

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Neuropathológiai vizsgálatok cerebrovascularis kórképekben

Sejthalál mechanizmusok és haemorrhagiás transzformáció ischaemiás stroke-ban, prognosztikus faktorok állományvérzésekben

Dr. Szepesi Rita

Témavezető: Dr. Hortobágyi Tibor



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2016

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldalszám
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
2.1. Ischaemiás stroke	9
2.1.1. Vérzéssel transzformáció ischaemiás stroke-ban	9
2.1.1.1. Az agyi ischaemiás infarctus haemorrhagiás transzformációjának pathophysiológiája	9
2.1.1.2. Az agyi ischaemiás infarctus haemorrhagiás transzformációjának klasszifikációja	10
2.1.1.2.1. Haemorrhagiás infarctus vagy parenchymás haematoma	10
2.1.1.2.2. Symptomás vagy asymptomás HT	11
2.1.1.2.3. Korai (<24 h) és késői (>24 h) HT	11
2.1.1.2.4. Állományvérzés az acut ischaemiás területen kívül	12
2.1.1.3. A haemorrhagiás transzformáció rizikófaktorai és prediktorai	12
2.1.1.3.1. Életkor	12
2.1.1.3.2. Stroke altípus	13
2.1.1.3.3. Korai ischaemiás jelek a CT-n	13
2.1.1.3.4. Thrombocyt-aggregatio gátló és anticoagulans kezelés	14
2.1.1.3.5. Thrombolyticus kezelés	15
2.1.1.3.5.1. A stroke és a thrombolyticus kezelés között eltelt idő	15
2.1.1.3.5.2. A recanalizatio ideje	15
2.1.1.3.5.3. A thrombolyticus szer alkalmazásának módja	16
2.1.1.3.5.4. A thrombolyticum dózisa	16
2.1.1.3.5.5. Az arteriális occlusio lokalizációja	16
2.1.1.3.6. Hypertensio	17
2.1.1.3.7. Testhőmérséklet	17
2.1.1.3.8. Hyperglycaemia	17
2.1.1.3.9. Serum koleszterinszint	18
2.1.1.3.10. Mátrix metalloproteinázok	18
2.1.1.3.11. Ferritin koncentráció	19

2.1.1.3.12. Hemostasis paraméterek	19
2.1.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban	20
2.1.2.1. Az ischaemiás penumbra	20
2.1.2.2. Oxigén és nitrogén alapú szabad gyökök	21
2.1.2.3. A PARP-1 enzim	22
2.1.2.3.1. A PARP-1 szerepe a sejtelhalás különböző folyamataiban	23
2.2. Intracerebrális vérzések	25
2.2.1. A spontán állományvérzések rizikófaktorai	25
2.2.2. A spontán állományvérzések pathophysiológiája	27
2.2.3. A spontán állományvérzések kimenetelét befolyásoló tényezők	29
3. CÉLKITŰZÉSEK	32
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	33
4.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése	33
4.1.1. Betegválogatás és adatgyűjtés	33
4.1.2. Neuropathológiai értékelés	34
4.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban	35
4.2.1. Betegválogatás és adatgyűjtés	35
4.2.2. Neuropathológiai értékelés	37
4.2.3. Immunohisztokémia	38
4.2.4. Western blot vizsgálat	39
4.2.5. Kettős jelölésű immunofluoreszcens festés (PARP-1, PAR)	40
4.2.6. Hármas jelölésű immunfluoreszcens festés in situ sejthalál detektálásra TUNEL módszerrel ACA-3 és DAPI alkalmazásával	40
4.2.7. A mikroszkópos eredmények értékelése, statisztikai analízis	41
4.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebrális vérzésekben	42
4.3.1. Betegválogatás és adatgyűjtés	42
4.3.2. CT analízis	42
4.3.3. Neuropathológiai értékelés	43
4.3.4. Statisztikai analízis	44
5. EREDMÉNYEK	45
5.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése	45
5.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban	50

5.2.1. Western blot vizsgálat	50
5.2.2. Post-ischaemiás PARP-1 immunoreaktivitás	51
5.2.3. Post-ischaemiás hasított PARP-1 immunreaktivitás	53
5.2.4. PAR-polymer immunreaktivitás	54
5.2.5. PARP-1 és PAR egyidejű jelölése post-ischaemiás agyszövetben	55
5.2.6. ACA-3 immunreaktivitás	56
5.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebralis vérzésekben	57
5.3.1. A 30 napos mortalitás prediktorai	58
5.3.2. A SUSPEKT pontozó skála	61
6. MEGBESZÉLÉS	62
6.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése	62
6.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban	66
6.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebralis vérzésekben	69
6.4. ÚJ EREDMÉNYEINK	73
7. ÖSSZEFOGLALÁS	75
8. SUMMARY	76
9. IRODALOMJEGYZÉK	77
10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	113
11. TÁRGYSZAVAK	116
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	117
13. FÜGGELÉK	119

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACA-3: aktivált kaszpáz-3
ACM: arteria cerebri media
ATP: adenozin-trifoszfát
BSA: szarvasmarha serum albumin
CBF: agyi vérátáramlás
CT: computer tomographia
CTA: computer tomographia angiographia
DAPI: 4',6-diamidino-2-fenilindol
DNS: dezoxiribonukleinsav
ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study
FITC: fluoreszcein-izotiocianát
HI1: 1. típusú haemorrhagiás infarctus
HI2: 2. típusú haemorrhagiás infarctus
H₂O₂: hidrogén-peroxid
HT: haemorrhagiás transzformáció
ICH: intracerebralis haemorrhagia
INR: international normalised ratio
LDL: alacsony denzitású lipoprotein
LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin
MMP: mátrix metalloproteináz
MRI: magnetic resonance imaging
NAD⁺: nikotinamid-adenin-dinukleotid
NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
NO: nitrogén monoxid
PAR: poly(ADP-ribose)
PARP: poly(ADP-ribose) polymerase
PH1: 1. típusú parenchymalis haematoma
PH2: 2. típusú parenchymalis haematoma
rt-PA: rekombináns szöveti plazminogén aktivátor
TUNEL: terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end jelölés

1. BEVEZETÉS

A klinikai boncolások gyakorisága évtizedek óta drasztikusan hanyatlak, noha ezek továbbra is fontos visszajelzést jelentenek a klinikai gyakorlatban. A halál okának tisztázása mellett, mely nem csupán individuális esetekben fontos, hanem az epidemiológiai statisztikák alapját is képezi, a betegségek váratlan komplikációinak (pl. a terápiák nem várt mellékhatásainak) felderítését is a boncolástól várhatjuk (*Royal College of Pathologists of Australasia 2004, Attems és mtsai 2004, Petros és Wittekind 2014*). A klinikopathológiai tanulmányok nagy jelentőségűek, mert a halotti bizonyítványokban és a kórházi zárójelentésekben szereplő klinikai diagnózisok a post-mortem pathológiai vizsgálatkor kapott diagnózisokkal összehasonlítva gyakorta jelentős eltéréseket mutatnak (*Shojania és mtsai 2002*). Emellett nélkülözhetetlen szerepet töltenek be a orvosok színvonalas pre- és posztgraduális képzése során is (*O'Grady 2003, Kalóczkai és Hortobágyi 2013, Petros és Wittekind 2014*).

Intézetünk mintegy 500 000 lakos ellátásáért felelős stroke centrum, ahol évente kb. 800 akut stroke beteget kezelünk. A thrombolysissal kezelt betegek aránya a nyugat-európai országokhoz képest 19%-kal magasabb (*Fekete és mtsai 2015*). A mindennapi gyakorlat során számos képalkotó eljárásra (CT, MRI) támaszkodunk, melyek az agy számos morfológiai elváltozásáról nyújtanak hasznos információt. Bár felvételnél számos betegünkről, a stroke betegeink közül pedig mindahányról (és ha a romló neurológiai status megkívánja, a későbbiekben is) készül koponya CT vagy MRI vizsgálat, sem etikai, sem finansziális korlátok nem teszik lehetővé a képalkotó vizsgálatok napi gyakoriságú, rutinszerű alkalmazását azon célból, hogy a terminális állapotú betegeknél a klinikai állapot hanyatlásának okát vagy a halál okát minden esetben már premortem tisztázhassuk. Az elmúlt években a Debreceni Egyetem Neurológia Klinikáján elhunyt betegek több mint 90%-ának boncolása történt a Pathológia Intézetben, majd a Neuropathológia Laboratóriumban, mely egy különleges lehetőség a hanyatló arányú autopsziák időszakában (*Petros és Wittekind 2014*).

Az agyi ischaemiás elváltozások vizsgálata egyre nagyobb érdeklődésre tart számot. Ennek természetesen a legfőbb oka az lehet, hogy a cerebrovasculáris kórképek a leggyakoribb idegrendszeri érintő kórképek; becslések szerint 2010-ben a világon 11.57 millió ischaemiás stroke eset történt (*Krishnamurthi és mtsai 2013*). Az ischaemiás stroke 1/3-a halállal végződik (*Johnston és mtsai 2009*), a túlélő betegek között pedig magas a rokkantság aránya.

A vérzéses transzformáció az ischaemiás stroke gyakori komplikációja (*Toni és mtsai 1996, Fiorelli és mtsai 1999, Kerényi és mtsai 2006*), habár a haemorrhagiás transzformációk (HT) jelentős részét nem kíséri a klinikai állapot rosszabbodása (*Fiorelli és mtsai 1999, Libman 2005, Kerényi és mtsai 2006, Paciaroni és mtsai 2008*). A betegség kimenetelére vonatkozó hatása is kérdéses, a tanulmányok jó része főként az ischaemiás stroke-ban alkalmazott thrombolysis esetén vizsgálja a kérdést (*Fiorelli és mtsai 1999, Larrue és mtsai 2001, Kimura és mtsai 2008*), elsősorban abból adódóan, hogy a vérzéses transzformáció a thrombolysis és az anticoaguláns terápia egyik gyakori mellékhatása. Számos korábbi tanulmány elemzi a különböző aetiológiai faktorok potenciális szerepét: kor (*Larrue és mtsai 2001, Hacke és mtsai 2004, Celik és mtsai 2004, Kerényi és mtsai 2006, Paciaroni és mtsai 2008*), systolés és diastolés arteriás vérnyomás (*Castellanos és mtsai 2003, Celik és mtsai 2004*), pangásos szívelégtelenség (*Larrue és mtsai 2001*), testhőmérséklet (*Castellanos és mtsai 2003*), vércukorszint (*Celik és mtsai 2004, Kerényi és mtsai 2006*), anticoaguláns kezelés (*Castellanos és mtsai 2003, Paciaroni és mtsai 2008*), megelőző aspirin kezelés (*Larrue és mtsai 2001, Paciaroni és mtsai 2008*), korai ischaemiás jelek a CT-n (*Larrue és mtsai 2001, Castellanos és mtsai 2003, Hacke és mtsai 2004*), az infarcerált terület térfogata (*Larrue és mtsai 2001, Castellanos és mtsai 2003, Paciaroni és mtsai 2008*), plasma mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) szint (*Castellanos és mtsai 2003*). A vérzéses transzformáció detektálására legalkalmasabb idő is vitatott (*Hornig és mtsai 1986*), így összességében az autopsiás vizsgálatoktól várható a HT-k gyakoriságát illetően a legbiztosabb információ.

Az ischaemiás stroke molekuláris mechanizmusait vizsgálva számos neuroprotektív szer hatékonynak bizonyult állatkísérletes modellekben, melyek aztán nem igazolódtak az ischaemiás stroke humán klinikai vizsgálataiban (*Faden és Stoica 2007, Donnan 2008, O'Collins és mtsai 2011, Sutherland és mtsai 2012, Tuttolomondo és mtsai 2015*). Ennek feltehetően az állhat a hátterében, hogy azok a molekuláris mechanizmusok, melyek a humán agyi ischaemiában lejátszódnak, másfajta koreográfia szerint zajlanak az állatkísérletek kontrollált körülményei között, mely utóbbiak általában fiatal, társbetegségekkel nem rendelkező egyedek vagy egy adott betegségre genetikusan determinált fajták (pl. spontán hipertenziós patkányok) részvételével történnek (*Durukan és Tatlisumak 2007, O'Collins és mtsai 2011, Wang és mtsai 2014, Wang és mtsai 2015*). Nyilvánvalóan egészen más körülmények uralkodnak egy idős stroke beteg szervezetében, akinek a stroke kialakulásának pillanatában egyéb cardiovascularis vagy pulmonológiai megbetegedése is van.

Irodalmi adatok szerint ischaemiás stroke-ban az apoptoticus sejthalál a sejtek kisebb hányadát érinti, mint a necrosis (Love és mtsai 2000b), mégis domináló a jelenléte a penumbrában, mely a neuroprotektív próbálkozások fő targetje (Guglielmo és mtsai 1998, Ferrer és Planas 2003, Sairanen és mtsai 2006). Az arteria cerebri media (ACM) elzáródás során aktiválódó extrinsic és intrinsic apoptosis útvonalak vizsgálatával patkányokban és egerekben számos tanulmány foglalkozott korábban (Trapp és mtsai 2003, Kawahara és mtsai 2004, Zádor és mtsai 2004, Okada és mtsai 2005, Yin és mtsai 2006, Tischkau és mtsai 2007, Rami és mtsai 2008, Rami és Langhagen 2012, Wiebking és mtsai 2013). A humán agyi ischaemia sejthalál mechanizmusainak folyamatáról azonban mindössze néhány tanulmány szólt eddig (Guglielmo és mtsai 1998, Love és mtsai 2000b, Stadelmann és mtsai 2001, Sairanen és mtsai 2006, Mitsios és mtsai 2007); a neuronok mitokondrium-függő apoptosisának pontos szerepe sem ismert a humán mintákban. Még kevesebb olyan munka áll rendelkezésre, ahol a stroke-ot követő rövid túlélési idő a korai folyamatok vizsgálatát is lehetővé teszi (Sairanen és mtsai 2006). Kísérletes állatmodellek alapján a poly(ADP-ribosyl)atio gátlását neuroprotektív hatásúnak gondolták (Ha és Snyder 2000, Chiarugi 2005b). Számos közlemény jelent meg a PARP gátlás terápiás lehetőségeiről egyéb neurológiai kórképekben, pl. traumás agysérülésekben vagy központi idegrendszeri tumorokban is (Lacza és mtsai 2003, Hortobágyi és mtsai 2003, Csonka és mtsai 2014). Klinikai vizsgálatokban (I. és II. fázisú) a PARP-1 (poly(ADP-ribose) polymerase) gátlás kardioprotektív hatásúnak, valamint adjuváns kezelésként chemo- és radiosensitizer hatásúnak bizonyult (Graziani és mtsai 2005, Pacher és Szabó 2008). Ischaemiás stroke-ban eddig a PARP-1 inhibíciót nem vizsgálták (pl. ClinicalTrials.gov), mégis a stroke tűnik a PARP-1 inhibitor alkalmazás egyik legígéretesebb területének (Graziani és Szabó 2005, Moroni 2008).

A spontán kialakuló agyállomány vérzések világszerte 5 millió embert érintenek évente (Krishnamurthi és mtsai 2013, Stein és mtsai 2015), incidenciájuk évi 10-30/100 000 lakosra tehető (Qureshi és mtsai 2001, Labovitz és mtsai 2005), az összes stroke esemény 10-15%-át képviselik (Mozaffarian és mtsai 2015). Az összes stroke altípuson belül az egyik legnagyobb mortalitású kórképek, 40%-os a 30 napos halálozási arányuk (Broderick és mtsai 2007, van Asch és mtsai 2010), a fatális kimenetel 50%-a az állományvérzés kialakulását követő két napban történik (Broderick és mtsai 2007). A haemorrhagiás stroke-ot túlélők között magas a rokkantság aránya, 6 hónappal később mindössze 20%-ban képesek az önálló életre (Broderick és mtsai 2007). A gyógyszeres és sebészi kezelési lehetőségek alul maradnak az ischaemiás stroke-ban rendelkezésre álló lehetőségekhez képest (Steiner és mtsai 2014). Miután a vérzés

által okozott primer agykárosodás mérséklésére egyelőre nem ismert bizonyítottan hatékony eljárás (*Hemphill és mtsai 2015*), az állományvérzések kezelése elsősorban a másodlagos károsodások megelőzésére fókuszál. Az intracerebrális vérzések (ICH) lehetőség szerinti legmegbízhatóbb prognosztizálása nagyon fontos, mert a kórkép magas mortalitása ellenére sem elfogadható a fatalista, eleve lemondó megközelítés, mely mind a szélesebb körben vett ellátó személyzetet, mind a családtagokat érintheti. A prognosztizálásban segítő eszközök támpontot nyújtanak a klinikusoknak a várható kimenetelre vonatkozó objektív vélemény kialakításában, ugyanakkor segítséget nyújthatnak a bizonyítékokon alapuló életvégi döntések (újraélesztés, kezeléskorlátozás) meghozatalában is (*Steiner és mtsai 2014*).

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Ischaemiás stroke

2.1.1. Vérzéses transzformáció ischaemiás stroke-ban

A vérzéses (vagy haemorrhagiás) transzformáció gyakori, sokszor asymptomás esemény, mely acut ischaemiás stroke-ot követően alakul ki és rutinszerűen CT vagy MRI vizsgálattal derül rá fény. Incidenciáját nehéz pontosan megbecsülni, melyet részben a különböző tanulmányok eltérő definíció használata, részben pedig a stroke kialakulásához viszonyítva eltérő időben végzett detektálása magyaráz. Az a tény azonban ismert, hogy a cerebrális infarctusok természetes lefolyásának is része, melynek mind frekvenciája, mind súlyossága fokozódott az anticoagulánsok, a thrombolyticumok és az endovascularis beavatkozások használata óta (*Álvarez-Sabín és mtsai 2013*).

2.1.1.1. Az agyi ischaemiás infarctus vérzéses transzformációjának pathophysiológiája

Többféle lehetőség merült fel a HT alapvető mechanizmusaként. Egy embolus fragmentációja, distalisabb ágba sodródása, majd az ischaemiás szövet reperfúsiója az occlusio eredeti helyéhez közel okozza a HT-t (*Adams 1950*), melyet például a törzsdúcok területén kialakuló bevérzés példáz egy ACM törzs emboliás elzáródásakor. Másik lehetőség a vérzéses átalakulás kialakulására, amikor egy arteria ellátási területében kialakult ischaemiás terület reperfúsiója a szomszédos ép területek felől leptomeningealis collateralisok segítségével történik. Mindkét esetben az infarcerált szövet reperfúsiója az alapvető esemény. A HT az agyinfarctus úgynevezett sápadt területében alakul ki, mely a véralkotók, elsősorban vörösvértestek extravasációja miatt vérrrel színezetté válik (*Adams 1950*). Az infarctus

régiójában elhelyezkedő capillarisok endothel dysfunctiójának a következményeként alakul ki a vér-agy gát abnormális permeabilitása, mely mind az agyoedema, mind a HT kialakulásának alapját képezi (*Hart és Easton 1986, Simard és mtsai 2007*). Vérzéses átalakulásra elsősorban a szürkeállomány hajlamos, azaz a törzsdúcok területe és a kéregállomány, miután a szürkeállomány capillaris densitása magasabb, mint a fehérállományé (*Cavaglia és mtsai 2001*). A bevérzés a már necroticus szövet területén történik, így a folyamat gyakran nem jár a klinikai állapotban megfigyelhető változással (*Álvarez-Sabín és mtsai 2013*). Mindemellett a HT a kicsi, asymptomás, petechiás formától egészen a súlyos, confluáló, symptomás vérzésig bármilyen lehet (*Fiorelli és mtsai 1999*). Miután a HT-k akár további szövettronsolódást, ezáltal pedig hanyatló klinikai statust és rosszabb kimenetelt is eredményezhetnek, annak szem előtt tartása, hogy az infarctus acut fázisában alkalmazott terápiás intervenciók mindezt kiválthatják vagy súlyosbíthatják, mind a symptomás, mind az asymptomás esetekben elengedhetetlen. A kérdés még nagyobb jelentőségű annak ismeretében, hogy mind az antithromboticus, mind a thrombolyticus terápiák egyre szélesebb körben elérhetőek, sokszor egyéb recanalisatiót célzó intervenciókkal együtt is alkalmazva őket (*Álvarez-Sabín és mtsai 2013*).

2.1.1.2. Az agyi ischaemiás infarctus haemorrhagiás transzformációjának klasszifikációja

A HT csoportosításával a súlyosság, a klinikai konzekvenciák vagy a kialakulás ideje szerint számos tanulmányban próbálkoztak már, de egységes osztályozás nem alakult ki.

2.1.1.2.1. Haemorrhagiás infarctus vagy parenchymás haematoma

Az ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) tanulmányokban (*Hacke és mtsai 1995, Hacke és mtsai 1998, Hacke és mtsai 2008*) a különböző típusú vérzéses átalakulásokat a CT jellemzők alapján 1. és 2. típusú haemorrhagiás infarctusokra, valamint 1. és 2. típusú parenchymás haematomákra osztották. Az 1. típusú haemorrhagiás infarctusban (HI1) az infarcerált szövet izolált petechiás bevérzése, a 2. típusú haemorrhagiás infarctusban (HI2) az infarcerált szövet összefolyó petechiás bevérzése látszott, egyik esetben sem volt a vérzésnek térfoglaló jellege. Az 1. típusú parenchymás haematomában (PH1) az infarcerált szövet kevesebb, mint 30%-át érintő, akár kevés térfoglaló jelleggel is járó vérömleny, míg a 2. típusú parenchymás haematomában (PH2) az infarcerált szövet több mint 30%-át érintő, egyértelmű térfoglaló jelleggel is járó vérömleny látszott, az utóbbinál akár intraventricularis

vagy az infarcerált területen kívül eső komponenssel is. Henning és mtsai (2008) spontán hypertoniás patkányokban 30 perces ACM occlusiót követő reperfúziót követően vizsgálták és osztályozták MRI és pathológiai alapokon a látott HT képét, mely alapján a humán mintához nagyon hasonló klasszifikációt használtak.

2.1.1.2.2. Symptomás vagy asymptomás HT

A NINDS rt-PA tanulmányban (*The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997*) a neurológiai status hanyatlása mellett a CT-n detektálható, legkisebb mennyiségű vér esetén is symptomásnak minősítették a HT-t, míg az ECASS II tanulmányban ugyanehhez 4 pontos NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) összpontszám emelkedés kellett a CT-n látható, bármilyen lokalizációjú vérzés mellett (*Hacke és mtsai 1998*). Az ECASS III tanulmányban a több mint 4 pont NIHSS pontszám emelkedés mellett akkor minősítették symptomásnak a HT-t, ha az a CT-n látható, neurológiai hanyatlást magyarázó vérzéssel egyidejűleg fordult elő (*Hacke és mtsai 2008*). Ezek az eltérések meglehetősen bizonytalaná teszik a tanulmányok összehasonlíthatóságát, mindemellett hangsúlyozzák a symptomás és az asymptomás vérzéses átalakulások pontos meghatározásának fontosságát.

Míg az ECASS eredmények, melyek szerint a haemorrhagiás infarctusok és az 1. típusú parenchymás haematomák nem járnak együtt a klinikai hanyatlás és a kedvezőtlen kimenetel esélyével (*Fiorelli és mtsai 1999, Berger és mtsai 2001*), más tanulmányok felvetették, hogy számos, akár a HT asymptomás formájának is lehet negatív következménye a kimenetelt illetően, a HT-val nem járó esetekhez viszonyítva (*Dzialowski és mtsai 2007, Park és mtsai 2012*). Az adatok összehasonlítása persze nehéz a közleményekben nem egységes definíciók használatából, a CT készítés változó időzítéséből, és a különböző változók vizsgálatából adódóan (*Kent és mtsai 2004, Libman és mtsai 2005, Dzialowski és mtsai 2007, Paciaroni és mtsai 2008, Park és mtsai 2012*).

2.1.1.2.3. Korai (<24 h) és késői (> 24 h) HT

A HT kialakulásának ideje, mely az emboliás cerebrális infarctusok természetes folyamatának is része, erősen variabilis (*Hakim és mtsai 1983, Hornig és mtsai 1986*), időnként kifejezett késéssel a stroke kialakulásához képest. Az, hogy mely faktorok járulnak hozzá a késői kialakuláshoz, még nem tisztázott. Ha a HT kialakulásának hátterében valamely terápiás beavatkozás áll, a kialakulás időpontja általában megjósolható. A NINDS rt-PA tanulmány szerint (*The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997*) a thrombolysist követően általában korai

(<24 h) kialakulású; az ő eredményeik szerint minden fatális parenchymás haematoma ebben az időintervallumban alakult ki, 80% a terápiától számítva 12 órán belül. Késői kialakulást általában acut ischaemiás stroke mellett alkalmazott intravenás anticoagulatio eseteiben láttak (*Hakim és mtsai 1983*). Ez a különbség a HT kialakulásának idejét illetően feltehetően az alkalmazott kezelést követően kialakuló anticoagulációs hatás kifejlődésének idejéből adódik, pl. heparin használat esetén lehet jelentős késés, különösen, ha nem alkalmaznak bolust a kezelés kezdetén (*Paciaroni és mtsai 2007*). Természetesen a kialakulás vélt ideje befolyásolja a képalkotó eljárások javasolt idejét is, mely az intervencióktól függő speciálisan meghatározott időn túl a klinikai romlás alkalmával, valamint bizonyos tanulmányokban önkényes időpontokhoz kötötten történhet. Befolyásoló tényező lehet mindemellett az alkalmazott radiológiai módszer (CT vagy MRI), valamint ezeken belül bizonyos szekvenciák (pl. a vér kimutatásában érzékenyebb szekvenciák) választása is (*Arnould és mtsai 2004*).

2.1.1.2.4. Állományvérzés az acut ischaemiás területen kívül

Azok az állományban kialakuló vérzések, melyek az acut ischaemiás károsodás által érintett területen kívül alakulnak ki, ritkák, az intravenás thrombolysissel kezelt esetek 3%-ában jellemzőek (*Wahlgren és mtsai 2007, Wahlgren és mtsai 2008*). A pontos pathomechanismusa ezeknek a vérzéseknek nem ismert, feltételezik, hogy korábbi, klinikai tüneteket nem okozó eltérések állhatnak a háttérükben, pl. multiplex embolisatio (*Martínez-Hernández és mtsai 2010, Gao és mtsai 2015*), cerebralis amyloid angiopathia (*McCarron és Nicoll 2004*) vagy silent microhaemorrhagiák (*Kidwell és mtsai 2002*).

2.1.1.3. A haemorrhagiás transzformáció rizikófaktorai és prediktorai

Számos faktor merült fel a HT prediktoraként. A képalkotó technikák fejlődésével és bizonyos biomarkerek segítségével egyre nagyobb segítséget kaphatunk azon betegek kiválogatásában, akik nagyobb HT rizikónak vannak kitéve, mely elsősorban az antithromboticus terápiák mérlegelésekor kap jelentőséget.

2.1.1.3.1. Életkor

Az életkor szerepével elsősorban fibrinolyticus terápia hatásával foglalkozó tanulmányok foglalkoztak, míg viszonylag kisszámú irodalmi adat áll rendelkezésre az életkor szerepéről anticoagulált betegekben. Habár az életkor a HT egyik független rizikófaktor a cerebralis embolisációban (*Okada és mtsai 1989, Kerényi és mtsai 2006*), valamint intravenás

alteplase kezelést követően a 2. típusú parenchymás haemorrhagia eseteiben (*Hacke és mtsai 2004*), a NINDS rt-PA tanulmány (*The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997*) szerint a symptomás HT-nak nem prediktora. Celik és mtsai (2004) 412 ischaemiás stroke-ot szenvedett, antithromboticus, anticoaguláns vagy fibrinolyticus terápiában nem részesülő beteget vizsgáltak, tanulmányukban nem volt szignifikáns összefüggés az életkor és a HT jelenléte között. Egy metaanalízis, mely 55 tanulmány adatait dolgozta fel, az idősebb életkort az alteplase kezelést követő vérzés rizikófaktoraként említi (*Whiteley és mtsai 2012*), mindemellett vannak adatok arról is, hogy idős korban még a nagyobb haemorrhagiás rizikó ellenére is magasabb az intravenás alteplase kezelés nyeresége a jobb várható kimenetel miatt (*Berrouschot és mtsai 2005, Sylaja és mtsai 2006*).

2.1.1.3.2. Stroke altípus

Ischaemiás stroke-ban a cardioemboliás eredet esetén a legmagasabb a HT gyakorisága (*Hakim és mtsai 1983*), 5%-ban látható a korai CT felvételeken, további 10%-ban pedig a néhány nappal később készült felvételeken (*Cerebral Embolism Task Force 1986*). Intravenás alteplase kezelés esetén így a pitvarfibrillatio az infarctus bevézésének magasabb rizikóját jelenti (*Paciaroni és mtsai 2008*) annak feltételezhetően cardioemboliás eredete miatt (*Lin és mtsai 1996*). Szintén a HT magasabb veszélyével járnak a műbillentyű beültetés utáni állapotok egyrészt az anticoagulatio szükségessége, másrészt az endocarditis veszélye és a következményes cardiogen embolisatio miatt (*Kim és mtsai 2011*).

2.1.1.3.3. Korai ischaemiás jelek a CT-n

Egy alteplase-zal nem kezelt betegeket vizsgáló prospektív tanulmányban a HT egyetlen független prediktora a CT-n látható korai (a tünetek kezdetétől számított 5 órán belüli) hypodensitás volt (*Toni és mtsai 1996*). Ennek jelenléte 77%-ban járt későbbi HT-val, míg hiányában 94%-os valószínűséggel nem alakult ki HT. A CT-n látható korai ischaemiás jelek thrombolysisel kezelt betegekben is a HT prediktorának számítanak, azonban itt nem csupán a korai ischaemiás elváltozások súlyossága, hanem a tünetek kezdetétől a thrombolysisig eltelt idő is befolyásolja a valószínűséget (*Larrue és mtsai 2001*). A korai ischaemiás jelek közé a NINDS rt-PA tanulmány (*The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997*) a következőket sorolta: a kéreg és velőállomány csökkent elkülöníthetősége, a parenchyma hypodensitása és a liquorterek compressiója. Az első 3 órában még korai ischaemiás jelek esetén sem emelkedett

a symptomás intracerebralis vérzések gyakorisága, akkor sem, ha az ischaemiás károsodás nagyobb volt, mint az ACM ellátási területének 1/3-a (*Patel és mtsai 2001*).

2.1.1.3.4. Thrombocyta-aggregatio gátló és anticoagulans kezelés

Azoknál a betegeknél, akik alteplase kezelésben nem részesültek, a stroke kezdetétől számított 48 órán belül kezdett aszpirin kezelés biztonságos volt, nem növelte szignifikánsan a HT-k előfordulását (*International Stroke Trial Collaborative Group 1997, CAST Collaborative Group 1997*). Uyttenboogaart (2008) és Whiteley (2012) ezzel szemben a symptomás intracerebralis vérzések szignifikáns növekedéséről számoltak be korábbi vérlemezke-gátló szer alkalmazását követően, mindamellett, hogy a thrombocyta-aggregatio gátlót szedők kimenetele szignifikánsan jobb volt a thrombocyta-aggregatio gátlót nem szedőkhöz képest (*Uyttenboogaarti és mtsai 2008*), melyet feltehetően a nagyobb arányú arteriális recanalisatio magyarázott (*Hallevi és Grotta 2008*).

Intravenás alteplase kezelés esetén a korábbi vérlemezke-gátló szer használata nem növelte a symptomás intracerebralis vérzés esélyét (*Bravo és mtsai 2008*). Egy pro-urokinázzal végzett intraarteriális thrombolysisről szóló tanulmány alapján azonban az aszpirin thrombolyticus terápia utáni alkalmazása a HT frekvenciájának növekedését eredményezte (*Furlan és mtsai 1999, Kase és mtsai 2001*), mindamellett, hogy szignifikánsan javította a 90 napos klinikai kimenetelt.

Az oralis anticoagulánsok használata, különösen nagy kiterjedésű agyi infarctusok esetén, növelte a HT-k kialakulásának esélyét (*Lieberman és mtsai 1978, Shields és mtsai 1984*). Hakim és mtsai (1983) cardioemboliás eredetű acut ischaemiás stroke-ban vizsgálták a korai (3 napon belüli) és a késői (7 napon túli) kezdetű anticoagulatio hatását. Az általuk vizsgált betegpopulációban a késői kezdetű anticoagulatio eseteiben észlelték a HT előfordulásának növekedését, de ezt egyetlen beteg esetében sem kísérte klinikai állapotromlás. Intravenás alteplase kezelés esetén az oralis anticoagulánsok alkalmazása a stroke időpontjában a symptomás intracranialis vérzések tízszeres rizikónövekedését okozta (*Prabhakaran és mtsai 2010*). Az intravenás thrombolysissel kezelt betegek esetében a terápia időpontjában az INR (international normalised ratio) érték minden esetben 1.7-nél kevesebb volt. Feltételezésük szerint eredményeiket az rtPA kezelés következményként kialakuló recanalisatio arányának warfarin mellett látható növekedése magyarázta.

Az International Stroke Trial (*International Stroke Trial Collaborative Group 1997*) eredményei szerint 48 órával a stroke tüneteinek kezdetét követően 14 napig heparin használata

(subcutan 5000 vagy 12 500 IU naponta kétszer) szignifikánsan növelte a haemorrhagiás stroke előfordulását, a rizikó az emelt heparin dózis mellett szignifikánsan magasabb volt.

2.1.1.3.5. Thrombolyticus kezelés

Placebo kontrollált tanulmányokban a haemorrhagiás események, beleértve ebbe a haemorrhagiás infarctusokat és a parenchymás vérzéseket is, gyakoribb előfordulását figyelték meg az alteplase-zal kezelték között, megerősítve azt a feltételezést, hogy a vérzéses átalakulás az akut infarctus folyamatának természetesen is előforduló része, melynek frekvenciáját és súlyosságát a coagulatiót és fibrinolysist befolyásoló gyógyszerek növelhetik. Az alteplase in vitro és állatkísérletekben segíti a metalloproteináz-9 felszabadulását és a neutrophil degranulatiót (*Sumii és Lo 2002, Cuadrado és mtsai 2008*). Feltételezik, hogy rt-PA alkalmazás esetén, amikor a neutrophil granulocyta átjutnak a vér-agy gáton, az rt-PA indukálta degranulatio a vér-agy gát károsodását eredményezi, pontosan a transmigratio és degranulatio helyén, mely akár drámai vérzést is eredményezhet az rt-PA kezelt betegekben (*Cuadrado és mtsai 2008*). Az alteplase indukálta degranulatio megakadályozása és a HT rizikójának csökkentése ischaemiás stroke-ban a leukocyta transmigratio blokkolásával elérhető. Az alteplase és a károsodott cerebralis vascularis endothel közötti interakció HT-ban betöltött szerepének további megerősítéseként szolgál az a megfigyelés is, hogy a parenchymás vérzések gyakorisága sokkal magasabb agyi infarctus, mint szívinfarctus miatt végzett alteplase kezelésben (*Trouillas és von Kummer 2006*).

2.1.1.3.5.1. A stroke és a thrombolyticus kezelés között eltelt idő

Intravenás rt-PA kezelést követően szignifikánsan magasabb számú HT fordult elő azok között a betegek között, akiknél később (6-8 órával a stroke kialakulását követően) történt a thrombolysis, mint azoknál, akiknél korábbi (0-6 órán belüli) kezelés volt (*del Zoppo és mtsai 1992*). Ugyanezt az eredményt azonban más tanulmányok nem tudták megerősíteni (*Hacke és mtsai 2004, Lees és mtsai 2010*), az időablakon belüli, késői intravenás thrombolysis nem járt a HT magasabb rizikójával, így felvetődött, hogy nem maga a kezelés időpontja, hanem a recanalisatio kialakulásának az ideje a döntő HT szempontjából.

2.1.1.3.5.2. A recanalisatio ideje

Molina és mtsai (2001) egy transcranialis Doppler vizsgálat alapján készült tanulmányban azt találták, hogy a korai recanalisatiót követően kialakult HT eseteiben a várható

kimenetel jobb, az infarctus mérete pedig kisebb, mint azokban a betegekben, akiknél nem alakul ki HT. Ez alapján azt a következtetést vonták le, hogy a HT kialakulása a sikeres recanalisatio jele (*Molina és mtsai 2002*). Mindemellett a késői recanalisatiót követően nem feltétlenül magasabb a parenchymás haemorrhagia kialakulásának gyakorisága. Egy szintén transcranialis Doppler vizsgálatra alapozott tanulmány szerint intravenás alteplase kezelést követően nem volt különbség a symptomás intracerebrális vérzés gyakoriságában aszerint, hogy 2 órán belül, 2-6 óra között vagy 6 órán túl alakult ki a recanalisatio, azonban a korai (2 órán belüli) recanalisatiót követően itt is jobb várható kimenetelről számoltak be (*Dorado és mtsai 2012*).

2.1.1.3.5.3. A thrombolyticus szer alkalmazásának módja

Furlan és mtsai (1999) intraarteriális pro-urokinázzal végzett tanulmányukban azt tapasztalták, hogy az intraarteriális thrombolysis a HT fokozott rizikójával társult az intravenás lysissele összehasonlítva, mindemellett felvetették a lehetőségét, hogy eredményeik az intraarteriális thrombolysissele kezelt betegek súlyosabb neurológiai statusának és a thrombolysisig eltelt hosszabb időtartamnak is köszönhetőek voltak. Állatkísérletes modellben transiens ACM occlusiót követő rt-PA kezelés során hasonló eredményre jutottak, azaz a thrombolyticum intraarteriális alkalmazása az intravenás alkalmazás mellett megfigyelt arányhoz képest magasabb intracranialis vérzés rizikóval társult (*Crumrine és mtsai 2011*).

2.1.1.3.5.4. A thrombolyticum dózisa

Több irodalmi adat is megerősíti azt a feltételezést, hogy a HT előfordulási gyakorisága korrelál az alkalmazott thrombolyticum dózisával (*Hacke és mtsai 2005, Haley és mtsai 2005*). A dózisfüggő hatás feltehetően az intraarteriális alkalmazás esetén látott magasabb HT arányhoz is hozzájárul, miután a lokálisan adott thrombolyticum koncentrációja magasabb az occlusio helyén, mint intravenás alkalmazás esetén (*Álvarez-Sabín és mtsai 2013*).

2.1.1.3.5.5. Az arteriális occlusio lokalizációja

Az Interventional Management of Stroke (IMS I) tanulmányban a proximális lokalizációjú (arteria carotis interna) occlusio a HT egyik prediktora volt (*IMS Study Investigators 2006*), míg Kimura és mtsai (2011) nem találtak különbséget a HT kialakulását illetően az arteria carotis interna és egyéb lokalizációjú occlusiók összehasonlításakor. Celik és mtsai (2004) acut stroke kialakulását követően 72 órával készült koponya CT alapján a HT

arányát az összes általuk vizsgált betegből 8.5%-osnak, azonban az ACM főtörzsének vagy ágainak occlusiójakor kialakult stroke eseteket vizsgálva 40.6%-osnak találták.

2.1.1.3.6. Hypertensio

A hypertensio szerepe a HT-t illetően kérdéses. Bár alteplase kezelést követően a HT rizikófaktorának tekintik, alteplase kezelés nélküli esetek vizsgálatakor ez nem igazolódott. Celik és mtsainak (2004) eredménye szerint sem a systolés, sem a diastolés vérnyomás nem befolyásolta a HT kialakulási valószínűségét ACM területi acut ischaemiás stroke-ban. Kerényi és mtsai (2006) a systolés és diastolés vérnyomás átlagértékét, valamint mindkét esetben azok maximális értékeit is vizsgálták, ők sem találtak összefüggést a HT valószínűsége és a magas vérnyomásértékek között. Butcher és mtsai (2010) az EPITHET tanulmányban a stroke kialakulását követő 3-6 órában intravenás thrombolysissal kezelt betegekben vizsgálták a hypertensio hatását. Mind a systolés, mind a diastolés 24 órás átlag vérnyomás, mind az arteriás középvernyomás a parenchymás haematoma kialakulásának rizikófaktor volt, ám nem befolyásolták a haemorrhagiás infarctusok gyakoriságát. Larrue és mtsai (2001) 3 órán belül intravenás thrombolysissal kezelt acut stroke betegek vizsgálatakor a kiindulási systolés vérnyomást találták rizikófaktorának a parenchymás haematomák, de nem a haemorrhagiás infarctusok esetében.

2.1.1.3.7. Testhőmérséklet

A láz kedvezőtlen prognosztikai jel acut stroke-ban (Azzimondi és mtsai 1995). Az első 24 órában emelkedett testhőmérséklet a HT független prediktora volt rt-PA-val nem kezelt acut ischaemiás stroke esetekben (Leira és mtsai 2012), sőt, a magasabb testhőmérséklet a súlyosabb HT formák előfordulási valószínűségével korrelált. A HT fokozott rizikója rt-PA-val kezelt betegekben a 24 órás emelkedett testhőmérséklettel korrelált (Millán és mtsai 2008).

2.1.1.3.8. Hyperglycaemia

Acut ischaemiás stroke esetén akkor is gyakori a felvételtkor észlelt hyperglycaemia, ha egyébként diabetes mellitus nem előzte meg a stroke kialakulását. A hyperglycaemia kedvezőtlen hatása feltehetően a magas vércukorszintből adódó pro-oxidatív, pro-inflammatoricus és pro-coaguláns állapotnak köszönhető, melyhez a MMP-9 emelkedett szintje is hozzájárul, mely a vér-agy gát integritásának megváltoztatása révén szintén a HT esélyét növeli ischaemiás stroke-ban (Garg és mtsai 2006). Bruno és mtsai (2002) a NINDS rt-PA

Stroke Tanulmány adatait elemezve arról számoltak be, hogy a hyperglycaemia, alteplase kezeléstől függetlenül, a HT magasabb rizikójával társult. Poppe és mtsai (2009) intravenás thrombolysissal kezelt betegeket vizsgálva hasonló eredményt közöltek. Ezzel szemben Kerényi és mtsai (2006) a felvételnél észlelt magas vércukorszintet nem találták a HT rizikófaktorának, azonban a kórtörténetben ismert diabetes mellitus szignifikánsan növelte a HT esélyét. Celik és mtsai (2004) szerint mind a diabetes mellitus, mind a felvételnél észlelt hyperglycaemia szignifikánsan növeli a HT esélyét.

2.1.1.3.9. Serum koleszterinszint

Számos közlemény született a cerebrális állományvérzések magasabb rizikója és az alacsonyabb vérzsírszintek (összkoleszterin, alacsony denzitású lipoprotein) közötti összefüggésről (*Tanaka és mtsai 1982, Iso és mtsai 1989, Tirschwell és mtsai 2004, Sturgeon és mtsai 2007*). Mindezek után felvetődik a kérdés, vajon az ischaemiás infarctus vérzéses transzformációját illetően látható-e hasonló tendencia, különösen úgy, hogy az ischaemiás stroke secunder prevenciójaként intenzív lipidcsökkentő terápia javasolt (*Kernan és mtsai 2014, 59/2015. (XII. 30.) EMMI rendelet 2015a*). Bang és mtsai (2007) recanalisációs terápián (intravenás, intraarteriális thrombolysis vagy endovascularis embolectomia) átesett akut ischaemiás stroke betegeknél vizsgálták az alacsony serum koleszterin és LDL (alacsony denzitású lipoprotein) koncentráció összefüggését a HT előfordulásával kapcsolatban. Tanulmányukban az alacsony LDL szint szignifikáns korrelációt mutatott a HT magasabb rizikójával. D'Amelio és mtsai (2011) hasonló eredményre jutottak olyan akut ischaemiás stroke betegeknél, akiknél thrombolysis nem történt; tanulmányukban mind az alacsonyabb összkoleszterin, mind az alacsonyabb LDL szint korrelált a HT gyakoribb előfordulásával.

2.1.1.3.10. Mátrix metalloproteinázok

A mátrix metalloproteinázok (MMP) egy több mint 25 tagból álló endopeptidáz családot alkotnak (Sternlicht és Werb 2001). Az MMP-9 egy IV. típusú kollagenáz, mely számos fiziológiai folyamatban (embryonális fejlődésben, reproductióban, angiogenesisben, csontfejlődésben, sebgyógyulásban, sejtmigrációban) részt vesz (*Rivera és mtsai 2010, Huntley 2012*). Az MMP-k, és különösen az MMP-9 fokozott expressziója és aktivitása számos neurológiai kórképben felmerült, pl. epilepsziában, Alzheimer-kórban, sclerosis multiplexben, agydaganatokban, Guillain-Barré-szindrómában, gerincvelő sérülésekben, ischaemiás strokeban és neuroinflammatoricus folyamatokban (*Rivera és mtsai 2010, Lakhan és mtsai 2013*). Az

MMP-9 agyi ischaemiában mind a neuronokból, mind az oligodendroglia sejtekből, a reaktív astrocytákból és az aktivált microglia sejtekből is felszabadul (*Lakhan és mtsai 2009*). A felszabadult MMP-9 számos egyéb hatása mellett cerebrális ischaemiában a vér-agy gát integritásának megbontása révén mind az oedema képződéshez, mind a HT kialakulásához hozzájárul (*Zhao és mtsai 2006*). Montaner és mtsai (2003) 3 órán belül alteplase kezeléssel átesett, ACM területi infarctus miatt kezelt betegekben vizsgálták az MMP-9 szint és a HT kialakulása közötti összefüggéseket. Eredményeik szerint a kiindulási MMP-9 szint szignifikáns korrelációt mutatott a HT megjelenésével és súlyosságával is. Egy experimentális stroke modellben Suofu és mtsai (2012) az MMP-9 mellett az MMP-2 és a HT között még szorosabb korrelációt találtak.

2.1.1.3.11. Ferritin koncentráció

A vas homeosztázis zavarának, a magas ferritin koncentrációnak számos káros agyi következményét, többek között direkt neurotoxicitást okozó hatását feltételezik (*Berg és Youdim 2006*). Emellett az intracerebrális vér lebomlásakor keletkező haemoglobin bomlástermékek és a következményes vasterhelés késői (2-3. héten jelentkező) agyoedema kialakulásához (*Hua és mtsai 2007*) vezethetnek. Choi és mtsai (2012) akut ischaemiás stroke-ban a serum ferritinszint és a HT rizikója között szignifikáns összefüggést találtak. Millán és mtsai (2007) 3 órán belüli intravenás rt-PA kezeléssel átesett akut ischaemiás stroke betegekben vizsgálták a serum ferritin koncentrációját. Eredményeik azt mutatták, hogy az emelkedett serum ferritinszint mind a nagyobb infarctus térfogattal, mind a HT gyakoriságával, mind pedig a kedvezőtlen kimenetellel korrelált.

2.1.1.3.12. Hemostasis paraméterek

Acut ischaemiás stroke-ban a thrombolysis kezdetétől számítva 2 órával később a fibrin degradációs termékek szintje emelkedett, mely szignifikáns prediktora a korai (<24 óra) HT-nak, beleértve a parenchymás vérzéseket és a haemorrhagiás infarctusokat is (*Trouillas és mtsai 2004*).

Az endogén aktivált protein C egy szerin proteáz, mely fiziológiai anticoaguláns hatással rendelkezik azáltal, hogy inaktiválja a membránhoz kötött, trombin képződéshez szükséges FVa és FVIIIa faktorokat, specifikus arginin aminosavaknál hasítva őket (*Griffin és mtsai 2012*). Intravenás thrombolissal kezelt ischaemiás stroke betegekben 2 órával az alteplase adagolást követően magasabb aktivált protein C koncentrációt mértek, mely

szignifikánsan korrelált a parenchymás haemorrhagia fokozott rizikójával és a mortalitással is (*Mendioroz és mtsai 2009*).

A trombin által aktivált FXIIIa fő szerepe a hemostasisban a fibrinlancok keresztkötése és az α -2-plazmin inhibitor fibrinhez kötése. A keresztkötések stabilizálják a fibrint, az α -2-plazmin inhibitor kovalens kötése pedig megakadályozza a fibrin alvadék fibrinolyticus rendszer által történő gyors degradációját (*Bagoly és mtsai 2012*). Acut ischaemiás stroke-ban alkalmazott intravenás alteplase kezeléssel kapcsolatban azt figyelték meg, hogy a FXIII polimorfizmusát illetően a Val34Leu formát hordozókban, feltehetően annak fibrinolysisist segítő hatása miatt, magasabb volt a symptomás intracerebralis vérzés veszélye, mely még kifejezettebb volt a fibrinogén magas koncentrációja esetén (*González-Conejero és mtsai 2006*).

2.1.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban

2.1.2.1. Az ischaemiás penumbra

Egészséges emberben az agy átlagos vérátáramlása nyugalomban 50 ml/min/100 g. Ha az agyi vérátáramlás (CBF) csökken, az agyi parenchyma metabolikus folyamatai megváltoznak. A 35-55 ml/min/100 g közötti vérátáramlásnál lecsökken a fehérjeszintézis, 20-35 ml/min/100 g CBF esetén a fellépő energiahány miatt anaerob glikolízis kezdődik, 10–12 ml/min/100 g CBF esetén pedig felborul az ionegyensúly (*Marshall és mtsai 2001*). Humán agyi ischaemiában az infarctus központi részében, azaz az ischaemiás magban 10 ml/min/100 g alatti vérátáramlást detektáltak. Az elégtelenül perfundált területeken a sejtek regenerálódásának esélye elsősorban a folyamat időtartamától függ, az elhúzódó időtartam a regeneráció ellen dolgozik és már néhány percen belül is elkerülhetetlen neuronpusztuláshoz vezet (*Astrup és mtsai 1981, Zivin 1998*). Ekörül a mag körül található egy hypoperfundált terület, melynek a szűkös vérellátása (11-35 ml/min/100 g) éppen csak életben tartja az ott található neuronokat, ez az úgynevezett ischaemiás penumbra (*Fisher 1997, Hossmann 1994*). Itt a parenchyma a funkcionális hanyatlás és a morfológiai integritás egy olyan küszöbértékén perfundált, ahol a sejtek még rendelkeznek a felépülés lehetőségével a keringés helyreállításának esetén (*Hossmann 1993, Donnan és mtsai 2002, Davis és Donnan 2014*). Ha ez utóbbi nem történik meg, akkor a sejtes elemek szinte teljes elvesztése alakul ki az ischaemiás régió egészében, azaz nem csupán az ischaemiás magban, de az azt körülvevő penumbra területén is. Az ischaemiás penumbra fontosságát így az adja, hogy bár potenciális infarctusra „rendeltetett”, mégsem irreverzibilisen károsodott, így acut terápias beavatkozások célpontja lehet (*Fisher*

1997, Moretti és mtsai 2015). A vérellátás kritikus csökkenésével kialakuló oxigén és energiahiány az ATP (adenozin-trifoszfát) csökkenéséhez, következményesen pedig a Na^+/K^+ pumpa működészavarához vezet. Acidózis alakul ki, az intracelluláris Na^+ és az extracelluláris K^+ koncentrációja megemelkedik. Az ionegyensúly eltolódása miatt a presynapticus idegsejtek depolarizálódnak és nagy mennyiségű glutamát szabadul fel, mely az N-metil-D-aszpartát (NMDA), az α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-propionsav (AMPA) és a kainsav receptorokon keresztül sejtkárosító eseményeket indít. Mindemellett a feszültségfüggő Ca^{++} csatornákon át nagy mennyiségű kalcium áramlik a sejtekbe. Az ionok intracelluláris koncentrációjának emelkedése az extracelluláris térből folyadék beáramlását, cytotoxicus oedema kialakulását eredményezi. A megemelkedett kalcium koncentráció számos enzimrendszert hoz működésbe (foszfolipázok, proteázok, nitrogén-monoxid szintetáz), membránkárosodást, a fehérjeszintézis zavarát és különböző szabad gyökök keletkezését eredményezve (Hortobágyi és Nagy 1997, Wahlgren és Ahmed 2004, Rákos és mtsai 2007, Rami és mtsai 2008).

2.1.2.2. Oxigén és nitrogén alapú szabad gyökök

A szabad gyökök lehetnek oxigén alapúak (reaktív oxigén intermedierek: ROI) és nitrogén alapúak (reaktív nitrogén intermedierek: RNI). A reaktív oxigén intermedierek közül a szuperoxid anion (O_2^-) döntő többsége a mitokondriális elektron-transzportláncból felszabaduló elektronok molekuláris oxigénnel történő kölcsönhatásából, valamint enzimatis úton, a NADPH-oxidáz enzimsalád vagy a xantin oxidáz működésének köszönhetően képződik. A O_2^- egyrészt enzimatis úton, a szuperoxid-dizmutáz segítségével, valamint nem enzimatis úton, egy második elektron felvételével, majd protonálódással hidrogén-peroxiddá (H_2O_2) alakul. A hidrogén-peroxidból a Haber-Weiss reakció során O_2^- , a Fenton reakció során pedig vasion (Fe^{2+}) részvételével aktív hidroxilgyökök ($\cdot\text{OH}$) képződik (Dröge 2002).

A reaktív nitrogén intermedierek közül a nitrogén monoxidot (NO) a nitrogén monoxid szintáz (NOS) enzimek termelik (Benyó és mtsai 2002). A NO szuperoxid anionnal történő reakciójában peroxinitrit (ONOO^-), egyelektronos redukciójával pedig nitroxil anion (NO^-) képződik (Groves 1999, Bartberger és mtsai 2001). A szabad gyökök módosíthatják a biológiai molekulákat, mely azok biológiai tulajdonságainak következményes reverzibilis vagy irreverzibilis megváltozásához vezet. Fehérjék aminosav oldalláncainak módosításával enzimek, ionszatornák inaktivációját okozhatják, aktiválhatnak vagy gátolhatnak bizonyos sejtbeli szignáltranszdukciós útvonalakat; mind a peroxinitrit, mind a nitroxil esetén ismert

azok cytotoxicus hatása is (Macmillan-Crow és mtsai 1998, Kuhn és mtsai 1999, Go és mtsai 1999, Mallozzi mtsai 1999, Ohshima és mtsai 1999, Schieke és mtsai 1999, Klotz és mtsai 2000, Palomba és mtsai 2000, Bartberger és mtsai 2001, Väänänen és mtsai 2003). DNS (deoxiribonukleinsav) törő képességet a fent említett szabad gyökök közül a peroxinitrit, a nitroxil, a hidroxilgyök és a H_2O_2 esetében igazoltak (Virág és Szabó 2002, Wahlgren és Ahmed 2004). A DNS egy- vagy kétszálú törése a poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) enzimrendszerhez tartozó PARP-1 enzim aktivációjához vezet (Gradwohl és mtsai 1987, Virág és Szabó 2002).

2.1.2.3. A PARP-1 enzim

A PARP-1 legfőbb funkciója a DNS sérüléseinek érzékelése, emellett szerepet játszik a sejtciklus ellenőrzésben, a transzkripció szabályozásában, a sejthalálútvonalak szabályozásában (Virág és Szabó 2002) és számos sejtvonal differenciációjának koordinálásában is (Francis és mtsai 1983, Masutani és mtsai 2001, Zákány és mtsai 2007, Aldinucci és mtsai 2007). Rendkívül konzervált szerkezetű enzim. Szerkezete három fő doménből áll: az N terminálisán a DNS kötő domén található, mely két cink-ujj motívumot tartalmaz, ezt az automodifikációs domén követi, majd a C terminálisán a legnagyobb fokú konzerváltságot mutató katalitikus doménje van (Virág és Szabó 2002, Rouleau és mtsai 2010). Az aktivált PARP a NAD^+ hasítását végzi ADP-ribózra és nikotinamidra. Az ADP-ribózt a PARP akceptor fehérjék (pl. hisztonok, nuclearis faktor kappa B, B-MYB, DNS dependens protein kináz, p53, sőt maga a PARP-1 is) glutamát oldalláncához csatolja, majd elágazó PAR polimereket szintetizál (Tanuma és mtsai 1985, Nagele 1995, Kumari és mtsai 1998, Oliver és mtsai 1999, Ariumi és mtsai 1999, Santilli és mtsai 2001, Virág és Szabó 2002). A PAR a PARP-1 automodifikációs doménjéhez kapcsolódik, az enzim következményes gátlásához és a DNS-ről történő leválásához vezet (autoinhibitio) (Virág és Szabó 2002). A PARP aktiváció hatására a sejt NAD^+ készlete lecsökken. A NAD^+ képződés azonban energiaigényes folyamat, így a sejt ATP készlete hamar elfogy. Az ATP hiány az ATP igényes folyamatok (pl. glikolízis kezdeti lépéseinek) gátlásához, a NAD^+ hiány pedig a mitokondriális elektrontranszportlánc leállításához vezet. A necrosisként ismert sejtelhalást a mitokondrium károsodása, az oxidatív foszforiláció elégtelensége és az ATP hiány okozza. Mindezek mellett a mitokondriumokból bizonyos cytoplasmába jutó fehérjék elindítói vagy obligát résztvevői lehetnek az apoptoticus folyamatoknak is (Vieira és mtsai 2000).

2.1.2.3.1. A PARP-1 szerepe a sejtelhalás különböző folyamataiban

Necrosisban a sejt és a sejtalkotók megduzzadnak, mert a sejt képtelen az ozmotikus nyomást szabályozni, a cytoplasmában vacuolumok jelennek meg, az endoplasmaticus reticulum felbomlik, a sejtmembrán felszakad, a DNS pedig random módon, tehát nem a nucleosomák mentén, feldarabolódik. A sejt tartalma az extracellularis térbe kerül, a kiáramló sejttörmelék pedig gyulladásos reakciót vált ki a környező szövetekben (*Leist és Jäättelä 2001, Elmore és mtsai 2007*)

Apoptosisban a chromatin erősen kondenzálódik, majd fokozatosan feldarabolódik, a cytoplasma zsugorodik, a sejt térfogata csökken. A sejtalkotók többsége ultrastruktúrálisan nem vagy csak minimálisan változik. Membránnal körülvett, nuclearis és cytoplasmaticus részeket is tartalmazó apoptoticus testek formálódnak, melyeket makrofágok és egyéb fagociták bekebeleznek, így a necrosisnál megfigyelhető gyulladásos reakció az apoptosis során nem jön létre (*Elmore és mtsai 2007*). Emlős sejtekben az apoptosisnak két fő jelátviteli útja van: a külső/extrinsic/halálreceptor út és a belső/intrinsic/mitokondriális út. A halálreceptor útvonal során a halálligandok specifikus receptorukhoz kapcsolódva indítják el az apoptosishoz vezető folyamatsort. A halálreceptorok közé tartozik például a TRAIL-R (TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor) és a Fas receptor, mindkettő a TNF (tumor necrosis faktor) receptorcsaládhoz tartozik (*Ashkenazi 2002, Rami és mtsai 2008*). Ezen receptorok ligand függő aktivációja adaptermolekulákon keresztül juttatja a jelet az iniciátor molekuláig. A prokaspáz-8 aktivációjának következményeként kialakuló aktivált kaszpáz-8 molekula is ilyen iniciátor molekula, mely egyéb effektor kaszpázokat (pl. a kaszpáz-3-at) aktivál hasítással, a sejt halálát eredményezve (*Benchoua és mtsai 2001*). A mitokondriális útvonal során a mitokondriális membrán integritása megszakad és különböző apoptosist kiváltó fehérjék kiszabadulását eredményezi (*Rami és mtsai 2008*). A mitokondriumból kiáramló citokróm-c a cytoplasmában az Apaf-1-gyel (apoptotic protease activating factor-1), dATP-vel (deoxiadenozin-trifoszfát) vagy ATP-vel és a prokaspáz-9-cel együtt apoptosomát alkot, melynek feladata a prokaspáz-9 aktiválása, majd a kaszpáz-3 aktiválása (*Li és mtsai 1997*), ahonnan az apoptosis útvonala az extrinsic útvonallal találkozik. Mindemellett a mitokondriumból kiszabadul az apoptosist indukáló faktor (AIF) is, mely kaszpázoktól függetlenül is DNS fragmentációt indukál (*Susin és mtsai 1999, Rami és mtsai 2008*).

Az aktivált kaszpáz-3 (ACA-3) a PARP-1-et egy 89 kDa (p89) és egy 24 kDa (p24) fragmentre hasítja (*Tewari és mtsai 1995, Germain és mtsai 1999, Virág és Szabó 2002*). A hasítás során a katalitikus és a DNS kötő domén elválik egymástól, így az enzim inaktiválódik.

A p89 fragment a PARP homoasszociációját, a p24 fragment pedig a PARP DNS kötését gátolja (Kim és mtsai 2000, D'amours és mtsai 2001, Virág és Szabó 2002). A PARP aktivitás és aktiválódás erőteljesen gátlódik az apoptózis kezdeti szakaszában. A PARP aktiválódása az ATP és a NAD^+ szint csökkenése miatt gátolja az energiaigényes apoptózis beindulását és a necrosis felé tereli a sejtet (Leist és mtsai 1997, Szabó és Dawson 1998). Ez a gátlás azonban kivédi a PARP aktivációt az apoptózis későbbi szakaszában fellépő DNS fragmentáció során, ezzel pedig megőrzi a sejtek NAD^+ és energiakészletét a további energiaigényes apoptoticus folyamatok számára (Herceg és Wang 1999). A lezajló sejthalál folyamatok szempontjából így az ATP és a NAD^+ mennyisége meghatározó (Leist és mtsai 1997, Chiarugi 2005a, Nicotera és Melino 2004). Összességében a DNS károsodás és a PARP aktivitás mértékétől függ a sejt sorsa a genotoxikus stressz után. Gyenge DNS károsodás után a PARP aktiváció a hibajavító rendszerek aktiválásán keresztül a sejt túléléséhez járul hozzá (Hüttner és mtsai 2014). Ha a repair rendszerek nem tudnak megbirkózni a hibák mennyiségével, a sejt elindítja az apoptózis folyamatát és elpusztul. Mindemellett az erőteljes, túlzott mértékű DNS károsodás a sejtek NAD^+ és ATP tartalmának elhasználásával ellehetetleníti az apoptózis végrehajtását, így a necroticus útvonalra tereli a sejtet. Az apoptózis és a necrosis közül az apoptózis a szervezet számára kevésbé megterhelő (Virág és Szabó 2002, Graziani és Szabó 2005).

Ischaemiás stroke-ban az apoptoticus sejthalál elsősorban a penumbra régiójára jellemző (Love és mtsai 2000b). A neuroprotektív próbálkozások fő célpontja is a penumbra (Guglielmo és mtsai 1998, Ferrer és Planas 2003, Zádor és mtsai 2003, Sairanen és mtsai 2006). Kísérletes állatmodellek alapján a poly(ADP-ribosyl)atio gátlását gondolták neuroprotektív hatásúnak (Ha és Snyder 2000, Chiarugi 2005b). Klinikai vizsgálatokban (I. és II. fázisú) a PARP-1 gátlás kardioprotektív hatásúnak, valamint adjuváns kezelésként cytotoxicus és sugárérzékenyítő hatásúnak bizonyult (Graziani és mtsai 2005, Pacher és Szabó 2008). Az ischaemiás stroke a PARP-1 inhibitor alkalmazás szintén nagyon ígéretes területének tűnik (Graziani és Szabó 2005, Moroni 2008, Moroni és Chiarugi 2009). Ez vezetett arra bennünket, hogy megpróbáljuk jellemezni az ischaemiás stroke-ban lezajló folyamatokat, mely segítségül szolgálhat a neuroprotektív gyógyszerek kipróbálása, a folyamatok tervezése, valamint a ma elvégezhető igazoltan eredményes, recanalizációt célzó terápiával (thrombolysis) (Ahmed és mtsai 2013, Powers és mtsai 2015) együttesen alkalmazva az eredmények értelmezése során.

2.2. Intracerebralis vérzések

A nem traumás intracerebralis haemorrhagiák az agyállományban kialakuló vérzések, melyek érinthetik az agykamrákat is és ritkább esetben a felszínre, a subarachnoidealis térbe is kitörhetnek (*Qureshi és mtsai 2001*). A vérzéshez vezető októl függően az ICH-kat primer és secunder csoportra oszthatjuk. A primer vérzések az esetek 78-88%-ért felelősek, chronicus hypertensio vagy amyloid angiopathia által károsított erek rupturájából adódnak (*Foulkes és mtsai 1988*). A secunder ICH-k általában valamilyen vascularis abnormalitás talaján, intracerebralis tumorok és metastasisok esetén, valamint coagulopathiák vagy bizonyos gyógyszeres kezelések (anticoagulánsok, thrombolyticumok) mellett alakulnak ki (*Qureshi és mtsai 2001, Steiner és mtsai 2006, Karaszewski és mtsai 2015*).

2.2.1. A spontán állományvérzések rizikófaktorai

A spontán intracranialis vérzések legfontosabb rizikófaktor a hypertensio (*Brott és mtsai 1986, Hornyák és mtsai 2004, Sturgeon és mtsai 2007*). Különösen azokban a betegekben magas ez a rizikó, akiknek a hypertensiója nem vagy nem megfelelően kezelt (*Thrift és mtsai 1998*). Az életkor emelkedésével szintén nő az intracranialis vérzések előfordulása, de ez elsősorban a lobaris vérzéseknél igazolódott (*Sturgeon és mtsai 2007, Béjot és mtsai 2013, Kremer és mtsai 2015, Okon és mtsai 2015*).

Van Asch és mtsai (2010) nem találtak különbséget az ICH nemek szerinti előfordulási gyakoriságában, azonban vannak közlemények, melyek szerint a férfi nem szintén rizikófaktor (*Labovitz és mtsai 2005, Kremer és mtsai 2015*).

A dohányzás hatása nem egyértelmű, egyes tanulmányokban nem igazolódott (*Sturgeon és mtsai 2007, Martini és mtsai 2012*), más tanulmányokban azonban leírják gyakoribb előfordulását intracerebralis vérzésekben (*Qureshi és mtsai 1997, Thrift és mtsai 1998, O'Donnell és mtsai 2010*).

A nagymértékű alkoholfogyasztás növeli az ICH esélyét a coagulációs paraméterek befolyásolásával és a cerebralis erek integritására gyakorolt direkt hatása révén is (*Klatsky és mtsai 1989, Daniel és Bereczki 2004, Hornyák és mtsai 2004*).

Kevésbé egyértelmű a serum koleszterinszint, mint rizikófaktor (*Tanaka és mtsai 1982, Iso és mtsai 1989, Suh és mtsai 2001, Tirschwell és mtsai 2004, Sturgeon és mtsai 2007*). Több tanulmány is összefüggést mutat az alacsonyabb LDL (*Sturgeon és mtsai 2007*), az összkoleszterinszint (*Tanaka és mtsai 1982, Iso és mtsai 1989, Tirschwell és mtsai 2004*) és az intracranialis vérzés emelkedett rizikója között.

Számos tanulmány foglalkozott már a diabetes mellitus kockázatot befolyásoló szerepével, mely jelenleg is vitatott. Hesami és mtsai (2015) csak a 60 évnél fiatalabbaknál, Feldmann és mtsai (2005) a 18-49 éves populációban találtak összefüggést a diabetes mellitus és a haemorrhagiás stroke előfordulása között. Van irodalmi adat arról is, hogy a diabetes mellitus nem rizikófaktor (Abbott és mtsai 1987, Zodpey és mtsai 2000, Khealani és mtsai 2005), továbbá hogy életkortól függetlenül rizikófaktor az intracranialis haemorrhagiáknak (Brott és mtsai 1986, Hercig és mtsai 2007, Emerging Risk Factors Collaboration 2010); sőt számos közlemény beszámol a nem traumás állományvérzések ritkább előfordulásáról diabeteses betegekben (Jørgensen és mtsai 1994, Karapanayiotides és mtsai 2004, Stöllerberger és mtsai 2005).

A XIII. faktor (mely a fibrinlancok keresztkötéséért felelős) α alegységét kódoló génmutáció szintén fokozza a ICH kockázatát (Catto és mtsai 1998, Slowik és mtsai 2005).

A cerebrális amyloid angiopathia, mely a β -amyloid protein lerakódásával jár az agykéreg és a leptomeninxek ereiben, szintén növeli az ICH előfordulásának gyakoriságát, különösen idősebb embereknél (Qureshi és mtsai 2009, van Asch és mtsai 2010). Gyakorta áll összefüggésben az apolipoprotein E gén variációival, valamint fiatalokban familiarisan halmozódó szindrómák részjelenségeként is előfordul, ilyenkor általában az amyloid precursor proteint kódoló gén mutációjának következményként (Rost és mtsai 2008). Az apolipoprotein E $\epsilon 4$ allél a β -amyloid protein fokozott lerakódását (Greenberg és mtsai 1995), az apolipoprotein E $\epsilon 2$ allél pedig az amyloid angiopathia vasculopathiás hatásának felerősítését, az amyloid lerakódás által érintett agyi erek degeneratív elváltozásait (pl. fibrinoid necrosis) eredményezheti (Greenberg és mtsai 1998).

Az $\epsilon 2$ és $\epsilon 4$ allélek expressiója is növeli az ICH esélyét, sőt, amyloid angiopathia talaján kialakult lobaris vérzést túlélőkben mindkét allél megháromszorozza az ismétlődő vérzés esélyét (O'Donnell és mtsai 2000).

Különösen fiatalabb életkorban és főleg gyermekekben lehet az állományvérzések hátterében valamilyen vascularis malformatio, például arteriovenosus malformatio (Beslow és mtsai 2010, Rutten-Jacobs és mtsai 2014) vagy cavernoma (Porter és mtsai 1997, Beslow és mtsai 2010, Kamel és mtsai 2013).

Intracranialis vérzések tekintetében a különböző tumoros megbetegedések is magasabb rizikót jelentenek (Graus és mtsai 1985). A primer vagy metastaticus tumorok bevérzését eltérő gyakoriságúra becsli a szakirodalom, vannak tanulmányok, melyek szerint az állományvérzések 1-2%-áért (Weisberg 1979, Kamel és mtsai 2013), mások szerint akár 7-

10%-áért is felelős lehet (McCormick és Rosenfield 1973, Kothbauer és mtsai 1979, Schrader és mtsai 2000), a primer és metastaticus tumorok kb. egyenlő arányt képviselnek. A vérzések megjelenhetnek a primer vagy metastaticus daganat direkt bevérzéseként. A tüdő, emlő és vesetumorok képviselik a leggyakoribb solid tumorokat (Navi és mtsai 2010), de gyakori a bevérzése a melanoma metastasisoknak, valamint a primer tumorok közül a glioblastomáknak és az oligodendrogliomáknak is (Velandar és mtsai 2012). Mindemellett intracranialis vérzést okozhatnak a malignus betegségek indirekt módon is: chemoterapiát vagy irradiatiót követő csontvelő depressio, tumoros infiltratio vagy haematológiai malignitások miatt kialakuló thrombocytopenia (Navi és Segal 2008) vagy májelégtelenség, alultápláltság okozta K vitamin deficiencia, esetleg DIC (disseminált intravascularis coagulatio) talaján kialakuló coagulopathia (Graus és mtsai 1985, Navi és Segal 2008) miatt. Ritkábban leukostasis és hyperviscositas is állhat az intracranialis vérzés hátterében (Navi és Segal 2008).

Vérzéses stroke rizikófaktoraként említi számos tanulmány az amphetamin és metamphetamin használatát is (Harrington és mtsai 1983, Yen és mtsai 1994, Perez és mtsai 1999). Haemorrhagiát okozó hatásuk hátterében többféle mechanizmust feltételeznek. Egyrészt sympathomimeticumként tensiokiugrást okozhatnak (Lineberry és Bostwick 2006), az állományvérzés percek-órán belül, akár az első expositiót követően (Harrington és mtsai 1983) is kialakulhat. A tensiokiugráshoz társuló állományvérzés mind mechanizmusában, mind lokalizációjában (basalis ganglionok, thalamus, pons és subcorticalis fehérállomány) a típusos hypertensiv haemorrhagiákhoz hasonlít (Kase 1986, Lineberry és Bostwick 2006). Mindemellett a metamphetamin rendszeres használata necrotizáló angiitishez vezethet az érintett erekben fibrinoid necrosis, intraluminalis thrombosis és a kis és közepes méretű erek gyulladásos beszűrődésével (Citron és mtsai 1970). ICH-ra kokain használat is hajlamosíthat. Vasculitist csak néhány esetben figyeltek meg, azonban az aneurysmák és arteriovenosus malformációk gyakoriak rendszeres kokain használat esetén, és felvetették hemostasis eltérések, thrombocyt dysfunctio lehetséges aetiológiai szerepét is a vérzések hátterében (Büttner 2012).

2.2.2. A spontán állományvérzések pathophysiológiája

A nem traumás állományvérzések főleg a basalis ganglionok területét, a thalamust, az agytörzset (különösen a híd állományát) és a cerebellumot érintik vagy lobaris lokalizációjúak. Elsősorban a hypertensio okozta degeneratív elváltozások vagy a cerebralis amyloid angiopathia által érintett erek rupturájának a következményei (Qureshi és mtsai 2001). A

hypertensio talaján kialakult agyvérzések többsége a kis penetráló arteriák oszlásánál vagy azok közelében alakulnak ki, leggyakrabban az 50–700 µm átmérőjű ágak szakadásakor (*Takebayashi és Kaneko 1983*). A rupturák helyén időnként thrombocyta és fibrin aggregatumok láthatóak. Az elasticus lamina feltöredezése, a simaizomréteg atrophíája és fragmentációja, dissectiók elváltozások, valamint granularis és vesicularis cellularis degeneratio szintén gyakori elváltozás az érintett területeken (*Takebayashi és Kaneko 1983, Mizutani és mtsai 2000*). Súlyos atherosclerosis lipid depositumokkal elsősorban idős korban jellemző. A subendothelialis rész fibrinoid necrosis és következményes focalis dilatációja (ún. microaneurysmák) a betegek kisebb hányadában láthatóak (*Takebayashi és Kaneko 1983*).

A cereбрalis amyloid angiopathia β-amyloid depositumok lerakódásával, valamint egyéb degeneratív eltérések (microaneurysma képződés, koncentrikus hasadások, chronicus gyulladásos infiltratio és fibrinoid necrosis) kialakulásával jellemezhető. Az eltérések a cereбрalis cortex, a leptomeninxek és a cerebellum capillarisait, arterioláit, kis és közepes méretű arteriáit érintik (*Rosand és mtsai 2000*). Bizonyos fehérállományi eltérések (pl. leukoaraiosis) is valószínűsíthetően fokozzák mind a sporadicus, mind a familiaris ICH előfordulásának esélyét, ami felveti a közös vasularis eredet lehetőségét is (*Hart 2000, Smith és mtsai 2004*).

Az anticoagulánsok szedésekor kialakuló állományvérzések elsősorban olyan betegeknél jellemzőek, akik már egyéb vasculopathiával is rendelkeznek vagy chronicus hypertensio vagy cereбрalis amyloid angiopathia talaján, mely arra enged következtetni, hogy ilyenkor elsősorban egy már meglévő klinikus (szubklinikus) rizikófaktor exacerbációja látható (*Hart 2000*).

Spontán ICH kialakulásakor a vérzés általában 2-5 órán belül megszűnik (*Herbstein és mtsai 1974*); csak kisebb hányadban elhúzódó, 17%-ban látható 6 órával, és extrém ritkán 24 órával a tünetek kezdetét követően (*Kazui és mtsai 1996*). A haematoma körül kialakuló oedema mérete eleinte rapidan, az első 24 órában akár 75%-kal is nő (*Gebel és mtsai 2002b, Butcher és mtsai 2004*), majd kb. 14 nap után kezd csökkenni (*Inaji és mtsai 2003*). A hamar kialakuló, haematoma méretéhez képest nagy kiterjedésű oedema a későbbi kimenetelt leginkább meghatározó faktor (*Gebel és mtsai 2002a*).

Az állományvérzés klasszikus tünetei (a rapidan kezdődő neurológiai tünetek, a hanyatló tudat és az agytörzsi tünetek) elsősorban a haematoma méretétől és lokalizációjától függenek (*Qureshi és mtsai 2001*). A neurológiai status romlása a kórházi felvétel előtt (*Moon és mtsai 2008*) és alatt (*Leira és mtsai 2004, Fan és mtsai 2012*) is gyakori, általában a

haematoma növekedésének, kamrába törésének, valamint az oedema súlyosbodásának a következményei (*Mayer és mtsai 1994*). Különböző tanulmányok 31-42%-ra becsülik a 7 napos, 33.5-35%-ra a 3 hónapos, 53-59%-ra az 1 éves, 82%-ra a 10 éves mortalitást (*Weimar és mtsai 2003, Fogelholm és mtsai 2005a, Flaherty és mtsai 2006, Koivunen és mtsai 2015*). Lobaris haemorrhagiák esetében az ismétlődés valószínűsége magas (évente 4.4%/beteg) (*Bailey és mtsai 2001*).

2.2.3. A spontán állományvérzések kimenetelét befolyásoló tényezők

Számos prognosztizálásra alkalmas modellt kidolgoztak arra, hogy az ICH fatális kimenetelét becsülni lehessen (*Cheung és Zou 2003, Shaya és mtsai 2005, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007*). Csak supratentorialis vérzésekre vonatkozó pontozó skálák is ismertek (*Tuhrim és mtsai 1991, Lisk és mtsai 1994, Tuhrim és mtsai 1999*). Ezek a tanulmányok számos faktorra fókuszálnak, de a különböző faktorok hatását illetően nem mindig egységesek az irodalmi adatok.

Az életkor szerepe az ICH kimenetelben kétséges. Broderick és mtsai (1993) nem találtak összefüggést a 30 napos halálozás és az életkor között, Hemphill szerint (2001) a 80 évnél idősebb, Ruiz-Sandoval és mtsai (2007) szerint pedig a 65 éves vagy annál idősebb betegekben magasabb a 30 napos halálozás. Weimar és mtsai (2006) a funkcionális függetlenség egyik prediktorának találták az életkort.

A nem sem Broderick (1993) eredményei szerint nem befolyásolja a 30 napos mortalitást, sem Shaya (2005) szerint nem befolyásolja a klinikai kimenetelt.

A haematoma lokalizációját illetően Broderick és mtsainak (1993) eredményei azt mutatták, hogy a lobaris vérzések mortalitása kissé alacsonyabb, mint a mély fehérállományi, a pons és a cerebellaris vérzéseké. Ruiz-Sandoval és mtsai (2007) szerint a vérzés infratentorialis lokalizációja független prediktora a mortalitásnak, Hemphill és mtsai (2001) ugyanakkor azt találták, hogy a vérzés lokalizációja nem befolyásolja a kimenetelt.

A legtöbb közlemény egyetért abban, hogy a haematoma kiterjedése ICH-ban mind a mortalitásnak, mind a csökkent funkcionális kimenetelnek erős determinánsa (*Tuhrim és mtsai 1991, Broderick és mtsai 1993, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007*).

Irodalmi adatok szerint az intraventricularis vér jelenléte és mennyisége erősen korrelál a kimenetellel akár az összes, akár csak a supratentorialis lokalizációjú vérzéseket tekintjük (*Tuhrim és mtsai 1991, Broderick és mtsai 1993, Tuhrim és mtsai 1999, Hemphill és mtsai*

2001, Cheung és Zou 2003, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007). Mindemellett van arra vonatkozóan is adat, hogy a haematoma subarachnoidealis térbe törése is a 30 napos halálozás egyik független prediktora (Cheung és Zou 2003).

Prognosztikai szempontból a kiindulási koponya CT-n látható hydrocephalust szignifikáns faktorként említik az irodalomban (Shaya és mtsai 2005, Mansouri és mtsai 2013).

A felvételnél észlelt focalis neurológiai tünetek (Shaya és mtsai 2005) és a magas NIHSS összpontszám (Cheung és Zou 2003, Weimar és mtsai 2006) szintén meghatározóak a spontán állományvérzések mortalitását tekintve. A tudatzavar (Tuhim és mtsai 1991, Hemphill és mtsai 2001, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), valamint a Glasgow Coma Skála (GCS) pontértéke is (Tuhim és mtsai 1991, Broderick és mtsai 1993, Hemphill és mtsai 2001, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007) szignifikáns prognosztikai szempontból.

A felvételnél mért magas systolés (Kazui és mtsai 1996) és diastolés (Kumar és mtsai 2009) vérnyomás a haematoma méretének növekedésében meghatározó. Willmot és mtsai (2004) szerint primer ICH-ban mortalitást szignifikánsan befolyásoló mind az emelkedett arteriális középvérnyomás, mind a magas diastolés vérnyomás. A mortalitást és a kedvezőtlen kimenetelt együttesen vizsgálva a magas systolés és diastolés vérnyomás volt a meghatározó. Dandapani és mtsai (1995) a felvételnél észlelt, 145 Hgmm-nél magasabb arteriális középvérnyomást a kimenetel szempontjából kedvezőtlennek találták. Irodalmi adatok azonban arról is vannak, hogy a nagyon alacsony tensioérték sem kívánatos, ugyanis Vemmos és mtsai (2004) eredményei szerint a 120 Hgmm alatti systolés vérnyomás szintén összefügg a kedvezőtlen kimenetellel. Ennek feltételezésük szerint az lehet a magyarázata, hogy az emelkedett vérnyomás a szervezet válasza az emelkedett intracranialis nyomásra a megfelelő cerebrális vérátáramlás biztosítása érdekében, mely többek között a haematoma körüli ischaemiás régió, azaz a perihematomalis penumbra sorsát illetően is döntő lehet (Butcher és mtsai 2013).

A pulzusnyomás, mely a systolés és diastolés vérnyomás különbsége, Hemphill (2001) és Mansouri (2013) szerint nem, Tuhim (1988) és Cheung (2003) szerint azonban mortalitást meghatározó tényező.

Az anaemia és az ICH kapcsolatára vonatkozóan viszonylag kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Diedler és mtsai (2010) supratentorialis lokalizációjú vérzéseket vizsgálva az alacsony haemoglobinszintet a kedvezőtlen funkcionális kimenetellel összefüggőnek találták. Kumar és mtsai (2009) az anaemiát és az alacsony fehérvérsejtszámot is összefüggőnek találták a nagyobb haematoma mérettel, azonban az anaemia kapcsán a haematoma mérettől független

hatást is felvetettek a kimenetelre vonatkozóan. Kuramatsu és mtsai (2013) az anaemia tekintetében hasonló eredményre jutottak.

A thrombocyta dysfunctio gyakori a spontán cerebralis állományvérzést szenvedett betegek között (Mulley és mtsai 1983, Liu és mtsai 1994). Az alacsony vérlemezke szám és dysfunctio a vérzés növekedéséhez vezető faktorok egyike (Ziai és mtsai 2003).

A haemorrhagiás stroke kezdetén mért vércukorszint hatása a funkcionális kimenetelt és mortalitást illetően vitatott. Vannak kutatások, melyek nem igazolták, hogy ICH-ban a hyperglycaemia szignifikáns független prediktor lenne (Tuhim és mtsai 1991, Hemphill és mtsai 2001). Mansouri és mtsai (2013) szignifikáns összefüggést találtak a magas felvételi vércukorszint és a 30 napos mortalitás között. Stead és mtsai (2010) arról számoltak be, hogy a felvételi emelkedett vércukorszint a diabeteses betegekben csak a korai halálozással (<7 nap), ám nem diabeteses betegekben a kedvezőtlen funkcionális kimenetettel is szignifikánsan korrelált. Fogelholm és mtsai (2005b) mind diabeteses, mind nem diabeteses betegekben azt észlelték, hogy a felvételnél mért magas vércukorszint magasabb 28 napos mortalitással jár. Mindemellett felvetették annak a lehetőségét, hogy a magas felvételi vércukorszint valójában egy post-stroke stresszreakció része és így a magasabb 28 napos mortalitás valójában a súlyos állományvérzés következménye.

Alam és mtsainak (2012) közleménye szerint az általuk vizsgált 55 haemorrhagiás stroke-ot szenvedett betegből csaknem 40%-ban fordult elő abnormális káliumszint, mely döntően (34.55%) hypokalaemia, kisebb hányadában (3.63%) hyperkalaemia volt, azonban nem vizsgálták ennek a prognózisra vonatkozó hatásait. Egy tanulmány, mely 67 thalamus és 256 más lokalizációjú állományvérzett beteg elektroliteltéréseit vizsgálta, azt az eredményt hozta, hogy a thalamus vérzésekben a serum kálium-, nátrium- és kloridszint eltérései szignifikánsan gyakoribbak voltak, mint nem thalamus vérzésekben. A thalamus vérzést szenvedett betegek között azoknál, akiknél elektroliteltérést detektáltak, szignifikánsan magasabb volt a mortalitás a normál elektrolittal rendelkező betegekhez képest (Guo és mtsai 2011).

Egy kínai tanulmányban többek között a dohányzás hatását is vizsgálták. Meglepő módon a korábbi (3 hónapnál régebbi) dohányzás volt a korai mortalitás prediktora, az aktuális dohányzás nem. Ezt azzal magyarázták, hogy a dohányzás abbahagyását feltehetően valamilyen súlyos betegség indokolta (pl. malignitas vagy chronicus tüdőbetegség), így tulajdonképpen a társbetegség volt az, ami a korai mortalitásban szerepet játszott. A valaha dohányosok és a soha nem dohányzók összehasonlításakor a dohányzást nem találták befolyásoló tényezőnek a

haemorrhagiás stroke halálozását tekintve (Wong 1999). Juvela (1995), valamint Fekete és mtsai (2015) sem tudták igazolni a dohányzás hatását az ICH mortalitására nézve. A dohányzás hatását a vérzések intraventricularis előfordulására és a haematoma növekedésére vonatkozó tanulmányban is vizsgálták, de a haemorrhagiás stroke-ot megelőző dohányzás a vérzés méretének növekedésével nem korrelált (Li és mtsai 2015).

Alkoholfogyasztás tekintetében Juvela (1995) a haemorrhagiás stroke-ot megelőző egy hétben fogyasztott alkohol és a kimenetel között talált szignifikáns összefüggést. Ikehara és mtsai (2008) a nagy mennyiségű alkohol fogyasztás és a haemorrhagiás stroke halálozása tekintetében férfiaknál talált szignifikáns összefüggést, ugyanakkor számos tanulmányban nem találtak hasonló kapcsolatot (Hansagi és mtsai 1995, Mansouri és mtsai 2013, Fekete és mtsai 2015).

Az ICH prognosztizálásában a fent említett prediktorok segítenek. Különböző összetételű felhasználásukkal számos pontozóskálát megalkottak már (Tuhim és mtsai 1991, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Cheung és Zou 2003, Shaya és mtsai 2005, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), ennek ellenére még nem sikerült megbízható, széles körben használt, egységes értékelő skálát létrehozni.

3. CÉLKITŰZÉSEK

I. A Debreceni Egyetem Neuropathológiai Laboratóriumban a 2 évig tartó vizsgálati periódusban boncolt esetek klinikai és boncolási adatait retrospektív módon elemezve célunk az volt, hogy

- 1) vizsgáljuk az agyi ischaemiás infarctus eseteiben a klinikai, valamint a neuropathológiai eszközökkel felállítható diagnózisok megfelelésének mértékét,
- 2) elemezzük, hogy a neuropathológiai vizsgálat milyen új adattal szolgálhat és ennek kapcsán meghatározzuk, milyen elváltozások kerülnek gyakran csak post-mortem azonosításra,
- 3) kritikusan vizsgáljuk a neuropathológiai értékelés jelentőségét a rutin képalkotó diagnosztika eredményeivel összevetve.

II. A Helsinki Egyetem Központi Kórházának Neurológia Intézetében kezelt tizenhárom ischaemiás stroke miatt elhunyt beteg agyának vizsgálatával célunk az volt, hogy

- 1) immunhisztokémiai és immunfluoreszcencián alapuló módszerekkel (ACA-3, PARP-1, p89 fragmentum, PAR, TUNEL) megpróbáljuk jellemezni az ischaemiás stroke-ban lezajló

különböző sejthalál mechanizmusokat (necrosis, apoptosis) egyrészt a stroke kialakulása óta eltelt idő, másrészt a stroke lokalizációjának (mag, periinfarctusos régió, contralateralis félteke) függvényében.

III. A Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján az 53 hónapig tartó vizsgálati periódusban primer agyi állományvérzés miatt kezelt betegek klinikai adatainak retrospektív módon történő elemzésével, valamint a betegekről készült koponya CT felvételek alapján történt klasszikus, képalkotó alapú, a formalin fixált agyakon pedig post-mortem elvégzett volumetriás mérések kombinálásával célunk az volt, hogy

1) a nem-túlélő csoportban a kiindulási CT eredményeit az ABC/2 módszerrel megszerezhető volumetriás végponttal összehasonlítva a haematoma növekedés indexét az elhunyt betegekben is meghatározhassuk,

2, kifejlesszünk egy új, relatíve egyszerű, klinikai és epidemiológiai adatokra támaszkodó, reprodukálható és költséghatékony értékelő rendszert, mely alkalmas arra, hogy segítségével megbecsüljük a 30 napos halálos kimenetel rizikóját.

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése

4.1.1. Betegválogatás és adatgyűjtés

Retrospektív módon elemeztük a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neuropathológiai Laboratóriumában 2011. január és 2012. december között boncolt eseteket. Az összes vizsgált beteget a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján kezelték, közülük a stroke betegek mindegyikét multiparametriás monitorozásra alkalmas stroke osztályon. A vizsgált populációban minden beteg idősebb volt, mint 18 éves, az átlagéletkor 62.66 év (SD 6.51) volt. Az alábbi adatokat gyűjtöttük össze a zárójelentésekre támaszkodva: nem, életkor, túlélési idő a stroke-ot követően, thrombocyta-aggregációt gátló gyógyszer vagy anticoaguláns gyógyszer szedése a kezelés során, stroke betegeknél a felvételnél rögzített NIHSS, a kezelés során készített koponya CT, CTA és MRI vizsgálatok eredményei, valamint az általános boncolás eredményei. A kórboncoláskor megállapított halálok a boncjegyzőkönyvek alapján szerepel. Klinikailag ischaemiás stroke diagnózist kaptak azok a betegek, akiknek acut kezdetű focalis neurológiai tünetei voltak azzal egyidejűleg, hogy a képalkotó diagnosztikai eljárással akár infarctusnak megfelelő kép látszott, akár egyáltalán nem volt ischaemiás jel. Haemorrhagiás

stroke volt a klinikai diagnózis, ha a focalis neurológiai tünetek mellett a felvételnél készült koponya CT-n intraparenchymalis vérzésre utaló hyperdensitas látszott.

Primer intracerebralis tumor volt a klinikai diagnózis, ha a betegnek korábban szövettanilag vagy képalkotó vizsgálattal igazolt központi idegrendszeri daganata volt. Ezekben az esetekben a felvétel okaként általában a betegség progressziója szerepelt (pl. mélyülő tudatzavar, nyelészavar vagy epilepsziás roszullét). Az agyi metastasisok eseteiben képalkotó vizsgálatok igazolták a központi idegrendszeri áttéteket, a beteg neurológiai osztályra történő felvételét a betegség progressziója (megnövekedett intracranialis nyomás, epilepsziás roszullét) vagy akut stroke tette szükségessé, a primer tumort pedig már klinikailag diagnosztizálták, hisztológiai szempontból verifikálták.

A központi idegrendszer fertőzéseinek eseteiben a neurológiai tünetek, a meningealis izgalmi jelek felvetették meningitis vagy meningo-encephalitis lehetőségét, melyet a liquor vizsgálata megerősített: az infectiv ágensztől függően normális vagy csökkent liquor cukorszint mellett a sejtszám és a fehérjetartalom emelkedett volt.

4.1.2. Neuropathológiai értékelés

Neuropathológiai laboratóriumunkban a standard protokollnak megfelelően az eltávolított agyakat 10%-os formalinban fixáltuk (*Hortobágyi és mtsai 2007*), megelőzve a jelentősebb deformációt. Rutinszerűen mértük a formalin fixált teljes agy és külön a formalin fixált agytörzs-cerebellum komplexum tömegét is, mely által kiszámítható a supra- és infratentorialis részek tömegének hányada, információt nyújtva ezzel az atrophia arányairól vagy az agy tömegének növekedéséről, pl. oedema miatt. Részletes külleírást követően 0.75 cm vastagságú coronalis szeleteket készítettünk. Ez a vastagság megfelelő ahhoz, hogy az állományban látható kisebb, de makroszkópos méretű focalis eltérések is metszési síkba kerüljenek és diagnosztizálhatóak legyenek (állományvérzés, infarctus, vérzéses transzformáció, beékelődés, másodlagos agytörzsi vérzés, arachnoidealis cysta, tumor vagy metastasis, stb.). A korongok makroszkópos értékelését követően kb. 2x2x0.5 cm méretű (neuropathológiai értékelésre rutinszerűen alkalmazott kazettákba illeszkedő) szövetmintákat vágunk ki a BrainNet Europe ajánlása szerinti lokalizációkban (frontalis cortex, temporalis cortex, gyrus cinguli, parietalis cortex, gyrus prae- és postcentralis, occipitalis cortex, hippocampus anterior, hippocampus posterior, basalis előagy, striatum, thalamus, mesencephalon, pons, medulla, vermis, cerebellum) (*Hortobágyi és mtsai 2007, Alafuzoff és mtsai 2012*). A blokkok paraffinos beágyazását követően 7 µm vastagságú metszeteket

készítettünk, melyeket haematoxylin és eosin (H&E), valamint luxol fast blue és Nissl (LFB/Nissl) festésekkel kezelünk a rutin patológiai értékeléshez. Az értékelést a minta lokalizációjának és a beteg kórtörténetének ismeretében neuropathológus szakorvos végezte. Tanulmányunkban a rutinszerűen végzett, mindennapi neuropathológiai gyakorlatban megszerezhető eredményeket értékeltük a klinikai diagnózisokkal összehasonlítva.

4.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban

4.2.1. Betegválogatás és adatgyűjtés

Tizenhárom ischaemiás stroke-ban elhunyt beteg agyát vizsgáltuk. A betegeket a Helsinki Egyetem Központi Kórházának Neurológia Intézetében kezelték, 15-18 óra volt a stroke-ot követő átlagos túlélési és 18.6 óra (3.5–40 h) volt az átlagos postmortem idő. Kontrollként két nem-neurológiai ok miatt meghalt beteget választottunk. A protokollt a Helsinki Egyetem Központi Kórházának Etikai Bizottsága elfogadta, a hozzátartozók beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A betegek klinikai adatainak összefoglalóját az *1. táblázat* tartalmazza. Teljes recanalizatio egyetlen rtPA-val kezelt betegben sem jött létre (3 eset).

Eset száma*/nem	Életkor [év]	Post-mortem [h]	Rizikó-faktorok ¹	Halál oka ² Agonális fázis [†]	Túlélési idő [nap]	Elzáródott ér ³ HT ⁴	Gyógyszerelés Pre-/hospilizáció során ⁵
1a#/M	83	4.5	CAD, H, HC	Stroke	0.5	BA/T	ASA/rTPA, heparin
2/M	63	10	AF, AS, DM, H, HF	Stroke [‡]	0.6	ICA/TE	ASA/-
3/F	89	12	AF, CAD, DM, H	Herniatio	1	ACM/TE HT	ASA/-
4/F	75	40	H	Herniatio	1.2	ACM/T Ht	-/rTPA, heparin
5/F	67	20	CAD, HC, IE	Herniatio	1.6	ACM/TE Ht	ASA/ASA, NSAID
6/F	44	26	PFO ⁶	Herniatio	1.6	ACM/TE	-/NSAID
7/M	71	29	AF, AS ⁶	Herniatio	1.8	ICA/TE Ht	-/rTPA
8a#/M	83	4.5	CAD, H, HC	Stroke	2.5	ICA/T	ASA/rTPA, heparin

8/M	82	28	-	Herniatio	2.5	ICA/T	-/NSAID, heparin
9/M	74	13	AS, CAD, CEA	Stroke	2.5	BA/T HT	ASA/-
10/F	79	21	CAD, H, HF	PE (AMI), Stroke	3	ACM/T	-/-
11/F	72	4.5	AS, CAD	Herniatio	3	ACM/T	ASA/NSAID, heparin
12/F	46	8	AS ⁵	Stroke ^{†, ‡}	3.3	BA/T	-/-
13/M	55	14	Nem ismert	Herniatio, PE	4.5	ICA/T ht	-/ASA, NSAID, heparin
14/M	48	3.5	HC	Stroke ^{†, 7}	5.4	ACM/T	ASA/-
15/F	66	5	Nem ismert	Stroke, PE	6.2	BA/T	NSAID/heparin
16/F	65	6	CAD, H, HF	Stroke	8.5	BA/T	ASA, NSAID/heparin
17/F	75	43	AF, AS, CAD, DM, H	PE, Stroke	17	ICA/T Ht	-/heparin, warfarin
18/M	79	15	AF, CAD, H, HF	PE, Herniatio	18	ACM/TE HT	NSAID/-
A/F	76	28	AF, AS, HF	Duodenalis ulcus	-	-	NA
B/M	41	14.5	CAD ⁶	Duodenalis ulcus [†]	-	-	NA

1. táblázat: A vizsgálatban szereplő elhunyt betegek és a kontrollként választott betegek jellemzői.

*Az A és B jelű esetek a kontroll betegeket reprezentálják, akik nem neurológiai ok miatt hirtelen halált szenvedtek.

Az 1a és 8a jelű eset ugyanazt a beteget reprezentálja, aki arteria cerebri anterior thrombosist szenvedett 2 nappal a hirtelen kialakuló, letális arteria basilaris thrombosis előtt (4.5 h).

¹A rizikófaktorok rövidítései: AF = pitvarfibrillatio, AS = generalizált arteriosclerosis, CAD = coronariabetegség, DM = diabetes mellitus, CEA = carotis endarterectomia, H = hypertensio, HC = hypercholesterinaemia, HF = szívelégtelenség, IE = chronicus ischaemiás encephalopathia, PFO = nyitott foramen ovale.

²A halál okának rövidítései: VF = ventricularis fibrillatio, hernatio = agyi herniatio, AMI = acut myocardialis infarctus, PE = tüdőembolia. A táblázatban feltüntetett halálokok a Helsinki Egyetem Patológia Intézetének adatai szerint szerepelnek. A halál okaként több esetben stroke szerepel, mert álláspontjuk szerint, ha ki is alakult a hospitalizáció során

vagy 30 napon belül pneumonia, egyéb halálhoz vezető kórállapot, azok a stroke szövődményei voltak.

[†]Convulsiók az agonia fázisában.

[‡]Cardiopulmonaris resuscitatio a halált megelőzően.

³A nagyér elzáródással kapcsolatos rövidítések: ICA = arteria carotis interna, ACM = arteria cerebri media, BA = arteria basilaris, T = thrombosis, TE = thrombo-embolisatio.

⁴HT = nagyobb kiterjedésű, multifocalis haemorrhagiás transzformáció, Ht = kisebb, lokális haemorrhagiás transzformáció a neuropathológiai vizsgálat szerint.

⁵Releváns gyógyszerelés: a hospitalizációt megelőően szedett acetylsalicylsav (ASA) vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID), a hospitalizáció során ASA, NSAID, thrombolyticus kezelés (rt-PA), és/vagy anticoaguláns gyógyszerek, beleértve a heparint, az alacsony molekulású heparinokat (Heparin) és a warfarint.

⁶Boncolási diagnózisok.

⁷Contralateralis ACM occlusio 7 hónappal korábban.

NA = „not applicable”

4.2.2. Neuropathológiai értékelés

A szövettani mintavétel a legutolsó koponya CT eredménye alapján, egyrészt az infarctus magból, másrészt a feltételezett penumbra területéről, a contralateralis hemisphaerium identikus területeiről (*Sairanen és mtsai 2006*), valamint két kontroll agyból történt. Boncolás során az infarcerált terület makroszkópos kiválasztása után kb. 1 cm³-es, subcorticalis fehérállományt is tartalmazó corticalis mintát távolítottunk el, melyet aztán formalinban fixáltunk, ezt követően pedig paraffinba ágyaztunk. A paraffinba ágyazott blokkokból 5 µm vastagságú metszeteket készítettünk, melyeket haematoxylin-eosinnal festettünk, hogy az ischaemiás neuronális változásokat detektálhassuk (*Sairanen és mtsai 2006*). Az értékelést tapasztalt neuropathológus végezte a beteg kórtörténetének és a minta lokalizációjának ismerete nélkül. A látott neuronális ischaemiás elváltozás, valamint a sejtmag integritása alapján minden szövetmintát osztályozott (*Eke és mtsai 1990*): 0 pont: normál neuronális morfológia; 1 pont: döntően normál morfológia, de néhány neuron sejtmagjában már látszik eltérés (pyknosis, alacsony sejtmag-cytoplasma kontraszt, sejtmag határának elmosódása) – Eke (1990) leírásában III. típusú neuronok; 2 pont: sejtmag eltérésekkel rendelkező neuronok nagy számban; 3 pont: sejtmag eltérésekkel rendelkező neuronok nagy számban, valamint néhány irreverzibilis elváltozást mutató neuron zsugorodott cytoplasmával és szabálytalan sejthatárral vagy láthatatlan nucleuszal – Eke (1990) leírásában IV. típusú neuronok; 4 pont: irreverzibilis elváltozásokat mutató neuronok nagy számban.

A neuropathológiai besorolást a CT leletekkel és a makroszkópos boncolási képpel összehasonlítva, 0 és 1 pontszámú területeket a contralateralis féltekék mintái, valamint a kontroll minták (ipsi- vagy contralateralis) tartalmaztak, míg a 3 pontszám elsősorban a

periinfarctusos területeken, 4 pontszám pedig az infarctus magjában fordult elő (*Sairanen és mtsai 2006*).

4.2.3. Immunohisztokémia

A vizsgálatokhoz használt antitesteket a 2. táblázat tartalmazza.

	Antitest	Gyári név	Hígítás	Gyártó
1.	Mc. nyúl hasított kaszpáz-3 elleni At (kontrollként PBS incubatio szolgált)	Asp 175:5A1 #9664	1:75	Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA, USA
2.	Mc. PARP elleni At a teljes hosszúságú PARP-1 ellen	MCA 1522G	1:100	Serotec AbD, Oxford, UK
3.	Egér IgG1 a 2. At kontrolljaként	M IgG1	1:100	DAKO A/S
4.	Pc. nyúl PARP-1 p85 fragment elleni At (hasított PARP-1 elleni At)	#G7341	1:100	Promega Corporation, Madison, WI, USA
5.	Nyúl IgG a 4. antitest kontrolljaként	R IgG	1:5000	Vector Laboratories, Burlingame, CA
6.	Mc. anti-PAR At	cat 4335-MC- 100	1:400	Trevigen, Gaithersburg, MD, USA
7.	Egér IgG3 a 6. At kontrolljaként	M IgG3	1:400	ID Labs, Inc., UK

2. táblázat. Az ischaemiás stroke-ban játszódo sejthalál mechanizmusok vizsgálata során felhasznált antitestek. Rövidítések: *Mc* = monoclonalis, *Pc* = polyclonalis, *At* = antitest, *Ig* = immunglobulin

A formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintákat xylennel deparaffináltuk, majd leszálló alkoholsorral rehidráltuk. Az antigén feltáráshoz 0.1M citrát puffert (PH 6.0) és mikrohullámú sütőt (két alkalommal 750W teljesímenyvel 5-5 percig, majd egy alkalommal 650W teljesítményvel 10 percig) használtunk. Ezt követően 0.3% H₂O₂ és metanol (az ACA-3 At esetében 3% H₂O₂ és víz) keverékében hűtöttük 10 percig, majd 30 percig 10%-os normál serummal (az ACA-3 antitest esetén egy órán át 5% normál serummal) blokkoltuk. A primer antitesttel egy éjszakán át +4 °C-on történt az inkubáció, majd a biotinilált másodlagos ellenanyagot (1:200; 30 min) az avidin-biotin komplex 30 perces inkubációja követte (Vectastain ABC Elite Kit; Vector Laboratories, Inc.). A diaminobenzidinnel (DAB) történő inkubáció a gyártó cég utasítása alapján (SK-4100, Vector laboratories Inc.), majd a sejtmagi kontrasztfestés Mayer-féle hemalum festéssel történt. A hasított PARP-1 (p85) kimutatására

NovoLink™ detektálást alkalmaztunk szintén a gyártó cég javaslata alapján, a felhasznált puffert kivéve (0.05 M Tris-HCl pH 7.6, 0.03 M NaCl, 0.1% Tween 20). További kontrollvizsgálatokat végeztünk az elsődleges, valamint a másodlagos antitest kihagyásával, ezeknél az eseteknél nem volt immunreakció. A PARP-1 és a hasított PARP-1 kimutatására Western blot analízist is végeztünk. Az ACA-3 antitestet (#1050, Cell Signaling Technology) a kaszpáz-3 proteinnel inkubálva (1 h, szobahő) az immunoreaktivitás sikeres kiküszöbölése megtörtént, igazolva az ACA-3 antitest specificitását.

4.2.4. Western blot vizsgálat

A Western blot analízis a PARP-1 antitestek specificitásának vizsgálatára szolgált (Serotec és Promega) elkülönítve egymástól a teljes hosszúságú és a hasított PARP-1-t (1. ábra). A teljes hosszúságú humán PARP-1 protein (R&D Systems Minneapolis, MN, USA) hasítására in vitro humán rekombináns kaszpáz-3 proteint (cat. 707-C3/CF, R&D Systems Minneapolis, MN, USA) használtunk. A reakcióhoz 750 ng tisztított ACA-3-t és 10 U teljes hosszúságú humán PARP-ot kevertünk össze, majd a keveréket 30 percig 37 °C-on inkubáltuk. Sávonként 400 ng mennyiséget a keverékből 8%-os SDS-poliakrilamid gélre, majd a gélfuttatást követően a fehérjéket PVDF membránra vittük. Az elsődleges antitest a PARP-1 esetén teljes hosszúságú PARP-1 ellenes antitest (Serotec Ab; 1:1000 hígítás), a hasított PARP-1 esetén pedig a Promega által gyártott hasított PARP-1 ellenes antitest (1:1000) volt. Tormagyökér-peroxidáz (HRP) konjugált kecske anti-egér és anti-nyúl IgG-t (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) használtunk másodlagos antitestként. A fehérje sávokat ECL Plus és Typhoon 9400 Variable Mode Imager segítségével vizualizáltuk. A negatív kontrollhoz az elsődleges antitestet kihagytuk a protokollból, ekkor immunreaktív sáv nem jelent meg.



1. ábra: PARP-1 antitest specificitás kontrollja Western blot módszerrel. A teljes hosszúságú humán PARP-1 protein hasítására in vitro humán rekombináns kaszpáz-3 proteint használtunk (750 ng tisztított ACA-3 és 10 U teljes hosszúságú humán PARP-1, 30 min inkubáció 37 °C-on). Sávonként 400 ng mennyiséget a keverékből 8%-os SDS-poliakrilamid géltre vittünk, majd a gélfuttatást követően a fehérjéket PVFD membránra. Az elsődleges antitest a PARP-1 esetén teljes hosszúságú PARP-1 (*Full-length PARP-1*) ellenes antitest (Serotec Ab), a hasított PARP-1 (*PARP-1 cleaved by ACA-3*) esetén pedig a hasított PARP-1 ellenes antitest (Promega Ab), a másodlagos antitest tormagyökér peroxidáz (HRP) konjugált kecske anti-egér és anti-nyúl IgG volt.

4.2.5. Kettős jelölésű immunfluoreszcens festés (PARP-1, PAR)

Az antitesteket az immunhisztokémiai vizsgálatok során használt hígításban alkalmaztuk. A paraffinba ágyazott metszeteket előbb xylennel deparaffinizáltuk, majd leszálló alkoholsorban rehidráltuk. Az antigének feltárására mikrohullámú sütőt használtunk (0.1 M citrát puffer, pH 6.0; egy alkalommal 5 min 750 W, majd két alkalommal 5 min 650 W), ezt követően 0.1 M Tris-HCl/3% BSA (szarvasmarha serum albumin) és 20% FBS (foetalis szarvasmarha serum), pH 7.5 inkubáció történt 30 percig. Előbb a primer antitesttel inkubáltuk a metszeteket 1 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd nyúlból származó egér-ellenes FITC-et (fluoreszcein-izotiocianát) használtunk 1:20 hígításban egy órán keresztül szobahőmérsékleten (No. F0232, DAKO). Az endogén biotin blokkolás a gyártó cég javaslata alapján történt (Vector cat. SP-2001) a második antitesttel történő egész éjszakás +4 fokok inkubációt megelőzően. Egér-ellenes vagy nyúl-ellenes biotinilált másodlagos antitest használatát követően (1:200 ABC Elite Kit; Vector Laboratories, Inc.) NeutrAvidin Rhodamine Red-et használtunk 1:200 (cat. No A6378, Molecular probes, Netherlands) 30 percig szobahőmérsékleten. A metszeteket Vectashield-DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) fluoreszcens fedőanyaggal fedtük (Vector Laboratories, Burlingame, CA). A metszeteket minden lépés között 2x5 percig PBS-ben (foszfáttal pufferolt sóoldat) mostuk. Minden lépés sötét nedves kamrában történt.

4.2.6. Hármas jelölésű immunfluoreszcens festés in situ sejthalál detektálásra TUNEL módszerrel ACA-3 és DAPI alkalmazásával

Mikrohullámú kezelést követően (0.1 M citrát pufferben, pH 6.0, 370 W, 5 perc) 3%-os BSA-val 30 percig blokkoltuk a mintát (20% normál szarvasmarha serum/0.1 M Tris-HCl, pH 7.5). Az éjszakán át történő primer antitesttel (ACA-3) történő inkubálást követően 30 percig 1:200 hígításban a második antitesttel inkubáltuk a mintát (Vector), majd RhodamineRed®-konjugált Neutralite™ avidint használtunk detektorként (A6378; Molecular Probes Europe,

The Netherlands) 1:200 hígításban 30 percig. Ezt követően végeztük el a TUNEL reakciót (terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labeling) a gyártó utasításai szerint (in situ cell death detection kit, Fluorescein; Boehringer Mannheim) FITC-tag-gel. A TUNEL reakció az apoptosira jellemző DNS fragmentáció detektálására alkalmas módszer. A metszeteket Vectashield-DAPI (Vector Laboratories, Burlingame, CA) fluoreszcens jelölő anyaggal fedtük, majd epifluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk.

4.2.7. A mikroszkópos eredmények értékelése, statisztikai analízis

Az infarctus magból, a periinfarctusos régióból, valamint a contralateralis hemisphaerium identikus területeiről származó minták mikroszkópos eredményeit regisztráltuk. Minden metszetben öt egymást követő látótérben (0.3125 mm^2) észlelhető immunreaktivitás értékelése történt az immunpozitív sejtek átlagának megadásával (átlag (SE)/ mm^2).

Noha van egyéb sejtek, pl. az astrocyták apoptosira is kísérletes bizonyíték (*Solaroglu és mtsai 2006*), egybehangzóan a tartós ACM occlusiót vizsgáló állatkísérletes modellek eredményeivel (*Chu és mtsai 2007*), humán agyi ischaemiában az apoptoticus sejthalál és a TUNEL jelölődés legkifejezettebben a neuronokban érhető tetten (*Sairanen és mtsai 2006*). A jelenlegi tanulmányban bizonyos sejthalál mediátorok, nevezetesen a PARP-1, p89 fragmentum, PAR, ACA-3 immunreaktivitás neuronokban látható értékelésére koncentráltunk.

Az ischaemiás neuronális elváltozásokat a szomszédos metszetből a Neuropathológiai részben (4.2.2.) már részletezett 0-4 skálán értékeltük. Az adatokat átlag és annak standard hibája formájában adtuk meg. A statisztikai analízis során a már korábban leírtakat követtük (*Sairanen és mtsai 2006*), SPSS for Windows programot (version 13.0) használtunk. Két agyi régió közötti különbséget immunreaktivitás tekintetében (immunoreaktív sejtstruktúra/ mm^2) one-way ANOVA módszerrel hasonlítottunk össze, melyet LSD post hoc teszt követett. Jonckheere–Terpstra trend tesztet használtunk a folytonos változók közötti összefüggések elemzésére, pl. ACA-3 és PARP immunreaktivitás, ischaemiás neuronális károsodások szerinti osztályozás. Spearman korrelációs koefficiens (r_s) használtunk a PARP-1 és a TUNEL pozitív neuronok összehasonlításakor. Dobozdiagramos ábrázolással az oszlopon belüli vonallal a mediánt, az oszlopokkal a felső és az alsó kvartilist, a függőleges vonalakkal a nem extrém terjedelmet, a pontokkal pedig az extrém értékeket tüntettük fel. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebrális vérzésekben

4.3.1. Betegválogatás és adatgyűjtés

Retrospektív módon elemeztük 156 beteg adatait, akiket egy 53 hónapig tartó vizsgálati periódus alatt kezeltek a Debreceni Egyetem Neurológia Klinikájának Intenzív Osztályán állományvérzés miatt (85 túlélő és 71 elhunyt). Minden beteg a stroke kezdetétől (vagy ennek bizonytalansága esetén az utolsó jó általános állapotban látott pillanattól) számítva 24 órán belül felvételre került az intenzív osztályra, mely stroke ellátásra specializálódott multiparametriás monitorizálásra alkalmas osztály. Minden betegről felvételét követően 30 percen belül koponya CT vizsgálat készült, mely alapján az állományvérzés diagnosztizálható volt. Második, kontroll CT általában 10 nappal a felvételt követően vagy állapotromlás esetén készült. Vizsgálatunkból kizártuk azokat az eseteket, ahol a vérzés hátterében trauma, subarachnoidealis vérzés, vascularis malformatio, tumor, ischaemiás infarctus vérzéses transzformációja vagy thrombolysist követő bevérzése szerepelt, a vérzések közül az infratentorialis vagy a csak intraventricularis lokalizációjúakat, valamint azokat a betegeket, akiknél az állományvérzés miatt kamradrain behelyezése vagy egyéb idegsebészeti beavatkozás történt.

A betegeket és adataikat a Debreceni Stroke Adatbázisra támaszkodva gyűjtöttük ki a vizsgálati periódusból. A betegek klinikai dokumentációjából a következő adatok retrospektív gyűjtését végeztük (*Mihálka és mtsai 1999, Bereczki és mtsai 2009*): nem, életkor, aktuális dohányzás, jelentős alkohol fogyasztás, felvételi systolés, diastolés arteriális vérnyomás és pulzusszám. A laboratóriumi paraméterek közül az alábbiakat használtuk fel: az érkezéskor vett mintából származó serum nátrium-, kálium- és glükózsztint, vérsejtsüllyedés, haemoglobin, fehérvérsejt- és thrombocytaszám, máj- és vesefunkciós paraméterek, hemostasis paraméterek.

4.3.2. CT analízis

A képanalízist a Debreceni Egyetem Orvosi Laboratóriumi és Képkalkoló Diagnosztikai Tanszék két neuroradiológiában tapasztalt munkatársa retrospektív módon, a betegek kimenetelét illetően vakon végezte. A CT felvételek (felvételi és kontroll) két 16 szeletes MDCT (Multidetector Computed Tomography) scannerrel (GE CT/e Dual, GE Lightspeed16; GE Medical Systems) készültek. A supratentorialis szeletvastagság 5-10 mm, az infratentorialis szeletvastagság 2.5-4 mm volt. Képelemzésre a natív felvételek képanyagát használtuk. A

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formátumú képeket egy offline munkaállomásra továbbítottuk további feldolgozás céljából. A képi adatok kvantitatív értékelése 3D Slicer programcsomaggal történt, mely a Brigham and Women's Hospital Surgical Planning Laboratory és a MIT (Boston, Massachusetts, USA) fejlesztése (*Pieper és mtsai 2006*). Félautomata szegmentációt végeztünk, melynek során a program MeasureVol moduljával meghatároztuk a következő térfogatokat (cm³-ben): intracranialis térfogat, teljes haematoma térfogat; intraparenchymalis haematoma térfogat; intraventricularis haematoma térfogat. A kapott értékekből kiszámoltuk a relatív térfogatokat is a teljes, az intraparenchymalis, az intraventricularis haematoma térfogatok és az intracranialis térfogat hányadosaként (egység nélkül).

4.3.3. Neuropathológiai értékelés

Az autopsziákra általában a halált követő 48 órán belül sor került. Az agyboncolások a Neurológia Klinika Neuropathológiai Laboratóriumában történtek. A 10% formalinban fixált agyak coronalis szeleteléskor megerősíthető volt a klinikai diagnózis. Hasonlóan az in vivo is használt diagnosztikához, ABC/2 eljárással becsültük meg a haematoma térfogatát (*Kothari és mtsai 1996, Gebel és mtsai 1998*), azon a feltételezésen alapulva, hogy a haematoma térfogata közelíthetően megfeleltethető egy ellipszoidnak, kivéve a kifejezetten szabálytalan alakú vérzéseket. Az ellipszoidok leírhatóak a három egymásra merőleges tengelyen megadható Cartesian koordinátákkal (*Newman 2007*). Az egymást követő coronalis szeleteket a posterior felszínükkel felfelé lapra fektettük, majd minden szeleten mértük az állományvérzések legnagyobb átmérőit (mm) a horizontális, valamint egy arra merőleges síkban. Ezt az utóbbi két átmérőt neveztük az ABC/2 formulában az A és B átmérőknek, melyek egyébként nem feltétlenül estek ugyanarra a korongra. Minden korongról fotódokumentáció készült. Habár a korongok eredetileg 10 mm vastagságúak voltak, minden korong vastagságát négy különböző ponton újra megmértük, feltételezve, hogy az agyállomány a fixáció során zsugorodott. Ez utóbbi mérések átlagaként egy-egy korong precíz vastagságát, ezek összegeként pedig a korábban említett két átmérőre merőleges síkban a harmadik, legnagyobb átmérőt kaptuk, azaz a C értéket az ABC/2 formulából. Ahol a haematoma nem érintette a korong teljes vastagságát (az első és az utolsó korongokon), egy pálcza segítségével mértük az adott korongra eső haematoma kiterjedést. A korongozásnak és a fixációnak köszönhetően nem volt mindig pontosan elkülöníthető a coagulum parenchymára és kamrákra eső kiterjedése, így az ABC/2 formula az intraparenchymalis és intraventricularis hányad együttesének felelt meg. A mért

térfogatértékeket cm^3 -ben adtuk meg. A relatív haematoma térfogatot a felvételnél készült koponya CT-n látható intracranialis térfogat segítségével generáltuk.

4.3.4. Statisztikai analízis

A haematoma növekedési indexét az alábbi képlettel két lépésben számítottuk (log a természetes logaritmust jelzi): $L = \log(hpb2/(1-hpb2)) - \log(hpb1/(1-hpb1))$, és *növekedési index* $= \exp(L)/(1+\exp(L)) - 0.5$, ahol a *hpb* a haematoma és az intracranialis tér térfogatának a hányadosa; *hpb2* a teljes haematoma térfogat (melyet a második térfogatmérésből kaptunk túlélőkben a kontroll CT, elhunytakban pedig a neuropathológiai vizsgálat eredményeire (ABC/2) támaszkodva) és az intracranialis térfogat (túlélőkben a kontroll CT, elhunytakban az első CT alapján számolva) hányadosa; *hpb1* a teljes haematoma térfogat és az első CT alapján számított intracranialis térfogat hányadosa (mind túlélőkben, mind elhunytakban). A negatív növekedési index a haematoma kiterjedésének csökkenését, a pozitív növekedési index a haematoma kiterjedésének növekedését jelezte.

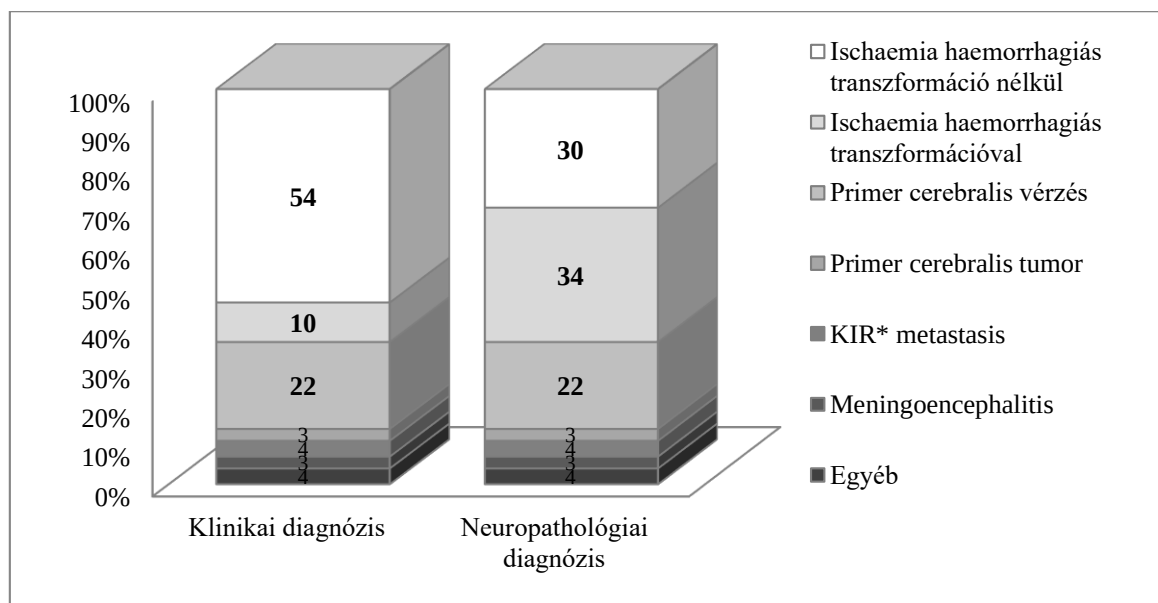
Az értékeket folytonos változók esetén a számtani átlaggal és a szórással (SD), kategorikus változók esetén pedig a felvett értékek relatív gyakoriságával jellemeztük mind a túlélő, mind az elhunyt csoportban. A vizsgált faktorok és a 30 napos halálozás, mint kimeneti változó összefüggését logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. Ahol szükséges volt, ott az összefüggések vizsgálatakor transzformációt alkalmaztunk vagy az adott magyarázó tényező négyzetre emelt változatát is szerepeltettük a modellben. A korrigálatlan elemzésben összefüggést mutató változókkal kezdtük a többszörös regressziós modellt. Kollinearitás esetén azt a változót szelektáltuk ki, amelynek szerepeltetését klinikai célszerűség alapján kevésbé fontosnak ítéltük. A kihagyott változókat egyesével rendre hozzáadtuk az így kialakult modellhez, és megtartottuk, ha klinikailag jelentékeny vagy statisztikailag szignifikáns hatást mutattak. A végső többszörös regressziós modell illeszkedését a Hosmer–Lemeshow-próbával ellenőriztük. A szignifikancia határa $\alpha = 0.05$ volt. A pontozórendszer kialakításához a halálozás modell által számított valószínűségét minden vizsgált egyénre meghatároztuk, és származtattuk az így kapott számhalmaz minimumát, 10., 20., ..., 90. percentilisét és maximumát. A végső modell együtthatóit beépítettük egy táblázatkezelő programba, amely megmutatja, hogy egy adott beteg – a rá jellemző adatok alapján – a halálozási valószínűség percentilis skáláján a vizsgált mintánkban hol helyezkedne el. A statisztikai számítások Stata Statistical Software (StataCorp. 2009) segítségével készültek.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése

Minden betegről (n=100) készült koponya CT felvételkor. Felmerülő thrombolysis esetén a stroke-os betegekről CT angiographia is történt. Huszonnéggy órával később minden thrombolysissal kezelt beteg esetében megismételtük a koponya CT-t. Kontroll koponya CT készült akkor is, ha a beteg hanyatló neurológiai statusa ezt megkívánta annak érdekében, hogy bármi kezelhető vagy fenyegető okát felderíthessük az állapotromlásnak (pl. haemorrhagia, HT, másodlagos agytörzsi vérzés, térfoglaló oedema, stb.)

Klinikailag 64 beteg esetében (62.74%, nők n=40, férfiak n=24, átlag 62.6 év, SD 6.51) szerepelt klinikai diagnózisként az acut ischaemiás stroke, függetlenül attól, hogy látszott-e a felvételkor készült koponya CT-n infarctus vagy korai ischaemiás jel. Tíz beteg esetében a kezelés során az ischaemiás infarctus vérzéses transzformációjára derült fény (2. ábra).



2. ábra: A klinikai és neuropathológiai diagnózisok megoszlása

Az autopsia az állományvérzések, primer és metastaticus daganatok és központi idegrendszeri fertőzések eseteiben megerősítette a klinikai diagnózist. Az ischaemiás stroke-os betegek közül 10 esetben a HT már klinikailag is nyilvánvaló lett. Az agyboncolás további 24 esetben, összesen 34 esetben igazolt vérzéses átalakulást.

*KIR= központi idegrendszeri

Boncoláskor 59 esetben territorialis ischaemia, 5 esetben lacunaris infarctus volt. A territorialis ischaemiák közül 34 esetben (16 thrombolysált, 18 nem thrombolysált betegnél) az infarcerált

terület vérzéses átalakulása látszott. A vérzéses transzformációval járó ischaemiás stroke betegek klinikai adatainak összefoglalóját a 3. táblázat tartalmazza.

Sor-szám	Nem	Kor [év]	¹ Kísérő betegség	² Halál oka	³ Stroke	⁴ HT	⁵ Túlélés	⁶ Kontroll CT	⁷ NIHSS 0h	⁸ rtPA / TAG / anticoagulans
1.	N	71	HT, DM, PF, M	BP	AB	HI-1 kl.	2 hónap	24 óra	18	ia. / - / LMWH
2.	F	74	HT, MI, S, COPD	AMI	ICA	HI-2 path.	26 nap	5 nap	12	- / + / LMWH
3.	N	77	HT, DM, PF, MI, COPD	H	AB	PH-1 kl.	2 nap	24 óra		ia. / - / -
4.	F	63	HT	EP	AB	PH-1 kl.	25 nap	24 óra	11	iv. / + / LMWH
5.	F	63	HT, DM, PF, COPD, PAD	BP	ACM	PH-2 kl.	6 nap	1.5 óra, 24 óra, 48 óra	14	iv. / - / kumarin*
6.	N	74	HT, MI, COPD	BP	ACM	HI-1 path.	35 nap	24 óra	13	iv. / + / LMWH
7.	F	78	HT, PF, MI, S	BP	ACM	PH-1 path.	11 nap	24 óra	21	iv. / + / LMWH
8.	F	70	HT, S, PAD	BP	ACM	HI-1 path.	14 nap		16	- / + / LMWH
9.	N	63	HT, DM, PAD	BP	ACM	HI-1 path.	7 nap		14	- / + / LMWH
10.	N	86	HT, S	BP	ACM	HI-1 path.	20 nap		14	- / + / LMWH
11.	N	73	HT, COPD	BP	ACM	HI-1 path.	9 nap	4 nap	13	- / + / LMWH
12.	N	77	HT, PF, MI, S	BP	ACI	HI-path.	5 nap		13	- / - / kumarin*, LMWH
13.	N	70	HT, DM, S	BP	ACM	HI-2 path.	29 nap		16	- / + / LMWH
14.	N	92	PF, MI, S	BP	ICA	HI-2 path.	3 nap	6 nap	21	- / + / -
15.	F	73	HT	BP	ACM	PH-1 path.	8 nap		14	- / + / LMWH
16.	N	71	HT, DM, MI	BP	ACI	PH-1 path.	4 nap		6	- / + / LMWH
17.	F	67	HT, M	SH	ACM	HI-2 kl.	11 nap	24 óra		iv. / + / LMWH
18.	F	76	HT, PF	SH	ACM	PH-2 kl.	7 nap	24 óra, 2 nap	8	iv. / + / -
19.	F	68	HT	SH	ACI	PH-1 path.	18 nap	24 óra, 4 nap	23	iv. / + / LMWH
20.	N	79	HT, DM, PF, COPD	CF	AB, AV	PH-1 kl.	8 nap	24 óra	13	iv. / - / LMWH
21.	N	69	HT, DM, PF, MI, S	CF	ACM	PH-2 kl.	3 nap	24 óra	21	iv. / - / warfarin*
22.	N	84	HT, COPD	CF	ACM	PH-2 kl.	6 nap	24 óra	24	iv. / - / -
23.	F	83	PF	CF	ACM	HI-1 path.	10 nap	24 óra	21	iv. / + / LMWH

24.	N	78	HT, DM	CF	ACM	HI-2 path.	26 nap	24 óra, 13 nap	5	iv. / + / LMWH
25.	F	70	HT	CF	ACM	PH-1 path.	4 nap	24 óra	16	iv. + ia. / + / -
26.	N	89	HT, DM, PF	CF	ACM	HI-1 path.	5 nap	3 nap	19	- / + / kumarin*, LMWH
27.	N	92	HT, S, COPD	CF	ACM	HI-2 path.	14 nap			- / + / LMWH
28.	F	89	HT, DM, PF	CF	ACM	HI-2 path.	33 óra		11	- / + / LMWH
29.	N	99	HT, S, COPD	CF	ACM	HI-2 path.	5 nap		17	- / + / LMWH
30.	N	83	HT, DM, PF, M	CF	ACM	HI-2 path.	6 nap		24	- / + / LMWH
31.	N	56	HT, PAD, S, COPD	CF	ACM	PH-1 path.	27 óra		20	- / + / -
32.	N	66	HT, DM, MB	CF	AV	PH-1 path.	2 nap			- / + / -
33.	F	69	HT, DM, MI	PE	ACM	PH-2 kl.	11 nap	24 óra, 10 nap	19	iv. / + / LMWH
34.	N	79	HT	PE	ACM	HI-2 path.	7 nap		19	- / + / LMWH

3. táblázat: A vizsgálatban szereplő akut stroke betegek klinikai jellemzői, akiknél HT alakult ki.

¹A kísérőbetegségek rövidítései: HT= hypertonia, DM= diabetes mellitus, PF= pitvarfibrillatio, S= korábbi stroke az anamnesisben, M= malignus betegség az anamnesisben, COPD= chronicus obstructiv tüdőbetegség, PAD= perifériás arteriosclerosis, MI= myocardialis infarctus az anamnesisben, MB= műbillentyű a szívben

²A halál okának rövidítései: BP= bronchopneumonia, H= herniatio, PE= pulmonalis embolia, CF= szívelégtelenség, SH= secunder agytörzsi vérzés, AMI= akut myocardialis infarctus

³Stroke lokalizációja érterület szerint: ACI= arteria carotis interna, ACM= arteria cerebri media, AB= arteria basilaris, AV= arteria vertebralis

⁴HT típusa: HI1= kis petechiák, HI2= összefolyó petechiák, PH1= jelentősebb vérzés, mely már enyhe térfoglaló hatással bír, de az infarcerált terület kevesebb, mint 30%-át érinti, PH2= az infarcerált terület nagyobb, mint 30%-át érintő jelentős bevérzés, mely térfoglaló hatású vagy bevérzés az ischaemiás területen kívül, kl= már a koponya CT alapján is nyilvánvaló HT, path= csak a neuropathológiai vizsgálat alapján nyilvánvaló HT

⁵Túlélés: a stroke kialakulása és a halál között eltelt időtartam

⁶Kontroll CT: a felvételnél készült koponya CT-n vagy koponya MRI-n kívül készült kontroll koponya CT időpontja a felvétel időpontjához viszonyítva. Thrombolysisel kezelt betegekben a thrombolysist követően 24 órával rutinszerűen minden betegnél készült kontroll koponya CT, emellett a neurológiai statusban észlelt progressio esetén a klinikus megítélése szerint ezt ismételték a feltüntetett időpontokban.

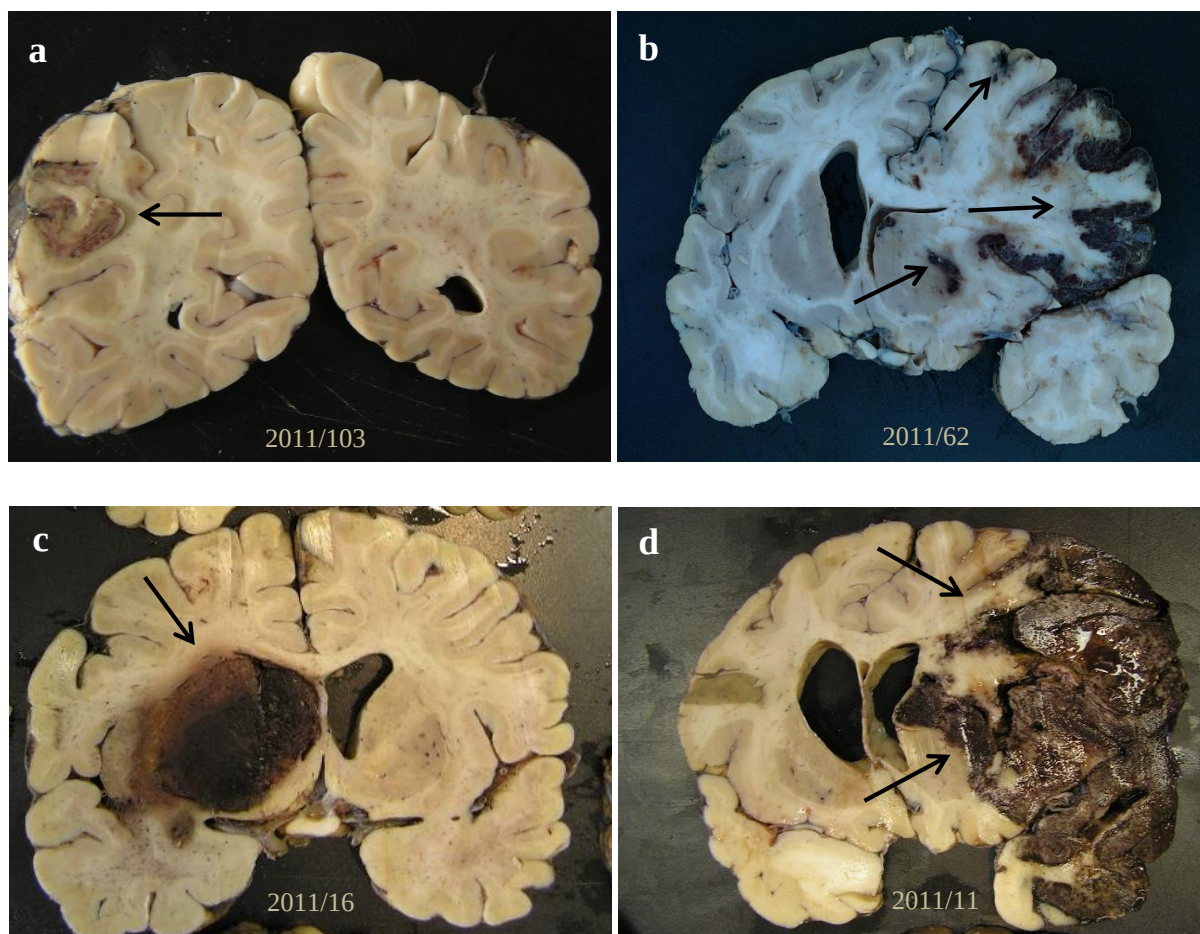
⁷NIHSS 0h: a felvételnél rögzített NIHSS pontszám

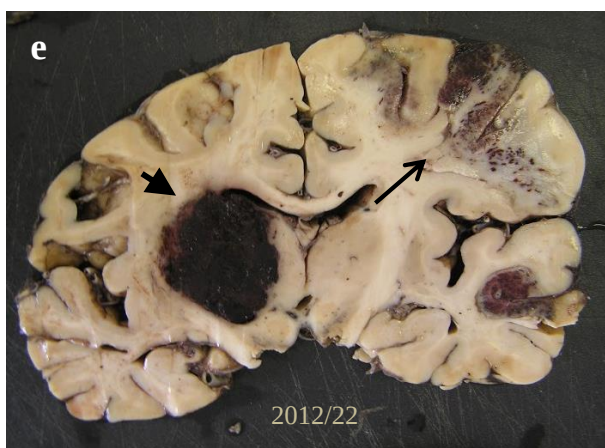
⁸rt-PA / TAG / anticoaguláns: rt-PA= rekombináns szöveti plazminogén aktivátor (Alteplase), iv= intravenás thrombolysis, ia= intraarterialis thrombolysis, iv+ia= intravenás és intraarterialis thrombolysis kombinációja, TAG: thrombocyt-aggregatio gátló (acetylsalicylsav vagy clopidogrel), LMWH= alacsony molekulású heparin

*Négy esetben a beteg felvételét megelőzően warfarint vagy kumarint szedett, az INR szint mind a 4 esetben hatástalan (<1.7) volt felvételtkor, a stroke észlelését követően a K vitamin antagonistá kezelést egyik betegnél sem folytatták.

A HT-kat a már korábban leírtak szerint csoportosítottuk (*Fiorelli és mtsai 1999*): HI1: kis petechiák, HI2: összefolyó petechiák, PH1: jelentősebb vérzés, mely már enyhe térfoglaló hatással bír, de az infarcerált terület kevesebb, mint 30%-át érinti, PH2: az infarcerált terület nagyobb, mint 30%-át érintő jelentős bevérzés, mely térfoglaló hatású vagy bevérzés az ischaemiás területen kívül (3. ábra, 4. táblázat).

A 64 ischaemiás stroke miatt kezelt beteg közül 22 beteget kezeltek thrombolysissal. A 22 thrombolysált beteg közül 6 esetben (27.3%-ban) nem látszott, 16 esetben (72.7%-ban) látszott HT, melyből 10 esetben már a koponya CT eredménye alapján ismert volt a HT, 6 esetben csak az autopsia során derült rá fény. A 42 nem thrombolysált betegből 24 esetben (57.1%-ban) nem látszott, 18 esetben (42.9%-ban) látszott HT, a 18 eset mindegyikét autopsia igazolta (4. táblázat).





3. ábra: Haemorrhagiás transzformációk típusai. a) HI1: kis petechiák (nyíllal jelölt) b) HI2: összefolyó petechiák (nyíllal jelölt) c) PH1: jelentősebb vérzés, mely már enyhe térfoglaló hatással bír, de az infarcerált terület kevesebb, mint 30%-át érinti (nyíllal jelölt) d) PH2: az infarcerált terület nagyobb, mint 30%-át érintő jelentős bevérzés, mely térfoglaló hatású (nyíllal jelölt) e) PH2: bevérzés az ischaemiás területen kívül (nyílhegygel jelölt)

	Thrombolysissel nem kezelt		Thrombolysissel kezelt	
	Klinikailag diagnosztizált	Pathológiával diagnosztizált	Klinikailag diagnosztizált	Pathológiával diagnosztizált
HI1	0	6	1	2
HI2	0	8	1	1
PH1	0	4	3	3
PH2	0	0	5	0
Teljes	0	18	10	6

4. táblázat: A klinikailag és a pathológiai feldolgozás során diagnosztizált HT-k előfordulása. (HI1: kis petechiák, HI2: összefolyó petechiák, PH1: jelentősebb vérzés, mely már enyhe térfoglaló hatással bír, de az infarcerált terület kevesebb, mint 30%-át érinti, PH2: az infarcerált terület nagyobb, mint 30%-át érintő jelentős bevérzés, mely térfoglaló hatású vagy bevérzés az ischaemiás területen kívül). Az ábrán a klinikailag diagnosztizált oszlop azokat az eseteket tartalmazza, ahol a HT már a koponya CT alapján is nyilvánvaló volt, míg a pathológiával diagnosztizált oszlop a csak neuropathológiai vizsgálat alapján nyilvánvaló HT eseteket tartalmazza (és nem foglalja magába azokat az eseteket, ahol klinikailag és pathológiai vizsgálattal is igazolódott a HT)

A HT-val rendelkező stroke betegek közül egyetlen beteg sem kapott terápiás dózisú anticoaguláns kezelést a hospitalizáció során, 4 esetben azonban a beteg felvételét megelőzően warfarint vagy kumarint szedett, úgy, hogy mind a 4 beteg esetében hatástalan (<1.7) INR

szintet észleltünk felvételnél. Profilaktikus dózisú LMWH terápiát 31 beteg, thrombocyt-
aggregatio gátló kezelést 17 beteg kapott.

A koponya CT eredményei alapján klinikailag 22 betegnél diagnosztizáltak
állományvérzést (21.56%, nő n=6, férfi n=16, átlagéletkor 75 év, SD 19.7). Az agyboncolások
során az említett esetekben megerősítést nyert a diagnózis. A klinikai dokumentáció szerint egy
esetben trauma, egy esetben pedig anticoaguláns gyógyszerelés szövődményeként alakult ki a
vérzés. A neuropathológiai feldolgozás egy esetben cerebrális amyloidosist, egy esetben pedig
arteriovenosus malformatiót talált aetiologiaként. A boncolás egyetlen esetben igazolt
állományvérzést úgy, hogy klinikailag ez nem volt ismert; egy enyhe vertebrobasilaris területi
keringésszavar tünetei miatt kezelt férfibeteg váratlan halálának hátterében rupturált arteria
basilaris fusiformis aneurysmára és következményes súlyos subarachnoidealis vérzésre derült
fény.

Az autopsia mind a 3 primer agydaganat és a cerebrális és/vagy cerebellaris
metastasisok 4 esetében alátámasztotta a klinikai diagnózist. A primer agydaganat két esetben
astrocytoma, 1 esetben gliosarcoma volt. A metastasisok eseteiben a primer tumor pulmonalis
adenocarcinoma (n=1), ductalis emlőcarcinoma (n=1), sigillocellularis gyomorcarcinoma (n=1)
és szájüregi uvulát érintő carcinoma (n=1) volt.

Az általunk vizsgált betegpopulációban két esetben volt a klinikai diagnózis a központi
idegrendszer infekciója. Az agyboncolás mindkét esetben megerősítette a diagnózist.

Az autopsia négy esetben megerősítette a klinikailag már diagnosztizált, életet nem
veszélyeztető kórállapotokat (pl. neuronális heterotopia és microgyrificatio, arachnoidealis
cysta, silent aneurysma, makroszkóposan opaleszkáló, szövettani vizsgálattal mononuclearis
infiltrációt mutató meninxek korábbi meningitis következményeként).

5.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban

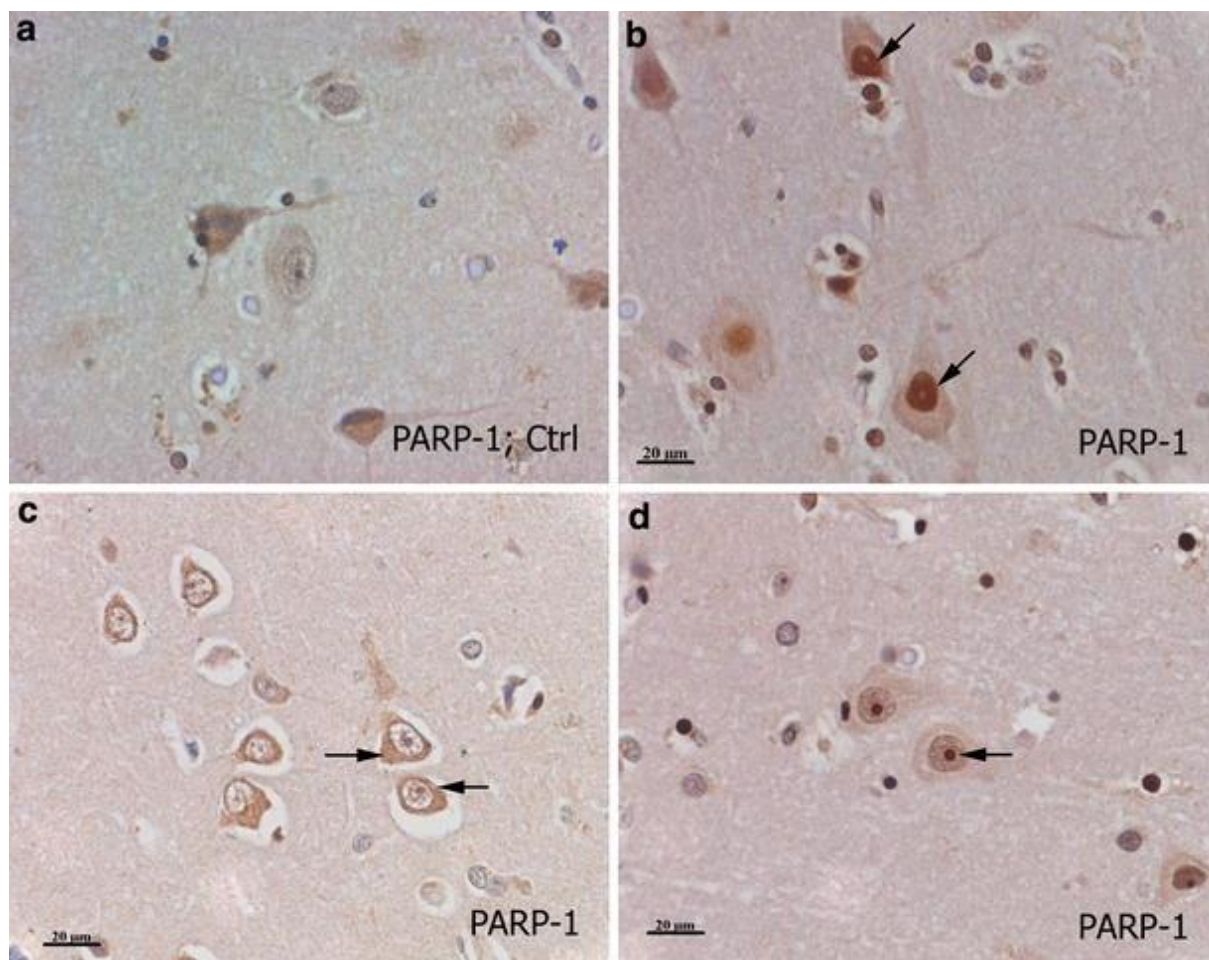
5.2.1. Western blot vizsgálat

A tisztított PARP-1 proteinnel történt Western blot eljárás során a teljes hosszúságú
PARP-1 ellenes PARP-1 antitest (Serotec) mind a 116 kDa-os (ekvivalens a teljes hosszúságú
PARP-1-gyel), és kevésbé intenzív reakcióval a 89 kDa-os PARP-1-et is detektálta. In vitro
ACA-3-mal történt PARP-1 hasítást követően a teljes hosszúságú PARP-1-nek megfelelő
szignált teljesen elvesztettük. A hasított PARP-1 ellenes antitest (Promega) csak a hasított
PARP-1-nek megfelelő sávot detektálta (89 kDa) (*1. ábra*).

A későbbiekben a szövegben a PARP-1 a teljes hosszúságú PARP-1-nek felel meg (de nem zárja ki teljesen annak a lehetőségét, hogy kis mennyiségű hasított PARP-1 p89 fragmentumát is detektálja). A p89 fragmentum kimutatására a hasított PARP-1 ellenes specifikus antitestet (Promega) alkalmaztuk az immunhisztokémiai eljárások során.

5.2.2. Post-ischaemiás PARP-1 immunoreaktivitás

A kontroll agyak mintáiban csak néhány neuronban látszott PARP-1 immunreaktivitás ($n = 2$; 4a. ábra). Post-ischaemiás PARP-1 immunoreaktivitás mind a neuronok magjában (4b. ábra), mind azok cytoplasmájában (4c. ábra), sőt a nucleolusokban is látszott (4d. ábra). A PARP-1 pozitív neuronális nucleusok maximuma az infarctus magjában látszott az első postinfarctusos napon, mely aztán a periinfarctusos régióra tevődött át a második napon (a legnagyobb szám 23 óránál és 39 óránál látszott az említett esetekben).

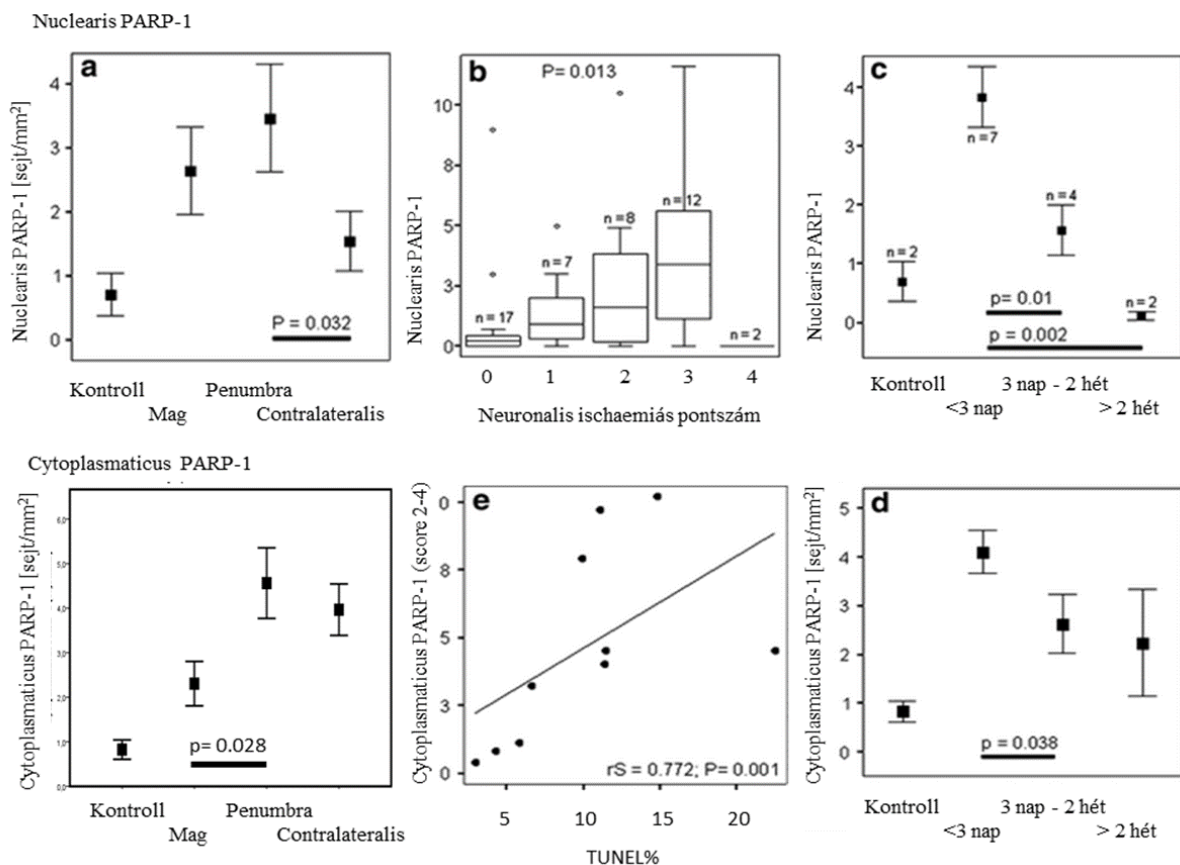


4. ábra. A PARP-1 festődés lokalizációja postischaemiás neuronokban (haematoxylin magfestés mellett). **a)** A kontroll agyakban csak néhány, gyengén PARP-1 reaktív neuron látszott. **b)** Az infarcterált cortexben látható PARP-1 pozitív neuronok. Intenzív immunreaktivitás látható a neuronok nucleusában (DAB; barna) (nyilakkal jelölve). **c)**

Intenzív PARP-1 immunreaktivitás látható a neuronális cytoplasmában (*nyilakkal jelölt*).
d) Kifejezett PARP-1 immunreaktivitás a neuronok nucleolusában (*nyíllal jelölt*). A nagyítás minden esetben 400×.

A PARP-1 immunreaktív neuronok átlagos száma a periinfarctusos régióban volt a legmagasabb (5a. ábra). A nuclearis PARP-1 pozitivitás a neuronális ischaemiás (necrosis) pontszámmal pozitívan korrelált, kivéve a legkifejezettebb ischaemiás károsodás régióját (csak két agyi szekcióban, Score 4) (5b. ábra; $p = 0.013$). Az említett eltérés a stroke-ot követő két hétben végig látható volt (5c. ábra). A contralateralis féltekében a nuclearis PARP-1 pozitivitás a 2. napon érte el a maximumát, majd a 3. napon visszaesett.

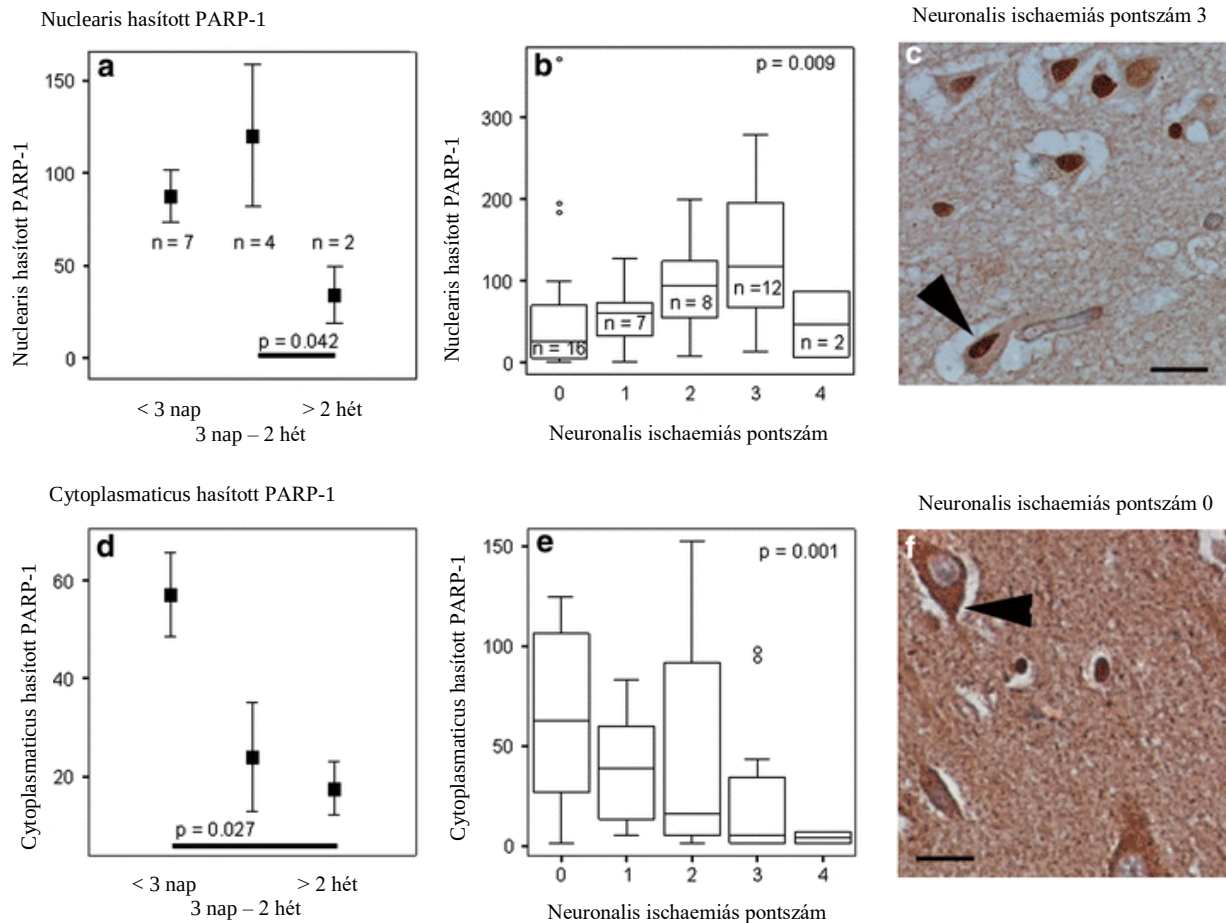
A cytoplasmaticus PARP-1 immunreaktivitás a periinfarctusos régió neuronjaiban kifejezettebb volt, mint az infarctus magjában (4.6 [0.8] vs. 2.3 [0.5]; $p = 0.028$). A cytoplasmaticus PARP-1 immunreaktivitás (5d. ábra) a 3. postinfarctusos napnál látható maximummal hasonló időbeli dinamikát mutatott, mint a nuclearis PARP-1 festődés. A cytoplasmaticus PARP-1 a 6. túlélési napig a TUNEL pozitív sejtek növekvő százalékos arányával korrelált azokban a régiókban, ahol a neuronális ischaemiás pontszám 2, 3 vagy 4 volt, azaz az infarctus magjában és a periinfarctusos régió területén (5e. ábra; $p = 0.01$).



5. ábra. Post-ischaemiás neuronális PARP-1 immunreaktivitás. A PARP-1 pozitív sejtek számát [sejt/mm²] az y tengelyen tüntettük fel. **a)** Post-ischaemiás agyakban a PARP-1 immunreaktív sejtmagok száma a periinfarctusos területben (*penumbra*) volt a legmagasabb. **b)** A PARP-1 pozitív sejtmagok száma a necroticus infarctus mag kivételével a növekvő ischaemiás pontszámmal korrelált. Az *n* az adott ischaemiás pontszámmal rendelkező vizsgált minták számát jelenti. A tartományon kívül eső és az extrém értékeket a ° jel jelöli. **c)** A PARP-1 immunreaktív sejtmagok száma kevesebb, mint 3 nap alatt érte el a maximumát és a második hét alatt csökkent vissza fokozatosan. **d)** a PARP-1 pozitív cytoplasmájú sejtek száma kevesebb, mint 3 napon belül érte el a maximumát. Az *a*, *c* és *d* ábráknál a statisztikai értékelésből a kontroll esetek adatait azok kis száma (*n* = 2) miatt kihagytuk. **e)** A cytoplasmaticus PARP-1 pozitivitás az apoptoticus morfológiát mutató, TUNEL pozitív sejtek növekvő százalékos arányával korrelált, ahol a neuronális ischaemiás pontszám 2, 3 vagy 4 volt (azaz az infarctus mag és a periinfarctusos régió). A hibavonalak az *a*, *c* és *d* ábrán az immunpozitív sejtsztruktúrák átlagának standard hibáját [SE] jelölik.

5.2.3. Post-ischaemiás hasított PARP-1 immunreaktivitás

Míg a PARP-1 pozitivitás maximuma a neuronok magjában kevesebb, mint 3 nappal a stroke-ot követően látszott (*5c. ábra*), a hasított PARP-1 immunreaktivitás ugyanitt később, a 3 naptól 2 hétig tartó időszakban volt a legmagasabb (*6a. ábra*). A cytoplasmaticus hasított PARP-1 pozitivitás ugyanakkor a stroke-ot követő első 3 napban volt a legmagasabb (*6d. ábra*). A nuclearis p89 pozitivitás a legkifejezettebb ischaemiás károsodás régióját kivéve pozitívan korrelált a neuronális ischaemiás pontszámmal ($p=0.009$; *6b-c. ábra*), a cytoplasmaticus p89 pozitivitás pedig fordítottan korrelált a növekvő pontszámú neuronális ischaemiás pontszámmal ($p=0.001$; *6e-f. ábra*).

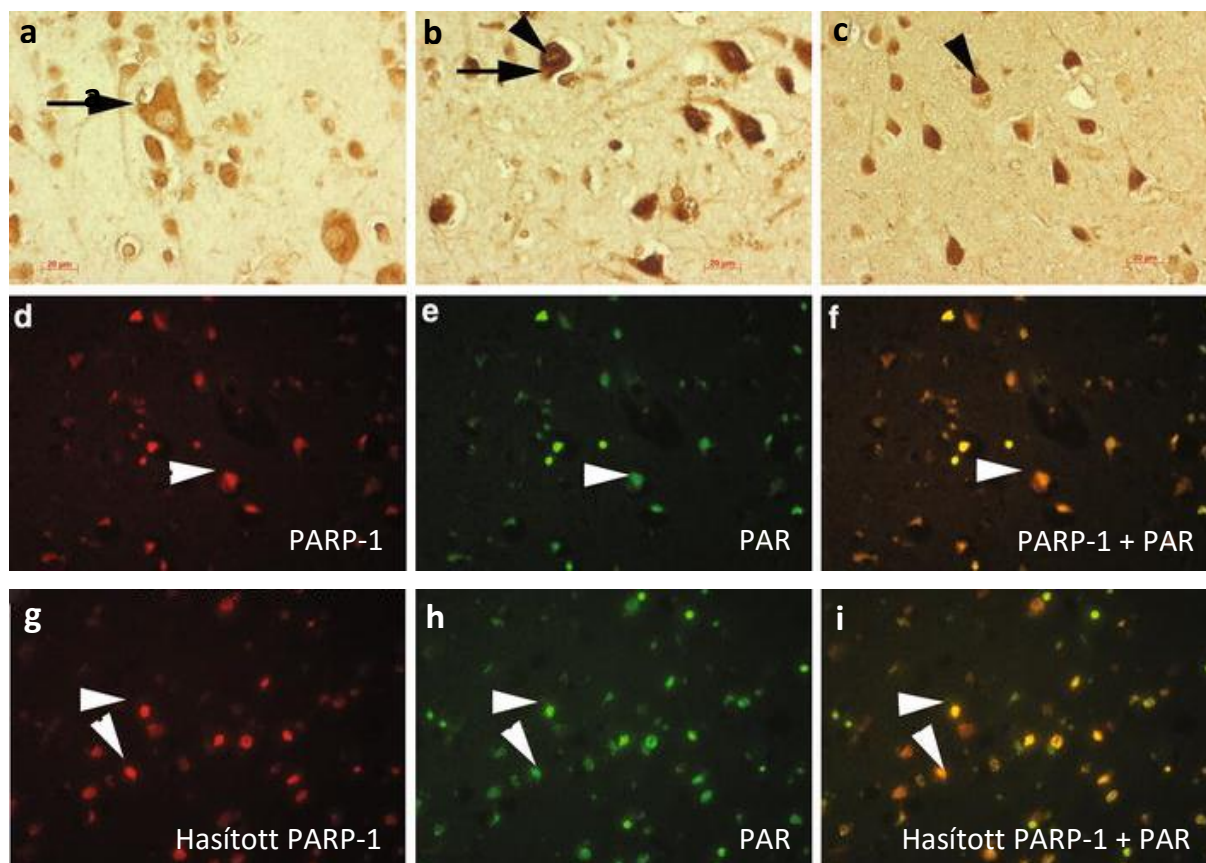


6. ábra. Post-ischaemiás neuronális hasított PARP-1 aktivitás. A hasított PARP-1 pozitív sejtek számát [sejt/mm²] az y tengelyen tüntettük fel. **a)** A legmagasabb hasított PARP-1 immunreaktivitás a sejtmagokban később, a 3 naptól 2 hétig tartó időszakban látszott. **b)** A hasított PARP-1 pozitív sejtmagok száma a necroticus infarctus mag kivételével a növekvő ischaemiás pontszámmal korrelált. Az *n* az adott ischaemiás pontszámmal rendelkező vizsgált minták számát jelenti. **c)** Hasított PARP-1 immunoreaktivitása neuronok magjában (*nyílheggyel jelölt*) (5. eset). **d)** A hasított PARP-1 immunreaktív cytoplasmájú sejtek száma kevesebb, mint 3 nap alatt érte el a maximumát. **e)** A cytoplasmaticus hasított PARP-1 expresszió fordítottnan korrelált a növekvő pontszámú neuronális ischaemiás pontszámmal. **f)** Hasított PARP-1 immunoreaktivitása neuronok cytoplasmájában (*nyílheggyel jelölt*) (4. eset). A tartományon kívül eső és az extrém értékeket a *b* és *e* ábrákon a ° jel jelöli. A *c* és *f* ábrákon az egység 20 µm-t jelent.

5.2.4. PAR-polymer immunreaktivitás

PAR immunreaktivitás a kontroll agyakban a legkifejezettebben a neuronok cytoplasmájában látszott (7a. ábra). Két agy (1. és 6. eset) periinfarctusos régiójában, melyek neuronális ischaemiás pontszáma 2 volt, mind a neuronok magjában, mind a neuronok cytoplasmájában kifejezetten intenzív volt a PAR immunreaktivitás (7b. ábra), míg két másik,

magas neuronális ischaemiás pontszámmal (4 pont, infarctus mag) rendelkező esetben (12. és 13. eset) a PAR immunreaktivitás elsősorban a neuronok nucleusában látszott (7c. ábra).



7. ábra. PAR és PARP-1 vagy hasított PARP-1 kettős jelölődés post-ischaemiás agyszövetben. **a)** A kontroll agyakban a PAR festődés a neuronok cytoplasmájában (nyílal jelölt) volt a legkifejezettebb. **b)** A periinfarctusos régióban a PAR immunreaktivitás (neuronális ischaemiás pontszám: 2) mind a neuronok magjában (nyílhegygel jelölt), mind azok cytoplasmájában (nyílal jelölt) intenzív volt (1. eset). **c)** Az infarctus magból származó mintában (neuronális ischaemiás pontszám: 4) elsősorban a neuronok magjában (nyílhegygel jelölt) látszott PAR immunreaktivitás (3. eset). **d)** és **g)** A hasított PARP-1 (p85) immunfluoreszcens pozitív neuronok száma magasabb volt, mint a teljes hosszúságú PARP-1 pozitív sejtek aránya (Rhodamine Red; 2. eset). **e-f)** és **h-i)** A PAR fluoreszcencia a neuronális magokban (FITC 7e. és h. ábrák) együtt jelentkezett a teljes hosszúságú (7f. ábra, sárgával jelölt) és a hasított PARP-1 pozitivitással (7i. ábra, sárgával jelölt). Az egység 20 μm -t jelent.

5.2.5. PARP-1 és PAR egyidejű jelölése post-ischaemiás agyszövetben

A hasított PARP-1 (p85) immunfluoreszcens pozitív neuronok száma magasabb volt, mint a teljes hosszúságú PARP-1 pozitív sejtek aránya (7d. ábra, Rhodamine Red, 2. eset), egybehangzóan az immunhisztokémiai kísérletek eredményeivel (5, 6. ábrák). A PAR-fluoreszcencia a neuronális magokban (7e. és 7h. ábrák, FITC) együtt jelentkezett a teljes hosszúságú (7f. ábra, sárgával jelölt) és a hasított PARP-1 pozitivitással (7i. ábra, sárgával

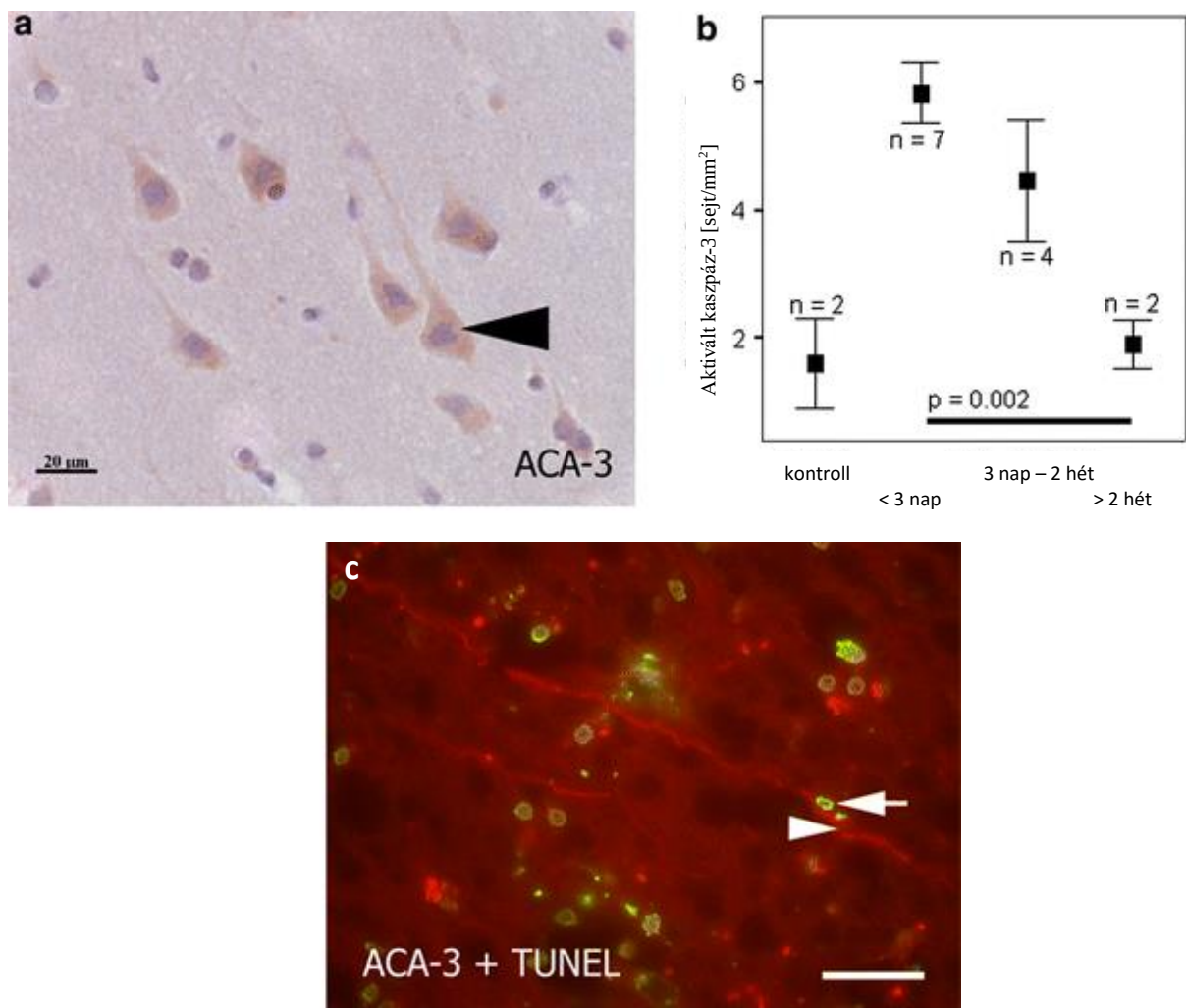
jelölt). Az említett régiókhoz képest a contralateralis félteke metszeteiben kevesebb PAR-immunfluoreszcens sejt látszott (2. eset).

5.2.6. ACA-3 immunreaktivitás

ACA-3 immunreaktivitás a kontroll agyak mintáiban csupán néhány sejtben látszott. A post-ischaemiás mintákban az ACA-3 expresszió a szürkeállomány neuronjainak cytoplasmájában kb. 15 órával stroke-ot követően lett nyilvánvaló (8a. ábra).

Az infarctus magban a hyperacut fázisban körülbelül négyszeres növekedés látszott az immunpozitív ACA-3 sejtek számában. A periinfarctusos régióban az ACA-3 immunreaktív neuronok száma megháromszorozódott egy hét alatt.

Az ACA-3 pozitív neuronok száma ezt követően jelentősen csökkent, 2 hétnél idősebb tüneteket mutató csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az acut (kevesebb, mint 3 napos) ischaemiás csoportban (8b. ábra, $p=0.002$). A contralateralis féltekében a neuronális ACA-3 immunreaktivitás szintén emelkedő tendenciát mutatott, majd a kontroll minták eredményeihez hasonló lett. ACA-3 expresszió a neuronális nyúlványokban a stroke-ot követő 2. napon látszott az infarctus magban (4. eset). Kettős jelölésű immunfluoreszcenciával az ACA-3 pozitív neuronális nyúlványok bizonyos mértékig együtt fordultak elő a TUNEL pozitív magokkal (8c. ábra).



8. ábra. Post-ischaemiás neuronális ACA-3 immunreaktivitás és kolokalizációja a TUNEL pozitív neuronokkal. Az ACA-3 pozitív sejtek számát [sejt/mm²] az y tengelyen tüntettük fel. **a)** Az infarcerált cortex neuronjainak cytoplasmájában látszott ACA-3 pozitívítás. A sejteken a normál sejtmagok kerek formájának elvesztése, annak irreguláris alakja is látszik (nyílhegyel jelölt). **b)** Az ACA-3 pozitív cytoplasmájú sejtek száma az első 3 napban volt a legmagasabb, majd fokozatosan csökkent a 2. hét alatt. **c)** Kettős jelöléssel az ACA-3 pozitív neuronális nyúlványok (Rhodamine-Red; nyílhegyel jelölt) számos esetben a TUNEL pozitív neuronális magokkal (FITC, nyíllal jelölt) együtt ábrázolódtak (4. eset, periinfarctusos régió). A 8a. képen 400×, a 8c. képen 470× nagyítás (az egység 20 µm-t jelöl). A 6a. képen haematoxylint használtunk a magfestésre.

5.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebrális vérzésekben

A 81 túlélő esetben beteg vizsgálatából 8 beteget a második CT hiánya miatt kizártunk. A 75 elhunyt betegből egynél ACM aneurysma rupturája miatti subarachnoidealis vérzés igazolódott. Egy másik beteg esetében a vérzést agyi metastasis bevérvése okozta, így ez utóbbi két beteget szintén kizártuk a vizsgálatból. Tizenkét az agy nem volt alkalmas a

neuropathológiai mérésekre multilobaris, szabálytalan alakú vérzés vagy pedig post-mortem károsodás miatt, mely lehetett a koponyából történő eltávolításkor bekövetkező sérülés, de lehetett a nagyméretű haematoma okán fragmentálódott parenchyma miatt is (Hüttner és mtsai 2006). Mindemellett 9 esetben hiányos volt a klinikai dokumentáció. Összességében így a vizsgálatunkba bevont populáció 59 elhunyt és 66 túlélő esetet tartalmazott.

5.3.1. A 30 napos mortalitás prediktorai

A 30 napos mortalitás és a vizsgált diszkrét és folyamatos változóinkat a 4. táblázat mutatja. Az életkorral való összefüggés a szignifikancia határértékénél volt, a felvételnél észlelt systolés vérnyomás és a serum glükózszt szint szignifikánsan magasabb, a vérlemezkeszám pedig szignifikánsan alacsonyabb volt az elhunyt betegek csoportjában. A serum káliumszt szint átlagértéke nem különbözött szignifikánsan a túlélők és az elhunytak között, ugyanis az utóbbi csoport számos tagjának hypo- és hyperkalaemiás értékei voltak, melyek átlagolása közel normális értéket eredményezett, azonban a normálistól eltérő káliumszt szint szignifikánsan gyakrabban fordult elő az elhunyt betegek csoportjában. Az egyéb változók (nem, alkoholfogyasztás, dohányzás, felvételi pulzusszám) nem mutattak szignifikáns összefüggést a 30 napos mortalitással.

Változó	Túlélők	Elhunytak	<i>p</i>
Életkor*	65.3 (11.83)	69.2 (13.48)	0.054
Férfiak [%]	57.6	52.5	0.593
Alkohol [%]	34.8	23.7	0.462
Dohányzás [%]	25.8	18.7	0.303
Systolés vérnyomás [Hgmm]	168.6 (32.93)	181.6 (34.86)	0.036
Diastolés vérnyomás [Hgmm]	93.8 (17.85)	95.3 (18.53)	0.627
Haemoglobin [g/L]	140.0 (16.55)	137.5 (17.61)	0.408
Fehérvérsejt [$10^9/L$]*	9.5 (3.39)	9.3 (4.07)	0.292
Vérlemezke [$10^9/L$]	236.1 (87.34)	205.9 (77.31)	0.049
Glükóz [mmol/L]	7.4 (2.86)	8.9 (4.64)	0.043
Kálium [mmol/L]*	4.1 (0.35)	4.0 (0.57)	<0.0001

4. táblázat: Epidemiológiai és klinikai adatok összefoglalása. A 30 napos fatális kimenetel és néhány diszkrét és folyamatos változó közötti kapcsolat. Az életkor, a nem, az alkoholfogyasztás és felvételi pulzusszám nem mutatott szignifikáns összefüggést a mortalitással. A felvételnél észlelt magas systolés vérnyomás, a normálistól eltérő káliumszt szint, a magas serum glükóz, valamint az alacsony vérlemezkeszám a letális

kimenetel prediktorainak bizonyultak. A serum káliumszint átlagértéke nem különbözött szignifikánsan a túlélők és az elhunytak között, ugyanis az utóbbi csoport számos tagjának hypo- és hyperkalaemiás értékei voltak, melyek átlagolása közel normális értéket eredményezett. Az értékek átlag (SD) vagy százalék formában szerepelnek. *A tényező négyzetre emelt változatát is tartalmazó logisztikus regresszióból származó p érték.

Összességében a nem, az aktuális dohányzás, a nagymennyiségű alkoholfogyasztás, a diastolés vérnyomásérték és a felvételi pulzusszám nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. A laboratóriumi paraméterek között vizsgáltuk az érkezéskor vett serum nátrium-, kálium- és glükózsintjét, a süllyedést, valamint a haemoglobin, fehérvérsejt- és vérlemezkeszámot, a máj- és vesefunkciós paramétereket, valamint a koagulációs paramétereket. Mindezek közül a fatális kimenetellel a serum káliumszint mutatott szignifikáns összefüggést, melynek minden irányú eltérése növelte a fatális kimenetel valószínűségét. További prediktornak bizonyult a magasabb serum glükóz és az alacsony vérlemezkeszám is.

A 5. és 6. táblázat összefoglalja a túlélő és elhunyt betegek CT jellemzőinek és volumetriás értékeinek összehasonlítását. A stroke kezdete és az első koponya CT között eltelt idő kifejezett és fordított arányosságot mutatott a 30 napos mortalitással. A túlélő csoportban a felvételi és a kontroll CT között eltelt idő 10.7 (SD 5.05) nap volt. Az elhunyt betegeknél az átlagos túlélési idő 7.7 (SD 6.4) nap volt. Az első CT-n látható, teljes és intraparenchymalis haematoma abszolút térfogat szignifikánsan különbözött a két csoport között. Ugyanígy szignifikánsan különbözőek voltak a relatív haematoma térfogatok. A haematoma növekedés indexe a kimenetel igen erős prediktora volt. Az intraventricularis vérzés korai megjelenése és annak kiterjedése szintén nagyon erősen korrelált a fatális kimenetellel. Túlélőkben a felvételnél készült és a kontroll koponya CT-n látható teljes haematoma térfogatok között kb. 43% csökkenés látszott, a relatív haematoma térfogat 42%-ot csökkent. Ugyanekkor elhunytakban a felvételnél készült koponya CT-n látható, valamint az autopsia során mért teljes haematoma térfogatok között kb. 54% növekedés látszott és a relatív haematoma térfogat is 56%-kal nőtt. A haematoma intraventricularis megjelenése mind a kezdeti CT-n, mind a követéses vizsgálatoknál gyakoribb volt az elhunyt csoportban.

Változó	Túlélők	Elhunytak	<i>p</i>
Az ictus és a felvételi koponya CT között eltelt idő [óra]	6.6 (7.3)	2.8 (2.6)	0.004
Teljes haematoma térfogat [cm ³]	16.3 (17.6)	57.8 (41.8)	<0.0001
Intraparenchymalis haematoma térfogat [cm ³]	12.8 (14.2)	38.6 (30.6)	<0.0001
Intraventricularis haematoma térfogat [cm ³]	3.6 (11.1)	19.2 (27.9)	0.002
Intraventricularis vér jelenléte [%]	24.2	61.0	<0.0001
Relatív teljes haematoma térfogat	0.012 (0.013)	0.043 (0.032)	<0.0001
Relatív intraparenchymalis haematoma térfogat	0.009 (0.010)	0.029 (0.023)	<0.0001
Haematoma növekedési index	-0.2 (0.16)	0.1 (0.18)	<0.0001

5. táblázat: Felvételi CT adatok túlélőkben és elhunytakban. A tünetek kezdete és a felvételi CT között eltelt idő, a haematoma növekedési index, a teljes és intraparenchymalis haematoma térfogat a felvételi CT-n, valamint az intraventricularis vér korai megjelenése és annak térfogata a fatális kimenetellel szoros összefüggést mutatott. Az értékek átlag (SD) vagy százalék formában szerepelnek.

Változó	Túlélő		Elhunyt	
	Felvételi CT	Kontroll CT	Felvételi CT	Pathológia
Teljes haematoma térfogat [cm ³]	16.3 (17.6)	9.3 (11.2)	57.8 (41.8)	89.0 (56.45)
Relatív teljes haematoma térfogat	0.012 (0.013)	0.007 (0.008)	0.043 (0.032)	0.067 (0.042)
Intraventricularis vér jelenléte [%]	24.2	9.1	61.0	88.1

6. táblázat: Teljes és relatív haematoma térfogatok túlélőkben és elhunytakban. A haematoma intraventricularis megjelenése mind a felvételi, mind a kontroll CT-n gyakoribb volt az elhunytak csoportjában. A relatív térfogatok a teljes (intraparenchymalis és intraventricularis) térfogatok és az intracranialis térfogatok hányadosai [egység nélküli értékek]. Az értékek átlag (SD) formában szerepelnek.

5.3.2. A SUSPEKT pontozó skála

A multiplex regressziós analízis alapján a 30 napos mortalitás számos változóval szignifikáns korrelációt mutatott: serum glükóz (**Sugar**); teljes haematoma térfogat (**Size**); systolés vérnyomás (**Pressure**); intraventricularis vérzés megjelenése (**Extension to the ventricular system**); serum káliumszint (**Kalium**). Ezek, valamint a borderline szignifikanciát mutató életkor (**lifeTime**) használatával megalkottunk egy hat faktort pontozó skálát, a **SUSPEKT** skálát. A SUSPEKT pontozó skála használatával primer supratentorialis vérzésekben lehetőség nyílik a kimenetel becslésére, mely a 7. és 8. táblázatokon látható.

Változó	Értéke adott betegnél (x)	Koefficiens (b)	b és x szorzata (bx)
SU : serum glükóz [mmol/L]	8.097	0.105504	0.854244
S : relatív teljes haematoma térfogat	0.027	68.94767	1.845598
P : felvételi systolés vérnyomás [Hgmm]	174.728	0.003043	0.53161
E : intraventricularis vér (nincs = 0, van = 1)	0.416	0.441198	0.183538
K : serum kálium [mmol/L]	4.054	-19.2919	-78.2126
serum kálium négyzete [mmol/L] ²	16.436	2.329607	38.28992
T : életkor [év]	67.168	0.040057	2.690528
regressziós konstans	1	33.54228	33.54228

a bx értékek összege →

-0.2749

=
sbx

az $e^{sbx}/(1+e^{sbx})$ képlettel kapott érték →

0.431706

=
pr

7. táblázat: A többszörös regressziós analízis alapján a 30 napos mortalitás számos változóval statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott. A táblázatban a SUSPEKT pontozó skála használatának egy példája látható. Az x oszlopban a jelen vizsgálatban tapasztalt átlagértékek szerepelnek, emiatt láthatóak tizedesjegyek az intraventricularis vérzés esetében. Az e az Euler-féle számot jelöli. A beteg értékeinek megadásával és az együttthatók használatával számolható a valószínűség (pr).

0.036732	minimum
0.095083	10. percentilis
0.133933	20. percentilis
0.190302	30. percentilis
0.263309	40. percentilis
0.376832	50. percentilis
0.516875	60. percentilis
0.769061	70. percentilis
0.918411	80. percentilis
0.975373	90. percentilis
0.999965	maximum

8. táblázat: Példa a SUSPEKT pontozóskála használatára. A bal oldali oszloppal összevetve a 7. táblázatban kapott *pr* értéket (0.432), a vizsgált beteg a 30 napos halálozás valószínűségét tekintve az 50. és a 60. percentilis értékek közé esik.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A klinikai és neuropathológiai diagnózisok összehasonlító elemzése

Az, hogy a Debreceni Egyetem Neurológia Klinikája stroke centrumként működik, magyarázza a tanulmányunkban szereplő stroke betegek döntő többségét. Az autopsia az általunk vizsgált betegpopulációban az állományvérzések, primer és metastaticus daganatok és központi idegrendszeri fertőzések eseteiben megerősítette a klinikai diagnózist. Az állományvérzések közül két esetben a neuropathológiai vizsgálat választ adott az aetiológiára is, fényt derítve egy esetben cerebralis amyloid angiopathiára, valamint másik esetben arteriovenosus malformatióra. Egy vertebrobasilaris területi keringészavar miatt felvett beteg hirtelen halálának okát, az arteria basilaris aneurysma rupturájából származó subarachnoidealis vérzést egyértelműen csak boncolással sikerült tisztázni.

Az autopsia az ischaemiás stroke eseteiben szolgált a legjelentősebb többletinformációval. Az irodalomban közölt adatok a HT előfordulását tekintve rendkívül eltérőek attól függően, hogy képalkotó vagy autopsiás eredményekre alapozódott-e a tanulmány, aszerint hogy a vizsgált betegek kaptak-e anticoaguláns, antithromboticus vagy fibrinolyticus kezelést, valamint a képalkotó eljárásokon alapuló tanulmányokban attól függően, hogy az adott képalkotó vizsgálatot a stroke kialakulásához viszonyítva mikor

végezték el. Az eredményeket a képalkotó vagy autopsiás eredmények összehasonlításakor mindemellett nem csupán a detektálás módja teszi nehezen összevethetővé, de nyilvánvalóan a vizsgált betegcsoport is jelentősen eltérhet az utóbbiaknál biztosan fatális kimenetel miatt. Kerényi és mtsai (2006) 245 ischaemiás stroke beteg autopsiás eredményeinek feldolgozásakor 29%-ban találtak HT-t. Lodder és mtsai (1986) 48 supratentorialis lokalizációjú ischaemiás stroke eset neuropathológiai vizsgálatakor 33%-ban találtak HT-t. Toni és mtsai (1996) 150 beteget vizsgáltak anterior keringés területében kialakult keringészavart követően. Egy héttel a stroke-ot követően vagy koponya CT vagy autopsia szolgált a HT detektálására, mely arányaiban 43% volt, ennek 89%-a petechiás vérzés, 11%-a kiterjedtebb haematoma volt. Celik és mtsai (2004) 86 ACM területi territorialis infarctuson átesett olyan beteget vizsgáltak, akik nem kaptak sem thrombocyta-aggregatio gátlót, sem anticoagulánst. A stroke kialakulását követően 72 órával készült koponya CT alapján a HT aránya az összes általuk vizsgált betegből 8.5%, azonban az ACM területi stroke eseteket vizsgálva 40.6% volt. Okada és mtsai (1989) 160 acut ischaemiás stroke beteget vizsgáltak. Koponya CT vizsgálatra alapozott eredményeik azt mutatták, hogy összesen 40.6 %-ban alakult ki HT, melynek 15.4 %-a látszott az első 1-4 napban, 67.7%-a látszott az első 10 napban és 100%-ban látszott a 30 napos koponya CT-n, 1 hónapon túl egyetlen esetben sem detektáltak újkeletű HT-t. Hornig és mtsai (1986) 65 beteg vizsgálatakor 28 esetben találtak HT-t, melynek 40%-a az első héten, míg további 60%-a látszott a második post-stroke héten elkészült koponya CT felvételen. Mindezek az eredmények jól mutatják, milyen nehéz meghatározni a HT diagnosztizálására legalkalmasabb időt, mely bizonyos terápiás beavatkozások hatásait, szövődményeit vizsgáló, meghatározott időszakra vonatkozó tanulmányokban a vizsgálat kezdetén már célzottan tervezhető. A mindennapi klinikai gyakorlatban azonban úgy, hogy annak gyakorisága és időpontja megbízható és költséghatékony is legyen, nehezen definiálható. Az ischaemiás stroke miatt kezelt betegek premortem kezelése hanyatló tudattal és kritikus általános állapotban gyakran elhúzódó lehet, akár napokig, hetekig is tarthat (Lodder és mtsai 1986, Kerényi és mtsai 2006), a mi anyagunkban a stroke és a halál között eltelt átlagos időtartam 11.71 nap volt (SD 13.16). Emiatt a kritikus időszakban a HT kialakulása sokszor csak ismételt képalkotó vizsgálatokkal (koponya CT vagy MRI) lenne lehetséges, mely azonban sem etikai, sem finansziális szempontok miatt nem megengedhető. Kontroll CT általában a thrombolysist követően 24 órával történik (Frendl és Csiba 2011, 59/2015. (XII. 30.) EMMI rendelet 2015b), míg a thrombolysissel nem kezelt betegekben nem is készül rutinszerűen kontroll CT, ha azt a beteg állapota nem követeli meg vagy éppen nem teszi azt lehetővé. Mindemellett számos tanulmányban megerősítették, hogy a

vérzéses transzformációk jelentős többsége nem jár a neurológiai tünetek rosszabbodásával (Fiorelli és mtsai 1999, Libman és mtsai 2005, Kerényi és mtsai 2006, Paciaroni és mtsai 2008).

Irodalmi adatok szerint a HT-k különböző típusainak előfordulása is eltérő az akut stroke kezelésekor alkalmazott terápia, valamint az eltérő definíciók szerint. Tanulmányunkban a HT-kat a már korábban Fiorelli és mtsai (1999) által leírtak szerint csoportosítottuk, kis és összefolyó petechiákat, valamint 30%-nál kisebb és nagyobb, vagy az infarcerált területen kívül eső parenchymás haematomákat elkülönítve. Az általunk vizsgált HT esetekben a HI1 26.5%-ban, a HI2 29.4%-ban, a PH1 29.4%-ban, a PH2 14.7%-ban fordult elő (4. táblázat). Okada és mtsai (1989) szintén autopsiás adatokat használva csak a kérget érintő kis petechiákat (56.9%), diffúz haemorrhagiát (18.5%), kis (3 cm-nél kisebb átmérőjű) (13.8%) és masszív (3 cm-nél nagyobb átmérőjű) haematomákat (10.8%) különítettek el. Fiorelli és mtsai (1999) az ECASS I tanulmányban vizsgálták akut stroke-ban az intravenás rt-PA kezelést követően kialakuló HT-k típusát és gyakoriságát. Vizsgálataik placebo kontroll mellett történtek, a HT detektálása 36 órán belül készült koponya CT-n látható eltérésekre alapozódott. Az általunk vizsgált esetektől nagymértékben eltérő betegpopuláció, valamint a HT kizárólag képalkotó eljárásokra alapozott megállapítása miatt HT altípusok megoszlása tekintetében eredményeink nem összevethetőek. Közleményük azonban megerősíti a korábban megjelent vizsgálatok eredményeit, miszerint rt-PA kezelést követően a HT előfordulási gyakorisága magasabb, kiterjedése nagyobb (Larrue és mtsai 2001, Berger és mtsai 2001, Paciaroni és mtsai 2008). A mi tanulmányunkban a PH1-2 eseteinek döntő többsége thrombolysissel kezelt betegekben alakult ki (4. táblázat). Mindemellett felvetődik a kérdés, mi lehet az oka annak, hogy a jelenleg rendelkezésre álló képalkotó eljárások birtokában is ekkora hányadot képviselnek a csak autopsiával diagnosztizált HT esetek. Ennek részben az állhat a háttérben, hogy thrombolysis végzése esetén a kontroll CT általában a thrombolysist követően 24 órával történik (Frendl és Csiba 2011, 59/2015. (XII. 30.) EMMI rendelet 2015b). Az rt-PA féléletideje ugyan csak néhány perces, a coagulációs cascade-ra gyakorolt hatása azonban elhúzódó (Matrat és mtsai 2013, Yaghi és mtsai 2014).

Fiorelli és mtsai (1999), valamint Berger és mtsai (2001) az ECASS I és ECASS II tanulmány adatainak feldolgozásával mindkét adatbázis eredménye alapján kizárólag a PH2 esetekben láttak összefüggést a vérzéses átalakulás kialakulása és az akut fázisban látható klinikai romlás szempontjából, a HT 1-2 és PH 1 típusú bevérzések nem befolyásolták a klinikai statust és a kimenetelt. A NINDS rt-PA tanulmányban (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997) elemzett symptomás intracerebrális vérzések 70%-a az ECASS klasszifikáció szerint

parenchymás haemorrhagiának felelt meg (*Hacke és mtsai 1995, Hacke és mtsai 1998, Hacke és mtsai 2008*). Az ECASS tanulmány symptomás intracerebrális vérzéseinek is jelentős hányada, 73.5%-a a parenchymás vérzések 1 és 2. csoportjának felelt meg (*Larrue és mtsai 2001*). Ezek az adatok azt jelzik, hogy azok a HT-k, melyek neurológiai hanyatláshoz vezetnek, általában a parenchymás vérzések kategóriájába tartoznak, dens haematoma formájában jelennek meg és kifejezett térfoglaló hatásuk van. Az általunk vizsgált PH2 típusú haematomák mindegyike thrombolysissel kezelt betegben alakult ki és mindegyike ismert volt már premortem is a kontroll koponya CT alapján. Mindemellett a stroke ellátásra szakosodott intenzív osztályos kezelés és a multiparametriás monitorozás mellett is viszonylag nagy arányban lehetett csak autopsiával igazolni a haemorrhagiás infarctusok 1-2. típusát és az 1. típusú parenchymás haematomákat, noha a thrombolysissel kezelt betegek mindegyikében, a thrombolysissel nem kezelt betegek közül pedig, állapotrosszabbodás miatt, 6 esetben történt kontroll koponya CT.

Vannak tanulmányok, melyek azt is felvetették, hogy számos, akár a HT asymptomás formájának is lehet negatív következménye a kimenetelt illetően, összehasonlítva a HT-val nem járó esetekkel (*Dzialowski és mtsai 2007, Park és mtsai 2012*). Egy képalkotó eljárások eredményeire és patológiai eredményekre alapozott feltételezés szerint (*Cerebral Embolism Study Group 1984*) a haemorrhagiás infarctusok és parenchymás haematomák pathogenesis is eltérő: amíg a haemorrhagiás infarctusok feltehetően multifocalis vörösvértest extravasatio következményei, döntően a szürkeállományban, addig a parenchymás haematomák egy ischaemia, majd reperfusio által károsított érből származó vérzésnek a következményei. Miután a bevérzés a már necroticus szövet területén történik, a folyamat gyakran nem jár a klinikai állapotban megfigyelhető változással (*Álvarez-Sabín és mtsai 2013*), a haemorrhagiás infarctusok esetében még térfoglaló hatása sincs. Mindemellett a fatális kimenetelű acut stroke betegek általános állapota súlyos, halálukhoz még HT esetén is számos extracerebrális ok (pl. bronchopneumonia, szívelégtelenség, acut myocardialis infarctus, valamint tüdőembolia) vezethet.

Vizsgálatunkban nem az volt a célunk, hogy a HT okait, jeleit vagy kezelését feltárjuk, hanem hogy hangsúlyozzuk kialakulásának lehetőségét, így azt is, hogy még jelentős klinikai rosszabbodást nem mutató betegeknél is gondolni kell rá. Természetesen tanulmányunkban a fatális kimenetelű stroke esetek adatait dolgoztuk fel, tehát eredményeink nem extrapolálhatóak az összes ischaemiás stroke esetre. Érdemes azonban a későbbiekben így is megfontolni, szóba jön-e különösen a nagyobb kockázattal járó betegek esetében egy rutinszerűen, a hazabocsátást

megelőzően végzendő kontroll koponya CT mérlegelése. Ugyancsak megfontolandó a kontroll koponya CT elvégzése anticoaguláns kezelés indikációjának fennállása esetén is, amennyiben annak beállítása a stroke subacut-chronicus szakaszában történik. Ezekben az esetekben a terápia elindítása előtt érdemes a koponya CT kontrollját elvégezni. Mindemellett szeretnénk hangsúlyozni az autopsia fontosságát, mely a stroke ellátásra szakosodott, multiparametriás monitorizálásra alkalmas intenzív osztályos kezelés és jelenleg rendelkezésre álló képalkotó vizsgálati módszerek mellett is tud új információval szolgálni. Bár sokszor megkérdőjelezzük a szükségességét (*Roberts és mtsai 2012*), mindenképpen fontos visszajelzés mind a klinikusoknak, mind a radiológusoknak. A post-mortem neuropathológiai értékelés a minőségbiztosítás és az oktatás terén is kulcsfontosságú (*Petros és Wittekind 2014, Royal College of Pathologists of Australasia 2004, Shojania és mtsai 2002, Alafuzoff és mtsai 2012, Csonka és mtsai 2013*).

6.2. Sejthalál mechanizmusok ischaemiás stroke-ban

Humán agyi ischaemiában a stroke kezdetétől számított néhány percen belül a vérellátás kritikus csökkenése neuronális károsodáshoz vezet (*Astrup és mtsai 1981, Zivin 1998*). Az acut neuronális károsodás a PARP-1 túlaktiválódását eredményezi, melynek aztán túlzó mennyiségű poly(ADP-ribose) (PAR) szintézis, valamint az ATP és a NAD⁺ szint csökkenése miatt kiterjedt neuronális sejthalál a következménye (*Koh és mtsai 2005*). Az általunk vizsgált normál agyszövetben csak néhány PARP-1 immunreaktív neuron látszott, mely egybehangzó a korábbi tanulmányok eredményeivel (*Cookson és mtsai 1999, Love és mtsai 2000b*). A PARP-1 ischaemiát követő első három napban mind az infarctus magjában, mind a periinfarctusos régióban látható nuclearis jelenléte szintén megegyezik a korábbi humán kísérletek eredményeivel (*Love és mtsai 2000b*), azonban a mi anyagunkban a PARP-1 indukció lényegesen hosszabb ideig, egészen 2 hétig látszott az infarctus kialakulását követően. A cytoplasmaticus PARP-1 immunreaktivitás a periinfarctusos régióban volt a legjelentősebb és jól korrelált az apoptoticus morfológiát mutató TUNEL pozitív neuronok számával (5e. ábra). A túlélési időtől függetlenül intenzív nuclearis és cytoplasmaticus festődést egyidejűleg ugyanabban a sejtben sehol sem láttunk, ami a PARP-1 ischaemia indukált subcellularis áthelyeződésére utal. A nuclearis immunreaktivitás mind a PARP-1, mind a PARP-1 hasítása után keletkező p89 fragmentum esetében a növekvő neuronális ischaemiás károsodás pontszámával korrelált, ám a p89 fragmentum expressziójának csúcsa kissé késleltetetten, 3 nappal az ischaemiát követően jelent meg (5c. és 6a. ábrák). Azon neuronok száma, melyek

p89 fragmentum cytoplasmaticus jelenlétét mutatták, fordítottan korrelált a növekvő ischaemiás károsodás jelenlétével (6e. ábra). A PARP-1 enzimatis aktivitását a post-ischaemiás neuronok cytoplasmaticus PAR immunreaktivitása jelezte, mely együtt fordult elő a teljes hosszúságú és a hasított PARP-1 enzimekkel (7. ábra). Azt feltételezik, hogy a PAR elsősorban a nucleusban keletkezik, ám a későbbiekben a cytosolban található meg, ahol a mitokondriumokon keresztül indukálja a sejthalál útvonalak elindulását (Andrabi és mtsai 2006).

Cytoplasmaticus PARP-1 jelenlétet normál agyszövetben már egy olyan korábbi tanulmányban is leírtak, ahol 3 nem-neurológiai eset elemzése történt (Love és mtsai 2000b). Egy másik traumás agysérültekre fókuszáló vizsgálat azonban beszámolt nuclearis és egyidejű nuclearis-cytoplasmaticus PARP-1 jelenlétről is (Ang és mtsai 2003). A cytoplasmaticus jelenlét dominanciája a traumától a műtétig eltelt rövid idő esetén látszott (Ang és mtsai 2003). Mindezek a post-mortem vizsgálatok azonban végig magukban hordozzák annak az eshetőségét, hogy a megváltozott PARP immunreaktivitás valójában annak köszönhető, hogy a sejthalál útvonalak során a nuclearis tartalom elérhetőbbé válik az immunhisztokémiai festések számára. Meglepő módon a jelenlegi tanulmányban a PARP-1 nucleolaris jelenlétét is detektáltuk akár önmagában, akár nuclearis festődéssel egyidejűleg. A jelenség a 15-39 órás postinfarctusos időszakban látszott, kizárólag a periinfarctusos és a contralateralis zónákban (4d. ábra), azaz a sejtek energiakészletének a tekintetében a megkíméltebb területeken. Habár neuronokban nucleolaris PARP-1 jelenlétről eddig nem számoltak be, már leírták in vitro MDBK, HeLa és CHO sejtekben (Desnoyers és mtsai 1996), valamint rágeszáló fibroblastokban (Meder és mtsai 2005), aktív RNS szintézis jeleként értelmezve (Fakan és mtsai 1988).

Az ACA-3 kontrollokban látható elszórt jelenléte a kaszpázok axon növekedésben, synapticus plaszticitásban, valamint a normál agyi integritás fenntartásában betöltött szerepével van összefüggésben (McLaughlin 2004). Összességében a neuronális cytoplasma ACA-3 immunreaktivitása a penumbra-ban volt a legmagasabb – ott, ahol a legjelentősebb az apoptózis előfordulás (Guglielmo és mtsai 1998, Ferrer és Planas 2003, Sairanen és mtsai 2006). Az ACA-3 jól ismert szerepe, hogy inaktiválja a PARP-1-t. Miután az utóbbi nuclearis elrendeződésű, ez az ACA-3 nuclearis lokalizációját sugallta volna, így meglepő volt, hogy a postischaemiás ACA-3 immunreaktivitás elsősorban a cytoplasmában látszott (Velier és mtsai 1999). Egy korábbi humán agyi ischaemiáról szóló tanulmányban az ACA-3 mind a nucleusban, mind a cytoplasmában erősen expresszáldott (Love és mtsai 2000b). A mi eredményeink hasonlóak a Ferrer és Planas eredményeihez (Ferrer és Planas 2003), akik

felelősséget patkányok penumbrából származó mintákban az ACA-3 jelenlétét Western blot analízissel csak a cytoplasmában tudták demonstrálni.

Jelenlegi megfigyeléseink és korábbi irodalmi adatok (*Sairanen és mtsai 2006*) is azt a feltételezést támogatják, hogy a teljes hosszúságú és hasított PARP-1 túlnyomóan nuclearis jelenléte a necroticus, míg cytoplasmaticus jelenléte inkább a zajló apoptoticus folyamatokra utal. Néhány nap elteltével a penumbra területén zajló PARP-1 hasítás arra utal, hogy a sejt igyekszik a necroticus útvonalat az ATP igényes apoptosis irányába tolni. Egy korábbi tanulmányban in vitro sikerült demonstrálni, hogy apoptosis során a PARP-1 hasítást követően a p89 fragmentum a nucleusból a cytoplasmába migrálódik (*Soldani és mtsai 2001*).

Egy humán atherothromboticus infarctusokat vizsgáló tanulmányban arra a megállapításra jutottak, hogy az apoptosis humán focalis agyi ischaemiában a sejthalál útvonalak alacsony hányadát érinti, mert számos neuron az ischaemiás területben az ischaemiás neuronális sejthalál morfológiai eltéréseit mutatta ACA-3 pozitivitás nélkül (*Love és mtsai 2000a*). A mi eredményeink humán agyi ischaemiában az apoptosis és necrosis egyidejű jelenlétét támogatják, összhangban Sairanen és mtsainak (2006) eredményeivel, akik leírták, hogy a TUNEL pozitivitás csökkenése a necrosis nagyobb arányú jelenlétével korrelál.

A PARP-1 gátlás klinikai hasznát humán betegségekben, úgymint myocardialis infarctusban, stroke-ban és daganatos betegségekben komoly érdeklődés övezi, mely a PARP-1 mind cardiovascularis, mind inflammatoricus kórképekben megfigyelt kétélű kard szerepére, valamint DNS repair-ben betöltött szerepére alapozódik (*Graziani és mtsai 2005*). Amint azt Graziani és Szabó (2005) összefoglalta, jelentős mennyiségű irodalom támogatja azt a nézetet, hogy az enyhe, kijavítható DNS károsodással rendelkező sejtek csakúgy, mint a súlyos DNS károsodással rendelkező sejtek PARP-1 gátlással egy közös útvonalra, azaz az apoptoticus sejteliminációra készíthetők. A kaspáz-3 közvetített PARP-1 inaktiváció azt sugallja, hogy a PARP-1 aktiváció blokkolása lényeges pont az apoptosis folyamatában. Az az elgondolás, hogy a necrosis elleni védelem a PARP-1 inaktivációja és gátlása által lehetséges, elérhetővé teszi a necrosist a farmakológiai intervenciók célpontjaként (*Graziani és Szabó 2005*). Kísérleteink támogatják azt a feltételezést, hogy a PARP-1 túlaktiválódásának gátlása terápiás támadáspontként is szóba jön humán agyi ischaemia kezelésében azzal, hogy a további necroticus sejtfolyamatok, a következményes sejtszintű energiavesztés gátlását és számos pro-inflammatoricus szignál transzdukciós folyamat down-regulációját eredményezhetné (*Szabó és mtsai 2006*).

Tanulmányunk fő korlátja az adatok deskriptív jellege, azaz intervencióra nem volt lehetőségünk és adataink immunhisztokémiai eredményeken alapulnak. Megítélésünk szerint az általunk használt neuropathológiai minta kiválóan alkalmas volt a mikroszkópos feldolgozásra, összehasonlítva pl. azzal, ha homogenizátumként kizárólag Western blot analízisre alapoztuk volna, mely utóbbinál például a cellularis lokalizáció információja elvész.

Szintén korlátként említhető a bár kiterjedt, azonban csak neuronokra vonatkozó adathalmaz, mely nem tartalmazza az egyéb, neurovascularis egységhez tartozó többi sejt (*del Zoppo 2006, Mehta és mtsai 2007*) adataiból származó eredményeket. Érdemes megemlíteni azt is, hogy cohortunk súlyos, letális esetekből származó mintákat dolgozott fel.

6.3. A 30 napos kimenetel vizsgálata spontán, supratentorialis lokalizációjú intracerebrális vérzésekben

A primer intracranialis vérzések fatális kimenetelének prediktorait széles körben vizsgálták (*Tuhrim és mtsai 1991, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Cheung és Zou 2003, Shaya és mtsai 2005, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007*), ennek ellenére még nem sikerült eddig egyetlen megbízható és széles körben használt értékelő skálát sem létrehozni. A mi célunk az volt, hogy egy relative egyszerű, reprodukálható, költséghatékony pontozóskálát alkossunk, mely klinikai és epidemiológiai adatokat használ. Eredményeink azt mutatják, hogy a systolés vérnyomás, a serum káliumszint, a serum glükózsztint és a thrombocytaszám független és statisztikailag szignifikáns rizikófaktorai a primer intracranialis vérzések 30 napos mortalitásának. Emiatt egy klinikai kimenetel becslésére alkalmas prediktív pontozóskála használatát javasoljuk spontán intracranialis vérzések esetén, melynek neve SUSPEKT és összesen hat paramétert foglal magába (serum glükóz; teljes haematoma térfogat; systolés vérnyomás, intraventricularis vérzés jelenléte, serum káliumszint, életkor).

A laboratóriumi paraméterek közül a stroke kezdetén mért serum glükózsztint („SU”) szignifikáns összefüggést mutatott a 30 napos mortalitással. Korábbi tanulmányokban már leírtak hasonló eredményeket (*Hornýák és mtsai 2004, Fogelholm és mtsai 2005b, Mansouri és mtsai 2013*), ugyanakkor más kutatások nem igazolták hogy ICH-ban a hyperglycaemia szignifikáns és független prediktor lenne (*Tuhrim és mtsai 1991, Hemphill és mtsai 2001*). Stead és mtsai (2010) a korai halálozást vizsgálták (< 7 nap), melynek a felvételi emelkedett vércukorszint diabeteses és nem diabeteses betegekben is prediktora volt.

A haematoma mérete és méretének változása szintén lényegesnek bizonyult az

állományvérzések utáni kimenetelt illetően. Tanulmányunkban mind az abszolút, mind a relatív haematomaterfogat („S”), mind a haematoma növekedési index, mind az intraventricularis vérzés jelenléte és mérete prediktornak számított a 30 napos mortalitás tekintetében. Mi egyébként az abszolút haematoma térfogat használatát ajánljuk, mivel ennek a számítása egyszerűbb és a prediktív értéke a relatív haematoma térfogatával megegyező. A legtöbb közlemény egyetért abban, hogy haematoma kiterjedése ICH-ban mind a mortalitásnak, mind a csökkent funkcionális kimenetelnek erős determinánsa (*Tuhrim és mtsai 1991, Broderick és mtsai 1993, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007*).

A felvételnél mért magas systolés (*Kazui és mtsai 1996*) és diastolés (*Kumar és mtsai 2009*) vérnyomás a haematoma méretének növekedésében meghatározó. Az emelkedett arteriális középvérnyomás és a magas diastolés vérnyomás a mortalitással, a magas systolés és diastolés vérnyomás mortalitással és a kedvezőtlen kimenetellel együttesen korrelál szignifikánsan (*Willmot és mtsai 2004*). Dandapani és mtsai (1995) a felvételnél észlelt, 145 Hgmm-nél magasabb arteriális középvérnyomást találták kedvezőtlennek a kimenetel szempontjából. Irodalmi adatok azonban arról is vannak, hogy a nagyon alacsony tensioérték sem kívánatos, a 120 Hgmm alatti systolés vérnyomás szintén összefügg a kedvezőtlen kimenetellel (*Vemmos és mtsai 2004*). Az INTERACT II. tanulmányban a systolés vérnyomás drasztikus (140 Hgmm alá) és mérsékelt (180 Hgmm) csökkentésének hatását hasonlították össze 6 órán belül kialakult, primer cerebrális állományvérzést szenvedett betegeken. A systolés vérnyomás intenzív csökkentésének statisztikailag kedvező hatását sem a haematoma növekedés, sem a rokkantság, sem a fatális kimenetel szempontjából nem sikerült igazolniuk. Vizsgálatukból kizárták mindazokat a betegeket, akiknél a klinikai vagy radiológiai tünetek alapján magas 24 órás mortalitást valószínűsítettek (*Qureshi és mtsai 2014*). A mi eredményeink a magas systolés vérnyomás („P”) prediktor szerepét igazolták a 30 napos mortalitás esetén.

Irodalmi adatok szerint az intraventricularis vér jelenléte és mennyisége („E”) erősen korrelál a kimenetellel akár az összes, akár csak a supratentorialis lokalizációjú vérzéseket tekintjük (*Tuhrim és mtsai 1991, Broderick és mtsai 1993, Tuhrim és mtsai 1999, Hemphill és mtsai 2001, Cheung és Zou 2003, Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007*).

A legtöbb közlemény egyetért abban, hogy haematoma kiterjedése ICH-ban mind a mortalitásnak, mind a csökkent funkcionális kimenetelnek erős determinánsa (*Tuhrim és mtsai*

1991, Broderick és mtsai 1993, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007).

Vizsgálataink alapján a serum káliumszint („K”) és a 30 napos halálozás között nagyon erős, szignifikáns összefüggés van, bármely irányba térjen is el a káliumszint a normálistól (mind a magasabb, mind az alacsonyabb értékek esetén), mely eredmény újdonságnak számít. Egy korábbi tanulmányban 55 haemorrhagiás stroke-ot szenvedett betegből csaknem 40%-ban találtak abnormális káliumszintet, azonban nem vizsgálták ennek a prognózisra vonatkozó hatásait (Alam és mtsai 2012). Egy korábbi közlemény szerint a thalamus vérzést szenvedett betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő elektrolit eltérés, mint nem thalamus vérzésekben, emellett az elektrolit eltéréssel rendelkező betegek mortalitása szignifikánsan magasabb volt a normál elektrolittal rendelkező betegekhez képest (Guo és mtsai 2011). A mi eredményünket a káliumszint akár magasabb, akár alacsonyabb tartományokba történő eltéréseinek a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásait illetően feltehetően a kardiológiai hatások (kamrafibrillatio, hirtelen szívmegállás) is magyarázzák, azaz extrém káliumszintbeli eltérés esetén a halál nem az intracranialis nyomás fokozódása, hanem a cardialis dysfunctio miatt következhetett be.

Az életkornak („T”) borderline prediktív értéke volt ($p=0.054$), mely egybehangzó a korábbi eredményekkel, melyek szerint az életkor szerepe az ICH kimenetelben kétséges. Néhány korábbi tanulmány szerint az életkor szignifikánsan korreláló, független faktor a halálos kimenetelről (Juvela 1995, Kim és mtsai 2014), míg mások nem találtak ugyanilyen összefüggést (Broderick és mtsai 1993) vagy csak a 65 (Ruiz-Sandoval és mtsai 2007, Celikbilek 2013) vagy 80 évnél idősebb (Hemphill és mtsai 2001) betegcsoportban tudták mindezt igazolni.

Tanulmányunkban az alacsony vérlemezkeszám a halálos kimenetel prediktorának bizonyult. Korábbi irodalmi adatok megerősítik ezt, mind az alacsony thrombocytaszám, mind a thrombocyta dysfunctio szignifikánsan korrelált a haematoma növekedésével (Ziai és mtsai 2003). Az alacsony haemoglobin koncentráció nem volt összefüggésben a 30 napos halálos kimenetellel. Habár Kumar és mtsai (2009) az anaemiát és az alacsony fehérvérsejtszámot is összefüggőnek találták a nagyobb haematoma mérettel, a mi eredményeink nem igazolták egyik változó szignifikáns szerepét sem a 30 napos mortalitás tekintetében.

A tünetek kezdete és az első CT között eltelt idő erősen, fordítottan korrelált a halálos kimenetellel. Ez a paradox kapcsolat feltehetően azzal magyarázható, hogy azok a betegek kerültek mihamarabb kórházba, akiknek gyorsan romló, súlyos tünetei voltak, míg a kevésbé

fenyegető állapotok (pl. kisebb méretű állományvérzéssel összefüggésben enyhébb tünetek) esetén a kórházba jutásig eltelt idő hosszabb volt.

A dohányzás és a 30 napos halálozás tekintetében nem találtunk összefüggést. Egy kínai tanulmányban a korábbi dohányzás mind ischaemiás, mind haemorrhagiás stroke esetén független rizikófaktor volt (Wong 1999), míg mások szintén nem találtak kapcsolatot (Juvela 1995, Fekete és mtsai 2015). Ikehara és mtsai (2008) a nagy mennyiségű alkohol fogyasztás és a haemorrhagiás stroke halálozás tekintetében férfiaknál szignifikáns összefüggést talált, ezzel szemben a mi eredményeink nem igazoltak összefüggést az alkoholfogyasztás és a halálos kimenetel között. Számos tanulmányban a miénkhöz hasonló eredményeket közöltek (Hansagi és mtsai 1995, Hornyák és mtsai 2004, Mansouri és mtsai 2013, Fekete és mtsai 2015).

Az ICH kimenetelét becslő skálák számos faktorra fókuszálnak: életkor (Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), nem (Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001), a haematoma lokalizációja és kiterjedése (Tuhim és mtsai 1991, Lisk és mtsai 1994, Hemphill és mtsai 2001, Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), az intraventricularis vérzés jelenléte (Tuhim és mtsai 1991, Lisk és mtsai 1994, Tuhim és mtsai 1999, Hemphill és mtsai 2001, Cheung és Zou 2003, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), a haemorrhagia subarachnoidealis térbe törése (Cheung és Zou 2003), a kiindulási koponya CT-n látható hydrocephalus (Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005), tudatzavar (Tuhim és mtsai 1991, Hemphill és mtsai 2001, Weimar és mtsai 2006, Ruiz-Sandoval és mtsai 2007), focalis neurológiai tünetek észlelése felvételtkor (Hornyák és mtsai 2004, Shaya és mtsai 2005), magas NIHSS összpontszám (Cheung és Zou 2003, Weimar és mtsai 2006), pulzusnyomás (systolés és diastolés vérnyomás különbsége) (Hemphill és mtsai 2001, Cheung és Zou 2003). Az eddig használt prognosztikai skálákkal összehasonlítva a SUSPEKT kétségtelen előnye, hogy két könnyen detektálható paramétert is tartalmaz, egyrészt a serum káliumszintet, mely újdonságnak, valamint a hyperglycaemiát, mely egy korrigálható klinikai faktornak számít (Steiner és mtsai 2014). A másik előny, hogy mindössze hat olyan paramétert vizsgál, melyek a haematoma térfogat kivételével konzervatív (azaz nem sebészi) módon is befolyásolhatóak.

Vizsgálatunk rendelkezik bizonyos korlátokkal a praehospitalisan elhunyt betegeket, a multilobaris vérzések kizárását, valamint a túlélő csoportban néhány esetben hiányzó második, kontroll CT-t tekintve.

ÚJ EREDMÉNYEINK

1) A Debreceni Egyetem Neuropathológiai Laboratóriumában két év alatt elvégzett agyboncolások eredményeit feldolgozva igazoltuk, hogy a korszerű diagnosztikus eljárások rutinszerű és körültekintő alkalmazása mellett sem nélkülözhetőek az autopsiák, melyek a klinikai diagnózisok megerősítésén túl számos esetben pontosíthatják vagy tisztázhatják az *in vivo* elvégzett eljárásokkal nem felderíthető eseteket.

2) A szakirodalom alapján az ischaemiás stroke vérzéses transzformációjának viszonylag gyakori kialakulása és gyakran tünetszegény, neurológiai állapotromlást nem okozó előfordulása ismert jelenség, azonban a témában megjelent közlemények döntő többsége képalkotó eljárások adataira támaszkodik. Összehasonlítva a meghatározott időtartamra tervezett, az adott vizsgálatra megalkotott protokollok szerint elvégzett diagnosztikus eljárások adatait feldolgozó tanulmányokkal, vizsgálatunk retrospektív adatokkal szolgál atekintetben, hogy a *rutin* neurológiai gyakorlatban, a szakmai protokollokat követve végzett képalkotó eljárások alkalmazása mellett is számos esetben rejtve marad az ischaemiás stroke vérzéses transzformációja fatális kimenetelű acut stroke esetekben. Megállapítottuk, hogy a vérzéses transzformáció a stroke ellátásra szakosodott kezelés mellett is viszonylag nagy arányban fordul elő és annak ellenére, hogy a mindennapi gyakorlatban a klinikusok tisztában vannak kialakulásának lehetőségével és ennek megfelelően erőfeszítések is történnek elkerülésére és felderítésére, napjainkban is csak autopsiával igazolható az esetek döntő többsége.

3) A PARP-1 nucleolaris jelenlétét neuronokban elsőként írtuk le. Tanulmányunkban a PARP-1 nucleoláris jelenlétét önmagában és nuclearis festődéssel együtt vizsgálva is sikerült detektálnunk. A jelenség a 15-39 órás postinfarctusos időszakban látszott, kizárólag a periinfarctusos és a contralateralis zónákban, azaz a sejtek energiakészletének tekintetében a megkíméltebb területeken.

4) Jelenlegi megfigyeléseinkkel humán mintán igazoltuk azt a feltételezést, hogy a teljes hosszúságú és hasított PARP-1 túlnyomóan nuclearis jelenléte a necroticus, míg cytoplasmaticus jelenléte inkább a zajló apoptoticus folyamatokra utal.

5) Jelenlegi megfigyeléseinkkel humán mintán demonstráltuk azt a korábbi *in vitro* eredményt, hogy apoptosis során a PARP-1 p89 fragmentuma a nucleusból a cytoplasmába migrálódik.

6) Eredményeinkkel sikerült igazolni az apoptosis és necrosis egyidejű jelenlétét a penumbrában humán agyi ischaemiát követően.

7) Vizsgálataink alapján a serum káliumszint és a 30 napos halálozás között nagyon erős, szignifikáns összefüggést észleltünk, a káliumszint normálistól történő bármely irányú eltéréseivel, azaz mind a magasabb, mind az alacsonyabb értékek esetén.

8) A serum glükóz (Sugar); a teljes haematoma térfogat (Size); a systolés vérnyomás (Pressure); az intraventricularis vérzés megjelenése (Extension to the ventricular system), a serum káliumszint (Kalium), valamint az életkor (lifeTime) használatával megalkottunk egy hat faktort pontozó skálát, a SUSPEKT skálát, melynek használatával primer supratentorialis vérzésekben lehetőség nyílik a kimenetel becslésére. Az eddig használt prognosztikai skálákkal összehasonlítva a SUSPEKT előnye, hogy két könnyen detektálható paramétert is tartalmaz, egyrészt a serum káliumszintet, mely újdonságnak, valamint a hyperglycaemiát, mely egy korrigálható klinikai faktornak számít. További előnye a skálának, hogy mindössze hat olyan paramétert vizsgál, melyek a haematoma térfogat kivételével konzervatív (azaz nem sebészi) módon is befolyásolhatóak.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Tanulmányunkban cerebrovascularis kórképek post-mortem neuropathológiai vizsgálatát tűztük ki célul. Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem és a Helsinki Egyetem Neurológiai Klinikáján kezelt és ott elhunyt betegekből származó mintákon végeztük. Mindkét intézet stroke centrumként működik, nagyszámú akut stroke beteg ellátásáért felelős, kiváló munkakapcsolattal a neuropathológiai munkáért felelős egységekkel (Debreceni Egyetem Pathológia Intézet, Neuropathológiai Laboratórium, Helsinki Egyetem Pathológia Intézet, Biomedicum Helsinki). Ez tette lehetővé, hogy ischaemiás stroke-ben vizsgáljuk a HT-k gyakoriságát, valamint immunhisztokémiai módszerekkel tanulmányozzuk a neuronális sejthalál mechanizmusokat, haemorrhagiás stroke-ban pedig kutassuk a 30 napos mortalitást prognosztizáló faktorokat.

Tanulmányunk bizonyítékokkal szolgált a post-mortem neuropathológiai vizsgálatok fontosságát és létjogosultságát illetően, melyek a klinikai diagnózisok megerősítésén túl sok esetben tisztázatlan klinikai kérdésekre adhatnak választ. Eredményeinkből az is kiderül, hogy az ischaemiás infarctusok HT-ja a stroke ellátásra szakosodott kezelés mellett is viszonylag nagy arányban fordul elő és a gondos klinikai követés, valamint a képalkotó eljárások nyújtotta lehetőségek ellenére is csak autopsiával igazolható az esetek döntő többségében.

Tanulmányunk demonstrálja a PARP-1 neuronális overexpresszióját, hasítását és annak subcellularis transzlokációját, valamint az ACA-3 neuronális overexpresszióját humán ischaemiás stroke-ban. Humán post-mortem mintán igazoltuk a necrosis és apoptosis egyidejű, de az ischaemiás neuronális károsodás kiterjedésétől függő jelenlétét ischaemiás stroke-ban és felmerült az órák helyett akár napokig tartó terápiás ablak reménye is a későbbi terápiás próbálkozások tekintetében.

Igazoltuk, hogy a systolés vérnyomásérték, a serum kálium- és glükózsztint, a thrombocytaszám, az abszolút és relatív haematoma térfogat, a haematoma növekedési index, valamint a haematoma intraventricularis jelenléte és mérete a primer supratentorialis állományvérzések 30 napos túlélésének független prediktorai. Kifejlesztettük a SUSPEKT pontozó skálát, mely a későbbiekben, nagyobb esetszámú anyagon validálva segítséget nyújthat a várható prognózis figyelembevételével kialakított optimális individuális terápia megtervezésében vagy klinikai vizsgálatok során a megfelelő betegek kiválasztásában.

8. SUMMARY

We aimed to study cerebrovascular diseases by post-mortem neuropathological analysis.

We performed our study using brain samples from the Department of Neurology, University of Debrecen and from the Department of Neurology, University of Helsinki. Both departments are regional stroke centres, responsible for the treatment of many of acute stroke cases and have excellent cooperation with the pathological and neuropathology units. Based on this we had an excellent possibility to study the frequency of haemorrhagic transformations, the cell death mechanisms in ischaemic stroke, and the predictors of 30-day fatal outcome in primary supratentorial intracerebral haemorrhage.

In conclusion, our study provided solid evidence that post-mortem neuropathological examination is important not only in confirming the clinical diagnosis but also reveals in a high proportion of patients undisclosed clinically relevant brain pathologies. We demonstrated that neuropathological evaluation could reveal much higher proportion of haemorrhagic transformation of ischaemic stroke than it was expected by careful clinical monitoring and use of imaging techniques in the routine neurological practice.

Our study demonstrated neuronal overexpression, cleavage, and subcellular translocation of PARP-1 along with neuronal overexpression of ACA-3 in human ischaemic stroke. We demonstrated the concomitance of necrosis and apoptosis and their relation to the extent of ischaemic neuronal damage in human ischaemic stroke. Moreover, the induction of several cell death mediators described originally in animal experiments (ACA-3, PAR, PARP-1) was translated to human ischaemic stroke and importantly, with a prolonged window of therapeutic opportunity lasting up to several days instead of hours.

We have demonstrated that systolic blood pressure, serum potassium and glucose levels, platelet count, absolute and relative haematoma volumes, haematoma growth index, and presence and size of intraventricular haemorrhage independently predict 30-day fatal outcome in primary supratentorial ICH. We developed the SUSPEKT score which after validation on large independent datasets may be applicable in clinical practice for patient selection to optimize individual management and for assessment of eligibility for clinical trials.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA. 1987;257(7):949-952. PubMed PMID: 3806877.

Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J Clin Invest. 1950;29:795. PubMed PMID: 15436672.

Ahmed N, Kellert L, Lees KR, Mikulik R, Tatlisumak T, Toni D; SITS Investigators. Results of intravenous thrombolysis within 4.5 to 6 hours and updated results within 3 to 4.5 hours of onset of acute ischemic stroke recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): an observational study. JAMA Neurol. 2013;70:837-844. PubMed PMID: 23689267.

Alafuzoff I, Gelpi E, Al-Sarraj S, Arzberger T, Attems J, Bodi I, Bogdanovic N, Budka H, Bugiani O, Englund E, Ferrer I, Gentleman S, Giaccone G, Graeber MB, Hortobágyi T, Höftberger R, Ironside JW, Jellinger K, Kavantzias N, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Meyronet D, Monoranu C, Parchi P, Patsouris E, Roggendorf W, Rozemuller A, Seilhean D, Streichenberger N, Thal DR, Wharton SB, Kretschmar H. The need to unify neuropathological assessments of vascular alterations in the ageing brain: multicentre survey by the BrainNet Europe consortium. Exp Gerontol. 2012;47:825-833. PubMed PMID: 22705312.

Alam MN, Uddin MJ, Rahman KM, Ahmed S, Akhter M, Nahar N, Swapan MK, Alam MM, Sultana N, Hallaz MM, Alam MM, Uddin MM, Bari MS, Israil MA. Electrolyte changes in stroke. Mymensingh Med J. 2012;21:594-599. PubMed PMID: 23134903.

Aldinucci A, Gerlini G, Fossati S, Cipriani G, Ballerini C, Biagioli T, Pimpinelli N, Borgognoni L, Massacesi L, Moroni F, Chiarugi A. A key role for poly(ADP-ribose) polymerase-1 activity during human dendritic cell maturation. J Immunol. 2007;179:305-312. PubMed PMID: 17579050.

Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2013;12:689-705. PubMed PMID: 23726850.

Andrabi SA, Kim NS, Yu SW, Wang H, Koh DW, Sasaki M, Klaus JA, Otsuka T, Zhang Z, Koehler RC, Hurn PD, Poirier GG, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) (PAR)

polymer is a death signal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:18308-18313. PubMed PMID: 17116882.

Ang BT, Yap E, Lim J, Tan WL, Ng PY, Ng I, Yeo TT. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression in human traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2003;99:125-130. PubMed PMID: 12854754.

Antunes AP, Schiefecker AJ, Beer R, Pfausler B, Sohm F, Fischer M, Dietmann A, Lackner P, Hackl WO, Ndayisaba JP, Thomé C, Schmutzhard E, Helbok R. Higher brain extracellular potassium is associated with brain metabolic distress and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2014;18:R119. PubMed PMID: 24920041.

Ariumi Y, Masutani M, Copeland TD, Mimori T, Sugimura T, Shimotohno K, Ueda K, Hatanaka M, Noda M. Suppression of the poly(ADP-ribose) polymerase activity by DNA-dependent protein kinase in vitro. *Oncogene*. 1999;18:4616-4625. PubMed PMID: 10467406.

Arnould MC, Grandin CB, Peeters A, Cosnard G, Duprez TP. Comparison of CT and three MR sequences for detecting and categorizing early (48 hours) hemorrhagic transformation in hyperacute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:939-944. PubMed PMID: 15205127.

Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:420-430. PubMed PMID: 12189384.

Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725. PubMed PMID: 6272455.

Attems J, Arbes S, Böhm G, Böhmer F, Lintner F. The clinical diagnostic accuracy rate regarding the immediate cause of death in a hospitalized geriatric population; an autopsy study of 1594 patients. *Wien Med Wochenschr*. 2004;154:159-162. PubMed PMID: 15182042.

Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*. 1995;26:2040-2043. PubMed PMID: 7482646.

Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129:382-387. PubMed PMID: 22197181.

Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2001;56:773-777. PubMed PMID: 11274313.

Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology*. 2007;68:737-742. PubMed PMID: 17182976.

Bartberger MD, Fukuto JM, Houk KN. On the acidity and reactivity of HNO in aqueous solution and biological systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2194-2198. PubMed PMID: 11226215.

Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboulé C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*. 2013;136:658-664. PubMed PMID: 23378220.

Benchoua A, Guégan C, Couriaud C, Hosseini H, Sampaio N, Morin D, Onténiente B. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. *J Neurosci*. 2001;21:7127-7134. PubMed PMID: 11549723.

Benyó Z, Lacza Z, Hortobágyi T, Görlach C, Sándor P, Wahl M: Neuronal nitric oxide synthase in the cerebrovascular endothelium. In: *Brain Activation and Cerebral Blood Flow Control*. Ed: M. Tomita, Elsevier Science, Amsterdam, International Congress Series, 2002;1235:479-487.

Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Csépany T, Fülesdi B, Bajkó Z, Szekeres C, Fekete K, Csiba L. The Debrecen Stroke Database: demographic characteristics, risk factors, stroke severity and outcome in 8088 consecutive hospitalised patients with acute cerebrovascular disease. *Int J Stroke*. 2009;4:335-339. PubMed PMID: 19765120.

Berg D, Youdim MB. Role of iron in neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17:5-17. PubMed PMID: 17179893.

Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32:1330-1335. PubMed PMID: 11387495.

Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in

very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005;36:2421-2425. PubMed PMID: 16210554.

Beslow LA, Licht DJ, Smith SE, Storm PB, Heuer GG, Zimmerman RA, Feiler AM, Kasner SE, Ichord RN, Jordan LC. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke*. 2010;41:313-318. PubMed PMID: 20019325.

Bravo Y, Martí-Fàbregas J, Cocho D, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, de la Ossa NP, Roquer J, Obach V, Maestre J, Martí-Vilalta JL. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:126-133. PubMed PMID: 18560215.

Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24:987-993. PubMed PMID: 8322400.

Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007;38:2001-2023. PubMed PMID: 17478736.

Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1986;17:1078-1083. PubMed PMID: 3810704.

Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59:669-674. PubMed PMID: 12221155.

Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*. 2004;35:1879-1885. PubMed PMID: 15178826.

Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, Jeerakathil T, Campbell BC, Barber PA, Bladin C, Fink J, Tress B, Donnan GA, Davis SM; EPITHET Investigators.

Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke*. 2010;41:72-77. PubMed PMID: 19926841.

Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, Gould B, McCourt R, Asdaghi N, Findlay JM, Emery D, Shuaib A; ICH ADAPT Investigators. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*. 2013;44:620-626. PubMed PMID: 23391776.

Büttner A. Neuropathological alterations in cocaine abuse. *Curr Med Chem*. 2012;19:5597-5600. PubMed PMID: 22856656.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1641-1649. PubMed PMID: 9186381.

Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:40-46. PubMed PMID: 12511748.

Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29:813-816. PubMed PMID: 9550516.

Cavaglia M, Dombrowski SM, Drazba J, Vasanji A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res*. 2001;910:81-93. PubMed PMID: 11489257.

Celik Y, Utku U, Asil T, Balci K. Factors affecting haemorrhagic transformation in middle cerebral artery infarctions. *J Clin Neurosci*. 2004;11:656-658. PubMed PMID: 15261244.

Celikbilek A, Goksel BK, Zararsiz G, Benli S. Spontaneous intra-cerebral hemorrhage: A retrospective study of risk factors and outcome in a Turkish population. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4:271-277. doi: 10.4103/0976-3147.118770. PubMed PMID: 24250158.

Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke*. 1984;15:779-789. PubMed PMID: 6474527.

Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*. 1986;43:71-84. PubMed PMID: 3510609.

Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:1717-1722. PubMed PMID: 12805488.

Chiarugi A. "Simple but not simpler": toward a unified picture of energy requirements in cell death. *FASEB J*. 2005a;19:1783-1788. PubMed PMID: 16260648.

Chiarugi A. Poly(ADP-ribosyl)ation and stroke. *Pharmacol Res*. 2005b;52:15-24. PubMed PMID: 15911330.

Choi KH, Park MS, Kim JT, Nam TS, Choi SM, Kim BC, Kim MK, Cho KH. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19:570-577. PubMed PMID: 21999175.

Chu X, Fu X, Zou L, Qi C, Li Z, Rao Y, Ma K. Oncosis, the possible cell death pathway in astrocytes after focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2007;1149:157-164. PubMed PMID: 17433269.

Citron BP, Halpern M, McCarron M, Lundberg GD, McCormick R, Pincus IJ, Tatter D, Haverback BJ. Necrotizing angitis associated with drug abuse. *N Engl J Med*. 1970;283:1003-1011. PubMed PMID: 4394271.

Cookson MR, Ince PG, Usher PA, Shaw PJ. Poly(ADP-ribose) polymerase is found in both the nucleus and cytoplasm of human CNS neurons. *Brain Res*. 1999;834:182-185. PubMed PMID: 10407112.

Crumrine RC, Marder VJ, Taylor GM, Lamanna JC, Tsipis CP, Scuderi P, Petteway SR Jr, Arora V. Intra-arterial administration of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) causes more intracranial bleeding than does intravenous rt-PA in a transient rat middle cerebral artery occlusion model. *Exp Transl Stroke Med*. 2011;3:10. PubMed PMID: 21933438.

Csonka T, Szepesi R, Bidiga L, Péter M, Klekner A, Hutóczy G, Csiba L, Méhes G, Hortobágyi T. [The diagnosis of herpes encephalitis--a case-based update]. *Hungarian. Ideggyogy Sz*. 2013;66:337-342. PubMed PMID: 24358690.

Csonka T, Murnyák B, Szepesi R, Kurucz A, Klekner Á, Hortobágyi T. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas. *Folia Neuropathol*. 2014;52:111-120. PubMed PMID: 25118896.

Cuadrado E, Ortega L, Hernández-Guillamon M, Penalba A, Fernández-Cadenas I, Rosell A, Montaner J. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release. *J Leukoc Biol.* 2008;84:207-214. PubMed PMID: 18390930.

D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, Ragonese P, Aridon P, Savettieri G. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:234-238. PubMed PMID: 21860236.

D'Amours D, Sallmann FR, Dixit VM, Poirier GG. Gain-of-function of poly(ADP-ribose) polymerase-1 upon cleavage by apoptotic proteases: implications for apoptosis. *J Cell Sci.* 2001;114:3771-3778. PubMed PMID: 11707529.

Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1995;26:21-24. PubMed PMID: 7839391.

Daniel S, Bereczki D. Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. *Ideggyogy Sz.* 2004;57:247-256. PubMed PMID: 15330400.

Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann Jacob wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:59-72. PubMed PMID: 25227260.

del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol.* 1992;32:78-86. PubMed PMID: 1642475.

del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med.* 2006;354:553-555. PubMed PMID: 16467542.

Desnoyers S, Kaufmann SH, Poirier GG. Alteration of the nucleolar localization of poly(ADP-ribose) polymerase upon treatment with transcription inhibitors. *Exp Cell Res.* 1996;227:146-153. PubMed PMID: 8806461.

Diedler J, Sykora M, Hahn P, Heerlein K, Schölzke MN, Kellert L, Bösel J, Poli S, Steiner T. Low hemoglobin is associated with poor functional outcome after non-traumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care.* 2010;14:R63. PubMed PMID: 20398266.

Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2002;1:417-425. PubMed PMID: 12849364.

Donnan GA. The 2007 Feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke*. 2008;39:242. PubMed PMID: 18048866.

Dorado L, Millán M, Pérez de la Ossa N, Guerrero C, Gomis M, Aleu A, López-Cancio E, Cuadras P, Dávalos A. Time to recanalization and risk of symptomatic intracerebral haemorrhage in patients treated with intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2012;19:1251-1255. PubMed PMID: 22568604.

Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47-95. PubMed PMID: 11773609.

Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;87:179-197. PubMed PMID: 17521716.

Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD; CASES Investigators. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke*. 2007;38:75-79. PubMed PMID: 17122437.

Eke A, Conger KA, Anderson M, Garcia JH. Histologic assessment of neurons in rat models of cerebral ischemia. *Stroke*. 1990;21:299-304. PubMed PMID: 2305408.

Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35:495-516. PubMed PMID: 17562483.

Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222. PubMed PMID: 20609967.

59/2015. (XII. 30.) EMMI rendelet. Az újabb stroke megelőzésének finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2015a;210:28459-28468.

59/2015. (XII. 30.) EMMI rendelet. Ischaemias stroke-ot elszenvedett, thrombolysisre alkalmas betegek ellátásának finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2015b;210:28469-28480.

Faden AI, Stoica B. Neuroprotection: challenges and opportunities. *Arch Neurol*. 2007;64:794-800. PubMed PMID: 17562927.

Fakan S, Leduc Y, Lamarre D, Brunet G, Poirier GG. Immunoelectron microscopical distribution of poly(ADP-ribose)polymerase in the mammalian cell nucleus. *Exp Cell Res*. 1988;179:517-526. PubMed PMID: 3142785.

Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, Huang CI, Lee CH. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med*. 2012;19:133-138. PubMed PMID: 22320363.

Fekete K, Szatmári S, Szőcs I, Szekeres C, Szász J, Mihálka L, Smolanka V, Kardos L, Csiba L, Bereczki D. Prestroke alcohol consumption and smoking are not associated with stroke severity, disability at discharge, and case fatality. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:31-37. PubMed PMID: 24103659.

Fekete K, Márton S, Tóth J, Csiba L, Fekete I, Bereczki D. Predictors of long-term outcome after intravenous or intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator treatment in the eastern Hungarian thrombolysis database. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jan;24(1):117-124. PubMed PMID: 25440339.

Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2005;36:1881-1885. PubMed PMID: 16081867.

Ferrer I, Planas AM. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:329-339. PubMed PMID: 12722825.

Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringelb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30:2280-2284. PubMed PMID: 10548658.

Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke*. 1997;28:866-872. PubMed PMID: 9099209.

Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Schneider A, Broderick JP, Woo D. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-1186. PubMed PMID: 16636234.

Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005a;76:1534-1538. PubMed PMID: 16227546.

Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005b;76:349-353. PubMed PMID: 15716524.

Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-554. PubMed PMID: 3363586.

Francis GE, Gray DA, Berney JJ, Wing MA, Guimaraes JE, Hoffbrand AV. Role of ADP-ribosyl transferase in differentiation of human granulocyte-macrophage progenitors to the macrophage lineage. *Blood*. 1983;62:1055-1062. PubMed PMID: 6313096.

Frendl A, Csiba L. Pharmacological and non-pharmacological recanalization strategies in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2011;2:32. PubMed PMID: 21660098.

Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282:2003-2011. PubMed PMID: 10591382.

Gao Y, Churilov L, Teo S, Yan B. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: experience from an Australian stroke centre. *J Clin Neurosci*. 2015;22:352-356. PubMed PMID: 25304437.

Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006;37:267-273. PubMed PMID: 16306459.

Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, Granger CB, Weisenberger JP, Green CL, Topol EJ, Mahaffey KW. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. *Stroke*. 1998;29:1799-1801. PubMed PMID: 9731597.

Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002a;33:2636-2641. PubMed PMID: 12411654.

Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002b;33:2631-2635. PubMed PMID: 12411653.

Germain M, Affar EB, D'Amours D, Dixit VM, Salvesen GS, Poirier GG. Cleavage of automodified poly(ADP-ribose) polymerase during apoptosis. Evidence for involvement of caspase-7. *J Biol Chem*. 1999;274:28379-28384. PubMed PMID: 10497198.

Go YM, Patel RP, Maland MC, Park H, Beckman JS, Darley-Usmar VM, Jo H. Evidence for peroxynitrite as a signaling molecule in flow-dependent activation of c-Jun NH(2)-terminal kinase. *Am J Physiol*. 1999;277:1647-1653. PubMed PMID: 10516206.

González-Conejero R, Fernández-Cadenas I, Iniesta JA, Marti-Fabregas J, Obach V, Álvarez-Sabín J, Vicente V, Corral J, Montaner J; Proyecto Ictus Research Group. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients. *Stroke*. 2006;37:2288-2293. PubMed PMID: 16857944.

Gradwohl G, Mazen A, de Murcia G. Poly(ADP-ribose) polymerase forms loops with DNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;148:913-919. PubMed PMID: 3120719.

Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:16-35. PubMed PMID: 3965856.

Graziani G, Battaini F, Zhang J. PARP-1 inhibition to treat cancer, ischemia, inflammation. *Pharmacol Res*. 2005;52:1-4. PubMed PMID: 15911328.

Graziani G, Szabó C. Clinical perspectives of PARP inhibitors. *Pharmacol Res*. 2005;52:109-118. PubMed PMID: 15911339.

Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 1995;38:254-259. PubMed PMID: 7654074.

Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, Chiu RI, Clatworthy AE, Liao A, Hyman BT, Rebeck GW. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 1998;50:961-965. PubMed PMID: 9566379.

Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *Int J Hematol*. 2012;95:333-345. PubMed PMID: 22477541.

Groves JT. Peroxynitrite: reactive, invasive and enigmatic. *Curr Opin Chem Biol.* 1999 Apr;3(2):226-35. PubMed PMID: 10226050.

Guglielmo MA, Chan PT, Cortez S, Stopa EG, McMillan P, Johanson CE, Epstein M, Doberstein CE. The temporal profile and morphologic features of neuronal death in human stroke resemble those observed in experimental forebrain ischemia: the potential role of apoptosis. *Neurol Res.* 1998;20:283-296. PubMed PMID: 9618690.

Guo Z, Wang T, Zhang JH, Qin X. Clinical analysis of electrolyte imbalance in thalamic hemorrhage patients within 24 h after admission. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;111:343-348. PubMed PMID: 21725779.

Ha HC, Snyder SH. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in the nervous system. *Neurobiol Dis.* 2000;7:225-239. PubMed PMID: 10964595.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017-1025. PubMed PMID: 7563451.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-1251. PubMed PMID: 9788453.

Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774. PubMed PMID: 15016487.

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;359:1317-1329. PubMed PMID: 18815396.

Hakim AM, Ryder-Cooke A, Melanson D. Sequential computerized tomographic appearance of strokes. *Stroke*. 1983;14:893-897. PubMed PMID: 6658992.

Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:607-612. PubMed PMID: 15692126.

Hallevi H, Grotta JC. Antiplatelet therapy and the risk of intracranial hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2008;65:575-576. PubMed PMID: 18474730.

Hansagi H, Romelsjö A, Gerhardsson de Verdier M, Andréasson S, Leifman A. Alcohol consumption and stroke mortality. 20-year follow-up of 15,077 men and women. *Stroke*. 1995;26:1768-1773. PubMed PMID: 7570723.

Harrington H, Heller HA, Dawson D, Caplan L, Rumbaugh C. Intracerebral hemorrhage and oral amphetamine. *Arch Neurol*. 1983;40:503-507. PubMed PMID: 6870612.

Hart RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology*. 2000;55:907-908. PubMed PMID: 11061242.

Hart RG, Easton JD. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*. 1986;17: 586–589.

Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897. PubMed PMID: 11283388.

Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-2060. PubMed PMID: 26022637.

Henning EC, Latour LL, Hallenbeck JM, Warach S. Reperfusion-associated hemorrhagic transformation in SHR rats: evidence of symptomatic parenchymal hematoma. *Stroke*. 2008;39:3405-3410. PubMed PMID: 18757286.

Herbstein DJ, Schaumburg HH. Hypertensive intracerebral hematoma. An investigation of the initial hemorrhage and rebleeding using chromium Cr51-labeled erythrocytes. *Arch Neurol*. 1974 May;30(5):412-4. PubMed PMID: 4821787.

Herceg Z, Wang ZQ. Failure of poly(ADP-ribose) polymerase cleavage by caspases leads to induction of necrosis and enhanced apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1999;19:5124-5133. PubMed PMID: 10373561.

Herzig R, Vlachová I, Mares J, Gabrys M, Sanák D, Skoloudík D, Bártková A, Burval S, Schneiderka P, Hlustík P, Král M, Zapletalová J, Kanovský P. Occurrence of diabetes mellitus in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Acta Diabetol*. 2007;44:201-207. PubMed PMID: 17786382.

Hesami O, Kasmaei HD, Matini F, Assarzagdegan F, Mansouri B, Jabbehdari S. Relationship between intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: a case-control study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:8-10. PubMed PMID: 26023579.

Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction—a prospective study. *Stroke*. 1986;17:179-185. PubMed PMID: 3515635.

Hornyák C, Kovács T, Pajor P, Szirmai I. [Prognosis and classification of hypertensive striatocapsular haemorrhages]. *Hungarian. Ideggyogy Sz*. 2004;57:228-241. PubMed PMID: 15330398.

Hortobágyi T, Nagy Z. [The characteristics of apoptosis and its role in cerebral ischemia] *Hungarian. Lege Artis Medicinae*. 1997;7:462-471.

Hortobágyi T, Görlach C, Benyó Z, Lacza Z, Hortobágyi S, Wahl M, Harkany T. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase-mediated activation of poly(ADP-ribose) polymerase in traumatic brain injury: neuroprotection by 3-aminobenzamide. *Neuroscience*. 2003;121:983-990. PubMed PMID: 14580948.

Hortobágyi T, Wise S, Hunt N, Cary N, Djurovic V, Fegan-Earl A, Shorrock K, Rouse D, Al-Sarraj S. Traumatic axonal damage in the brain can be detected using beta-APP immunohistochemistry within 35 min after head injury to human adults. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33:226-237. PubMed PMID: 17359363.

Hossmann KA. Ischemia-mediated neuronal injury. *Resuscitation*. 1993;26:225-235. PubMed PMID: 8134701.

Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36:557-565. PubMed PMID: 7944288.

Hua Y, Keep RF, Hoff JT, Xi G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. *Stroke*. 2007;38:759-762. PubMed PMID: 17261733.

Huntley GW. Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:743-757. PubMed PMID: 23047773.

Hüttner HB, Steiner T, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Mueller S, Wikner J, Meyding-Lamade U, Schramm P, Schwab S, Schellinger PD. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:404-408. PubMed PMID: 16373654.

Hüttner HB, Bergmann O, Salehpour M, Rácz A, Tatarishvili J, Lindgren E, Csonka T, Csiba L, Hortobágyi T, Méhes G, Englund E, Solnestam BW, Zdunek S, Scharenberg C, Ström L, Ståhl P, Sigurgeirsson B, Dahl A, Schwab S, Possnert G, Bernard S, Kokaia Z, Lindvall O, Lundeberg J, Frisén J. The age and genomic integrity of neurons after cortical stroke in humans. *Nat Neurosci*. 2014;17:801-803. PubMed PMID: 24747576.

Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A; Japan Collaborative Cohort Study Group. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke*. 2008;39:2936-2942. PubMed PMID: 18617651.

IMS Study Investigators. Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke*. 2006;37:847-851. PubMed PMID: 16439694.

Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematoma edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;86:445-448. PubMed PMID: 14753483.

International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1569-1581. PubMed PMID: 9174558.

Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-910. PubMed PMID: 2619783.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009;8:345-354. PubMed PMID: 19233730.

Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1977-1984. PubMed PMID: 8091441.

Juvela S. Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 1995;52:1193-1200. PubMed PMID: 7492294.

Kalóczkai G, Hortobágyi T. [The history of neuropathology in Debrecen, Hungary]. *Hungarian. Orv Hetil*. 2013;154:633-635. PubMed PMID: 23587543.

Kamel H, Navi BB, Hemphill JC 3rd. A rule to identify patients who require magnetic resonance imaging after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18:59-63. PubMed PMID: 21761271.

Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558-1562. PubMed PMID: 15136681.

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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1127-1136. PubMed PMID: 25814492.

Kase CS. Intracerebral hemorrhage: non-hypertensive causes. *Stroke*. 1986;17:590-595. PubMed PMID: 3526643.

Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57:1603-1610. PubMed PMID: 11706099.

Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Furuya K, Shimizu T, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, Kirino T. Genome-wide gene expression analysis for induced ischemic tolerance and delayed neuronal death following transient global ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:212-223. PubMed PMID: 14747748.

Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke*. 1996;27:1783-1787. PubMed PMID: 8841330.

Kent DM, Hinchey J, Price LL, Levine SR, Selker HP. In acute ischemic stroke, are asymptomatic intracranial hemorrhages clinically innocuous? *Stroke*. 2004;35:1141-1146. PubMed PMID: 15087567.

Kerényi L, Kardos L, Szász J, Szatmári S, Bereczki D, Hegedüs K, Csiba L. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *Eur J Neurol*. 2006;13:1251-1255. PubMed PMID: 17038041.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236. PubMed PMID: 24788967.

Khealani BA, Syed NA, Maken S, Mapari UU, Hameed B, Ali S, Qureshi R, Akhter N, Hassan A, Sonawalla AB, Baig SM, Wasay M. Predictors of ischemic versus hemorrhagic strokes in hypertensive patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15:22-25. PubMed PMID: 15670519.

Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*. 2002;33:95-98. PubMed PMID: 11779895.

Kim JW, Kim K, Kang K, Joe CO. Inhibition of homodimerization of poly(ADP-ribose) polymerase by its C-terminal cleavage products produced during apoptosis. *J Biol Chem*. 2000;275:8121-8125. PubMed PMID: 10713134.

Kim JS, Yang WI, Shim CY, Ha JW, Chung N, Chang HJ. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: severe complications of prosthetic valve endocarditis. *Korean Circ J*. 2011;41:490-493. PubMed PMID: 21949537.

Kim KD, Chang CH, Choi BY, Jung YJ. Mortality and real cause of death from the nonlesional intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;55:1-4. PubMed PMID: 24570810.

Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Aoki J, Terasawa Y. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue after t-PA thrombolysis as detected by MRI may be asymptomatic, but impair neurological recovery. *J Neurol Sci.* 2008;272:136-142. PubMed PMID: 18602647.

Kimura K, Sakai K, Iguchi Y, Shibazaki K, Sakamoto Y. Does ICA occlusion frequently have intracerebral hemorrhage after IV tissue plasminogen activator therapy for ischemic stroke? *Eur Neurol.* 2011;65:245-249. PubMed PMID: 21464569.

Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke.* 1989;20:741-746. PubMed PMID: 2728039.

Klotz LO, Schieke SM, Sies H, Holbrook NJ. Peroxynitrite activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human skin primary fibroblasts. *Biochem J.* 2000;352:219-225. PubMed PMID: 11062076.

Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. Mediation of cell death by poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Pharmacol Res.* 2005;52:5-14. PubMed PMID: 15911329.

Koivunen RJ, Haapaniemi E, Satopää J, Niemelä M, Tatlisumak T, Putaala J. Medical acute complications of intracerebral hemorrhage in young adults. *Stroke Res Treat.* 2015;2015:357696. PubMed PMID: 25722917.

Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke.* 1996 Aug;27(8):1304-1305. PubMed PMID: 8711791.

Kothbauer P, Jellinger K, Falment H. Primary brain tumour presenting as spontaneous intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1979;49:35-45. PubMed PMID: 230705.

Kremer PH, Jolink WM, Kappelle LJ, Algra A, Klijn CJ; SMART and ESPRIT Study Groups. Risk Factors for Lobar and Non-Lobar Intracerebral Hemorrhage in Patients with Vascular Disease. *PLoS One.* 2015;10:0142338. PubMed PMID: 26540190.

Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group.

Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1:259-281. PubMed PMID: 25104492.

Kuhn DM, Aretha CW, Geddes TJ. Peroxynitrite inactivation of tyrosine hydroxylase: mediation by sulfhydryl oxidation, not tyrosine nitration. *J Neurosci*. 1999;19:10289-10294. PubMed PMID: 10575026.

Kumar MA, Rost NS, Snider RW, Chanderraj R, Greenberg SM, Smith EE, Rosand J. Anemia and hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009;37:1442-1447. PubMed PMID: 19242340.

Kumari SR, Mendoza-Alvarez H, Alvarez-Gonzalez R. Functional interactions of p53 with poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) during apoptosis following DNA damage: covalent poly(ADP-ribosyl)ation of p53 by exogenous PARP and noncovalent binding of p53 to the M(r) 85,000 proteolytic fragment. *Cancer Res*. 1998;58:5075-5078. PubMed PMID: 9823314.

Kuramatsu JB, Gerner ST, Lücking H, Kloska SP, Schellinger PD, Köhrmann M, Hüttner HB. Anemia is an independent prognostic factor in intracerebral hemorrhage: an observational cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R148. PubMed PMID: 23880122.

Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*. 2005;65:518-522. PubMed PMID: 16116109.

Lacza Z, Horváth EM, Komjáti K, Hortobágyi T, Szabó C, Busija DW. PARP inhibition improves the effectiveness of neural stem cell transplantation in experimental brain trauma. *Int J Mol Med*. 2003;12:153-159. PubMed PMID: 12851710.

Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;7:97. PubMed PMID: 19919699.

Lakhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4:32. PubMed PMID: 23565108.

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;32:438-441. PubMed PMID: 11157179.

Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703. PubMed PMID: 20472172.

Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63:461-467. PubMed PMID: 15304576.

Leira R, Sobrino T, Blanco M, Campos F, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Moldes O, Millán M, Dávalos A, Castillo J. A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA). *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:113-119. PubMed PMID: 21861843.

Leist M, Single B, Castoldi AF, Kühnle S, Nicotera P. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exp Med*. 1997;185:1481-1486. PubMed PMID: 9126928.

Leist M, Jäätelä M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:589-598. PubMed PMID: 11483992.

Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*. 1997;91:479-489. PubMed PMID: 9390557.

Li Q, Huang YJ, Zhang G, Lv FJ, Wei X, Dong MX, Chen JJ, Zhang LJ, Qin XY, Xie P. Intraventricular Hemorrhage and Early Hematoma Expansion in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Sci Rep*. 2015;5:11357. PubMed PMID: 26087142.

Libman R, Kwiakowski T, Lyden P, Grotta JC, Tilley BC, Fagen SC, Levine SR, Broderick JP, Lin Y, Lewandowski C, Frankel MR; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Asymptomatic hemorrhagic transformation of cerebral infarction does not worsen long-term outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:50-54. PubMed PMID: 17904000.

Lieberman A, Hass WK, Pinto R, Isom WO, Kupersmith M, Bear G, Chase R. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24. PubMed PMID: 622739.

Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-1764. PubMed PMID: 8841325.

Lineberry TW, Bostwick JM. Methamphetamine abuse: a perfect storm of complications. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:77-84. PubMed PMID: 16438482.

Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology*. 1994;44:133-139. PubMed PMID: 8290048.

Liu L, Lin Z, Shen Z, Zhang G, Li S, Cao P. Platelet hyperfunction exists in both acute non-haemorrhagic and haemorrhagic stroke. *Thromb Res*. 1994;75:485-490. PubMed PMID: 7997987.

Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke*. 1986;17:626-629. PubMed PMID: 3738943.

Love S, Barber R, Srinivasan A, Wilcock GK. Activation of caspase-3 in permanent and transient brain ischaemia in man. *Neuroreport*. 2000a;11:2495-2499. PubMed PMID: 10943710.

Love S, Barber R, Wilcock GK. Neuronal death in brain infarcts in man. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000b;26:55-66. PubMed PMID: 10736067.

MacMillan-Crow LA, Crow JP, Thompson JA. Peroxynitrite-mediated inactivation of manganese superoxide dismutase involves nitration and oxidation of critical tyrosine residues. *Biochemistry*. 1998;37:1613-1622. PubMed PMID: 9484232.

Mallozzi C, Di Stasi AM, Minetti M. Activation of src tyrosine kinases by peroxynitrite. *FEBS Lett*. 1999;456:201-206. PubMed PMID: 10452558.

Mansouri B, Heidari K, Asadollahi S, Nazari M, Assarzagdegan F, Amini A. Mortality and functional disability after spontaneous intracranial hemorrhage: the predictive impact of overall admission factors. *Neurol Sci*. 2013;34:1933-1939. PubMed PMID: 23543380.

Marshall RS, Lazar RM, Pile-Spellman J, Young WL, Duong DH, Joshi S, Ostapkovich N. Recovery of brain function during induced cerebral hypoperfusion. *Brain*. 2001;124:1208-1217. PubMed PMID: 11353736.

Martínez-Hernández E, Martínez-Ramírez S, Delgado-Mederos R, Alcolea D, Marquié M, Marín R, De Juan M, Martí-Vilalta JL, Martí-Fàbregas J. Remote cerebral hematomas in patients treated with intravenous rt-PA. *J Neurol*. 2010;257:1062-1066. PubMed PMID: 20140445.

Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, Kissela BM, Deka R, Kleindorfer DO, Moomaw CJ, Broderick JP, Langefeld CD, Woo D. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012;79:2275-2282. PubMed PMID: 23175721.

Masutani M, Nozaki T, Watanabe M, Ochiya T, Hasegawa F, Nakagama H, Suzuki H, Sugimura T. Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase in trophoblastic cell differentiation during tumorigenesis. *Mutat Res*. 2001;477:111-117. PubMed PMID: 11376692.

Matrat A, De Mazancourt P, Derex L, Nighoghossian N, Ffrench P, Rousson R, Hanss M. Characterization of a severe hypofibrinogenemia induced by alteplase in two patients thrombolysed for stroke. *Thromb Res*. 2013;131:45-48. PubMed PMID: 23199548.

Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1994;44:1379-1384. PubMed PMID: 8058133.

McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004;3:484-492. PubMed PMID: 15261609.

McCormick WF, Rosenfield DB. Massive brain hemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke*. 1973;4:946-954. PubMed PMID: 4765001.

McLaughlin B. The kinder side of killer proteases: caspase activation contributes to neuroprotection and CNS remodeling. *Apoptosis*. 2004;9:111-121. PubMed PMID: 15004508.

Meder VS, Boeglin M, de Murcia G, Schreiber V. PARP-1 and PARP-2 interact with nucleophosmin/B23 and accumulate in transcriptionally active nucleoli. *J Cell Sci*. 2005;118:211-222. PubMed PMID: 15615785.

Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev.* 2007;54:34-66. PubMed PMID: 17222914.

Mendioroz M, Fernández-Cadenas I, Álvarez-Sabín J, Rosell A, Quiroga D, Cuadrado E, Delgado P, Rubiera M, Ribó M, Molina C, Montaner J. Endogenous activated protein C predicts hemorrhagic transformation and mortality after tissue plasminogen activator treatment in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:143-150. PubMed PMID: 19546541.

Mihálka L, Fekete I, Csépany T, Csiba L, Bereczki D. Basic characteristics of hospital stroke services in Eastern Hungary. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:461-466. PubMed PMID: 10442472.

Millán M, Sobrino T, Castellanos M, Nombela F, Arenillas JF, Riva E, Cristobo I, García MM, Vivancos J, Serena J, Moro MA, Castillo J, Dávalos A. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke. *Stroke.* 2007;38:90-95. PubMed PMID: 17138950.

Millán M, Grau L, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, Arenillas JF, Nombela F, Pérez de la Ossa N, López-Manzanares L, Serena J, Castillo J, Dávalos A. Body temperature and response to thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2008;15:1384-1389. PubMed PMID: 19049558.

Mitsios N, Gaffney J, Krupinski J, Mathias R, Wang Q, Hayward S, Rubio F, Kumar P, Kumar S, Slevin M. Expression of signaling molecules associated with apoptosis in human ischemic stroke tissue. *Cell Biochem Biophys.* 2007;47:73-86. PubMed PMID: 17406061.

Mizutani T, Kojima H, Miki Y. Arterial dissections of penetrating cerebral arteries causing hypertension-induced cerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;93:859-862. PubMed PMID: 11059669.

Molina CA, Álvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2002;33:1551-1556. PubMed PMID: 12052990.

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, Álvarez-Sabín J. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke.* 2001;32:1079-1084. PubMed PMID: 11340213.

Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic

complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107:598-603. PubMed PMID: 12566373.

Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36:172-175. PubMed PMID: 18007267.

Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol Ther*. 2015;146:23-34. PubMed PMID: 25196155.

Moroni F. Poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP-1) and postischemic brain damage. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:96-103. PubMed PMID: 18032109.

Moroni F, Chiarugi A. Post-ischemic brain damage: targeting PARP-1 within the ischemic neurovascular units as a realistic avenue to stroke treatment. *FEBS J*. 2009;276:36-45. PubMed PMID: 19087198.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:29-322. PubMed PMID: 25520374.

Mulley GP, Heptinstall S, Taylor PM, Mitchell JR. ADP-induced platelet release reaction in acute stroke. *Thromb Haemost*. 1983;50:524-626. PubMed PMID: 6636031.

Nagele A. Poly(ADP-ribosyl)ation as a fail-safe, transcription-independent, suicide mechanism in acutely DNA-damaged cells: a hypothesis. *Radiat Environ Biophys*. 1995;34:251-254. PubMed PMID: 8749064.

Navi BB, Reichman JS, Berlin D, Reiner AS, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology*. 2010;74:494-501. PubMed PMID: 20142616.

Navi BB, Segal AZ. Cancer and stroke. In: Geyer JD, Gomez CR, editors. *Stroke: a practical approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 48–55.

Newman GC. Clarification of abc/2 rule for ICH volume. *Stroke*. 2007;38:862. PubMed PMID: 17255550.

Nicotera P, Melino G. Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene*. 2004;23:2757-2765. PubMed PMID: 15077139.

O'Collins VE, Macleod MR, Cox SF, Van Raay L, Aleksoska E, Donnan GA, Howells DW. Preclinical drug evaluation for combination therapy in acute stroke using systematic review, meta-analysis, and subsequent experimental testing. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:962-975. PubMed PMID: 20978519.

O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:240-245. PubMed PMID: 10648765.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123. PubMed PMID: 20561675.

O'Grady G. Death of the teaching autopsy. *BMJ*. 2003;327:802-803. PubMed PMID: 14525883.

Ohshima H, Gilibert I, Bianchini F. Induction of DNA strand breakage and base oxidation by nitroxyl anion through hydroxyl radical production. *Free Radic Biol Med*. 1999;26:1305-1313. PubMed PMID: 10381204.

Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, Fujishima M, Omae T. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke*. 1989;20:598-603. PubMed PMID: 2718199.

Okada Y, Sakai H, Kohiki E, Suga E, Yanagisawa Y, Tanaka K, Hadano S, Osuga H, Ikeda JE. A dopamine D4 receptor antagonist attenuates ischemia-induced neuronal cell damage via upregulation of neuronal apoptosis inhibitory protein. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:794-806. PubMed PMID: 15729293.

Okon M, Adebobola NI, Julius S, Adebimpe O, Taiwo AO, Akinyemi A, Thomas NI. Stroke incidence and case fatality rate in an urban population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:771-777. PubMed PMID: 25680665.

Oliver FJ, Ménissier-de Murcia J, Nacci C, Decker P, Andriantsitohaina R, Muller S, de la Rubia G, Stoclet JC, de Murcia G. Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF-kappaB activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice. *EMBO J.* 1999;18:4446-4454. PubMed PMID: 10449410.

Pacher P, Szabó C. Role of the peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway in human disease. *Am J Pathol.* 2008;173:2-13. PubMed PMID: 18535182.

Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38:423-430. PubMed PMID: 17204681.

Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39:2249-2256. PubMed PMID: 18535273.

Palomba L, Sestili P, Guidarelli A, Sciorati C, Clementi E, Fiorani M, Cantoni O. Products of the phospholipase A(2) pathway mediate the dihydorhodamine fluorescence response evoked by endogenous and exogenous peroxynitrite in PC12 cells. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:783-789. PubMed PMID: 11053780.

Park JH, Ko Y, Kim WJ, Jang MS, Yang MH, Han MK, Oh CW, Park SH, Lee J, Lee J, Bae HJ, Gorelick PB. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? *Neurology.* 2012;78:421-426. PubMed PMID: 22282643.

Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001;286:2830-2838. PubMed PMID: 11735758.

Perez JA Jr, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg Med.* 1999;17:469-471. PubMed PMID: 10338241.

Petros K, Wittekind C. [Autopsy-a procedure of medical history?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109:115-120. German. PubMed PMID: 23417503.

Pieper S, Lorensen B, Schroeder W, Kikinis R. The NA-MIC Kit: ITK, VTK, pipelines, grids and 3D slicer as an open platform for the medical image computing community. *Proceedings of the 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro*; 2006: 698–701.

Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigators. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009;32:617-622. PubMed PMID: 19131465.

Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997;87:190-197. PubMed PMID: 9254081.

Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020-3035. PubMed PMID: 26123479.

Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, Rincon F, Stillman J, Marshall RS, Chong JY. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2010;67:559-563. PubMed PMID: 20212195.

Qureshi AI, Suri MAK, Safdar K, Ottenlips JR, Janssen RS, Frankel MR. Intracerebral hemorrhage in blacks: risk factors, subtypes, and outcome. *Stroke* 1997;28:961-964.

Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344:1450-1460. PubMed PMID: 11346811.

Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373:1632-1644. PubMed PMID: 19427958.

Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Toyoda K, Yamamoto H, Wang Y, Wang Y, Hsu CY, Yoon BW, Steiner T, Butcher K, Hanley DF, Suarez JI. Interpretation and Implementation of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT II). *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7:34-40. PubMed PMID: 25132910.

Rákos G, Kis Z, Nagy D, Lür G, Farkas T, Hortobágyi T, Vécsei L, Toldi J. Evans Blue fluorescence permits the rapid visualization of non-intact cells in the perilesional rim of cold-injured rat brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2007;67:149-154. PubMed PMID: 17691222.

Rami A, Bechmann I, Stehle JH. Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia. *Prog Neurobiol.* 2008;85:273-296. PubMed PMID: 18511172.

Rami A, Langhagen A. Specific alterations of the HtrA2/HAX-1 ratio in the penumbra upon focal cerebral ischemia in mice. *Neurochem Res.* 2012;37:548-556. PubMed PMID: 22057932.

Reinert M, Khaldi A, Zauner A, Doppenberg E, Choi S, Bullock R. High extracellular potassium and its correlates after severe head injury: relationship to high intracranial pressure. *Neurosurg Focus.* 2000;8:10. PubMed PMID: 16924778.

Rivera S, Khrestchatisky M, Kaczmarek L, Rosenberg GA, Jaworski DM. Metzincin proteases and their inhibitors: foes or friends in nervous system physiology? *J Neurosci.* 2010;30:15337-15357. PubMed PMID: 21084591.

Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology.* 2000;55:947-951. PubMed PMID: 11061249.

Rost NS, Greenberg SM, Rosand J. The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:2166-2173. PubMed PMID: 18467649.

Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:293-301. PubMed PMID: 20200537.

Royal College of Pathologists of Australasia Autopsy Working Party. The decline of the hospital autopsy: a safety and quality issue for healthcare in Australia. *Med J Aust.* 2004;180:281-285. PubMed PMID: 15012566.

Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*. 2007;38:1641-1644. PubMed PMID: 17379820.

Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Clinical characteristics and outcome of intracerebral hemorrhage in young adults. *J Neurol*. 2014;261:2143-2149. PubMed PMID: 25138477.

Sairanen T, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Ijäs P, Lindsberg PJ. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke - a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain*. 2006;129:189-199. PubMed PMID: 16272167.

Santilli G, Cervellera MN, Johnson TK, Lewis RE, Iacobelli S, Sala A. PARP co-activates B-MYB through enhanced phosphorylation at cyclin/cdk2 sites. *Oncogene*. 2001;20:8167-8174. PubMed PMID: 11781832.

Schieke SM, Briviba K, Klotz LO, Sies H. Activation pattern of mitogen-activated protein kinases elicited by peroxynitrite: attenuation by selenite supplementation. *FEBS Lett*. 1999;448:301-303. PubMed PMID: 10218497.

Schrader B, Barth H, Lang EW, Buhl R, Hugo HH, Biederer J, Mehdorn HM. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142:979-985. PubMed PMID: 11086806.

Shaya M, Dubey A, Berk C, Gonzalez-Toledo E, Zhang J, Caldito G, Nanda A. Factors influencing outcome in intracerebral hematoma: a simple, reliable, and accurate method to grade intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol*. 2005;63:343-348; PubMed PMID: 15808717.

Shields RW Jr, Lauren R, Lachman T, Victor M. Anticoagulant-related hemorrhage in acute cerebral embolism. *Stroke*. 1984;15:426-437. PubMed PMID: 6729870.

Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. The autopsy as an outcome and performance measure. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002;58:1-5. PubMed PMID: 12467146.

Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6:258-268. PubMed PMID: 17303532.

Slowik A, Dziedzic T, Pera J, Figlewicz DA, Szczudlik A. Coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism in patients with small vessel disease or primary intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19:165-170. PubMed PMID: 15644629.

Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, Greenberg SM. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1606-1612. PubMed PMID: 15534243.

Solaroglu I, Tsubokawa T, Cahill J, Zhang JH. Anti-apoptotic effect of granulocyte-colony stimulating factor after focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience*. 2006;143:965-974. PubMed PMID: 17084035.

Soldani C, Lazzè MC, Bottone MG, Tognon G, Biggiogera M, Pellicciari CE, Scovassi AI. Poly(ADP-ribose) polymerase cleavage during apoptosis: when and where? *Exp Cell Res*. 2001;269:193-201. PubMed PMID: 11570811.

Stadelman C, Mews I, Srinivasan A, Deckwerth TL, Lassmann H, Brück W. Expression of cell death-associated proteins in neuronal apoptosis associated with pontosubicular neuron necrosis. *Brain Pathol*. 2001;11:273-281. PubMed PMID: 11414470.

Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye A, Gilmore RM, Rabinstein A, Chandra R, Dhillon R, Manivannan V, Serrano LA, Yerragondur N, Palamari B, Jain M, Decker WW. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13:67-74. PubMed PMID: 20390379.

Stein M, Hamann GF, Misselwitz B, Uhl E, Kolodziej M, Reinges MH. In-Hospital Mortality and Complication Rates in Surgically and Conservatively Treated Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Central Europe: a Population Based Study. *World Neurosurg*. 2015 Dec 28. pii: S1878-8750(15)01688-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26739904.

Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37:256-262. PubMed PMID: 16339459.

Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO)

guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840-855. PubMed PMID: 25156220.

Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516. PubMed PMID: 11687497.

Stöllberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*. 2005;37:357-364. PubMed PMID: 16179271.

Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38:2718-2725. PubMed PMID: 17761915.

Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet*. 2001;357:922-5. PubMed PMID: 11289349.

Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke*. 2002;33:831-836. PubMed PMID: 11872911.

Suofu Y, Clark JF, Broderick JP, Kurosawa Y, Wagner KR, Lu A. Matrix metalloproteinase-2 or -9 deletions protect against hemorrhagic transformation during early stage of cerebral ischemia and reperfusion. *Neuroscience*. 2012;212:180-189. PubMed PMID: 22521821.

Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM, Mangion J, Jacotot E, Costantini P, Loeffler M, Larochette N, Goodlett DR, Aebersold R, Siderovski DP, Penninger JM, Kroemer G. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*. 1999;397:441-446. PubMed PMID: 9989411.

Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, Arba F, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside. *Int J Stroke*. 2012;7:407-418. PubMed PMID: 22394615.

Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:826-829. PubMed PMID: 16505004.

Szabó C, Pacher P, Swanson RA. Novel modulators of poly(ADP-ribose) polymerase. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:626-630. PubMed PMID: 17055069.

Szabó C, Dawson VL. Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia-reperfusion. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19:287-298. PubMed PMID: 9703762.

Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1983;14:28-36. PubMed PMID: 6823683.

Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke.* 1982;13:62-73. PubMed PMID: 7064181.

Tanuma S, Yagi T, Johnson GS. Endogenous ADP ribosylation of high mobility group proteins 1 and 2 and histone H1 following DNA damage in intact cells. *Arch Biochem Biophys.* 1985;237:38-42. PubMed PMID: 3970545.

Tewari M, Quan LT, O'Rourke K, Desnoyers S, Zeng Z, Beidler DR, Poirier GG, Salvesen GS, Dixit VM. Yama/CPP32 beta, a mammalian homolog of CED-3, is a CrmA-inhibitable protease that cleaves the death substrate poly(ADP-ribose) polymerase. *Cell.* 1995;81:801-809. PubMed PMID: 7774019.

The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:2109-2118. PubMed PMID: 9368550.

Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension.* 1998;31:1223-1229. PubMed PMID: 9622133.

Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology.* 2004;63:1868-1875. PubMed PMID: 15557504.

Tischkau SA, Cohen JA, Stark JT, Gross DR, Bottum KM. Time-of-day affects expression of hippocampal markers for ischemic damage induced by global ischemia. *Exp Neurol.* 2007;208:314-322. PubMed PMID: 17936274.

Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C, Montinaro E, Bozzao L. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke

onset and influence on clinical outcome. *Neurology*. 1996;46:341-345. PubMed PMID: 8614491.

Trapp T, Korhonen L, Besselmann M, Martinez R, Mercer EA, Lindholm D. Transgenic mice overexpressing XIAP in neurons show better outcome after transient cerebral ischemia. *Mol Cell Neurosci*. 2003;23:302-313. PubMed PMID: 12812761.

Trouillas P, Derex L, Philippeau F, Nighoghossian N, Honnorat J, Hanss M, Ffrench P, Adeleine P, Dechavanne M. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke*. 2004;35:1323-1328. PubMed PMID: 15105521.

Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:556-561. PubMed PMID: 16397182.

Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Heyman A, Kase CS. Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol*. 1988;24:258-263. PubMed PMID: 3178180.

Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*. 1991;29:658-663. PubMed PMID: 1842899.

Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27:617-621. PubMed PMID: 10199544.

Tuttolomondo A, Pecoraro R, Arnao V, Maugeri R, Iacopino DG, Pinto A. Developing drug strategies for the neuroprotective treatment of acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1271-1284. PubMed PMID: 26469760.

Undas A, Podolec P, Zawilska K, Pieculewicz M, Jedliński I, Stepień E, Konarska-Kuszevska E, Weglarz P, Duszyńska M, Hanschke E, Przewlocki T, Tracz W. Altered fibrin clot structure/function in patients with cryptogenic ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:1499-1501. PubMed PMID: 19246700.

Undas A, Slowik A, Wolkow P, Szczudlik A, Tracz W. Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit. *Thromb Res*. 2010;125:357-361. PubMed PMID: 19942259.

Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2008;65:607-611. PubMed PMID: 18332238.

Väänänen AJ, Moed M, Tuominen RK, Helkamaa TH, Wiksten M, Liesi P, Chiueh CC, Rauhala P. Angeli's salt induces neurotoxicity in dopaminergic neurons in vivo and in vitro. *Free Radic Res*. 2003;37:381-389. PubMed PMID: 12747732.

van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167-176. PubMed PMID: 20056489.

Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:373-381. PubMed PMID: 22528522.

Velier JJ, Ellison JA, Kikly KK, Spera PA, Barone FC, Feuerstein GZ. Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat. *J Neurosci*. 1999;19:5932-5941. PubMed PMID: 10407032.

Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255:257-265. PubMed PMID: 14746563.

Vieira HL, Haouzi D, El Hamel C, Jacotot E, Belzacq AS, Brenner C, Kroemer G. Permeabilization of the mitochondrial inner membrane during apoptosis: impact of the adenine nucleotide translocator. *Cell Death Differ*. 2000;7:1146-1154. PubMed PMID: 11175251.

Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev*. 2002;54:375-429. PubMed PMID: 12223530.

Vokó Z, Bereczky Z, Katona E, Ádány R, Muszbek L. Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97:458-463. PubMed PMID: 17334514.

Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies--the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:153-166. PubMed PMID: 14694293.

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST

investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282. PubMed PMID: 17258667.

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309. PubMed PMID: 18790527.

Wang X, Jiang CM, Wan HY, Wu JL, Quan WQ, Wu KY, Li D. Neuroprotection against permanent focal cerebral ischemia by ginkgolides A and B is associated with obstruction of the mitochondrial apoptotic pathway via inhibition of c-Jun N-terminal kinase in rats. *J Neurosci Res*. 2014;92:232-242. PubMed PMID: 24327346.

Wang YK, Deng F, Miao J, Xie H, Feng JC. Neuroprotection by Carbenoxolone Against Ischemia Injury Involves PI3K/Akt Pathway. *Clin Lab*. 2015;61:1561-1568. PubMed PMID: 26642720.

Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, Diener HC; German Stroke Data Bank Collaborators. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:29-36. PubMed PMID: 12499708.

Weimar C, Benemann J, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:601-605. PubMed PMID: 16354736.

Weisberg LA. Computerized tomography in intracranial hemorrhage. *Arch Neurol*. 1979;36:422-426. PubMed PMID: 313203.

Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904-2909. PubMed PMID: 22996959.

Wiebking N, Maronde E, Rami A. Increased neuronal injury in clock gene Per-1 deficient-mice after cerebral ischemia. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10:112-125. PubMed PMID: 23469952.

Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24. PubMed PMID: 14662649.

Wong KS. Risk factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A prospective hospital-based study in Asia. Asian Acute Stroke Advisory Panel. Stroke. 1999;30:2326-2330. PubMed PMID: 10548666.

Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. JAMA Neurol. 2014;71:1181-1185. PubMed PMID: 25069522.

Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, Chen CC, Liao KK, Fuh JL, Hu HH. Stroke associated with methamphetamine inhalation. Eur Neurol. 1994;34:16-22. PubMed PMID: 8137834.

Yin W, Cao G, Johnnides MJ, Signore AP, Luo Y, Hickey RW, Chen J. TAT-mediated delivery of Bcl-xL protein is neuroprotective against neonatal hypoxic-ischemic brain injury via inhibition of caspases and AIF. Neurobiol Dis. 2006;21:358-371. PubMed PMID: 16140540.

Zádor Z, Lacza Z, Benyó Z, Harkány T, Hortobágyi T. [Apoptosis in focal brain ischemia]. Hungarian. Ideggyogy Sz. 2003;56:216-228. PubMed PMID: 12971117.

Zádor Z, Benyó Z, Lacza Z, Hortobágyi T Sr, Harkány T, Hortobágyi T. [Neuroprotection in brain ischemia--doubts and hopes]. Hungarian. Ideggyogy Sz. 2004;57:81-93. PubMed PMID: 15133909.

Zákány R, Bakondi E, Juhász T, Matta C, Sziójgyártó Z, Erdélyi K, Szabó E, Módos L, Virág L, Gergely P. Oxidative stress-induced poly(ADP-ribosyl)ation in chick limb bud-derived chondrocytes. Int J Mol Med. 2007;19:597-605. PubMed PMID: 17334635.

Zhao BQ, Wang S, Kim HY, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ, Wang X, Lo EH. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. Nat Med. 2006;12:441-445. PubMed PMID: 16565723.

Ziai WC, Torbey MT, Kickler TS, Oh S, Bhardwaj A, Wityk RJ. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2003;12:201-206. PubMed PMID: 17903927.

Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. Neurology. 1998;50:599-603. PubMed PMID: 9521242.

Zodpey SP, Tiwari RR, Kulkarni HR. Risk factors for haemorrhagic stroke: a case-control study. Public Health. 2000;114:177-182. PubMed PMID: 10878744.

10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Jelölt: Szepesi Rita
Neptun kód: A9D39O
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

Nyilvántartási szám: DEENK/72/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szepesi, R.**, Széll, I.K., Hortobágyi, T., Kardos, L., Nagy, K., Láncoz, L.I., Berényi, E., Bereczki, D., Csiba, L.: New prognostic score for the prediction of 30-day outcome in spontaneous supratentorial cerebral haemorrhage.
Biomed Res. Int. 2015 (Article ID 961085), 1-8, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/961085>
IF:1.579 (2014)
2. Sairanen, T.*, **Szepesi, R.***, Karjalainen-Lindsberg, M.L., Saksi, J., Paetau, A., Lindsberg, P.J.: Neuronal caspase-3 and PARP-1 correlate differentially with apoptosis and necrosis in ischemic human stroke.
Acta Neuropathol. 118 (4), 541-552, 2009.
*T. Sairanen and R. Szepesi contributed equally to this study.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0559-3>
IF:6.397





További közlemények

3. Murnyák, B., Bodoki, L., Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., **Szepesi, R.**, Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis: Pathomechanism and lessons from genetics.
Open Med. 10, 188-193, 2015.
IF:0.153 (2014)
4. Murnyák B., **Szepesi R.**, Hortobágyi T.: A központi idegrendszer érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere.
Orvosi Hetilap. 156 (5), 171-177, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2015.30092>
5. Csonka, T., Murnyák, B., **Szepesi, R.**, Kurucz, A., Klekner, Á., Hortobágyi, T.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas.
Folia Neuropathol. 52 (2), 111-120, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/fn.2014.43782>
IF:1.568
6. Csonka T., **Szepesi R.**, Bidiga L., ifj. Péter M., Klekner Á., Hutóczky G., Csiba L., Méhes G., Hortobágyi T.: A herpesencephalitis diagnosztikájáról egy esetismertetés kapcsán.
Időgyógy. Szle. 66 (9-10), 337-342, 2013.
IF:0.343
7. Hofgárt G., **Szepesi R.**, Vámosi B., Csiba L.: A cerebrális állományvérzés diagnosztikája a komputertomográfia korszaka előtt.
Orv. Hetil. 154 (44), 1743-1746, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29739>
8. Rácz A., Széll I., Hofgárt G., Kardos L., **Szepesi R.**, Nagy K., Berényi E., Láncoz L.I., Csiba L.: A vérlemezkegátló és az antikoaguláns kezelés dilemmái agyvérzésben.
Vasc. Neurol. 4 (3), 54-59, 2012.
9. Auriel, E., Bornstein, N.M., Berényi, E., Várkonyi, I., Méhes, G., Majtényi, K., **Szepesi, R.**, Goldberg, I., Lampé, R., Csiba, L.: Clinical, radiological and pathological correlates of leukoaraiosis.
Acta Neurol. Scand. 123 (1), 41-47, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01341.x>
IF:2.469



10. Ritter, M.A., Droste, D.W., Hegedűs, K., **Szepesi, R.**, Nabavi, D.G., Csiba, L., Ringelstein, E.B.:
Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients.
Neurology. 64 (7), 1233-1237, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000156522.93403.C>
IF:5.065

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,574

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
7,976**

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, 2016.03.22.



11. TÁRGYSZAVAK

Magyarul: neuropathológia, stroke, ischaemiás infarctus, haemorrhagiás transzformáció, intracerebralis haemorrhagia, CT volumetria, ABC/2 eljárás, prediktor, kimenetel, apoptosis, PARP-1, kaszpáz-3

Angolul: neuropathology, stroke, ischaemic infarct, haemorrhagic transformation, intracerebral haemorrhage, CT volumetry, ABC/2 method, predictor, outcome, apoptosis, PARP-1, caspase-3

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Hortobágyi Tibor tanár úrnak minden tanácsát, segítségét, támogatását, a vizsgálathoz szükséges megfelelő munkakörülmények biztosítását.

Köszönettel tartozom Dr. Hegedűs Katalin professzornőnek a humorral és szeretettel átszótt tanácsaiért, segítségéért. Büszke vagyok a mai napig tartó barátságára.

Köszönöm Dr. Csiba László professzor úrnak a támogatását, tanácsait, javaslatait.

Hálával tartozom Perttu Lindsberg professzor úrnak a Helsinkiben végzett kutatómunka során nyújtott támogatásáért, szakmai segítségéért.

Külön köszönöm odaadó és precíz segítségét a neuropathológiai munkákban oroszánrészt képviselő asszisztensnőknek: Kondás Jánosnének, Porcsinné Hüse Irénnek, Kovácsné Puskás Anikónak, Nagy Katalinnak, Kiss Henriettának, valamint Tanja Eriksonnak és Taru Puhakkának.

Köszönöm Dr. Berényi Ervin professzor úrnak és Dr. Lánczi Leventének a neuroradiológiai munkákban nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Kardos Lászlónak a statisztika világában történő idegenvezetést, a számításokban nyújtott segítséget.

Hálával tartozom Dr. Jenei Zoltán tanár úrnak, a Rehabilitációs Klinika és a Neurológia Klinika munkatársainak türelmükért, támogatásukért.

Köszönettel tartozom a diagnosztikus egységek munkatársainak a rutinvizsgálatok kapcsán generált klinikai adatokért.

Végtelen hálával tartozom családomnak. Mindenért.

A disszertációban szereplő klinikopathológiai vizsgálatok a Nemzeti Agykutatási Program, Magyarország (KTIA_13_NAP-A-II/7, and KTIA-NAP-13-1-2013-0001) és a Debreceni Egyetem Neurológia Klinikájának „Legyőzzük a bénultságot!” Alapítványának támogatásával készültek. A Helsinki Egyetemen készült, ischaemiás stroke-ban a sejthalál útvonalakat

vizsgáló tanulmány a Finnish Academy, Sigrid Jusélius Foundation, HUCH governmental subsidiary grants for research (EVO), a Päivikki and Sakari Sohlberg Foundation, H. Lundbeck Inc., a Maire Taponen Foundation, a Finnish Medical Foundation, a Finnish Cultural Foundation és az Aarne Koskelo Foundation támogatásával készültek.

13. FÜGGELÉK

1, Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomatai