

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

A STROKE HOSSZÚTÁVÚ KIMENETELÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA STATISZTIKAI MÓDSZEREKKEL HÁROM STROKE CENTRUMBAN

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

Írta: Dr. Fekete Klára Edit, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Dr. Diószeghy Péter, kandidátus
Dr. Németh Norbert, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2014. április 23. 11 óra, Debreceni Egyetem
ÁOK, Szemészeti Klinika, Könyvtár

Az értekezés bírálói:

Dr. Horváth Sándor, kandidátus
Dr. Szabó Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

Elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
Tagok: Dr. Horváth Sándor, kandidátus
Dr. Szabó Sándor, PhD
Dr. Diószeghy Péter, kandidátus
Dr. Németh Norbert, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2014. április 23. 13:00 óra.
Helyszín: DE ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme.

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évek nemzetközi vizsgálata szerint 2010-ben a stroke incidenciája világszerte 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. A betegség társadalmi, gazdasági súlyát jelzi, hogy a túlélő betegek között magas a rokkantság aránya (ischaemiás stroke 62%, haemorrhagiás stroke 78%).

Míg a stroke kockázati tényezői többnyire ismertek, a hosszútávú kimenetelt vizsgáló tanulmányok száma kevés, az eredmények ellentmondásosak.

A rosszabb gazdasági helyzetű országokban nagyobb a stroke incidenciája, különösen a 20-64 év közötti korcsoportban. Az életkor és a nem szerepe a stroke kimenetelében összetett, ellentmondásos. Kelet-Európában az első stroke 6-10 évvel korábban jelentkezik, mint nyugati országokban.

A nagymennyiségű alkoholfogyasztás és a dohányzás a stroke ismert rizikófaktor, de a stroke súlyosságára és kimenetelére vonatkozó befolyásukról ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre. Ismert, hogy a stroke kimenetelét a hipertónia befolyásolja, amely betegség Magyarországon gyakoribb, mint a nyugat-európai országokban. Egy szisztémás áttekintő tanulmány szerint a primer intracerebralis haemorrhagia esetében a halál/rokkantság esélye nagyobb magasvérnyomás esetében. A hipertónia szerepe fontos lehet a thrombolysis utáni intracerebralis vérzések kialakulásában is.

A szívbetegségeknek a stroke rövid- és hosszútávú kimenetelére gyakorolt hatásáról alig áll rendelkezésre adat, bár többen hangsúlyozzák a stroke-ot megelőző pitvarfibrilláció, szívelégtelenség és szívinfarktus jelentőségét.

Klinikai vizsgálatok alapján a kezdeti súlyos tünetek, a kiterjedt ischaemiás laesiók (territorialis infarktus, arteria cerebri media elzáródás okozta malignus

media oedema) prognosisa rossz, mortalitása magas. Hasonlóan rossz a kimenetel a térfoglalást okozó féltekei, valamint a primer és szekunder agytörzsi vérzések, és a kamrába terjedő vérzések esetén is.

Az időben stroke centrumba szállított ischaemiás stroke betegek egy része számára ma már hatékony kezelés áll rendelkezésre, a thrombolysis, illetve egyéb, vérrög eltávolító intervenciós beavatkozás.

A 4,5 órán belül alkalmazott rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) hatékonyságát, kedvező hatását a kimenetelre számos vizsgálat bizonyította (SITS-MOST, SITS EAST, ECASS 3).

A cerebralis oedema csökkentőként adott mannitol szerepe az akut stroke kezelésében ellentmondásos. Randomizált vizsgálatok szisztematikus elemzéssel nem tudták egyértelműen igazolni a mannitol kedvező hatását az akut stroke kezelésben. Ennek ellenére, több országban évtizedek óta használják az akut stroke ellátásban.

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.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A közép-kelet-európai országok stroke incidenciája magasabb, a stroke rövid- és hosszútávú 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 játszhat a stroke kimenetelében.

I. Feltételeztük, hogy a **dohányzás és a krónikus alkoholfogyasztás** a stroke

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

- II. A **mannitol** szerepe az akut stroke kezelésében tisztázatlan. Ezért 3 közép-kelet-európai ország (Magyarország, Románia, Ukrajna) eltérő kezelési szokásait kihasználva hasonló súlyosságú stroke betegek összehasonlításával vizsgálhattuk, hogy mannitol kezelés mellett jobb-e a stroke kimenetele.
- III. Megállapítottuk 2004-ben a prospektív debreceni thrombolysis adatbázist. A stroke centrum thrombolysis aránya megfelel a nyugat-európai központok arányának, ugyanakkor hosszútávú eredményeink a nemzetközi adatoknál rosszabbnak tűntek. Ezért vizsgálni kívántuk, milyen tényezők játszhatnak szerepet a thrombolysist követően a betegség hosszútávú kimenetelében.

3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK, BETEGCSOPORTOK

Vizsgálatainkat két prospektív adatbázis feldolgozásával végeztük. A Marosvásárhely-Ungvár-Debrecen (MUD) adatbázist a krónikus alkoholfogyasztás, a dohányzás, valamint a mannitol alkalmazása melletti stroke kimenetel elemzéséhez dolgoztunk fel.

A MUD adatbázis összesen 1049 beteg (603 férfi, 446 nő) adatait tartalmazza. Mindhárom résztvevő stroke centrum egyetemi neurológiai klinika:

Debrecenben (210000 lakos, 554 beteg), Marosvásárhelyen (165000 lakos, 261 beteg) és Ungváron (126000 lakos, 234 beteg). A standardizált kérdőív a résztvevő országok nyelvén tartalmazta az életkort, a nemet, a rizikófaktorokat, a felvételi neurológiai statust, a kórházi kezelést, az elbocsájtáskor a funkcionális kimenetelt, valamint a túlélést 30 napnál és egy évnél.

A másik adatbázis a Debreceni Neurológiai Klinika thrombolysis adatbázisa, amely alapján 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.

3.1. 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. Az elbocsájtási állapotot az International Stroke Trial kissé módosított változata szerint állapítottuk meg: halott vagy túlél; ha túlél tünetmentes lett, vagy reziduális tünetei voltak; a reziduális tünetek mellett 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, 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. A WHO alkoholista definíciója csak kevés betegnél teljesült, ezért őket a rendszeresen alkoholfogyasztókhoz soroltuk.

Az előzetes vizsgálatok alapján hasonló eredményeket kaptunk a dohányosok körében, ha 1-10, 11-20 vagy több mint 20 cigarettát szívtak egy nap, ezért itt is két csoportot képeztünk: nem dohányzók és dohányzók. A fő elemzésből kizártuk azokat, akiknél hiányzott az alkohol-fogyasztásra és dohányzásra vonatkozó adat, de a másodlagos szenzitivitás vizsgálat során a dohányzó és alkoholfogyasztó kategóriába kerültek.

Statisztikai módszer

Standard statisztikai módszereket használtunk a változók jellemzésére. A kategóriális 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 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.

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

Betegek

Az akut cerebrovasculáris betegséggel egymást követően felvett betegek adatait mindhárom centrumban (MUD) prospektíven rögzítettük. Az adatbázis az alábbi paramétereket tartalmazza: rizikófaktorok, felvételi állapot, beleértve a

Scandinavian Neurological Stroke Scale (SNSS) prognosztikus és hosszútávú pontszámokat, az osztályon alkalmazott kezeléseket és az elbocsátási állapotot. Az utóbbit az International Stroke Trial kissé módosított kategóriáit alkalmaztuk. A 30 napos és egy éves követés személyes vizit, postai kérdőív vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, családorvossal) révén történt.

A vizsgálatból kizártuk az átmeneti agyi vérkeringészavarral (TIA), a subarachnoidealis vérzéssel, illetve a stroke kezdetét követően 72 órán túl felvett betegeket. Az adatbázis eredetileg epidemiológiai és audit céllal jött létre, 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 ($>37^{\circ}\text{C}$ axillárisan) és a kórházi kezelés alatt; antibiotikum, acetilszalicilsav, heparin kezelés a kórházi tartózkodás alatt, az esetleges újraélesztésen kívül a lélegeztetés, a nasogastricus szonda használata.

Statisztikai módszer

A folytonos változókat ANOVA segítségével, a stroke skálát 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 prediktorként 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.

3.3. A hosszútávú kimenetel meghatározó tényezői intravénás és intraarteriális thrombolysist követően

Betegek

A 415 beteg közül azokat, akik a cerebrovascularis betegségek kezelésének európai és a magyar irányelvétől eltértek, a részletes elemzésből kizártuk. Így 369 beteg adatait elemeztük. 4 betegnél hiányzott a 3 hónapos és egy éves kimenetel adata, őket a hosszútávú elemzésből kihagytuk.

A thrombolysis időablaka 2008. októberig 3 óra volt, ezt követően 4,5 óra. Minden beteg a Neurológiai Intenzív Osztályra kerül felvételre, és az ESO irányelvek szerint.

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, alkohol- fogyasztás), felvételi neurológiai status a National Institute of Health Stroke Scale Score (NIHSS), stroke-ot megelőző modified Rankin Scale pont (mRS pont), szisztolés és diasztolés vérnyomás az rtPA beadás előtt, felvételi vércukorszint, INR, APTI, koleszterol, triglicerid, felvételi CT/CTA, szükség esetén DSA (digital subtraction angiography), kontroll CT (24 óra $\pm$ 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 nem

rendszeresen alkoholfogyasztókat (<25 g/nap vagy absztinens) és rendszeres alkoholfogyasztókat (> 25 g/nap) különítettünk el.

Képalkotó 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. Az ischaemiás CT jelek alapján az ASPECT pont szerint két csoportot képeztünk: ≤ 7 (I. csoport-súlyos) és > 7 (II. csoport-enyhe). Az értékelés nem minden esetben volt kettősvak.

A haemorrhagiás infarktus (HI) és parenchymás vérzés (PH) meghatározás az European Cooperative Acute Stroke Study definíciója alapján történt. A szimptomás intracerebrális vérzést (SICH) a SITS, ECASS, RCT NINDS szerint is megadtuk.

Kezelés

Az intravénás kezelést (iv.) az érvényes irányelvek szerint végeztük. 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 óra alatt 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 intraarteriális thrombolysis, 12 betegnél (5,9%) bridging (iv. kezelés az ia. kezelés kezdetéig) terápia. Mivel a bridging terápiával kezelték száma kevés volt, az intraartériás csoportba soroltuk őket (ia). Az intraartériás beavatkozáshoz mikrokatótert használtak (Progreat TERUMO; Leuven, Belgium). Kezdeti dózisként 5 mg rtPA-t adtunk és 5 mg-onként emeltük a thrombolyticum adagját, szükség esetén a maximum az iv. dózis eléréséig. Bár az irányelvek lehetővé tették a 6-12 órán belüli ia thrombolysist is, az elemzett betegeinknél 4,5 órán belül történt.

Hosszútávú kimenetel

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

Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez az SPSS for Windows 19.0 program csomagot (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 hónapnál 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 alkalmaztuk: 0-7, 8-14, 15-22, >22. Az analízisből a változókat egyenként zártuk ki (mindig azt amelynél $p > 0,05$ és legközelebb volt 1,0-hez esett ki), amíg a végső modellben minden bennmaradó változónál $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az alkohol és dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével

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

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, 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 a dohányzás.

4.1.2. 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. 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 $p=0,65$). Az ischaemiás stroke alcsoportban nem volt szignifikáns különbség a dohányzók/nem dohányzók tekintetében. A cardio-emboliás stroke gyakorisága független volt a dohányzástól (21,5% dohányzóknál, 18,4 % a nem dohányzóknál, $p=0,35$).

4.1.3. 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 az 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 $p=0,6747$).

4.1.4. 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%, nőknél 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 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 hasonlítottuk 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. Az

egy éves halálozási esélye azonban a korral együtt a nők esetében is nőtt és a >80 éves korcsoportban is szignifikánssá vált.

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.

4.1.5. 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). 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). 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, ami nem tette lehetővé az adatfelvételt.

4.2. A mannitol kezelés kapcsolata a kimenetellel

4.2.1. A vizsgált betegek jellemzői

Az adatbázisban rögzített beteg közül 805 beteget vettek fel a 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 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 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.

4.2.2. 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 a mannitolon kívül egyéb ozmotikus hatású gyógyszert (glycerolt, hypertóniás sóoldatot, stb.) nem alkalmaztak.

4.2.3. A mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok összehasonlítása

Összes beteg

A mannitollal kezelt betegek idősebbek voltak, hosszabb kórházi kezelést igényeltek, alacsonyabb volt a prognosztikus és hosszútávú SNSS értékük, mint a mannitollal nem kezelt esetében. A mannitollal kezelt csoportban nagyobb volt a stroke előtti rokkantság aránya, és gyakoribb volt a gépilélegeztetés, 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 ($p < 0,001$).

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 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 gyakoribb volt, míg a mannitol csoportban gyakrabban fordult elő 72 órán belül láz, gépilélegeztetés, és nasogastricus szonda használata. Bár az SNSS prognosztikus pontszámok hasonlóak voltak, a 30 napos halálozást vizsgálva nem szignifikáns, kedvezőtlen tendencia volt látható a mannitollal kezelt csoportban (23% vs 17%, $p = 0,13$). A hosszútávú SNSS pont ($24,4 \pm 15,3$) a mannitol csoportban összefüggést mutatott az egy éves kimenetellel.

4.2.4. A kimenetel vizsgálata

Az összes beteg vizsgálata alapján

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 felvételt, 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% ($p=0,0002$). 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 hosszútávú 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 ($p=0,12$). Többváltozós elemzéssel figyelembe véve a kort, a felvételi tudatzavart, a mannitolnak még mindig látszott a kedvezőtlen kapcsolata a kimenetellel (30 napnál: $p=0,0024$, egy évnél: $p=0,0277$). A tudatzavar helyett azonban 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 $p=0,51$). A mannitollal kezelt

betegek esetében az SNSS prognosztikus faktor pontszáma $16,3 \pm 5,6$ ($n=315$) volt, míg a nem mannitollal kezelték esetében $16,8 \pm 5,4$ ($n=142$) ($p=0,21$). A tudatzavarral érkező betegek gyakoriságában nem volt különbség ($p=0,08$). A gépilélegeztetés gyakorisága hasonló volt, míg a mannitollal kezelték között többször alkalmaztak nasogastrikus szondát. Az SNSS hosszútávú pontszám $26,8 \pm 14,7$ volt a mannitos 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), a konfidencia intervallumok szélesek voltak, így a kedvezőtlen hatás lehetőségét is magukba foglalták.

24 órán belül felvett haemorrhagiás stroke betegek

A 111 haemorrhagiás stroke-kal 24 órán belül felvett betegek közül 84 beteget kezelték 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 a 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, gépilélegeztetés, 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. Bár az esélyhányados $<0,6$ volt minden modellben, utalva a mannitol kedvezőtlen hatására, ugyanakkor a konfidencia intervallumok szélesek voltak, magukba foglalva a kedvező hatást is.

4.3. A trombolizált betegek vizsgálata

4.3.1. A vizsgált betegcsoport jellemzői

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.

CTA -val kimutatható érelzáródás (főág vagy legalább egy mellékág) a betegek 54,7%-ában fordult elő. A felvételi median NIHSS 12 (IQR 8; 17), a 24 órás median 10 (5; 16) volt. 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 felvételkor, sem 24 óra múlva. Felvételkor 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 felvételkor, a median NIHSS 11 (IQR 8;17), 24 óra múlva 3 (IQR 1;6) volt.

4.3.2. A kimenetel vizsgálata

24 óránál a betegek 6%-a tünetmentes volt, 34%-nál az NIHSS ≤ 7 volt, 0,8% halott volt. 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

Nem változtatott az összefüggéseken, ha a korábbiól 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, 24 óra múlva 4 pont. Azoknál, akiknél a kimenetel kedvezőtlen volt, mind a felvételnél, mind 24 óra múlva 14 pont. Akik egy évvel a stroke után éltek, 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 felvételnél, egy nap múlva 16 pont). 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 ($p = 0,019$). 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 ($p < 0,001$).

Biztonsági paraméterek, mellékhatások

A betegeink 0,8%-a 24 órán belül meghalt, 23%-a 3 hónapnál, 36%-a egy évnél már nem élt. A kontroll CT során a 369 betegből intracerebrális 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%-át jelent). Azon betegek közül, akiknél SICH alakult ki 12 halt meg 3 hónapon belül, egy éven belül nem volt túlélő.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A dohányzás és az alkohol kapcsolata a stroke kimenetelével

5.1.1. A dohányzás és alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke tünetek súlyosságával

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 növeli, nem a stroke súlyossága révén.

5.1.2. A dohányzás kapcsolata a stroke kimenetelével

Számos tanulmány közölte a dohányzás nem várt kedvező hatását a kimenetelre. Ugyanakkor a Norfolk vizsgálatban a dohányzás a hosszútávú halálozás prediktora volt (átlag: 7,5 év).

Vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a kimenetel és a dohányzás között, kivéve az egy éves halálozást az ischaemiás stroke alcsoportban. 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. 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.

5.1.3. Az alkoholfogyasztás kapcsolata a stroke kimenetelével

A dohányzáshoz hasonlóan ellentmondásosak a publikációk eredményei az alkoholfogyasztás és stroke utáni kimenetel között.

Vizsgálataink során nem találtunk az alkoholfogyasztók és a nem rendszeresen fogyasztók 30 napos és egy éves halálozásában különbséget az össz-betegcsoportot és az ischaemiás alcsoportot elemezve. Az ICH alcsoportban tendencia volt az alkoholfogyasztóknál a rosszabb kimenetelre, bár sem egyváltozós (chi négyzet), sem többváltozós modellben (logisztikus regresszió) nem volt szignifikáns 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. Másrészt megbízhatóak lehetnek a következtetéseink a dohányzásra és alkoholfogyasztásra vonatkozóan, mivel a hiányzó adatokkal rendelkezőket kizártuk az elemzésből. 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, és az alkoholfogyasztás a stroke rizikófaktorai, többváltozós modell alkalmazásakor nem befolyásolják szignifikánsan a stroke felvételi súlyosságát, a rövid- és hosszútávú kimenetelt. Adataink arra utalhatnak, hogy olyan populációkban ahol számottevő a dohányosok és az alkoholfogyasztók aránya (mint Közép-Kelet-Európában), a dohányzás és nagy mennyiségű alkoholfogyasztása a stroke-nak tulajdonítható mortalitást a stroke incidenciájának növelése révén és nem a stroke súlyosságának növelésével éri el.

5.2. A mannitol kezelés kapcsolata a stroke kimenetelével

A halálozás tekintetében a nem randomizált vizsgálatok eredményeit kellő óvatossággal kell értékelni, de hasznosak lehetnek. A várakozással ellentétben, vizsgálatainkban a mannitol alkalmazása mellett sem 30 napnál, sem egy évnél nem találtunk 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 kezeltékben 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 rövidtávú és hosszútávú halálozás, ami magyarázható részben vagy teljes mértékben a mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok közötti 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 és magyarázó változó nem volt szignifikáns a mannitollal kezelt és mannitollal nem kezelt csoportok között, míg haemorrhagiás stroke esetében a mannitollal kezelt csoportban több faktor esetén kedvezőbb volt.

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, a mannitol kezelés megítélésére nem alkalmas, mert ismeretlen vagy figyelembe nem vett tényezők is magyarázhatják a rosszabb kimenetelt. **3.** Koponya CT az összes beteg 73%-ban 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 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 betegeknel.

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 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 ishaemiás és a haemorrhagiás góc körül (ahol eleve a vér-agy-gát károsodott) a cerebrális oedema fokozódása kedvezőtlen lehet. Tény az is, hogy a manntiol rutinszerű alkalmazása akut stroke-ban nem szerepel sem az amerikai, sem az európai, sem a magyar irányelvekben.

5.3. A thrombolysis hosszútávú kimenetelét befolyásoló tényezők

5.3.1. Általános jellemzők

A betegeink átlag életkora hasonló a francia, a német, a dán és a svájci adatokhoz, de alacsonyabb, mint a görög, az olasz és a svéd betegeké. A stroke előtt fennálló hipertónia és szívelégtelenség aránya magasabb volt az adatbázisunkban, mint a SITS MOST vizsgálatban. A hipertónia gyakoribb, mint az európai országokban, de alacsonyabb, mint az USA-ban és Kanadában. A pitvarfibrilláció gyakorisága (16,8 %) kisebb, mint Franciaországban (24,7%) vagy Svédországban (33,3%), de Németországhoz (14,1%) hasonló. A diabetes mellitus előfordulása az ECASS 3 vizsgálatéhoz hasonló (14,8 vs 16,6%) volt. A

dohányzás az ECASS 3 vagy SITS MOST populációjával összevetve (ECASS 3 28,8-30,6%; SITS MOST 43,2%) alacsonyabb volt.

5.3.2. 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). A legfrissebb AHA irányelv szerint a felvételtől a kezelésig eltelt idő optimálisan <60 perc. 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. A prehospitalis és kórházon belüli szervezés optimalizálása a finnországi példához hasonló jó eredményekhez vezethet.

5.3.3. Képkeltő eljárások

CTA -val kimutatható érelzáródás (főág vagy legalább egy mellékág) 54,7%-ban fordult elő. Az NINDS vizsgálatban CTA ugyan nem történt, de így is a nagyérelzáródás arányát 35-39%-ra becsülték a klinikai jellemzők alapján.

A betegeink nagy részénél a felvételkor az ASPECTS 10 volt, és még 24 óra múlva is minden 7. betegnél. Egyváltozós vizsgálatban a felvételi ASPECTS nem mutatott összefüggést a 3 hónapos és az egy éves kimenetellel. Azonban a 24 órás ASPECTS már szignifikánsan befolyásolta a 3 hónapos és egy éves kimenetelt. 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.

5.3.4. Rövidtávú kimenetel

Vizsgálatunkban a felvételi NIHSS hasonlóan alakult a nemzetközi vizsgálatok adataihoz. A thrombolysis nemcsak hatékony, de biztonságos is volt. **SICH** a betegek 3,8%-nál fordult elő (azaz 23,7% -a az összes intracerebrális haemorrhagiának) kezelést követően, ez megegyezik az ECASS 3 (2,4% illetve 27%) eredményeivel, de jobb mint az ECASS II (6,2 %) SICH aránya. Egy kanadai obszervációs vizsgálat során 4,6 %-os SICH arányt közöltek. Fontos különbség az NINDS és ECASS II eredményeihez képest, hogy a SICH következtében meghaltak aránya 3 hónapnál 50-75%, egy évnél 61% volt.

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 magyarázhatja, hogy az NINDS és ECASS esetében 180 perces időablak állt rendelkezésre, míg obszervációs vizsgálatunkban 4.5 órán belül trombolizáltak szerepelnek. Wardlaw metaanalízise szerint az rtPA kezelésből azok profitálnak, akiknél nem alakul ki SICH és túléltek az akut fázist.

5.3.5. 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 felvételnél a korai ischaemiás jelek jelenléte, a felvételi vércukorszint, a 24 órás NIHSS és a kezelés típusa (ia vagy iv) független meghatározója volt. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint az ischaemiás stroke-ban indikált ia. kezelés nem előnyösebb az iv. kezeléssel szemben. 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 ia. kezelt betegeknél talált rosszabb kimenetelt.

Az irodalmi adatokhoz viszonyítva elemzésünkben a túlélési arány alacsonyabb (64,5%), valamint a 3 hónapos és egy éves kimenetel is rosszabb.

Ezt magyarázhatja a hosszabb időablak (4,5 óra vs 3 óra) és a gyakoribb nagyérelzáródás. Továbbá az is szerepet játszhat, hogy a mi vizsgálatunk a mindennapi rutint feldolgozó obszervációs tanulmány volt, míg az NINDS randomizált klinikai vizsgálat.

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

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 felvételnélkor észlelt súlyosságát, és 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 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 egyáltalán nem ajánlható.

- III.** A Debreceni Neurológiai Klinikán prospektív thrombolysis 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 betegeink között magasabb arányban előforduló nagyérocclusio, a hosszabb időablak, az egyes rizikófaktorok és társbetegségek magasabb arányban való előfordulása.

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

Jelölt: Fekete Klára

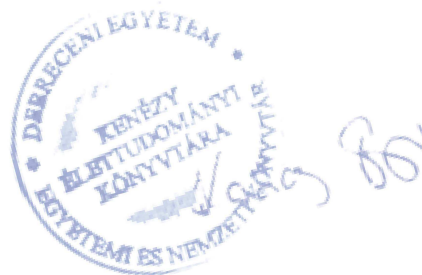
Neptun kód: XKJO4S

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Mtmt azonosító: 10038837

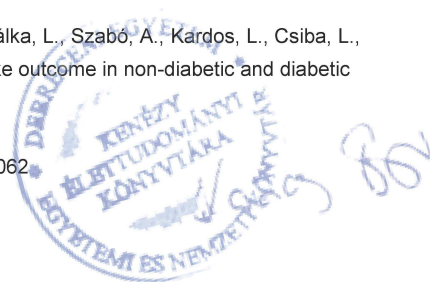
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fekete, K.**, Szatmári, S., Szőcs, I., Szekeres, C., Szász, J., Mihálka, L., Smolanka, V., Kardos, L., Csiba, L., Bereczki, D.: Prestroke Alcohol Consumption and Smoking Are Not Associated with Stroke Severity, Disability at Discharge, and Case Fatality.
J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 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., Fülesdi, 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 érbetegség és stroke-ot elszenvedett betegek komplex angiológiai vizsgálata és gondozási folyamata: Az Augusztus Vascularis Program első eredményei.
Érbetegségek. 19 (2), 31-38, 2012.
7. Zsuga, J., Gesztelyi, R., Kemény-Beke, Á., **Fekete, K.**, Mihálka, L., Szabó, A., Kardos, 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 tudományometriai 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)