

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A stroke hosszútávú kimenetelét befolyásoló tényezők prospektív vizsgálata statisztikai módszerekkel három stroke centrumban

Dr. Fekete Klára Edit

Témavezető: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldalszám
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1. A stroke kimenetelét befolyásoló demográfiai tényezők	6
2.1.1. Földrajzi elhelyezkedés	6
2.1.2. Az életkor és a nem	7
2.1.3. A születési súly	8
2.2. A kimenetelt befolyásoló életmódbeli tényezők	8
2.2.1. Táplálkozás, testtömeg index (BMI)	8
2.2.2. Alkoholfogyasztás	8
2.2.3. Dohányzás	9
2.2.4. Kábítószer	10
2.3. A kimenetelt befolyásoló társbetegségek	11
2.3.1. Hipertónia	11
2.3.2. Szívbetegségek	11
2.3.3. Diabetes mellitus	12
2.3.4. A koleszterin és a statin kezelés szerepe	12
2.3.5. A stroke súlyossága, jellege	13
2.3.6. Stroke utáni depresszió, dementia	13
2.3.7. Alvással összefüggő állapotok	14
2.3.8. Magas testhőmérséklet	14
2.3.9. Hyperuricaemia	14
2.4. A kimenetelt befolyásoló terápiák	14
2.4.1. Akut kezelés ischaemiás stroke-ban	15
2.4.2. Akut kezelés haemorrhagiás stroke-ban	18
2.4.3. Az ápolás, a stroke szövődmények és a rehabilitáció hatása a kimenetelre	18
2.4.4. Szekunder prevenció	19
3. CÉLKITŰZÉSEK	20

4. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK, BETEGCSOPORTOK	21
4.1. Az alkohol és dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével	21
4.2. A mannitol kezelés és a stroke kimenetele közötti összefüggés vizsgálata	22
4.3. A hosszútávú kimenetel meghatározó tényezői intravénás és intraarteriális thrombolysist követően	23
5. EREDMÉNYEK	27
5.1. Az alkohol és dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével	27
5.1.1. <i>A betegek megoszlása a stroke típusa, az alkoholfogyasztás és a dohányzás szerint</i>	27
5.1.2. <i>A dohányzás és az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke súlyosságával</i>	27
5.1.3. <i>A rokkantság az elbocsájtáskor</i>	29
5.1.4. <i>Az életkor, a nem, a stroke típusa és súlyosságának kapcsolata a kimenetellel</i>	30
5.1.5. <i>A dohányzás és az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke-ot követő 30 napos és egy éves kimenetellel</i>	33
5.2. A mannitol kezelés kapcsolata a kimenetellel	34
5.2.1. <i>A vizsgált betegek jellemzői</i>	34
5.2.2. <i>A mannitol kezelés jellemzői</i>	34
5.2.3. <i>A mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok összehasonlítása</i>	34
5.2.4. <i>A kimenetel vizsgálata</i>	36
5.3. A trombolizált betegek vizsgálata	42
5.3.1. <i>A vizsgált betegcsoport jellemzői</i>	42
5.3.2. <i>A kimenetel vizsgálata</i>	44
6. MEGBESZÉLÉS	50
6.1. A dohányzás és az alkohol kapcsolata a stroke kimenetelével	50
6.1.1. <i>A dohányzás és alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke tünetek súlyosságával</i>	50
6.1.2. <i>A dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével</i>	50
6.1.3. <i>Az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke kimenetelével</i>	51
6.2. A mannitol kezelés kapcsolata a stroke kimenetelével	53

6.3.	A thrombolysis hosszútávú kimenetelét befolyásoló tényezők	54
6.3.1.	<i>Általános jellemzők</i>	55
6.3.2.	<i>Logisztikai adatok</i>	55
6.3.3.	<i>Képző eljárások</i>	55
6.3.4.	<i>Rövidtávú kimenetel</i>	56
6.3.5.	<i>Hosszútávú kimenetel</i>	57
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	59
8.	SUMMARY	60
9.	IRODALOMJEGYZÉK	61
10.	SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	76
11.	TÁRGYSZAVAK	79
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	80
13.	FÜGGELÉK	81

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AHA: American Heart Association

ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score

BMI: body mass index

CI: confidence interval

CT: computer tomography

DALY: Disability Adjusted Life Year

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

ESO: The European Stroke Organisation

GCS: Glasgow Coma Scale

HI: haemorrhagiás infarktus

ia.: intraartériás

ICH: intracerebralis haemorrhagia

IQR: interquartilis range

IST: International Stroke Trial

IST : The International Stroke Trial (IST) Collaborative Group

IST-3: The IST-3 Collaborative Group

iv.: intravénás

mRS: modified Rankin Scale

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale Score

NINDS: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study
Group

OR: odds ratio

OSAS: obstructive sleep apnoe syndrome

PH: parenchymás haemorrhagia

rtPA: recombinant tissue plasminogen activator

SAV: subarachnoidealis vérzés

SICH: szimptómás intracerebralis haemorrhagia

SNSSS: Scandinavian Neurological Stroke Scale Score

TIA: transient ischaemic attack

vs: versus

1. BEVEZETÉS

A cerebrovascularis betegségek a leggyakoribbak az idegrendszert érintő kórképek közül. A WHO 2002-ben 15,3 millióra becsülte a stroke előfordulását a világon, melynek 1/3-a (5,5 millió) halállal végződött (Johnston és mtsai, 2009). Az utóbbi évek nemzetközi vizsgálata szerint 2010-ben a stroke incidenciája 16,9 millió, a stroke miatti halálozás 5,9 millió, az elveszített DALY (Disability Adjusted Life Year: elveszített életévek + rokkantként megélt évek) 102 millió volt (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Feigin és mtsai, 2014). A stroke betegek száma az 1990., 2005. és 2010. éveket vizsgálva növekedett (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Hankey 2013, Feigin és mtsai, 2014, Giroud és mtsai, 2013).

Magyarországon a stroke előfordulási aránya magasabb, mint a nyugat-európai országokban. Ugyanakkor az 1990. és 2010. éveket összehasonlítva megállapítható, hogy bár a stroke incidenciája csak enyhe csökkenést mutatott, a mortalitás és elveszett DALY közel felére csökkent (Krishnamurthi és mtsai, 2013). Bár 1985 óta Magyarországon csökkent a stroke mortalitása, a 64 év alatti munkaképes korosztályban mind a nők mind a férfiak esetén négyszer magasabb, mint például Németországban (Vokó és mtsai, 2008).

A betegség társadalmi, gazdasági súlyát jelzi, hogy a túlélő betegek között magas a rokkantság aránya (ischaemiás stroke 62%, haemorrhagiás stroke 78%). A várható élettartam kitolódásával, a populáció előregedésével a jövőben a stroke még kifejezettebb szerepet játszik a rokkant betegek számának növekedésében (Rist és mtsai, 2010).

Az időben stroke centrumba szállított ischaemiás stroke betegek egy része számára ma már hatékony és biztonságos kezelés áll rendelkezésre, a thrombolysis, illetve egyéb vérrög eltávolító intervenciós beavatkozások (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995, Larrue és mtsai, 2001, Hacke és mtsai, 2008, Wahlgren és mtsai, 2007, The IST 3 Collaborative Group 2012, Jauch és mtsai, 2013). Bár a haemorrhagiás stroke mortalitása továbbra is magas, az irányelvek szerinti intenzív stroke osztályon történő kezelés, megfelelő javallat esetén az idegsebészeti beavatkozás csökkentheti a halálozási arányt (Jauch és mtsai, 2013).

Míg a stroke kockázati tényezőit számos kutatás próbálta feltárni, lehetőséget adva a primer prevencióra, a stroke hosszútávú kimenetelét vizsgáló tanulmányok száma kevés. A stroke kimenetelének bizonyított prediktorai a stroke súlyossága, a haemorrhagiás altípus és az életkor (Wahlgren és mtsai, 2008; Jeng és mtsai, 2008; Andersen és mtsai, 2009). Fontos

azonban azt is ismerni, hogy a már bekövetkezett stroke esetén mely egyéb tényezők befolyásolhatják a rövid és hosszútávú kimenetelt.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A stroke kimenetelét befolyásoló demográfiai tényezők

2.1.1. Földrajzi elhelyezkedés

Európában a vizsgálatok a stroke incidenciáját, a halálozás gyakoriságát tekintve a földrajzi elhelyezkedés alapján találtak különbséget, eltérő tendenciákat észleltek a nyugat-, és kelet-európai országokban (Bonita és mtsai, 1990, Whisnant, 1984). Ismert a magas stroke mortalitás Közép-Kelet-Európában (Bonita és mtsai, 1990, Truelsen és mtsai, 2006), de a 2010-es stroke incidencia is magasabb ebben a régióban (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Feigin és mtsai, 2014).

A világ számos országának vizsgálatakor azonban megállapították, hogy nem feltétlenül a földrajzi lokalizáció, hanem inkább az ország gazdasági helyzete a meghatározó a stroke incidenciája és kimenetele szempontjából (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Hankey 2013, Feigin és mtsai, 2014, Giroud és mtsai, 2013).

További fontos megállapítás, hogy az ischaemiás stroke-ok 63%-a, a haemorrhagiás stroke-ok 80%-a alacsony- és közepes jövedelmű országokban fordul elő, és ezen országokban a stroke átlagosan 6 évvel korábban következett be, mint a magas jövedelmű országokban (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Feigin és mtsai, 2014). A rosszabb gazdasági helyzetű országokban nagyobb a stroke incidenciája, különösen a 20-64 év közötti korcsoportban. Megállapították, hogy a rosszabb gazdasági helyzetű országokban nagyobb arányban fordul elő haemorrhagiás stroke, melynek oka az elhanyagolt magasvérnyomás betegség lehet (Krishnamurthi és mtsai, 2013, Hankey, 2013, Feigin és mtsai, 2014, Giroud és mtsai, 2013).

Kínai betegpopuláció vizsgálata során megállapították, hogy háromszor annyian halnak meg stroke-ban, mint a coronaria betegségben (Liu és mtsai, 2007). Jelentős eltérést találtak az intracerebralis vérzések megoszlásában vidéki és nagyvárosi populációban. Okként a kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt magasvérnyomást találták (Wang és mtsai, 2009). Taiwan és Bolivia területén végzett vizsgálatok szintén a nem megfelelő egészség-tudatos magatartással (a stroke-os betegek 10-50% nem fordul orvoshoz) magyarázzák kedvezőtlen eredményeiket (Appelros és mtsai, 2009, Quinn és mtsai, 2009).

2.1.2. Az életkor és a nem

A kor és a nem szerepe a stroke kimenetelében összetett. Független prediktorként a szerepük ellentmondásos, azonban a korcsoportok rizikófaktor profilja és gyógyszerelése eltérő lehet. Ezért a vizsgálatok nagy része ezeket együtt vizsgálta.

Egy szisztematikus áttekintés szerint (59 ország vizsgálatai alapján) férfiaknál átlagosan 4,3 évvel hamarabb alakul ki az első stroke (Appelros és mtsai, 2009). Kelet-Európában az első stroke 6-10 évvel korábban alakul ki, mint nyugat társadalmakban (pl. Ukrajnában várhatóan 60,8 év, Svédországban 80,4 év) (Appelros és mtsai, 2009, Mihálka és mtsai, 1999). A metaanalízis szerint a haemorrhagiás és a nem-cardiogen ischaemiás stroke gyakoribb a férfiaknál (33%-kal magasabb az incidencia, 41%-kal a prevalencia), de a különbség a korról csökken (Appelros és mtsai, 2009). A cardio-emboliás stroke viszont a nőknél gyakoribb. Gall és mtsai, (2012) nőknél a stroke hosszútávú kimenetelét súlyosabbnak találták. Felvetik, hogy a demográfiai különbségek (pl. idősebb életkor), a megváltozott szociális körülmények és a megelőző betegségek magyarázhatják azt.

A férfiak és nők közötti különbséget három tényezővel magyarázzák. Elsőként a genetikai faktorok szerepére hívják fel a figyelmet, mert nőknél gyakrabban szerepel a családi anamnesisben a stroke (Appelros és mtsai, 2009). Az USA-ban végzett vizsgálat szerint a fehér etnikumban a nők esetén volt magasabb a stroke okozta halálozás, míg a többi etnikum esetén a férfiaknál (Allen és Bayraktutan, 2008). Másodikként az oestrogen kedvező hatását említik nem-cardiogen stroke-ban. A nagy randomizált kontrollált tanulmányok azonban nem igazolták a postmenopausalis hormonpótlás kedvező hatását, így az irányelvek sem javasolják primer prevencióként. Férfiaknál magasabb vérnyomásértékeket találtak, illetve a perifériás érbetegség, a dohányzás és az ischaemiás szívbetegség gyakoribbak voltak, mint nőknél (Appelros és mtsai, 2009). A férfiaknál a kifejezetten magas dohányzási arány is növelheti a stroke gyakoriságát (Bereczki és mtsai, 2009).

A Sydney Stroke Study eredménye szerint a stroke kedvezőbb kimenetelű fiatalokban (Withall és mtsai, 2009). Hasonló eredményre jutott a Copenhagen Stroke Study is (Jorgensen és mtsai, 1999). Az életkor a stroke utáni fogyatékoság független rizikófaktora volt. A kor és a nem a rehabilitációt is befolyásolhatja: a nők esetében és idősebeknél észleltek kifejezettebb fogyatékoságot (Sturm és mtsai, 2004). Kim vizsgálata alapján (2009) haemorrhagiás stroke esetén a kor nem befolyásolja independens módon a 30 napos mortalitást, de a 90 napos funkcionális kimenetel esetén erős prediktor.

2.1.3. A születési súly

Lawlor és társai vizsgáltak prospektíven egy 10803 fős populációt születésüktől kezdve, eredményeik szerint a születési súly és a stroke rizikója inverzen viszonyul egymáshoz mind ischaemia mind haemorrhagia esetén (Lawlor és mtsai, 2005).

2.2. A kimenetelt befolyásoló életmódbeli tényezők

2.2.1. Táplálkozás, testtömeg index (BMI)

Vizsgálatok nem igazolták a gyümölcs, zöldség és teljes kiőrlésű élelmiszerek kedvező hatását (The European Stroke Organisation, 2008). Ischaemiás stroke-ban a malnutritio a kimenetel kedvezőtlen prediktora, ezért alultápláltság esetén megfelelő táplálási stratégiával javítható a kimenetel (Yoo és mtsai, 2008). Egy metaanalízis szerint a folsavbevitelnek kedvező a hatása a stroke primer prevenciójában, ami feltehetően a homocisztein szint csökkentése révén jöhet létre. A stroke kimenetelére vonatkozóan nincs adat (Wang és mtsai, 2007).

Egészséges kontrollokkal összevetve stroke-os betegnél az A, C, E-vitamin szintje alacsonyabb. Ugyanakkor korra korrigálva nem találtak különbséget az A-vitamin szintekben betegek és kontrollok között (Allen és Bayraktutan, 2008). Egyértelmű kedvező hatást nem találtak vitaminok szedésének következményeként (The European Stroke Organisation, 2008).

A magas BMI (≥ 25) elsősorban a hipertónia és diabetes mellitus kialakulása révén emeli a stroke kockázatát (The European Stroke Organisation, 2008). A BMI független rizikótényezője a stroke-nak, különösen a haemorrhagiás stroke-nak, elsősorban késői menopauzán átesett nők között (Yi és mtsai, 2009).

2.2.2. Alkoholfogyasztás

Általánosságban elmondható, hogy a kis és közepes mennyiségű alkoholfogyasztás csökkenti az ischaemiás stroke kockázatát, a nagymennyiségű alkoholfogyasztás minden stroke altípus rizikóját növeli (O'Donnell és mtsai, 2010, Elkind és mtsai, 2006). A dohányzáshoz hasonlóan az alkohol-fogyasztás, akár csak az alkoholnak tulajdonítható halálozás, a közép-európai országokban gyakoribb a nyugat-európaiakhoz viszonyítva (Popova és mtsai, 2007, Rehm és mtsai, 2007). Ráadásul a kelet-európai házi gyártású szeszesitalok káros szennyező anyagokat is tartalmaznak, hozzájárulva az alkoholfogyasztással kapcsolatba hozható megbetegedésekhez (Szűcs és mtsai, 2005). Bár a

nagymennyiségű alkoholfogyasztás és dohányzás a stroke rizikófaktorai, arra vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre, hogy a stroke-ot megelőző krónikus alkoholfogyasztás és dohányzás fennállása milyen viszonyban van a stroke súlyosságával és a kimenetellel. A Copenhagen Stroke Study során egyváltozós statisztikai próbával a napi kismennyiségű alkohol-fogyasztást a stroke kimenetelére jó hatásúnak találták, azonban többváltozós analízissel már nem volt a hatás kedvező (Jorgensen és mtsai, 1999). Fiatal betegekben hosszútávú követés során az alkoholfogyasztás és a dohányzás mellett a halálozási arány magasabb volt (Waje-Andreassen és mtsai, 2007).

A Physician's Health Study 21860 férfi orvos vizsgálatakor nem talált összefüggést a rövid távú kimenetel és az alkoholfogyasztás között (Rist és mtsai, 2010).

Koreai betegpopulációban intracranialis haemorrhagiában egyváltozós analízisben az alkoholfogyasztás (>46 g/nap/3 nap egy hét alatt) kedvezően befolyásolta a 30 napos halálozási arányt, és a 90 napos funkcionális javulás független prediktora volt (Kim, 2009). Ezzel ellentétben Ikehara és mtsai, (2008) szerint nagy mennyiségű alkoholfogyasztás (több mint 46 g/nap) esetén a mortalitás magasabb volt stroke esetén, különösen agyvérzésben. Az alkohol stroke kimenetelére gyakorolt hatása tehát ellentmondásos. Ennek oka lehet a vizsgálati módszerek különbözősége, az eltérő vizsgált populációk (európai, koreai, japán), az alkalmazott statisztikai módszerek, illetve a követés időtartama.

2.2.3. Dohányzás

A dohányzás a stroke független rizikófaktor (Bhat és mtsai, 2008). Közép-Európában a dohányzók aránya magasabb, mint a nyugati országokban (WHO, 2010). A relatív kockázat dohányzó hipertóniás betegekben ötszörös a nem hipertóniás dohányzókhoz, és hússzorosa a nem hipertóniás, nem dohányzó betegekhez viszonyítva (Allen és Bayraktutan, 2008). A dohányzás stroke kimenetelére gyakorolt hatása már nem ilyen egyértelmű. A NEMESIS vizsgálat 2 évvel a stroke-ot követően vizsgálta a betegek rokkantságát. Az eredményeik alapján a nem-dohányzók rokkantsága volt a legsúlyosabb, a legjobb kimenetelt a korábban dohányzóknál írták le. Az egyváltozós analízis szerint a jelenleg dohányzók rokkantsága közepesen súlyos volt (Sturm és mtsai, 2004). Hasonló eredményre jutott Kammergaard és Olsen (2006). Más vizsgálatok is a nemdohányzók rossz kimenetelét írták le, így Bang és mtsai, (2007) is, akik a stroke utáni 6. hónapban a 60 pont alatti Barthel indexet vagy a 3 pont feletti módosított Rankin skála pontot tekintették rossz hosszútávú kimenetelnek. Kim (2009) hasonlóan kedvezőtlen kimenetelt talált a dohányzóknál. Ezzel szemben más tanulmányok

semmilyen összefüggést nem találtak a dohányzás és a funkcionális kimenetel között (Aries és mtsai, 2009).

A fenti ellentmondások egyrészt magyarázhatók azzal, hogy a szerzők nem kellően részletes statisztikai feldolgozással klinikailag nem releváns következtetésre juthattak. Például Spriggs és mtsai, (1992) a dohányzás és alkoholfogyasztás kedvező hatását találták a stroke-kimenetelre, de amikor korra korrigálták, ez az előny eltűnt. A fiatalabb korosztályban tehát nem a dohányzás vagy az alkoholfogyasztás hatott kedvezően, hanem a fiatalabb életkor. Másrészt a dohányzás (és az alkoholfogyasztás) mértékének megállapítása önbevallás alapján történik. Harmadrészt a vizsgálati időintervallum különböző, ugyanis a dohányzás kedvezőtlen hatása inkább a hosszútávú követés során jelentkezik (Waje-Andreassen és mtsai, 2007).

2.2.4. Kábítószer

A **kokain** cerebralis vazospazmus-, thrombusképződés-, cerebralis vasculitis-, valamint cardioemboliás pathomechanizmussal okozhat stroke-ot. A legtöbb közlemény elkülöníti a vénásan adott kokainhydrochlorid és intranasalisan használt crack-kokain hatását. A crack-kokain elsősorban ischaemiás stroke-ot okoz (Giraldo és mtsai, 2012.). Giraldo és mtsai, (2012) jobb kimenetelt és alacsonyabb mortalitást találtak crack-kokaint használó akut stroke-ot (ischaemiás, haemorrhagiás, SAV) követően afro-amerikaiak körében. Eredményeiket azzal magyarázták, hogy a crack-kokaint használók fiatalabbak voltak, mint az azt nem használók, és kevesebb egyéb rizikófaktoruk volt. A kokain hatása a stroke kimenetelére a subarachnoidealis vérzés és az intracerebralis haemorrhagia tekintetében ismert. Subarachnoidealis vérzésben a kokaint fogyasztók körében gyakrabban alakul ki vazospazmus, azonban a kokainfogyasztás nem volt független prediktora a klinikai kimenetelnek. Az intracerebralis haemorrhagiát tekintve a közelmúltban kokainfogyasztók esetén Martin-Schild és munkatársai (2010) rosszabb prognoszt írtak le: magasabb volt az intraventricularis és agytörzsi vérzések száma, és gyakoribb a subcorticalis lokalizáció, 3-szor gyakoribb a haemorrhagia miatti halálozás. A rossz eredményeket elsősorban a kamrában is megjelenő vérzéseknél írták le (Martin-Schild és mtsai, 2010). Feltételezés, hogy az intracerebrális haemorrhagia elsősorban a vérnyomás emelése révén alakul ki minden fajta kokain használata esetében (Giraldo és mtsai, 2012.).

Az **amfetamin** négyszeresére növeli a stroke kockázatát, nagyobb mértékben vezet rokkantsághoz, és magasabb a mortalitás is. Mivel szimpatomimetikum, egyrészt növeli a

vérnyomást (a kokainhoz képest is kétszeres a haemorrhagiás stroke kockázata), másrészt cardiomyopathia révén cardioemboliás stroke kialakulásához vezet (Esse és mtsai, 2011). Egy szisztematikus áttekintés nem talált bizonyítékot arra, hogy az amfetamin elősegítette volna a stroke utáni gyorsabb gyógyulást (Sprigg és mtsai, 2009).

Az **opiát/heroin** használata mellett a stroke-ok elsősorban cardioemboliás úton alakulnak ki. A többi kábítószer stroke kimenetelét befolyásoló hatásáról nincs meggyőző adat.

2.3. A kimenetelt befolyásoló társbetegségek

2.3.1. Hipertónia

A stroke kimenetelét a hipertónia befolyásolja (Bereczki és mtsai, 2009, Aszalós és mtsai, 1999.), mely Magyarországon gyakoribb, mint a nyugat-európai országokban (Appelros és mtsai, 2009).

Egy szisztémás áttekintő tanulmány szerint a primer intracerebralis haemorrhagia esetében a halál/rokkantság/progresszió esélye nagyobb volt magasvérnyomás esetében (szisztolés, diasztolés, középérték esetén egyaránt). A haematoma térfogatának növekedési esélye nagyobb volt magas szisztolés értékeknél. A szisztolés 12, a diasztolés vérnyomásérték 6 Hgmm-rel volt magasabb ischaemiás stroke esetében a meghaltak és a rokkantak körében, a magasabb diasztolés érték kétszeresére növelte a rekurrens stroke esélyét növelte (Willmot és mtsai, 2004). Hasonló eredményre jutottak a PATS (indapamid, vízajtó), a HOPE (ramipril) a PROGRESS (perindopril, indapamiddal vagy nélkül) vizsgálatokat is magába foglaló metaanalízisek, melyek szerint ezen antihypertenzívumok alkalmazása csökkenti az újabb stroke kockázatát (Rashid és mtsai, 2003).

A hipertóniának fontos szerepe van a thrombolysis utáni intracerebralis vérzések kialakulásában. Ezért az irányelvek javaslata a szisztolés érték 185 Hgmm alatt tartása, illetve a diasztolés érték 110 Hgmm alatti értéke, azonban a drasztikus vérnyomáscsökkentés a hypoperfúzió veszélye miatt nem javasolt.

2.3.2. Szívbetegségek

Jelentőségük a primer és a szekunder prevencióban fontos (The European Stroke Organisation, 2008; Jauch és mtsai, 2013), ugyanis az akut ischaemiás stroke-ok kb. 20%-a cardiogen eredetű. A rövid és hosszútávú kimenetelre vonatkozóan azonban alig áll

rendelkezésre adat, bár többen hangsúlyozzák a stroke-ot megelőző pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, szívinfarktus jelentőségét.

A Framingham Stroke Study-ban kimutatták, hogy a pitvarfibrilláló betegek esetén a stroke fatális kimenetele kétszer nagyobb valószínűséggel fordult elő, mint nem pitvarfibrilláló stroke-os betegek esetén. A rekurrens stroke is gyakoribb, a funkcionális deficit is súlyosabb volt a túlélőkben (Wolf és mtsai, 1988, Lin és mtsai, 1995).

2.3.3. Diabetes mellitus

Egy 2013-ban megjelent metaanalízis a magas felvételi vércukorérték és az infarktus kiterjedése között talált összefüggést (Desilles és mtsai, 2013).

A PROactive vizsgálatban 5238, stroke-on átesett 2-es típusú diabeteses (macrovascularis szövődménnyel) betegnek adtak pioglitazont vagy placebo. A pioglitazon 2. típusú diabetes mellitusban csökkentette a nagykockázatú betegek rekurrens stroke gyakoriságát (Wilcox és mtsai, 2007).

A stroke betegek 60%-ában megelőző diabetes mellitus nélkül is hyperglycaemiát írtak le. A hyperglycaemia kiterjedtebb infarktus-térfogattal, corticalis érintettséggel, rossz kimenetellel járt (Baird és mtsai, 2003). A GIST-UK vizsgálatban inzulin infúzióval szabályozták a vércukorszintet és az enyhe-közepesen súlyos fokban emelkedett vércukor szintek esetében nem találtak kedvezőbb kimenetelt a placeboval kezeltékhez viszonyítva (Gray és mtsai, 2007), azonban a vizsgálatnak voltak korlátai.

2.3.4. A koleszterin és a statin kezelés szerepe

Ismert, hogy a coronaria betegségek és a cerebrovascularis betegségek megelőzésében nem az össz-koleszterinszint, hanem az LDL-C-szint (Low Density Lipoprotein-C) a fontos. A koleszterinszint csökkentését célzó vizsgálatok metaanalízise szerint a HMG-CoA reduktáz inhibitorok (ún. statinok) alkalmazása szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis és a cerebrovascularis események kockázatát. Az LDL-C-szint növekedésével arányosan emelkedett a cerebrovascularis betegségek incidenciája és a cerebrovascularis halálozás. A cerebrovascularis betegségeknek a magas LDL-C-szint az egyik független rizikófaktora volt. (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról, 2010).

Az LDL-C-szint fontosságát bizonyítja, hogy amikor csak a koleszterinszintet vizsgálták, meglepőnek tűnő eredményt kaptak. A stroke-ot megelőző alacsony

koleszterinszint rosszabb felvételi stroke súlyossággal, rosszabb funkcionális kimenetellel függött össze, attól függetlenül, hogy szedett-e a beteg statint korábban vagy nem. A statint nem szedő, alacsony koleszterinszintű betegeknél akut stroke-ban a halálozás kockázata is nagyobb volt (Koton és mtsai, 2012), a magas koleszterinszint a jobb kimenetellel függött össze (Vauthey és mtsai, 2000).

A statin terápia bizonyítottan hatékony stroke prevencióban. A különböző statinoknak a stroke funkcionális kimenetelére gyakorolt ellentmondásos hatását magyarázhatja, hogy a legtöbb vizsgálat retrospektív volt, eltérő követési idővel és dózissal.

A SPARCL vizsgálat szerint napi 80 mg atorvastatin terápia bizonyítottan hatékonyan csökkentette a rekurrens stroke kockázatát, de szignifikánsan nem javította a kimenetelt (Goldstein és mtsai, 2008).

2.3.5. A stroke súlyossága, jellege

A klinikai tapasztalatok alapján a kezdeti súlyos tünetek, így a kiterjedt ischaemiás laesiók (territorialis infarktus, arteria cerebri media elzáródás okozta malignus media oedema) prognosisa rossz, mortalitása magas. Hasonló a kimenetel a térfoglalást okozó féltekei, valamint a primer és szekunder agytörzsi vérzések, kamrába terjedő vérzések esetén is (Nilsson és mtsai, 2002). Amennyiben a beteg az akut szakot túléli, súlyos rokkantság maradhat vissza. A jó kimenetel szempontjából kedvező a neurológiai tünetek korai javulása (Jorgensen és mtsai, 1999).

Agyvérzés esetén az idősebb kor, a tudatzavar (alacsony GCS), a haematoma térfogata, az intraventricularisan és subarachnoidealisan is megjelenő vérzés, a középvonali tömegeltolódás esetén a korai halálozás magasabb arányú. A 90 napos funkcionális kimenetel prediktora volt a tudatzavar, a felvételi fehérvérsejtszám, GOT (AST) érték és a haematoma térfogata (Kim, 2009). A későbbi mortalitást, és rokkantságot elsősorban az általános állapot, az immobilizáció okozta komplikációk és az idősebb életkor határozta meg (Nilsson és mtsai, 2002).

2.3.6. Stroke utáni depresszió, dementia

Az irodalmi adatok alapján a depresszió és a dementia a stroke utáni rehabilitáció akadályozó tényezője lehet, így rontva a kedvező kimenetel lehetőségét. A NEMESIS vizsgálat szerint a stroke utáni depresszió és szorongás a rokkantság független rizikófaktora, de a demens betegeknél is szignifikánsan rosszabb volt a kimenetel (Sturm és mtsai, 2004).

A post-stroke depresszió rontja a stroke kimenetelét, növeli a szövődmények számát, nagyobb az újabb stroke veszélye és magasabb a hosszútávú mortalitás (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról, 2010). Zhang és mtsai, (2013) a post-stroke depressziót a stroke rosszabb kimenetele független rizikófaktornak találták. A Sydney stroke study eredménye szerint rosszabb funkcionális kimenetellel járt az alacsony premorbid IQ, az apathia és a dementia (Sachdev és mtsai, 2006).

2.3.7. Alvással összefüggő állapotok

Az OSAS (obstructive sleep apnoe syndrome) kedvezőtlenül hat a hosszútávú stroke kimenetelre és halálózásra (The European Stroke Organisation, 2008). Az alvászavarok kedvezőtlenül befolyásolják a stroke kimenetelét (Wallace és mtsai, 2012).

2.3.8. Magas testhőmérséklet

Lehet centrális eredetű, vagy fertőzés következménye, de a láz minden esetben rossz kimenetelt valószínűsít (The European Stroke Organisation, 2008). Ezért a láz csökkentése, és amennyiben gyulladás áll fenn, antibiotikum adása szükséges.

2.3.9. Hyperuricaemia

A magas húgysavszint hipertóniára, szívbetegségekre, perifériás érbetegségekre gyakorolt kedvezőtlen hatása ismert. Kim és munkatársai (2009) metaanalízise azonban magasabb stroke incidenciát és mortalitást mutatott ki magas húgysav-szintek esetén. A húgysav káros hatását a tanulmányok szerint endothel dysfunctio, emelkedett gyulladási mediátorok (monocytá kemoattraktáns fehérje, NF κ B, IL-1 β , IL-6, TNF α) és a vascularis simaizom proliferatio elősegítése révén éri el (Kim és mtsai, 2009).

2.4. A kimenetelt befolyásoló terápiák

A stroke terápiájának részletes leírását az ESO 2008 irányelv, az Egészségügyi közlönyben megjelent magyar szakmai irányelv és az AHA 2013-as irányelvei foglalják össze (The European Stroke Organisation, 2008, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról, 2010, Jauch és mtsai, 2013).

A jó minőségű klinikai vizsgálatokon alapuló irányelvek szerint a stroke kimenetele szignifikánsan jobb, ha a beteget stroke részlegesen kezelik, mert alacsonyabb a halálózás, az

ellátásra és segítségre szoruló betegek, illetve az intézményi ápolásra szoruló betegek aránya. A stroke utáni rehabilitáció a kimenetelt kedvezően befolyásolja (The European Stroke Organisation, 2008, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris betegségek ellátásáról, 2010, Jauch és mtsai, 2013).

2.4.1. Akut kezelés ischaemiás stroke-ban

Thrombolysis

Az rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) hatékonyságát, kedvező hatását a kimenetelére számos vizsgálat (NINDS, ECASS II-III, IST-3) bizonyította. A mindennapi gyakorlatot elemző prospektív vizsgálatok (SITS-MOST, SITS EAST [Wahlgren és mtsai, 2008]) nagy betegszámú populáción szintén ezt támasztották alá (The European Stroke Organisation, 2008; Lees és mtsai, 2010). Az NINDS vizsgálat bizonyította a stroke kezdetétől 3 órán belüli rtPA kezelés hatékonyságát (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Az ECASS 3 és a SITS ISTR vizsgálatok során az intravénás (iv) rtPA-val történő, 3-4,5 órás időablakon belüli thrombolysis is hatékonynak bizonyult (Hacke és mtsai, 2008, Ahmed és mtsai, 2013). Az IST 3 alapján az időablak kiterjesztése 4,5-6 órára válogatatlan betegcsoportban nem ajánlott (The IST-3 Collaborative Group, 2012) Ezek a vizsgálatok összességében tehát bizonyították, hogy a stroke rövid távú kimenetelét kedvezően befolyásolja a megfelelő javallattal végzett thrombolysis.

A Cochrane Collaboration által összegyűjtött vizsgálatok közül 10-ben fordult elő 3 hónapos, kettőben 6 hónapos követés (Wardlaw és mtsai, 2009). Hosszabb követési idő kevés vizsgálatban fordult elő (Kwiatkowski és mtsai, 1999, Gensicke és mtsai, 2013). Egy 7012 beteg adatait tartalmazó metaanalízis a 6 órán belül alkalmazott iv. thrombolysis kedvező hatását mutatta ki a kimenetelre (Wardlaw és mtsai, 2012). Az intraarteriás (ia) thrombolysist nagyérocclusio esetén javasolják az irányelvek. Több közlemény számol be az arteria basilaris occlusio esetén 6-12 óra közötti, arteria cerebri media esetén 6 órán belül végzett ia. thrombolysisról.

Az rtPA kezelést követő szimptomás intracerebrális haemorrhagia rossz kimenetelre utal (Wardlaw és mtsai, 2012)

Thrombectomy

Az ezzel kapcsolatos ajánlások a 2013-as AHA irányelvekben jelennek meg. Az ajánlás a stent retrieverek használatát javasolja (Solitaire FR, Trevo) a coil retriever-vel szemben

(Merci). A Penumbra System stent retrieverekkel szembeni hatása még nem tisztázott. A Merci, Penumbra System, Solitaire FR és Trevo eszközök magunkban vagy farmakológiai thrombolitikummal együtt használhatók megfelelően kiválasztott betegekben. A kimenetelre vonatkozó hatásukat még nem állapították meg (Jauch és mtsai, 2013).

Thrombocyta-aggregatio gátlók

Az AHA 2013-as ajánlása esetén akut kezelésként kizárólag az acetilszalicilsav (ASA) adása jöhet szóba (kezdeti dózis 325 mg) akkor, ha thrombolysis nem végezhető. Nem-szignifikáns, de kedvező tendenciát írtak le az akut ischaemiás stroke mortalitását, rokkantság mértékét és a stroke ismétlődését illetően 48 órán belül kezdett acetilszalicilsav esetén. A kezelés kismértékben ugyan növelte a vérzéses szövődmények kockázatát (The International Stroke Trial (IST) Collaborative Group, 1997). Az ASA-terápia az akut koponya-CT vizsgálat elvégzése előtt is megkezdhető, de folytatása csak a vérzéses kóreredet kizárását követően javasolt.

Antikoaguláns terápia

Az akut ischaemiás stroke kezelésében az irányelvek nem javasolják sem a frakcionált, sem a nem-frakcionált heparin adását. Az LMWH adása a mélyvéna thrombosis és a tüdőembolia megelőzésében hatékony, ezáltal a stroke rövid és hosszútávú kimenetelét jelentősen befolyásolhatja a mortalitás csökkentésével (The European Stroke Organisation, 2008; Jauch és mtsai, 2013; Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról, 2010). Az intracranialis vérzés veszélye miatt a thrombolysist követő 24 órán belül antikoaguláns kezelés nem javasolt.

Intracranialis nyomásnövekedés kezelése

A térfoglalással járó infarktus és oedema rossz kimenetelhez, nagyobb mortalitáshoz vezet. Bár a hiperventiláció, glycerol, mannitol csökkentheti az intracranialis nyomást, a stroke kimenetelét nem javítja. A hypothermia kedvező hatására megalapozott adat nincs (Jauch és mtsai, 2013).

Mannitol

A mannitol szerepe az akut stroke kezelésében ellentmondásos. Ozmotikus hatása miatt csökkenti az agyoedemát. A mannitol javíthatja a cerebralis perfúziót, csökkentve a viszkozitást, és mint szabadgyök-fogó vegyület, neuroprotektív is lehet. A lehetséges mellékhatások között szerepel a folyadék- és elektrolitháztartás zavara, cardiopulmonális oedema, rebound cerebralis oedema. A mannitol aktiválhatja a sejtek apoptosist, a gyulladáshoz vezető mediátorokat, amelyek fokozzák az ischaemia által okozott neuronok

károsodását. Régóta ismert, hogy a mannitol állatkísérletekben megnyitja a vér-agy-gátat (Rapaport, 2011). A cerebralis ischaemia területén is (bár különböző mértékben) károsodik a vér-agy-gát (Abulrob és mtsai, 2011). Azon a területen, ahol a vér-agy-gát (ischaemiás és haemorrhagiás) nem intakt, a mannitol ozmotikus hatása különösen kedvezőtlen lehet, a cerebralis oedema ezen a területen fokozódhat. Ismert az is, hogy a vérkeringés helyreállítása (thrombolysis vagy mechanikus rekanalizáció) után „reperfúziós sérülés” részeként az ischaemiás folyamattal elkezdődött vér-agy-gát összeomlása folytatódik (Pan és mtsai, 2007).

Cerebralis oedemában, nagykiterjedésű hemispherialis infarktuskor esetén a mannitol kezelés nem változtatott a középiloni áttolonon. A hemispheriumokat érintő nagy kiterjedésű stroke esetén a mannitol csökkenti az emelkedett intracranialis nyomást, emelkedett cerebralis perfúzióhoz és agyi oxigenizációhoz vezet. Tehát összességében hatása a kimenetelre nem tisztázott. Klinikai megfigyeléses vizsgálatok nem tudták igazolni a mannitol kedvező hatását sem ischaemiás, sem haemorrhagiás stroke-ban. Randomizált vizsgálatok szisztematikus elemzéssel nem tudták egyértelműen igazolni a mannitol hatását az akut stroke kezelésben (Bereczki és mtsai, 2000). Annak ellenére, hogy a mannitol kedvező hatására bizonyíték nincs, több országban évtizedek óta használják az akut stroke ellátásban.

Malignus media syndroma kezelése

A kezelések eredményeit a DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) és HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) vizsgálatok eredménye alapján foglalták össze. A decompressiv craniectomia kimenetele a következő feltételek mellett volt kedvező: a beteg 18-60 év közötti, NIHSS >15, a tudat értékelése során az NIHSS 1a pontjában 1 vagy annál nagyobb érték, az infarktus nagysága a CT-n meghaladja az arteria cerebri media ellátási területének 50%-át vagy >145 cm³ a DWI felvételen, a műtét <48 órán belül megtörténik. A mortalitás 78%-ról 29%-ra csökkent decompressiv sebészeti beavatkozás során malignus media oedemában, és szignifikánsan nőtt a kedvező kimenetel aránya (Vahedi és mtsai, 2007, Jauch és mtsai, 2013). Ezért a craniectomia, a decompressió műtét életmentő lehet (Jauch és mtsai, 2013).

Cerebellaris infarktus

Bár randomizált kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre, térfoglaló cerebellaris infarktus esetén - különösen herniatio, agytörzsi compressio veszélye esetén -

ventriculostomia, decompressiv műtét egyaránt nagyon jó kimenetelt biztosít a túlélőkben (Jauch és mtsai, 2013).

2.4.2. Akut kezelés haemorrhagiás stroke-ban

A parenchymás intracerebralis vérzés kezelését, annak hatását a kimenetelre a legrészletesebben az AHA 2010-es irányelve tárgyalja (Morgenstern és mtsai, 2010). Általánosságban javasolt a vérnyomás csökkentése, ha a szisztolés érték >180 Hgmm, vagy az arteriás középvérnyomás >130 Hgmm. Intracranialis nyomás növekedése esetén szóba jön mannitol, hipertoniás sóoldat alkalmazása. Szükség esetén kamra drain behelyezése, hiperventiláció is alkalmazható. A korai epilepsziás roham és kezelése nem befolyásolta a kimenetelt. A hyperglycaemia az agyvérzés kimenetelére kedvezőtlenül hat, a mortalitás magasabb, ezért inzulinnal kezelése szükséges. A hypoglycaemia azonban a kimenetelt ronthatja, ezért kerülendő. Az első 72 órában megjelenő láz a kedvezőtlen kimenetel független prediktora, ezért hatékony kezelése mindenképpen szükséges. A sebészeti kezelésre jelenleg erős ajánlás nincs, azonban térfoglaló lebenyvérzés, cerebellaris vérzés (IV. agykamrát és agytörzset komprimáló) esetében életmentő lehet. Jelenleg is folyik nemzetközi vizsgálat (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III Trial), amelyben megfelelő indikáció mellett a III., IV. agykamrát is elzáró vérzés esetén kamra drainage történik, randomizált betegekben rtPA adása.

Subarachnoidealis vérzésben a tudatzavar és a vazospasmus rosszabb kimenetelt jelentenek. A műtét időpontjáról az idegsebész dönt, a rupturát követő 48-72 óra után azonban a műtéti beavatkozás veszélyei meghaladhatják a spontán reruptura veszélyét. Így ezen időpontot követően a krónikus szakban a 8-9. naptól javasolják az aneurysma végleges ellátását (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról 2010).

2.4.3. Az ápolás, a stroke szövődmények és a rehabilitáció kapcsolata a kimenetellel

Ali és munkatársai a VISTA vizsgálat keretében elemezték a funkcionális kimenetelt a szövődmények tükrében, akut stroke után (Ali és mtsai, 2009). Megállapították, hogy az egy héten túli halálozás inkább szövődmények következtében alakult ki. A 30 napot túlélő betegek esetén kardialis- (28%), illetve légzési elégtelenség (26%) okozta a halált.

A stroke kimenetelében a rehabilitációnak nagy jelentősége van. A minél előbbi rehabilitáció elkezdése javasolt, és egy évig folytatni kell. A rehabilitáció egyik legfontosabb

eleme a mindennapi tevékenységek gyakorlása/újratanulása. Nagyon fontos a beteg pszichés támogatása, valamint a gondozók és hozzátartozók oktatása, támogatása, a beteg megfelelő segédeszközökkel való ellátása (higiénias kezelést, öltözködését, szocializációját elősegítő eszközök beszerzése) (Rigby és mtsai, 2009).

2.4.4. Szekunder prevenció

A szekunder prevenció gyógyszerei elsősorban azáltal befolyásolják a stroke hosszútávú kimenetelét, hogy megelőzik a rekurrens stroke és cardiovascularis események kialakulását. Hatékonyságuk bizonyítására számos randomizált, kontrollált vizsgálat történt, melyet az ESO 2008 irányelv és az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja cerebrovascularis betegségekben részletesen tartalmaz (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovascularis betegségek ellátásáról 2010).

3. CÉLKITŰZÉSEK

A közép-kelet-európai országok stroke incidenciája magasabb, a stroke rövid és hosszú távú kimenetele rosszabb a nyugat-európai országokkal összevetve. Ezért vizsgálni kívántuk, hogy az ismert kockázati tényezők, mint a dohányzás és az alkoholfogyasztás, valamint az akut kezelések közül a mannitol terápia és a thrombolysis milyen szerepet játszhatnak a stroke kimenetelében.

I. A rizikófaktorok vizsgálata során feltételeztük, hogy a közép-európai régióban a **dohányzás és a krónikus alkoholfogyasztás** magasabb aránya befolyásolhatja a stroke mortalitását nemcsak a stroke rizikójának, hanem a stroke súlyosságának a növelésével is. Ezért 3 közép-kelet-európai ország (Magyarország, Románia, Ukrajna) több mint ezer betegének adatait tartalmazó adatbázisában megvizsgáltuk, hogy a stroke előtti krónikus alkoholfogyasztás és dohányzás esetében súlyosabbak-e a stroke tünetei és rosszabb-e a kimenetel.

II. A stroke kimenetelében jelentős szerepet játszik a terápia. Ezért 3 közép-kelet-európai ország (Magyarország, Románia, Ukrajna) eltérő kezelési szokásait kihasználva próbáltuk meghatározni a mannitol kezelés és a kimenetel kapcsolatát. Az ukrainai központban a **mannitol** használata nem jellemző, így lehetővé vált hasonló súlyosságú stroke betegek összehasonlítása annak tisztázására, hogy a mannitol kezelés mellett jobb-e a stroke kimenetele. Azt is szeretnénk tisztázni, hogy van-e összefüggés a tünetek súlyossága és a mannitol kezelés alkalmazása között.

III. Akut ischaemiás stroke kezelésére bizonyos feltételek mellett oki kezelés a **thrombolysis**. A debreceni thrombolysis adatbázisban regisztrált adatokat elemeztük. A centrum 2004 óta végez thrombolysist a nemzetközi és a magyar irányelveknek megfelelően. 600.000-700.000 fős felvevő területtel bír, és évente 600-700 akut stroke beteg kezelése történik. A stroke centrum thrombolysis aránya megfelel a nyugat-európai központok (16-18%) arányának, ugyanakkor a klinikai tapasztalatunk szerint hosszútávú eredményeink rosszabbak voltak a nemzetközi adatokhoz viszonyítva. Ezért vizsgálni kívántuk, milyen tényezők játszhatnak ebben szerepet.

4. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK, BETEGCSOPORTOK

Vizsgálatainkat két prospektív adatbázis feldolgozásával végeztük. Az egyik a Marosvásárhely- Ungvár-Debrecen (MUD) adatbázis, amelyet az alkoholfogyasztás, dohányzás stroke-ra gyakorolt kimenetelének vizsgálatához, valamint a mannitol alkalmazása melletti kimenetel elemzésére dolgoztunk fel.

A MUD adatbázis összesen 1049 beteg adatait tartalmazza (603 férfi, 446 nő) (Szatmári és mtsai, 2002). Mindhárom résztvevő stroke centrum egyetemi neurológiai klinika: Debrecen (210000 lakos, 554 beteg), Marosvásárhely (165000 lakos, 261 beteg) és Ungvár (126000 lakos, 234 beteg). A standardizált kérdőív a résztvevő országok nyelvén tartalmazta a kort, a nemet, a rizikófaktorokat, a felvételi neurológiai statust, a kórházi kezelést, az elbocsájtáskor a funkcionális kimenetelt, a túlélést 30 napnál és egy évnél.

A másik adatbázis a Debreceni Neurológiai Klinika thrombolysis adatbázisa, amely alapján azt vizsgáltuk, hogy az rtPA-val kezelt betegek rövid és hosszútávú kimenetelét milyen tényezők befolyásolják. Az adatbázis a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján 2004. január 1. és 2010. december 31. között rtPA-val kezelt 415 beteg adatait tartalmazza. A centrum 90 km-es körzetből vesz fel betegeket, a terület lakossága kb. 600.000 fő, évente 600-700 akut stroke beteget kezelünk.

A vizsgálatokat, kezeléseket a Debreceni Egyetem etikai bizottsága hagyta jóvá (engedélyek számai: 1202-2002, 2388-2005, 2835-2008).

4.1. Az alkohol és dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével

Betegek

CT vizsgálat (88,5%) és a klinikai jellemzők alapján a felvételi cerebrovascularis betegséget a következőképpen csoportosítottuk: ischaemiás stroke, TIA, intracerebralis haemorrhagia (ICH), subarachnoidealis haemorrhagia (SAV). A felvételi NIHSS pontot (National Institutes of Health Stroke Scale) rögzítettük (Lyden és mtsai, 1994). Az elbocsájtási állapotot az International Stroke Trial (The International Stroke Trial (IST) Collaborative Group, 1997) kissé módosított változata szerint állapítottuk meg: halott vagy túlél; ha túlél, tünetmentes lett, vagy reziduális tünetei voltak; a reziduális tünetek szerint önellátó vagy nem önellátó; ha nem önellátó, állandó felügyeletet igényel vagy segítség csak bizonyos tevékenységhez szükséges. A 30 napos és egy éves túlélés követése személyes

vizitek, levél és telefonhívások (beteg, hozzátartozó vagy családorvos megkeresése) révén történt.

Az alkoholfogyasztás és a dohányzás önbevallás alapján a felvételnél történt, de megbízható válaszokat nyerni e tekintetben nehéz (Gdovinová, 2001), ezért az alábbi két kategóriát képeztük. Az alkoholfogyasztás szempontjából nem rendszeresen alkoholfogyasztókat (<25 g/nap vagy absztinens) és rendszeres alkoholfogyasztókat (> 25 g/nap) különítettünk el (Reynolds és mtsai, 2003). A WHO alkoholista definíciója (szervi károsodás vagy megvonási tünet alakul ki) csak kevés betegnél teljesült, és őket a rendszeresen alkoholfogyasztókhoz soroltuk.

Az előzetes vizsgálatok alapján hasonló eredményeket kaptunk a dohányosok körében, ha 1-10, 11-20 vagy több mint 20 szál cigarettát szívtak naponta, ezért itt is két csoportot képeztünk: nem dohányzók és dohányzók csoportját. Az elemzésből kizártuk azokat, akiknél hiányzott az alkoholfogyasztásra és dohányzásra vonatkozó adat.

Statisztikai módszer

Standard statisztikai módszereket használtunk a változók jellemzésére. A kategoriális változók összehasonlítására χ^2 tesztet alkalmaztunk. A 30 napos és az egy éves kimenetel vizsgálata logisztikus regressziós modellekkel történt. Az életkor és a nem együtthatását vizsgáltuk, miután egyéb interakciók lehetőségét kizártuk. Magyarázó változókat használtunk, mint a megelőző krónikus alkoholfogyasztás vagy dohányzás, illetve amelyeknél szignifikáns hatás volt várható, vagy a félrevezető értelmezések kiküszöböléséhez ez szükséges volt. Hosmer-Lemeshow tesztet végeztünk a feltételezett modell ellenőrzésére. A Stata (10. verzió) statisztikai csomagot használtuk (StataCorp. 2007. /Stata Statistical Software: Release 10/).

4.2. A mannitol kezelés és a stroke kimenetele közötti összefüggés vizsgálata

Betegek

Mindhárom centrumban (MUD) akut cerebrovascularis betegség miatt egymást követően felvett betegek adatait prospektíven rögzítettük. A mannitol kezelés indikációja a kezelőorvos egyéni döntése volt, adott esetben nem a súlyosság vagy a stroke típusa (ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke) alapján indikálták. Az adatbázis az alábbi paramétereket tartalmazza: rizikófaktorok, felvételi állapot, beleértve a Scandinavian Neurological Stroke Scale (SNSS) prognosztikus és hosszútávú pontszámokat (Scandinavian Stroke Study Group, 1985), az osztályon alkalmazott kezeléseket és az elbocsájtási állapotot. Az utóbbit az International Stroke Trial (The International Stroke Trial (IST) Collaborative

Group, 1997) kissé módosított kategóriáit alkalmaztuk (lásd 4.1. fejezet). A 30 napos és egy éves követés személyes vizit, postai kérdőív vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, családorvossal) révén történt. A vizsgálatból kizártuk az átmeneti agyi keringészavarral (TIA), a subarachnoidealis vérzéssel, illetve a stroke kezdetét követően 72 órán túl felvett betegeket. A prospektív adatbázis eredetileg epidemiológiai és audit céllal jött létre, nem a kezelés és a kimenetel összefüggéseinek a vizsgálatára, ezért a betegek dokumentációi alapján az adatbázist retrospektíven kiegészítettük.

Az alábbi paramétereket elemeztük: életkor, stroke előtti független életvitel, a stroke kezdetétől a felvételig eltelt idő, dohányzás, felvételi vércukorszint, fehérvérsejtszám a felvétel első 72 órájában; az anamnézisben diabetes mellitus, stroke, daganatos betegség, perifériás artériás érbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pitvarfibrilláció; tudatzavar a felvételkor, a prognosztikus és hosszútávú SNSS pont (alacsonyabb pontszám rosszabb kimenetel és súlyosabb stroke mellett szól); láz 72 órán belül (>37 °C axillarisan) és a kórházi kezelés alatt; antibiotikum, acetilszalicilsav, heparin kezelés a kórházi tartózkodás alatt, az esetleges újraélesztésen kívüli lélegeztetés, nasogastricus szonda használata.

Statisztikai módszer

A folytonos változókat ANOVA segítségével, a stroke skála pontszámát Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. A gyakoriságok összehasonlítása Pearson χ^2 teszttel történt. Logisztikus regressziós modelleket 30 napos és egy éves halálozásnál alkalmaztunk. A modellekben a túlélés volt a függő változó és azon faktorok szerepeltek folytonos vagy kategoriális változóként, amelyeknél különbség volt egyváltozós analízis során a manitollal kezelt és nem kezelt csoportok között. A statisztikai vizsgálatok során Statistica for Windows, 6.1 verziót (StatSoft) és a Proc Logistic procedure of SAS, 8.02 verziót (SAS Institute) használtuk.

4.3. A hosszú távú kimenetel meghatározó tényezői intravénás és intraarteriális thrombolysist követően

Betegek

A 415 beteg közül azokat, akiknél az európai és a magyar cerebrovasculáris betegségek kezelésének irányelvétől eltértek, a részletes elemzésből kizártuk (The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, 2003, The European Stroke Organisation, 2008, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris

betegségek ellátásáról, 2010). Így 369 beteg adatait elemeztük. 4 betegnél hiányzott a 3 hónapos és egy éves kimenetel adata, őket a hosszútávú elemzésből kihagytuk (1. ábra.).

A thrombolysis időablaka 2008. októberig 3 óra volt, ezt követően 4,5 óra. Minden beteg a Neurológiai Intenzív Osztályra kerül felvételre, és őket az ESO irányelvek szerint monitoroztuk (The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, 2003, The European Stroke Organisation, 2008, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris betegségek ellátásáról, 2010).

Az adatbázisban a következő paramétereket rögzítettük: életkor, nem, a stroke kezdete, a klinikára érkezés ideje, CT felvétel ideje, thrombolysis kezdete, korábbi betegségek (hipertónia, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, dohányzás, alkoholfogyasztás), felvételi neurológiai status a National Institute of Health Stroke Scale Score (NIHSS), stroke-ot megelőző modified Rankin Scale pont (mRS pont) (van Swieten és mtsai, 1988; Quinn és mtsai, 2009), szisztolés és diasztolés vérnyomás az rtPA beadás előtt, felvételi vércukorszint, INR, APTI, koleszterin, triglicerid, felvételi CT/CTA, szükség esetén DSA (digital subtraction angiography), kontroll CT (24 ± 2 óra). Klinikai progresszió esetén ismételt nem-kontrasztanyagot koponya CT készült. A thrombolysist követően a következő paramétereket regisztráltuk: NIHSS pont 24 órával a thrombolysis után, antithromboticus terápia, lipid-csökkentő terápia, mRS 3 hónapnál, egy éves túlélés. A dohányzás és az alkoholfogyasztás rögzítése önbevallás alapján történt. Az alkoholfogyasztás szempontjából alkoholt rendszeresen nem fogyasztókat (<25 g/nap vagy absztinens) és alkoholt rendszeresen fogyasztókat (> 25 g/nap) különítettünk el.

Képző eljárások

Az akut stroke betegek a CT vizsgálóba érkeztek, ahol CT/CTA készült. A thrombolysist követően 24 órával kontroll koponya CT történt az esetleges intracerebrális vérzések detektálására. A haemorrhagiás infarktus (HI) és parenchymás vérzés (PH) meghatározása az European Cooperative Acute Stroke Study definíciója alapján történt (Berger és mtsai, 2001, Larrue és mtsai, 2001). Az ASPECT pont szerint két csoportot képeztünk: ≤7 (I. csoport-súlyos) és > 7 (II. csoport-enyhe) (Barber és mtsai, 2000, Pexman és mtsai, 2001). Az értékelés nem minden esetben volt kettős.

A szimptomás intracerebrális vérzést (SICH) a SITS, ECASS, NINDS szerint is megadtuk (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995, Wahlgren és mtsai, 2007).

Kezelés

Az intravénás kezelést (iv.) az érvényes irányelvek szerint végeztük (The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, 2003, The European Stroke Organisation, 2008, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris betegségek ellátásáról, 2010). Ha az irányelvekben megadott vérnyomásértéknél magasabbat mértünk, antihipertenzívumot adtunk. A testsúlyt ágymérleggel mértük, ennek megfelelően 0,9 mg/tskg rtPA dózis 10%-át bólusban, a maradékot egy órás infúzióban adtuk be. Érelzáródást (főág vagy kisebb, de jelentős ág) a betegek 54,7%-ában (n=202) találtunk. A 202 betegből 46-nál (22,7%) történt intraarteriás thrombolysis, 12 betegnél (5,9%) bridging (iv. kezelés az ia. kezelés kezdetéig) terápia. Mivel a bridging terápiával kezelték száma kevés volt, az intraarteriás csoportba soroltuk őket (ia.). Az intraarteriás beavatkozáshoz mikrokatóétert használtak (Progreat TERUMO; Leuven, Belgium). Kezdeti dózisként 5 mg rtPA-t adtunk és 5 mg-onként emeltük a thrombolyticum adagját, szükség esetén a maximális iv. dózis eléréséig. Bár az irányelvek lehetővé tették a 6-12 órán belüli ia. thrombolysist is, az elemzett betegeinknél a beavatkozás 4,5 órán belül történt. Az rtPA kezelés formáját (iv., ia. vagy bridging) individualis döntés alapján a kezelőorvos választotta meg a radiológussal konzultálva. Az ia. csoportban kizárólag nagyérocclusio szerepelt. Ha nagyérocclusioban ia. vagy bridging terápia nem jött szóba, annak általában technikai oka volt.

Hosszútávú kimenetel

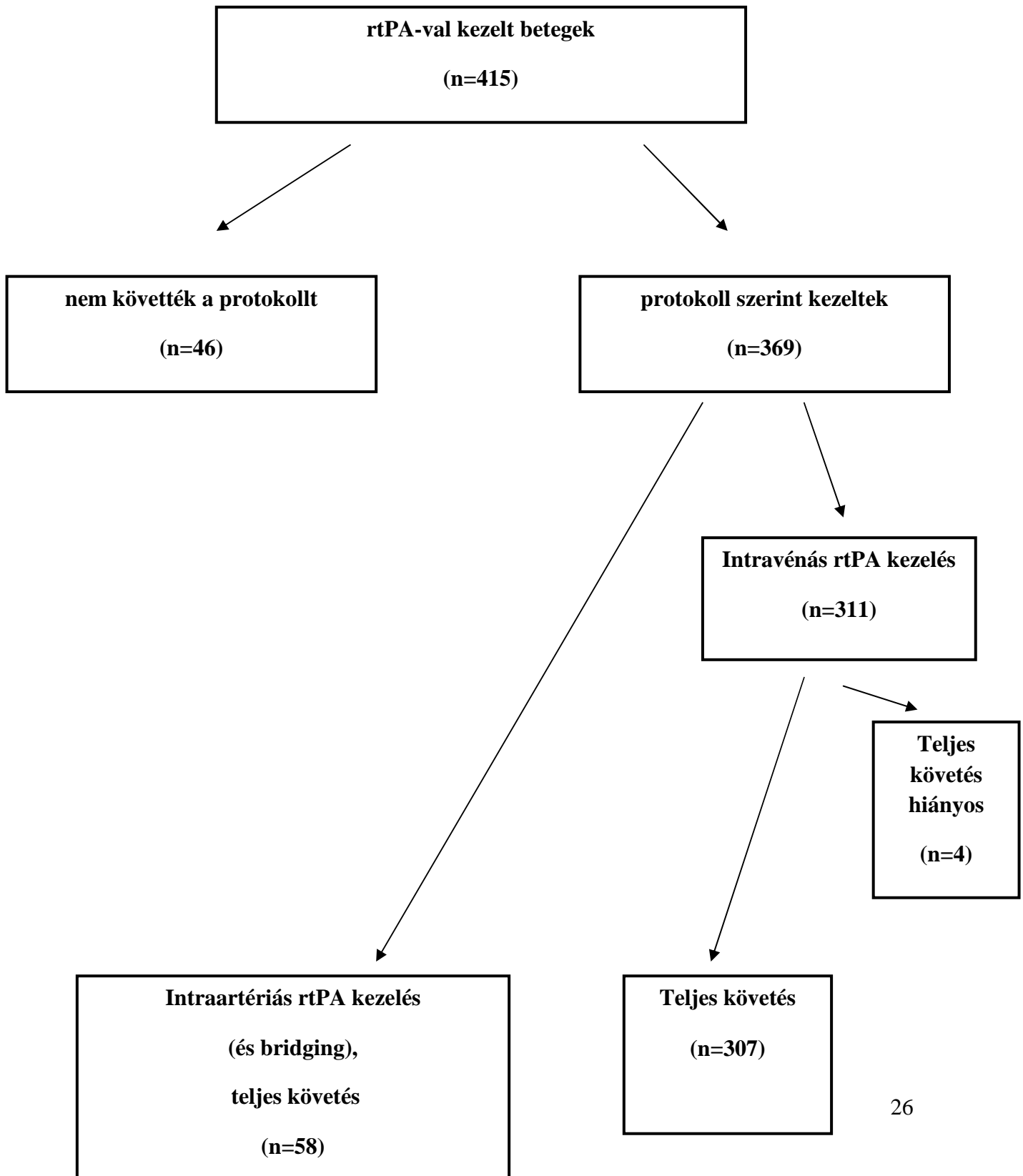
A 3 hónapos kimenetel kiértékeléséhez a módosított Rankin Skálát (mRS) alkalmaztuk. Kedvező (mRS 0-2) és kedvezőtlen (mRS > 2) kimenetelt adtunk meg (Thomassen és mtsai, 2008). Egy évnél a túlélést vizsgáltuk.

Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez az SPSS for Windows 19.0 programcsomagot (SPSS Inc. Chicago, USA) használtuk. Leíró statisztika történt. Két csoport összehasonlítását Pearson χ^2 teszttel végeztünk a kategóriás változóknál. A 3 hónapos és egy éves kimenetek vizsgálatára logisztikus regressziós analízist használtunk. A szignifikancia szintjének $p < 0,05$ -öt tekintettük. A 3 hónapos és egy éves kimenetel független prediktorainak meghatározására többváltozós logisztikus regressziós modelleket (multivariate general linear model /GLM/) használtunk. A modellekben 3 hónappal a rokkantság (mRS >2), egy évnél a halálozás volt a függő változó, az egyváltozós modellben a kimenetellel összefüggő faktorok a magyarázó változók. A többváltozós analízisben a következő NIHSS kategóriákat használtuk: 0-7, 8-14,

15-22, >22. Az analízisből a változókat egyenként zártuk ki (mindig az esett ki, amelynél $p > 0,05$ és legközelebb volt 1,0-hez), amíg a végső modellben minden bennmaradó változónál $p < 0,05$ volt.

1. ábra. A betegek megoszlása a követés és a kezelés szerint.



5. EREDMÉNYEK

5.1. Az alkohol és dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével

5.1.1. A betegek megoszlása a stroke típusa, az alkoholfogyasztás és a dohányzás szerint

A stroke súlyosságát és a halálozást 30 napnál és egy évnél az 1. táblázatban foglaltuk össze. A betegek 1,9%-ánál (n=20) egyéb kategóriába tartozó betegség volt (pl. sinus thrombosis). Ezt a csoportot a subarachnoidealis vérzéssel (n=46, 4,4%) együtt kizártuk a feldolgozásból, míg a TIA-csoportot az ischaemiás csoporthoz soroltuk. Az alkoholt rendszeresen fogyasztók aránya 24,7%, a nem fogyasztóké 54,7% volt, az alkoholfogyasztás mértéke nem volt egyértelműen tisztázott a betegek 20,5%-ában. Az alkoholfogyasztók között szignifikánsan több férfi volt ($p < 0,001$). A betegek 24,5%-a dohányzott. Háromszor gyakoribb volt a dohányzás a férfiak körében (χ^2 , $p < 0,001$). A betegek 10,4 %-ánál nem volt egyértelműen tisztázott, hogy dohányzott-e.

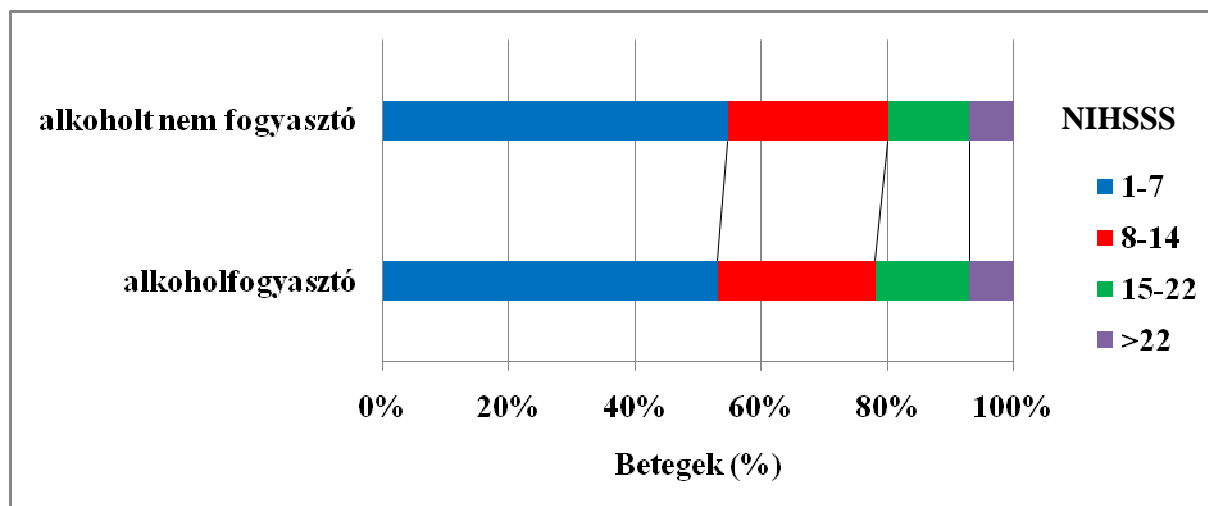
5.1.2. A dohányzás és az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke súlyosságával

A vizsgált stroke betegcsoportban az NIHSS median értéke 7 (minimum: 1, maximum: 33) volt. A legsúlyosabb tünetek és a legmagasabb halálozás a haemorrhagiás stroke csoportban volt (1. táblázat). A median NIHSS hasonló volt a teljes csoportban, az ischaemiás alcsoportban, a dohányzók és a nem dohányzók között és az alkoholt rendszeresen fogyasztók és nem rendszeresen fogyasztók között. A tünetek súlyosságát az NIHSS szerint a következőképpen csoportosítottuk: enyhe (0-7), közepesen súlyos (8-14), súlyos (15-22) és nagyon súlyos (>22). Az egyes csoportokban a dohányzók/nem dohányzók és alkoholfogyasztók/nem rendszeresen fogyasztók arányában nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,71$, illetve $p = 0,65$) (2. ábra). Az ischaemiás stroke alcsoportban nem volt szignifikáns különbség a dohányzók/nem dohányzók tekintetében. A cardioemboliás stroke gyakorisága független volt a dohányzástól (21,5% dohányzóknál, 18,4 % a nem dohányzóknál, $p = 0,35$).

1. táblázat. Stroke súlyossága és a kimenetel a stroke típusa, a dohányzás és a stroke előtti krónikus alkoholfogyasztás szerint.

Vizsgált tényező	n	Stroke súlyosság NIHSS median (IQR)	30 napos halálozás n (%)	Egy éves halálozás n (%)
Összes stroke*	983	7 (4;13)	166 (16,9%)	278 (28,3%)
Ischaemiás stroke	783	7 (4 ;13)	112 (14,3%)	213 (27,2%)
TIA	72	2 (1;4)	0 (0%)	0 (0%)
Állományvérzés	128	16 (9;23)	54 (42,19%)	65 (50,7%)
Dohányzók	241	6 (4;12)	30 (12,5%)	48 (20%)
Nem dohányzók	640	7 (4;13)	94 (14,7%)	170 (26,5%)
Ischaemiás stroke+dohányzó	200	7 (5;13)	22 (11%)	39 (19,5%)
Ischaemiás stroke+Nem dohányzó	516	7 (5;12)	71 (13,7%)	139 (26,9%)
Nem ismert a dohányzási szokása	102	12 (5;20)	42 (41,2%)	60 (58,8%)
Alkohol - fogyasztó	243	7 (5;14)	34 (14 %)	59 (24,3%)
Alkoholt nem/keveset fogyasztó	538	7 (4;12)	72 (13,4%)	125 (23,2%)
Nem ismert alkohol-fogyasztói statusa	202	10 (5;17)	60 (29,7%)	94 (46,5%)

* Elemzésből kizárva a subarachnoidealis vérzés (n=46) és egyéb betegség (n=20)

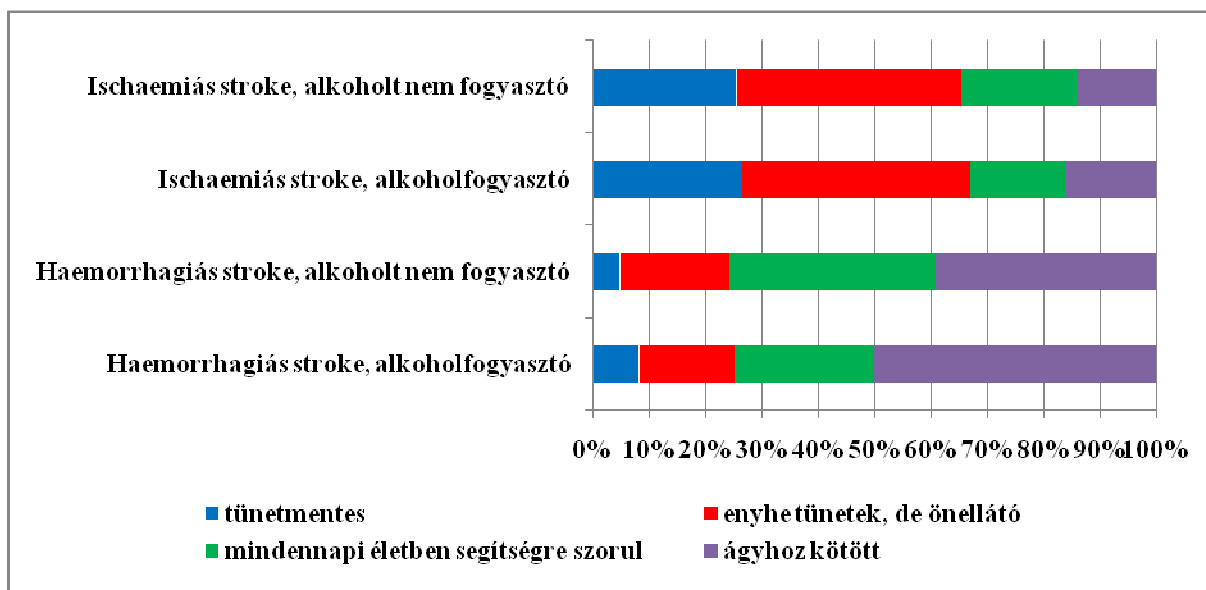


2. ábra. Az alkoholfogyasztás és a felvételi stroke súlyosság közötti összefüggés NIHSS kategóriák szerint.

5.1.3. A rokkantság az elbocsájtáskor

A kórházi halálozás 12,2% volt. Elbocsájtáskor a betegek 15,2%-a állandó felügyeletet, 17,6%-a a mindennapi tevékenységéhez segítséget igényelt, 30,8%-a reziduális tünetekkel önálló életvitelre volt képes és 20,6%-a tünetmentes volt. A túlélők 3,6%-ánál (n=35) a rokkantság mértékére vonatkozó pontos adat hiányzott.

Az összes vizsgált beteget tekintve nem volt szignifikáns összefüggés a stroke-ot megelőző dohányzás és a funkcionális kimenetel között (p=0,13), valamint az ischaemiás (p=0,5) és haemorrhagiás (p=0,08) alcsoportokban sem. A dohányzók száma azonban az ICH csoportban alacsony volt (n=19), mely korlátozza az összefüggés megbízható megítélését. Ugyanakkor a krónikus alkoholfogyasztás és funkcionális kimenetel tekintetében az ICH csoportban megállapítható volt egy kedvezőtlen, de nem szignifikáns tendencia: az alkoholt rendszeresen fogyasztó túlélő ICH betegek fele ágyhoz kötött maradt (haemorrhagiás stroke: p=0,1235, ischaemiás stroke p=0,6747) (3. ábra).

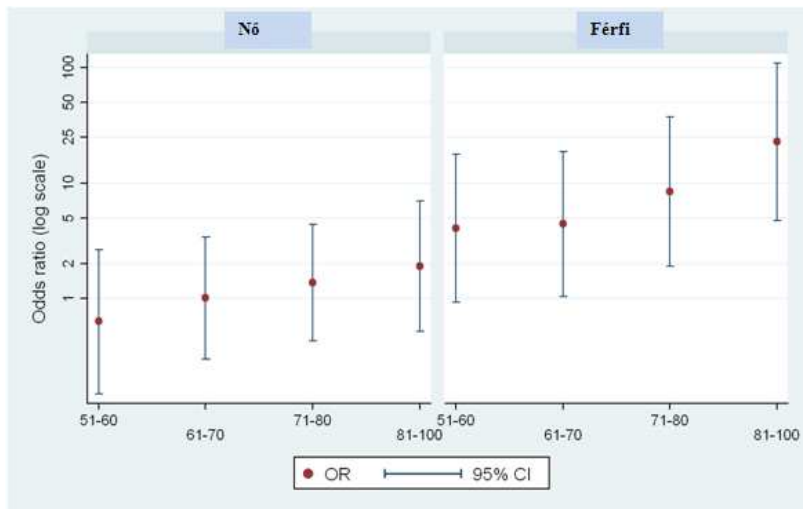


3. ábra. A krónikus alkoholfogyasztás és a kimenetel közötti összefüggés haemorrhagiás és ischaemiás stroke-ban elbocsájtáskor a túlélők esetében.

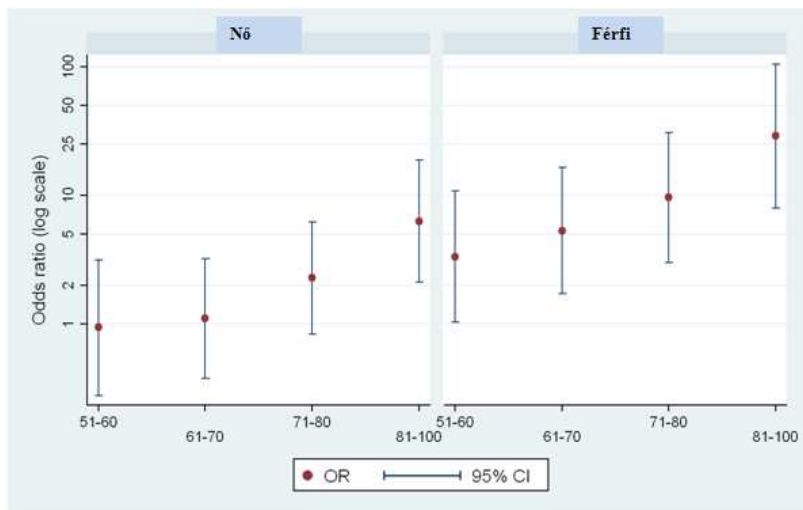
5.1.4. Az életkor, a nem, a stroke típusa és súlyosságának kapcsolata a kimenetellel

A betegek 42,5%-a nő volt, a három centrum között nem volt szignifikáns különbség. A 30 napos halálozás férfiaknál 16%, nőnél 17% volt ($p=0,62$). Egy évnél a férfiaknál a halálozás 26%-os volt, a nőknél 32% ($p=0,039$). Az 51 évnél fiatalabb betegek halálozása egy hónappal a stroke után a férfiak esetében 7,7%, a nőknél 13,5% ($OR=0,11$, 95% CI: 0,01-0,77, $p=0,026$). Hasonlóan egy évnél a férfiak halálozása szignifikánsan alacsonyabb volt (férfiak 10,2%, nők 18,9%) ebben a korcsoportban ($OR=0,18$, 95% CI: 0,04-0,83, $p=0,0275$). Megvizsgáltuk az <51 éves korcsoport rizikófaktorait és a stroke súlyosságát a nők és a férfiak között, de nem találtunk szignifikáns különbséget. A betegek száma viszonylag kicsi volt (51 férfi, 62 nő), ezért arra a következtetésre jutottunk, hogy véletlenszerűen alakulhatott így a halálozás. A többi korcsoportban a 30 napos és az egy éves kimenetel tekintetében nem volt szignifikáns különbség a nemek között.

Ha az egyes korcsoportokat külön a férfiaknál és külön a nőknél hasonlítjuk össze, referenciaként az 51 évnél fiatalabb korcsoportot használva, a férfiak esetében a 30 napos és egy éves halálozás esélye az életkor előrehaladtával nőtt, míg a 30 napos halálozást tekintve a nők esetében a növekedés statisztikailag nem volt szignifikáns (4. ábra, 2. táblázat). Az egy éves halálozás esélye azonban a korrallal együtt a nők esetében is nőtt és a >80 éves korcsoportban is szignifikánssá vált (2. táblázat, 4. ábra).



30 nap



egy év

4. ábra. A kor kapcsolata a stroke-ot követő 30 napos és egy éves halálozással (OR) férfiak és nők esetében. (Az értékek korrigálva a stroke típusra, alkoholfogyasztásra, dohányzásra, felvételi NIHSS kategóriára. Minden korcsoportot a <51 éves korcsoporthoz viszonyítottuk. CI: konfidencia intervallum, OR: odds ratio, esélyhányados. Többváltozós elemzés alapján).

Az intracerebralis haemorrhagiás csoportban szignifikánsan magasabb volt a halálozás, mint az ischaemiás csoportban (30 napnál: OR=4,85, 95% CI: 3,06- 7,67, $p < 0,0001$; egy évnél: OR=3,47, 95% CI: 2,27-5,28, $p < 0,0001$). A felvételi NIHSS a 30 napos és az egy éves kimenetel erős prediktora (2. táblázat).

2. táblázat. A 30 napos és az egy éves halálozás prediktorai. A felvételi NIHSS a 30 napos és az egy éves kimenetel erős prediktora. (Egyváltozós elemzés alapján).

Faktor	Összehasonlítás	30 nap			Egy év		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Stroke típusa	Haemorrhagiás vs ischaemiás	4,85	3,06; 7,67	<0,0001	3,47	2,27; 5,28	<0,0001
Alkohol	nem ismert vs nem fogyaszt	1,36	0,74; 2,51	0,3269	1,41	0,84; 2,36	0,1976
	fogyaszt vs nem fogyaszt	0,95	0,53; 1,73	0,8788	1,34	0,83; 2,16	0,2271
Dohányzás	dohányzik vs nem dohányzik	1,41	0,82; 2,43	0,2186	1,09	0,69; 1,71	0,7094
NIHSS kategória	8--14 vs 0—7	3,67	2,02; 6,67	<0,0001	2,4	1,56; 3,70	0,0001
	15--22 vs 0—7	6,59	3,52; 12,35	<0,0001	7,15	4,44; 11,51	<0,0001
	>22 vs 0—7	60,36	28,17; 129,31	<0,0001	43,12	19,82; 93,82	<0,0001
Nem	Férfi vs nő < 51	0,11	0,01; 0,77	0,026	0,18	0,04; 0,83	0,0275
	Férfi vs nő 51-60	1,04	0,29; 3,67	0,9556	0,74	0,26; 2,07	0,5622
	Férfi vs nő 61-70	0,67	0,26; 1,71	0,4026	0,97	0,45; 2,07	0,9373
	Férfi vs nő 71-80	1,43	0,62; 3,3	0,3968	1,16	0,61; 2,22	0,6470
	Férfi vs nő 81-100	2,49	0,86; 7,19	0,0929	1,23	0,49; 3,09	0,6667
Kor vs < 51	51-60 (nő)	0,55	0,12; 2,51	0,4420	0,83	0,23; 2,96	0,7748
	61-70 (nő)	0,98	0,27; 3,58	0,9761	1,07	0,35; 3,28	0,9112
	71-80 (nő)	0,99	0,28; 3,47	0,9824	1,83	0,63; 5,34	0,2671
	81-100 (nő)	1,52	0,39; 5,88	0,5483	5,19	1,64; 16,42	0,0051
	51-60 (férfi)	5,36	0,94; 30,61	0,0592	3,4	0,93; 12,41	0,0639
	61-70 (férfi)	6,15	1,11; 34,14	0,0379	5,75	1,64; 20,11	0,0062
	71-80 (férfi)	13,21	2,33; 74,94	0,0036	11,84	3,31; 42,33	0,0001
	81-100 (férfi)	35,21	5,72; 216,5	0,0001	35,34	8,76; 142,59	<0,0001

5.1.5. A dohányzás és az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke-ot követő 30 napos és egy éves kimenetellel

A dohányzás és a halálozás között nem volt szignifikáns kapcsolat sem 30 napnál (OR=1,41, 95% CI: 0,82 – 2,43), sem egy évnél (OR=1,09, 95% CI: 0,69 – 1,71) (2. táblázat). A haemorrhagiás és az ischaemiás alcsoportokat külön vizsgálva nem volt különbség a 30 napos halálozásban a dohányzók és nem dohányzók között. Egy évnél a halálozás az ICH csoportban a dohányzók és nem dohányzók esetén hasonló volt, míg az ischaemiás stroke csoportban 19,5% volt a halálozás dohányzóknál, 26,9% pedig nem dohányzóknál ($p=0,037$).

A kimenetelben a rendszeresen alkoholt fogyasztók és nem fogyasztók csoportjában nem volt szignifikáns különbség az össz-stroke beteg csoportban (N=983) sem 30 napnál (OR= 0,95, 95% CI: 0,53- 1,73), sem egy évnél (OR=1,34, 95% CI: 0,83-2,16) (2. táblázat). Hasonlóan nem volt szignifikáns különbség a haemorrhagiás és az ischaemiás alcsoportokban sem ($p>0,2$ mindkét esetben), bár az ICH csoportban észrevehető volt egy kedvezőtlen tendencia az alkoholt rendszeresen fogyasztó csoportban (30 napnál: 39,5% vs 26,4%, $p>0,2$ és egy évnél: 48,8% vs 35,8%, $p>0,2$).

Magas halálozási arány volt az “ismeretlen alkoholfogyasztói” csoportban (29,7% 30 napnál és 46,5% egy évnél), akárcsak az “ismeretlen dohányzói csoportban” (41,2% 30 napnál és 58,8% egy évnél). Ennek a magyarázata lehet a súlyosabb felvételi neurológiai status (1. táblázat), ami nem tette lehetővé az adatfelvételt.

A szenzitivitási elemzéseket a vizsgálatok kezdetén megtörténtek. Kiegészítésképpen elvégeztük a „worse case scenario” vizsgálatot az összes stroke-ra vonatkozóan is és a következő eredményeket kaptuk. A dohányzás vizsgálata során, ha a nem ismert dohányos alcsoportot a dohányzó alcsoporttal vontuk össze, és így összehasonlítva a nemdohányzó csoporttal, sem 30 napnál ($p=0,108$) sem egy évnél ($p=0,06$) nem találtunk szignifikáns eltérést a kimenetelben.

Az alkoholfogyasztásnál, ha a nem ismert alkoholfogyasztók csoportját az alkoholfogyasztó csoporttal vontuk össze, és így összehasonlítva az alkoholt nem fogyasztó csoporttal 30 napnál szignifikáns volt ($p<0,001$), egy évnél azonban nem ($p=0,138$) a kimenetelben a különbség. (Azonban a 30 napos kimenetelnél volt a legjelentősebb a gyakoriság-változás). Azaz egy évnél a feltételezett, egyedül ezzel a módszerrel felvethető szignifikancia eltűnt.

5.2. A mannitol kezelés kapcsolata a kimenetellel

5.2.1. A vizsgált betegek jellemzői

Az adatbázisban rögzített beteg közül 805 beteget vettek fel stroke kialakulásától számított 3 napon belül. Közülük 665 betegnél ischaemiás stroke-ot állapítottak meg. Az átlag életkor $66 \pm 12,5$ (SD) év volt. A betegek közül 471 férfi és 334 nő volt. A stroke kialakulása és a felvétel között eltelt idő 568 beteg esetében (457 ischaemiás stroke, 111 haemorrhagiás stroke) 24 óránál rövidebb volt.

A harminc napos túlélés adatai 805 beteg közül 782 betegnél voltak ismertek (97%), az egy éves túlélés adatai 768 esetben (95,4%). Az össz-betegszámra megadott halálozás 30 napnál 22,1% volt, egy évnél 33,6%. A mannitollal kezelt és nem kezelt csoportok halálozását összehasonlítva, a halálozási arány mind 30 napnál (25% vs 16%, $p=0,006$), mind egy évnél (38% vs 25%, $p=0,001$) szignifikánsan magasabb volt a mannitollal kezelt csoportban.

5.2.2. A mannitol kezelés jellemzői

A helyi tradíciók szerinti kezelési stratégia különbözött a három központban: Debrecenben és Marosvásárhelyen gyakran alkalmazták a mannitolt, míg Ungváron ritkán. A mannitol adásáról a kezelőorvos döntött, 3-10 napig adták intravénásan (átlagosan 22-47 g/nap, 3-6 napig). A mannitol kezelést a felvétel napján kezdték 97%-ában és csak a betegek 3%-ában később a tünetek progressziója miatt.

A centrumok mannitolon kívül egyéb ozmotikus hatású gyógyszert (glycerolt, hipertóniás sóoldatot, stb.) nem alkalmaztak.

5.2.3. A mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok összehasonlítása

Összes beteg

A mannitollal kezelt és nem kezelt csoportok jellemzőit a 3. táblázat tartalmazza. A mannitollal kezelt betegek idősebbek voltak, hosszabb kórházi kezelést igényeltek, alacsonyabb volt a prognosztikus és hosszútávú SNSS értékük, mint a mannitollal nem kezelt betegek esetében. A mannitollal kezelt csoportban nagyobb volt a stroke előtti rokkantság aránya, és gyakoribb volt a gépilegeztetés, a nasogastricus szonda használata. Az ischaemiás stroke-ot szenvedett 665 betegből acetilszalicilsavat a mannitollal kezelt csoport 72%-a, a mannitollal nem kezelt 50%-a kapott ($p<0,001$).

3. táblázat. A 72 órán belül felvett stroke betegek jellemző adatai.

Tényező	Mannitollal kezelt betegek átlag±SD vagy n	%	Manitollal nem kezelt átlag±SD vagy n	%	p
Betegszám	546	67,8	259	32,2	
Kor (év)	67,8±12,2		62,4±12,5		<0,001
SNSS prognosztikus pontszám	15,3±6,3		16,5±5,9		0,001
SNSS hosszútávú kimenetel pontszám	25,0±15,4		29,5±15,8		<0,001
Felvételi vércukor (mmol/L)	7,3±2,8		7,9±3,8		0,088
Férfi: nő	315:231		156:103		0,49
Debrecen	341	83	68	17	
Marosvásárhely	192	85	35	15	
Ungvár	13	8	156	92	
Prestroke rokkantság	68/518	13	9/249	4	<0,001
Diabetes mellitus	84/535	16	47/255	18	0,33
Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)	76/506	15	11/119	9	0,1
Perifériás érbetegség (PAD)	50/534	9	26/256	10	0,72
Malignitás	26/507	5	5/120	4	0,66
Stroke az előzményben	120/545	22	45/258	17	0,13
Dohányos	119/462	26	66/228	29	0,37
Tudatzavar	115/545	21	63/259	24	0,3
72 órán belül láz	147/499	29	20/115	17	0,009
Láz a kezelés alatt	227/499	45	29/115	25	<0,001
Pitvarfibrilláció	46/504	9	10/117	9	0,84
Ischaemiás stroke-ban adott acetilszalicilsav	315/440	72	112/226	50	<0,001
Ischaemiás stroke-ban adott heparin	65/440	15	43/226	19	0,16
Antibiotikum (a kezelés alatt)	183/500	37	33/117	28	0,09
Gépilegeztetés	30/516	6	6/248	2	0,03
Nasogastricus szonda alkalmazása	69/516	13	10/248	4	<0,001
Halott, vagy dependens az elbocsájtáskor	292/517	56	112/142	44	0,0012
30 napos halálozás	131/524	25	42/258	16	0,006
Egy éves halálozás	195/512	38	63/256	25	<0,001

Ischaemiás stroke-kal 24 órán belül felvett betegek

A 24 órán belül felvett betegek 70%-ában, a 24-48 óra között felvettek 56%-ában, a 48-72 óra között felvettek 31%-ában alkalmaztak mannitol kezelést. Azaz az eltelt idő növekedésével szignifikánsan csökkent a mannitol használata ($p < 0,001$). Ezért külön elvégeztük a vizsgálatot annál az 568 betegnél, akiket a stroke kezdetétől 24 órán belül vettek fel, illetve külön az ischaemiás és haemorrhagiás alcsoportban.

A 24 órán belül felvett betegek jellemző adatai, a tünetek és az alkalmazott kezelés a 4. táblázatban található. A mannitol használatában az ischaemiás és haemorrhagiás csoportban nem volt eltérés. A stroke előtti független életvitel a mannitollal nem kezelt csoportban 3,6%, a kezelt csoportban 13,5% ($p < 0,001$). Kevesebb volt a dohányos a mannitol csoportban. A mannitollal nem kezelt csoportban a felvételi tudatzavar volt a gyakoribb, míg a mannitol csoportban gyakrabban fordult elő láz 72 órán belül, gépilélegeztetés, és nasogastricus szonda használata. Bár az SNSS prognosztikus pontszámok hasonlóak voltak, nem szignifikáns, kedvezőtlen tendencia volt látható a mannitollal kezelt csoportban a 30 napos halálozást vizsgálva (23% vs 17%, $p = 0,13$). A hosszútávú SNSS pont ($24,4 \pm 15,3$) a mannitol csoportban összefüggést mutatott az egy éves kimenetellel.

5.2.4. A kimenetel vizsgálata

Az összes beteg vizsgálata alapján

A mannitol kezelés esetén a túlélésre vonatkozó esélyhányadosok a 95% konfidencia intervallumokkal (kiegyensúlyozva egyéb változókra) az 5. táblázatban szerepelnek. Egyéb tényezőt nem figyelembe véve, a mannitol kezelés mellett mind a 30 napos, mind az egy éves túlélés szignifikánsan rosszabb volt (30 napos: $p = 0,005$, egy éves: $p = 0,0002$). Többváltozós elemzéssel figyelembe véve a kort, a tudatzavart a felvételnél, a mannitollal még mindig látszott a kedvezőtlen kapcsolat (30 napnál: $p = 0,0028$, egy évnél: $p = 0,0017$). Amikor az SNSS prognosztikus pontszámát használtuk (a tudatzavar összesített pontszáma, szemmozgások, a felső és alsó végtag izomereje 0-22 pontig) a felvételi tudatzavar helyett, a mannitol kezelésnek már nem volt szignifikáns hatása a túlélésre (30 napnál: $p = 0,1931$, egy évnél: $p = 0,1241$).

A mannitol csoportban a 72 órán belül felvett betegek esetében a halálozás 38%-os volt, míg a nem kezeltben 25% ($p = 0,0002$).

4. táblázat. A 24 órán belül felvett stroke betegek jellemző adatai.

Tényezők	Mannitollal kezelt betegek átlag±SD vagy n	%	Manitollal nem kezelt átlag±SD vagy n	%	p
Betegszám	399	70	169	30	
Kor (év)	68±12,1		63,4±12,6		<0,001
SNSS prognosztikus pontszám	15,1±6,2		15,8±6,1		0,15
SNSS hosszútávú kimenetel pontszám	24,4±15,3		27,3±16,1		0,02
Felvételi vércukor (mmol/L)	7,3±2,7		7,8±3,3		0,2
Férfi: nő	227:172		106:63		0,2
Debrecen	256	86	42	14	
Marosvásárhely	134	86	21	14	
Ungvár	13	8	156	92	
Haemorrhagiás stroke	84/399	21	27/169	16	0,16
Prestroke rokkantság	54/398	14	6/168	4	<0,001
Diabetes	59/395	15	30/168	18	0,38
Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)	62/389	16	7/81	9	0,09
Perifériás érbetegség (PAD)	38/394	10	19/169	11	0,56
Malignitás	19/389	5	3/81	4	0,65
Stroke a kórelőzményben	91/398	23	29/169	17	0,13
Dohányos	79/347	23	47/146	32	0,028
Tudatzavar	88/398	22	51/169	30	0,041
72 órán belül láz	120/383	31	15/78	19	0,032
Láz a kezelés alatt	187/383	49	23/78	29	0,002
Pitvarfibrilláció	36/387	9	5/79	6	0,4
Ischaemiás stroke-ban adott acetilszalicilsav	225/314	72	74/142	52	<0,001
Ischaemiás stroke-ban adott heparin	43/314	14	33/142	23	0,01
Antibiotikum (a kezelés alatt)	150/384	39	26/80	33	0,27
Gépilélegeztetés	25/396	6	4/167	2	0,055
Nasogastricus szonda	58/396	15	8/167	5	<0,001
Halott, vagy dependens az elbocsájtáskor	217/379	57	81/166	47	0,068
30 napos halálozás	87/381	23	29/169	17	0,13
Egy éves halálozás	131/373	35	44/167	26	0,044

A kiterjesztett modellben az életkor, a felvételi tudatzavar szignifikáns összefüggést mutatott az egy éves halálozással ($p=0,002$). A kor ($p<0,001$), az SNSS hosszú távú pontszám ($p<0,001$), és a 72 órán belüli láz ($p=0,011$) szignifikánsan összefüggött a magasabb halálozási aránnyal, míg a mannitol kezelés nem ($p=0,8$).

A 24 órán belül felvett betegek kimenetele (n=568)

Ebben a csoportban az egy éves halálozás szignifikánsan összefüggött a mannitol kezeléssel ($p=0,0388$), míg a 30 napos halálozás nem ($p=0,12$) (5. táblázat). Többváltozós elemzéssel figyelembe véve a kort, a felvételi tudatzavart, a mannitolnak még mindig látszott a kedvezőtlen kapcsolat (30 napnál: $p=0,0024$, egy évnél: $p=0,0277$). A tudtazavar helyett az SNSS prognosztikus pontszámot alkalmazva a szignifikáns különbség eltűnt.

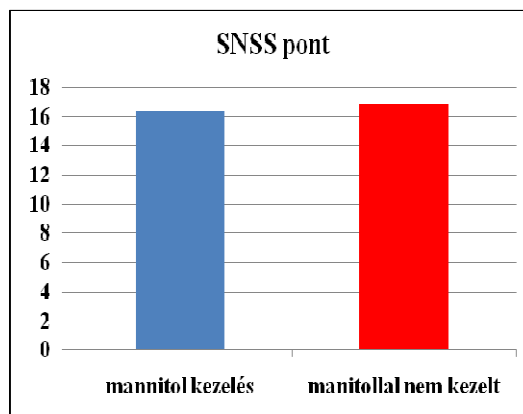
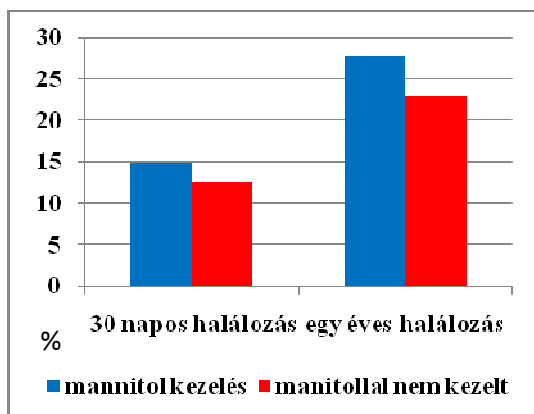
A 24 órán belül felvett ischaemiás stroke betegek

Ha a 24 órán belül felvett ischaemiás stroke betegeket vizsgáltuk ($n=457$), akkor a mannitol kezelés nem mutatott összefüggést a 30 napos halálozással (15% a kezelt, 12,5% a nem kezelt csoportban $p=0,51$). Az SNSS prognosztikus pontszám, a 30 napos halálozás és az egy éves halálozás az 5. ábrán látható. A mannitollal kezelt betegek esetében az SNSS prognosztikus faktor pontszáma $16,3\pm 5,6$ ($n=315$) volt, míg a nem mannitollal kezelt betegek esetében $16,8\pm 5,4$ ($n=142$) ($p=0,21$). A tudtazavarral érkező betegek gyakoriságában nem volt különbség ($p=0,08$). A gépilegeztetés gyakorisága hasonló volt, míg a mannitollal kezelt betegek között többször alkalmaztak nasogastrikus szondát. Az SNSS hosszútávú pontszám $26,8\pm 14,7$ volt a mannitolos csoportban, a mannitollal nem kezeltéknél $29,9\pm 15,3$ ($p=0,01$). A halálozás egy évnél a mannitol csoportban 27,7%, a mannitolt nem kapottak között 22,9% ($p=0,28$). Bár a mannitol kezelés esetében kedvező tendencia volt a túlélés valószínűségére (30 napnál és egy évnél), ha korra, SNSS hosszútávú kimenetel pontszámra, 72 órán belüli lázra, akut fázisban acetilszalicilsav terápiára korrigáltuk (OR 1,896, 5. táblázat), a konfidencia intervallumok szélesek voltak, így a kedvezőtlen hatás lehetőségét is magukba foglalták.

5. táblázat. A mannitol kapcsolata a 30 napos és egy éves túléléssel, különböző modelleket vizsgálva.

Tényezők	összes beteg		<24 h felvett		<24 h ischaemiás stroke		<24 h haemorrhagias stroke	
	OR (95% CI)	p	OR	p	OR	p	OR	p
30 napos túlélés								
Mannitol	0,577 (0,392, 0,847)	0,005	0,693 (0,435, 1,104)	0,1224	0,823 (0,457, 1,480)	0,5145	0,585 (0,244, 1,406)	0,2311
Mannitol, életkor, tudtazavar	0,503 (0,321, 0,789)	0,0028	0,537 (0,313, 0,921)	0,0240	0,708 (0,368, 1,360)	0,2998	0,435 (0,151, 1,254)	0,1235
Mannitol, életkor, SNSS	0,735 (0,462, 1,169)	0,1931	0,776 (0,443, 1,359)	0,3745	0,986 (0,501, 1,941)	0,9674	0,574 (0,200, 1,651)	0,3033
prognosztikus pont								
Mannitol, életkor, SNSS	0,963 (0,477, 1,944)	0,9164	0,926 (0,413, 2,077)	0,8523	1,289 (0,439, 3,786)	0,6443	0,445 (0,113, 1,757)	0,2475
prognosztikus pont 72 órán belül láz								
Mannitol, kor, SNSS	1,296 (0,437, 3,840)	0,6399
prognosztikus pont 72 órán belül láz, ischaemiás stroke-ban								
ASA								

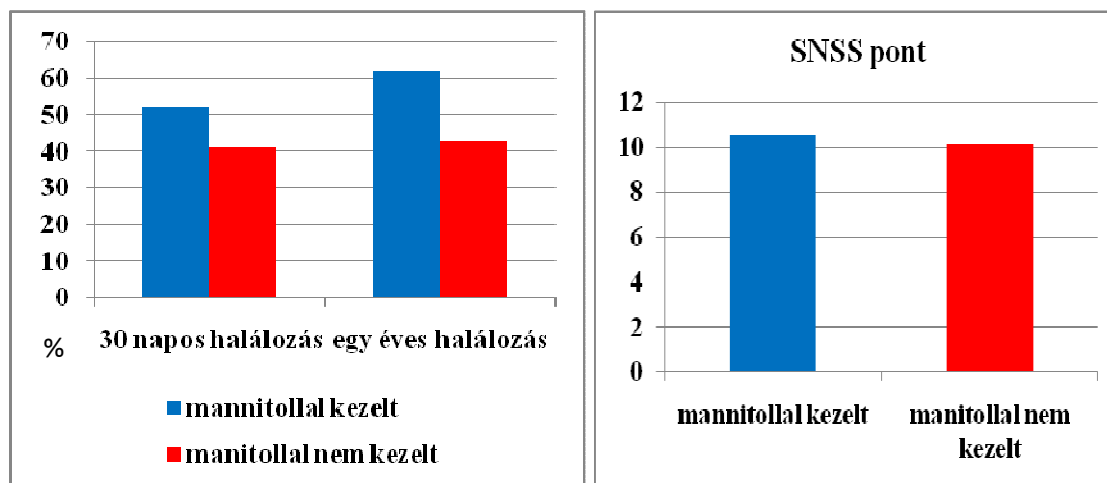
Tényezők	összes beteg		<24 h felvett		<24 h ischaemiás stroke		<24 h haemorrhagiás stroke	
Egy éves túlélés	OR (95% CI)	p	OR	p	OR	p	OR	p
Mannitol	0,526 (0,376, 0,736)	0,0002	0,653 (0,436, 0,978)	0,0388	0,772 (0,482, 1,235)	0,2805	0,450 (0,188, 1,079)	0,0736
Mannitol, életkor, tudatzavar	0,529 (0,356, 0,787)	0,0017	0,584 (0,362, 0,943)	0,0277	0,740 (0,428, 1,279)	0,2808	0,440 (0,152, 1,275)	0,1305
Mannitol, kor, SNSS prognosztikus pont	0,720 (0,473, 1,095)	0,1241	0,777 (0,465, 1,299)	0,3364	0,983 (0,541, 1,786)	0,9542	0,523 (0,181, 1,511)	0,2313
Mannitol, kor, SNSS prognosztikus pont 72 órán belül láz	1,006 (0,555, 1,822)	0,9844	0,953 (0,468, 1,939)	0,8947	1,499 (0,626, 3,590)	0,3640	0,448 (0,116, 1,728)	0,2435
Mannitol, kor, SNSS prognosztikus pont 72 órán belül láz, ischaemiás stroke-ban ASA	1,513 (0,633, 3,617)	0,3515
Mannitol, kor, SNSS hosszútávú kimenetel	0,760 (0,499, 1,159)	0,2022	0,839 (0,503, 1,400)	0,5014	1,123 (0,616, 2,048)	0,7053	0,498 (0,175, 1,415)	0,1907
Mannitol, kor, SNSS hosszútávú kimenetel, 72 órán belül láz	1,081 (0,588, 1,988)	0,8016	1,025 (0,499, 2,017)	0,9469	1,845 (0,734, 4,635)	0,1927	0,369 (0,103, 1,528)	0,1790
Mannitol, kor, SNSS hosszútávú kimenetel, 72 órán belül láz, ischaemiás stroke-ban ASA	1,869 (0,745, 4,690)	0,1830



5. ábra. A 24 órán belül felvett ischaemiás stroke betegek 30 napos és egy éves halálozása a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportokban, illetve az SNSS prognosztikus pontszám a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportokban.

24 órán belül felvett haemorrhagiás stroke betegek

A 111 haemorrhagiás stroke-kal 24 órán belül felvett betegek közül 84 beteget kezeltek mannitollal, 27-t nem. A mannitollal kezelték idősebbek voltak ($65,0 \pm 12$ év), mint a mannitollal nem kezelték ($56,3 \pm 12,3$ év) ($p=0,002$). Az SNSS prognosztikus pontszám és hosszútávú pontszám hasonló volt ($10,5 \pm 6,5$ vs $10,1 \pm 6,4$, $p=0,82$, illetve $15,0 \pm 14,1$ vs $13,6 \pm 13,4$, $p=0,74$) mindkét csoportban. Szintén hasonlóan viselkedett a fehérvérsejtszám és felvételi vércukorszint. A tudatzavar gyakoribb volt a mannitollal nem kezelt csoportban ($p=0,02$). Nem volt szignifikáns különbség a két csoportban a stroke előtti korlátozottság mértékében, krónikus obstruktív tüdőbetegség gyakoriságában, malignitásban, 72 órán belüli láz, pitvarfibrilláció, antibiotikum szedés, gépilegeztetés, nasogasztrikus szonda használatában. A halálozás nem volt szignifikánsan nagyobb a mannitollal kezelt csoportban (vs mannitollal nem kezelt) 30 napnál (52% vs 41%, $p=0,31$) és egy évnél (62% vs 44%, $p=0,12$) sem (6. ábra). Bár az esélyhányados $<0,6$ volt minden modellben (5. táblázat), utalva a mannitol esetleges kedvezőtlen hatására, ugyanakkor a konfidencia intervallumok szélesek voltak, magukba foglalva a kedvező hatást is.



6. ábra. A 24 órán belül felvett haemorrhagiás stroke betegek 30 napos és egy éves halálozása a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportokban, illetve az SNSS prognosztikus pontszám a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportokban.

5.3. A trombolizált betegek vizsgálata

5.3.1. A vizsgált betegcsoport jellemzői

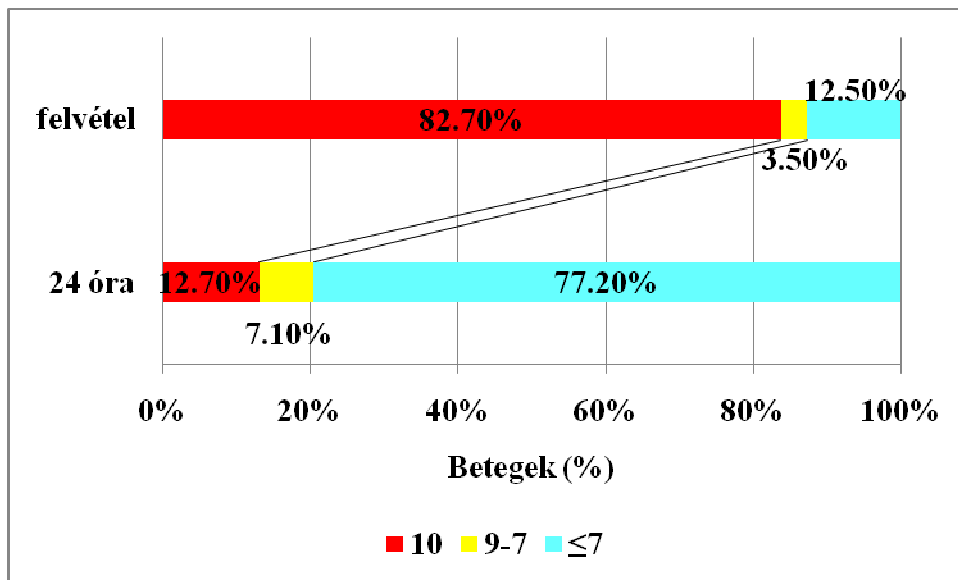
A demográfiai jellemzőket, a rizikófaktorokat, a kezelés alapvető jellemző paramétereit a 6. táblázat tartalmazza. Az rtPA infúzió adásakor az átlag szisztolés vérnyomás 150 ± 22 Hgmm, a diasztolés vérnyomás átlaga 83 ± 13 Hgmm volt. A felvételi glukóz értéke a betegek 84,6%-ban volt ≤ 10 mmol/L. Minden esetben törekedtünk a vércukor 10 mmol/L alá csökkentésére.

A tünetek kezdetétől a klinikára kerüléséig 91 ± 46 perc, a klinikára kerüléstől a kezelésig 71 ± 37 perc, a stroke kialakulásától a kezelésig eltelt idő 164 ± 54 perc volt. (6. táblázat).

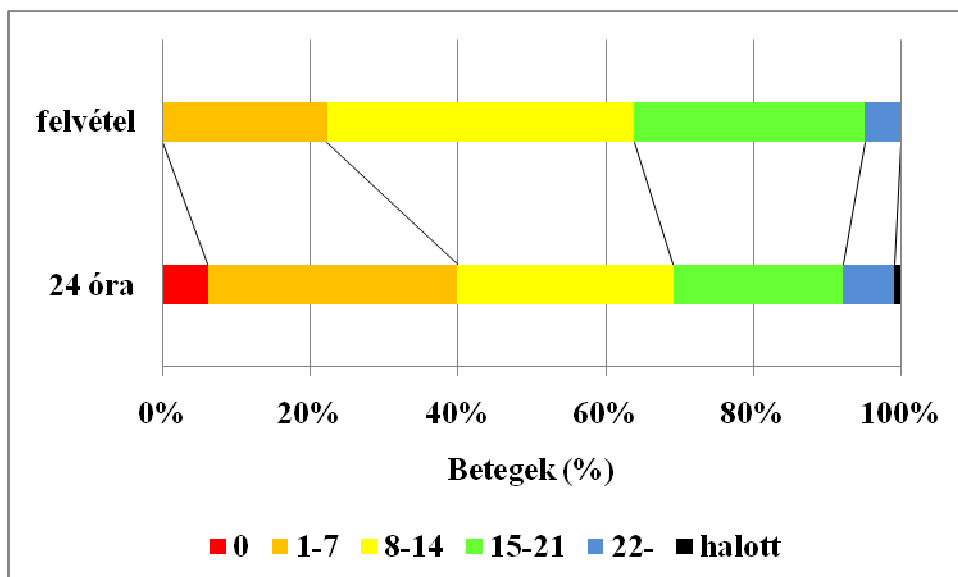
CTA -val kimutatható érelzáródás (főág vagy legalább egy mellékág) a betegek 54,7%-ában fordult elő, elsősorban anterior lokalizációban (arteria cerebri anterior és arteria cerebri media ellátási terület): az elzáródott erek 80,2%-ában. A felvételi stroke súlyosságának megoszlását és felvételi ASPECT pontszámot illetve változásukat 24 óra múlva a 7. ábrán tüntettük fel. Az NIHSS-ban bekövetkezett változásokat a 8. ábra mutatja be. A felvételi median NIHSS 12 (IQR 8; 17), a 24 órás median 10 (5; 16) volt. 24 óránál a betegek 6%-a volt tünetmentes, 33,9% -ánál volt az NIHSS ≤ 7 és 0,8% halott volt.

A felvételi ASPECT pont > 7 pont volt a betegek 86,2 %-ában (82,7% -ában 10 pont). A 24 órás kontrol CT során az ASPECT > 7 pont volt a betegek 19,8%-ában (12,7%-ában 10

pont). Az ASPECT csoportok (≤ 7 , >7) rizikófaktor-profiljában nem volt különbség sem a felvételtkor, sem 24 óra múlva. Felvételtkor azoknál, akiknél az ASPECT pont ≤ 7 pont volt, a median NIHSS 14 (IQR 11;17), 24 óra múlva 12 (IQR 7;17) volt. Azon betegeknél, akiknél az ASPECT pont > 7 volt a felvételtkor, a median NIHSS 11 (IQR 8;17), 24 óra múlva 3 (IQR 1;6) volt.



6. ábra. A felvételi és 24 órás ASPECT Score.



7. ábra. A felvételi és 24 órás NIHSS.

5.3.2. A kimenetel vizsgálata

A 24 órás kimenetel adatai részletesen a 8. ábrán találhatóak. 24 óránál a betegek 6%-a tünetmentes volt, 34%-nál az NIHSS ≤ 7 volt, 0,8% volt halott. 3 hónapnál a betegek 33,3%-a volt önellátó (mRS 0-2), 26% -ánál az mRS 0-1 és 44% -ánál az mRS 3-5 volt, 23%-uk halott volt. Egy évnél a halálozás 36% volt.

A kimenetelt befolyásoló tényezők

A kimenetelt *egyváltozós elemzés* szerint befolyásoló tényezők a 7. táblázatban találhatóak. Nem változtatott az összefüggéseken, ha a korábbtól eltérő jó kimenetel (mRS 0-2) helyett az mRS 0-1 pontokat tekintettük jó kimenetelnek. Azoknál, akiknél 3 hónapnál kedvező volt a kimenetel, az NIHSS median értéke 8 volt felvételkor, 24 óra múlva 4 pont. Azoknál, akiknél a kimenetel kedvezőtlen volt, mind a felvételkor, mind 24 óra múlva 14 pont. Akik egy évvel a stroke után életben voltak, már az első 24 órában javultak (NIHSS median 10-ről 7-re változott), míg akik meghaltak az első évben, az első 24 órában nem javultak (NIHSS median 15-volt felvételkor, egy nap múlva 16 pont) (8. táblázat).

6. táblázat. A kórelőzmény, a vizsgálatok eredménye és a stroke kialakulásától a kezelésig eltelt idő jellemző adatai (n= 369 beteg).

Nem (n/%)	férfi	217 (58,8%)
	nő	152 (41,2%)
Életkor (n/%)	≤65	152 (41,2%)
	>65	217 (58,8%)
	átlag ± SD	67±13
	férfi átlag± SD	64±13
	nő átlag± SD	69± 13
Hipertónia stroke-ot megelőzően (n/%)		267 (72,4%)
Diabetes mellitus stroke-ot megelőzően (n/%)		55 (14,9%)
Stroke stroke-ot megelőzően (n/%)		36 (9,8%)
Pitvarfibrilláció stroke-ot megelőzően (n/%)		62 (16,8%)
Szívelégtelenség stroke-ot megelőzően (n/%)		67 (18,2%)
Dohányos (n/%)		95 (25,7%)
Alkoholfogyasztó (n/%)		58 (15,7%)
Szisztolés vérnyomás a thrombolysis kezdetén	átlag ± SD Hgmm	150 ± 22,3
	≤140 Hgmm	138 (37,4%)
	>140 Hgmm	231 (62,6%)
	átlag± SD	164±13
Diasztolés vérnyomás a thrombolysis kezdetén	átlag ± SD Hgmm	83 ±13
	≤90 Hgmm	265 (71,8%)
	>90 Hgmm	104 (28,1%)
	átlag ±SD	100 ±6
Felvételi vércukorszint (n/%)	≤10 mmol/L	312 (84,6%)
	>10 mmol/L	57 (15,4%)
Kóros felvételi koleszterin (n/%)*		141(38,2%)
Kóros triglicerid felvételkor (n/%) (>1.7 mmol/L)		73 (19,8%)
CTA-val kimutatott agyi ér occlusio (n /%)	van	202 (54,7%)

	nincs	167 (45,3%)
A stroke kezdetétől a kórházba érkezésig eltelt idő (perc, átlag±SD)	median (IQR) 90 (60-120)	91±46
A kórházba érkezéstől a kezelésig eltelt idő (perc, átlag±SD)	median (IQR) 70 (47-93)	71±37
A stroke kezdetétől a kezelésig eltelt idő (perc, átlag±SD)	median (IQR) 163 (127-210)	164±54
(n/%)	0-1 óra	13 (3,5%)
	1-2 óra	67 (18,2%)
	2-3 óra	197 (53,4%)
	3-4,5 óra	92 (24,9%)

*Minden betegnél a rizikófaktorok figyelembe vételével állapítottuk meg a koleszterin célértékeket (5,2, 4,5 mmol/L vagy 3,5 mmol/L).

A felvételi ASPECTS szignifikánsan nem befolyásolta a kimenetelt, de mind 3 hónapnál, mind egy évnél rosszabb volt a kimenetel, ha az ASPECTS 24 óra múlva ≤ 7 volt ($p < 0,001$). Az ia. és iv. kezelt betegcsoportok kimenetelét vizsgálva, az ia. kezeltékben rosszabb volt a kimenetel 24 óránál ($p < 0,001$), 3 hónapnál ($p = 0,002$), egy évnél ($p = 0,019$) (9. táblázat). Az ia. csoportban a SICH (NINDS RCT szerint definiálva) hatszor gyakoribb volt, mint az iv. csoportban ($p < 0,001$).

Többváltozós elemzés során a 3 hónapos kimenetelt a felvételi ASPECTS, a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSS és a kezelés típusa (ia. vagy iv.) befolyásolta. Egy évnél azonban csak a 24 órás NIHSS volt a független prediktor ($p < 0,001$) (10. táblázat).

Biztonsági paraméterek, mellékhatások

A betegeink 0,8%-a 24 órán belül, 23%-a 3 hónapon belül, 36%-a egy évnél már nem élt. A kontroll CT során a 369 betegből intracerebralis haemorrhagiát a betegek 15,9%-ában találtunk, (parenchymás haemorrhagia: 7%, $n=26$; haemorrhagiás infarktus: 8,9%, $n=33$). SICH 3,5%-ban ($n=13$) fordult elő a SITS MOST és ECASS definíciók alapján (ez az összes intracerebralis vérzés 22%-át jelenti); ha az NINDS RCT definíciót használjuk, 3,8% (14

beteg) (ez az intracerebralis vérzésen belül 23,7%-ot jelent). Azon betegek közül, akiknél SICH alakult ki, 12 halt meg 3 hónapon belül, egy éven belül nem volt túlélő.

Szövődményként orolingualis angioedema 4 (1%), gingivalis vérzés 7 esetben (1,9%) fordult elő, beavatkozást nem igénylő macrohaematuria 2 betegnél (0,54%).

7. táblázat. A 3 hónapos (mRS 3-6) és egy éves (halál) kimenetelt befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós elemzéssel.

Kimenetel	3 hónap	3 hónap		egy év	egy év	
	OR	CI	p	OR	CI	p
Faktorok						
életkor (>65 év)	1,997	1,285;3,103	0,002	3,401	2,1;5,506	<0,0001
nem (férfi vs. nő)	1,082	0,695;1,683	0,728	0,852	0,549;1,323	0,476
prestroke hipertónia	0,988	0,625;1,563	0,96	1,228	0,782;1,929	0,371
prestroke szívelégtelenség	2,257	1,17; 4,34	0,014	1,153	0,659; 2,016	0,617
prestroke pitvarfibrilláció	2,347	1,197; 4,608	0,013	1,904	1,092;3,322	0,023
NIHSS felvételtkor >7 vs ≤ 7	3,511	2,514;4,903	<0,0001	2,658	1,967;3,591	<0,0001
agyér occlusio	1,244	1,079;1,435	0,003	1,159	1,033;1,302	0,012
felvételi vércukor >10 mmol/L	1,706	1,235;2,385	0,001	1,381	1,025;1,862	0,034
stroke utáni lipidcsökkentő terápia hiánya	2,57	1,635;4,038	<0,0001	3,331	1,995;5,562	<0,0001

8. táblázat. A felvételi és 24-órás NIHSS és a 3 hónapos, egy éves kimenetel közötti összefüggések.

	NIHSS felvételtkor (IQR)	NIHSS 24 óránál (IQR)
Kedvező kimenetel 3 hónapnál (mRS 0-2)	8 (6;11)	4 (1;7)
Kedvezőtlen kimenetel 3 hónapnál (mRS 3-6)	14 (10;18)	14 (8;18)
Él egy évnél	10 (7;14)	7 (3;12)
Halott egy évnél	15 (12;19)	16 (11;25;20)

9. táblázat. Az intravenásan és intraarteriálisan kezelt csoportok kimenetel szerinti összehasonlítása.

	NIHSS felvételtkor median (IQR) **	NIHSS 24 óránál median (IQR) **	SICH**	3 hónap mRS 0-2*	3 hónap mRS 0-1*	halott 3 hónapnál*	halott egy évnél*
iv kezelés	11(8;15,5)	9(4;15)	2,25%	36,6%	28,3%	20,25%	33,2%
ia kezelés	16(13;18,75)	15,5 (6;19,5)	12%	15,5%	13,8%	36,2%	48,3%
összes beteg	12 (8; 17)	10 (5; 16)	3,8%	33,3%	26%	22,8%	35,5%

** p<0.001: az iv. és ia. kimenetelében a különbség

* p<0.05 : az iv. és ia. kimenetelében a különbség

10. táblázat. A kimenetelt befolyásoló tényezők vizsgálata többváltozós elemzés során.

A kimenetelt befolyásoló tényezők	3 hónapos rokkantság OR (95% CI)	p 3 hónapnál	egy éves túlélés OR (95% CI)	p egy évnél
kezelés típusa (iv. vs ia.)	0,384 (0,150;0,978)	0,045	1,153(0,545;2,437)	0,708
felvételi ASPECTS (≤7 vs >7)	1,911(1,014;5,209)	0,046	0,830 (0,371;1,855)	0,651
Felvételi vércukor (>10 mmol/L vs ≤10 mmol/L)	3,218 (2,762;4,796)	0,02	1,548(0,739;3,245)	0,342
24 órás NIHSS (8-14 vs 0-7)	2,70x10 ⁹ (6,325x10 ⁸ ;11,651x10 ⁹)	<0,0001	107,668 (22,356;518,522)	<0,0001
24 órás NIHSS (15-22 vs 0-7)	3,935x10 ⁸ (8,909x10 ⁷ ; 1,738x10 ⁹)	<0,0001	28,376 (6,073;132,581)	<0,0001
24 órás NIHSS (>22 vs 0-7)	3,445 x10 ⁷ (3,445x10 ⁷ ; 3,445x10 ⁷)	<0,0001	9,857 (2,143;45,347)	<0,0001

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A dohányzás és az alkohol kapcsolata a stroke kimenetelével

Az irodalmi adatok alapján a stroke kimenetelét legnagyobb mértékben a felvételi tünetek súlyossága, az életkor és a stroke típusa határozzák meg (Wahlgren és mtsai, 2008, Jeng és mtsai, 2008, Andersen és mtsai, 2009).

6.1.1. A dohányzás és alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke tünetek súlyosságával

A dohányzás és a nagy mennyiségű stroke előtti krónikus alkoholfogyasztás a stroke jól ismert kockázati tényezői (O'Donnell és mtsai, 2010, Shah és mtsai, 2010, Patra és mtsai, 2010), ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre, hogy a stroke súlyosságát és kimenetelét hogyan befolyásolják.

Vizsgálataink alapján az NIHSS szerint nem volt különbség a stroke súlyosságában a dohányzók és a nem dohányzók között. A vizsgálatunk során hasonló felvételi stroke súlyosságot észleltünk a rendszeresen alkoholt fogyasztók és rendszeresen nem fogyasztók között. Ebből arra következtethetünk, hogy a populáció szintjén vizsgálva a dohányzás és a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás a stroke okozta halálozást a stroke gyakoribb kialakulása révén növelheti, nem a stroke súlyossága révén.

6.1.2. A dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével

Számos tanulmány közölte a dohányzás nem várt kedvező hatását a kimenetelre. Spriggs és mtsai, (1992) egyváltozós analízissel kedvező hatást találtak mind a dohányzás, mind az alkoholfogyasztás tekintetében, de ha a kort is figyelembe vették, ez a kedvező hatás eltűnt (Spriggs és mtsai, 1992). Hasonlóan meglepő volt a NEMESIS vizsgálat eredménye (2 éves követés után). Egyváltozós elemzéssel azt találták, hogy a korábban dohányzók körében volt a legkisebb, az aktuálisan dohányzók körében közepes mértékű, a nem dohányzó csoportban a legnagyobb arányú a rokkantság (Sturm és mtsai, 2004). Hasonló kedvező hatást talált egyváltozós analízissel Kammergaard és Olsen (2006).

Bang és mtsai, (2007) szerint ischaemiás stroke után hat hónappal a rossz hosszútávú kimenetel (Barthel index <60 vagy az mRS >3) gyakrabban fordult elő nem dohányzók, mint a dohányzók között. Aries és mtsai, (2009) szerint az aktuális dohányzás ischaemiás stroke-ban 3 hónapnál nem befolyásolta a funkcionális kimenetelt. A Norfolk vizsgálatban (Myint és mtsai, 2006) a dohányzás a stroke utáni hosszútávú halálozás prediktora volt (átlagosan: 7,5

év). Akut ischaemiás stroke-ban az aktuális és közelmúltbeli dohányzás rosszabb 3 hónapos funkcionális kimenetellel járt, mint a nem dohányzóknál (Ovbiagele és mtsai, 2006).

Kim (2009) ICH betegcsoportban nem talált különbséget a 30 napos halálozást és a 90 napos funkcionális javulást vizsgálva a dohányzók és a nem dohányzók között.

Vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a kimenetel és a dohányzás között, kivéve az egy éves halálozást az ischaemiás stroke alcsoportban (18% dohányzóknál és 25% nem dohányzóknál, $p=0,037$). Eredményeink alapján a rizikófaktorok megoszlása a dohányzó és nem dohányzó csoportban a cardiogen stroke-ot is figyelembe véve hasonló volt. A dohányzás egyváltozós analízisben talált kedvező hatása műtermék: magyarázhatja, hogy a dohányosok 10 évvel fiatalabbak voltak, mint a nem dohányzók.

Összességében a dohányzás hatása a stroke kimenetelére ellentmondásos, az eredmények elsősorban a követés tartamától és az adott vizsgálatban használt statisztikai módszerektől függenek. A dohányzás kedvezőtlen hatását hosszabb követés során láthatjuk, és valószínűleg a dohányzás egyéb kedvezőtlen mellékhatásai (bronchus carcinoma, pneumonia) is szerepet játszanak a halálozás növekedésében (Waje-Andreassen és mtsai, 2007). A dohányzás gyakoribb fiatalabb stroke betegekben, az egyváltozós analízis a rövid időtartamú vizsgálatoknak a dohányzás kedvező hatásának illúzióját keltheti, de ez eltűnik többváltozós analízis során, ha a kort is figyelembe vesszük (Spriggs és mtsai, 1992, Kammergaard, 2010).

6.1.3. Az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke kimenetelével

A dohányzáshoz hasonlóan ellentmondásosak az irodalmi adatok az alkoholfogyasztás és stroke utáni kimenetel közötti kapcsolatáról. Jobb kimenetelt közöltek krónikus alkoholfogyasztás esetén az alábbi három vizsgálatban. A Copenhagen Stroke Study egyváltozós vizsgálattal a napi rendezességű alkoholfogyasztás esetében jobb kimenetelt talált súlyos felvételi tünetek esetén (Jorgensen és mtsai, 1999), azonban többváltozós elemzéssel ez az előny eltűnt. A NEMESIS vizsgálatban (Sturm és mtsai, 2004) a rokkantság/fogyatékoság két évvel a stroke-ot követően összefüggést mutatott az alkoholfogyasztással: az absztinensek körében írták le a legsúlyosabb rokkantságot, a nagy mennyiségű alkoholfogyasztók esetén fordult elő a legkisebb mértékű rokkantság, bár a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,09$). Egyváltozós analízis során Kim KH (2009) alkoholfogyasztókban szignifikánsan alacsonyabb 30 napos halálozást, és szignifikánsan jobb 90 napos funkcionális kimenetelt írt le egy koreai haemorrhagiás betegcsoporton.

A Physicians' Health Study-ban (21860 férfi bevonása) a nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás nem mutatott összefüggést a stroke utáni funkcionális kimenetellel (Rist és mtsai, 2010). Fiatal stroke betegek esetében azonban a hosszútávú követés során a dohányzás és a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás nagyobb hosszútávú mortalitással függtek össze (Waje-Andreassen és mtsai, 2007).

Vizsgálataink során nem találtunk különbséget az alkoholfogyasztók és a nem rendszeresen fogyasztók 30 napos és egy éves halálozásában sem az össz- betegcsoportban, sem az ischaemiás alcsoportban. Az ICH alcsoportban tendencia mutatkozott az alkoholfogyasztóknál a rosszabb kimenetelre, bár sem egyváltozós (chi négyzet), sem többváltozós modellben (logisztikus regresszió) nem volt szignifikáns az eltérés.

Elemzésünknek vannak korlátai. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás rögzítése nem betegnapló használatával történt, hanem auto- és heteroanamnesis alapján. Mindkettő esetében nehéz megbízható adatokat nyerni. Az alkoholfogyasztásra vonatkozóan 20,5 %-ban, a dohányzás esetében 10,4%-ban nem tudtunk releváns információt rögzíteni. Egyrészt ez vezethetett mintavételezési hibához súlyos stroke-ban: a felvételi állapot súlyosabb volt, a kimenetel rosszabb azoknál, akiknél a dohányzás és alkoholfogyasztás statusa ismeretlen volt (1. táblázat). Másrészt megbízhatóak lehetnek a következtetéseink a dohányzásra és alkoholfogyasztásra vonatkozóan, mivel a hiányzó adatokkal rendelkezőket kizártuk az elemzésből.

Következtetéseinket a „worse case scenario” elemzés sem kérdőjelezi meg a dohányzás esetében. A 30 napos túlélésben ugyan szignifikáns különbség volt a kimenetelben az alkoholt nem fogyasztók csoportja és az alkoholfogyasztók és nem ismert alkoholfogyasztási szokásúak összevont csoportja között, de ez a különbség egy évnél eltűnt (azonban nagy a gyakoriságváltozás a csoportokban).

Az ischaemiás stroke alcsoport betegszáma megfelelő megbízható következtetések levonására, de az ICH csoport relatíve alacsony betegszáma (n=128) szükségessé teszi, hogy a nem szignifikáns összefüggéseket nagyobb létszámú betegcsoporton is teszteljük. A vizsgálat erőssége, hogy megfelelő a követési arány (96%).

Összességében adataink alapján elmondható, hogy bár a megelőző dohányzás, alkoholfogyasztás a stroke rizikófaktorai, nem befolyásolják szignifikánsan a stroke felvételi súlyosságát, a rövid és hosszútávú kimenetelt, többváltozós modell alkalmazásakor. Adataink arra is utalhatnak, hogy olyan populációkban, ahol számottevő a dohányosok és az alkoholfogyasztók aránya (mint Közép-Kelet-Európában), a dohányzás és nagy mennyiségű

alkohol fogyasztása a stroke-nak tulajdonítható mortalitást a stroke incidenciájának növelése révén és nem a stroke súlyosságának növelésével éri el.

6.2. A mannitol kezelés kapcsolata a stroke kimenetelével

A halálozás és egyéb kimenetel tekintetében a nem randomizált vizsgálatok eredményeit kellő óvatossággal kell értékelni, terápiás hatásra következtetés nem vonható le. A várakozással ellentétben, vizsgálatainkban a mannitol alkalmazása mellett sem 30 napnál, sem egy évnél nem találtunk a nem kezeltkehez képest kedvező kimenetelt. Attól függően, hogy a logisztikus regressziós modellben milyen elemek szerepeltek, a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportok túlélésében vagy nem volt szignifikáns különbség, vagy a mannitollal kezeltkeben a kimenetel kedvezőtlen volt. A neurológiai tünetek közül elsőként a felvételi tudatzavart vizsgáltuk, mivel mind ischaemiás, mind haemorrhagiás stroke-ban ez tűnt a leginkább jelentős prognosztikus klinikai tünetnek.

Ha a tudatzavar mellett az életkort, mint változót vettük figyelembe, a mannitollal kezelt csoportban szignifikánsan rosszabb volt a kimenetel. Ha a tudatzavar helyett egy komplexebb változót, az SNSS prognosztikus pontszámot vettük figyelembe, a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportok között már nem volt szignifikáns különbség a túlélésben. Ugyanezen eredményre jutottunk, ha csak a 24 órán belül felvett stroke betegeket vizsgáltuk.

A 72 órán belül felvett, mannitollal kezelt csoportban magasabb volt a rövid távú és hosszútávú halálozás, ami magyarázható részben vagy teljes mértékben a mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok közötti egyéb prognosztikus faktorok különbözőségével. Az SNSS prognosztikus pontszám abszolút különbsége kicsi a mannitollal kezelt és nem kezelt csoportban az össz-csoportot elemezve, az alcsoportokban pedig nem volt szignifikáns.

A 24 órán belül kezelt ischaemiás stroke esetében a legtöbb prognosztikus változó gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok között.

A mannitolt kapó és nem kapó csoportok közötti szignifikáns eltérés nem magyarázható a láz gyakoriságával, a prestroke rokkantsággal, hiszen ezeket a többváltozós elemzéssel megvizsgáltuk. A többváltozós elemzésbe direkt módon nem vettük be a nasogastricus szondát, gépi lélegeztetést és a prestroke függőséget. Ezek azonban a klinikai tünetekben indirekt módon jelentkezhetnek. Azok akik nasogastricus szondára vagy gépi lélegeztetésre szorultak a neurológiai tünetei is súlyosabbak lehettek, így indirekt módon a multivariációs analízisben szerepelhettek.

A vizsgálatnak vannak korlátai. 1. Prospektív, obszervációs vizsgálat és nem randomizált kontrollált vizsgálat volt, ezért a mintavételi hiba befolyásolhatta az eredményeket. 2. Mivel a mi esetünkben nem randomizált vizsgálatról van szó, mannitol kezelés hasznosságának megítélésére nem alkalmas, mert ismeretlen vagy figyelembe nem vett tényezők is magyarázhatják a rosszabb kimenetelt. 3. Koponya CT az összes beteg 73%-ában történt, 10%-uknál nem volt eltérés. Ezen betegeknél nem történt kontroll CT. Ezért az analízist az eltérések térfogatára vonatkozóan nem tudtuk elvégezni. Ismert, hogy bár a CT-n látható az akut tünetekkel összefüggő infarktus rossz prognózissal hozható összefüggésbe, az ischaemiás stroke betegek 30%-ánál nem volt CT-n látható eltérés. Az, hogy a CT-n látunk, vagy nem eltérést, függ a stroke kezdetétől eltelt időtől is. 4. Egyes betegeknél több paraméter esetében az adatok hiányoztak. 5. A mannitol adása a kezelőorvos döntésétől függött, valamint mind a kezelés tartama, mind az alkalmazott dózis különbözhetett az egyes betegeknél.

A mannitol és a halálozás kapcsolatát a lehetséges legtöbb függő változó figyelembe vételével igyekeztünk vizsgálni. A modellben nem lehetett az összes olyan faktort integrálni, amely potenciálisan befolyásolja a rövid és hosszútávú kimenetelt. Attól függően, hogy hány és milyen prognosztikus faktort vizsgáltuk, a többváltozós modellben a mannitol kedvezőtlen kimenetellel társult. Ez a vizsgálat nem bizonyítja, hogy a mannitol ártalmas lenne akut stroke-ban, de szükségessé teszi randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok végzését annak eldöntésére, hogy érdemes-e egyáltalán mannitolt adni akut stroke-ban; ha igen, milyen betegcsoportban.

Ugyanakkor, mivel a mannitol megnyitja a vér-agy-gátat, a cerebrális ischaemiás és a haemorrhagiás góc körül (ahol eleve a vér-agy-gát károsodott) a cerebrális oedema fokozódása kedvezőtlen lehet (Pan és mtsai, 2007, Abulrob és mtsai, 2011). Tény az is, hogy a mannitol rutinszerű alkalmazása akut stroke-ban nem szerepel sem az amerikai, sem az európai, sem a magyar irányelvekben.

6.3. A thrombolysis hosszútávú kimenetelét befolyásoló tényezők

A stroke kialakulását befolyásoló tényezők ismertek, de a kimenetelt befolyásoló tényezők rtPA adását követően kevésbé. Ezért tartottuk szükségesnek a hosszútávú kimenetelt befolyásoló tényezők kapcsolatának a vizsgálatát.

6.3.1. Általános jellemzők

A betegek átlagéletkora hasonló a francia, a német, a dán és a svájci adatokhoz, de alacsonyabb, mint a görög, az olasz és a svéd betegeké (Ali és mtsai, 2009). A stroke előtt fennálló hipertónia és szívelégtelenség aránya magasabb volt az adatbázisunkban, mint a SITS MOST vizsgálatban (Wahlgren és mtsai, 2007). A hipertónia gyakoribb, mint az európai országokban, de alacsonyabb, mint az USA-ban és Kanadában (Ali és mtsai, 2009). A pitvarfibrilláció gyakorisága (16,8%) kisebb, mint Franciaországban (24,7%) vagy Svédországban (33,3%), de a németországihoz (14,1%) hasonló. A diabetes mellitus előfordulása az ECASS 3 vizsgálatéhoz hasonló (14,8 vs 16,6%) volt (Hacke és mtsai, 2008). A dohányzás az ECASS 3 vagy a SITS MOST populációjával összevetve (ECASS 3 28,8-30,6%; SITS MOST 43,2%) alacsonyabb volt (25,7% adatbázisunkban) (Hacke és mtsai, 2008, Wahlgren és mtsai, 2007).

6.3.2. Logisztikai adatok

A stroke kezdetétől a kezelésig eltelt idő 163 perc (127-210) volt, míg a SITS MOST vizsgálatban 140 perc (115-165), az NINDS, ATLANTIS, ECASS I-II összevont analízisében 140 perc (90-168) (Wahlgren és mtsai, 2007). A legfrissebb AHA irányelv szerint a felvételtől a kezelésig eltelt idő optimálisan <60 perc (Jauch és mtsai, 2013). Vizsgálatunkban a klinikai felvételtől a kezelésig eltelt idő (door to needle time) 71 ± 37 perc, a SITS MOST vizsgálat adataihoz (68 ± 30 perc), illetve Alvarez-Sabin adataihoz is (mRS 0-2: 73 ± 14 perc; mRS 3-6: 79 ± 16 perc) hasonló volt (Wahlgren és mtsai, 2007; Alvarez-Sabin és mtsai, 2004). A prehospitalis és kórházon belüli szervezés optimalizálása a finnországi példához hasonlóan jó eredményekhez vezethet (Strbian és mtsai, 2010).

6.3.3. Képalkotó eljárások

CTA -val kimutatható érelzáródás (főág vagy legalább egy mellékág) 54,7%-ban fordult elő (elsősorban elülső - arteria cerebri anterior és arteriae cerebri media területi - lokalizációban: 80,2%). Smith és mtsai, (2009) a stroke 46%-ában írtak le érelzáródást a miénkhez hasonló kritériumokat használva. Az NINDS vizsgálatban CTA ugyan nem történt, de a nagyérelzáródás arányát 35-39%-ra becsülték a klinikai jellemzők alapján (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

A betegek nagy részénél a felvételtől az ASPECTS 10 volt (tehát nem látszott eltérés), és még 24 óra múlva is minden 7. betegnél. Egyváltozós vizsgálatban a felvételi

ASPECTS nem mutatott összefüggést a 3 hónapos ($p=0,895$) és az egy éves kimenetellel ($p=0,343$). Thomassen és mtsai, (2008) ugyanerre a következtetésre jutottak, melyet korai ischaemiás változások reverzibilitásával magyaráztak. Vizsgálatunkban a 24 órás ASPECTS már szignifikánsan befolyásolta a 3 hónapos és egy éves kimenetelt ($p < 0,001$). Többváltozós vizsgálattal a felvételi ASPECTS a 3 hónapos kimenetel független prediktora volt. A hyperglycaemia (>10 mmol/L) és a 24 órás ASPECTS között nem volt szignifikáns összefüggés ($p=0,239$). Desilles és mtsai, (2013) összefoglaló közleményükben a felvételi vércukorszint és az agyinfarktus mérete között találtak kapcsolatot.

6.3.4. Rövidtávú kimenetel

Vizsgálatunkban a felvételi NIHSS hasonlóan alakult az ECASS 3 (median 9-10), a SITS MOST (median 12), az NINDS (median 14) adataihoz (Hacke és mtsai, 2008; Wahlgren és mtsai, 2007, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

A thrombolysis nemcsak hatékony, de biztonságos is volt. **SICH** a betegek 3,8%-nál fordult elő kezelést követően (azaz az összes intracerebralis haemorrhagia 23,7%-a járt a tünetek súlyosbodásával), ez megegyezik az ECASS 3 (2,4% illetve 27%) eredményeivel, de jobb, mint az ECASS II (6,2 %) SICH aránya (Hacke és mtsai, 2008; Larrue és mtsai, 2001). Egy kanadai obszervációs vizsgálat során 4,6 %-os SICH-arányt közöltek (Hill és mtsai, 2005). Fontos különbség az NINDS és ECASS II eredményeihez képest, hogy a SICH következtében meghaltak aránya 3 hónapnál 50-75%, egy évnél 61% volt (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995, Larrue és mtsai, 2001). Adatbázisunkban magasabb volt a fatális kimenetel SICH esetében: 3 hónapon belül 86% (12 beteg) halt meg, egy évnél már egy beteg sem élt. A különbséget részben magyarázhatja, hogy az NINDS és ECASS esetében 180 perces időablak állt rendelkezésre, míg obszervációs vizsgálatunkban 4,5 órán belül trombolizáltak szerepelnek. Wardlaw és munkatársai metaanalízise szerint (2012) az rtPA kezeléssel azok profitálnak, akiknél nem alakul ki SICH és túlélnek az akut fázist (7 nap).

Ritka szövődeményként beteginknél orolingualis angioedema 1%-ban alakult ki, ez egy kanadai vizsgálatban 1,3% volt (Hill és mtsai, 2005). A kezelt betegekinknél gingiva vérzés a rossz fogak miatt alakult ki.

6.3.5. Hosszútávú kimenetel

Adatbázisunkban 3 hónapnál minden harmadik beteg önálló életvitelre volt képes, egy évnél három betegből 2 élt. Többváltozós elemzés során a 3 hónapos kimenetelnek a felvételtkor a korai ischaemiás jelek jelenléte, a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSSS és a kezelés típusa (ia. vagy iv.) független meghatározója volt. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint az ischaemiás stroke-ban indikált ia. kezelés nem előnyösebb, mint az iv. kezelés (Ciccone és mtsai, 2013). Mivel a mi esetünkben nem randomizált vizsgálatról van szó, az iv. és ia. kezelés összevetése nem lehetséges, mert ismeretlen, vagy figyelembe nem vett tényezők is magyarázhatják az intraarteriálisan kezelt betegekénél talált rosszabb kimenetelt.

Egy nemrég megjelent tanulmány szerint minden harmadik betegnél kitűnő klinikai állapot rögzíthető 3 éves átlagos követés (1-5 év) során, illetve minden harmadik halott (Gensicke és mtsai, 2013). Az NINDS vizsgálatban 4 betegből 3 beteg élt egy évnél (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995), míg nálunk a túlélési arány alacsonyabb (64,5%). A rosszabb kimenetelt magyarázhatja a hosszabb időablak (4,5 óra vs 3 óra) és a gyakoribb nagyérelzáródás (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Továbbá az is szerepet játszhat, hogy a mi vizsgálatunk a mindennapi rutint feldolgozó obszervációs tanulmány, míg az NINDS randomizált klinikai vizsgálat volt.

A vizsgálatunknak vannak korlátai. Előnye a prospektív adatgyűjtés és a részletes betegadatok rögzítése. A beteglétszám limitált, amely miatt esetleg klinikailag fontos prediktorok statisztikai hatása a hosszútávú kimenetelre elvész. Így olyan klinikailag fontos tényezők (életkor, felvételi NIHSSS, nagyérocclusio, szívbetegség, pitvarfibrilláció, lipid-csökkentő kezelés), melyek egyváltozós modellben jelentőséggel bírtak, többváltozós modellben már nem mutattak szignifikáns összefüggést a hosszútávú kimenetellel. Viszont néhány tényező eeteében a relatíve alacsony létszámú betegcsoport esetében is erős prediktorokat tudtunk azonosítani, mint a felvételtkor a korai ischaemiás jelek jelenléte (ASPECTS), a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSSS és a kezelés típusa (ia. vagy iv.).

Nemzetközi vizsgálatokhoz hasonlóan, vizsgálatunk szerint is biztonságos és hatékony a thrombolysis, de a 3 hónapos és egy éves kimenetel betegek között rosszabb, mint a nemzetközi adatbázisokban. Ezért részben felelős lehet a betegek között magasabb arányban előforduló nagyérocclusio, a hosszabb időablak, az egyes rizikófaktorok és társbetegségek magasabb arányban való előfordulása. A lakosság egészére kiterjedő komplex cerebro-cardio-

vascularis gondozás mellett fontos a korai neurorehabilitáció, hogy a thrombolysis kedvező hatása a hosszútávú kimenetelben is megmutatkozzon.

ÚJ EREDMÉNYEINK

- I.** Megállapítottuk, hogy a megelőző dohányzás és a krónikus alkoholfogyasztás - bár a stroke ismert rizikófaktorai - többváltozós modell alkalmazásakor nem befolyásolják szignifikánsan a stroke felvételkor észlelt súlyosságát, a rövid- és hosszútávú kimenetelt. Adataink arra utalhatnak, hogy olyan populációkban, ahol számottevő a dohányosok és az alkoholfogyasztók aránya (mint pl. Közép-Kelet-Európában), a dohányzás és nagymennyiségű alkoholfogyasztás a stroke-nak tulajdonítható mortalitást valószínűleg a stroke incidenciájának növelése révén, és nem a stroke súlyosságának növelésével éri el.
- II.** Hazánkban a stroke betegek kezelésére a napi gyakorlat során alkalmazzák a mannitol terápiát, míg számos országban nem. Ugyanakkor nincs egyértelmű bizonyíték a szer kedvező vagy kedvezőtlen hatására. A mannitol és a halálozás kapcsolatát a lehetséges legtöbb befolyásoló változó figyelembe vételével vizsgáltuk. Attól függően, hány és milyen prognosztikus faktort vizsgáltunk, a többváltozós modellben a mannitol kezelés nem társult kedvező kimenetellel, sőt alkalmazása mellett nőtt a rossz kimenetel esélye. Ez a vizsgálat nem bizonyítja, hogy a mannitol ártalmas lenne akut stroke-ban, de szükségessé teszi randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok végzését annak eldöntésére, hogy a stroke betegek egyes alcsoportjaiban indokolt-e a mannitol használata, vagy alkalmazása ne legyen ajánlott.
- III.** A Debreceni Neurológiai Klinikán thrombolysis prospektív adatbázist hoztunk létre. Thrombolysis-eredményeinket a nemzetközi vizsgálatokkal összevetve a kezelés biztonságos és hatékony, de a 3 hónapos és az egy éves kimenetel rosszabb. 3 hónapnál minden harmadik beteg önálló életvitelre volt képes, egy évnél három betegből 2 élt. Többváltozós elemzés során a 3 hónapos kimenetelt a felvételi ASPECTS, a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSS és a kezelés típusa (ia. vagy iv.) befolyásolta. Egy évnél azonban csak a 24 órás NIHSS volt a halálozás független prediktora. A rosszabb kimenetelt magyarázhatja a betegek között magasabb arányban előforduló nagyérocclusio, a hosszabb időablak, az egyes rizikófaktorok és társbetegségek magasabb arányban való előfordulása.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A cerebrovascularis betegségek népegészségügyi, társadalmi és gazdasági jelentőségét jelzi, hogy magas a mortalitása, illetve a betegek egyharmada a betegség után rokkant lesz. Az ismert kockázati tényezők közül a dohányzást és az alkoholfogyasztást, az akut kezelések közül a mannitol, valamint a thrombolysis kezelés kapcsolatát vizsgáltuk a hosszútávú kimenetel vonatkozásában.

Vizsgálatainkat két prospektív adatbázis feldolgozásával végeztük. Az egyik a Marosvásárhely-Ungvár-Debrecen (MUD) adatbázis, amelyből a krónikus alkoholfogyasztás, a dohányzás és a mannitol kezelés kapcsolatát vizsgáltuk a stroke kimenetele szempontjából. Létrehoztuk a Debreceni Neurológiai Klinika thrombolysis adatbázisát, amely alapján azt vizsgáltuk, hogy a thrombolysis rövid- és hosszútávú kimenetelét milyen tényezők befolyásolják.

Megállapítottuk, hogy a megelőző dohányzás és a krónikus alkoholfogyasztás - bár a stroke rizikófaktorai - nem befolyásolják szignifikánsan a felvételi stroke súlyosságát, a rövid- és hosszútávú kimenetelt, különösen, ha többváltozós modellt alkalmazunk.

A mannitol és a halálozás kapcsolatát többváltozós modellben vizsgálva megállapítottuk, hogy a mannitol kezelés nem társult kedvező kimenetellel, sőt alkalmazása mellett nőtt a rossz kimenetel esélye. Ennek alapján randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok végzése szükséges, annak eldöntésére, hogy érdemes-e egyáltalán mannitolt adni stroke-ban, ha igen milyen betegcsoportban.

Thrombolysis eredményeinket a nemzetközi vizsgálatokkal összevetve a kezelés biztonságos és hatékony, de a 3 hónapos és az egy éves kimenetel rosszabb. Ezt magyarázhatja a betegek között magasabb arányban előforduló nagyérocclusio, a hosszabb időablak, az egyes rizikófaktorok és társbetegségek magasabb arányban való előfordulása. 3 hónapnál minden harmadik beteg önálló életvitelre volt képes, egy évnél három betegből 2 élt. Többváltozós elemzés során a 3 hónapos kimenetelt a felvételi ASPECTS, a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSS és a kezelés típusa (ia. vagy iv.) befolyásolta. Egy évnél azonban csak a 24 órás NIHSS volt a halálozás független prediktora.

8. SUMMARY

The high case fatality and disability (1/3 of the patients after stroke) shows the social, economical and public health care importance of cerebrovascular diseases. In our present work we examined the role of smoking, chronic alcohol-consumption and the association of mannitol and rtPA treatment on long-term outcome of stroke.

Two databases were used in order to find the factors associated with long-term outcome. The first was the Mures-Uzhgorod-Debrecen database, which was used to assess the impact of smoking, chronic alcohol consumption and mannitol treatment on outcome. To determine predictors of outcome after thrombolysis the Debrecen Thrombolysis Database was created.

Our data suggest that - despite being risk factors, pre-stroke smoking and chronic alcohol consumption status do not have a significant influence on initial stroke severity and on short- and long-term outcome after stroke, especially when confounding factors, like age are considered in multivariate analyses.

The association between mannitol and case fatality was examined by multivariate analysis, showing a non-significant or unfavorable association. This result raises concerns and emphasizes the need for properly designed, randomized clinical trials to decide whether the practice of routine mannitol use in patients with acute stroke is justified, should be restricted to subgroups, or should be stopped altogether.

Compared to international data thrombolysis was similarly effective and safe in our patients in the short term, but the outcome at 3 months and at one year were worse. At 3 months, one third of the patients were independent and at one year 2 out of 3 patients were alive. Significant independent predictors of disability at 3 months were 24 hour-NIHSSS, admission ASPECTS, admission glucose level, and treatment modality, at one year the 24 hour-NIHSSS was a significant predictor of case fatality.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abulrob A, Brunette E, Slinn J, Baumann E, Stanimirovic D. In vivo imaging of ischemic blood-brain-barrier disruption. *Methods Mol Biol.* 2011;763:423-439.
2. 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.
3. Ali M, Atula S., Bath PM, Grotta J, Hacke W, Lyden P, Marler JR, Sacco RL, Lees KR; VISTA Investigators. Stroke outcome in clinical trial patients deriving from different countries. *Stroke.* 2009;40:35-40.
4. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2008; 3:105-116.
5. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke.* 2004;35:2493-2498.
6. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke.* 2009;40:2068-2072.
7. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009;40:1082-1090.
8. Aries MJ, Uyttenboogaart M, Koch MW, Langedijk M, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Does smoking influence outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke? *Eur J Neurol.* 2009;16:819-822.

9. Aszalós Z, Radnóti L, Nagy Z. Risk factors in various groups of stroke patients (Analysis of 500 cases of the Budapest Stroke Database. *Orvosi Hetilap*.1999;140: 1155-1163.
10. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a Cerebrovascularis betegségek ellátásáról (2. módosított változa). *Neurológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Stroke Társaság. Egészségügyi Közlöny*. 2010. 7. szám. 1605-1666.
11. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208-2214.
12. Bang OY, Park HY, Lee PH, Kim GM, Chung CS, Lee KH. Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker. *J Neurol Sci*. 2007;260:43-48.
13. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674.
14. Berezki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Cochrane report: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke*. 2000; 31:2719-2722.
15. Berezki 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. *International Journal of Stroke*. 2009; 335-339.

16. 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.
17. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39:2439-2443.
18. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke*. 1990;21:989-992.
19. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904-913.
20. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarenco P, Mazighi M. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44:1915-23.
21. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2006;37:13-19.
22. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav*. 2011; 1: 44-54.
23. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, 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, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and

regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Diseases Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-255.

24. Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke*. 2012;43:1982-1987.
25. Gdovinová Z. Blood flow velocity in the middle cerebral artery in heavy alcohol drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2001;36:346-348.
26. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer PA, Engelter ST. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2013;80:919-925.
27. Giraldo EA, Taqi MA, Vaidean GD. A case-control study of stroke risk factors and outcomes in African American stroke patients with and without crack-cocaine abuse. *Neurocrit Care*. 2012;16:273-279.
28. Giroud M, Jacquin A, Béjot Y: The worldwide landscape of stroke in the 21st century. *Lancet*. 2014;383(9913):195-197.
29. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Welch KM; SPARCL investigators. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke*. 2008;39:2444–2448.
30. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6:397-406.

31. 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; for the ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359;13;1317-1329.
32. Hankey GJ: The global and regional burden of stroke. *The Lancet Global Health,* 2013;1:e239-e240. Published Online October 24, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70095-0)
33. Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ.* 2005;172:1307-1312.
34. 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.
35. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.
36. Jeng JS, Huang SJ, Tang SC, Yip PK. Predictors of survival and functional outcome in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit. *J Neurol Sci.* 2008;270:60-66.
37. 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.

38. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1999;30:2008-2012.
39. Kammergaard LP, Olsen TS. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:187-193.
40. Kammergaard LP. Survival after stroke. Risk factors and determinants in the Copenhagen Stroke Study. *Dan Med Bull*. 2010;57:B4189.
41. Kim KH. Predictors of 30-day mortality and 90-day functional recovery after primary intracerebral hemorrhage: hospital based multivariate analysis in 585 patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;45:341-349.
42. Kim SY, Guevara JP, Kim KH, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:885-892.
43. Koton S, Molshatzki N, Bornstein NM, Tanne D. Low cholesterol, statins and outcomes in patients with first-ever acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:213-220.
44. Krishnamurthi R, 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 CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C, on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the 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:e259–281.

45. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1781–1787.
46. Larrue V, von Kummer 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.
47. Lawlor DA, G. Ronalds G, H. Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*. 2005;112:1414-1418.
48. 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 EPITHET 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.
49. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D’Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1995;26:1527-1530
50. Liu M, Wu B, Wang ZW, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurol*. 2007;6:456-464.

51. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.
52. Martin-Schild S, Albright K, Hallevi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, Grotta JC, Savitz SI. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke*. 2010;41:680-684.
53. 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.
54. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-2129.
55. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, Khaw KT. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
56. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Säveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*. 2002;97:531-536.
57. 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, Czonkowska 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.

58. Ovbiagele B, Weir CJ, Saver JL, Muir KW, Lees KR, IMAGES Investigators. Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:260-265.
59. Pan J, Konstas AA, Mateman B, Ortolano GA, Pile-Spellman J: reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology.* 2007;49:93-102
60. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types - a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2010;10:258.
61. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1534-1542.
62. Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol.* 2007;42:465-473.
63. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke.* 2009;4:200-205
64. Rapoport SI: Osmotic opening of the blood-brain barrier: principles, mechanism, and therapeutic applications. *Cellular and Molecular Neurobiol.* 2000; 20:217-230.
65. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2741-2748.

66. Rehm J, Sulkowska U, Mańczuk M, Boffetta P, Powles J, Popova S, Zatoński W. Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe. *Int J Epidemiol.* 2007;36:458-467.
67. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:579-588.
68. Rigby H, Gubitz G, Eskes G, Reidy Y, Christian C, Grover V, Phillips S. Caring for stroke survivors: baseline and 1-year determinants of caregiver burden. *Int J Stroke.* 2009; 4:152-158.
69. Rist PM, Berger K, Buring JE, Kase CS, Gaziano JM, Kurth T. Alcohol consumption and functional outcome after stroke in men. *Stroke.* 2010;41:141-146.
70. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami AS. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:275-283.
71. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke—background and study protocol. *Stroke.* 1985;16:885–890.
72. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:917-932.
73. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SB, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke.* 2009;40:3834-3840.
74. Sprigg N, Bath PM. Speeding stroke recovery? A systematic review of amphetamine after stroke. *J Neurol Sci.* 2009;285:3-9.

75. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, James OF, Bates D. Effect of the risk factors for stroke on survival. *Neurol Res.* 1992;14(2 Suppl):94-96.
76. StataCorp. 2007. /Stata Statistical Software: Release 10/. College Station, TX: StataCorp LP.
77. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Häppölä O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, Kaste M; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke.* 2010;41:712-716.
78. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RAL, Gilligan AK, Thrift AG. Determinants of handicap after stroke: The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004;35:715-720.
79. Szatmári S, Pascu I, Mihálka L, Mulesa SV, Fekete I, Fülesdi B, Csiba L, Zselyuk G, Szász J, Gebefügi J, Nicolescu S, Vasiesiu D, Smolanka V, Bereczki D. The Mures-Uzhgorod-Debrecen (MUD)-study: a comparison of hospital stroke services in Central-Eastern Europe. *Eur J Neurol.* 2002;9:293–296.
80. Szűcs S, Sárváry A, McKee M, Ádány R. Could the high level of cirrhosis in central and eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction.* 2005;100:536–542.
81. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:311-337.
82. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.

83. The International Stroke Trial (IST) Collaborative Group: a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569-1581.
84. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 2352–2363.
85. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
86. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H. Early ischemic CT changes before thrombolysis: The influence of age and diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:699-703.
87. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13:581-598.
88. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215–222.
89. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.

90. Vauthey C, de Freitas GR, van Melle G, Devuyst G, Bogousslavsky J. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology*. 2000;54:1944-1949.
91. Vokó Z, Széles G, Kardos L, Németh R, Ádány R. Az agyérbetegségek epidemiológiája Magyarországon az ezredfordulót követően. *LAM*. 2008;18:31–38.
92. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne 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.
93. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-3322.
94. Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA. Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:150-156.
95. Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Sleep disorders and stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:231-242.
96. Wang X, Jiang G, Choi BC, Wang D, Wu T, Pan Y, Boulton M. Surveillance of trend and distribution of stroke mortality by subtype, age, gender and geographic areas in Tianjin, China, 1999-2006. *Int J Stroke*. 2009;4:169-174.

97. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876-1882.
98. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD000213.
99. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-2372.
100. Whisnant JP. The decline of stroke. *Stroke*. 1984;15:160-168.
101. WHO. WHO Global InfoBase, 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx> (accessed August, 07 2010).
102. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865-873.
103. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24.
104. Withall A, Brodaty H, Altendorf A, Sachdev PS. Who does well after a stroke? The Sydney stroke study. *Aging Ment Health*. 2009;13:693-698.
105. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259:1025-1029.

106. Yi SW, Odongua N, Nam CM, Sull JW, Ohrr H. Body mass index and stroke mortality by smoking and age at menopause among Korean postmenopausal women. *Stroke*. 2009;40:3428-3435.
107. Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, Yun SC, Koh JY, Kang DW. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. *Arch Neurol*. 2008;65:39-43.
108. Zhang WN, Pan YH, Wang XY, Zhao Y. A prospective study of the incidence and correlated factors of post-stroke depression in China. *PLoS One*. 2013 Nov 18;8(11):e78981.

10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



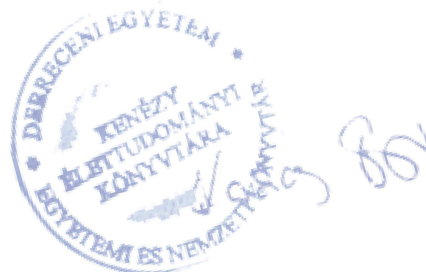
DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/38/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Fekete Klára
Neptun kód: XKJO4S
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Mtm azonosító: 10038837

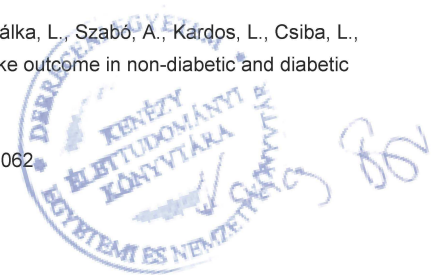
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fekete, K.**, Szatmári, S., Szócs, 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. 23 (1), e31-e37, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.006>.
IF:1.984 (2012)
2. Bereczki, D., Mihálka, L., Szatmári, S., **Fekete, K.**, Di Cesar, D., Fülecsi, B., Csiba, L., Fekete, I.: Mannitol use in acute stroke: Case fatality at 30 days and 1 year.
Stroke. 34 (7), 1730-1735, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000078658.52316.E8>
IF:5.233



További Közlemények

3. Karlinski, M., Kobayashi, A., Czlonkowska, A., Mikulík, R., Vaclavik, D., Brozman, M., Švigelj, V., Csiba, L., **Fekete, K.**, Kőrv, J., Demarin, V., Vilionskis, A., Jatuzis, D., Krespi, Y., Ahmed, N., Wahlgren, N., Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators: Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke.
Stroke. 45 (3), 770-775, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003744>
IF:6.158 (2012)
4. Kőrv, J., Vibo, R., Kadlecova, P., Kobayashi, A., Czlonkowska, A., Brozman, M., Švigelj, V., Csiba, L., **Fekete, K.**, Demarin, V., Vilionskis, A., Jatuzis, D., Krespi, Y., Ahmed, N., Mikulík, R., The Safe Implementation of Treatments in Stroke - East (SITS-EAST) Registry Investigators: Benefit of thrombolysis for stroke is maintained around the clock: Results from the SITS-EAST Registry.
Eur. J. Neurol. 21 (1), 112-117, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12257>
IF:4.162 (2012)
5. Mikulík, R., Kadlecova, P., Czlonkowska, A., Kobayashi, A., Brozman, M., Švigelj, V., Csiba, L., **Fekete, K.**, Kőrv, J., Demarin, V., Vilionskis, A., Jatuzis, D., Krespi, Y., Ahmed, N.: Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis.
Stroke. 43 (6), 1578-1583, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.644120>
IF:6.158
6. Soltész P., Laczik R., Veres K., Kerekes G., Szomják E., Magyar T., Fekete I., Molnár S., **Fekete K.**, Oláh L., Csiba L.: Perifériás érbetegek és stroke-ot elszennvedett betegek komplex angiológiai vizsgálata és gondozási folyamata: Az Augusztia Vascularis Program első eredményei.
Érbetegségek. 19 (2), 31-38, 2012.
7. Zsuga, J., Gesztelyi, R., Kemény-Beke, Á., **Fekete, K.**, Mihálka, L., Szabó, A., Kárdos, L., Csiba, L., Bereczki, D.: Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients: A cohort study.
Neurol. Res. 34 (1), 72-79, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000062>
IF:1.182



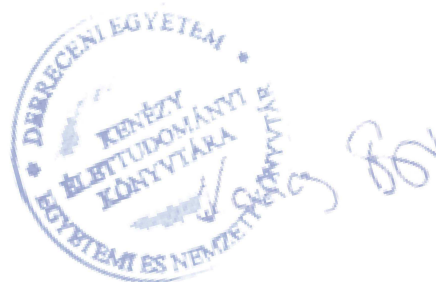
8. Appenzeller, S., Schirmacher, A., Halfter, H., Bäumer, S., Pendziwiat, M., Timmerman, V., De Jonghe, P., **Fekete, K.**, Stögbauer, F., Lüdemann, P., Hund, M., Quabius, E.S., Ringelstein, E.B., Kühlenbäumer, G.: Autosomal-Dominant Striatal Degeneration Is Caused by a Mutation in the Phosphodiesterase 8B Gene.
Am. J. Hum. Genet. 86 (1), 83-87, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.12.003>
IF:11.68
9. 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. 4 (5), 335-339, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00332.x>
IF:2.871
10. Szócs I., Szatmári S., **Fekete K.**, Orbán-Kis K., Vastagh I., Folyovich A., Ajtay A., Bereczki D.: Egyéves követéses vizsgálat stroke után: Megvalósíthatósági előtanulmány a budapesti Józsefvárosban.
Ideggyogy. Szle. 65 (3-4), 107-112, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 39.428

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
7.217**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.02.27



Az értekezés alapjául szolgáló bírálatra elküldött közlemény:

Fekete K, Márton S, Tóth J, Csiba L, Fekete I, Bereczki D. Predictors of long-term outcome after rtPA treatment in the Eastern Hungarian Thrombolysis Database. (J Stroke Cerebrovasc Dis, bíráló alatt)

11. TÁRGYSZAVAK

Magyarul: ischaemiás stroke, haemorrhagiás stroke, alkohol, dohányzás, mannitol, thrombolysis, ASPECTS, SICH, kimenetel, prediktor, mortalitás, rokkantság

Angolul: ischemic stroke, haemorrhagic stroke, alcohol, smoking, mannitol, thrombolysis, ASPECTS, SICH, outcome, predictors, mortality, disability

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Bereczki Dániel Professor Úrnak áldozatos és türelmes munkáját, a kutatómunkámhoz nyújtott értékes szakmai és személyes segítségét, a támogatását.

Köszönöm Dr. Csiba László Professor Úrnak az értekezésemhez nyújtott segítségét és támogatását különösen tekintettel a thrombolysissel kapcsolatos munkám során.

Köszönöm mindazok munkáját, akik a MUD adatbázis adatbevitelében részt vettek, valamint munkatársaimnak, akik részt vettek a betegek kezelésében és átvizsgálásában.

Köszönöm a statisztikai feldolgozásban nyújtott segítséget és tanácsot Dr. Márton Sándornak, Dr. Kardos Lászlónak és Steiber Jánosnak.

Külön köszönöm szüleimnek, férjemnek, gyermekeimnek türelmét, segítségét.

13. FÜGGELÉK

1. A MUD adatbázis magyar nyelvű kérdőíve
2. Az értekezés alapjául szolgáló 2 közlemény
3. A közlésre elküldött, bírálat alatt lévő cikk kézírata

Vizsgálat felvételtkor

- 1. Tudatállapot**
- Éber
 - Somnolens, de teljesen felébreszthető
 - Reagál verbális parancsokra, de nem teljesen éber
 - Sopor
 - Coma
- 2. Beszéd/Verbális kommunikáció**
- Normális/Nincs aphasia
 - Enyhe aphasia
 - Több, mint igen/nem, de hosszabb mondat nem sikerül
 - Csak igen/nem, vagy ennél súlyosabb aphasia
- 3. Látótérzavar**
- Nincs
 - Enyhe
 - Kp. súlyos
 - Teljes hemianopsia
- 4. Szemmozgások/deviatio/adversio**
- Nincs tekintészavar vagy adversio
 - Enyhe tekintésgyengeség
 - Tekintési képtelenség
 - Coniugalt deviatio/adversio
- 5. Arcmozgás**
- Nincs/kétséges
 - Enyhe paresis
 - Kp. súlyos
 - Súlyos centralis facialis laesio
- 6. Dysarthria**
- Nincs
 - Enyhe, kissé elkent, de érthető beszéd
 - Érthetetlen beszéd (nem aphasia miatt, ill. az aphasia mértéke nem magyarázza)
- 7. Nyújtott kar megemelése (az érintett/pareticus oldalon)**
- Normális erővel megemeli/Nincs eltérés
 - Csökkent erővel emeli meg/Végrehajtható
 - A könyökben behajlítva emeli meg/Inkomplett
 - Mozdítja, de a gravitáció ellenében nem emeli fel/Lehetetlen
 - Teljes bénulás
- 8. Kéz: Mozgató erő/Mozgások**
- Normális erővel/Normális
 - Csökkent erővel/Finom mozgásra még képes
 - Az ujjhegyek nem érik el a tenyeret/Valamennyire használható
 - Teljes bénulás/Semmiyen tevékenységre nem alkalmas
- 10. Alsó végtag megemelése fekvő helyzetben**
- Normális erővel megemeli/Nincs eltérés
 - Csökkent erővel emeli meg/Ellenállással szemben
 - A térdben behajlítva emeli meg/A gravitáció ellenében
 - Mozdítja, de a gravitáció ellenében nem emeli fel/Lehetetlen
 - Teljes bénulás
- 11. A lábfej dorsalflexiója**
- Ellenállással szemben/Normális
 - Gravitációval szemben
 - Lábfejcsüngés
- 12. Felső végtagi izomtónus**
- Normális (alkor is, ha élénkebbek a reflexek)
 - Kifejezetten spasticus vagy hypotoniás
- 13. Alsó végtagi izomtónus**
- Normális (alkor is, ha élénkebbek a reflexek)
 - Kifejezetten spasticus vagy hypotoniás
- 14. Érzészavar (túszúrással vizsgálva)**
- Nincs érzészavar
 - Tompábbnak érzi, de jelzi az érintést
 - Kp. súlyos érzészavar
 - Súlyos hypalgesia vagy teljes érzéskiesés
- 15. Reflexek**
- Normális
 - Asymmetriás/kóros reflexek
 - Clonus
 - Nem válthatók ki reflexek
- 16. Végtagataxia**
- Nincs
 - Egy végtagban van jelen
 - Két végtagban van jelen
- 17. Tájékozottság**
- Térben, időben és személyre vonatkozóan tájékozott
 - A fenti háromból kettőben
 - A fenti háromból egyben
 - Teljesen tájékozatlan
 - Aphasia miatt nincs válasz
- 18. Járás**
- Legalább 5 métert megtesz segítség nélkül
 - Segédeszközzel (pl. bottal, járókerettel) jár
 - Másik személy segítségével jár
 - Segítség nélkül megül
 - Ágyhoz/Toló kocsihoz kötött
- 19. Neglect**
- Nincs
 - Visualis, tactilis vagy auditoros hemi-inattentio
 - Teljes neglect egy vagy több modalitásra/anosognosia
- 20. Rokkantsági állapot**
- Norm
 - Enyhe zavar
 - Közepesen súlyos zavar
 - Súlyos zavar
 - Halál
- RR:...../..... Hgmm
- P:...../min,
- Vizsgálat dátuma:.....
- Vizsgáló neve:.....

Vizsgálat távozáskor

1. Tudatállapot

- Éber
- Somnolens, de teljesen felébreszthető
- Reagál verbális parancsokra, de nem teljesen éber
- Sopor
- Coma

2. Beszéd/Verbális kommunikáció

- Normális/Nincs aphasia
- Enyhe aphasia
- Több, mint igen/nem, de hosszabb mondat nem sikertül
- Csak igen/nem, vagy ennél súlyosabb aphasia

3. Látótérzavar

- Nincs
- Enyhe
- Kp. súlyos
- Teljes hemianopsia

4. Szemmozgások/deviatio/adversio

- Nincs tekintészavar vagy adversio
- Enyhe tekintésgyengeség
- Tekintési képtelenség
- Coniugalt deviatio/adversio

5. Arcmozgás

- Nincs/kétséges
- Enyhe paresis
- Kp. súlyos
- Súlyos centralis facialis laesio

6. Dysarthria

- Nincs
- Enyhe, kissé elkenet, de érthető beszéd
- Érthetetlen beszéd (nem aphasia miatt, ill. az aphasia mértéke nem magyarázza)

7. Nyújtott kar megemelése (az érintett/pareticus oldalon)

- Normális erővel megemeli/Nincs eltérés
- Csökkent erővel emeli meg/Végrehajtható
- A könyökben behajlítva emeli meg/Inkomplett
- Mozdítja, de a gravitáció ellenében nem emeli fel/Lehetetlen
- Teljes bénulás

8. Kéz: Mozgató erő/Mozgások

- Normális erővel/Normális
- Csökkent erővel/Finom mozgásra még képes
- Az ujjhegyek nem érik el a tenyeret/Valamennyire használható
- Teljes bénulás/Semmiyen tevékenységre nem alkalmas

10. Alsó végtag megemelése fekvő helyzetben

- Normális erővel megemeli/Nincs eltérés
- Csökkent erővel emeli meg/Ellenállással szemben
- A térdben behajlítva emeli meg/A gravitáció ellenében
- Mozdítja, de a gravitáció ellenében nem emeli fel/Lehetetlen
- Teljes bénulás

11. A lábfej dorsalflexiója

- Ellenállással szemben/Normális
- Gravitációval szemben
- Lábfejcsüngés

12. Felső végtagi izomtónus

- Normális (alkor is, ha élénkebbek a reflexek)
- Kifejezetten spasticus vagy hypotóniás

13. Alsó végtagi izomtónus

- Normális (alkor is, ha élénkebbek a reflexek)
- Kifejezetten spasticus vagy hypotóniás

14. Érzészavar (tűszúrással vizsgálva)

- Nincs érzészavar
- Tompábbnak érzi, de jelzi az érintést
- Kp. súlyos érzészavar
- Súlyos hypalgesia vagy teljes érzéskiesés

15. Reflexek

- Normális
- Asymmetriás/kóros reflexek
- Clonus
- Nem válthatók ki reflexek

16. Végtagataxia

- Nincs
- Egy végtagban van jelen
- Két végtagban van jelen

17. Tájékozottság

- Térben, időben és személyre vonatkozóan tájékozott
- A fenti háromból kettőben
- A fenti háromból egyben
- Teljesen tájékozatlan
- Aphasia miatt nincs válasz

18. Járás

- Legalább 5 métert megtesz segítség nélkül
- Segédeszközrel (pl. bottal, járókerettel) jár
- Másik személy segítségével jár
- Segítség nélkül megül
- Ágyhoz/Toló kocsihoz kötött

19. Neglect

- Nincs
- Visualis, tactilis vagy auditoros hemi-inattentio
- Teljes neglect egy vagy több modalításra/anosognosia

20. Rókkantsági állapot

- Norm
- Enyhe zavar
- Közepesen súlyos zavar
- Súlyos zavar
- Halál

RR:/..... Hgmm

P:/min,

Vizsgálat dátuma:.....

Vizsgáló neve:.....

Laboratóriumi/kiegészítő vizsgálatok, kezelés, követési adatok

CT: 0: Nem volt		Echocardiographia: TTE/TEE	
1. Volt, eltérés nincs, dátum, óra:.....		0: nem volt	
2. Friss ischaemiás károsodás		1: emboliaforrás nincs	
3. Régi ischaemiás laesio		2: emboliaforrás van	
4. Állományvérzés			
5. Subarachnoidealis vérzés		EKG: 0: nem volt	
6. Egyéb:.....		1: sinus rhythmus	
		2: pitvarfibrillatio	
		3: egyéb:.....	
Carotis Doppler:	Jobb old: Bal old:	Laboratóriumi vizsgálatok:	
0: nem volt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HTC:.....%
1: < 30% stenosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HGB:.....g/L
2: 30-70% stenosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fehérvérsejt:G/L
3: >70% stenosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Thrombocyta:G/L
4. Occlusio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Triglycerid:.....mmol/L
			Cholesterin:.....mmol/L
			HDL-C:.....mmol/L
			LDL-C:.....mmol/L
			Fibrinogen:..... g/L
Liquorvizsgálat			
0: nem volt			
1. norm			
2: véres			
3: egyéb			

Kezelés az osztályon:

0: nem kapott gyógyszert
 1: heparint/heparin származékot kapott
 2: aspirin származékot kapott
 3: ticlopidint/clopidogrelt kapott
 4: manitolt kapott
 5: glicerolt kapott
 6: egyéb gyógyszert kapott/műtét volt:.....

Az osztályról távozása után aspirint/ticlopidint: 0: nincs információ
 1: szedet

Az osztályról távozása után Syncumart: 2: nem szedett

KÖVETÉS

Állapot: 0: nem ismert
 1: meghalt
 2: állandó ápolást igényel (gyakorlatilag ágybanfekvő)
 3: nem igényel teljes ápolást, de tünetei miatt a mindennapi életben mások segítségére szorul
 4: vannak maradványtünetei, de teljesen önellátó
 5: tünetei megszűntek

Lakhely: 0: nem ismert; 1: családdal otthon; 2: egyedül otthon; 3: kórházban 4: intézetben

Állapota: Távozáskor, dátum:..... Lakhelye: ..

30 nappal a stroke után, dátum:..... Lakhelye....

1 évvel a stroke után, dátum:..... Lakhelye.

Egyéb időpont:..... Lakhelye

Ha meghalt, a halálidőpontja:.....
 Halálok:.....
 Egyéb megjegyzés:.....

