,2%-nál (n=36) detektáltunk. Sem az ICH, sem a sICH előfordulásában nem volt szignifikáns különbség a két korcsoport között.

Egyéb szövődmények tekintetében 8 betegnél (0,7%) orolingvális angiooedema, 13 esetben (1,2%) szájüregi vérzés, 3 betegnél (0,3%) beavatkozást nem igénylő makrohematúria, 14 esetben (1,3%) pedig egyéb bőr- vagy szúrcsatorna vérzés jelentkezett.

4.2. Az rt-PA kezelést követően kialakuló intracranialis vérzés prediktorainak és kimenetelének vizsgálata

4.2.1. A vizsgált betegcsoportok jellemzői

A teljes populációt tekintve a betegek átlagéletkora $67,7 \pm 12,9$ év volt, 56%-uk volt férfi. ICH-t 138 beteg (11%) esetén diagnosztizáltunk, közülük sICH 37 esetben fordult elő (2,95%), míg aszimptomatikus ICH-t 101 esetben (8,06%) találtunk. A vérzés lokalizációját illetően 94 betegnél az iszkémiához köthető vérzésszerű átalakulás volt észlelhető, 6 esetben az infarktus területén kívül állományvérzés, 26 betegnél SAV, 11-nél intraventriculáris vérzés, és 1 betegnél subdurális hematóma alakult ki. Az ICH-s betegek átlagéletkora $70 \pm 10,3$ év volt, ami szignifikánsan magasabb, mint az ICH nélküli betegcsoportban ($67,5 \pm 13,2$ év, $p=0,041$).

A vizsgált rizikótényezők közül egyik előfordulása sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A felvételi szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek átlaga mindkét csoport esetén a normál tartomány feletti volt szignifikáns differencia nélkül. Az ICH-s betegek szérum koleszterin szintje alacsonyabb volt az ICH nélküli betegekhez képest ($4,7 \pm 0,49$ vs. $4,9 \pm 1,04$ mmol/l, $p=0,053$). A medián NIHSS score felvételnél szignifikánsan

magasabb volt az ICH-s betegekben a nem-ICH-s csoporthoz képest (14 [IQR 10;18] vs. 10 [IQR 5;15], $p<0,0001$).

4.2.2. A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás szerepe az ICH kialakulásában

CTA-val kimutatható érelzáródás a betegek 54,9%-nál ($n=688$) fordult elő. A nagyérokklúzió szignifikánsan gyakoribb volt az ICH-s betegek körében az ICH nélküli csoporthoz képest (70,7% vs. 52,8%, $p=0,0095$). Az elzáródás helyét illetően az ICH-s betegcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt a. cerebri media (40,7% vs. 25,6%, $p=0,0062$), az a. basilaris (7,1% vs. 4%, $p=0,097$), az a. cerebri posterior (7,1% vs. 2,8%, $p=0,15$) és a többszörös lokalizációjú okklúzió (9% vs. 4,9%, $p=0,27$).

Az rt-PA alkalmazási módját illetően iv. trombolízis 1124 beteg esetén történt, IAT 61 esetben (5,4%), míg kombinált kezelésben 67 beteg (5,9%) részesült. Az ICH-s betegek körében a kezelési modalitás az alábbiak szerint oszlott meg: i.v. rt-PA kezelés 100 betegnél (72,5%), IAT 24 betegnél (17,4%), „bridging” terápia 14 betegnél (10,1%) történt. Az ICH nélküli betegekben ugyanezen kezelési módok 89,7%, 4,9% és 5,4% voltak. I.v. trombolízis mellett az ICH rizikója 9,1% volt, IAT esetén 39,3%, míg kombinált kezelés során 20,9%-ban fordult elő. Tehát az rt-PA intraarteriális alkalmazása mellett az ICH szignifikánsan gyakoribb volt ($p<0,0001$).

4.2.3. A kimenetel vizsgálata

24 óránál az ICH-s betegek medián NIHSS értéke 15 (IQR 9;20) volt, míg az ICH nélküli betegeké 7 (IQR 3;14) ($p<0,0001$). 3 hónap után az ICH-s betegeknek mindössze 26%-ánál volt észlelhető kedvező kimenetel (mRS:0-2), ezzel szemben az ICH nélküli betegek több mint fele (53,6%) önellátó maradt ($p<0,0001$). A vérzett betegek több mint 1/3-ának (36,9%) mérsékelten súlyos vagy súlyos reziduális tünetei (mRS: 3-5) voltak, 35,5%-uk pedig 3 hónapnál elhunyt. Az ICH nélküli csoportban ugyanezen arányok 29,8% és 14,5% voltak ($p<0,0001$). Egy évnél a vérzett betegek 52,2%-a volt halott, míg a nem vérzett páciensek 23,6%-a hunyt el ($p<0,0001$).

Logisztikus regressziós analízis során a 3 hónapos kimenetel tekintetében szignifikáns különbséget találtunk azon betegekben, akiknek az előzményében diabétesz mellitus, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség vagy stroke szerepel. A posztrombolitikus ICH mind a kedvezőtlen 3 hónapos kimenetel, mind az egy éves halálozás erős független prediktorának bizonyult ($p<0,0001$).

4.2.4. A vérzett betegek klinikai jellemzői és kimenetele a vérzés típusa szerint

A HI-2 típusú vérzés volt a leggyakoribb (23,2%). A vérzéses transzformációt elszenvedett betegek átlagéletkora magasabb volt, különösen a PH-2 csoportban ($p=0,04$). A szérum glükózszint nagyobb valószínűséggel volt emelkedett a vérzett betegekben, különösen a HI-1 csoportban és intraventrális vérzés esetén ($p=0,019$). A felvételi ASPECT score átlaga szignifikánsan nem különbözött az egyes csoportok között, viszont a 24 órás kontroll CT-n valamennyi vérzéstípus esetén alacsonyabb értéket vett fel ($p=0,07$). A PH-1 és PH-2 gyakrabban társult magasabb kiindulási NIHSS pontszámmal a vérzés nélküli betegekhez képest ($p=0,0004$). 24 óra elteltével a medián NIHSS score szignifikánsan magasabb volt valamennyi csoportban ($p<0,0001$). A kedvezőtlen kimenetel előfordulása és a halálozás minden vérzéstípus esetén gyakoribb volt. ($p<0,00001$). Ha a vérzés térfoglaló jellegű volt (PH-2), úgy a betegek több mint 80%-ánál kedvezőtlen volt a kimenetel. Az intraventrális, subarachnoideális vagy subdurális vérzés esetén a betegek több mint 50%-a elhunyt három hónapon belül. A sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan az egyes csoportokban.

4.3. A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

4.3.1 A betegek általános jellemzői

A betegek életkora 43 és 93 év között volt, átlagéletkoruk 70 ± 11 év volt. A nők átlagéletkora közel 5 évvel magasabb volt, mint a férfiaké ($73,4\pm 11,4$ vs. $68,6\pm 11,3$, $p=0,017$). Szignifikánsan több volt a férfi (65,5% vs. 34,5%, $p<0,027$). A halálozás magas volt (45,6%), az elhunytak körében is férfi dominancia volt megfigyelhető (49,4% vs. 37,5%), és az elhunyt férfiak átlagéletkora közel 6 évvel volt magasabb. A betegek 89%-a volt hipertóniás (közülük több mint fele kezeletlen), 25%-uk cukorbeteg, 20,6%-uk előzményében szerepelt szívelégtelenség vagy PF. Megelőző iszkémiás stroke a betegek 13,7%-ban, míg vérzéses stroke a betegek 2,5%-ánál fordult elő.

Felvételkor a legtöbb beteg vérnyomása emelkedett volt, az esetek 19,8%-ában a szisztolés érték extrém magas volt (>200 Hgmm). Hasonlóképpen a betegek kb. ötödénél (21,5%) észleltünk hiperglikémiát 10 mmol/l feletti vércukorértékkel. A betegek több mint 1/3-a (39,6%) részesült antitrombotikus terápiában bekerülésüket megelőzően, többségük vérlemezkegátlót szedett. Felvételkor a betegek 68,2%-ánál közepesen súlyos vagy súlyos tünetek voltak észlelhetően (medián NIHSS 14.25 [IQR 8;19,25]), funkcionális szempontból a betegek 69,8%-ánál a rokkantság súlyos volt. GCS pontszám alapján a vérzetek több mint 1/3-ának (34,5%) közepesen súlyos (GCS 9-12), míg 13%-uknak súlyos tudatzavara ($GCS\leq 8$) volt.

4.3.2. Képalkotó vizsgálat eredményei

A vérzés gyakoribb volt a bal féltekében (56% vs. 40.5%). Lokalizáció tekintetében a következőket találtuk: az esetek 47,4%-ában törzsdúci kiindulású, 21,6%-ában thalamust érintő, 23,3%-ában lobáris, 6,9%-ában kisagyi vagy agytörzsi elhelyezkedésű vérzést detektáltunk. A felvételi CT alapján a vérzéstérfogat $0,15 \text{ cm}^3$ és 133 cm^2 között változott, az átlagvolumen $26 \pm 30.6 \text{ cm}^3$ volt, mely a kontrollok során fokozatosan csökkent. Felvételnél a betegek 28%-ában volt észlelhető 30 cm^3 feletti hematómatérfogat, mely rossz prognosztikai jelnek számított ($p < 0,0001$). Az agyoedema átlagos térfogata a felvételi CT-n $12.9 \pm 15 \text{ cm}^3$ volt, maximumát a 14. napi kontroll során érte el ($24.6 \pm 29 \text{ cm}^3$), majd 3 hónap múlva a kiinduláshoz hasonló mértékűvé csökkent. A vérzés intraventrikuláris vagy subarachnoideális terjedése a betegek közel felében (47,4%) volt észlelhető felvételnél, a 14. napon 17,6%-ában, 3 hónapnál pedig 3,4%-ában. Habár a kamrákban lévő vér mennyiségét pontosan nem határoztuk meg, az IVH lokalizációját vizsgáltuk. Eszerint 5 beteg esetén egyik vagy mindkét oldalkamrában, további 20-nál az oldalkamra mellett a III. és/vagy a IV. kamrában, 1-nél pedig izoláltan a IV. kamrában jelen meg vér. Az ezen betegek körében tapasztalt magas halálozás, illetve a túlélők esetén a vérzés gyors felszívódása miatt a 14. napon 15 betegnél, a 3. havi kontroll CT-n pedig már csak 2 betegnél volt kimutatható a kamrákban vér. Hidrocefalus az esetek közel 50%-ában (49,1%) volt megfigyelhető felvételnél, mely 3 hónap alatt fokozatosan csökkent. Hasonló gyakorisággal (49%) volt észlelhető középvonali áttolódás is, melynek mértéke 1 és 19 mm között változott (átlag: $3.1 \pm 4.3 \text{ mm}$), közülük legalább 5 mm-es áttolódás a betegek 28,7%-ában volt jelen, és javulás csak a 3. hónapos kontroll CT-n volt. A pyramispálya érintettsége a betegek többségénél (74,1%) igazolható volt a felvételnél készült CT alapján. A 2. CT vizsgálat alapján a betegek több mint felénél (57,1%) még valamilyen mértékben érintettek voltak a pyramisrostok, részben a vérzés volumenének növekedése miatt, részben a 14. napon kifejezettebb agyoedema miatt. A 3. hónapos kontroll során részben az oedema visszaszorulása, részben a vérzés felszívódása miatt már a betegek kevesebb, mint negyedénél (24,4%) volt követhető pyramispálya érintettsége.

4.3.3. A kimenetelt befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós analízis során

A 60 év feletti életkor az elbocsátáskori kedvezőtlen kimenetel független prediktora volt (a kórházban töltött napok száma átlagosan 19,8 nap volt). A súlyos tudatzavar ($\text{GCS} < 8$) erős prediktora volt a kimenetelnek. A vérzés lokalizációja fontos prognosztikai tényezőnek bizonyult, csakúgy, mint az IVH jelenléte. Ha a vérzés egyszerre érintette a bazális ganglionokat és a thalamust, vagy a pons és a középagyat, úgy a prognózis minden esetben rosszabbnak bizonyult. IVH és/vagy SAV esetén a funkcionális kimenetel szignifikánsan

rosszabb volt az IVH nélküli betegekhez képest mindhárom időpontban ($p=0,002$, $p=0,05$ és $p=0,015$). A vérzéstérfogat, az agyödema mértéke, illetve a kettő együttes volumene szignifikánsan befolyásolta a kimenetelt. A pyramispálya érintettsége az 1. CT-n kedvezőtlenül befolyásolta a felvételi és az elbocsátási mRS-t.

5. Megbeszélés

5.1. Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében

A várható élettartam növekedésével az idősebb korosztály aránya is folyamatosan növekszik. Az elöregedő társadalom nagy terhet ró az egészségügyre, nem kímélve a stroke ellátást sem, tekintve, hogy az akut stroke-ok több mint 1/3-a a 80 év felettiiek körében fordul elő. Bár egyre több tanulmány lát napvilágot az iv. rt-PA biztonságosságáról 80 év feletti betegekben AIS esetén, a mindennapi gyakorlatban továbbra is bizonytalanság tapasztalható használatát illetően ebben a korcsoportban. Vizsgálatunk során 1125 AIS miatt iv. trombolízisen átesett beteg adatait dolgoztuk fel összehasonlítva a kockázati tényezőket, a rövid és hosszú távú kimenetelt és a kezelés biztonságosságát 80 év alatti és feletti betegek körében.

5.1.1. Stroke rizikófaktorok előfordulása és kapcsolatuk a kimenetellel

Számos obszervációs tanulmány, köztük az INTERSTROKE és a Framingham Study is igazolta a magasvérnyomás betegség fontos szerepét a cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásában. Eredményeink szerint is mindkét korcsoportban a hipertónia bizonyult a legjelentősebb kockázati tényezőnek, előfordulása gyakoribb volt az idősebbek körében. Mindez rámutat arra, hogy az anithipertenzív terápia optimalizálása és a vérnyomás célértéken belül tartása csökkentheti a stroke kockázatát életkortól függetlenül.

Korábbiakhoz hasonlóan vizsgálatunkban a PF előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a 80 év feletti betegek körében. Annak ellenére, hogy az idősebb korcsoportban a betegek több mint 1/3-a szenvedett PF-ban, csak 39%-uk részesült antikoaguláns kezelésben a stroke elszenvedése előtt. Nemcsak a stroke előfordulását, hanem annak súlyosságát is növeli egy fennálló PF. Egyváltozós analízis során a PF a rosszabb funkcionális kimenetel szignifikáns prognosztikai tényezője volt, a 80 év feletti pitvarfibrilláló betegek körében a kedvezőtlen kimenetel valószínűsége csaknem kétszeres volt az azonos korú, de nem pitvarfibrilláló páciensekhez képest. Ezek az eredmények arra ösztönöznek, hogy a PF hatékonyabb monitorozásával és megfelelő véralvadást gátló kezeléssel csökkenthető a stroke kockázata és jobb funkcionális kimenetel érhető el. Az egyéb vaszkuláris rizikótényezőket tekintve a cukorbetegség és a hiperlipidémia prevalenciája nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között, ugyanakkor a jelenlegi vagy a múltbéli dohányzás gyakoribb volt a fiatalabbak körében. Ezek alapján következik, hogy az életmódbeli tényezők megváltoztatása (mediterrán típusú diéta, rendszeres fizikai aktivitás, dohányzás elhagyása) életkortól függetlenül nagyban hozzájárulhatnak az iszkémiás stroke primer és szekunder prevenciójához.

5.1.2. A stroke súlyossága felvételtől és 24 óra múlva

Vizsgálatunkban a felvételi NIHSS hasonlóan alakult az ECASS-III (medián 9.5), a SITS-MOST (medián 12) és a NINDS (medián 14) adataihoz. Számos tanulmányban kimutatták, hogy mind a felvételi, mind a 24 órás stroke súlyossága rossz prognosztikai tényező a hosszú távú kimenetel szempontjából. Vizsgálatunk egyik fontos eredménye, hogy a 80 év feletti betegek körében gyakrabban fordul elő súlyosabb stroke a fiatalabb korosztályhoz képest (medián NIHSS 14 vs. 10). Továbbá nemcsak a felvételi, hanem a 24 órás medián NIHSS érték is szignifikánsan magasabb volt az idősek körében. Az NIHSS pontok átlagos összértéke azt tükrözi, hogy az rt-PA kezelés hatására mindkét csoportban javulás következett be a neurológiai tüneteket illetően, ami statisztikailag hangsúlyosabb volt az idősebb populációban. Összefoglalva tehát elmondható, hogy a 80 év felettieknél a stroke súlyosabb lefolyású volt, de a kezelés hatására a javulás kifejezettebb volt körükben.

5.1.3. A CT jellemzők összefüggése a stroke súlyosságával és a kimenetellel

CTA-val kimutatott nagyérokklúzió 55%-ban fordult elő, elsősorban anterior lokalizációban. Smith és mtsai. a stroke-ok 46%-ában írtak le érelzáródást a miénkhez hasonló kritériumokat használva. A NINDS vizsgálatban ugyan CTA nem történt, de a klinikai jellemzők alapján a nagyérokklúzió arányát 35-39%-ra becsülték. Lokalizáció tekintetében nem volt különbség a két csoport között, ugyanakkor nagyérelzáródás gyakrabban fordult elő a 80 év felettiekben ($p=0.09$). Ez összefüggésben állhat a PF magasabb prevalenciájával időskorban.

Felvételtől a legtöbb beteg ASPECT értéke mindkét korcsoportban 10 volt (tehát a CT-n még nem látszott korai iszkémia), ennek ellenére a felvételi NIHSS pontszám szignifikánsan magasabb, az enyhe stroke-ok aránya pedig kisebb volt az idősebb populációban. 24 óra múltán a stroke radiológiailag is súlyosabb volt a 80 év felettiek körében. Nem meglepő módon, a 24 órás ASPECT score segítségével a prognózist jobban lehetett becsülni, mint a felvételi érték alapján. Érdekes megfigyelés, hogy valamennyi ASPECTS esetén az enyhe stroke-ok aránya 24 óránál kisebb volt a fiatalabb korcsoportban. Ez a funkcionális kollaterálisok fontosságára utalhat időskorban. A 80 év felettiek körében a 3 hónapos mortalitás magasabb volt, különösen ASPECT<7 esetén, míg a fiatalabb betegek esetén a túlélési esélyek jobbak voltak még radiológiailag súlyosabb stroke esetén is.

5.1.4. A hosszú távú kimenetel vizsgálata

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a 3 hónapos funkcionális kimenetel és az egy éves mortalitás is szignifikánsan rosszabbnak adódott az idősebb populációban. Ez összhangban

van korábban publikált tanulmányok eredményével, miszerint 80 év felettiiek körében a 3 hónapos kedvező (mRS:0-2) és kiváló (mRS:0-1) kimenetel aránya alacsonyabb. Ennek ellenére az idősebb korcsoportba tartozók is profitálhatnak az iv. rt-PA kezelésből, hiszen eredményeinkből látszik, hogy a 80 év feletti betegek több mint 1/3-a funkcionális szenpontból független maradt a stroke-ot követően is. Meg kell említeni azt is, hogy az mRS önmagában nemcsak a stroke-ból adódó rokkantságot mutatja, hanem gyakran az életkor előrehaladtával is nő a fogyatékoság mértéke a stroke-tól függetlenül.

5.1.5. A kezelés biztonságossága

A sICH előfordulását 3,2%-nak találtuk, mely közel megegyezik az ECASS-III eredményeivel (2,4%), de jobb mint az ECASS-II és a NINDS vizsgálatokban közölt adatok (8,9% és 6,4%). Korábban több tanulmány utalt arra, hogy a sICH előfordulása nem különbözik a fiatal és idős betegek körében. Eredményeink ezzel összhangban állnak, ugyanis a sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan a 80 év alatti és feletti korcsoportokban (3,5% vs. 2,1%), ami a trombolízis biztonságossága mellett szól idősebb korban. Az ICH magasabb kockázatát gyakran említik annak okaként, hogy az idős betegeket kizárják a trombolitikus kezelésből. A nagyobb rizikó feltételezett magyarázata lehet az amiloid angiopátia gyakori előfordulása, az rt-PA csökkent renális clearance-e és az atherosclerosis miatt sérülékeny érhalózat.

Eredményeink MUD adatbázis eredményeivel való összehasonlítása is alátámasztja a trombolízis biztonságosságát, mivel a 80 év feletti trombolizált betegek mortalitása nem tér el az azonos korú, nem trombolizált betegekéhez képest.

5.2. Trombolízissel összefüggő ICH prediktorainak és kimenetelének vizsgálata

Az AIS farmakológiai kezelésére jelenleg az rt-PA az egyetlen jóváhagyott és validált gyógyszer. A trombolízisben részesülő beteg többségénél a prognózis jobb, mint a trombolízist nem kapó betegek esetén. Ugyanakkor az rt-PA alkalmazása emelkedett ICH rizikóval jár, mely a kedvező kimenetel esélyét ronthatja. Számos klinikai, radiológiai és laboratóriumi paraméterről kimutatták, hogy összefüggésbe hozható a trombolízist követő sICH fokozott kockázatával. Vizsgálatunkban 1252 trombolízisen átesett beteg adatainak elemzésével határoztuk meg az ICH előfordulását, rizikófaktorait és a kimenetelre gyakorolt hatását. A sICH előfordulása 2,95%-nak adódott, míg aszimptomatikus ICH-t 8,06%-ban találtunk, melyek összhangban vannak a nagyobb trombolízissel kapcsolatos tanulmányokban közölt adatokkal, és alátámasztják, hogy ez a leggyakoribb szövődménye az rt-PA kezelésnek.

5.2.1. Általános jellemzők és rizikófaktorok

Az életkor és a posztrombolitikus ICH összefüggésére vonatkozó irodalmi adatok megosztóak. Számos tanulmány igazolta, hogy az idősebb életkor a sICH független rizikófaktor, emiatt korábbi ajánlások relatív kontraindikációnak tekintették 3-4,5 órán belüli iv. trombolízis esetén. Ugyanakkor más vizsgálatokban a sICH incidenciája nem különbözött a fiatal korcsoporthoz hasonlítva, rámutatva a kezelés biztonságosságára idősebbek körében. Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az ICH-s betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt. Ugyanakkor korábbi tanulmányunkban, ahol az iv. trombolízisen átesett betegeket 80 év alatti és 80 év feletti csoportokra osztottuk, nem volt szignifikáns különbség a sICH előfordulását tekintve. Mindazonáltal, a trombolízisből fakadó előnyök meghaladják a vérzéses rizikót az idősebb korosztályban is, ami az rt-PA alkalmazása mellett szól körükben, ahogyan erre korábban is utaltunk.

Hipertónia a teljes populációt tekintve a betegek 76,3%-ában fordult elő, ezáltal a legjelentősebb kockázati tényező volt, ugyanakkor sem az előzményben ismert hipertónia, sem a felvételt követő mért átlagos vérnyomásértékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. Egyéb vaszkuláris rizikófaktorok tekintetében szintén nem találtunk összefüggést. Demchuk és mtsai. vizsgálatában az emelkedett szérumszint mind a sICH, mind az összes ICH független prediktora volt. Ezzel összefüggésben jelen vizsgálatunkban is kimutattuk, hogy a felvételi vércukorszint HI és PH esetén emelkedett volt ($p=0.019$). Bang és mtsai. 104 iv. vagy ia. trombolízisen átesett beteg vizsgálata során szignifikáns összefüggést talált az alacsonyabb szérumszint és LDL-koleszterin szint és a rekanalizációs kezelést követő ICH rizikója között. Hasonló következtetésre jutottak Nardi és mtsai. 8 tanulmány metaanalízise kapcsán. Bár szignifikáns különbséget nem találtunk ($p=0.053$), hasonló tendenciát mi is megfigyeltünk. Egy lehetséges magyarázata ennek, hogy kísérletes adatok utalnak arra, hogy a koleszterol fontos szerepet játszik az agyi kiserek és a neurovaszkuláris egység integritásának fenntartásában.

5.2.2. A stroke súlyosságának kapcsolata a trombolízissel összefüggő ICH-val

Vizsgálatunknak egy fontos megállapítása, hogy a felvételi és a 24 órás NIHSS érték szignifikánsan magasabb volt az ICH-s betegek körében. A legtöbb trombolízissel kapcsolatos nagyobb tanulmányban, beleértve a NINDS és az ECASS vizsgálatokat, a stroke súlyossága felvételt követően az egyik legfontosabb prediktora volt a trombolízist követő ICH kialakulásának. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a magasabb kiindulási NIHSS pontszámmal jellemzett iszkémiás stroke nagyobb méretű infarctust tükröz több sérülékeny érrel, így nagyobb

valószínűséggel jön létre vérzéses transzformáció a kezelést követően. Ha az egyes vérzéstípusokat külön elemeztük, azt találtuk, hogy PH esetén a felvételi NIHSS érték szignifikánsan magasabbnak adódott, mint HI esetén ($p=0.0004$). A feltételezések szerint a HI és a PH kialakulásának mechanizmusa különbözik. A HI gyakran alakul ki rt-PA alkalmazása nélkül is, mintegy természetes jelenségeként az iszkémiás stroke evolúciója kapcsán, míg a súlyosabbnak tartott PH többnyire a trombolitikus kezelés szövődményeként jön létre. A 24 órás NIHSS medián értéke ugyanakkor valamennyi típusú vérzés esetén szignifikánsan magasabb volt az ICH nélküli betegekhez képest. Mindez arra utal, hogy a poszttrombolitikus ICH a neurológiai tünetek korai rosszabbodásával jár a vérzés radiomorfológiai megjelenésétől függetlenül.

5.2.3. A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás hatása a trombolízissel összefüggő ICH előfordulására

Nagyérokklúziót a betegek 54,9%-ánál diagnosztizáltunk CTA-val, mely az irodalmi adatokhoz képest (24-26%) jóval magasabb arány. Eredményeink azt mutatták, hogy a nagyérelzáródás, különösképpen az a. cerebri media okklúziója szignifikánsan gyakoribb az ICH-s betegek körében (40,7% vs. 25,6%). Bozzao és mtsai. 36 a. cerebri media okklúzióban szenvedő beteg vizsgálata során 50%-osnak találták a vérzéses transzformáció kialakulását. Az a. cerebri media a legnagyobb intracraniális artéria, proximális szakaszának elzáródása nagy területet érintő infarktus kialakulásához vezet, mely mint az előbbieken is láttuk, a vérzéses transzformáció egyik legfontosabb kockázati tényezője. Érhető tehát, hogy a nagyérokklúzió jelenléte pozitív összefüggést mutat a trombolízist követő ICH kialakulásával.

Az rt-PA alkalmazási módját illetően, azt találtuk, hogy IAT esetén szignifikánsan gyakrabban fordul elő ICH. Az IAT hatékonyságát nagyérokklúzió esetén számos nagy nemzetközi vizsgálat (PROACT II, MELT, IMS II) alátámasztotta, habár a kezelés időablakára és az rt-PA dózisára vonatkozóan nincs egységes ajánlás. Ezekben a tanulmányokban az ICH rizikója 10-15%-nak adódott, mely nagyjából megfelel az általunk leírtak (17,4%). A nemrégiben közölt CHOICE vizsgálatban mechanikus thrombektómiát követően alkalmazott IAT esetén a vérzésráta 31,1%-nak adódott, ugyanakkor sem a sICH, sem az összes intracraniális vérzés előfordulása nem különbözött szignifikánsan a placebohoz képest. Eredményeinkből úgy tűnhet, hogy az rt-PA intraarteriális alkalmazása a trombolízist követő ICH rizikófaktor. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy azon betegeknél, ahol IAT történt, minden esetben nagyérokklúzió állt fenn, ami súlyosabb stroke-kal társult, tehát önmagában ez is hajlamosít a vérzéses átalakulásra. A rosszabb kimenetelért így feltehetőleg nem önmagában

az IAT felelős. Napjainkban nagyérelzáródás esetén az elsőként választandó terápiás beavatkozás a mechanikus trombektómia, viszont amennyiben lehetőség van rá, az rt-PA kezelést el kell kezdeni előtte, tehát eredményeink a mindennapi gyakorlat szempontjából is fontosak lehetnek.

5.2.4. A hosszú távú kimenetel vizsgálata

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan vizsgálatunkban is azt találtuk, hogy mind a 3 hónapos funkcionális kimenetel, mind az egy éves halálozás szignifikánsan rosszabb a trombolízissel összefüggő ICH-s betegek körében. Ezen vizsgálatokban a mortalitási arány 50 és 80% között alakult, ami megfelel a mi beteganyagunkban észlelt halálozási rátánknak (52,2%). A trombolízist követő ICH kimenetelre gyakorolt hatásával kapcsolatosan ugyanakkor két dolgot meg kell jegyezni. Egyrészt, pontosan nem tisztázott, hogy a vérzéses transzformáció radiológiai típusa hogyan befolyásolja a hosszú távú kimenetelt. Elsőként az ECASS-II tanulmányban mutatták ki, a PH gyakrabban társul klinikai rosszabbodással, míg a HI sokszor aszimptómás marad. Ezzel szemben Wardlaw és mtsai. eredményei szerint mind a HI, mind a PH negatív hatást gyakorol a kimenetelre. Eredményeink ez utóbbit támasztják alá, ugyanis a 3 hónapos kimenetel még a radiológiailag enyhébbnek tűnő HI-1 és HI-2 esetén is szignifikánsan rosszabb volt, tehát a korábban benignusnak gondolt HI is ront prognózison. Nem meglepő módon, ha a vérömleny térfoglaló hatással bírt, úgy a kimenetel is tovább romlott. Bár a subarachnoideális és a subdurális vérzés az iv. trombolízis ritka szövődményei, kialakulásuk a kimenetelt jelentősen rontja.

A logisztikus regressziós modell elemzése rávilágít a klasszikus vaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, diabétesz) és az előzményben szereplő társbetegségek (PF, szívelégtelenség, megelőző stroke) kimenetelre gyakorolt negatív hatására. Az ICH kialakulása a rossz kimenetel és a halálozás erős független prediktorának bizonyult.

5.3. A spontán ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

5.3.1. A betegek általános jellemzői és felvételi paraméterei

A vizsgálati periódus alatt szignifikánsan ($p=0,027$) több férfi szenvedett el nem traumás ICH-t. A férfiak átlagéletkorukat tekintve fiatalabbak voltak a nőkhöz képest, valamint korábban is haltak meg. Korábban az AIS miatt trombolizált betegek vizsgálata során is férfi dominanciát észleltünk, köztük magasabb volt a súlyosabb stroke aránya, és fiatalabbak voltak annak elszenvedésekor. Mindez arra utalhat, hogy a férfiak egészségügyi állapota általánosságban rosszabb, és a férfi nem mind az AIS, mind az ICH rizikófaktor.

A hipertónia az ICH jól ismert rizikófaktor, melyet mi is demonstráltunk, ugyanis a betegek 89%-a magasvérnyomás betegségben szenvedett, az esetek felében ez kezeletlen volt. Elsősorban a szisztolés vérnyomásérték volt emelkedett, a betegek közel ötödében extrém mértékben. Jelen vizsgálatunkban a kezeletlen hipertónia és a felvételnél emelkedett szisztolés vérnyomás gyakoribb volt, mint azt korábban AIS miatt kezelt betegek körében találtuk. Mindez alátámasztja, hogy egészségneveléssel és a hipertónia populációs szintű szűrésével az ICH-ek jelentős része megelőzhető lenne. Számos tanulmányban kimutatták, hogy a vérzéses stroke gyakran társul hiperglikémiával az akut szakban cukorbetegség fennállása nélkül is. Hasonlóképpen, bár vizsgálatunkban nem éhomi értékeket mértünk, a betegek egyötödénél (21,5%) észleltünk 10 mmol/L feletti szérumszén-cukorszintet.

Az anamnézisben szereplő iszkémiás stroke prevalenciája korábbi adatoknak megfelelő volt, ezzel szemben a vérzéses stroke ritkábbnak bizonyult. Az antikoaguláns szedése az ICH rizikófaktor, vizsgálatunkban a betegek 12,9%-a részesült véralvadást gátló kezelésben felvételét megelőzően, mely megfelel korábban közölt adatoknak. A PF észlelt prevalenciája megfelelt az AIS miatt kezelt betegekénél találtakhoz, a szívelégtelenség ugyanakkor ritkábbnak bizonyult.

5.3.2. Klinikai jellemzők és képző paraméterek

Az egyik legfontosabb klinikai jellemző, amely befolyással van az ICH kimenetelére és a halálozásra a GCS értékkel jellemzett tudatzavar súlyossága, mely a legtöbb tanulmányban a kedvezőtlen kimenetel független prediktorának bizonyult. Jelen vizsgálatban felvételnél a betegek közel felében (47,5%) közepesen súlyos vagy súlyos tudatzavar volt észlelhető. A fenti megfigyelést támasztja alá, hogy egyváltozós analízis során a felvételi GCS mind a 14. napos, mind a 3 hónapos kimenetel szignifikáns ($p < 0.05$) prediktorának találtuk. Felvételnél a betegek többségének közepesen súlyos vagy súlyos tünetei voltak az NIHSS alapján, mely önmagában rossz prognózist vetített előre. Hasonlóképpen, felvételnél a betegek többsége mRS alapján is súlyosan korlátozott volt (mRS:5), ugyanakkor a követési időszak alatt az independens (mRS:0-2) betegek száma nőtt a túlélők körében. Vizsgálatunkban tapasztalt magas kórházi (39,1%) és 3 hónapos (46,5%) mortalitási arányok megfelelnek korábban közölt adatoknak.

Vizsgálatunkban talált vérzéslokalizációk gyakorisága megfelel az irodalomban közlteknek. A vérzés elhelyezkedése a legtöbb vizsgálatban befolyásolta a prognózist. Rosenow és mtsai. 896 spontán ICH-t szenvedett beteg vizsgálata során azt találták, hogy törzsdúci és multilobáris lokalizáció esetén a páciensek kevesebb mint 40%-ában volt kedvező kimenetel, míg cerebelláris vérzés esetén a betegek többsége (63%) hosszú távon

funkcionálisan független maradt. Hasonló következtetésre jutottak Dzevdet és mtsai is 326 ICH-s beteg vizsgálata kapcsán. Eredményeink ezzel összhangban állnak, ugyanis betegeink prognózisa rosszabb volt akkor, ha a vérzés bazális ganglion és thalamus érintettséggel is járt. Kisagyi vérzést csak 3 beteg (2,5%) esetén diagnosztizáltunk, az ő esetükben a kimenetel valóban kedvező volt, de az alacsony esetszám miatt statisztikailag szignifikáns következtetést nem tudtunk levonni.

A felvételnél mért vérzésterfogatok várakozásainknak megfelelően fokozatos csökkenést mutatott a 14. napig és a 3 hónapos kontroll CT-k során. Ezzel szemben az agyödéma térfogata a 14. napra növekedett, majd 3 hónap alatt a felvételihez hasonló mértékűvé csökkent. Eredményeink azt mutatták, hogy a vérömleny és a perihematómális ödéma együttes térfogata még a 2. CT-n is magas volt, ezzel együtt jelentős mértékű (>5 mm) középvonali áttolódás is a betegek negyedében (25,9%) volt megfigyelhető. Egyváltozós analízis során mind a vérzés, mind az ödéma térfogata külön-külön, mind pedig együttes értékük a kimenetel szignifikáns befolyásolója volt. Ugyanakkor korábban Gebel és mtsai. azt találták, hogy csak a relatív ödéma (ödéma térfogata osztva a vérzés térfogatával) volt összefüggésben a funkcionális kimenetellel.

A vérzés intraventriculáris térbe történő propagációja a korai neurológiai állapotromlás és a kedvezőtlen kimenetel rizikófaktor, és az esetek 32-43%-ában halálhoz vezet. Vizsgálatunkban a betegek közel felében volt kimutatható IVH, mely rossz prognózissal járt és egyváltozós analízis során a kimenetel független prediktorának bizonyult. Az IVH térfogata önmagában nem mindig kellően informatív, ugyanis egy kis mennyiségű vér a kamrákban is képes súlyos tüneteket okozni (pl. ha Monroe-nyílások vagy az aqueductus cerebri elzáródik, az gátolja a cerebrospinális folyadék áramlását és obstruktív hidrocefaluszhoz vezet). Ugyanakkor azt találtuk, hogy a kamrákban lévő vér viszonylag gyorsan elkezd felszívódni, hiszen a túlélők körében a 14. napon már kevesebb mint a betegek ötödénél (17,9%), 3 hónapnál pedig már csak 2 betegnél volt vér a kamrákban. Mindez a prognózis szempontjából kedvező hiszen ha a likvor elfolyása szabad lesz, illetve a likvor felszívódása is lehetséges, úgy az intracraniális nyomásfokozódás is csökken, és hidrocefalusz sem alakul ki. Az irodalomban ismert néhány kvantitatív és szemi-kvantitatív módszer az IVH súlyosságának mérésére (Graeb-score és módosított Graeb-score), de lehetséges az IVH térfogat meghatározása is. Bár vizsgálatunkban IVH térfogatmérés nem történt, de az IVH lokalizációját ezekhez hasonlóan adtuk meg.

6. Összefoglalás

Bevezetés: A cerebrovaszkuláris betegségek a morbiditás és a mortalitás vezető okai világszerte, ugyanakkor egyes alcsoportjaiban kevés adat áll rendelkezésre a kimenetelre vonatkozóan. Vizsgálatainkban az akut iszkémiás stroke (AIS) és a nem traumás intracerebrális vérzés (ICH) rövid- és hosszú távú kimenetelét befolyásoló tényezőit tanulmányoztuk.

Módszerek: Az első vizsgálatunkban a Debreceni Trombolízis Adatbázis feldolgozásával 1252 AIS miatt intravénás trombolízisben részesült beteg adatait elemeztük retrospektíve. A 80 év alatti és feletti betegek körében a klasszikus rizikófaktorokat, a stroke súlyosságát National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score alapján, a funkcionális kimenetelt módosított Rankin-skála (mRS) alapján és a szövődményrátát hasonlítottuk össze. A második vizsgálatban a trombolízis kapcsán kialakuló szimptomás intracraniális vérzés (sICH) prediktorait és kimenetelre gyakorolt hatását elemeztük. A harmadik vizsgálatunkban prospektíve elemeztük 116 spontán ICH-t elszenvedett beteg kimenetelét befolyásoló klinikai és radiológiai tényezőket. Klinikai vizsgálatok és nem kontrasztos koponya CT (NCCT) készült felvételnél, 14±2 nappal és 3 hónap±7 nappal a stroke után.

Eredmények: 80 év feletti betegekben a felvételi és a 24 órás medián NIHSS érték is szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$). 3 hónap után a 80 év feletti betegek 59,8%-nál volt kedvezőtlen kimenetel ($p<0,0001$), ugyanakkor 34,7%-uk funkcionálisan független maradt. A sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. Posztrombolitikus ICH esetén a felvételi és a 24 órás NIHSS is magasabb volt ($p<0,0001$). A nagy érelzáródás szignifikánsan gyakoribb volt ($p=0,0095$). A vérzés rizikója nagyobb volt ia. vagy kombinált kezelés során ($p<0,0001$). ICH-s betegekben a hosszú távú kimenetel rosszabb volt ($p<0,0001$), különösen a radiomorfológiailag súlyosabb vérzések esetén. A spontán ICH-s betegek 20%-ánál volt >200 Hgmm feletti vérnyomás vagy hiperglikémia, 47,5%-uknál a GCS 12 alatti volt, melyek a rossz kimenetel szignifikáns prediktorai voltak. >30 cm³ feletti kiindulási vérzésvolumen és az agyödema térfogata a 14. napon rossz prognosztikai jelnek számított. A betegek 47,4%-ban volt intraventrikuláris vagy subarachnoideális terjedés.

Konklúzió: Bár 80 év felett az AIS súlyosabb lefolyású, az iv. trombolízis ebben a korcsoportban is hatékony és biztonságos. A magasabb NIHSS, a nagy érelzáródás és az ia. trombolízis az ICH prediktorai. A kedvezőtlen kimenetel gyakoribb ICH esetén. A vérzés radiomorfológiai osztályozása hasznos lehet a prognózis megítélésére. Spontán ICH-s betegekben a tudatzavar súlyossága, a vérzés lokalizációja és térfogata, az agyödema térfogata és a kamravérzés jelenléte a rosszabb kimenetel prediktorai.

7. Új tudományos megállapítások

- I. A 80 év feletti iv. rt-PA kezelésben részesülő betegek vizsgálata során megállapítottuk, hogy bár a hosszú távú kimenetel rosszabb és a halálozás is magasabb fiatalabb társaikhoz viszonyítva, ugyanakkor az iv. trombolízis ebben a korcsoportban is legalább olyan hatékonyságú. Megállapítottuk, hogy a pitvarfibrilláció, a felvételi és 24 órás NIHSS érték, valamint a korai ischaemiás jelek jelenléte (ASPECTS) a rosszabb kimenetel prediktorai. A sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan a 80 év alatti és feletti korcsoportokban, ami a trombolízis biztonságossága mellett szól idősebb korban.
- II. Az rt-PA kezelést követően kialakuló ICH vizsgálata során megállapítottuk, hogy a magasabb felvételi és a 24 órás NIHSS, a nagyérokklúzió jelenléte és az rt-PA intraarteriális alkalmazása a trombolízissel összefüggő ICH magasabb kockázatával jár. ICH-s betegek körében mind a 3 hónapos funkcionális kimenetel, mind az egy éves halálozás szignifikánsan rosszabb. A kimenetel és a vérzés radiomorfológiai típusa közötti összefüggést vizsgálva megállapítottuk, hogy a 24 órás NIHSS medián értéke valamennyi típusú vérzés esetén szignifikánsan magasabb volt az ICH nélküli betegekhez képest, tehát a sICH előfordulása nem különbözött az egyes vérzéstípusokban. A 3 hónapos funkcionális kimenetel még a kisebb kiterjedésű, radiológiailag enyhébbnek tűnő vérzések esetén is szignifikánsan rosszabb volt, tehát a korábban ártalmatlannak gondolt HI is ront prognózison. Tudomásunk szerint ez az első vizsgálat a régiókban, mely valós életből származó információt szolgáltat erről a betegpopulációról.
- III. A Debreceni Neurológiai Klinikán prospektív adatbázist hoztunk létre a spontán ICH-s betegek kimenetelének vizsgálatára. Egyváltozós analízis során megállapítottuk – igazolva korábbi tanulmányok eredményeit -, hogy az alacsonyabb (≤ 12) felvételi GCS, az emelkedett felvételi vérnyomás- és vércukor értékek a rosszabb kimenetel klinikai prediktorai. A radiológiai paramétereket vizsgálva megállapítottuk, hogy a vérzés lokalizációja, a hematoma és az oedéma térfogata mind külön-külön, mind együttes értékük, IVH vagy SAV jelenléte, valamint a pyramispálya érintettsége a rosszabb kimenetel prediktorai.

8. Publikációk



**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/21/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Héja Máté

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Fekete, K., **Héja, M.**, Marton, S., Tóth, J., Horváth, L., Harman, A., Fekete, I.: Predictors and long-term outcome of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: A prospective single center study.
Front. Neurol. [Epub ahead of print], 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1080046>
IF: 4.086 (2021)
2. **Héja, M.**, Fekete, I., Horváth, L., Márton, S., Fekete, K.: Experiences With Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke by Elderly Patients?: a "Real World Scenario".
Front. Neurol. 12, 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.721337>
IF: 4.086
3. Fekete, K., Tóth, J., Horváth, L., Márton, S., **Héja, M.**, Csiba, L., Árokszállási, T., Bagoly, Z., Sulina, D., Fekete, I.: Neurophysiological examinations as adjunctive tool to imaging techniques in spontaneous intracerebral haemorrhage: IRONHEART study.
Front. Neurol. 12, 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.757078>
IF: 4.086

További közlemények

4. Lóczi, L., Orbán-Kálmándi, R. A., Árokszállási, T., Fekete, I., Fekete, K., **Héja, M.**, Tóth, J., Csiba, L., Bagoly, Z.: Thrombin generation as a predictor of outcomes in patients with non-traumatic intracerebral hemorrhage.
Front. Neurol. 13, 1-12, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.912664>
IF: 4.086 (2021)





**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

5. Orbán-Kálmándi, R. A., Árokszállási, T., Fekete, I., Fekete, K., **Héja, M.**, Tóth, J., Sarkady, F., Csiba, L., Bagoly, Z.: A Modified in vitro Clot Lysis Assay Predicts Outcomes in Non-traumatic Intracerebral Hemorrhage Stroke Patients: the IRONHEART Study.
Front. Neurol. 12, 1-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.613441>
IF: 4.086
6. Árokszállási, T., **Héja, M.**, Bagoly, Z., Kovács, K. B., Orbán-Kálmándi, R. A., Sarkady, F., Tóth, J., Fekete, K., Fekete, I., Csiba, L.: Prognostic value of various hemostasis parameters and neurophysiological examinations in spontaneous intracerebral hemorrhage: the IRONHEART study protocol.
Front. Neurol. 12, 1-6, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.615177>
IF: 4.086

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,516

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,258**

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, 2023.01.18.



9. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Dr. Fekete Klára Editnek** az évek során nyújtott áldozatos munkáját, segítőkészségét, és belém fektetett bizalmát, mellyel végigkísért kutatói munkám kezdetétől fogva. Hálás köszönet illeti **Prof. Dr. Fekete Istvánt**, a kutatómunkámhoz nyújtott értékes szakmai segítségéért, támogatásáért.

Köszönöm szépen a **GINOP IRONHEART studyban** részt vevő valamennyi munkatársnak az adatok gyűjtésében és feldolgozásában végzett munkáját.

Köszönet illeti a **Neurológiai Klinika Intenzív Osztályán** dolgozó valamennyi orvos kollégát és szakdolgozót a vizsgálatokban részt vett betegek kezeléséért, ápolásáért.

Köszönetemet szeretném kifejezni az **Orvosi Képalkotó Intézet** valamennyi munkatársának, legfőképpen **Dr. Tóth Juditnak** a radiológiai vizsgálatok adatainak feldolgozásáért.

Köszönet illeti, **Dr. Márton Sándort** az adatok statisztikai feldolgozása során nyújtott rengeteg segítségéért.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Tanszék vezetőjének, **Prof. Dr. Oláh Lászlónak** a szakmai támogatásért, és hogy biztosította munkám elvégzését a Neurológiai Klinikán.

Köszönet **valamennyi betegnek**, hogy részt vettek a tanulmányokban, elősegítve ezzel a tudomány előrehaladását.

Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom **Szüleimnek**, illetve **barátaimnak** a folyamatos támogatásért, melyet tanúsítottak az évek alatt.