

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A test- és agyboncolás jelentősége stroke-betegek
esetében trombolízis előtti és utáni időszakban**

Dr. Hudák Lilla

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László, az MTA rendes tagja



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2026

A test- és agyboncolás jelentősége stroke-betegek esetében trombolízis előtti és utáni időszakban

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

Írta: Dr. Hudák Lilla okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László, az MTA rendes tagja

Az értekezés bírálói:

Dr. Kerényi Levente, PhD

Dr. Szabó Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

tagok: Dr. Síró Péter, PhD

Dr. Valikovics Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja:
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A Épület
2026. április 23. 13 óra

Bevezetés

Az ischémias stroke a központi idegrendszer artériás elzáródásának következménye, az egyik vezető rokkantsági és halálok világszerte. 2016-ban 13,7 millió új esetet diagnosztizáltak, kb. 87%-a ischémias eredetű volt, becslések szerint ezek körülbelül 10-20%-át nagyér occlusio okozta. Azonban az akut ischémias stroke-ban szenvedő betegek kevesebb mint 5%-a részesült intravénás trombolízisben (IVT) és kevesebb mint 100 000 mechanikus trombectomiát (MT) végeztek. Magyarországon az ischémias stroke teljes népességre vonatkozó előfordulási gyakorisága 40/10000 fő/év. A hatékony stroke-ellátás sarokköve az időben történő reperfüziós kezelés, ami megköveteli a tünetek korai felismerését a lakosság és az elsősegélynyújtók részéről és a megfelelő stroke-központba történő szállítást. Az ellátási rendszer javítása, a kezelési késések csökkentése érdekében, kulcsfontosságú a reperfüziós terápiák hatékonyságának a maximalizálásához. Ennek ellenére a WHO adatok szerint kb. 5 millió beteget veszítünk el évente. A halál oka lehet hemorrhagiás transzformáció, nem központi idegrendszeri (KIR) jellegű szövődmény (pl. tüdőembólia, pneumonia, szívinfarktus) illetve a KIR és nem KIR szövődmények kombinációja. Mivel a kritikus állapotú stroke betegek képalkotó és részletes belgyógyászati átvizsgálása állapotuk miatt nem mindig lehetséges, ezért a KIR és nem-KIR szövődmények gyakoriságára, valamint a halálok megbízható megállapítására csak a test és agyboncolás eredménye adhat választ. A boncolás az orvosi tevékenység utolsó állomása, mely nemcsak a diagnózis és a kezelés helyességében erősít meg, hanem arról is informál, mi történt az utolsó klinikai vizsgálat és a halál között. A múlt században a boncolás célja elsősorban annak megválaszolása volt, milyen betegség vezetett halálhoz, manapság a kezelési hatékonyság, a mellékhatások és a kórházban szerzett fertőzések vizsgálatának utolsó és megbízható eszköze. A boncolás a társult betegségek jelenlétét vagy hiányát végérvényesen tisztázza és ez a feladata a mai napig megmaradt. A COVID-19 fertőzés is rávilágított arra, mennyire fontos (főleg az antivirális/antitrombotikus) terápia hatékonyságának a megítéléséhez a boncolási és klinikai leletek összevetése. A SARS-CoV-2 fertőzőképességével kapcsolatos kezdeti bizonytalanságok, valamint a személyzet és az egyéni védőfelszerelések korlátozott rendelkezésre állása miatt a COVID-19-ben elhunyt betegek boncolásai korlátozottak voltak, illetve előszörban a pulmonalis érintettségre koncentráltak. A szerzők agyboncolás során 65%-ban nem találtak jelentős vagy akut eltérést. A fennmaradó 35%-ban a vérzés és vérzéses transzformáció volt a leggyakoribb szövődmény, illetve több esetben találtak ischémias elváltozást. Mikroszkópos vizsgálat során szövettani vizsgálattal a

leggyakoribb eltérés az enyhe-közepes akut hypoxiás károsodás volt, súlyos hypoxiás-ischemiás károsodást, fokális nekrozist kevesebb esetben azonosítottak. Enyhe T-sejt dominanciájú lymphocytás beszűrődés gyakori volt, közepes-intenzív mikrogliális aktivációt főként az agytörzsben figyeltek meg. A boncolásnak továbbra is szerepe van és lesz az orvostanhallgatók oktatásában, sőt a tudomány fejlődésében is. A boncolás során olyan szervekből is mintát lehet nyerni, melyekből in vivo nem vagy alig lehetséges. A boncolások révén nyert minták természetes in vivo környezetükből származnak, (eltérően az in vitro sejtenyészetektől) és segítségükkel a tisztázatlan etiológiájú és pathomechanizmusú betegségek is tanulmányozhatók (pl. dementiák). Bár a felsorolt tények mind a boncolás mellett szólnak, a boncolások aránya világszerte csökken, az USA-ban és számos európai országban 5% alatt van, melynek több oka van. Túlzott bizalom az in vivo diagnosztika megbízhatóságában, a klinikusok tájékozatlansága a boncolás fontosságáról, a pathológusok csökkenő száma és a hozzátartozók elutasító magatartása. A boncolások csökkenése sajnos hazánkban is megfigyelhető. Ez a trend azért sajnálatos, mert számos tudományos társaság és az Amerikai Minőségügyi Hatóság is felhívta a figyelmet a boncolások csökkenésének a veszélyeire.

Irodalmi áttekintés és célkitűzés

Definíció

A stroke a WHO definíciója szerint „Az agyműködés vérellátási zavara által okozott globális vagy fokális neurológiai diszfunkcióval járó, gyorsan kialakuló tünetegyüttes, mely több mint 24 órán keresztül fennáll, és amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agy érrendszerében kialakult változás.”. Két fő típusát különböztetjük meg, kb 80%-a ischemiás eredetű, 20% vérzéses stroke. A vérzéses csoporton belül további két alcsoportot különítünk el: spontán állományvérzések (15%) és a nem traumás subarachnoidealis vérzések (5%). Megkülönböztetünk átmeneti ischemiás attackot (TIA) is, mely a definíció szerint olyan fokális neurológiai tüneteket okozó agyi, gerincvelői, retinális ischemiás károsodás, mely átmeneti jellegű, nem jár szöveti sérüléssel. Átmeneti tünetek jelentkezése is fontos figyelmeztető jel, a stroke kialakulása az első 48 órában a leggyakoribb.

Rizikófaktorok

Az ischemiás stroke leggyakoribb oka aterotrombotikus, kardioemboliás, valamint kisérbetegség következtében kialakuló agyi infarktus. Ritkább okok közé tartozik a disszekció,

vasculitis, protromboticus állapotok, hematológiai betegségek, mitokondriális betegségek, metabolikus zavarok és genetikai szindrómák. A klasszikus rizikófaktorok között szerepel a hipertónia, diabetes mellitus, hyperlipidemia, dohányzás és a pitvarfibrilláció. Egyéb kockázati tényezők a túlsúly, mozgáshiány, metabolikus szindróma, krónikus veseelégtelenség és a gyulladós állapotok. Az összes stroke 90%-a megelőzhető és 10 kockázati tényezőnek tulajdonítható.

Etnikum, nem, életkor

A stroke a vezető halálok az amerikaiak körében, de a stroke kockázata fajtól és etnikai hovatartozástól függően változik. Az első stroke kockázata közel kétszer olyan magas a nem spanyol ajkú fekete bőrűeknél, mint a fehér bőrűeknél, a halálozási arány a nem spanyol ajkú fekete felnőtteknél és a csendes-óceáni szigeteken élőkénél a legmagasabb. A nőknél magasabb az intracranialis aneurizmák prevalenciája és incidenciája, és lényegesen magasabb a subarachnoidális vérzés előfordulási gyakorisága, mint a férfiaknál. Életkort tekintve az ischémias stroke és a TIA kockázata magasabb 30 éve alatti nőknél, középkorú férfiaknál, 80 év körül egyenlő, majd 85 év fölött ismét nő irányába tolódik el. Statisztikailag a nőknél nagyobb a kockázata a strokehoz kapcsolódó halálesetnek, mint a férfiak esetében, átlagosan minden tizedik ember közül hat nő, aki ischémias és vérzéses stroke következtében hal meg. A nők életkora a stroke kialakulásakor átlagosan 4-6 évvel idősebb, mint a férfiaknál. Korábban a stroke-ot az idősebb kor betegségének tartották, de a 2014-es adatok szerint a betegek kb. 38% 65 év alatti. Összefüggést állapítottak meg a fiatalabb populációkban (50 év alattiak) növekvő stroke-arány és az 50 év feletti betegeknél megfigyelt hagyományos rizikófaktorok között. Korábban a fiatalkori stroke-ot általában ritka vagy speciális okokkal (pl. genetikai rendellenességek, érfejlődési rendellenességek, autoimmun betegségek) magyarázták, de újabb adatok szerint a „hagyományos” rizikófaktorok (mint pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, magas koleszterinszint, dohányzás, elhízás, mozgásszegény életmód) egyre gyakoribbak a fiatal felnőttek körében is, és ezek a tényezők egyre nagyobb szerepet játszanak a fiatal kori ischémias stroke kialakulásában. Főleg a hiperkoleszterinémia és a diabetes növekedését figyelték meg a 35 és 44 év közötti korosztályban mind a férfiak mind nők esetében.

Diéta, fizikai aktivitás

Egy 2019-ben megjelent átfogó tanulmány arról számolt be, hogy a folsav, a B-vitamin fogyasztás, a mediterrán étrend csökkenti a stroke kockázatát. Ismert a testmozgás fontos

szerepe. Egy 10 évig tartó, több mint 16 000 egészséges férfi részvételével végzett kohorsz-vizsgálat szerint a jó kondíciójú csoportokban 68%-kal alacsonyabb volt a stroke és a halálozás kockázata, mint a legrosszabb kondíciójúaknál. A 2021-es AHA/ASA guideline is mediterrán diétát javasol, illetve mérsékelt intenzitású testmozgást heti 4 alkalommal, legalább 10 percig vagy fokozott intenzitású testmozgást heti 2-szer legalább 20 percig stroke-on vagy TIA-n átesett betegek esetében is.

Alkohol, dohányzás

WHO adatok szerint világszerte évente 3 millióan halnak meg az alkohol túlzott fogyasztása miatt, a dohányzás évente több mint 8 millió ember halálát okozza, köztük 1,3 millió nem dohányzóét, akik ki voltak téve a passzív dohányzásnak. Egy 2014-ben megjelent metaanalízis szerint az alacsony vagy közepes mennyiségű (0-20 g/nap) alkoholfogyasztás jelentősen csökkenti, a súlyos alkoholfogyasztás jelentősen növeli a stroke kockázatát. A dohányzás az első ischémias stroke független, erős és dózisfüggő kockázati tényezője, a dohányzók körében kb. duplájára emelkedik a stroke kockázata. A 2021-es AHA/ASA ajánlás a dohányzás abbahagyását javasolja, illetve férfiaknak, akik naponta 2 alkoholos italnál többet, azoknak a nőknek akik 1 alkoholos italánál többet fogyasztanak, a csökkentést javasolják stroke/TIA után.

Hypertonia

A magasvérnyomás népbetegség, a WHO adatok szerint világszerte 1,28 milliárd 30–79 éves felnőtt szenved magas vérnyomásban. Magyar szerzők 2005 és 2018 között 8624 túlsúlyos és elhízott gyermeket és serdülőt vizsgálva megállapították, hogy a magas vérnyomás előfordulási gyakorisága a teljes normál súlyú populációban 0,8%, a túlsúlyosban 8,3%, míg az elhízottak csoportjában 26,7% volt. A magas vérnyomásban szenvedők vérnyomásának csökkentése rendkívül hatékony az ischémias stroke megelőzésében, a szisztolés vérnyomás minden 10 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás 5 Hgmm-es csökkenése 41%-kal csökkenti a stroke és 22%-kal a szívkoszorúér-betegség kockázatát. A 2021-es AHA/ASA ajánlásban 130/80 Hgmm alatti vérnyomás értékeket határoztak meg TIA/stroke-ot követően.

Hyperglycemia, diabetes mellitus

A diabetes mellitus a stroke független kockázati tényezője, megléte rosszabb kimenetellel járhat. Egy 2019-ben megjelent metaanalízis szerint a diabetes mellitus prevalenciája az összes stroke betegben 28%. Az ischémias stroke-ban szenvedőknél 33%, a hemorragiás stroke-ban

26%. Az Amerikai Diabétesz Szövetség a legtöbb felnőtt számára <7%-os HgbA1c célérték elérését ajánlja, melyet a stroke guideline is támogat.

Hyperlipidemia

A nem megfelelő táplálkozás, életmód, környezeti és genetikai tényezők együttesen okozzák a lipidszintek emelkedését és a vele járó komplikációkat. A tanulmányok szerint az LDL-koleszterin-koncentráció sztatinterápiával történő minden 1 mmol/l-es csökkentése esetén az első stroke kockázata körülbelül 21%-kal csökken. A TST (Treat Stroke to Target) vizsgálat a közelmúltban arról számolt be, hogy az ischémiás stroke-ban vagy TIA-ban szenvedő, 3,5 mmol/l átlagos kiindulási LDL-koleszterinszinttel rendelkező betegnél a 1,8 mmol/l alatti érték a cardiovascularis események alacsonyabb kockázatával járt, mint a 2,3-2,8 mmol/l csoport 3,5 éves követés után. A SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) vizsgálat 4731, korábban TIA-n (31%) vagy stroke-on (ischémiás 67%, hemorrhagiás 2%) átesett beteget randomizált, 2,59 és 4,91 mmol/l közötti LDL-koleszterin értékkel, 80 mg-ig terjedő atorvastatin dózissal. Az atorvastatin 16%-kal csökkentette az újabb stroke kockázatát, de növelte a hemorrhagiás stroke-ot. A statin terápia hemorrhagiás stroke rizikót fokozó hatásáról megoszlanak a vélemények. 39 lipidszint-csökkentő vizsgálat közül, melyekben összesen 287 651 résztvevő volt, a lipidszint-csökkentő terápia nem járt statisztikailag szignifikáns intracraniális hemorrhagia (ICH)-kockázattal az elsődleges és másodlagos prevenció vizsgálatokban. (odds ratio [OR]: 1,12) 95% CI: 0,98-1,28)

Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció (PF) incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik, különösen az időskorúak, a metabolikus szindrómában szenvedők és a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében. Tekintettel arra, hogy a PF jelentős mértékben hozzájárul a stroke, a szívelégtelenség és az ösztörtalítás kockázatához, a primer prevenció, vagyis a ritmuszavar kialakulásának megelőzése stratégiai fontosságú. A primer prevenció középpontjában a PF-hez vezető hajlamosító tényezők kezelése áll. A legjelentősebb modifikálható rizikófaktorok közé tartozik a magas vérnyomás, az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus, az obstruktív alvási apnoe, a túlzott alkoholfogyasztás, valamint a fizikai inaktivitás. Az INTERAF tanulmány alapján a PF-betegek több mint 70%-a legalább egy ilyen modifikálható tényezővel rendelkezett. Ez ugyanakkor nem jelenti azt, hogy a fennmaradó közel 30%-ban a PF kialakulása háttérben nem volt kockázati tényező, inkább arról van szó, hogy ezekben az

esetekben nem azonosítottak ismert vagy modifikálható rizikófaktort, azonban más, nehezebben felismerhető vagy nem befolyásolható tényezők is hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához.

- **Genetikai hajlam**, bizonyos ioncsatorna- és szerkezeti fehérjéket kódoló gének mutációi önmagukban is hajlamosíthatnak a pitvari elektromos instabilitásra.
- **Szubklinikus vagy még nem diagnosztizált rizikófaktorok**, mint például rejtett hipertonia, latens hyperthyreosis vagy enyhe metabolikus zavarok.
- **Strukturális pitvari eltérések** (mikrohegesedés, fibrózis), amelyek még nem manifesztálódnak klinikai betegségként, de elősegítik a PF kialakulását.
- **Idiopátiás PF**, amely esetben sem klinikai, sem laboratóriumi, sem képalkotó vizsgálatokkal nem azonosítható kiváltó tényező.

A magas vérnyomás a PF legfontosabb független kockázati tényezője. A hipertónia megfelelő kontrollja 20–30%-kal csökkentheti a PF incidenciáját. Hasonlóképpen a testsúlycsökkentés és a rendszeres fizikai aktivitás bizonyítottan csökkenti a PF kialakulásának valószínűségét. Az ARREST-AF vizsgálatban a komplex életmód intervencióban részesülő betegek körében alacsonyabb volt a PF-rekurrencia, még ablációs kezelés mellett is. Az obstruktív alvási apnoe (OSA) különösen gyakori a PF-es populációban, és egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az OSA felismerése és kezelése – például CPAP-terápia– fontos eleme lehet a primer prevenciónak. Az egészségmagatartás javítása és a korai szűrési stratégiák is a primer prevenció részét képezik. A kockázatbecslő skálák (pl. Framingham score, QRISK, vagy az újabb mesterséges intelligencia alapú modellek) alkalmazása segíthet azonosítani azokat a betegeket akiknél fokozott figyelmet kell fordítani a ritmuszavar megelőzésére. A digitális eszközök (pl. okosórák, mobil EKG-k) a szubklinikus vagy paroxizmális PF felismerésében is szerepet játszhatnak. Összegezve a célzott, egyénre szabott rizikócsökkentés és a társbetegségek megfelelő kontrollja révén megelőzhető vagy késleltethető a PF kialakulása.

Diagnosztika

A stroke diagnózisa a részletes anamnézis felvételén, fizikális, neurológiai és képalkotó vizsgálatokon alapszik, kizárva a stroke-ot utánzó kórképeket. A subarachnoidalis vérzés

(SAV) típusosan hirtelen, erős, ütésszerű, tarkótáji fejfájással jár, az ischemiás stroke azonban fájdalomtalan, emiatt sokszor késik a felismerés. A Magyar Stroke Társaság betegtájékoztatója szerint a stroke tünetek felismerésében három vizsgálat segít (Cincinnati Prehospital Stroke Scale): Kérjük meg a beteget, hogy mosolyogjon, emelje fel mindkét karját tenyérrel felfelé, beszéljen, mondjon egy egyszerű mondatot! Amennyiben bármelyik feladat nehézséget okoz azonnal mentőhívás javasolt, megelőzve a percenkénti 1,9 millió neuron pusztulását. A stroke típusa neurológiai vizsgálattal nem dönthető el, minden esetben képalkotó vizsgálat javasolt. A legtöbb intézményben nem érhető el folyamatosan a mágneses rezonancia (MR) vizsgálat, illetve helyi sajátosságok határozzák meg, hogy MR vagy komputertomográfias (CT) vizsgálat készül. A stroke képalkotás minimális protokollja natív CT és CT-angiographia (CTA), ASPECT szerint osztályozva. Az ASPECTS skála kvantitatív topográfias CT pontszám, mellyel az ischemia súlyossága becsülhető. Arteria cerebri media (ACM) területére vonatkozik: putamen, nucleus caudatus, capsula interna, insula és az alatta lévő cortex M2, ez előtte és mögötte lévő területek M1 és M3, illetve a M4-M6, melyek a M1-M3 régiók felfelé való kiterjesztése. Mindegyik képlet 1 pont, ezért a maximális pontszám 10 pont. 2008-ban a hátsó scalaris is bevezették a pc-ASPECT skálát, mely a cerebellumban, thalamusban és occipitalis lebenyben lévő ischemiás károsodást méri, 1-1 pontot ér oldalanként, a hídban és a mesencephalonban lévő 2-2 pontot. A számítógépes tomográfias perfúzió (CTP) az agyszövet funkcionális vizsgálata, amely jellemzi az agyi perfúzió állapotát. A CTP javítja az ischemiás stroke diagnosztikai pontosságát. Perfúziós CT vagy diffúziós/perfúziós MR vizsgálat révén kiterjesztett időablakú trombolízis és trombectomia végezhető válogatott esetekben.

Kezelés

Ischemiás stroke akut kezelése

A trombolitikus szerek felfedezése 1930-ra nyúlik vissza, de csak 1958-ban alkalmazták először az akut ischemiás stroke kezelésére. Mivel a CT az 1970-es évek közepéig nem állt rendelkezésre, a betegek optimális kiválasztása nem volt lehetséges. 1983-ban lehetővé vált a rekombináns rt-PA előállításával egy klónozott gén expressziójával, de csak 1995-ben igazolták, hogy az rt-PA hatékony kezelési mód akut ischemiás stroke-ban. 1989–1999 között az ischemiás stroke kezelésében még nem volt széles körben elterjedt reperfüziós eljárás, a korai terápiák főként antitrombotikus szerekre épültek. Az International Stroke Trial nagy, randomizált vizsgálatban mutatta ki, hogy az akut stroke-ban az aspirint (300 mg/nap) elkezdve

csökkenthető a halálozás és a tartós rokkantság aránya, míg alacsony molekulatömegű heparin alkalmazása kevesebb rekurrens strokot eredményezett, de a vérzéses események száma is nőtt. A mai napig az rt-Pa az egyetlen engedélyezett trombolitikus szer ischemiás stroke-ban. Magyarországon 0,9 mg/kg dózisban, melynek 10%-át bólusban, a fennmaradó adagot intravénás infúzióban adjuk be 60 percen keresztül, maximum 90 mg összdózisban. 2017-ben a tenecteplase hatását vizsgálta az EXTEND-IA TNK study, mely összehasonlította az alteplaset (0.9 mg/kg, max 90 mg) a tenecteplaseval (0.25 mg/kg, max 25 mg) nagyér occlusio esetében trombectomia előtt. A tenecteplase bizonyult superiornak, emiatt a 2021-es ESO stroke guidelineban már javasolták a használatát. Az intravénás trombolízis csökkenti a rokkantságot, ha a stroke kezdetétől számított 4,5 órán belül alkalmazzák, bizonyos esetekben, perfúziós képalkotókat használva, előnyös lehet 9 órán belül is. Az endovaszkuláris trombectomia csökkenti a fogyatékoságot a nagyér elzáródásban szenvedő betegek csoportjában, ha a stroke kezdetét követő 6 órán belül és a perfúziós képalkotással kiválasztott betegeknél a stroke kezdetét követő 24 órán belül történik a beavatkozás. Több vizsgálat igazolta, hogy alacsony, 5 alatti ASPECT pontszám esetén is profitálhat a beteg a trombectomiából izolált a. cerebri media, a. carotis interna és tandem occlusio esetén is. Egy metaanalízis során arra a konklúzióra jutottak, hogy bár az intracranialis vérzések kockázata nagyobb, a teljes vagy részleges reperfüzió után a 90 napos mortalitás és a funkcionális kimenetel javult a 0-4 ASPECT csoportban is. Az a. basilaris elzáródása esetén, amennyiben kontraindikáció és kiterjedt ischemiás károsodás nem áll fenn, a stroke kezdetéhez képest 24 órán belül iv. trombolízis végezhető, a stroke súlyosságától függetlenül.

Spontán, nem traumás állományvérzés akut kezelése

A spontán állományvérzések gyakorisága kb 12-15%. A típusos és atípusos állományvérzés különböző okok és mechanizmusok miatt alakul ki, melyek eltérő lokalizációval, klinikai megjelenéssel, kockázati tényezőkkel és prognózissal rendelkeznek. A típusos állományvérzés gyakran a hipertónia következménye és az agy mély szürkeállományát érinti, például a bazális ganglionokat és a thalamust. A magas vérnyomás miatt az agyi kiserek falai sérülékennyé válnak, emiatt állományvérzés jöhet létre. Az atípusos állományvérzés, szemben a típusossal, gyakran érinti a kortikális régiókat. Gyakran amyloid angiopátia, tumorok, antikoaguláns terápia, sinus trombosis vagy más vaszkuláris rendellenesség, például arteriovenózus malformáció okozza. Az állományvérzések kezelését a 2017-es Magyar Stroke Társaság protokollja és a 2025-ös ESO protokoll foglalja össze. Elsődleges az ok tisztázása és annak

kezelése. Mivel az emelkedett vérnyomás növelheti a hematoma térfogatát, a szisztolés vérnyomás 6 órán belül 140 Hgmm-re csökkentendő. Véralvadási faktorhiányban vagy trombocitopeniában szenvedő betegeket faktorpótlásban vagy trombocita pótlásban kell részesíteni. Fontos a korábban szedett gyógyszerek ismerete. K-vitamin antagonistát szedőknél K-vitamin és prothrombin complex koncentrátum (PCC) adása javasolt (ha PCC nem elérhető, friss fagyasztott plazmát lehet adni). Dabigatran szedése esetén idarucizumab javasolt. Rivaroxabant, apixabant vagy edoxabant szedő betegnél nincs még megfelelő antidotum hazánkban, emiatt PCC javasolt. Heparinizált betegeknél protamin-szulfát adható. A magas, valamint az alacsony vércukorszint rontja a kimenetelt, a célérték 4,4 és 6,1 mmol/l között legyen. A láz kezelendő, összefüggésben áll a rossz kimenetellel. A műtét lehetőségét a beteg állapota, a vérzés elhelyezkedése, prognózisa határozza meg. Hydrocephalus esetén kamradrain javasolt, a 30 ml-t meghaladó és 1 cm-nél nem mélyebben elhelyezkedő féltekei vérzés esetében hematoma evacuatio megfontolandó. Az óvatos mobilizáció, a fizioterápia és a rehabilitáció is fontos. A prognosis egyik meghatározója az ICH-score. A 30 napos mortalitási ráta ICH 1 pontnál 13%, 2-nél 26%, 3-nál 72% és 4-nél már 97%.

Nem traumás subarachnoidális vérzés akut kezelése

Összes stroke közül kb 3-5% a nem traumás subarachnoidális vérzés. Típusosan ütésszerű, erős fejfájással kezdődik, emiatt ezen tünetek jelentkezése esetén koponya CT és CTA végezendő SAV és aneurysma irányába. Fontos megjegyezni, hogy a negatív eredményű CT vizsgálat biztosan nem zárja ki a SAV-at, emiatt klinikai gyanú esetén lumbálpunkció végezendő, melynek negativitás esetén a SAV kizárható. SAV esetén, ha CTA-val az aneurysma nem mutatható ki, digitális subtrakciós angiográfia (DSA) javasolt. Rupturált aneurysma esetén a beteg állapota, az aneurysma elhelyezkedése határozza meg, hogy coilozás vagy klippelés javasolt.

Újabb ischemiás stroke megelőző, gyógyszeres kezelése

Antitrombotikus terápia

A trombocita-aggregáció gátló kezelés cardiovascularis betegség nélkül csökkentette a stroke kockázatát, de növelte az intracraniális vérzések esélyét. A „number needed to treat” értéke 1/241, a number needed to harm 1/210 volt. Secunder prevencióként alkalmazva az acetilszalicilsavat a „number needed to treat” értéke 1/540 volt ischamiás stroke kialakulását

tekintve, intracraniális vérzés tekintetében a number need to harm értéke 1/927 volt. Nem cardioemboliás stroke-on vagy TIA-n átesett betegek számára trombo-cyta-aggregáció gátló kezelés elindítása javasolt: 50-325 mg aspirin vagy 75 mg clopidogrel. [49] Minor stroke (NIHSS érték 3 vagy kevesebb) vagy magasabb kockázatú TIA esetén (ABCD2 érték 4 vagy több) 24 órán belül kettős trombo-cyta-aggregáció gátló (aspirin+clopidogrel) indítását javasolták 21 napig, melyet monoterápia követ. Az ABCD2 érték öt klinikai paraméteren alapul, amelyek egyszerűen felmérhetők a sürgősségi ellátás során. A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb klinikai jelentőségű szívritmuszavar, amelynek prevalenciája világszerte növekszik, különösen az idősödő népesség körében. A betegség nemcsak jelentős morbiditással, hanem megnövekedett mortalitási kockázattal is jár, különösen az ishemias stroke, a szívelégtelenség és a hirtelen szívhalál esetében. Ennek megfelelően a primer és szekunder prevenció kiemelt fontosságú a klinikai gyakorlatban. Rizikóbecslésre a CHA₂DS₂-VASc pontszámot használjuk. 0 pont (férfiaknál) vagy 1 pont (nőknél) alacsony kockázatot jelent, antikoaguláció általában nem szükséges. 1 pont (férfiaknál) vagy 2 pont (nőknél) mérsékelt kockázatot jelent, az antikoaguláció mérlegelhető. Magasabb pontszám esetén antikoaguláció javasolt. A szekunder prevenció egyik legfontosabb eleme az antitrombotikus kezelés, melynek célja az embóliás események, elsősorban a stroke megelőzése. A direkt orális antikoagulánsok (DOAC), mint az apixaban, rivaroxaban, dabigatran és edoxaban, a K-vitamin antagonistákhoz képest jobb biztonsági és hatékonysági profilt mutattak a stroke megelőzésében. Egy metaanalízis szerint, amelyben 42 411 pitvarfibrillációban szenvedő beteg kapott direkt orális antikoagulánst (DOAC), 29 272 pedig warfarint, a DOAC szignifikánsan, 19%-kal csökkentette a stroke vagy a szisztémás embólia kockázatát a warfarinhoz képest 2 éves követés alatt és 50%-kal csökkentette a hemorrhagiás stroke-ot. A szívfrekvencia és a ritmus kontrollja szintén alapvető része a szekunder prevenciónak. Bár a ritmuskontroll nem mindig csökkenti közvetlenül a halálozást vagy a stroke előfordulását, bizonyos betegcsoportokban – például fiatalabb, szimptomatikus betegek esetén – hozzájárulhat az életminőség javításához és a kórházi felvételek számának csökkenéséhez. A szekunder prevenció tágabb értelmezésében a rizikófaktorok – például a magas vérnyomás, cukorbetegség, obstruktív alvási apnoe és elhízás – kezelése is elengedhetetlen. Ezek ugyanis nemcsak a PF progresszióját rontják, hanem független kockázati tényezői a kardiovaszkuláris eseményeknek is. A „holisztikus” megközelítés, amely a beteg életmódjának, társbetegségeinek és pszichoszociális állapotának figyelembevételét is magában foglalja, egyre inkább előtérbe kerül a PF okozta stroke szekunder prevenciójában. Összességében a pitvarfibrilláció okozta stroke szekunder prevenciója multidiszciplináris szemléletet kíván, amelyben az

antikoaguláció, a ritmus- vagy frekvenciakontroll, valamint a társbetegségek kezelése integrált módon történik. A jelenlegi irányelvek az individualizált betegellátást hangsúlyozzák, amelyben a hosszú távú követés és a betegedukáció is kiemelt szerepet kap.

Hemorrhagiás transzformáció

A hemorrhagiás transzformáció (HTr) az akut ischémias stroke-ban előforduló szövődmény, mely spontán is kialakulhat, de különösen fontos reperfüziós kezelést követően. Eltérő gyakorisággal fordul elő, 3 és 40% között változik a különböző vizsgálatokban. Véleményünk szerint ez a legfontosabb szövődmény. Az ettől való félelem befolyásolja a dezobliterációs kezelés gyakoriságát.

Patofiziológia

A kórélettani folyamat alapját a vér-agy gát (blood-brain barrier, BBB) és a neurovaszkuláris egység szerkezeti és funkcionális károsodása képezi. A BBB fokozott permeabilitása lehetővé teszi a vérsejtek extravazációját, amelyet a leukociták toborzásában központi szerepet játszó aktivált vérlemezkék közvetítenek. Ezt követően a leukociták áramlási sebessége lecsökken, gördülő mozgást végeznek az aktivált endotheliális felszínen, majd paracelluláris transzmigráció révén jutnak át az érfalon. Súlyosabb érfalsérülés esetén vörösvértestek is kiléphetnek az érpályából, ami a hemoglobin lebomlása révén szabad vas felszabadulásához és annak akkumulációjához vezet az agyi parenchymában. A vas reaktív formája lipidperoxidációt és oxidatív stresszt indukál, ami neuron károsodást, valamint agyödéma kialakulását eredményezi. A vas által generált reaktív oxigénszármazékok tovább fokozzák a BBB permeabilitását, elősegítve a leukociták és egyéb vérsejtek további transzmigrációját súlyosbítva a neuroinflammatorikus folyamatokat.

Csoportosítás

A HTr klinikai és radiológiai kritériumok szerint osztályozható. A klinikai osztályozás szimptomás intracranialis vérzést (sICH) és aszimptomás intracranialis vérzést (aICH) különböztet meg. Definíció szerint akkor nevezzük sICH-nak, ha 36 órán belül a stroke kezdete után az NIHSS 4 ponttal romlik és ez a HTr-nek tulajdonítható. A sICH előfordulása 2 és 8%

közötti, míg az aICH kb. 18%-ban fordul elő trombolitikus kezelést követően. Radiológiailag az ECASS-II és a Heidelbergi Vérzéses Klasszifikációt használjuk.

Rizikótényezők

Hypertonia, korai ischemiás jelek a CT-felvételeken, szegényes kollaterális keringés, reperfüziós terápia, hiperglikémia, az ischemiás stroke súlyosabb formái (magasabb NIHSS-pontszámok), előrehaladott életkor, alacsony vérlemezke-szám és az antitrombotikus kezelés növelik a HTr kockázatát akut ischemiás stroke után. Az antikoagulánst kapók körében a vérzéses rizikó becslésére a HAS-BLED score szolgál.

Boncolás hazai és külföldi helyzete, a tévedések gyakorisága

A klinikai boncolások aránya világszerte fokozatosan csökkent az elmúlt évtizedekben. Az USA-ban a 2018-as adatok szerint 700 ezer, kórházban elveszített betegből, mindössze 28 ezret boncolnak. A klinikai és a boncolási diagnózisok összehasonlítása során elsősorban a **Goldman kritériumokat** használják:

A, Major eltérések

I-Olyan, csak a boncolás során kiderülő súlyosabb eltérés, melynek ismerete befolyásolta volna a túlélést vagy a kezelést.

II- Olyan, csak a boncolás során kiderülő súlyosabb eltérés, melynek ismerete nem befolyásolta volna a túlélést vagy a kezelést.

B, Minor eltérések

III-Olyan, csak a boncolás során kiderülő, a halált okozó folyamat által előidézett kisebb eltérés, mely nem áll direkt oki kapcsolatban a halállal és premortem ismerete nem befolyásolta volna a terápiát vagy túlélést.

IV- Olyan, csak a boncolás során kiderülő eltérés, mely nem állt kapcsolatban a halált okozó folyamattal és nem befolyásolta a terápiát vagy túlélést.

Az United States National Center for Health Statistics adatai szerint az USA-ban a stroke betegek csupán 2%-át boncolták 2003-ban. Egy nemrég megjelent közlemény szerint az I. típusú tévedések gyakorisága körülbelül 9-10% az elvégzett 28 ezer boncolás alapján. A kritikus állapotú betegek esetében a klinikai és a boncolási diagnózisok közötti eltérések még súlyosabbak. Egy metaanalízis szerint, mely csak intenzíven kezelt betegek boncolási eredményeit analizálta 1966 és 2011 között, 31 vizsgálat 5863 boncolása alapján a betegek 8%-ban I-es típusú eltérést, 18%-ban II-es típusú eltérést állapított meg, annak ellenére hogy az intenzív osztályokon a diagnosztikus eszközök széles skálája áll rendelkezésre. Hipotézisük szerint, évente 34 000 intenzíven kezelt beteg I-es típusú eltérés miatt hal meg az USA-ban, feltételezve, hogy az I-es típusú tévedés volt a halál oka. Egy perioperatív eseteket vizsgáló tanulmány szerint (213 beteg) az eltérési arány a 20%-ot is elérheti. Belgyógyászatról származó boncolások 10%-ban találtak olyan eltérést, melynek ismerete befolyásolta volna a gyógykezelést. [69] Hat év boncolási adatait figyelembe véve (334 beteg) 9,9%-ban találtak I-es típusú eltérést mely in vivo ismerete hatást gyakorolhatott volna a túlélésre vagy a kezelésre. 122 betegben találtak minor eltéréseket melyek nem befolyásolták sem a túlélést sem a terápiát (36,7%). Egy JAMA-ban megjelent, 53 vizsgálatot elemző review szerint egy átlagos amerikai intézetben a nagyobb klinikai tévedés (a halál elsődleges oka) gyakorisága 8,4-24,4%% között lehet, míg az I-es típusú tévedések (a kimenetelt befolyásoló) gyakorisága 4,1% - 6,7%. Magyar szerzők is tanulmányozták a klinikai és autopsziás diagnózisok közötti eltéréseket. Szende és munkatársai 2000 beteg boncolását elemezték. Öt betegségcsoport klinikai-kórbonctani haláloki egyezéseit vizsgálták: daganatok (90,9%), keringés (84,0%), emésztőtraktus (82,9%), endokrin-metabolikus és immunbetegségek (55,2%) valamint a légzőrendszer (32,5%). A zárójelben szereplő % a klinikummal való egyezést mutatta, a legalacsonyabb egyezést a légzőszervi betegségek területén találtak. Abban a 697 esetben, amikor az alapbetegség tumor volt, a klinikusok 61 esetet (8,1%) nem ismertek fel és 130 esetben (18,7%) tévedtek a primer daganat kiindulási helyét illetően. Az a tény, hogy az alapbetegséget illetően a felvételi diagnózisok 43%-a és a klinikai diagnózisok 19%-a nem egyezett a boncolás során észlelt betegségkategóriákkal, a boncolás fontosságát emelte ki. Hasonló tapasztalatokról számoltak be svájci szerzők is, akik egy 1992 előtti és utáni periódus diagnosztikus tévedéseit hasonlították össze, belgyógyászati betegek boncolása alapján. Noha a nagyobb diagnosztikai tévedések aránya 20 év alatt csökkent (30%-ról 7%-ra), még mindig magas maradt és a betegek 2%-ban még mindig találtak olyan eltérést, amely befolyásolta volna a kimenetelt. Fiatal betegek esetében is hasonló a helyzet. Francia szerzők 412 fiatal (átlagéletkor 27 év, a csecsemőket kizárták) haláleset boncolási eredményeit értékelve megállapították, hogy gyenge

volt a klinikus és a patológus diagnózisa közötti egyezés úgy a szervspecifikus betegség mint a halálok vonatkozásában. Olasz szerzők 879 boncolás adatait vizsgálták 1990-2009 között. 129 esetben (14.7%) eltérést észleltek a klinikai és boncolási adatok között és ezek közül 69 esetben (7.9%) az eltérés I-es súlyosságú volt, melynek korábbi ismerete befolyásolhatta volna a kezelést vagy túlélést Roulson és munkatársai összefoglaló tanulmányban publikálták tapasztalataikat. Áttekintették a boncolások és a klinikai diagnózisok közötti különbségeket tanulmányozó legfontosabb közleményeket, 3 évtizedre visszamenőleg. Megállapították, hogy a klinikai és boncolási diagnózisok közti súlyosabb eltérések gyakorisága 15% és 41% között mozgott míg a haláloki eltéréseké 30% és 63% között volt. Összehasonlították az 1930-39 közötti periódust a 1975-77 periódussal, az utóbbinak lényegesen jobb volt a diagnosztikus háttere. A szívinfarktus vagy koronária trombózis 1930-39 között 26% volt, ez 76%-ra javult, de a tüdőembólia szenzitívizása 1934-39 közötti periódusban mért 40%-ról csupán 44%-ra javult. A tbc diagnosztikus szenzitivitása a 30-as években 91% volt, amely 50%-ra zuhant a 70-es években. A rosszabb diagnosztikus pontosság oka valószínűleg az volt, hogy az orvosok már ritkábban találkoznak tbc-vel, kevésbé ismerik a diagnosztikus kritériumokat. Brit szerzők 448 klinikai epikrízist és boncolási eredményt hasonlítottak össze. Valamennyi esetet összevonva a klinikai epikrízis pontossága (a boncolással igazolt betegség és a klinikai vélemény egyezése) csupán 47% volt. A cardiovascularis halálokok egyezése volt a leggyengébb (28%) ezt követte a légzőszervi halálokok (pneumonia, embolia) egyezése (51%). A legjobb haláloki egyezés a vérzéses és ischemiás stroke esetében volt (90%). Megjegyezzük, hogy a szerzők csupán néhány tucat stroke beteg adatait elemezték. Svájci szerzők Lancet-ben megjelent cikke 100-100 random kiválasztott beteg (1972, 1982, 1992) klinikai és boncolási adatait elemezték. A boncolási arány 90% körül stagnált. A nagyobb eltérések aránya szignifikánsan csökkent (1972, 30%, 1992, 14%), de a kisebb diagnosztikus eltérések aránya 23%-ról 46%-ra növekedett. A javuló diagnosztikus pontosság elsősorban a cardiovascularis betegségek jobb klinikai diagnózisában nyilvánult meg. A specificitás (egészségeseket egészségesnek diagnosztizál) 1972-ben mért 85%-ról 97%-ra javult 1992-ben ($p=0.034$). Ezzel szemben a szenzitivitás (beteget betegnek diagnosztizál) javulása nem volt szignifikáns 20 év alatt (69% vs 86% $p=0.061$). Szintén brit szerzők elemezték 108 beteg adatait. A tüdőembóliák klinikai találati pontossága 24%, a pneumóniáé 22% az ischemiás szívbetegségé 13%, a malignus folyamatoké 10% volt. Az autopsiás szövettani feldolgozás a betegek 5%-ban lényeges, 6%-ban kevésbé fontos új diagnosztikus ismeretet produkált. Ez a tanulmány a kiegészítő szövettani feldolgozás fontosságára is felhívta a figyelmet. Saját megfigyeléseink azért egyedülállóak, mert az elmúlt évtizedek közleményeit áttekintve nem találtunk olyan megfigyelést amely több

száz, kizárólag stroke-osztályon elhunyt beteg klinikai és pathológiai összehasonlítási eredményeit tette volna közzé. Noha az akut állományvérzés diagnózisában 100% szenzitivitású a CT vizsgálat, ez a magas érzékenység már korántsem igaz a subarachnoidalis vérzésre, ischemiás stroke-ra és a kontrasztos CT vagy MRI elmaradása esetén a tumor diagnosztikára. Amerikai szerzők csupán 35 stroke beteg testboncolási és 23 stroke beteg agyboncolási eredményeit hasonlították össze. Már ebben a kislétszámú anyagban is 6% volt a nagyobb (I-II osztályú) és 37% a kisebb diagnosztikus eltérés aránya a testboncolás és a klinikai diagnózis között. A 23 agyboncolás esetében 1 beteget (4%) agyvérzésnek diagnosztizáltak, de a boncolás bevezetett gliomát talált. Az autopsia is fejlődött az elmúlt évtizedekben. Egy nemrég megjelent közlemény áttekintette az új boncolási módszereket, így például a minimálisan invazív boncolást és felhívta a figyelmet az új módszerek hiányosságaira. A virtuális autopszia során a robotkar által mozgatott optikai szkennerek letapogatja a test kontúrjait. Ezt kiegészíti a posztmortem egésztest CT vagy MRI angiographiával és szükség esetén biopsziával. A komplex rendszer több százmillió forintba kerül és elsősorban a törvényszéki esetek tisztázására szolgál. Összefoglalva a klinikai és boncolási diagnózisok egyezését vizsgáló tanulmányok alapján a légzőrendszeri betegségek bizonyultak a legnehezebben diagnosztizálhatónak. Néhány szó a boncolás tudományos jelentőségéről. Francia szerzők 381 stroke beteg boncolásával igazolták, hogy az intracranialis dolichoectasiának és a coronaria ectasiának közös a pathogenezeise. Főleg a dementiák és a neurodegeneratív betegségek területén biztosít egyedülálló lehetőséget a boncolás a végleges diagnózis pontosítására és betekintést a pathomechanizmusba. A fentiek arra hívták fel a figyelmet, hogy a modern technológiák segítségével már a formalinban fixált, paraffinba beágyazott blokkokból is lehet RNS, illetve DNS, valamint immunhisztokémiai vizsgálatokat végezni. Tehát a patológiai intézetekben évtizedek óta őrzött paraffinos blokkok ezrei újabb vizsgálatokra kínálnak lehetőséget, főleg a ritka betegségek vonatkozásában.

Célkitűzések

Vizsgálatunk során arra a kérdésre kerestük a választ, eredményez-e a hagyományos test és agyboncolás új ismereteket stroke-ban, melynek az in vivo diagnosztikájában a CT és MRI áttörést jelentett. Két betegcsoportban végeztünk összehasonlítást 10-10 éves periódusban.

1. Célunk az **1989-1999.** közötti, a modern antitrombotikus és trombolízis korszak előtti adatok összehasonlítása:

1.1./Klinikailag nem diagnosztizált tumorok, pneumonia, tromboticus események gyakorisága.

1.2./A klinikai és a boncolás során megállapított diagnózisok összevetése révén arra törekedtünk, hogy feltárjuk, milyen arányban fordultak elő olyan eltérések vagy tévedések, amelyek a gondos klinikai kivizsgálás ellenére sem kerültek felismerésre. Ezzel azt vizsgáltuk, hogy a hagyományos test- és agyboncolás milyen mértékben járult hozzá a diagnosztikai pontosság javításához.

1.3./ A klinikai kezelés során ischémiasnak diagnosztizált betegeknél milyen arányban írtak le agyboncolással HTr-t?

2. Mivel az irodalomban nem találtunk olyan megfigyelést, ami nagyszámú, vénásan trombolizált, elveszített, agy és testboncoláson átesett stroke-os betegeken végeztek, ezért vizsgáltuk a **2007-2017. között trombolizált**, elveszített és boncolt betegeink klinikai és patológiai adatait. Az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

2.1./ Csak testboncolás során diagnosztizált tumorok, pneumonia, tromboticus események gyakorisága.

2.2./Milyen gyakorisággal fordul elő hemorrhagiás transzformáció a trombolizált betegek boncolása során?

2.3./ Az elveszített betegek közvetlen halál oka köthető-e a HTr-hez (pl. beékelődés révén) vagy inkább szövődmény volt a közvetlen halálok (pl. pneumonia)?

2.4./ Milyen premortem klinikai különbségek voltak a boncoláson HTr-pozitív és HTr-negatívnak bizonyult betegek között?

2.5./ A HTr kialakulása kapcsolódik-e szorosan a kezeléshez, azaz elsősorban a trombolízist követő első napon történik-e?

Vizsgálatunk célja az volt, hogy feltárjuk, milyen diagnosztikai többletet nyújt a kórboncolás stroke betegeknél. Az első betegcsoportban – a modern képalkotók és antitrombotikus terápiák előtti időszakban – lehetőség nyílt a klinikailag fel nem ismert kísérő betegségek (tumorok, pneumoniák, tromboticus események) gyakoriságának elemzésére, valamint a klinikai és patológiai diagnózisok összevetésére. Elemeztük a vérzéses transzformációk gyakoriságát is, azonban az akkoriban elérhető korlátozott képalkotó vizsgálatok miatt erre részletes

lehetőségünk nem volt. A második, már trombolizált betegcsoportban elsősorban a vérzéses transzformációk felismerésére, azok valódi előfordulási arányának meghatározására és a HTr-rel összefüggő kockázati tényezők elemzésére fókuszáltunk, tovább vizsgáltuk a csak testboncolás során diagnosztizált tumorok, pneumonia, tromboticus események gyakoriságát.

3, Végül a két korszak (1989-1999 vs. 2007-2017) közötti stroke betegek testboncolási adatait is összevetettük, fókuszálva a tromboembóliás szövődmények, pneumonia és malignus tumorok előfordulásának összehasonlítására és klinikai diangózisok pontosságára.

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika Stroke Osztálya 1969-ben alakult, Európában másodikként. Alapítása óta változatlan a felvételi terület, Debrecen lakossága 220-230 ezer körül van. Tizenöt éve kb. 90 kilométeres körzetből is szállítanak akut stroke betegeket klinikánkra, ha az időablak és a beteg állapota valószínűsíti a dezobliterációs kezelés sikerét. Évente 790-840 stroke beteg kezelését végezzük. A felvétel kapcsán azonnal koponya CT, CT-angiographia történik, amennyiben szükséges, perfúziós CT vizsgálattal kiegészítve. Az akut stroke betegeket a mentők egyenesen a CT laboratóriumba szállítják, előzetes referálást követően, ezért már a beteg érkezése előtt tájékozódni tudunk a beteg korábbi anamnézisééről, a gyógyszerekről. A neurológus a CT-laboratóriumban vizsgálja a beteget. A vizsgálat után radiológiai konzultáció történik, a kezelés iránya már a CT-ben eldől az esetek nagy részében. Ezt követően a CT-laboratórium közelében lévő szakmaspecifikus osztályon folytatódik a beteg kezelése. Ágymérleggel testsúlymérés történik, majd monitorizálás (vérnyomás, pulzus, EKG és O₂-szaturáció). Amennyiben a beteg vérnyomása 185/100 Hgmm felett van, intravénás urapidilt alkalmazunk. Vérvétel, rutin kémiai paraméterek (ionok, vesefunkció, májfunkció, gyulladásos paraméterek, süllyedés), vérkép és alvadási paraméterek vizsgálata történik a Központi Laboratóriumban, sürgősséggel. A thrombolysis előtt helyszíni vércukormérés és INR mérés történik. A kezelést az ESO protokoll szerint végezzük. 0,9 mg/ttkg (maximum 90 mg) rt-PA 10%-át bólusban, a fennmaradó részt további 1 óra alatt, perfúzorban adjuk be. Trombolízis közben folyamatosan monitorozzuk az esetleges szövődményeket. A lízist követő első napon a betegek nem kapnak antitrombotikus kezelést. 24 óra múlva minden betegnél kontroll CT készül a vérzéses transzformáció kizárására. A HTr jelenlétét vagy hiányát

radiológus véleményezi. Ezt követően a beteg stroke-osztályra kerül, folytatjuk a multiparaméteres monitorizálást. A súlyos betegek az intenzív osztályon (ITO) maradnak. Szükség esetén lázcsillapítást, antibiotikus és antitrombotikus kezelést kapnak gyomorvédelemben és mélyvénás trombózis (MVT) profilaxisban részesülnek.

Agy és testboncolás

Klinikánkon a boncolási arány még mindig magas, kb. 70-80%, mely a jelenleg is érvényben lévő szabályozásnak köszönhető. Hazánk egészségügyi törvénye szerint a fekvőbeteg intézményben elhalt beteg boncolása akkor engedhető el, ha sem a klinikus, sem a patológus nem lát okot a boncolásra, a beteg életében nem egyezett bele vagy a hozzátartozók kérik a boncolás elengedését és a klinikus/pathológus ezzel egyetért. Valamennyi betegünk boncolása egyetemünk Patológiai Intézetében történt 1-3 nappal a halál után. Az agyboncolást patológus illetve neuropatológus végezte. A mellkasi, hasi és kismedencei szervek boncolása mellett a test és az agy boncolása magában foglalta a carotisok és a femorális artériák vizsgálatát is. Az agy szeletelése, esetleges szövettani vizsgálat fixálás után történt. A boncolási eljárás összhangban volt az intézményi szabványosított működési eljárással, amely megfelelt a legújabb nemzetközi szabványoknak. Vizsgálatunkat a DE Etikai Bizottságának H.0265-2020 számú engedélye alapján végeztük.

1989-1999 közötti stroke betegek elemzése

Ebben a tanulmányban 534 stroke beteg összehasonlítására volt lehetőség 10 éves periódusban, 1989-1999 között. A betegcsoport heterogén volt, vérzések és ischémiás betegeket tartalmazott. Ischémiás stroke betegek esetén trombolízis vagy trombektómia egyetlen esetben sem történt. Összehasonlítottuk a betegek posztmortem agyboncolási és testboncolási leleteit a klinikai zárójelentésekkel, dekurusokkal. A gold standard az agyboncolás volt. A klinikai és a boncolási diagnózisok összehasonlítása során a Goldman kritériumokat használtuk. Vizsgálatuk azt is, hogy az általános boncleletben találunk-e olyan, nem KIR-betegséget, melyre nem derült fény a halál előtt (pl. tumor, trombózis).

2007-2017 közötti stroke betegek elemzése

Betegeink a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján 2007-2017 között kezelt és vénás trombolízisen (IVT) átesett betegek közül kerültek ki (**trombektómia vagy intraarterialis**

trombolízis egyik betegnél sem történt). Ebben a periódusban összesen 1426 IVT-t végeztünk. A betegek 3-4,5 órán belül érkeztek egyenesen a CT laboratóriumba. A CT és a neurológiai vizsgálat után vérvétel történt, majd az ESO protokoll szerint alkalmas betegeken trombolízis. Másnap kontroll CT történt az ödéma és a hemorrhagiás transzformáció kizárására. A vénás trombolízisen átesett 1426 beteg kórházi halálozási aránya 11,7% volt. A 167 elhunyt beteg közül 98 esetben (59%) lehetőségünk volt összehasonlítani a test- és agyboncolási eredményeket a klinikai adatokkal. A testboncolás a halált követő napon, az agyboncolás formalin fixálás után történt, egy héttel a testboncolás után. Az agyboncolást neuropathológus végezte. Bár a korábbi közlemények további alcsoportokra osztották a HTr-t, ezt a csoportosítást nem alkalmaztuk sem a koponya CT-felvételek, sem a boncolási eredmények értékelésére. A vézést, méretétől függetlenül, HTr-nek tekintettük. Úgy véljük, hogy mind a kis parenchymás, mind a nagy kiterjedésű, összeolvadó vézések befolyásolják egy esetleges antitrombotikus kezelés megkezdését, elősegíthetik a szövődmények kialakulását és ronthatják a kimenetelt.

8.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést a Stata v13 szoftver, a Statistical Package for Social Sciences (SPSS, 26.0 verzió, Chicago, IL) és a GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Prism Inc., La Jolla, CA) segítségével végeztük. Az adatok normalitását a Shapiro–Wilk teszttel vizsgáltuk. A két független csoport összehasonlításához Student-féle t-próbát vagy Mann–Whitney U tesztet alkalmaztunk. A kategóriaváltozók közötti különbségeket χ^2 -teszttel vagy szükség esetén Fisher-féle egzakt teszttel értékeltük. ROC görbét az érzékenység és 1-specifitás ábrázolásával készítettük el, és kiszámítottuk a görbe alatti területet (AUC). Az optimális küszöbértékek meghatározásához Youden J-statisztikáját alkalmaztuk. Az érzékenységet, specificitást, pozitív (PPV) és negatív prediktív értékeket (NPV) kontingenciatáblák és χ^2 -teszt vagy Fisher-féle egzakt teszt segítségével számítottuk ki a statisztikailag optimális küszöbértékeknél. A HTr független prediktorainak meghatározására bináris, logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk a vizsgált betegcsoportban. A modellek kiigazítását a kiindulási jellemzők egyváltozós statisztikai elemzésének eredményei alapján végeztük. A logisztikus regressziós analízis eredményeit esélyhányadosként (OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumként (CI) fejeztük ki. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

1989-1999 közötti betegek testboncolás eredményei

Az általunk vizsgált 534 eset közül 26-ban (4,9%) a szisztémás daganatokat már a klinikai fázisban diagnosztizálták, míg 8 rosszindulatú daganatot csak a boncolás során azonosítottak (1,5%). A boncolás során diagnosztizált nyolc rosszindulatú daganatos beteg közül 3 beteg parenchymás vérzés okozta beékelődés következtében hunyt el, míg 5 beteg halálát kardiopulmonális elégtelenség, tüdőgyulladás vagy szívinfarktus okozta. 534 eset közül 160-ban diagnosztizáltunk (akár a halál előtt, akár a boncolás során) tromboembóliás eseményeket, beleértve a tüdőembóliát, a végtag trombózist, valamint a periprosztatikus vagy periuterinális vénás fonat trombózisát. Az 534 beteg közül 80-ban (15%) tromboembóliás eseményt diagnosztizáltunk a klinikai kezelés során, 80 (15%) esetben csak a pathológus észlelt tromboembóliát. 262 (49,1%) pneumonias szövődményt a kezelés során is felismertünk, 73 (13,6%) esetben a végső klinikai diagnózisban nem szerepelt. Elemeztük, hogy a betegek életkora és neme befolyásolta-e az eltérések előfordulásának valószínűségét és azt találtuk, hogy sem az életkor, sem a nem nem volt hatással az eltérések gyakoriságára. Azonban a hosszabb kórházi tartózkodás csökkentette annak valószínűségét, hogy a tüdőgyulladás vagy a tromboembóliás esemény felismerés nélkül maradjon a halálig. Megvizsgáltuk, hogy a kórházi tartózkodás hossza befolyásolta-e a daganatok, tromboembóliás események vagy tüdőgyulladás klinikai fázisban történő felismerését. Azok a betegek, akiknél a tromboembóliás eseményt vagy a tüdőgyulladást a klinikusok már életükben diagnosztizálták, szignifikánsan hosszabb időt töltöttek a kórházban, mint azok, akiknél ezeket az állapotokat csak a patológus azonosította boncolás során (13,0 [8,0–21,0] vs. 8,0 [5,0–13,0] nap tromboembóliás események esetén, (8,0 [5,0–13,0] vs. 4,0 [2,0–6,0] nap tüdőgyulladás esetén).

1989-1999 közötti betegek agyboncolás eredményei

Kutatásaink során vizsgáltuk, hogy mi lehetett a halál közvetlen oka. Megállapítottuk, hogy a tüdőgyulladás és a tüdőembólia volt a leggyakoribb halálok az ischemiás és a hemorrhagiás transzformációs csoportban is. A posztmortem neuropatológiai leletek és az utolsó halál előtti CT-vizsgálat eredményeinek összehasonlítása 189 ischemiás stroke-os esetben volt lehetséges. Az utolsó premortem CT-vizsgálaton 66 beteg (34,9%) esetében csak ischemiát vélelmeztek, míg a boncolás az infarktus vérzéses transzformációját is igazolta (I. osztályú tévedés).

Ezeknek a betegeknek (66 beteg) szignifikánsan rövidebb volt a premortem időszakuk (6,0 [4,0–10,0] nap), mint azoknak (123 beteg), akiknél a boncolás nem igazolta az infarktus vérzéses transzformációját (11 [6,0–17,0] nap, $p < 0,01$). Azaz a vérzéses transzformáció rövidítette az agonia periódusát. Összehasonlítottuk a vérlemezke-számot a hemorrhagiás transzformációs csoportban (261,66 G/L, [95% CI 240,70–282,62]) és azokban, akiknél a boncolás csak ischémiát igazolt vérzéses transzformáció nélkül (270,38 G/L, [95% CI 253,33–287,43]) szignifikáns különbséget nem találtunk. További hemosztázis paraméterek összehasonlítására nem állt rendelkezésre adat.

2007-2017 közötti beteg test és agyboncolás eredményei

A tízéves időszak során (2007–2017) központunkban 1426 akut ischémiás stroke (AIS) beteg részesült intravénás trombolízisben. A betegek kórházi halálozási aránya 11,7% volt ($n=167$ beteg). Ezen betegek több mint felénél boncolást végeztek és ez lehetőséget adott 98 eset elemzésére. A boncolás során két rosszindulatú daganatos megbetegedést (pancreas adenokarcinóma, neuroendokrin tumor) fedeztek fel, amelyeket a szegényes tünetek miatt korábban nem diagnosztizáltak, 15 esetben az anamnézisben szerepelt tumor csak vagy a kezelés során diagnosztizálták. 15 ismert malignus tumoros beteg közül 9 esetben a boncolás HTr-t igazolt. 4 tromboemboliás szövőmenyt (+3 aorta trombuszt) és 10 pneumóniát írtak le, mely a klinikum során nem volt ismert. Hemorrhagiás transzformációt (HTr) az esetek közel felében (47%) találtunk (46 HTr pozitív vs. 52 HTr negatív eset). A HTr-esetek kevesebb mint fele (42%) alakult ki az intravénás trombolízist követő első napon, a HTr-esetek többsége később jelentkezett, az első napot követően a halálig terjedő periódusban. Ezekben az esetekben a halál közvetlen okának gyakran a hemorrhagiás transzformációt vagy annak következményeit tartották. A test- és agyboncolás eredményei alapján 29 esetben (a teljes populáció 30%-ában) herniatio volt a halál oka (amely a HTr-pozitív csoportban gyakoribb volt, a határértékhez közeli tendenciával). A fennmaradó esetekben tüdőgyulladás, tüdőembólia vagy kardiorespiratorikus elégtelenség vezetett halálhoz. A HTr-pozitív és HTr-negatív betegek kiindulási klinikai és laboratóriumi paramétereit is elemeztük. Csak néhány klinikai és laborparaméter mutatott különbséget a két csoport között a felvételnél:

1, A HTr-pozitív betegeknek szignifikánsan magasabb volt a laktát-dehidrogenáz (LDH) szint a felvételnél, mint a HTr-negatív betegeké (medián: 272, IQR: 217–444 vs. 204, IQR: 176–264 U/L, $p = 0.0011$).

2, A HTr-pozitív betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a vérlemezkeszámuk a trombolízis előtt, mint a HTr-negatív betegeké (medián: 184, IQR: 150–227 vs. 223, IQR: 171–264 G/L, $p = 0.0106$).

3, Szignifikánsan hosszabb protrombin időt (PT) és magasabb INR-értékeket figyeltünk meg HTr-pozitív betegeknél (medián: 1.1, IQR: 0.9–1.1 vs. 0.9, IQR: 0.9–1.0, $p = 0.0429$).

Megvizsgáltuk, hogy az ischemiás stroke kialakulása előtt és után alkalmazott antitrombotikus kezelés befolyásolta-e a hemorrhagiás transzformáció kialakulásának kockázatát. A trombolízist megelőzően alkalmazott különböző antitrombotikus terápiai kombinációk (trombocitaaggregáció-gátlók és/vagy antikoagulánsok) esetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a HTr-pozitív és HTr-negatív csoport között (χ^2 teszt: $p = 0.089$), de az antikoagulált betegeknél vérzéses hajlam mutatkozott. Fontos azonban megjegyezni, hogy trombocitaaggregációs vizsgálat nem történt. A trombolízis után sem volt szignifikáns különbség a terápiai vagy profilaktikus antikoaguláns kezelést kapó csoportok között a HTr előfordulását tekintve ($p = 0.808$). Fontos azonban megjegyezni, hogy a 98 bevont eset közül 20-ban a HTr-t már a klinikai fázis során észlelték a lysis követő 1. napon, emiatt a HTr-negatív csoportban több beteg kapott profilaktikus antikoaguláns kezelést a mélyvénás trombózis (MVT) megelőzésére. Ha külön vizsgáljuk azt a 26 esetet, ahol a HTr-t klinikailag nem ismerték fel, de az agyboncolás igazolta, és összehasonlítjuk a HTr-negatív 52 esettel, nem volt szignifikáns összefüggés az antitrombotikus kezelés és a vérzés között (χ^2 teszt: $p = 0.945$).

A hemorrhagiás transzformáció független előrejelző tényezői

ROC-analízist végeztünk annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a HTr előrejelzésére szolgáló felvételi tesztparaméterek prediktív értékét és diagnosztikai hatékonyságát, amelyek az egyváltozós statisztikai elemzés alapján szignifikáns különbséget mutattak a csoportok között. A legjobb ROC görbe alatti terület (AUC) a HTr előrejelzésére a laktát-dehidrogenáz (LDH) esetében volt: 0.7041 (95% CI: 0.5926–0.8156), az optimális statisztikai küszöbérték 224 U/L mellett (érzékenység: 64.4%, specificitás: 73%) A vérlemezkeszám AUC értéke: 0.6579 (95% CI: 0.5437–0.7720), az optimális küszöbérték 196 G/L (érzékenység: 66.6%, specificitás: 65.1%) volt. Ez az eredmény arra utal, hogy egy viszonylag alacsony vérlemezkeszám (<196 G/L), még ha a referenciaérték tartományon belül is van (150–400 G/L), növelheti a HTr kockázatát azoknál az AIS betegeknél, akiket trombolizáltunk. A Youden-index alapján meghatározott optimális küszöbérték az INR esetében 1.05 volt, és az INR biztosította a legjobb

érzékenységet (80.7%) bár az alacsony AUC érték arra utal, hogy a teszt összességében gyenge prediktív teljesítményt nyújt. A bináris logisztikus regressziós modell alkalmazásával (életkor, nem, NIHSS a felvételnél, hipertónia, INR ≥ 1.05 , LDH ≥ 224 U/L, vérlemezkeszám ≥ 196 G/L, ASAT, ALT, GGT, kreatin-kináz, hsCRP, kreatinin) végzett elemzésben csak az LDH és az INR maradt szignifikáns, független előrejelző tényező a vizsgált boncolt kohorszban: LDH (OR: 4.68, 95% CI: 1.57–14.00, $p=0.006$), INR (OR: 6.23, 95% CI: 1.55–25.13, $p=0.010$)

A betegek vérnyomásértékeit is összehasonlítottuk az első 3 napban. A harmadik napon mért magasabb diasztolés (78,1 \pm 14,4 vs. 71,1 \pm 14,4, $P=0,02$) és szisztolés (145,4 \pm 24,2 vs. 134,3 \pm 27,8, $P=0,049$) vérnyomásértékek növelték a hemorrhágiás transzformáció kockázatát.

Megbeszélés

A következő alfejezetekben bemutatott adatok két külön vizsgálati kohorszra vonatkoznak (1989–1999 és 2007–2017). Fontos, hogy az eredményeket elkülönítve értékeljük, mivel a két csoport vizsgálati szempontjai, a diagnosztikai lehetőségek és az ellátási környezet jelentősen eltértek.

Malignus szisztémás tumoros betegekben szerzett megfigyelésink

Vizsgált anyagunkban, amelyben 1989 és 1999 között összesen 534 beteg boncolási adatait elemeztük, 34 (6%) esetben találtunk malignus tumorokat, ennek 24%-át (8 eset) csak a boncolás diagnosztizálta. A későbbi időszakban, 2007 és 2017 között, összesen 17 (17%) malignus daganatot találtunk, melyből 2 esetben a tumor a klinikai szakaszban tünetmentes volt, és csak a patológiai vizsgálat tárta fel. A két időszak közötti jelentős különbség a daganatok előfordulásában (6% vs. 17%) feltehetően az idősebb életkor és a korszerűbb diagnosztikai lehetőségek javulásával magyarázható. A kórházi kezelési költségek világszerte növekednek, emiatt minden szakma igyekszik elsősorban szakmaspecifikus vizsgálatokat végezni, ami a stroke esetében elsősorban a drága képalkotó vizsgálatokat jelenti. Ez a világszerte tapasztalható gyakorlat oda vezethet, hogy a tünete szegény, nem-központ idegrendszeri tumorok in vivo felfedezetlenek maradhatnak, annak ellenére, hogy paraneoplasziás jelenségeként szisztémás tumorok ischémiát provokálhatnak az alvadási kaskád befolyásolása révén. A malignitáshoz társuló stroke klinikailag legtöbbször a kardioembóliához hasonlít, az ischémia különböző vascularis területeken alakul ki, gyakori a kérgi lokalizáció. Egyes megfigyelések szerint ischémiás stroke-ot követően a betegek 3-5%-ában tudtak

malignitást diagnosztizálni. Mások ezt az arányt magasabbra teszik, Navi és Iadecola szerint a ischemiás stroke betegek 10%-ban rosszindulatú folyamatra derülhet fény. Megfigyelésük szerint a stroke betegekben előforduló leggyakoribb tumorok: tüdő, emésztőtraktus és az emlő. A klinikai fázisban az egyidejű daganatos megbetegedésre az emelkedett D-dimer, fibrinogén és a C-reaktív protein utalhat illetve különböző vascularis területeken kialakuló infarktus. Ezzel szemben a mi vizsgálatunkban 1989-1999 között kevesebb rosszindulatú daganatot találtunk: 4,9%-ot már klinikailag diagnosztizáltak, míg 1,5%-ot csak a halál utáni boncolás során fedeztünk fel. Az alacsonyabb tumorarány magyarázata valószínűleg az, hogy míg Navi és Iadecola a daganatos betegek körében előforduló stroke gyakoriságára összpontosítottak, addig a mi elemzésünk a stroke következtében elhunyt betegek szisztémás daganatainak előfordulását vizsgálta. Véleményünk szerint ez lehet az ésszerű magyarázat a 4,9% + 1,5% arányra. Fontos azonban kiemelni, hogy a szisztémás malignus daganatok előfordulása és felismerése a stroke-betegek körében jelentős eltér a különböző vizsgálatok és betegpopulációkban. Fontos kiemelni, hogy a stroke-betegek körében előforduló szisztémás malignus daganatok gyakorisága és felismerésük aránya vizsgálatonként és betegpopulációnként jelentősen eltérhet. Míg a nemzetközi irodalom elsősorban a daganatos betegek stroke-kockázatára koncentrált, saját anyagunk a stroke következtében elhunytak körében végzett boncolási adatok alapján ad képet a malignus tumorok előfordulásáról.

A pneumonia előfordulása stroke betegekben

534 beteg közül 1989 és 1999 között 335 betegünk pneumóniában is szenvedett, de 22%-ot (73 eset) csak a boncolás diagnosztizált. Az 534 boncolás szerint a tüdőgyulladás előfordulása 62,7% volt. 2007 és 2017 közötti 82 (83,7%) pneumóniából 12%-ot szintén csak a pathológus diagnosztizált. Pneumonia (63% vs 83%) ritkább volt az 1989-1999 periódusban. A pneumóniák magasabb előfordulási aránya 2007-2017 között az idősebb betegek arányának növekedésével és sajnos az egyre gyakoribb antibiotikum-rezisztenciával magyarázható. Egy amerikai tanulmány szerint a stroke-on átesett, kritikus állapotú betegek 47%-ban alakult ki tüdőgyulladás. Bounds és munkatársai boncoláson alapuló megfigyelései szerint az ischemiás stroke betegek 29%-ban volt tüdőgyulladás a halálok, de a klinikusok csupán a betegek 11% -ban diagnosztizálták a pneumóniát, mint halálokat. Ebben a betegcsoportban a klinikusok a betegek 2%-ban véleményeztek tüdőembóliát halálokként de a boncolás 13%-ban talált halálos kimenetelű eltérést. Egy több mint 11 ezer stroke beteg kimenetelét vizsgáló másik tanulmány

szerint a 30-napos halálozás hatszor magasabb volt tüdőgyulladást is szenvedő, mint az attól mentes stroke-betegekben (26.9% vs 4.4%, $p < 0.001$).

Tromboemboliás jelenségek és az ischemiás stroke

1989-1999 között 534 betegből 160 tromboembólis szövődményt (30%) diagnosztizáltunk, melyből 50% (80 eset) csak a boncolás során derült ki. 2007-2017 között 98 beteg közül 12 tromboembóliásból 7-et (58%) csak a boncolás derített ki. Vizsgálatunk szerint 2007-2017 között kevesebb tromboembóliás szövődmény alakult ki, mint a 1988-1989-es periódusban (12% vs. 31%). Véleményünk szerint a tromboembóliás szövődmények csökkenése összefügg a korszerűbb antitrombotikus gyógyszerekkel. Egy német tanulmány szerint 2005 és 2017 között 2,914,546 beteget kezeltek kórházban ischemiás stroke miatt (a betegek 50,5%-a nő volt és 69,3% 70 éves vagy idősebb). Az ischemiás stroke-ban szenvedők 0,4%-ban alakult ki tüdőembólia és 7,2% hunyt el a kórházi tartózkodás alatt. Az ischemiás stroke-ban szenvedő betegek esetében a tüdőembólia (PE) jelentősen növelte a halálozási arányt. A kórházi halálozási arány 28,4% volt azoknál, akiknél PE fordult elő, szemben a PE nélküli betegek 7,1%-ával. Ez a különbség statisztikailag szignifikáns ($P < 0,001$) volt. Sebők és munkatársai 2125 boncolás során 272 tüdőembóliát találtak (12,8%). A 272 esetből a klinikusok csak 85-öt (31%) ismertek fel, a 157 fulmináns tüdőembóliából 47-t (30%). [96] Svéd szerzők 30 év különbséggel tanulmányozták a tromboemboliás esetek előfordulását sebészetről, fertőző osztályról, belgyógyászatról és onkológiáról származó szekciós anyagukban. A 994 betegből 239-nek volt mélyvénás trombózis, 260-nak tüdőembóliája. Érdekes megfigyelés, hogy 30 év elteltével, változatlan felvételi terület mellett, az antikoaguláns kezelés és a korai mobilizálás bevezetése ellenére a tromboemboliás leletek száma nem csökkent a boncolt esetekben. A viszonylag stabil értéket azzal magyarázzák hogy a felvételi területükön megduplázódott a 65 év felettek száma és ezekben gyakoribb a tromboembóliás esemény, amit a profilaxis és a korai mobilizáció kedvező hatása sem tudott kompenzálni. Brazil kutatók több mint 13 ezer boncolást tekintettek át 1995 és 2004 között. A betegek 2,5%-ában (328) találtak halálos tüdőembóliát. Ebben az óriási beteganyagban azonban csak 59 vérzéses és 39 ischemiás stroke beteg szerepelt és a betegeknek csupán 20%-a kapott megfelelő profilaxist.

A felvétel és a halál közötti idő és a szövődmények összefüggése

Nem találtunk korábbi tanulmányt, amely értékelte volna az életkor, a nem és a klinikopatológiai eltérések közötti összefüggéseket, így eredményeinket nem tudtuk összehasonlítani más vizsgálatokkal. A kutatásunkban nem találtunk életkor- vagy nemfüggő

különbségeket a szövődmények gyakoriságában. Ugyanakkor megfigyeltük, hogy azokban a betegeknel, akiknel premortem nem diagnosztizálták a tüdőgyulladást vagy a tromboembóliás eseményeket, a kórházi tartózkodás jelentősen rövidebb volt. Ezen megfigyelésünk hangsúlyozza annak fontosságát, hogy akut strokes betegeknel minden lehetséges nem invazív vizsgálatot el kell végezni az infekciók és vénás trombózis korai felismerése érdekében. Ezek közé tartoznak a képalkotó vizsgálatok (mellkas CT és ultrahang), valamint a laboratóriumi tesztek (C-reaktív protein és D-dimer szint mérése), amelyek lehetővé teszik a megfelelő terápia időben történő bevezetését. A kezelőorvosnak több szempontot is figyelembe kell venniük a terápiás döntés meghozatalakor. Az ágyhoz kötött betegek fokozottan hajlamosak a tromboembóliás eseményekre, másrészt az antitrombotikus kezelés növeli a szisztémás vérzés és az ischemiás stroke hemorrhagiás átalakulásának kockázatát. A stroke betegek prognózisát nemcsak az ischemiás vagy vérzéses transzformáció súlyossága, hanem a szövődmények is befolyásolják, például a tüdőgyulladás és a tromboembóliás események. Ezek nemcsak a halálozási arányt, hanem a túlélők felépülési esélyeit is jelentősen meghatározzák.

A HTr kialakulása és a trombolízis közötti összefüggések

A hemorrhagiás transzformáció (HTr) (szimptomás vagy aszimptomás) spontán módon is előfordulhat, de az intravénás trombolízisnek következménye is lehet. 1989-1999 között a posztmortem neuropatológiai leletek és az utolsó halál előtti CT-vizsgálat eredményeinek összehasonlítása 189 ischemiás stroke-os esetben volt lehetséges. Az utolsó premortem CT-vizsgálaton 66 beteg (34,9%) esetében csak ischemiát vélelmeztek, de a boncolás az infarctus vérzéses transzformációját igazolta. 2007-2017 között hemorrhagiás transzformációt (HTr) az esetek közel felében (47%) találtunk. A HTr-esetek kevesebb mint fele (42%) alakult ki az intravénás trombolízist követő első napon, a HTr-esetek többsége később jelentkezett, az első napot követően a halálig terjedő periódusban. A boncolási jelentések szerint az ischemiás stroke spontán hemorrhagiás átalakulásának előfordulása 38%-71% között változik. Az irodalomban szereplő előfordulási arány csak attól függ, hogy a koponya CT eredményeket (13-43%) vagy az aszimptomatikus/szimptomatikus eseteket (0,6-20%) vették-e figyelembe. Egy korábbi klinikopathológiai tanulmányunkban 64 ischemiás stroke-os beteg esetében a betegek 38%-ban tapasztaltunk az infarctus hemorrhagiás átalakulását. Az 534 (1989-1999) nem trombolizált betegcsoportunkban is hasonló arányt találtunk (35%) Azokban a betegekben, akiknel az infarctus hemorrhagiás átalakulása történt, rövidebb volt a halálig eltelt idő(6,0 [4,0–

10,0] nap), mint azokban az ischemiás stroke betegekben, akiknél a boncolás során nem észleltek hemorrhagiás átalakulást (11 [6,0–17,0] nap).

Jensen és munkatársai szerint az intravénás trombolízis körülbelül megkétszerezte a HTr előfordulásának gyakoriságát (HR: 2,08 [95% CI, 1,28–3,40]) Pande és munkatársai a trombolizált betegek hemorrhagiás szövődményeinek gyakoriságát követték képalkotó technikákkal, eredményeik szerint a gyakoriság 36,6% volt. Az ECASS II vizsgálatban (trombolizált betegek) a hemorrhagiás átalakulás aránya 35,6% volt. [103] A fenti említett vizsgálatokban a HTr tényleges előfordulási gyakorisága valószínűleg még magasabb volt, mivel az eredmények a 24 órás kontroll CT-n alapultak, és további koponya CT-t csak klinikai rosszabbodás esetén végeztek. Ezért az aszimptomás HTr betegek esetében – ha más okból nem végeztek második koponya CT-t – a vérzéses szövődmény észrevétlen maradhatott. Az ischemiás stroke-ban szenvedő betegek agyboncolása viszont megbízható információt nyújt a hemorrhagiás átalakulás tényleges előfordulási gyakoriságáról. Ahogy korábban említettük, nem trombolizált betegekben a HTr gyakorisága 35% volt. Az rt-PA-ról kimutatták, hogy többféle módon befolyásolja a vér-agy gát (BBB) integritását, beleértve az LRP kifejeződését az endotélsejtekben, mikrogliaokban és asztrocitákban. [104] Növeli a plazma kallikrein szintjét [105] és a trombocita eredetű növekedési faktor (PDGF-CC) aktiválódását Shi és munkatársai kimutatták, hogy az rt-PA az immunsejtek mozgósításával hozzájárul a HTr szövődmény súlyosbodásához. Fokozza a gyulladásos választ, ami tovább súlyosbítja a károsodást és növeli a hemorrhagiás átalakulás valószínűségét ischemiás stroke után. A 2007-2017-es tanulmányunkban a hemorrhagiás transzformáció előfordulása csak 20%-os volt az intravénás trombolízist követő 24 órával végzett kontroll koponya CT-n, míg ugyanazon betegcsoport agyboncolásának eredményei alapján már 47%-ot találtunk, tehát 27% HTr később következett be. Az első napon észlelt 20%-os HTr előfordulás nem tér el jelentősen attól a megfigyeléstől, amit az ECASS-I vizsgálat munkatársai tettek: ők 264 akut ischemiás (nem trombolizált) stroke-beteg közül 48 esetben találtak HTr-t (18%). Egy nemrég végzett multicentrikus retrospektív vizsgálat szerint, melyben 32,375 beteget vizsgáltak, az intravénás trombolízist követően a szimptomás és aszimptomás intrakraniális vérzés előfordulásának aránya 17,5% (95% CI, 17,0-18,0) volt. [108] Honig és munkatársai 65 tanulmányt vizsgáltak meg, összesen 17,259 akut ischemiás stroke beteg adatait elemezve, az ECASS-II kritériumokat alkalmazva. A HTr összes előfordulási aránya 27% volt, trombolizált betegekben 32%, míg azoknál, akik nem voltak lizálva 20%. A HTr növelte a kedvezőtlen 90 napos kimenetelt (mRS 5-6), függetlenül a vérzés típusától (HI vagy PH). A trombolitikus terápia nemcsak térfoglaló HTr-t,

hanem malignus agyi ödémát és herniációt is kiválthat, ami halálhoz vezethet. Megfigyeléseink szerint a HTr közvetlen halálokként csak az esetek 30%-ában szerepelt (herniáció révén), míg a többi beteg más szövődmények, elsősorban tüdőgyulladás következtében veszítette életét.

Az INR és vérlemezkeszám szerepe a késői HTr kialakulásában

Megfigyelésünk szerint a trombolízist követő első 24 órában a 20%-os HTr a boncolás során már 47%-ra emelkedett. Ez a növekedés sem az rt-PA azonnali hatásával (felezési ideje 4-6 perc), sem a plazminogén-plazmin rendszer hosszan tartó aktivációjával (több órán át tarthat) nem magyarázható. Ezért egyéb tényezők is kulcsszerepet játszanak a HTr kialakulásában a 24 órás kontroll koonya CT és a halál között. Eredményeink szerint a relatíve alacsony vérlemezkeszám és a megnyúlt PI fokozhatja a HTr kialakulásának a valószínűségét. Állításainkat más kutatók megfigyelései is alátámasztják: Cheng és munkatársai szerint az alacsony vérlemezkeszám összefügg a HTr kialakulásával nem pitvarfibrilláló betegekben. Domingo és munkatársai megállapították, hogy a kevesebb vérlemezkeszámmal rendelkező betegek halálozási aránya magasabb volt a normális vérlemezkeszámú betegekhez képest a nagyér-elzáródás desobliterációját követően. Mustanoja és munkatársai 636 fiatal beteget vizsgáltak (medián életkor: 42,9 év), és nem találtak szignifikáns összefüggést a nem, az életkor, a kórház előtti orális antikoaguláns, TAG vagy sztatin terápia, illetve a felvételtori vércukorszint között, ugyanakkor az alacsony vérlemezkeszám növelte a HTr valószínűségét. Prodan és munkatársai is igazolták, hogy az alacsonyabb vérlemezkeszám összefüggésbe hozható a korai HTr jelenlétével nem-lacunaris ischémias stroke betegekben. Bináris regressziós modell alkalmazásával kizárólag az LDH és az INR maradt független prediktor a statisztikai modellben. Ez arra utal, hogy bár a hemosztázis egyensúlya valószínűleg fontos tényező a HTr kialakulásában, más tényezők is kulcsszerepet játszhatnak. Mivel megfigyeléseink szerint a **HTr túlnyomó többsége a 24 órás kontroll koonya CT és a halál között alakul ki, javasoljuk egy további koonya CT elvégzését a beteg elbocsátása előtt, függetlenül a neurológiai állapottól.** Ennek célja a HTr kizárása, mivel annak jelenléte befolyásolhatja az antitrombotikus terápia megkezdését. A jelenlegi európai irányelv nem tartalmaz erős ajánlást a vérlemezkeszám rendszeres ellenőrzésére akut ischémias stroke vagy trombolízis után. Eredményeink azonban arra utalnak, hogy az alacsony vérlemezkeszám jelentősége különösen fontos. A vérlemezkeszámot gyakrabban kell ellenőrizni trombolízis után, és kerülni kell a vérlemezke csökkentő gyógyszerek alkalmazását. Többközpontú, prospektív vizsgálatok igazolhatják javaslataink helytállóságát.

Modern antithromboticus korszak előtti és utáni időszak összehasonlítása.

A két korszak (1989-1999 vs. 2007-2017) között nemcsak a stroke ellátás fejlődött, hanem a képalkotó és a laboratóriumi diagnosztika is. Klinikánkon a Szakmaspecifikus Stroke Örző a 2007-es költözéssel valósult meg. Az Örzőben 24 órában többparaméteres monitorozás, szakszerű ellátás történik erre kiképzett személyzettel és eszköztárral, úgymint ágymérleg, ágy melletti INR és vércukormérő, vérnyomás és EKG monitorizálás. Számos tanulmány kimutatta, hogy a specializált stroke osztályokon nyújtott akut ellátás jelentősen javítja a kimenetelt és csökkenti a mortalitást. Ezek az osztályok, akár önálló részlegekként, akár más osztályokon működő stroke munkacsoportokként, hatékonyabb ellátást biztosítanak a stroke-on átesett betegek számára. Egy hazai tanulmány szerint a stroke részlegén történő kezelés kedvezően befolyásolta a betegség kimenetelét, azonban a hatás mértéke eltérő volt a különböző betegcsoportok esetében. A 60 év alatti és a stroke előtt önellátásra képes betegek esetében a túlélési esélyek magasabbak voltak, ha stroke osztályon kezelték őket. Ugyanakkor ez az ellátási forma nem csökkentette azok arányát, akik még a negyedik hét végén is kórházi kezelésre szorultak. Ezzel szemben a 60 év feletti vagy a stroke előtt már segítséget igénylő betegeknél (mRankin ≥ 2) a stroke osztályon történő ellátás nagyobb eséllyel tette lehetővé a 28 napon belüli kórházból való távozást. Ugyanakkor az ellátás típusa nem volt hatással a 28 napos halálozási arányra. 1989-1999 közötti periódusban az 534 beteg közül 372 esetben történt koponya CT a kezelés alatt, napjainkban minden beteg esetén képalkotó történik felvételkor és állapotától függően több alkalommal is. CT vizsgálat nemcsak azonnal elérhetővé vált azzal, hogy a radiológiával egy épületbe kerültünk, de a CT szekvenciák is fejlődtek. Megjelent a CTA vizsgálat, amivel ki lehet mutatni, hogy van-e nagyér occlusio vagy szignifikáns stenosis, illetve a perfúziós vizsgálat is egyre gyakrabban használt módszer. A fentiek alapozták meg a trombolízis és trombectomia alkalmazását is, ami szintén nem volt elérhető az első periódusban. Jelenleg nem csak CT, hanem MR vizsgálat és egyéb képalkotók (PET-CT) is elérhetőek, ami szintén segítség a diagnózis felállításban.

Következtetések

Megfigyeléseink hangsúlyozzák a boncolás fontosságát egy olyan korszakban, amikor minden racionális megfontolás ellenére a klinikai boncolások száma veszélyesen csökken. Azt gondolnánk, hogy a klinikai diagnosztika fejlődése csökkentette a klinikai és pathológiai diagnosztika közti eltéréseket, de ez csak részben igaz. Egy 2017-ben megjelent cikk szerint [65] a súlyos orvosi hibák előfordulási aránya, amelyek befolyásolják a kimenetelt vagy a kezelést közel 10% volt. Hasonló eredményeket közöltek Tejerina és munkatársai is, akik 834

boncolási jelentést elemezték, és az esetek 19%-ában súlyos (I–II. osztályú) eltéréseket találtak. Wittschieber és munkatársai több mint 1800 berlini boncolás adatait elemezték 1988–2008 között és megállapították, hogy az 1988-ban észlelt I-es típusú 25.8%-os gyakoriság 2008-ra jelentősen, 10.7 %-ra csökkent de a II-as típusú eltérés gyakorisága 13.7%-ról (1988) 27%-ra emelkedett. A nagyobb eltérések (I+II. típus együtt) 43%-ról (1988) 27.1%-ra csökkent, de a kisebb eltéréseké (III+IV típus) szignifikánsan növekedett, 16.4%-ról (1988) 33.0% -ra (2008). Hasonló megfigyeléseket tettek nemrég közzé Erlmeier és munkatársai két másik német kórház tapasztalatait elemezve. A boncolás során megállapított halálok az esetek 6.6%-ban eltért a klinikai véleménytől. Saját, korábbi megfigyeléseink szerint 64 agyi ischemiás betegünk vérzéses transzformációjára 38%-ban csak a boncolás derített fényt. A 2007–2017 közötti beteganyag elemzése rámutatott, hogy a trombolízist követő első 24 órában megfigyelt 20%-os hemorragiás transzformációs arány a boncolás során 47%-ra emelkedett, ami arra utal, hogy a kezelést követő időszakban további, a 24 órás kontroll CT-n még nem kimutatható tényezők játszanak szerepet a vérzés kialakulásában. Eredményeink szerint az alacsony vérlemezkeszám, a megnyúlt PI/INR-érték és az emelkedett LDH szint növelték leginkább a HTr kockázatát. Sem a trombolízist megelőző antitrombotikus terápia, sem a kezelést követő antitrombotikus kezelés nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a vérzés kialakulásával, jóllehet az antikoagulált betegek körében vérzéses hajlam volt megfigyelhető. A harmadik napon mért magasabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek szintén szignifikánsan növelték a HTr kockázatát. Mivel a hozzátartozók vallási vagy egyéb okok miatt gyakran ellenzik a hagyományos boncolást, új technikákat fejlesztettek és vezettek be, például a posztmortem angiográfiát, CT-t, MRI-t, endoszkópiát, virtuális boncolást és tübiopsziát. Az új posztmortem technikák csak korlátozott betekintést nyújthatnak a szövődmények és a halál okának kapcsolatára. Az új posztmortem vizsgálati eljárások kiegészíthetők, de nem helyettesíthetik a hagyományos boncolást. Széles körű alkalmazásukat a költségek is akadályozzák. Hasonlóan minden retrospektív klinikai vizsgálathoz, ennek a tanulmánynak az eredményeit is az erősségei és korlátai figyelembevételével kell értelmezni. A vizsgálat egyik fő korlátja, hogy egyetlen központra korlátozódott, ami csökkentette a minta nagyságát, ugyanakkor biztosította az egységes betegellátást és boncolási gyakorlatot. Második korlát, hogy az elhunyt betegek 41%-ánál nem történt boncolás a hozzátartozók kérésére. Az adatok egy 10 éves időszakban (2007–2017) gyűltek össze, és a vizsgálat kizárólag az intravénás trombolízisben részesült betegekre összpontosított, kizárva azokat, akik mechanikus trombectomián vagy intraarteriális trombolízisen estek át. A stroke kezelési protokollok változásai ebben az időszakban befolyásolhatták az eredményeket. Végül, a tanulmány nem végzett részletes alcsoport-analízist

a vérzéses transzformáció súlyossága vagy altípusai alapján. Az összes HTr-típus egy kategóriába sorolása elfedhette az egyes altípusokra jellemző specifikus tényezőket. Tanulmányunk legfontosabb üzenete, hogy még a stroke esetében is, amikor a diagnózis szinte azonnal felállítható CT vagy mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat segítségével, a posztmortem boncolás nemcsak egyidejű betegségeket (például szisztémás daganatot diagnosztizál), hanem a stroke ritkább okait is feltárhatja (pl. paraneoplasia). Pontosabb képet kapunk a leggyakoribb szövődmények (mélyvénás trombózis, tüdőembólia, tüdőgyulladás, hemorrhagiás transzformáció) előfordulásáról és a közvetlen halálokról. Összegzésül, egy homogén stroke populáción mutattuk be, hogy a hagyományos test- és agyboncolás nemcsak új diagnosztikai információkat szolgáltat a klinikailag nem észlelt szisztémás betegségekről, hanem pontos adatokat a terápiás szövődményekről és halálokról. Az autopszia még a 21. században is a minőségbiztosítás végső eszköze. Az „Mortui docent vivos” (a halottak tanítják az élőket) régi mondás továbbra is igaz maradt.

Összefoglalás

Bevezetés: Az ischemiás stroke világszerte az egyik vezető halálok és rokkantságot okozó betegség. A reperfüziós kezelések (intravénás trombolízis és mechanikus trombektómia) megjelenése jelentősen javította az ellátás lehetőségeit, de az akut stroke-os betegek kis hányada részesül ezekben. A stroke betegek mortalitása továbbra is magas. A halálozások hátterében sokszor nem-központi idegrendszeri (KIR) szövődmények állnak. A stroke-ellátás minőségét ezért alapvetően befolyásolja, hogy milyen új információt nyújt a boncolás a diagnosztikai tévedések, a szövődmények felismerése és a reperfüziós terápia biztonságossága tekintetében. Értekezésem fő kérdése az volt, hogy ad-e a boncolás klinikailag releváns új ismereteket stroke-betegek esetében, különösen a reperfüziós terápia szövődményei kapcsán.

Módszerek: Az értekezés két nagy adatkör elemzésére épült: egyrészt a teljes stroke-beteganyag klinikai és boncolási adatainak összevetésére, másrészt a reperfüziós kezelésen átesett betegek körében a hemorrhagiás transzformáció (HTr) gyakoriságának és rizikófaktorainak vizsgálatára. A klinikai dokumentáció és a kórbonctani leletek szisztematikus összehasonlításával elemeztem, hogy a boncolás milyen új információt nyújt a társbetegségek, szövődmények és diagnosztikai eltérések tekintetében. A reperfüziós csoportban részletesen vizsgáltam a laborparamétereket, a vérnyomásértékek alakulását, a képalkotó vizsgálatok

eredményeit és ezek kapcsolatát a boncolás során igazolt HTr-rel. Az eredményeket hazai és nemzetközi irodalmi adatokkal vettem össze, különös hangsúlyt helyezve arra, hogy milyen tényezők magyarázhatják a klinikai és patológiai felismerés közötti különbségeket.

Eredmények: A vizsgálatok igazolták, hogy a boncolás jelentős többletinformációt nyújt stroke-betegeknél. A teljes beteganyagban magas arányban találtunk olyan, klinikailag fel nem ismert szövődményeket (pl. pneumonia, tromboembolia, malignus daganat), amelyek potenciálisan befolyásolták volna a kezelést vagy a túlélést. Ezzel összhangban a nemzetközi adatok 5–10%-ban mutatnak ki súlyos diagnosztikai tévedést.

A 2007-2017 között trombolizált betegek körében, HTr-t vizsgálva, a 24 órás kontroll CT és a boncolás között jelentős eltérés mutatkozott: a korai, 20%-os HTr gyakoriság a boncoláson 47%-ra emelkedett. A HTr kockázatát szignifikánsan növelte az emelkedett LDH, a megnyúlt INR és a relatív trombocitopenia. A harmadik napi magasabb szisztolés és diasztolés vérnyomás szintén fokozta a vérzéses szövődmény valószínűségét.

Konklúzió: A reperfüziós terápia hatékony, de nem kockázatmentes. A hemorrhagiás transzformáció korai felismerése, rizikófaktorainak azonosítása és a boncolási vizsgálatok szerepe kulcsfontosságú a stroke ellátás minőségének javításában. A boncolások nemcsak a halálok pontosítását teszik lehetővé, hanem az orvosi diagnosztikai és terápiás hibák feltárásában is szerepet játszanak

Új tudományos megállapítások

A tromboembólia, a pneumonia és a tumorok

Diagnosztikai pontosság változása: 1989-1999 vs. 2007-2017

A malignus tumorok és a pneumonia diagnózisának klinikai pontossága a 2007–2017 közötti időszakban javult 1989-1999-hez képest:

- **Malignus tumor: 76% → 88%**
- **Pneumonia: 78% → 88%**

A **tromboembólia** klinikai felismerése viszont **csökkent: (50% → 42%).**

A hosszabb kórházi tartózkodás növeli a diagnosztika pontosságát

Akiknél tromboembóliás eseményt vagy pneumóniát már premortem diagnosztizáltak, azok szignifikánsan hosszabb időt töltöttek kórházban, mint azok akiknél csak boncolás mutatta ki az eltérést.

A hemorrhagiás transzformáció (HTr)

A HTr gyakorisága

A nem trombolizált betegekben 35% volt a HTr boncolási gyakorisága. A boncolt, trombolizált stroke-betegek 47%-ában alakult hemorrhagiás transzformáció 2007-2017 között, és ezek többsége az első napon túl, később alakult ki. **A fentiek miatt elbocsátás előtt javasolt 3. koponya CT elvégzése a trombolizált betegekben.**

LDH és INR független prediktorok

A 2007–2017 közötti stroke boncolási adatok alapján a laktát-dehidrogenáz ($LDH \geq 224$ U/L) és INR (≥ 1.05) szignifikáns, független előrejelző tényezői a hemorrhagiás transzformációnak intravénás trombolízist követően.

Alacsonyabb vérlemezkeszám (de referenciahatáron belüli) növeli a HTr kockázatát

A vérlemezkeszám 196 G/L alatti értéke (a normál tartományon belül) már megnövekedett kockázatot jelent a HTr kialakulására (AUC: 0.6579).

A premortem időszak rövidebb HTr esetén

1989-1999 között az ischémias stroke-betegek esetén azok, akiknél a boncolás vérzéses transzformációt igazolt, szignifikánsan rövidebb volt a halaálig eltelt idő (6 nap vs. 11 nap).

Neuropatológiai eltérések és a hemorrhagiás transzformáció

Herniatio volt a vezető halálok a trombolizált, HTr betegeknel

2007-2017 között, a trombolizált, HTr betegekben a beékelődés volt a leggyakoribb halálok (39% vs. 21% a HTr-negatív csoport).

Hemorrhagiás transzformáció prediktorai

A kombinált LDH + INR + trombocytaszám tovább vizsgálendő marker a HTr előrejelzésében.

A trombotikus szövődmények korai felismerése

Mivel a tromboembóliás szövődmények több mint felét nem ismerik fel a kezelés során, fontos lenne bevezetni standardizált, rendszeres DVT/PE szűrési protokollokat stroke-betegek számára.



Nyilvántartási szám: DEENK/446/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Hudák Lilla
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10081547

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Hudák, L.**, Kovács, K. B., Bagoly, Z., Szegedi, I., Bencs, V., Lóczy, L., Orbán-Kálmándi, R. A., Péter-Pakó, H., Füleddi, Z., Busi, B., Nagy, A. C., Perjési-Kiss, B., Oláh, L., Csiba, L.:
Clinicopathological Observations in Acute Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis.
J. Clin. Med. 13 (19), 1-11, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13196012>
IF: 2.9
2. **Hudák, L.**, Nagy, A. C., Deliné Molnár, S., Méhes, G., Nagy, K., Oláh, L., Csiba, L.: Discrepancies between clinical and autopsy findings in patients who had an acute stroke.
Stroke Vasc Neurol. 7 (3), 215-221, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2021-001030>
IF: 5.9





További közlemények

3. Kovács, K. B., Bencs, V., **Hudák, L.**, Oláh, L., Csiba, L.: Hemorrhagic Transformation of Ischemic Strokes.
Int. J. Mol. Sci. 24 (18), 1-21, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241814067>
IF: 4.9
4. Varga, E., Ulambayar, B., Szegedi, I., **Hudák, L.**, Kovács, N., Nagy, A. C.: Seasonal patterns in the epidemiology of Bell's palsy in Hungary.
Front. Neurol. 14, 1-6, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1188137>
IF: 2.7

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,4

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,8

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

Debrecen, 2025.07.10.

