

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Héja Máté

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

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Akut iszkémiás és vérzéses stroke kimenetelét befolyásoló tényezőinek vizsgálata

Dr. Héja Máté

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
2.1. A stroke definíciója, felosztása.....	8
2.2. A stroke epidemiológiája.....	8
2.3. A stroke rizikófaktorai.....	8
2.3.1. <i>Életkor</i>	9
2.3.2. <i>Nem és etnikum</i>	9
2.3.3. <i>Hipertónia</i>	10
2.3.4. <i>Diabetes mellitus</i>	10
2.3.5. <i>Dohányzás</i>	11
2.3.6. <i>Alkoholfogyasztás</i>	11
2.3.7. <i>Hiperlipidémia</i>	11
2.3.8. <i>Pitvarfibrilláció</i>	12
2.4. Diagnosztika	13
2.5. Kezelés.....	15
2.5.1. <i>Iszkémiás stroke</i>	15
2.5.2. <i>Vérzéses stroke</i>	20
2.6. Prognózis	21
2.6.1. <i>Iszkémiás stroke</i>	21
2.6.2. <i>Vérzéses stroke</i>	21
3. CÉLKITŰZÉSEK	23
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	24
4.1. Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében	24
4.1.1. <i>Betegek, adatbázis</i>	24

4.1.2.	<i>Képalkotó eljárások</i>	25
4.1.3.	<i>Kezelés</i>	25
4.1.4.	<i>Kimenetel</i>	26
4.1.5.	<i>Statisztikai módszerek</i>	26
4.2.	Az rt-PA kezelést követően kialakuló intracranialis vérzés prediktorainak és kimenetelének vizsgálata	27
4.2.1.	<i>Betegek, adatbázis</i>	27
4.2.2.	<i>Képalkotó eljárások</i>	28
4.2.3.	<i>Kezelés</i>	28
4.2.4.	<i>Statisztikai módszerek</i>	29
4.3.	A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata	30
4.3.1.	<i>Betegek, adatbázis</i>	30
4.3.2.	<i>Képalkotás</i>	31
4.3.3.	<i>Statisztikai módszerek</i>	31
5.	EREDMÉNYEK	33
5.1.	Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében	33
5.1.1.	<i>A betegek általános jellemzői</i>	33
	Betegcsoportok	34
5.1.2.	<i>CT jellemzők</i>	34
5.1.3.	<i>A kimenetel vizsgálata</i>	37
5.1.4.	<i>A kezelés biztonságossága, mellékhatások</i>	40
5.2.	Az rt-PA kezelést követően kialakuló intracranialis vérzés prediktorainak és kimenetelének vizsgálata	40
5.2.1.	<i>A vizsgált betegcsoportok jellemzői</i>	40
5.2.2.	<i>A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás szerepe az ICH kialakulásában</i>	42
5.2.3.	<i>A kimenetel vizsgálata</i>	43
5.2.4.	<i>A vérzett betegek klinikai jellemzői és kimenetele a vérzés típusa szerint</i>	45
5.3.	A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata	47
5.3.1.	<i>A betegek általános jellemzői</i>	47

5.3.2.	<i>Képalkotó vizsgálat eredményei</i>	49
5.3.3.	<i>A kimenetelt befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós analízis során</i>	50
6.	MEGBESZÉLÉS	52
6.1.	<i>Az iv. rt-PA kezelés kimenetelének vizsgálata 80 évnél idősebb betegek körében ..</i> <i>.....</i>	52
6.1.1.	<i>Stroke rizikófaktorok előfordulása és kapcsolatuk a kimenetellel</i>	52
6.1.2.	<i>A stroke súlyossága felvételtől és 24 óra múlva.....</i>	53
6.1.3.	<i>A CT jellemzők összefüggése a stroke súlyosságával és a kimenetellel</i>	53
6.1.4.	<i>A hosszú távú kimenetel vizsgálata</i>	54
6.1.5.	<i>A kezelés biztonságossága.....</i>	54
6.2.	<i>Trombolízissel összefüggő ICH prediktorainak és kimenetelének vizsgálata</i>	55
6.2.1.	<i>Általános jellemzők és rizikófaktorok.....</i>	55
6.2.2.	<i>A stroke súlyosságának kapcsolata a trombolízissel összefüggő ICH-val</i>	56
6.2.3.	<i>A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás hatása a trombolízissel összefüggő ICH előfordulására</i>	57
6.2.4.	<i>A hosszú távú kimenetel vizsgálata</i>	57
6.3.	<i>A spontán ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata</i>	59
6.3.1.	<i>A betegek általános jellemzői és felvételi paraméterei</i>	59
6.3.2.	<i>Klinikai jellemzők és képalkotó paraméterek.....</i>	59
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	62
	SUMMARY	63
8.	ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK	64
9.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	65
10.	TÁRGYSZAVAK.....	66
11.	IRODALOMJEGYZÉK.....	67
11.1.	<i>Hivatkozott közlemények jegyzéke</i>	67
11.2.	<i>Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája</i>	82
12.	FÜGGELÉK.....	84

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association
AIS: akut iszkémiás stroke
ANOVA: variancianálízis
ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT score
DALYs: Disability Adjusted Life Years
ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study
ESO: European Stroke Organisation
ESUS: ismeretlen forrású embóliás stroke
GLM: general linear model
HI: haemorrhagiás infarktus
IAT: intraarteriális trombolízis
ICH: intracerebrális vérzés
IQR: interkvartilis tartomány
IST-3: Third International Stroke Trial
IVH: intraventrikuláris vérzés
IVT: intravénás trombolízis
mCLA: módosított clot-lysis assay
mRS: módosított Rankin-skála
MUD: Marosvásárhely-Ungvár-Debrecen
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PH: parenchymalis hematóma
rt-PA: rekombináns szöveti plazminogén aktivátor
sICH: szimptómás intracranialis vérzés
SITS-ISTR: Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Registry
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO: Egészségügyi Világszervezet

1. BEVEZETÉS

Az agyi érkatasztrófa (stroke) ma már népbetegségnek számít. A fejlett országokban a halálozás 2. leggyakoribb oka, míg a rokkantságot okozó kórképek közül vezető helyen áll [1]. Kialakulását tekintve a stroke-ok kb. 80-85%-a iszkémiás, 15-20%-a pedig a vérzéses eredetű, ez utóbbin belül megkülönböztetünk intracerebrális haemorrhagiát (ICH) és subarachnoideális vérzést (SAV) [2]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) statisztikája szerint évente körülbelül 15 millió ember szenved el stroke-ot világszerte, közülük 1/3-uk meghal, 1/3-uk pedig végleges maradványtünetekkel él túl, jelentős terhet róva ezzel az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra [3]. A betegség különösen nagy jelentőséggel bír a Közép-Kelet-Európai régió országaiban, így Magyarországon is, ahol a stroke gyakrabban fordul elő, halálozási aránya magasabb, és az olyan kockázati tényezők, mint a hipertónia, az obesitas, a dohányzás és az alkoholabúzus nagyobb arányban fordulnak elő, mint Nyugat-Európában [4].

Az életkor a stroke legjelentősebb nem befolyásolható rizikófaktora, és egyben a kimenetel fontos prediktora [5]. Az akut stroke-ok több mint 1/3-a a 80 év felettek körében fordul elő, és a várható élettartam növekedésével a stroke előfordulása ebben a korcsoportban tovább fog emelkedni [4]. Az akut iszkémiás stroke (AIS) kezelésére jelenleg az egyetlen jóváhagyott, Magyarországon is törzskönyvezett gyógyszer a rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor (rt-PA), mely a stroke kialakulásától számított 4.5 órán belül intravénásan alkalmazva bizonyítottan hatékony és javítja a kimenetelt [6]. Annak ellenére, hogy az időskorúak körében a stroke incidenciája magas, a trombolízis hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatok a 80 év feletti populációban sokáig korlátozottak voltak. A trombolízisből leginkább profitáló idős betegek kiválasztásához feltétlenül ismernünk kell a rosszabb kimenetellel összefüggésben álló kockázati tényezőket, ezáltal javítva ezen betegek esélyeit a túlélésre és a jobb funkcionális állapotra.

Az rt-PA kezelés legsúlyosabb és legnehezebben kezelhető szövődménye az intracranialis vérzés kialakulása. A vérzéses komplikációk széles spektrumot ölelnek fel, melyet definiálhatunk klinikai (szimptomás vs. aszimptomás) vagy radiológiai (haemorrhágiás infarktus vs. parenchymalis hematoma) szempontból. Legnagyobb jelentőséggel a neurológiai tünetek rosszabbodásával járó szimptomás intracranialis vérzés (sICH) bír, mely a kezelték 2-8%-ában fordul elő [7]. Irodalmi adatok alapján egyértelműnek tűnik, hogy a sICH rosszabb funkcionális kimenetellel és magasabb halálozási aránnyal társul AIS betegekben, így nem véletlen, hogy a legtöbb trombolízissel kapcsolatos randomizált kontrollált tanulmányban a

kezelés biztonságosságának legfőbb szempontjaként vizsgálják [8]. Számos rizikófaktorat azonosítottak a sICH-vel összefüggésben, úgymint a magasabb életkor, a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) alapján meghatározott stroke súlyosság, a magasabb felvételi vérnyomás, az előzményben szereplő cukorbetegség és pitvarfibrilláció (PF), valamint a felvételi komputertomográfián (CT) látható korai iszkémiás jelek kiterjedtsége, ezek mind a rosszabb kimenetel előrejelzői [9]. Ezen kockázati tényezők felmérése segítheti a klinikust a trombolízisre leginkább alkalmas betegek kiválasztásában csökkentve ezzel a kezelés szövődményeit.

A nem traumás ICH az iszkémiás stroke-hoz képest ugyan ritkábban fordul elő, viszont mortalitása magasabb, és a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek is limitáltak. Ez részben azzal magyarázható, hogy az etiológiája gyakran ismeretlen marad, és a kimenetelét nehéz megjósolni. A 80 év feletti életkor, az infratentoriális kiindulás, a $\geq 30 \text{ cm}^3$ feletti hematóma volumen és a súlyos tudatzavar kifejezetten rossz prognosztikai tényezőnek számítanak [10].

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

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A stroke definíciója, felosztása

A WHO eredeti definíciója szerint a stroke az agyműködés vérellátási zavara által okozott globális vagy fokális neurológiai diszfunkcióval járó, hirtelen kialakuló tünetegyüttes, mely több mint 24 órán keresztül fennáll, és amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agy érrendszerében kialakult változás [11]. A rekanalizációs kezelések és a modern képalkotó eljárások bevezetésével az utóbbi évtizedekben a stroke „idő-alapú” definícióját a gyakorlatban sokkal jobban használható „szöveti károsodás-alapú” definíció vette át. [12]. Az esetek 80-85%-a iszkémiás stroke, melynek hátterében érelzáródás következtében kialakuló fokális agyi, gerincvelői vagy retinális infarktus áll. A maradék 15-20% érruptúra következtében kialakuló haemorrhagiás stroke, ezen belül megkülönböztetünk spontán intracerebrális vérzést, melyben egy fokális vérömleny alakul ki az agyállományon belül, valamint subarachnoideális vérzést, ahol a pókhálóhártya alatti térbe tör a vérzés [12]. A hagyományos TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasszifikáció szerint az iszkémiás stroke csoporton belül 5 altípust különítünk el [13]: 1) nagyér atherosclerosis, 2) kisérelzáródás okozta lacunaris stroke, 3) kardioembóliás stroke, 4) egyéb eredetű stroke (pl. vasculitis, hematológiai betegségek), 5) ismeretlen eredetű, kriptogén stroke. A fentiekhez hasonló átalakuláson ment keresztül a tranziens iszkémiás attack (TIA) definíciója is, melynek feltétele a neurológiai tünetek teljes reverzibilitása és a képalkotó vizsgálat negativitása [12].

2.2. A stroke epidemiológiája

2019-ben a stroke incidenciája világszerte 12.2 millió, prevalenciája 101 millió, a stroke miatti halálozás 6.55 millió, a DALYs (Disability Adjusted Life Years: Egészségkárosodással korrigált életevek) 143 millió volt [14]. 1990 és 2019 között a stroke betegek abszolút száma és a stroke miatti halálozás is növekedett [14]. Iszkémiás stroke-ban a korai halálozás aránya kb. 15%, míg a vérzéses stroke még ennél is súlyosabb kimenetellel jár, itt a 30-napos mortalitás eléri a 40%-ot, 1 éves halálozása pedig 54% [15,16]. A betegség társadalmi és gazdasági súlyát jelzi, hogy a túlélők körében magas a rokkantság aránya (iszkémiás stroke esetén 62%, haemorrhagiás stroke-ban 78%). A várható élettartam növekedésével a jövőben a stroke miatt mozgáskorlátozott betegek száma is növekedni fog [17].

Hazánkban a stroke kiemelt fontosságú népegészségügyi problémát jelent, a leggyakoribb olyan betegség, amely a független életvitelt lehetetlenné teszi. Becslések szerint

jelenleg Magyarországon évente kb. 40-50 000 kórházi felvétel történik akut stroke miatt [18]. A betegek jellemzően 60 év felettiek, de kb. 25%-uk a munkavállalás szempontjából aktív korosztályból kerül ki. Hazánkban a stroke-betegek átlagosan 5-10 évvel fiatalabbak, mint a nyugat-európai országokban [18]. Halálozás tekintetében 3. helyen áll a kardiovaszkuláris kórképek és a rosszindulatú daganatos betegségeket követően. Hasonlóan a többi közép-kelet-európai országhoz, Magyarországon a stroke-halálozás 1970–1985 között meredekebben emelkedett, mintegy évi 2%-kal, mint a kardiovaszkuláris halálozás. Ezt követően a stroke mortalitása csökkenő tendenciát mutatott [18]. A KSH adatai szerint az elmúlt 25 évben a stroke miatti halálozás Magyarországon körülbelül 185/100 000-ről, 2018-ra 113/100 000-re csökkent. Míg a nyugat-európai országokban az akut stroke-betegek mortalitása az 50 év alatti korcsoportban 100 000 lakosra 8-10 beteg, addig ez a szám hazánkban nőknél 40, férfiaknál 60 [19].

2.3. A stroke rizikófaktorai

2.3.1. *Életkor*

Az életkor a stroke legjelentősebb nem befolyásolható rizikófaktor. Incidenciája 55 éves kor felett minden évtizeddel megduplázódik, az összes eset több mint 70%-a 65 éves kor felett következik be. Prevalenciája 80 éves kor felett kb. 27%, míg 60-79 éves korosztályban 13% [20].

2.3.2. *Nem és etnikum*

A kardiovaszkuláris betegségekhez hasonlóan a férfi nem a stroke rizikófaktorának tekinthető. Egy metaanalízis szerint a haemorrhagiás és a nem kardiogén iszkémiás stroke incidenciája 33%-al magasabb férfiak körében, és az első stroke átlagosan 4,3 évvel korábban alakul ki [21]. Élettartam prevalenciát tekintve ugyanakkor a stroke előfordulása nők körében 1:5, míg férfiak esetén 1:6. Évente átlagosan 55 ezerrel több nőnél alakul ki szélütés, mint férfinnál, a különbség különösen 85 év felett jelentős, mindez a magasabb várható élettartammal magyarázható. A 35-44 éves korosztályban a női túlsúly a terhesség, a postpartum időszak és a hormonális kezelések stroke rizikóra gyakorolt hatásával van összefüggésben [22].

A stroke előfordulásában jól dokumentált etnikai különbségek is vannak. Afroamerikaiak körében 2-4x, latin-amerikaiak körében 2x rizikó észlelhető a kaukázusi fehér népcsoportéhoz viszonyítva, korábbi incidenciával. Kínaiak körében szintén emelkedett kockázat figyelhető meg [23].

2.3.3. Hipertónia

A magas vérnyomás a stroke legfontosabb befolyásolható rizikófaktorára mindkét nemből és minden korcsoportban [24]. Iszkémiás stroke esetén mind a szisztolés, mind a diasztolés érték folytonos, lineáris összefüggést mutat a rizikóval, a diasztolés vérnyomás 7,5 Hgmm-es emelkedésével az AIS kockázata a duplájára nő [25]. Az összefüggés még a definíció szerint nem hipertóniás egyénekben, tehát a normál tartományba eső vérnyomásértékek esetén is fennáll. Ezek miatt a 2021. évi AHA/ASA ajánlás a stroke-on vagy TIA-n átesett betegek szekunder prevenciójának részeként a vérnyomás célértékét <130/80 Hgmm-ben határozta meg [26].

Vérzéses stroke esetén szintén pozitív korreláció figyelhető meg, 140 és 159 Hgmm között több mint 2-szeres, míg 160 Hgmm felett több mint 3,5-szeres kockázattöbblet figyelhető meg [27]. Típusos törzsdúci vérzések esetén a hipertónia előfordulása kétszer gyakoribb, mint lobaris vérzések esetén [28].

A hipertónia gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelése továbbra is a leghatékonyabb prevenciós eszköz a stroke megelőzésében, ugyanakkor a betegek jelentős részében mégis kezeletlen marad. A hipertóniának emellett fontos szerepe van a trombolízis utáni vérzéses transzformáció kialakulásában is. Ezért az irányelvek szerint az rt-PA kezelés megkezdése előtt a vérnyomást 185/110 Hgmm alá kell csökkenteni, majd a kezelést követő 24 órán át 180/105 Hgmm alatti értéken tartani [29].

2.3.4. Diabetes mellitus

A cukorbetegség a stroke független rizikófaktorára, mely kb. kétszeresére növeli az iszkémiás stroke kockázatát, és a diabéteszes betegek kb. 20%-ának haláláért az agyi keringési zavar felelős [30]. Az irányelvek alapján az iszkémiás stroke-on vagy TIA-n átesett betegeknél diabetes mellitus irányú szűrővizsgálatokat kell végezni (éhomi vércukorszint, HgbA1c vagy orális glükóztolerancia teszt) [26].

A vérzéses stroke-kal való kapcsolata nem ennyire világos. Egy 8 eset-kontroll vizsgálatot átfogó metaanalízis, valamint a nemzetközi INTERSTROKE vizsgálat nem talált szignifikáns összefüggést a cukorbetegség és a vérzéses stroke rizikója között [31,32]. Ugyanakkor a felvételnél mért emelkedett vércukor érték összefüggésben állt a nagyobb hematoma volumennel és perihematómális ödémával, valamint a rosszabb kimenetellel [33].

2.3.5. *Dohányzás*

A dohányzás az egyik legfontosabb életmódbeli, teljes mértékben megelőzhető stroke rizikófaktor. Közel kétszeresére emeli az AIS kockázatát, míg a fatális kimenetelű stroke három és félszer gyakoribb a rendszeresen dohányzóknál. Ha a dohányzás hipertóniával is társul, úgy a relatív rizikó már ötszörös [34]. A rizikó mértéke egyenes arányban áll a dohányzással töltött évek és a naponta elszívott cigaretták számával [35]. Hatására csökken a vörösvértest membrán rugalmassága, nő a szérum fibrinogén szint, fokozódik a trombociták aggregációja, nő a hematokrit és csökken a szérum magas denzitású lipoprotein (HDL) koleszterin szintje, mindezen változások a vérrögzéződésre hajlamosítanak [36]. Obszervációs tanulmányok igazolták, hogy a dohányzás elhagyásával a szélütés relatív rizikója 5 éven belül a nem dohányzókéval azonos szintre csökken [37]. Minden egészségügyi szakembernek javasolnia kell a dohányzó, iszkémiás stroke-on vagy TIA-n átesett betegek számára a dohányzás teljes elhagyását a szekunder stroke megelőzése érdekében.

Egy 10 eset-kontroll tanulmányt átfogó metaanalízisben az aktuálisan dohányzóknak körében az AIS-hez hasonlóan kb. 2-szeresnek adódott az ICH rizikója a nem dohányzókhöz képest, ugyanakkor az előzményben szereplő dohányzás nem növelte az incidenciát [27]. A SAV rizikója még ennél is nagyobb, ugyanis a dohányzás érfalstruktúrára gyakorolt károsító hatása bizonyítottan szerepet játszik az aneurizmák kialakulásában, növekedésében és ruptúrájában [38].

2.3.6. *Alkoholfogyasztás*

Az alkoholfogyasztás és az iszkémiás stroke közötti kapcsolat pontosan nem tisztázott. Több vizsgálat igazolta, hogy J-alakú összefüggés áll fenn, miszerint kis mennyiségű alkohol fogyasztása (férfiaknál ≤ 2 , nőknél ≤ 1 egység ital) protektív hatású, míg a túlzott alkoholfogyasztás emeli a kockázatot. A vérzéses stroke-kal ennél egyértelműbb lineáris kapcsolat áll fenn, ugyanis úgy tűnik, hogy már kis mennyiségű alkoholfogyasztás is növeli a rizikót [39]. A dohányzáshoz hasonlóan az alkoholfogyasztás, valamint az abból adódó halálozás is gyakoribb a közép-európai országokban [4].

2.3.7. *Hiperlipidémia*

Jól ismert, hogy az emelkedett össz-koleszterin és alacsony sűrűségű

lipoproteinhez kötött koleszterin (LDL-C) szint a koronáriabetegség független rizikófaktor. A diszlipidémia szerepe a stroke vonatkozásában ugyanakkor ellentmondásos. Az emelkedett szérumban koleszterinszint és a magasabb LDL-C érték az iszkémiás stroke rizikóját növelik, elsősorban az atherosclerotikus és a lacunaris stroke esetén [40]. A carotis sztenózis és az emelkedett koleszterinszint közötti erős kapcsolat szintén támogatja a hiperlipidémia nagy ér atherosclerosis eredetű iszkémiás stroke patogenezisében betöltött szerepét [41].

A vérzéses stroke vonatkozásában ugyanakkor inverz kapcsolat sejthető, egy metanalízis szerint az alacsonyabb totál koleszterin és LDL-C érték szignifikánsan növeli az ICH kockázatát [42]. Ennek hátterében a koleszterin membrán fluiditásban betöltött szerepe valószínű, alacsonyabb szintek esetén az agyi kiserek ruptúrára való hajlama megnő [43].

A statinterápia bevezetése a stroke prevencióban az egyik legnagyobb előrelépés volt az aszpirin és a vérnyomáscsökkentő kezelés óta. A statin intervenciók vizsgálatok szerint az LDL-C 1 mmol/l-rel való csökkentése az iszkémiás stroke rizikóját 12%-al mérsékli [44]. A SPARCL vizsgálat igazolta elsőként, hogy a nagy dózisú (80 mg/nap) atorvastatin kezelés hatékonyan csökkenti a rekurrens stroke előfordulását, majd a későbbiekben számos tanulmány közölt hasonló eredményeket [26]. A jelenlegi irányelvek szerint minden iszkémiás stroke vagy TIA-n átesett betegnek lipidcsökkentő terápiában kell részesülnie, és a betegek gyógyszeres kezelését életmód-változtatási és táplálkozási tanácsokkal kell kiegészíteni [44].

2.3.8. Pitvarfibrilláció

A PF a kardioembóliás eredetű iszkémiás stroke leggyakoribb oka. A PF minden formája, beleértve a paroxizmális ritmuszavart is, az iszkémiás stroke független rizikófaktor, mely kb. 5x kockázattöbblettel jár [28]. Mivel a PF gyakran aszimptomatikus és a rutin vizsgálatok során felfedezetlen marad, ezért a PF-nek tulajdonított stroke kockázatot jelentősen alábecsülhetjük. Egy közel 50 tanulmányt magába foglaló metanalízis szerint a ritmusmonitorozás módjától és időtartamától függően az ismeretlen forrású embóliás stroke-ok (ESUS) akár 24%-ában is kimutatható PF [45]. A betegség nemcsak a stroke előfordulására, hanem annak kimenetelére is hatással van. A Framingham Stroke Study-ban kimutatták, hogy a pitvarfibrilláló betegek körében a fatális stroke esélye kétszer nagyobb, a rekurrens stroke is gyakoribb, és a túlélők körében a funkcionális deficit is súlyosabb [46]. Az

irányelvek szerint a kardiogén stroke-on átesett beteget antikoagulálni kell. A K-vitamin antagonisták a placebohoz képest 67%-al, az aszpirinhez képest pedig 42%-al csökkentik az iszkémiás stroke előfordulását [47]. Az elmúlt években megjelent új típusú orális antikoagulánsok (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) 4 nagy randomizált tanulmány alapján non-inferiornak bizonyultak a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésében pitvarfibrilláló betegekben, az intracranialis vérzés rizikóját pedig csökkentik a warfarinhoz képest [26].

A PF előfordulása az életkor előrehaladtával párhuzamosan növekszik, a 80 év feletti populációban prevalenciája kb. 10-17%, továbbá az összes pitvarfibrilláló beteg 70%-a a 65 és 80 év közötti korcsoportba tartozik [48]. Míg a PF-nak tulajdonítható embóliás stroke-ok aránya az 50-59 évesek körében csupán 1,5%, addig a 80-89 éves korosztályban már 23,5% [49], így az adekvát véralvadásgátló kezelés kulcsfontosságú a stroke megelőzés szempontjából az idősebb korcsoportban. Ugyanakkor egyúttal kihívást is jelent, hiszen a fennálló egyéb társbetegségek, egyes gyógyszerinterakciók és a fokozott vérzéses rizikó nehezítik az ideális antikoaguláns kiválasztását [48].

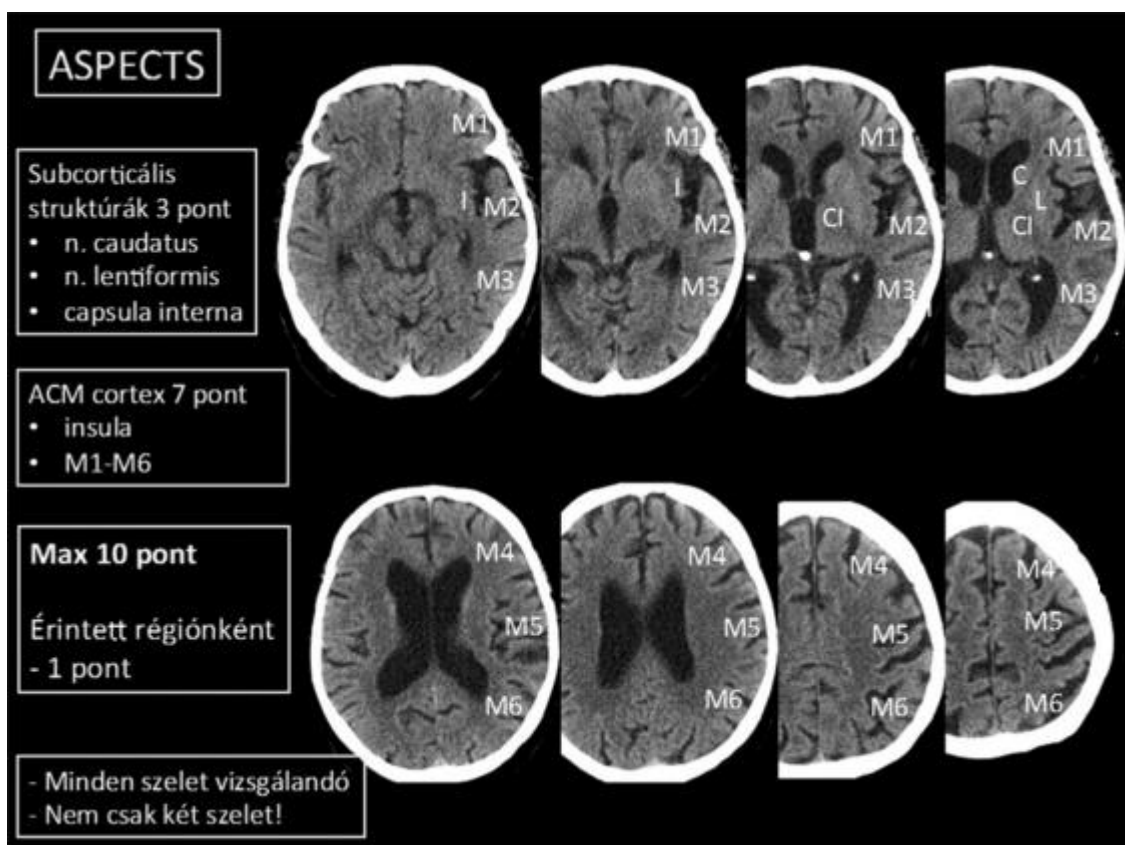
A PF kapcsán említést kell tenni arról, hogy bár az orális antikoagulánsok szerepe a szekunder stroke profilaxisban megkérdőjelezhetetlen, az intracranialis vérzés esélyét kb. nyolcszorosára növelik. A véralvadásgátló kezelés mellett kialakuló ICH-k az összes vérzéses stroke kb. 20%-át teszik ki, mortalitásuk akár a 67%-ot is elérheti, ezáltal prognózisuk az egyik legrosszabb [50]. Prediszponáló tényezőnek számít az idősebb kor, a hipertónia fennállása, az előzményben szereplő iszkémiás vagy vérzéses stroke, valamint az egyidejűleg alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés [50].

2.4. Diagnosztika

A stroke diagnózisa a részletes fizikális vizsgálat és az agyi képalkotó vizsgálatok eredményein alapul. Alapvetően kétféle neurológiai tünetcsoportot különítünk el: carotis (anterior) területi és vertebrobasilaris (posterior) területi keringészavarra utaló tünetek. Pusztán a klinikai tünetek alapján nem lehet eldönteni, hogy iszkémiás vagy vérzéses stroke-ról van szó, ezért akut stroke gyanúja esetén minden esetben sürgős képalkotó vizsgálat szükséges. A stroke súlyosságának és a beteg állapotának korai megítélésére a nemzetközileg validált National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) pontozórendszer használata javasolt [18]. A skála alkalmazását nehezíti, hogyha a betegnek már a stroke előtt is voltak neurológiai tünetei (pl. korábbi stroke-ból adódó reziduális tünetek, dementia, súlyos látáscsökkenés).

Minden akut stroke gyanús betegnek sürgős koponya CT, vagy alternatívaként mágneses

rezonancia képalkotás (MRI) végzendő. AIS esetén a képalkotó vizsgálatok hármas célt szolgálnak: 1) vérzés, valamint egyéb, akut neurológiai deficittel járó nem iszkémiás patológia (pl. térfoglalás) kizárása; 2) nagyérelzáródás kimutatása, erre a célra multifázisos CT-angiográfiát (CTA) végzünk közvetlenül a natív CT után; 3) definitív iszkémiás károsodás kiterjedtségének megállapítása, a még menthető agyállomány (penumbra) vizsgálata. Utóbbi meghatározására speciális képalkotó technikák alkalmasak (CT-perfúzió vagy MR diffúzió-perfúzió mismatch), melyek az agyi vérátáramlás függvényében ábrázolják a reverzibilisen károsodott agyállományt. Az AIS radiológiai súlyosságának meghatározására az Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) használatos [51]. Ez egy szemikvantitatív topográfias CT-pontrendszer, melynek segítségével pontosítható az iszkémiás károsodás kiterjedtsége. A skála az a. cerebri media ellátási területére vonatkozik, amit 10 szegmentumra oszt fel az 1. ábra szerint. Mindegyik struktúra 1 pontot ér, és ahány szegmentumban detektálható korai iszkémiás jel, úgy annyi pontot kell a maximális 10-ből levonni. Tehát minél nagyobb az iszkémiás károsodás, annál kisebb lesz az ASPECT-score, mely számos tanulmány szerint prediktora a reperfúziós kezelést követően vérzésnek és a rosszabb funkcionális kimenetelnek [52]. Az akut fázis lezajlását követően további diagnosztikus lépések szükségesek az etiológia tisztázása érdekében, melynek részét képezi a nyaki erek és a szív ultrahangos vizsgálata, valamint részletes laborvizsgálatok.



1. ábra. ASPECTS rendszer [52].

ICH esetén a natív koponya CT vizsgálat általában elegendő a diagnózishoz, ugyanis a CT nagyon szenzitív a parenchymába jutott vér kimutatására. Az ICH-k 50-60%-a a törzsdúcokat vagy a thalamust érintő ún. típusos állományvérzés. Ezek háttérében a kis perforáló arteriolák ruptúrája áll, mely többnyire vérnyomáskiugrás kapcsán alakul ki. Hasonló mechanizmussal jönnek létre a szintén típusosnak tekinthető ponsvérzések. Idegsebészeti szempontból kitüntetett figyelmet érdemelnek még a lobaris és a cerebellaris vérzések. A lebenyvérzések az ICH-k 35-40%-át teszik ki. Ezek az atípusos lokalizációjú vérzések a lebenyek corticalis-subcorticalis régiójában alakulnak ki, és az esetek közel felében háttérükben a hipertónián kívül egyéb etiológia igazolódik (amyloid angiopátia, érmalformáció, tumor), melyek kimutatására a kontrasztanyag CT és a CTA, esetenként az MRI vizsgálat szükséges [53]. A cerebellaris vérzések az összes ICH kb. 10%-ért felelősek. A cerebellaris vérzések prognózisa lényegesen jobb, ugyanakkor elhelyezkedésükből adódóan hamar térfoglaló jellegű lehetnek, ezáltal életveszélyes állapotot teremtenek, mely sürgős műtéti beavatkozást tesz szükségessé [54].

2.5. Kezelés

2.5.1. Iszkémiás stroke

AIS-ben az egyedül jóváhagyott oki gyógyszeres terápia az iv. rt-PA kezelés. 1995-ben a National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) vizsgálat igazolta, hogy a tünetek kezdetétől számított 3 órán belül megkezdett fibrinolitikus kezelés nagyban javítja a stroke kimenetelét [55]. Ezt követően 2008-ban a European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) és a Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) vizsgálatok során az iv. rt-PA-val történő kezelés egy szűkebb betegcsoport esetén, 3-4,5 órás időablakon belül is hatékonynak és biztonságosnak bizonyult [56,57].

Az AIS reperfüziós kezelésében az utóbbi évtizedekben paradigmaváltást jelentett az ún. penumbra-konceptió bevezetése. A penumbra az iszkémiás magot körülvevő csökkent vérellátású, de megtartott energiametabolizmussal bíró, még életképes agyszövet [58]. Az iszkémiás stroke esetén a már irreverzibilisen károsodott agyállomány (core) megmentésére nincs remény, ezért a terápiás próbálkozások a még viabilis „félárnyékos” terület funkciójának visszaállítását célozzák. Sajnos az idő előrehaladtával egyre kisebb lesz a még megmenthető agyállomány, és egyre nagyobb

a már nekrotikus iszkémiás mag, ezért a vérellátás mihamarabbi visszaállítására törekszünk. A penumbra kimutatásához, a definitív infarktustól való elkülönítéséhez a korábban említett szofisztikáltabb képalkotó eljárásokra van szükség. A penumbra megléte, az infarktushoz viszonyított nagysága és lokalizációja határozza meg, hogy a kezeléstől várható-e klinikai haszon vagy sem. A European Stroke Organisation (ESO) 2021-es ajánlása az utóbbi években megjelent nemzetközi tanulmányok (WAKE-UP, EXTEND, ECASS-4) eredményei alapján 4,5-9 órán belüli AIS esetén is javasolja az intravénás trombolízist azon válogatott betegek körében, akiknél CT vagy MRI vizsgálattal kellően nagy méretű megmenthető agyszövet ábrázolódik [6]. Az általunk vizsgált időszakban ezen tanulmányok eredményei és a penumbra megítélését lehetővé tevő képalkotó technikák rutinszerűen még nem álltak rendelkezésre, így a kiterjesztett időablak alkalmazására nem volt módunk. Ezen vizsgálatok összességében tehát bizonyították, hogy a stroke kimenetelét a megfelelő javallattal végzett trombolízis kedvezően befolyásolja. A terápiás előny időfüggő, ezért a kezelést a lehető leghamarabb meg kell kezdeni.

Nagyérokklúzió esetén endovaszkuláris kezelési módszerek is rendelkezésre állnak. Az egyik lehetséges opció a lokális, intraarteriális trombolízis (IAT), melyet az irányelvek az arteria cerebri media főtrzsének elzáródása esetén 6, az arteria basilaris elzáródása esetén 12 órán belül javasolnak [59]. Az IAT jelentősége napjainkban átalakult. Alkalmazható önmagában disztális elzáródás esetén, amikor a vérrög mechanikus eszközökkel nem hozzáférhető, illetve proximális elzáródáskor sikertelen mechanikus trombektómiát követően „rescue” terápiaként. Egy nemrégiben megjelent összefoglaló tanulmány szerint jelenleg sincs egységes ajánlás az rt-PA intraarteriális alkalmazásával kapcsolatban, ugyanakkor az IAT használatos a klinikai gyakorlatban [60]. Az elmúlt években több vizsgálat során igazolták, hogy a trombektómiát követően alkalmazott IAT biztonságos [61,62]. Sun és mtsai. 120 nagy ér okklúzióval diagnosztizált minor stroke-os (NIHSS<5 pont) beteg vizsgálata során a 90 napos funkcionális kimenetel jobbnak bizonyult, az intracranialis vérzés rizikója pedig kisebbnek adódott IAT esetén mechanikus trombektómiával összevetve [63]. Mindezen adatok az IAT jelentősége mellett szólnak napjainkban is.

A másik endovaszkuláris módszer a katéteres vérrögeltávolítás, melyet minden olyan esetben mérlegelni kell, amikor a tünetkezdet után 6 órán belül elülső Willis-köri nagyérelzáródás (a. carotis interna, a. cerebri media M1-M2 szakasz) vagy a. basilaris okklúzió igazolható. Ezen módszer hatékonyságát elsőként a MERCI (Mechanical

Embolus Removal in Cerebral Ischemia) vizsgálatban igazolták, melyben 141 nagyérelzáródást elszenvedett beteg esetén 48%-os rekanalizációs rátát értek el, mely szignifikánsan jobbnak bizonyult az IAT-hez képest [64]. Ugyanakkor a kimenetelre vonatkozó randomizált kontrollált tanulmányok hiányában (a vizsgálati időszakban általunk is alapul vett) 2008. évi ESO ajánlásban még nem szerepelt, így centrumunkban kezdetben csak limitált esetben került rá sor. A későbbiekben számos további tanulmány (MR. CLEAN, REVASCAT, SWIFT, ESCAPE) is igazolta a trombektómia szuperioritását, ezért azokban az esetekben, ahol az iv. trombolízis kontraindikált, a jelenlegi ajánlás elsőként választandó eljárásként javasolja [65]. Az utóbbi években megjelent két nagy randomizált kontrollált tanulmány (DAWN, DEFUSE-3) eredményei alapján CT-perfúzió vagy MRI diffúzió-perfúzió mismatch alapján szelektált betegcsoportban a mechanikus trombektómia akár 24 órán belül is elvégezhető [65], ezzel kapcsolatosan nemrégiben már centrumunkban is voltak próbálkozások. Az intravénás trombolízis és az intervenciós beavatkozás kombinálását „bridging” terápiának nevezik, mely azon betegeknél jön szóba, akik 3-4,5 órán belül iv. rt-PA kezelésre alkalmasak, de olyan nagyérelzáródásuk van, ahol endovascularis beavatkozás is lehetséges.

A jelenleg érvényben lévő hazai és nemzetközi irányelvek szerint rekanalizációs kezelés mellőzendő akkor, ha elülső Willis-köri stroke esetén az artéria cerebri media ellátási területének 1/3-ánál nagyobb az egyértelmű hipodenzitás [59]. A koponya CT-n ábrázolódó definitív hipodenzitás ugyanis már irreverzibilisen károsodott agyszövetet jelent. Az endovaszkuláris kezelésre alkalmas betegek kiválasztásánál fontos szempont az ASPECTS érték. Habár jelenleg is zajlanak vizsgálatok alacsony ASPECTS mellett végzett mechanikus thrombektómiával kapcsolatosan, az ajánlások szerint ASPECTS<6 esetén endovaszkuláris kezelés nem javasolt [59].

2.5.1.1. Trombolízis 80 éves életkor felett

Bár az iv. rt-PA hatékonynak és biztonságosnak bizonyult 4.5 órán belüli AIS kezelésére, ennek ellenére használata egészen 2020-ig csak a 18-80 éves korosztályban volt hivatalosan engedélyezve, 80 év felett egyéni mérlegelésen alapulva volt alkalmazható. Ennek hátterében az áll, hogy az rt-PA-val kapcsolatos legtöbb randomizált, kontrollált vizsgálatban, köztük az AIS alteplázzal való kezelését megalapozó NINDS, valamint az időablak kiterjesztését lehetővé tevő ECASS-III tanulmányokban a 80 év feletti populáció

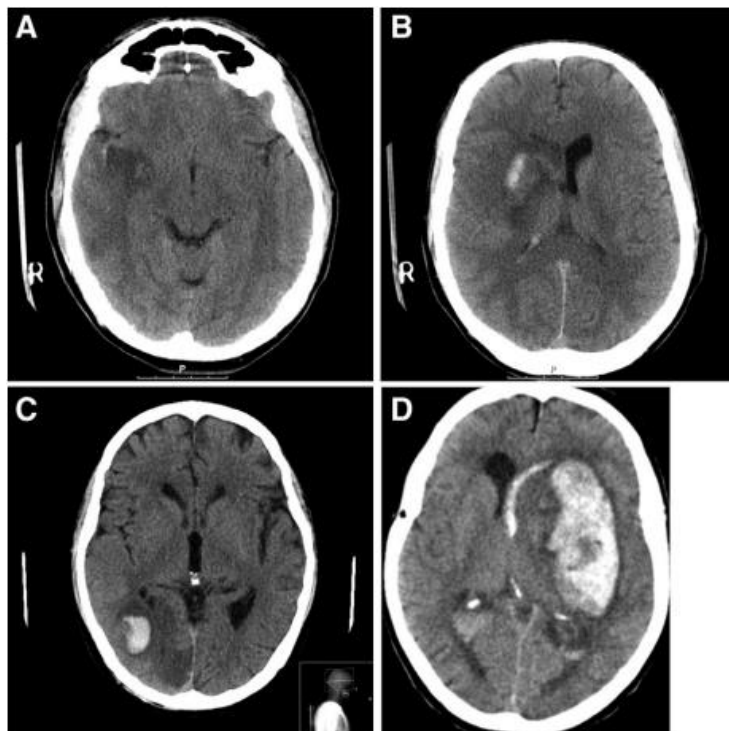
meglehetősen alulreprezentált volt, vagy kizárási kritériumot jelentett. Annak ellenére, hogy az akut stroke-ok több mint 1/3-a 80 éves kor felett következik be, erre a korcsoportra vonatkozóan limitált információ áll rendelkezésre az rt-PA kezelés hatékonyságát és biztonságosságát illetően.

Annak ellenére, hogy számos stroke centrum nem kontraindikálja a trombolízist kizárólag az életkor alapján, sok helyen a 80 év feletti populációt eleve kizárják a trombolízis elvégzéséből. Ezt az életkori megszorítást a felmerülő vérzéses transzformáció, különösen a sICH potenciálisan megnövekedett kockázatával magyarázzák [5]. A Third International Stroke Trial (IST-3) volt az egyik legnagyobb randomizált, kontrollált trombolízis tanulmány, ahol az összesen beválogatott 3035 beteg több mint fele 80 évnél idősebb volt. Eredményei azt mutatták, hogy bár összességében az idősebb betegek hosszú távú kimenetele rosszabbnak bizonyult, de meglepő módon az iv. rt-PA kezelés ebben a betegpopulációban nagyobb előnnyel bírt a 80 év alatti csoporthoz képest [66]. Későbbiekben több vizsgálat is igazolta, hogy a 80 év feletti életkor önmagában nem fokozza az iv. trombolízis során kialakuló sICH esélyét [67, 68]. Mindezen tanulmányok konklúziója, amit a 2021. évi ESO ajánlás is leszögez, hogy az életkor önmagában nem lehet limitáló tényezője az iv. trombolízis elvégzésének, ugyanakkor ismernünk kell azokat a rizikófaktorokat, melyek összefüggésben állnak a kezelés szövődményeivel és a rosszabb kimenetellel, hogy a trombolízisből leginkább profitáló 80 év feletti betegeket ki tudjuk választani.

2.5.1.2. *Trombolízist követő vérzéses transzformáció*

A vérrögoldó kezelés súlyosabb szövődménye az intracranialis vérzés kialakulása, mely adott esetben limitálhatja az rt-PA alkalmazását AIS-ben. A vérzéses átalakulás kizárására az ajánlások szerint a trombolízist követő napon natív koponya CT vizsgálatot kell végezni [59]. Radiológiai megjelenés alapján a vérzéses transzformációt két kategóriába sorolhatjuk: haemorrhagiás infarktus (HI) és parenchymalis hematóma (PH). Az ECASS-II definíciói alapján ezek súlyosságát tovább gradálhatjuk az alábbiak szerint (2. ábra): 1) **HI I**, mely az infarktus széli részein megjelenő petechiás vérzés; 2) **HI II**, mely az infarktus területén belül megjelenő konfluáló petechiás vérzés térfoglaló hatás nélkül; 3) **PH I**, mely az infarktus területének kevesebb mint 30%-át elfoglaló vérömleny

enyhe térfoglaló hatással; 4) **PH II**, mely az infarktus területének 30%-át meghaladó vérömleny szignifikáns térfoglaló hatással [56].



2. ábra. Natív koponya CT felvételek a vérzéses transzformáció változatait mutatják: A) Haemorrhagiás infarktus (HI) I-es típus a jobb oldali temporalis lebenyben és a basalis ganglionok területén. **B)** HI II-es típus a jobb oldali striatum területén. **C)** Parenchymalis hematóma (PH) I-es típus a jobb oldali artéria cerebri posterior ellátási területén. **D)** PH II-es típus a bal oldali basalis ganglionok és capsula interna területén kamrába törő vérzéssel és középvonali áttolással [69].

Amennyiben a vérzéses transzformáció a beteg neurológiai tüneteinek rosszabbodásával jár, úgy sICH-ről beszélünk. A NINDS trialben bármilyen mértékű, míg az ECASS-II és a SITS-MOST vizsgálatokban az NIHSS skálán legalább 4 pontot elérő állapotromlás alapján határozták meg a sICH-t [70]. A használt definíciótól függően a sICH előfordulása 2 és 8% közötti, míg az aszimptomatikus ICH kb. 18%-ban fordul elő trombolitikus kezelést követően [7]. A vérzéses transzformáció az agyi infarktus természetes evolúciója során spontán is létrejövő komplex és multifaktoriális jelenség, melynek pontos patomechanizmusa ma sem tisztázott, de úgy vélik, hogy a vér-agy gát

integritásának megbomlása és az iszkémiás szövet reperfúziós károsodása váltja ki [71]. Az eddigi kísérletes adatok azt sugallják, hogy az AIS kapcsán fellépő oxidatív stressz, a leukociták infiltrációja, a vascularis endothelsejtek kóros aktivációja és az extracelluláris proteolízis diszregulációja a legfőbb triggerei a vér-agy gát sérülésének, ami a vér extravazációjához vezet [72]. Számos tanulmány igazolta, hogy a vérzéses átalakulás, különösen a sICH, a rossz kimenetel és a nagyobb halálozási arány független prediktora AIS-ben [8]. A trombolitikus kezelés növeli a sICH előfordulását, emellett kockázati tényezőnek számít többek között a felvételt megelőző hipertenzió és hiperglikémia, a stroke súlyossága, az előzményben szereplő PF, valamint a CT-n látható iszkémiás jelek kiterjedtsége [9]. A kockázati tényezők minél pontosabb ismerete és feltárása az adott beteg esetén segítségünkre lehet az egyénre szabott döntéshozatalban az AIS rekanalizációs kezelése során.

2.5.2. *Vérzéses stroke*

A nem traumás ICH kezelésében nem történnek olyan forradalmi változások, mint AIS esetén, a hangsúly továbbra is a konzervatív kezelésen van. Az AHA/ASA 2015-ös irányelve, valamint egy nemrégiben megjelent átfogó közlemény kiválóan összegzik a legfontosabb teendőket ICH esetén [73,74]. Mivel a felvételi magas szisztolés vérnyomásérték a hematóma növekedésével és a rossz kimenetellel összefüggésben áll, ezért általánosságban javasolt a vérnyomás csökkentése, ha a tüneteket megelőző 6 órában a szisztolés vérnyomás 150-220 Hgmm között volt. A célérték 130-140 Hgmm, melyet szoros monitorozás mellett lehetőleg 1 órán belül szükséges elérni iv. bólusban vagy folyamatos infúzióban adagolt parenteralis antihipertenzívum adásával. Az emelkedett intracranialis nyomás kezelésére iv. mannitol vagy hipertóniás sóoldat alkalmazása javasolt. Fenyegető beékelődés, obstruktív hydrocephalus esetén kamrai drén behelyezése jön szóba. Amennyiben a vérzés véralvadásgátló gyógyszer szedése mellett alakult ki, úgy az antikoaguláns hatás gyors, azonnali felfüggesztése szükséges megfelelő antidótum vagy faktorkészítmény adásával. A felvételt megelőző hipertenzió és a felvételt követő 72 órán belül jelentkező láz a mortalitás szempontjából kockázatot jelent, ezért ezek rendezése javasolt. A korai epilepsziás roham a halálozást nem befolyásolja, de a későbbi epilepszia veszélyét növeli, emiatt klinikailag manifesztálódó epilepsziás roham esetén antiepileptikus kezelés bevezetése indokolt. Az ICH sebészi kezelésére vonatkozóan jelenleg erős ajánlás nincs, de a 30

cm³ térfogatot meghaladó és 1 cm-nél nem mélyebben fekvő szupratentoriális, valamint az agytörzsi kompressziót vagy kamrai obstrukciót okozó kisagyi vérzések esetén a sürgős műtét életmentő lehet. Újabban számos tanulmány (MISTIE, CLEAR) foglalkozott a minimál invazív technikával (sztereotaxiás vagy endoszkópos aspiráció) történő hematóma eltávolítás hatékonyságával akár lokális rt-PA alkalmazásával, akár anélkül. Ezek eredménye alapján a beavatkozás biztonságosnak tűnik, kimenetelre gyakorolt hatásuk ugyanakkor nem tisztázott [75,76].

2.6. Prognózis

2.6.1. Iszkémiás stroke

Két hosszú távú, prospektív, obszervációs tanulmányban (Framingham és Rochester Stroke Study) az iszkémiás stroke-ot követő 30 napos mortalitás 19%-nak, az 1 éves halálozás pedig 33%-nak adódott. A stroke-ot túlélők körében a betegek 31%-a igényelt segítséget az önellátásban, 20%-uk önállóan járásképtelen volt, 15-20%-uknál pedig szenzoros tünet, aphasia vagy hemianopia volt tapasztalható maradványtünetként [77,78]. A legtöbb tanulmányban a kimenetel legerősebb prediktorának a stroke NIHSS szerinti súlyossága bizonyult. A már korábban részletezett rizikófaktorok közül az életkor, a PF, az infarktus kiterjedtsége és a vérzéses transzformáció jelenléte mind negatívan befolyásolják az AIS prognózisát. A stroke hosszú távú funkcionális kimenetelének pontosabb értékelésére a módosított Rankin-skálát (mRS) használjuk, mely alapvetően a neurológiai betegségekből fakadó maradványtünetek okozta rokkantság mértékének leírására szolgál [79]. Hagyományosan kedvező kiemenetelnek tekintjük az mRS 0-2 értéket, míg kedvezőtlen kimenetelnek az mRS 3-5 értéket. Az mRS=6 az elhunyt betegekre vonatkozik.

2.6.2. Vérzéses stroke

Az agyi érkatasztrófák közül az ICH jár az egyik legrosszabb prognózissal, a betegség halálozása az első hónapban 40%, ami az első évben akár 54%-ra is emelkedhet, a túlélőknek pedig mindössze 12-39%-a marad önálló életvitelre képes [80]. A gyors diagnózis és az időben elkezdett adekvát kezelés kulcsfontosságú a betegség prognózisa szempontjából, ugyanis az ICH bekövetkezésétől számított néhány órán belül a betegek állapota gyorsan rosszabbodhat. A páciensek több mint 20%-ában a Glasgow Coma Scale (GCS) értéke 2, vagy annál nagyobb mértékben

csökken az első észleléstől a kórházba kerülésig eltelt időben [81]. A neurológiai tünetek gyors rosszabbodása a hematóma expansiójával van összefüggésben, mely a betegek 13-38%-ában következik be, leggyakrabban a hiperakut stádiumban (a tünetek kezdetétől számított 6 órán belül). A hematóma növekedésének üteme szoros kapcsolatban áll a kedvezőtlen kimenetellel [82].

Az ICH kórjóslatát befolyásoló tényezőket két csoportba sorolhatjuk. Radiológiai szempontból prognosztikai értékkel bír a hematóma mérete ($<20\text{ cm}^3$ vs. $>30\text{ cm}^3$), heterogenitása, az intraventriculáris terjedés, a térfoglaló hatású oedema jelenléte, valamint a vérömlenyen belüli kontrasztanyag extravazációs fókusz („spot sign”) kimutatása [83]. Nem radiológiai prognosztikus tényezőnek számít a 70 év feletti életkor, az alacsony GCS score, a felvételnél mért ≥ 160 Hgmm szisztolés vérnyomásérték, a hiperglikémia, az emelkedett D-dimer szint, a magasabb felvételi fehérvérsejtszám, az antitrombotikus gyógyszerek szedése, valamint olyan klinikai jelek, mint az anisocoria, a tekintésbénulás vagy a kétoldali végtaggyengeség [83]. Nemrégiben munkacsoportunk egy újabb potenciális prediktorról számolt be. Felvételnél levett alvadésgátolt, trombocita-szegény vérplazmából egy újonnan kifejlesztett, módosított in vitro alvadék-lízis (módosított clot-lysis assay, mCLA) vizsgálatokat végeztünk. A módszer során kapott rövidebb alvadék-lízis idő független előrejelzője volt a kedvezőtlen hosszú távú kimenetelnek [84].

Az ICH-score egy validált, széles körben elfogadott állapotfelmérő skála, mely az ICH-betegek prognózisának becslésére szolgál az életkor, a klinikai állapot és a képalkotó vizsgálat eredményei alapján. Az ICH pontérték növekedése magasabb halálozással és kedvezőtlen kimenetellel áll összefüggésben. A 30 napos mortalitási ráta 1 pontnál 13%, 2 pontnál 26%, 3 pontnál 72%, 4 pontnál már 97% [85].

3. CÉLKITŰZÉSEK

A stroke gyakori betegség, mely különösen nagy jelentőséggel bír a közép-kelet-európai országokban, így Magyarországon is, ahol incidenciája magasabb, rövid és hosszú távú kimenetele pedig rosszabb, mint Nyugat-Európában. Ugyanakkor egyes al csoportjaiban kevés ismeret, adat áll rendelkezésre az optimális kezelésre, illetve a kimenetelre vonatkozóan. Munkánk során az akut iszkémiás és vérzéses stroke kezelési lehetőségeinek és kimenetelét befolyásoló tényezőinek vizsgálatát tűztük ki célul. Három klinikai tanulmányt végeztünk a témában.

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

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkat két adatbázis feldolgozásával végeztük. Az egyik a Debreceni Neurológiai Klinika Trombolízis adatbázisa, melyet egyrészt a 80 év feletti betegekben történt intravénás trombolízis hatékonyságának és kimenetelének elemzéséhez, másrészt a trombolízist követő intracranialis vérzések vizsgálatához dolgoztunk fel. Retrospektív adatelemzés történt. Az adatbázis a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján 2004. január 1. és 2016. augusztus 31. között rt-PA-val kezelt 1252 beteg adatait tartalmazza. A centrum 90 km-es körzetből fogad betegeket, a terület lakossága kb. 600 ezer fő, évente 600-700 akut stroke esetet látunk el. Valamennyi beteg kezelése Neurológiai Intenzív Osztályon történt az aktuális ESO irányelv kritériumai alapján [86]. A 80 év feletti betegek rt-PA kezelése az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi Intézet engedélyével történt. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta (engedély száma: 5473-2020).

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

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

4.1.1. Betegek, adatbázis

1252 AIS miatt iv. rt-PA kezelésben részesülő beteg adatait elemeztük. Valamennyi beteg beválasztásánál a 2008-as ESO irányelv bevonási és kizárási kritériumait használtuk [86]. Azon esetek, ahol a kezelés indikációja nem felelt meg a guideline-ban foglaltaknak *kizárásra kerültek*, így összességében 1125 beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek közül 199 fő (17,6%) volt 80 év feletti, míg 926-an 80 év alattiak (3. ábra).

Az anamnéziszfelvétel során valamennyi beteg esetén rögzítésre kerültek az alapvető demográfiai adatok (életkor, nem), a cerebrovaszkuláris rizikófaktorok

(hipertónia, cukorbetegség, PF, dohányzási szokások, pangásos szívelégtelenség), a szedett gyógyszerek (antitrombotikumok), valamint a stroke kialakulásának pontos ideje. Felvételnél minden betegről vérvétel történt, melyből meghatároztuk a vércukor, szérum koleszterin és triglicerid értékeket, a hemosztázis paramétereit, továbbá rögzítésre kerültek a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek is. A stroke súlyosságát az NIHSS alapján határoztuk meg felvételnél, illetve a kezelést követően 24 órával [87]. A tünetek súlyosságát NIHSS score szerint a következőképpen csoportosítottuk: enyhe (1-7), közepesen súlyos (8-14), súlyos (15-22), nagyon súlyos (>22).

4.1.2. Képalkotó eljárások

Az akut stroke betegek közvetlenül a CT vizsgálóba érkeztek, ahol a neurológiai vizsgálat és a képalkotás történt. Első lépésként minden betegnél natív koponya CT készült ICH kizárása céljából, majd ezt követően CTA a nagyér elzáródás kizárása végett. Az AIS diagnózisát a klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok eredménye alapján állítottuk fel. A trombolízist követően 24 (± 2) órával vagy klinikai progresszió (>4 NIHSS pont romlás a neurológiai státuszban) esetén kontroll koponya CT készült. A vérzéses transzformáció osztályozását az ECASS II kritériumok alapján határoztuk meg, ez alapján elkülönítettünk szimptómás és aszimptómás vérzéses átalakulást [56]. A sICH meghatározására a SITS, az ECASS és az RCT-NINDS kritériumokat használtuk [70]. Az ASPECTS pontszámokat radiológus határozta meg a felvételi és a kontroll CT vizsgálatoknál, és a betegeket három csoportba soroltuk (*ASPECTS* 10; 9-7; <7).

4.1.3. Kezelés

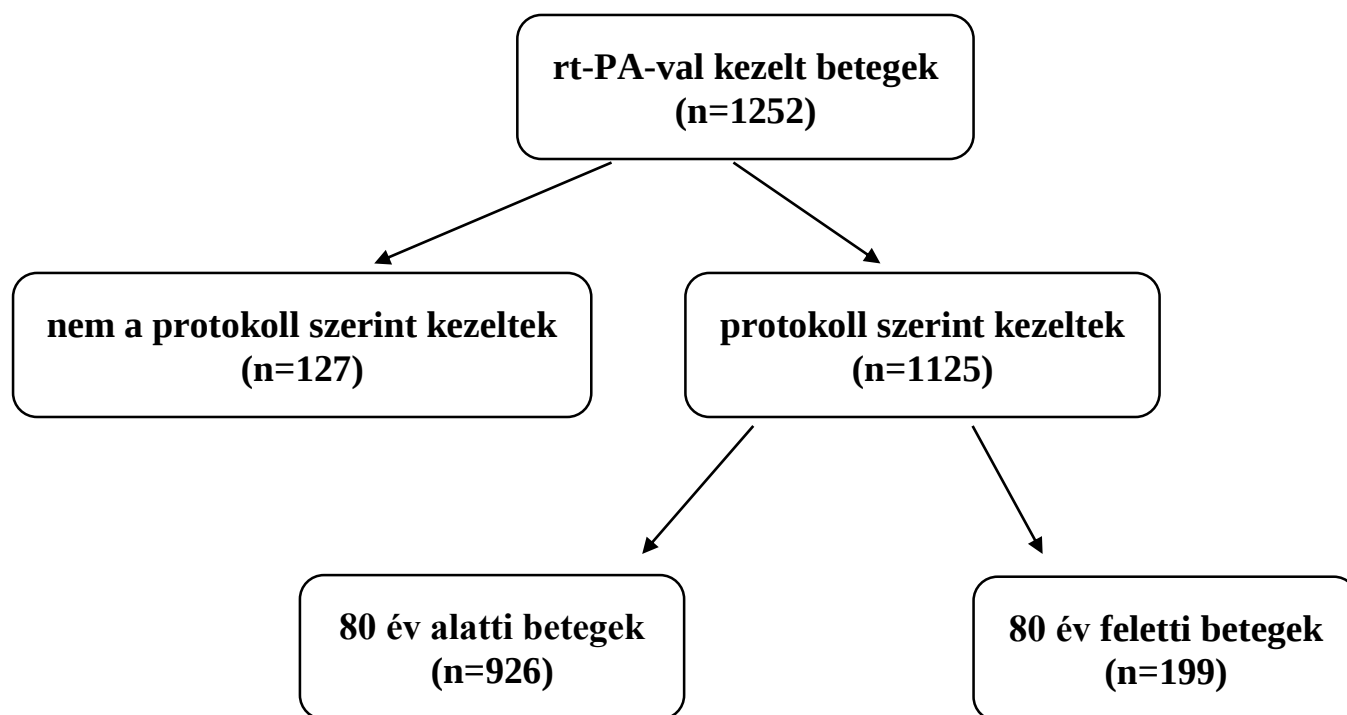
Az iv. kezelést az érvényes irányelveknek megfelelően végeztük el [18, 86]. A trombolízis időablaka 2008. októberig 3 óra, ezt követően 4,5 óra volt. A betegek testsúlyát ágymérleggel mértük, majd ennek megfelelően 0,9 mg/ttkg (maximum 90 mg) rt-PA 10%-át bólusban, a fennmaradó részt további 1 óra alatt perfúzorban adtuk be. Amennyiben a vérnyomás az irányelvekben meghatározott érték felett volt (>185/110 Hgmm), úgy a trombolízis megkezdése előtt antihipertenzívumot adtunk. A kezelés alatt a beteg neurológiai státuszát, az esetleges mellékhatásokat (allergiás reakció, minor vérzések) és a vitális paramétereit (vérnyomás, szívfrekvencia, testhőmérséklet, oxigénszaturáció) folyamatosan monitoroztuk.

4.1.4. Kimenettel

A rövid távú kimenettel jellemzésére a 24 órás NIHSS pontokban bekövetkezett változást használtuk. A hosszú távú kimenettel értékelésére egyrészt a 3 hónapos mRS-t, másrészt az 1 éves túlélést vettük alapul. A követés személyes vizit vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, szociális intézménnyel, családorvossal) révén történt. Azon betegeket, ahol a kimenetelre vonatkozó információk hiányoztak, a hosszú távú elemzésből kihagytuk. Kedvező funkcionális kimenetelnek tekintettük az mRS 0-2 értékeket, míg kedvezőtlennek az mRS 3-6 értékeket [79]. 1 évnél a betegeket elhunyt és túlélő csoportokba osztottuk. Külön kimeneteli tényezőként értékeltük a vérzéses transzformáció, illetve ezen belül a sICH jelenlétét vagy hiányát. A fentiekben túl összehasonlítottuk a 80 év feletti trombolizált betegek hosszú távú kimenetelét ugyanezen korcsoportú, de nem trombolizált betegek kimenetelével a Marosvásárhely-Ungvár-Debrecen (MUD) adatbázis közölt eredményeit felhasználva. A MUD adatbázis 1999. október 1. és 2000. szeptember 30. között 3 egyetemi stroke centrumban kezelt, összesen 1049 beteg adatait tartalmazza [88], amelyet historikus kontrollként használtunk a kimenetek összehasonlítására.

4.1.5. Statisztikai módszerek

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



3. ábra A betegek megoszlása kezelés és életkor szerint

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

4.2.1. Betegek, adatbázis

A Debreceni Neurológiai Klinika Trombolízis adatbázisában összegyűjtött 1252, rt-PA kezelésben részesült beteg adatait elemeztük. Valamennyi beteg kezelése, monitorozása Neurológiai Intenzív Osztályon történt az ESO irányelv kritériumai alapján [86]. A betegek iv. rt-PA kezelése a stroke kialakulásától számított 4.5 órán belül történt. A betegeket két kategóriába soroltuk a kezelést követően kialakuló ICH jelenléte vagy hiánya alapján. Összesen 138 betegnél (11%) alakult ki ICH, ezen belül 37-nél (2,95%) sICH, 101 betegnél (8,06%) pedig aszimptómás ICH jött létre (4. ábra).

Az adatbázisban a következő paramétereket rögzítettük: életkor, nem, gyakori stroke rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, dohányzás, PF, pangásos szívelégtelenség, alkoholfogyasztási szokások), pre-stroke antikoaguláns szedés, felvételi neurológiai státusz NIHSS alapján, felvételi CT/CTA eredménye, szisztolés és diasztolés vérnyomás az rt-PA beadása előtt, felvételi vércukor-, koleszterin- és triglicerid szint, rt-PA alkalmazásának módja. Trombolízist követően a következő paramétereket regisztráltuk: NIHSS pont 24 órával később, kontroll CT-n az ICH típusa, mRS 3 hónapnál és egy éves túlélés. Kedvező funkcionális kimenetelnek tekintettük az mRS

0-2 értékeket, míg kedvezőtlennek az mRS 3-6 értékeket [79]. 1 évnél a betegeket elhunyt és túlél csoportokba osztottuk. A 90 napos és az egy éves követés személyes vizit vagy telefonhívás (beteggel, hozzátartozóval, szociális intézménnyel, családorvossal) kapcsán történt. Azon betegeket, ahol a kimenetelre vonatkozó információk hiányoztak, a hosszú távú elemzésből kihagytuk.

4.2.2. Képkalkuló eljárások

Valamennyi betegnél nem-kontrasztos koponya CT készült felvételnél. A nagyér okklúzió vizsgálatára CTA történt. Nagy ér okklúzióknak tekintettük valamely nagy intracranialis artéria főtrzsének vagy jelentős ágának az elzáródását. A trombolízist követően 24 (± 2) órával, vagy klinikai állapotromlás esetén kontroll koponya CT készült. Amennyiben elérhető volt (93,7%), az iszkémiás károsodás kiterjedtségének megítélése ASPECTS alapján történt felvételnél, illetve a 24 órás kontroll CT-n. Posztrombolitikus ICH-ként definiáltunk a 24 órás kontroll CT-n megjelenő minden intracranialis vérzést. A trombolízist követő ICH-t radiomorfológiai megjelenése alapján osztályoztuk a Heidelberg-féle klasszifikáció szerint [69]: **HI-I**, mely az infarktus széli részein megjelenő petechiás vérzés (**class 1a**); **HI-II**, mely az infarktus területén belül megjelenő konfluáló petechiás vérzés térfoglaló hatás nélkül (**class 1b**); **PH-I**, mely az infarktus területének kevesebb mint 30%-át elfoglaló vérömleny enyhe térfoglaló hatással (**class 1c**); **PH-II**, mely az infarktus területének 30%-át meghaladó vérömleny szignifikáns térfoglaló hatással (**class 2**); az infarktus területén kívüli hematóma (**class 3a**); intraventrikuláris (**class 3b**), subarachnoidealis (**class 3c**) és subduralis (**class 3d**) vérzés. A sICH meghatározására a SITS, az ECASS és az RCT-NINDS kritériumokat használtuk, míg aszimptomás ICH-nak tekintettünk bármilyen intracranialis vérzést, mely nem járt a neurológiai státusz romlásával [70].

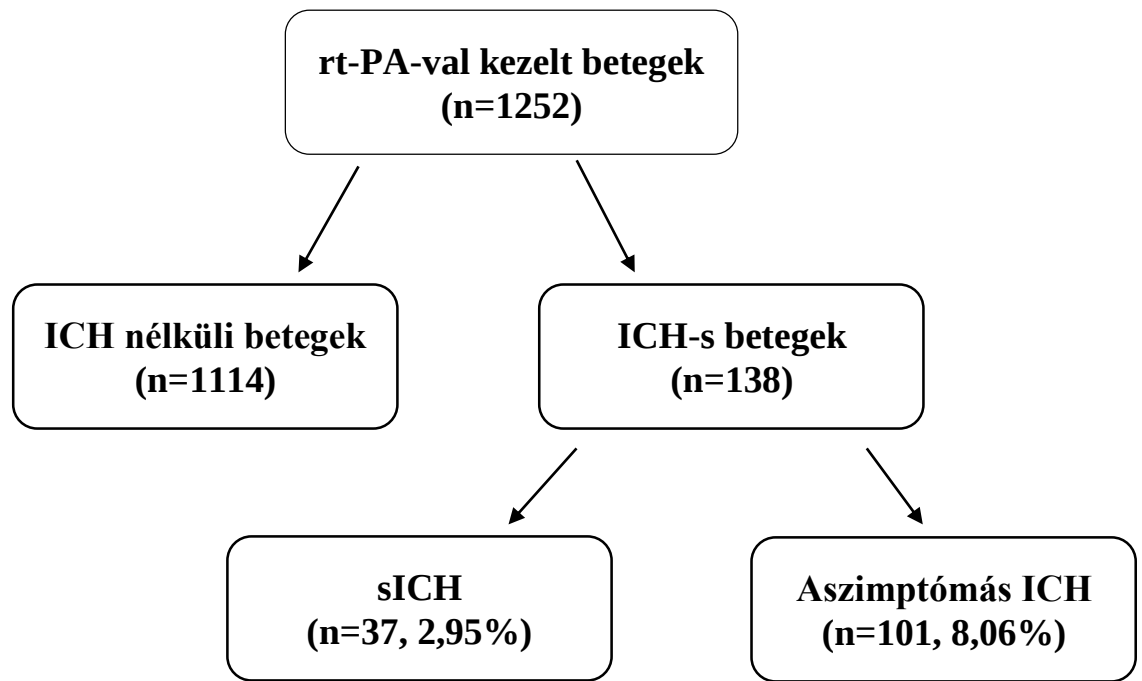
4.2.3. Kezelés

Az iv. trombolízist az ESO irányelveknek megfelelően végeztük el (lisd. fentebb) [18,86]. A nagyér okklúzióval diagnosztizált betegek esetén a kezelést intravénásan kezdtük el, majd intraarteriálisan folytattuk („bridging” terápia), illetve amennyiben iv. trombolízis nem jöhetett szóba, úgy ia. kezelést önmagában alkalmaztunk. Az rt-PA kezelés formáját az irányelveknek megfelelően individuális döntés alapján a kezelőorvos választotta meg a radiológussal konzultálva. Az ESO irányelveknek megfelelően az IAT időablaka 6-12 óra volt [86]. Az ia. beavatkozáshoz mikrokatótert használtak (Progret TERUMO), amelyen keresztül a nagyérelzáródás

helyén 5 mg-os dózisokban frakcionáltan rt-PA-t adtak infúziós pumpa segítségével 1 mg/perc sebességgel az ér megnyílásáig vagy a testsúlyra számított maximális dózis eléréséig. Az rt-PA ia. alkalmazását a Debreceni Egyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá [89]. Nagyér elzáródás esetén egy harmadik terápiás lehetőség, a mechanikus trombektómia is rendelkezésre állt, azonban ez csak 11 esetben történt, köztük 1 esetben alakult ki ICH a beavatkozást követően, így ezeket az eseteket kizártuk az elemzésből.

4.2.4. Statisztikai módszerek

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



4.ábra A betegek megoszlása a kezelést követő vérzéses szövődmények szerint

4.3. A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

4.3.1. Betegek, adatbázis

116 ICH miatt kezelt beteg adatait gyűjtöttük össze prospektív módon. A vizsgálatba 18 év feletti betegeket válogattunk be, akiknél a nem kontrasztos koponya CT akut, spontán ICH-t igazolt. Kizárási kritériumok az alábbiak voltak: agyi aneurizma vagy arteriovenózus malformáció jelenléte, traumás intracerebrális vérzés (epidurális, subdurális, kontúziós vérzés), agyi metasztázis jelenléte, súlyos vese- vagy májelégtelenség, véralvadási zavar. A beválogatás előtt minden beteg vagy valamely hozzátartozója a beleegyező nyilatkozatot aláírta. 90 napos követési periódus során a betegek vizsgálata 3 alkalommal történt: felvételnél, 14±2 nap után és 3 hónap±7 nappal később (5. ábra)

Felvételnél rögzítésre került a tünetkezdés ideje, az alapvető demográfiai adatok (életkor, nem), a cerebrovaszkuláris rizikófaktorok, a gyógyszeres anamnézis, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint egyes laborparaméterek (vércukor, nemzetközileg normalizált ráta [INR]). A stroke súlyosságát az NIHSS score alapján határoztuk meg felvételnél, 14±2 nap után és 3 hónap±7 nappal később [87]. Amennyiben tudatzavar volt észlelhető, annak súlyosságát a GCS score alapján határoztuk meg az alábbiak szerint: ≤8 (súlyos, többnyire kóma); 9-12 (középsúlyos); 13-14 (enyhe); 15 pont esetén teljességgel éber volt a beteg. A funkcionális állapot

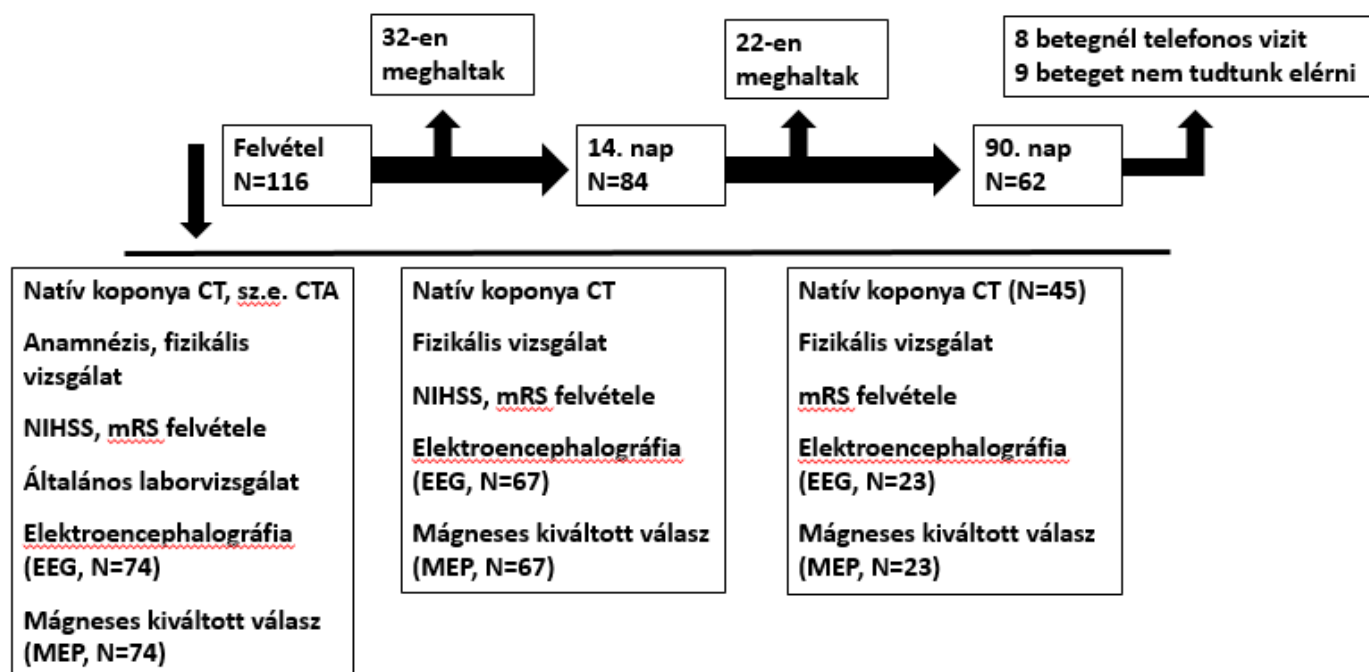
jellemzésére az mRS score-t használtuk, melyet a vizsgálatban részt vevő két neurológus rögzített felvételnél, 14 ± 2 nap után, elbocsátáskor, valamint 3 hónap ± 7 nappal később. A kimenetel jellemzésére az alábbi végpontokat használtuk: 1) halálozás elbocsátás előtt; 2) 3 hónapos halálozás; 3) mRS 3 hónap ± 7 nap után (hosszú távú kimenetel). Kedvező kimenetelnek az mRS 0-2 értékeket tekintettük [79]. Amennyiben a beteg a 90. napos viziten nem jelent meg, úgy telefonos konzultáció révén próbáltunk információt nyerni a funkcionális állapotáról.

4.3.2. Képzalkotás

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

4.3.3. Statisztikai módszerek

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



5. ábra ICH miatt kezelt betegek vizsgálatainak folyamatábrája

5. EREDMÉNYEK

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

5.1.1. A betegek általános jellemzői

A vizsgált betegek demográfiai és klinikai jellemzőit a 1. táblázatban foglaltuk össze. A betegek életkora 17 és 99 év között volt. Az átlagéletkor a teljes populációban $68,2 \pm 12,4$ év volt, a 80 év alattiak körében $64,7 \pm 10,4$ év, míg az idősebb csoportban $84,3 \pm 3,4$ év ($p < 0,001$). Nemi megoszlás tekintetében a teljes populációt illetően enyhe férfi dominancia volt észlelhető (56,3%), ugyanakkor a 80 év felettiak körében szignifikánsan ($p < 0,00001$) magasabb volt a nők aránya (63,3%), mint a fiatalabb korcsoportban (39,5%).

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

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

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

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

Betegcsoportok				
Vizsgált jellemző	Teljes populáció (n=1125)	≥ 80 év (n=199)	< 80 év (n=926)	p-érték
Életkor (év), átlag ± SD	68,2 ± 12,4	84,3 ± 3,4	64,7 ± 10,8	<0,001
Nem, férfi, n (%)	633 (56,3)	73 (36,7)	560 (60,5)	<0,00001
Rizikófaktorok				
Hipertónia, n (%)	863 (76,7)	176 (88,4)	687 (74,2)	NS
Jelenleg dohányzik, n (%)	281 (24,9)	10 (5)	271 (29,3)	<0,00001
Korábban dohányzott, n (%)	138 (12,3)	18 (9)	120 (12,3)	<0,00001
Összes dohányzó, n (%)	420 (37,3)	28 (14)	391 (42,2)	<0,00001
Cukorbetegség, n (%)	235 (20,9)	36 (18%)	189 (20,4)	0,062
Hiperlipidémia, n (%)	398 (35,3)	53 (26,6)	345 (37,3)	<0,0001
Pitvarfibrilláció, n (%)	198 (17,6)	69 (34,7)	129 (13,9)	<0,0001
stroke előtt antikoagulált, n (%)	104 (52,5)	27 (39,1)	77 (59,6)	<0,0001
Szívelégtelenség, n (%)	153 (13,6)	35 (17,6)	118 (12,7)	0,048
Felvételkor mért vitális paraméterek				
Szisztolés vérnyomás (mmHg), átlag ± SD	156,9 ± 23	156,8±25,66	157±23,6	NS
Diasztolés vérnyomás (mmHg), átlag ± SD	86,9 ± 14,4	84,3±17	87,5±14,2	0,003
Szérum glükóz (mmol/l), átlag ±SD	7,5 ± 2,9	7,3±2,4	7,6±3	<0,0001
Szérum koleszterin (mmol/l), átlag ± SD	4,1 ± 2,2	3,8±2,2	4,2±2,2	0,005
Szérum triglicerid (mmol/l), átlag ± SD	1,2 ± 1,1	1,15±0,54	1,56±1	<0,00001
NIHSS score felvételnél, medián (1;3 kvartilis)	10 (6;15)	14 (8;18)	10 (5;15)	< 0,0001
“Szélütéstől kezelésig idő” (perc) medián ± SD	158 ± 51,3	150±43,2	150,5±51,3	NS

1. táblázat A betegek demográfiai és klinikai jellemzői életkor szerint (NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale)

5.1.2. CT jellemzők

Az 2. és a 3. táblázatban foglaltuk össze a felvételnél készült és a 24 órás kontroll CT eredményét a 80 év alatti és feletti betegek körében, összevetve a felvételi és 24 órás NIHSS értékekkel és a 3 hónapos halálozással. Statisztikailag szignifikáns összefüggés csak az ASPECT értékek és a 24 órás kimenetel között állapítható meg az

egyes csoportokban lévő limitált esetszám miatt, ugyanakkor a tendenciák így is jól láthatóak.

Mindkét betegpopulációban az anterior keringési területet (a. cerebri anterior, a. cerebri media) érintő stroke-ok voltak többségben (91% vs. 85,5%). CTA-val kimutatott nagyérokklúzió gyakrabban fordult elő az idősebbek körében (63% vs. 53,4%, $p=0,09$). A legtöbb beteg esetén a felvételi CT-n az ASPECT score ≥ 7 volt mindkét betegcsoportban. Ugyanakkor még ASPECTS=10 esetén is a medián NIHSS score nagyobb (14 [9;18] vs. 9 [5;14]), az enyhe tünetekkel járó stroke (NIHSS:1-7) aránya pedig jóval kisebb (20,8% vs. 40,8%) volt az idősebb korcsoportban a fiatalabbakhoz képest. 24 óra múltán a 80 év feletti betegek 59,6%-nak volt ASPECTS < 7 , ugyanez az arány a 80 év alattiaknál 49,6% volt ($p=0,007$), mindehhez magasabb medián NIHSS score társult. Meglepő módon 24 óra múltán az enyhe stroke előfordulása az idősebb populációban valamennyi ASPECT score mellett gyakoribb volt (3. táblázat).

Betegcsoportok				
Vizsgált paraméter	Teljes populáció (n=1125)	≥ 80 év (n=199)	< 80 év (n=926)	p-érték
Stroke lokalizációja				
Anterior keringés, n (%)	973 (86,5)	181 (91)	792 (85,5)	
Poszterior keringés, n (%)	152 (13,5)	18 (9)	134 (14,5)	
CTA-val kimutatott nagyérokklúzió, n (%)	619 (55)	125 (63)	494 (53,4)	0,09
ASPECTS felvételnél, n (%)				0,319
≥ 7		180 (99,5)	778 (98,2)	
< 7		1 (0,5)	14 (1,8)	
ASPECTS 24 óra múlva, n (%)				0,007
≥ 7		73 (40,3)	399 (50,4)	
< 7		108 (59,7)	393 (49,6)	

2. táblázat A 80 év alatti és feletti betegek CT jellemzői (ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score)

	Előfordulás (%)		NIHSS score felvételtkor (1.;3.kvartilis) medián		Enyhe stroke (NIHSS 1-7) előfordulása felvételtkor (%)		NIHSS score 24 óra múlva (1.;3.kvartilis) medián		Enyhe stroke (NIHSS 1-7) előfordulása 24 óra múlva (%)		3 hónapos halálozás	
	≥80 év	<80 év	≥80 év	<80 év	≥80 év	<80 év	≥80 év	<80 év	≥80 év	<80 év	≥80 év	<80 év
ASPECTS felvételtkor												
10	92,3%	90,9%	(9;18) 14	(5;14) 9	20,8%	40,8%	(4;18) 11	(3;13) 7	38,1%	53,7%	31,5%	1,2%
9-7	7,1%	7,3%	(10;19) 13	(7;15) 11	15,4%	28,7%	(11;20) 16	(5;16) 11	15,4%	36,7%	23%	15%
<7	0,5%	1,8%	(23;23) 23	(12;19) 16	0%	5,5%	(22;22) 22	(7.5;17) 12.5	0%	22,2%	100%	11,1%
ASPECTS 24 óra múlva												
10	22,5%	35,3%	(6.25;14.5) 10.5	(4;10) 6	35%	65,4%	(2.75;6) 4	(1;6)3	62,5%	44,1%	10%	6%
9-7	18%	15,1%	(6.75;11) 18	(6;14) 9	28,1%	40,2%	(2;10.25) 13.75	(3;12)7	62,5%	56,4%	3,1%	4,7%
<7	59,5%	49,6%	(10.25;19) 16	(8;17) 13	10,4%	17,8%	(9;19) 15	(6;12) 10	20,7%	4,5%	46,2%	18,7%

3. táblázat Felvételi és 24 órás ASPECTS értékek előfordulása 80 év alatti és feletti betegek körében összehasonlítva a felvételi és 24 órás NIHSS értékekkel és a 3 hónapos halálozással (ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale)

5.1.3. A kimenetel vizsgálata

A 24 órás kimenetelt, valamint az NIHSS pontokban bekövetkezett változásokat a 4. táblázatban tüntettük fel. 24 óránál a 80 év feletti betegekben a medián (1;3 kvartilis) NIHSS score 11 [4.5;18] volt, míg a fiatalabb korcsoportban 7 [3;14], a különbség statisztikailag szignifikáns ($p<0,0001$). A 80 év feletti betegek 17%-ában volt tapasztalható legalább 2 pont romlás az NIHSS értékben, ugyanez az arány a fiatalabb korosztályban 14% volt ($p=0,034$). Továbbá, szignifikánsan ($p=0,0016$) kevesebb betegnél volt észlelhető ≥ 2 pont javulás az NIHSS score-t illetően az idősek körében a fiatalabb korcsoportéhoz képest (39,7% vs. 49%). Felvételnél az NIHSS pontok átlagos összértéke 599,7 pont, 24 óránál 601,5 pont volt a 80 év alattiak körében, míg az idősebb korosztályban felvételnél 755,2 pont, 24 óra múlva pedig 731,7 pont volt ($p<0,0001$).

A 3 hónapos kimenetel és az egy éves halálozás adatait az 5. táblázatban, valamint a 6. és 7. ábrán mutatjuk be. 3 hónap után a 80 év feletti betegek 59,8%-ának volt kedvezőtlen kimenetele (mRS:3-6), míg a fiatalabbak körében ugyanez az arány 43,2%-nak adódott ($p<0,0001$). Ugyanakkor a 80 év felettiek 34,7%-a önálló maradt (mRS:0-2), közülük a betegek több mint 2/3-a képes volt folytatni a stroke előtti tevékenységüket (mRS:0-1). Egy évnél a halálozás 46,7% volt az idősebb korosztályban, míg 22,2% a 80 év alattiak körében ($p<0,0001$).

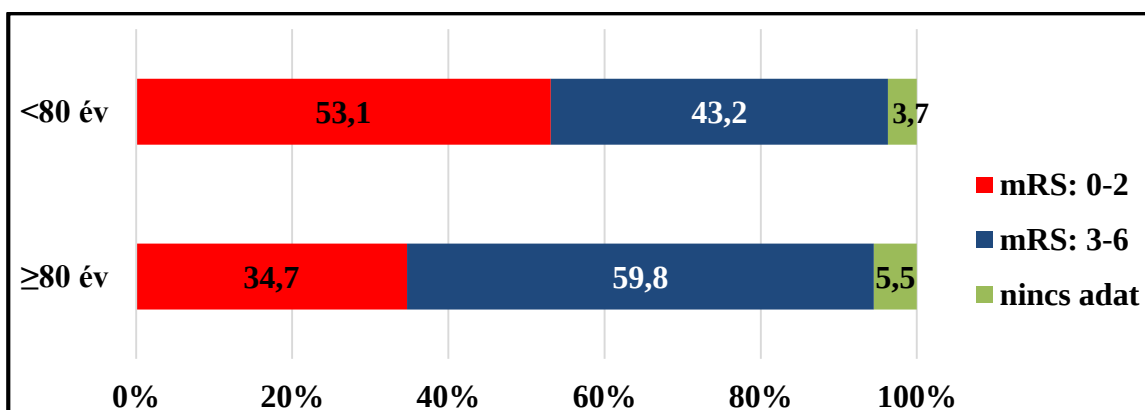
Betegcsoportok			
Vizsgált jellemző	≥ 80 év	<80 év	p-érték
NIHSS score 24 óránál medián (1.;3.kvartilis)	11 (4.5;18)	7 (3;14)	$<0,0001$
Változás az NIHSS pontokban 24 óránál			
>2 pont romlás, n (%)	34 (17)	136 (14,7)	0,034
≤ 2 pont romlás, n (%)	25 (12,6)	99 (10,7)	0,27
változatlan, n (%)	40 (20,1)	160 (17,3)	0,19
≥ 2 pont javulás, n (%)	79 (39,7)	439 (47,4)	$0,00016$
<2 pont javulás, n (%)	21 (10,6)	92 (9,9)	0,38
NIHSS score átlagos összértéke felvételnél	755,2	599,7	$<0,0001$

NIHSS score átlagos összértéke 24 óránál	731,7	601,5	<0,0001
---	-------	-------	---------

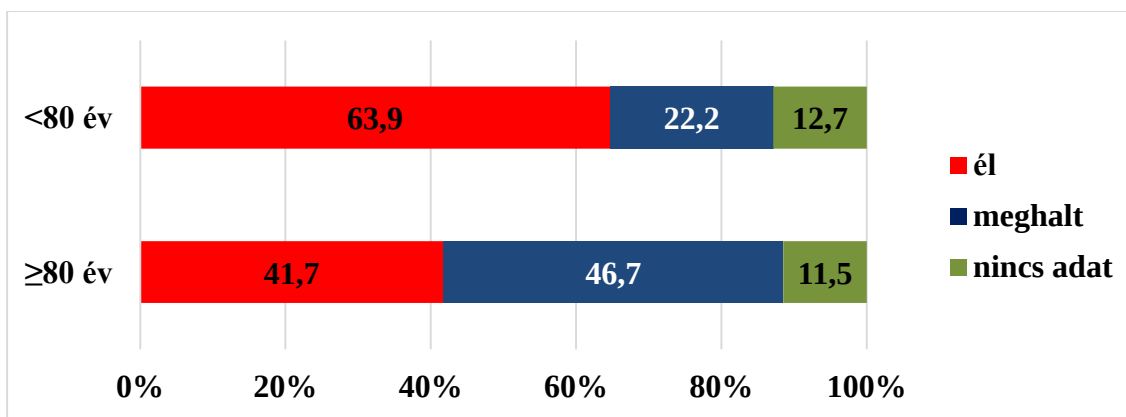
4. táblázat Medián NIHSS pont és változás az NIHSS pontokban 24 óránál 80 év alatti és feletti betegekben (NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale)

Betegcsoportok					
Kimeneteli változó	Teljes populáció (n=1125)	≥ 80 év (n=199)	< 80 év (n=926)	hiányzó adat, n (%)	p-érték
mRS score 3 hónapnál					<0,0001
Kedvező kimenetel (mRS:0-2), n (%)	561 (49,9)	69 (34,7)	492 (53,1)	48 (4,2)	
Mérsékelt rokkantság (mRS:3-4), n (%)	222 (19,7)	31 (15,6)	191 (20,6)	48 (4,2)	
Súlyos rokkantság/halál (mRS:5-6), n (%)	297 (26,4)	88 (44,2)	209 (29,6)	48 (4,2)	
Egy éves halálozás	299 (26,6)	93 (19,9)	206 (22,2)	154 (13,7)	<0,0001
ICH, n (%)	125 (9)	19 (9,4)	106 (11,5)	-	0,28
sICH, n (%)	36 (3,2)	4 (2,1)	32 (3,5)	-	0,25

5. táblázat mRS score 3 hónapnál, az egy éves halálozás és az intracranialis vérzések előfordulása életkor szerint (mRS: módosított Rankin-skála, ICH: intracranialis vérzés; sICH: szimptómás intracranialis vérzés)



6. ábra Funkcionális kimenetel 3 hónapnál mRS score alapján életkor szerint (mRS: módosított Rankin skála)



7. ábra Kimenetel egy évnél életkor szerint (mRS: módosított Rankin skála)

A PF-ben szenvedő 80 év feletti betegek 3 hónapos kimenetelét illetően kedvezőtlen tendencia volt megfigyelhető az azonos korcsoportba tartozó, de nem pitvarfibrilláló betegekkel összehasonlítva. Míg az előbbi csoportban a páciensek 27,7%-ának volt kedvező kimenetele, addig az utóbbiban ez az arány 41,5% volt. A kimenetelt befolyásoló kockázati tényezők logisztikus regressziós analízise során a 80 év alatti betegek körében a PF és a szívelégtelenség bizonyult a kedvezőtlen kimenetel független rizikófaktorának, míg az idősebb korcsoportban az előbbieket mellett a cukorbetegség is kedvezőtlenül befolyásolta a kimenetelt. Az egy éves halálozás tekintetében a fiatalabb korosztályban a dohányzás és a diabétesz számított független rizikófaktoroknak, ugyanakkor 80 év felett egyik kockázati tényezőről sem igazolódott ez. A logisztikus regressziós analízis eredményeit a 6. táblázatban foglaltuk össze.

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

Kimenetelt befolyásoló tényezők <80 év			Kimenetelt befolyásoló tényezők ≥80 év		
3 hónapos rokkantság					
	Exp(B)(95%CI)	p		Exp(B)(95%CI)	p
pitvarfibrilláció	0.524 (0.363-0.756)	0,001	pitvarfibrilláció	0.550 (0.396-0.763)	<0,001
szívelégtelenség	0.547 (0.362-0.826)	0,004	szívelégtelenség	0.033 (0.44-0.911)	0,014
			diabétesz mellitus	0.725 (0.536; 0.981)	0,037
1 éves túlélés					
diabétesz mellitus	0.705 (0.504;0.988)	0,042			
dohányzás	0.585 (0.432;0.791)	<0,001			

6. táblázat *Kimenetelt befolyásoló tényezők logisztikus regressziós modell szerint*

5.1.4. A kezelés biztonságossága, mellékhatások

A kontroll CT során 125 betegnél (9%) találtunk ICH-t, közülük 69-nél (6,1%) HI, 41-nél (3,7%) PH, 17-nél (1,5%) pedig SAV alakult ki. sICH-t a betegek 3,2%-nál (n=36) detektáltunk. Azon betegek közül, akiknél sICH alakult ki, 16 halt meg 3 hónapon belül, 20 pedig egy éven belül. Sem az ICH, sem a sICH előfordulásában nem volt szignifikáns különbség a két korcsoport között (5. táblázat).

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

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

5.2.1. A vizsgált betegcsoportok jellemzői

A demográfiai jellemzőket, a rizikófaktorokat és a klinikai paramétereket a 7. táblázat tartalmazza. A teljes populációt tekintve a betegek átlagéletkora 67,7±12,9 év volt, 56%-uk volt férfi. ICH-t 138 beteg (11%) esetén diagnosztizáltunk, közülük sICH 37 esetben fordult elő (2,95%), míg aszimptomatikus ICH-t 101 esetben (8,06%) találtunk. A vérzés lokalizációját illetően 94 betegnél az iszkémiához köthető vérzéses átalakulás volt észlelhető, 6 esetben az infarktus területén kívül állományvérzés, 26

betegnél SAV, 11-nél intraventriculáris vérzés, és 1 betegnél subduralis hematoma alakult ki. Az ICH-s betegek átlagéletkora $70 \pm 10,3$ év volt, ami szignifikánsabb magasabb, mint az ICH nélküli betegcsoportban ($67,5 \pm 13,2$ év, $p=0,041$).

A vizsgált rizikótényezők közül egyik előfordulása sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A felvételi szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek átlaga mindkét csoport esetén a normál tartomány feletti volt szignifikáns differencia nélkül. Az ICH-s betegek szérum koleszterin szintje alacsonyabb volt az ICH nélküli betegekhez képest ($4,7 \pm 0,49$ vs. $4,9 \pm 1,04$ mmol/l, $p=0,053$). A medián NIHSS score felvételnélkor szignifikánsan magasabb volt az ICH-s betegekben a nem-ICH-s csoporthoz képest (14 [IQR 10;18] vs. 10 [IQR 5;15], $p<0,0001$).

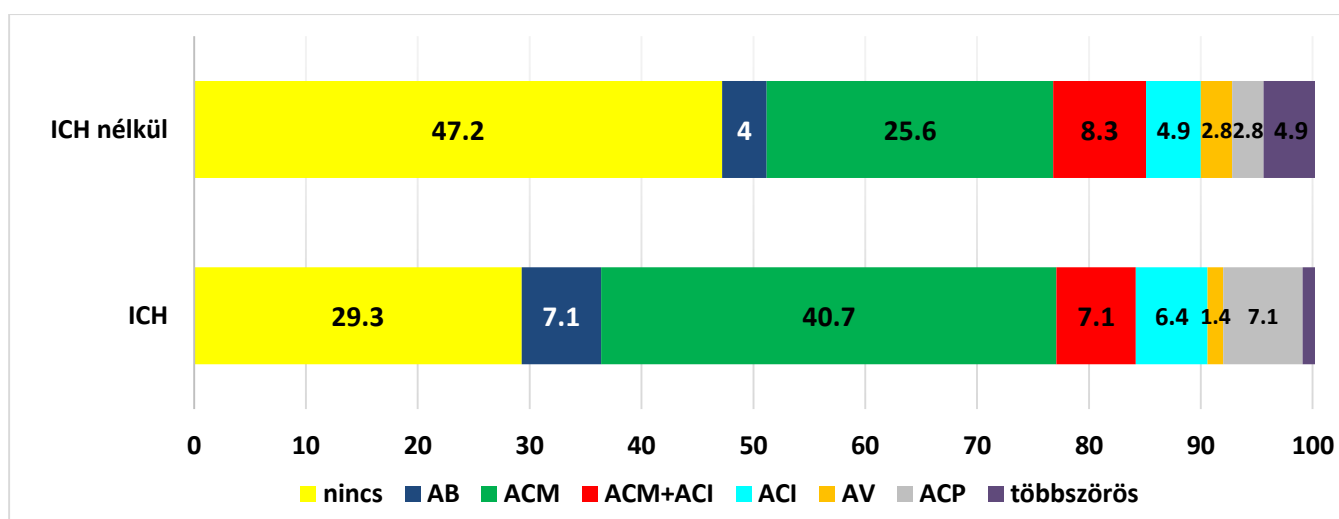
Betegcsoportok				
Vizsgált jellemző	Teljes populáció (n=1252)	ICH-s betegek (n=138)	ICH nélküli betegek (n=1114)	p-érték
Életkor (év), átlag $\pm$ SD	$67,7 \pm 12,9$	$70 \pm 10,3$	$67,5 \pm 13,2$	0,041
Nem, férfi, n (%)	702 (56)	84 (60)	618 (55,5)	NS
Rizikófaktorok				
Hipertónia, n (%)	956 (76,3)	99 (71,7)	857 (77)	NS
Dohányzás, n (%)	318 (25,4)	38 (27,5)	280 (25,2)	NS
Cukorbetegség, n (%)	248 (19,8)	24 (17,3)	224 (20,1)	NS
Alkoholfogyasztás, n (%)	167 (13,3)	20 (14,5)	147 (13,2)	NS
Előzményben szereplő stroke, n (%)	274 (21,9)	24 (17,4)	230 (20,7)	NS
Pitvarfibrilláció, n (%)	231 (18,4)	26 (18,8)	205 (18,4)	NS
Szívelégtelenség, n (%)	165 (13,2)	19 (13,8)	146 (13,1)	NS
Stroke előtti antikoaguláció, n (%)	122 (9,7)	17 (12,3)	105 (9,4)	NS
Felvételnélkor mért vitális paraméterek				
Szisztolés vérnyomás (Hgmm), átlag $\pm$ SD	$156,7 \pm 20,7$	$155 \pm 25,54$	$158 \pm 20,68$	NS
Diasztolés vérnyomás (Hgmm), átlag $\pm$ SD	$86,8 \pm 13,27$	86 ± 17	$87,5 \pm 14,2$	NS
Szérum glükóz (mmol/l), átlag $\pm$ SD	$7,8 \pm 1,8$	$7,25 \pm 3,17$	$7,4 \pm 2,7$	NS
Szérum koleszterin (mmol/l), átlag $\pm$ SD	$5,17 \pm 2,75$	$4,7 \pm 0,49$	$4,9 \pm 1,04$	0,053
Szérum triglicerid (mmol/l), átlag $\pm$ SD	$1,27 \pm 0,91$	$1,15 \pm 0,34$	$1,56 \pm 0,91$	NS
NIHSS felvételnélkor, medián (1;3 kvartilis)	10 (6;16)	14 (10;18)	10 (5;15)	< 0,0001

7. táblázat A betegek demográfiai jellemzői, rizikófaktorai és klinikai paraméterei

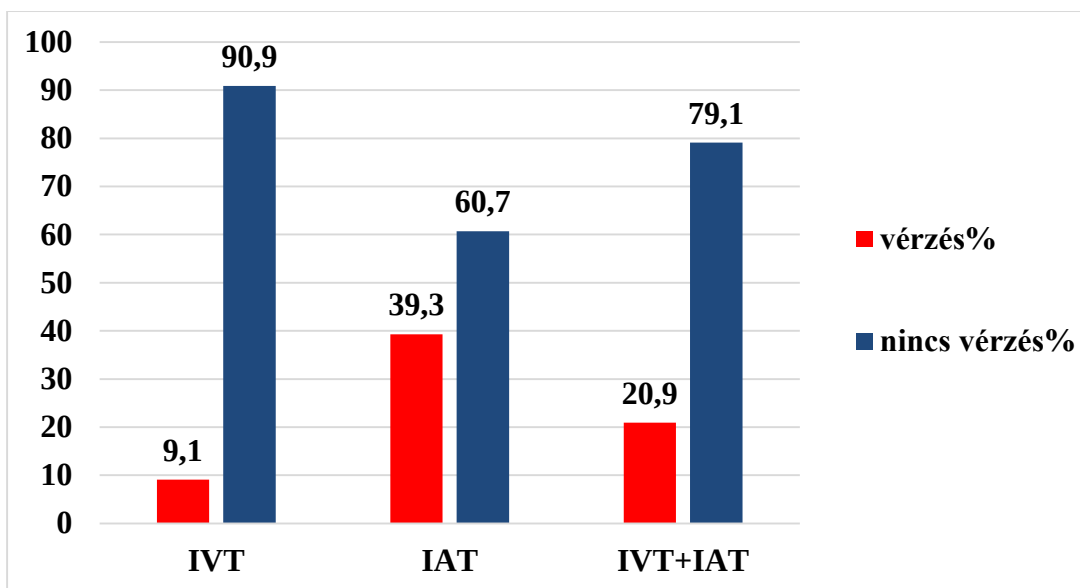
5.2.2. A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás szerepe az ICH kialakulásában

CTA-val kimutatható érelzáródás a betegek 54,9%-nál (n=688) fordult elő. A nagyérokklúzió szignifikánsan gyakoribb volt az ICH-s betegek körében az ICH nélküli csoporthoz képest (70,7% vs. 52,8%, $p=0,0095$). Az elzáródás helyét illetően az ICH-s betegcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt a. cerebri media (40,7% vs. 25,6%, $p=0,0062$), az a. basilaris (7,1% vs. 4%, $p=0,0097$), az a. cerebri posterior (7,1% vs. 2,8%, $p=0,015$) és a többszörös lokalizációjú okklúzió (9% vs. 4,9%, $p=0,027$). A nagyérelzáródások gyakoriságát a két csoportban a 8. ábrán tüntettük fel.

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



8. ábra Nagyérokklúzió előfordulása ICH-s és ICH nélküli betegekben (ICH: intracranialis vérzés; AB: artéria basilaris; ACM: artéria cerebri media; ACI: artéria carotis interna; AV: artéria vertebralis; ACP: artéria cerebri posterior)



9. ábra ICH előfordulása az egyes kezelési csoportokban (IVT: intravénás trombolízis; IAT: intraarteriális trombolízis)

5.2.3. A kimenetel vizsgálata

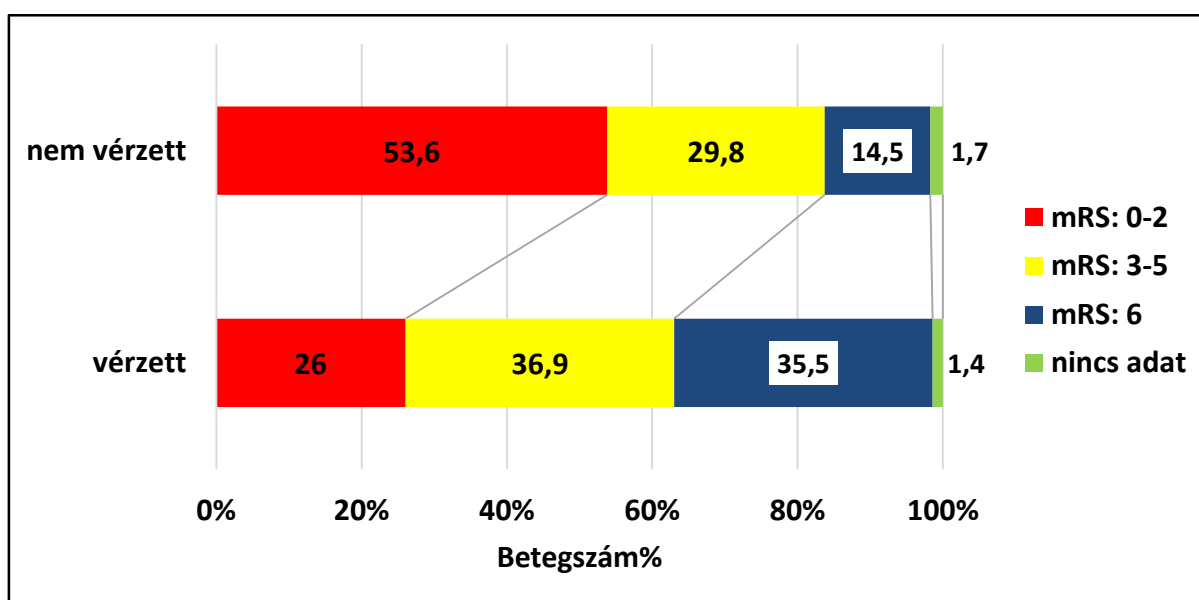
A 24 órás és 3 hónapos kimenetelt, valamint az egy éves halálozás adatait a 8. táblázatban és a 10-11. ábrákon foglaltuk össze. 24 óránál az ICH-s betegek medián NIHSS értéke 15 (IQR 9;20) volt, míg az ICH nélküli betegeké 7 (IQR 3;14) ($p<0,0001$). 3 hónap után az ICH-s betegeknek mindössze 26%-ánál volt észlelhető kedvező kimenetel (mRS:0-2), ezzel szemben az ICH nélküli betegek több mint fele (53,6%) önellátó maradt ($p<0,0001$). A vérzett betegek több mint 1/3-ának (36,9%) mérsékelten súlyos vagy súlyos reziduális tünetei (mRS: 3-5) voltak, 35,5%-uk pedig 3 hónapnál elhunyt. Az ICH nélküli csoportban ugyanezen arányok 29,8% és 14,5% voltak ($p<0,0001$). Egy évnél a vérzett betegek 52,2%-a volt halott, míg a nem vérzett páciensek 23,6%-a hunyt el ($p<0,0001$).

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

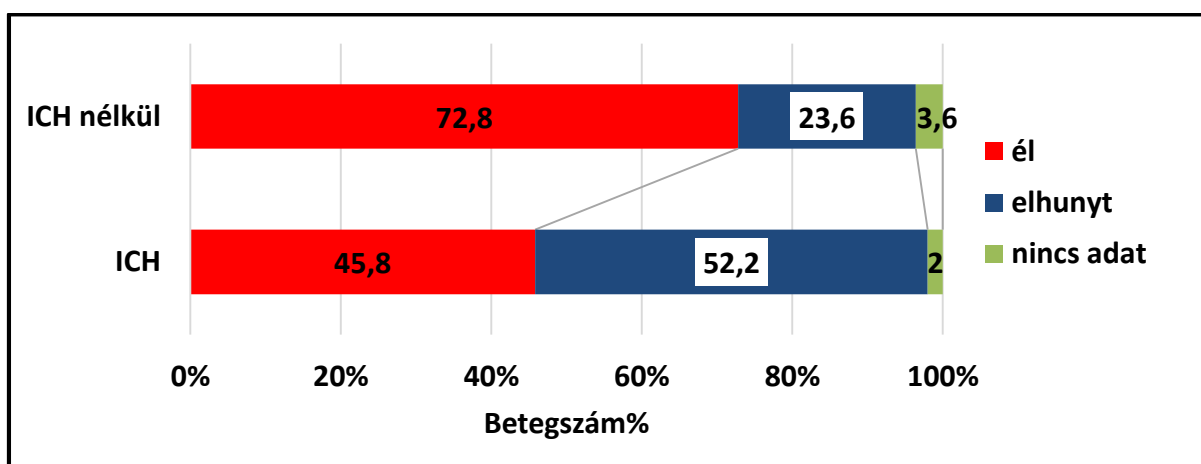
Betegcsoportok			
Kimeneteli változó	ICH-s betegek (n=138)	ICH nélküli betegek (n=1114)	p-érték

NIHSS score 24 óránál, medián (1;3 kvartilis)	15 (9;20)	7 (3;14)	<0,0001
mRS score 3 hónapnál			<0,0001
Kedvező kimenetel (mRS:0-2), n (%)	36 (26)	598 (53,6)	
Mérsékelt/súlyos rokkantság (mRS:3-5), n (%)	51 (36,9)	333 (29,8)	
Elhunyt (mRS:6), n (%)	49 (35,5)	162 (14,5)	
Halálozás egy évnél	72 (52,2)	263 (23,6)	<0,0001

8. táblázat A vérzett és nem vérzett betegek kimenetelének összehasonlítása



10. ábra mRS 3 hónapnál a két betegcsoportban (mRS: módosított Rankin-skála)



11. ábra Egy éves halálozás a két betegcsoportban

	3 hónap			1 év		
Kimeneteli tényezők	p	EXP(B)	95% Konfidencia intervallum CI	p	EXP(B)	95% Konfidencia intervallum CI
Diabétesz mellitus	0.019	0.692	(0.508;0.942)	0.141	0.781	(0.563;1.085)
Dohányzás	0.075	1.078	(0.822;1.414)	<0.0001	1.703	(1.239;2.342)
Előzményben szereplő PF	0.005	0.623	(0.448;0.866)	0.355	0.528	(0.379;0.737)
Előzményben szereplő szívelégtelenség	0.004	0.570	(0.387;0.838)	0.001	0.513	(0.350;0.753)
Megelőző stroke	0.008	0.661	(0.485;0.899)	0.355	0.856	(0.615;1.190)
Trombolízist követő ICH	<0.0001	3.454	(2.262;5.267)	<0.0001	3.168	(2.144;4.682)

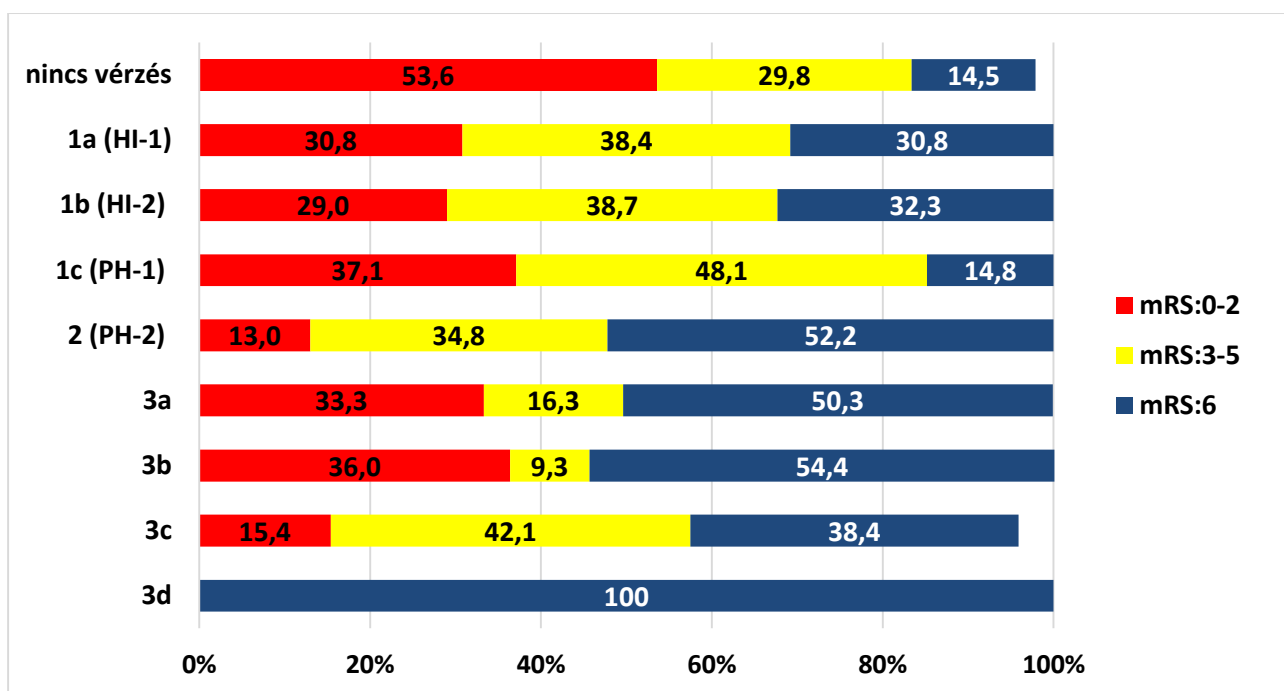
9. táblázat. A hosszú távú kimenetelt befolyásoló tényezők logisztikus regressziós analízise

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

A 10. táblázat tartalmazza a betegek életkorát, a felvételi és a 24 órás NIHSS és ASPECTS értékeket, a 3 hónapos kimenetelt és a sICH előfordulását a Heidelberg Hemorrhage Score szerinti vérzéstípusok esetén. A HI-2 típusú vérzés volt a leggyakoribb (23,2%). A vérzéses transzformációt elszenvedett betegek átlagéletkora magasabb volt, különösen a PH-2 csoportban ($p=0,04$). A szérum glükózsztint nagyobb valószínűséggel volt emelkedett a vérzett betegekben, különösen a HI-1 csoportban és intraventrikuláris vérzés esetén ($p=0,019$). A felvételi ASPECT score átlaga szignifikánsan nem különbözött az egyes csoportok között, viszont a 24 órás kontroll CT-n valamennyi vérzéstípus esetén alacsonyabb értéket vett fel ($p=0,07$). A PH-1 és PH-2 gyakrabban társult magasabb kiindulási NIHSS pontszámmal a vérzés nélküli betegekhez képest ($p=0,0004$). 24 óra elteltével a medián NIHSS score szignifikánsan magasabb volt valamennyi csoportban ($p<0,0001$). A kedvezőtlen kimenetel előfordulása és a halálozás minden vérzéstípus esetén gyakoribb volt. (12. ábra, $p<0,00001$). Ha a vérzés térfoglaló jellegű volt (PH-2), úgy a betegek több mint 80%-ánál kedvezőtlen volt a kimenetel. Az intraventrikuláris, subarachnoidealis vagy subduralis vérzés esetén a betegek több mint 50%-a elhunyt három hónapon belül. A sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan az egyes csoportokban.

Betegcsoportok a Heidelberg Hemorrhage Score szerint										
Vizsgált paraméter	Nincs vérzés	1a (HI-1)	1b (HI-2)	1c (PH-1)	2 (PH-2)	3a	3b	3c	3d	p-érték
N	1114	13	31	27	23	6	11	26	1	<0,001
Életkor (év), átlag ± SD	67,5±13,2	69,5±10,3	69,9±11,7	67±8,8	72,8±8,7	72±9	70 ± 10,3	69,8±13,2	77	0,040
ASPECTS felvételtkor, átlag	9,1	9,5	8,1	8,6	9,4	10	8,13	9,13	10	0,965
ASPECTS 24 óra múlva, átlag	7,1	5,3	5,9	5,0	4,7	4,5	5,2	4,78	3	0,007
NIHSS score felvételtkor medián (1;3. kvartilis)	10 (5;15)	10,5 (5.75;14.25)	10 (7.75;16)	14 (12;18.5)	16 (12.5;18.5)	10 (10;13.75)	16 (10.5;17.5)	14 (11;16.75)	14	0,0004
NIHSS score 24 óra múlva medián (1;3 kvartilis)	7 (3;14)	14 (8.75;16.5)	11 (6.75;17)	15 (5;13)	19 (15;22.5)	15,5 (12;18.25)	17 (13.5;20)	16,5 (11.25;21)	45	<0,0001
Szérum glükóz (mmol/l) átlag ± SD	7,4±2,7	9,47±5.3	8,3±3	8,1±3,6	8,2±2,8	8,3±5	9,3±3,7	7,5±2,8	5.5	0,019
mRS score 3 hónap múlva n (%)										
Kedvező kimenetel (mRS:0-2)	598 (53,6)	4 (30,8)	9 (9)	10 (37,1)	3 (13)	2 (33,3)	4 (36,4)	4 (15,4)	0 (0)	<0,00001
Mérsékelt/súlyos rokkantság (mRS:3-5)	333 (29,8)	5 (38,4)	12 (38,7)	13 (48,1)	8 (34,8)	1 (16,3)	1 (9,3)	11 (42,1)	0 (0)	0,003
Elhunyt (mRS:6)	162 (14,5)	4 (30,8)	10 (32,3)	4 (14,8)	12 (52,2)	3 (50,3)	6 (54,4)	10 (38,4)	1 (100)	<0,00001
sICH, n (%)	-	2 (15,4)	9 (28,1)	6 (22,2)	4 (17,4)	3 (50)	4 (36,4)	8 (30,8)	1 (100)	0,17

10. táblázat Klinikai jellemzők, a 3 hónapos kimenetel és a sICH aránya a Heidelberg Hemorrhage Score szerinti vérzéstípusokban. A rövidítések a szövegben vannak meghatározva.



12. ábra 3 hónapos mRS értékek a vérzés típusa szerint

5.3. A nem traumás ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

5.3.1. A betegek általános jellemzői

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

Vizsgált jellemző	Eredmény	p-érték
Betegszám, N	116	
Életkor, év, átlag $\pm$ SD férfi nő	70 $\pm$ 11 68,6 $\pm$ 11,3 73,4 $\pm$ 11,4	0,017
Nem: férfi/nő	65,5%/34,5%	0.027
Halálozás (összbeteg%) férfi nő	53 (45,6%) 38 (49,4%) 15 (37,5%)	0,22
Elhunytak életkora, év, átlag $\pm$ SD	73,4 $\pm$ 11,3	0,053

<i>férfi</i>	71,8±11,3	
<i>nő</i>	77,3±11,4	
Hipertónia (nem kezelt)	89% (50,8%)	
Cukorbetegség	25%	
Megelőző iszkémiás stroke	13,7%	
Megelőző vérzéses stroke	2,5%	
Szívelégtelenség	7,7%	
Pitvarfibrilláció	12,9%	

11. táblázat *A beválogatott betegek demográfiai jellemzői és rizikófaktorai*

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

Vizsgált paraméter	Érték
Szisztolés vérnyomás, átlag±SD	180±34
• />200 mmHg/	/19,8%/
Diasztolés vérnyomás, átlag±SD	95,1±21,5
Antitrombotikus kezelés, beteg%	39,6%
• <i>Vérlemezkegátló</i>	19,8%
• <i>Antikoaguláns</i>	12,9%
• <i>Kombinált</i>	6,8%
Felvételi vércukorszint, mmol/L; átlag±SD	8,6±3,6
• >10 mmol/L	21,5%
Felvételnélkor INR>1.7, beteg%	11,2%
Felvételi NIHSS score, medián (1;3 kvartilis)	14,25 (8;19.25)
• 1-7	21,6%
• 8-14	26,7%
• 15-22	41,5%
• >22	11,2%
Felvételi mRS score, beteg%	
• 0-2	7,7%
• 3-5 (5)	92,7% (69,8%)

GCS érték, median$\pm$SD	12 $\pm$ 3
• 13-15	52,5%
• 9-12	34,5%
• ≤ 8	13%

12. táblázat Vitális paraméterek és klinikai jellemzők felvételnél (INR: nemzetközileg normalizált ráta; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: módosított Rankin Skála; GCS: Glasgow Coma Skála)

5.3.2. Képzővizsgálat eredményei

A koponya CT vizsgálat során rögzített paramétereket a különböző időpontokban a 13. táblázat mutatja be. A vérzés gyakoribb volt a bal féltékében (56% vs. 40.5%). Lokalizáció tekintetében a következőket találtuk: az esetek 47,4%-ában törzsdüci kiindulású, 21,6%-ában thalamust érintő, 23,3%-ában lobaris, 6,9%-ában kisagyi vagy agytörzsi elhelyezkedésű vérzést detektáltunk. A felvételi CT alapján a vérzéstér fogat 0,15 cm³ és 133 cm² között változott, az átlagvolumen 26 $\pm$ 30.6 cm³ volt, mely a kontrollok során fokozatosan csökkent. Felvételnél a betegek 28%-ában volt észlelhető 30 cm³ feletti hematómatér fogat, mely rossz prognosztikai jelnek számított ($p < 0,0001$). Az agyödéma átlagos térfogata a felvételi CT-n 12.9 $\pm$ 15 cm³ volt, maximumát a 14. napi kontroll során érte el (24.6 $\pm$ 29 cm³), majd 3 hónap múlva a kiindulásihoz hasonló mértékűvé csökkent. A vérzés intraventriculáris vagy subarachnoideális terjedése a betegek közel felében (47,4%) volt észlelhető felvételnél, a 14. napon 17,6%-ában, 3 hónappal pedig 3,4%-ában. Habár a kamrákban lévő vér mennyiségét pontosan nem határoztuk meg, az IVH lokalizációját vizsgáltuk. Eszerint 5 beteg esetén egyik vagy mindkét oldalkamrában, további 20-nál az oldalkamra mellett a III. és/vagy a IV. kamrában, 1-nél pedig izoláltan a IV. kamrában jelen meg vér. Az ezen betegek körében tapasztalt magas halálozás, illetve a túlélők esetén a vérzés gyors felszívódása miatt a 14. napon 15 betegnél, a 3. havi kontroll CT-n pedig már csak 2 betegnél volt kimutatható a kamrákban vér. Hydrocephalus az esetek közel 50%-ában (49,1%) volt megfigyelhető felvételnél, mely 3 hónap alatt fokozatosan csökkent. Hasonló gyakorisággal (49%) volt észlelhető közép vonali áttolódás is, melynek mértéke 1 és 19 mm között változott (átlag: 3.1 $\pm$ 4.3 mm), közülük legalább 5 mm-es áttolódás a betegek 28,7%-ában volt jelen, és javulás csak a 3. hónapos kontroll CT-n volt. A pyramispálya érintettsége a betegek többségénél (74,1%) igazolható volt a felvételnél készült CT alapján. A 2. CT vizsgálat alapján a betegek több mint felénél (57,1%) még valamilyen mértékben érintettek voltak a pyramisrostok, részben a vérzés volumenének növekedése miatt, részben a 14. napon kifejezettebb agyödéma miatt. A 3. hónapos kontroll során részben az ödéma visszaszorulása, részben a

vérzés felszívódása miatt már a betegek kevesebb, mint negyedénél (24,4%) volt követhető pyramispálya érintettsége.

Vizsgált paraméter	Felvételkor (N=116)	14. napon (N=84)	3 hónap múlva (N=45)	p-érték
Jobb/bal féltekei vérzés (beteg%)	40,5%/56%	-	-	-
Lokalizáció				
<i>törzsdúci+thalamus</i>	70%	-	-	-
<i>lebenyvérzés</i>	23%			
<i>kisagy+agytörzs</i>	7%			
Vérzéstérfogat (cm ³) átlag±SD	26±30,6	16,7±21.1	3±6.6	<0,017 ¹
>30 cm ³ , n, (%)	33 (28)	13 (11,2)	0	<0,0001 ² <0,0001 ³
Agyoedema térfogata (cm ³) átlag±SD	12,9±15	24,6±29	13,6±24,8	<0,0003 ¹ <0,83 ² <0,033 ³
Vérzéstérfogat + agyoedema térfogata (cm ³), átlag ±SD	39,1±43	41,3±45,1	18,3±31,2	<0,73 ¹ <0,0036 ² <0,0028 ³
Középvonali áttolódás (mm) >5 mm, n, (%)	3,1±4,3 31 (28,7)	3±3,8 20 (25,9)	0,5±1,5 2 (5,5)	<0,86 ¹ <0,0001 ² <0,0001 ³
Hydrocephalus (beteg%)	49,1%	34,4%	17,6%	<0,04 ¹ <0,0005 ² <0,048 ³
IVH és SAV jelenléte (beteg%)	47,4%	17,9%	4,4%	<0,0001 ¹ <0,0001 ² <0,047 ³
Pyramispálya érintettsége a CT szerint	74,1%	57,1%	24,4%	<0,012 ¹ <0,0001 ² <0,0006 ³

13. táblázat A CT jellegzetességek összefoglalása felvételtől, a 14. napon és 3 hónap múlva. A p-értékek az egyes paraméterek közötti összefüggést mutatják a felvételi és a 14. napos¹, a felvételi és a 3 hónapos², valamint a 14. napi és a 3 hónapos³ CT alapján (IVH: intraventriculáris vérzés; SAV: subarachnoideális vérzés)

5.3.3. A kimenetelt befolyásoló tényezők vizsgálata egyváltozós analízis során

A funkcionális kimenetel prediktorainak logisztikus regressziós analízise során kapott eredményeket a 14. táblázatban összegeztük. A 60 év feletti életkor az elbocsátáskori kedvezőtlen kimenetel független prediktora volt (a kórházban töltött napok száma átlagosan 19,8 nap volt). A súlyos tudatzavar (GCS<8) erős prediktora volt a kimenetelnek. A vérzés

lokalizációja fontos prognosztikai tényezőnek bizonyult, csakúgy, mint az IVH jelenléte. Ha a vérzés egyszerre érintette a bazális ganglionokat és a thalamust, vagy a pontst és a középagyat, úgy a prognózis minden esetben rosszabbnak bizonyult. IVH és/vagy SAV esetén a funkcionális kimenetel szignifikánsan rosszabb volt az IVH nélküli betegekhez képest mindhárom időpontban ($p=0,002$, $p=0,05$ és $p=0,015$). A vérzéstérfogata, az agyoedema mértéke, illetve a kettő együttes volumene szignifikánsan befolyásolta a kimenetelt. A pyramispálya érintettsége az 1. CT-n kedvezőtlenül befolyásolta a felvételi és az elbocsátási mRS-t.

Vizsgált jellemző	mRS score felvételnél	mRS score elbocsátáskor	mRS score 3 hónapnál
Életkor (>60 év)	NS	0,021	NS
GCS érték	0,012	0,005	<0,001
Vérzés lokalizáció (törzsdúci + thalamus, pons+mesencephalon)	0,001	0,006	<0,001
IVH és/vagy SAV jelenléte	0,002	0,05	0,015
Vérzésvolumen	0,001	0,009	0,001
Agyoedéma térfogata	0,001	0,05	0,013
Vérzésvolumen+agyoedéma térfogata	0,001	0,002	0,001
Pyramispálya érintettsége a CT alapján	0,01	0,019	NS

14. táblázat. A felvételi, az elbocsátási és a 3 hónapos mRS prediktorai egyváltozós analízis során (mRS: módosított Rankin skála, GCS: Glasgow Coma Skála, IVH: intraventriculáris vérzés, SAV: subarachnoideális vérzés)

6. MEGBESZÉLÉS

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

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

6.1.1. *Stroke rizikófaktorok előfordulása és kapcsolatuk a kimenetellel*

Számos obszervációs tanulmány, köztük az INTERSTROKE és a Framingham Study is igazolta a magasvérnyomás betegség fontos szerepét a cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásában [31, 77]. Eredményeink szerint is mindkét korcsoportban a hipertónia bizonyult a legjelentősebb kockázati tényezőnek, előfordulása gyakoribb volt az idősebbek körében. Mindez rámutat arra, hogy az antihipertenzív terápia optimalizálása és a vérnyomás célértéken belül tartása csökkentheti a stroke kockázatát életkortól függetlenül.

Korábbiakhoz hasonlóan [46, 91] vizsgálatunkban a PF előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a 80 év feletti betegek körében. Annak ellenére, hogy az idősebb korcsoportban a betegek több mint 1/3-a szenvedett PF-ban, csak 39%-uk részesült antikoaguláns kezelésben a stroke elszenvedése előtt. Nemcsak a stroke előfordulását, hanem annak súlyosságát is növeli egy fennálló PF. Egyváltozós analízis során a PF a rosszabb funkcionális kimenetel szignifikáns prognosztikai tényezője volt, a 80 év feletti pitvarfibrilláló betegek körében a kedvezőtlen kimenetel valószínűsége csaknem kétszeres volt az azonos korú, de nem pitvarfibrilláló páciensekhez képest. Ezek az eredmények arra ösztönöznek, hogy a PF hatékonyabb monitorozásával és megfelelő véralvadásgátló kezeléssel csökkenthető a stroke kockázata és jobb funkcionális kimenetel érhető el. Az egyéb vaszkuláris rizikótényezőket tekintve a cukorbetegség és a hiperlipidémia prevalenciája nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között, ugyanakkor a jelenlegi vagy a múltbéli dohányzás gyakoribb volt a fiatalabbak körében. Ezek alapján következik, hogy az életmódbeli tényezők megváltoztatása (mediterrán típusú diéta, rendszeres fizikai aktivitás, dohányzás elhagyása) életkortól függetlenül nagyban hozzájárulhatnak az iszkémiás stroke primer és szekunder

prevenciójához.

6.1.2. *A stroke súlyossága felvételtől és 24 óra múlva*

Vizsgálatunkban a felvételi NIHSS hasonlóan alakult az ECASS-III (medián 9.5), a SITS-MOST (medián 12) és a NINDS (medián 14) adataihoz [55-57]. Számos tanulmányban [92,93] kimutatták, hogy mind a felvételi, mind a 24 órás stroke súlyossága rossz prognosztikai tényező a hosszú távú kimenetel szempontjából. Vizsgálatunk egyik fontos eredménye, hogy a 80 év feletti betegek körében gyakrabban fordul elő súlyosabb stroke a fiatalabb korosztályhoz képest (medián NIHSS 14 vs. 10). Továbbá nemcsak a felvételi, hanem a 24 órás medián NIHSS érték is szignifikánsan magasabb volt az idősek körében. Az NIHSS pontok átlagos összértéke azt tükrözi, hogy az rt-PA kezelés hatására mindkét csoportban javulás következett be a neurológiai tüneteket illetően, ami statisztikailag hangsúlyosabb volt az idősebb populációban. Összefoglalva tehát elmondható, hogy a 80 év felettieknél a stroke súlyosabb lefolyású volt, de a kezelés hatására a javulás kifejezettebb volt körükben.

6.1.3. *A CT jellemzők összefüggése a stroke súlyosságával és a kimenetellel*

CTA-val kimutatott nagyérokklúzió 55%-ban fordult elő, elsősorban anterior lokalizációban. Smith és mtsai. a stroke-ok 46%-ában írtak le érelzáródást a miénkhez hasonló kritériumokat használva [94]. A NINDS vizsgálatban ugyan CTA nem történt, de a klinikai jellemzők alapján a nagyérokklúzió arányát 35-39%-ra becsülték [55]. Lokalizáció tekintetében nem volt különbség a két csoport között, ugyanakkor nagyérelzáródás gyakrabban fordult elő a 80 év felettiekben ($p=0.09$). Ez összefüggésben állhat a PF magasabb prevalenciájával időskorban.

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

6.1.4. *A hosszú távú kimenetel vizsgálata*

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a 3 hónapos funkcionális kimenetel és az egy éves mortalitás is szignifikánsan rosszabbadnak adódott az idősebb populációban. Ez összhangban van korábban publikált tanulmányok eredményével [95,96], miszerint 80 év felettiiek körében a 3 hónapos kedvező (mRS:0-2) és kiváló (mRS:0-1) kimenetel aránya alacsonyabb. Ennek ellenére az idősebb korcsoportba tartozók is profitálhatnak az iv. rt-PA kezelésből, hiszen eredményeinkből látszik, hogy a 80 év feletti betegek több mint 1/3-a funkcionális szempontból független maradt a stroke-ot követően is. Meg kell említeni azt is, hogy az mRS önmagában nemcsak a stroke-ból adódó rokkantságot mutatja, hanem gyakran az életkor előrehaladtával is nő a fogyatékoság mértéke a stroke-tól függetlenül [97].

6.1.5. *A kezelés biztonságossága*

A sICH előfordulását 3,2%-nak találtuk, mely közel megegyezik az ECASS-III eredményeivel (2,4%), de jobb mint az ECASS-II és a NINDS vizsgálatokban közölt adatok (8,9% és 6,4%) [55,56]. Korábban több tanulmány utalt arra, hogy a sICH előfordulása nem különbözik a fiatal és idős betegek körében [98,99]. Eredményeink ezzel összhangban állnak, ugyanis a sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan a 80 év alatti és feletti korcsoportokban (3,5% vs. 2,1%), ami a trombolízis biztonságossága mellett szól idősebb korban. Az ICH magasabb kockázatát gyakran említik annak okaként, hogy az idős betegeket kizárják a trombolitikus kezelésből. A nagyobb rizikó feltételezett magyarázata lehet az amyloid angiopátia gyakori előfordulása, az rt-PA csökkent renális clearance-e és az atherosclerosis miatt sérülékeny érhalózat [100].

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

A legtöbb obszervációs klinikai tanulmányhoz hasonlóan *vizsgálatunknak is vannak korlátai*. Mivel a betegek bevonása egyetlen központban történt (single-center study), így a betegszám limitált, amely miatt esetleg klinikailag fontos prediktorok statisztikai hatása elvész a hosszú távú kimenetelre nézve. Viszont a relatíve alacsony létszámú betegcsoport esetében is erős prediktorokat tudtunk azonosítani, mint a pitvarfibrilláció, felvételi és 24 órás NIHSS érték, valamint a korai ischaemiás jelek jelenléte (ASPECTS). További limitáció lehet, hogy vizsgálatunk egy prospektív adatbázis post hoc feldolgozásán alapul, így a szelekciós torzítás a kapott eredményeket némileg befolyásolhatja. Az rt-PA alkalmazására vonatkozó

döntést aktuálisan a betegek ellátásában részt vevő, különböző neurológus hozta meg, így adott esetben a kezelés elkezdése egyéni mérlegelés alapján történt. Ezáltal előfordulhatott, hogy a rosszabb premorbid funkcionális státusszal rendelkező, vagy enyhébb tüneteket mutató idős betegek nem részesültek rt-PA kezelésben, mely torzíthatja a kimenetelre vonatkozó eredményeket. Ugyanakkor vizsgálatunk legnagyobb előnye, hogy valós populációból származó adatok feldolgozásával, valós körülmények között készült, így a mindennapi klinikai gyakorlatban előforduló döntéshozatalt segíti.

Összefoglalva, eredményeink szerint a 80 év feletti AIS miatt kezelt betegek körében kedvezőtlenebb hosszú távú kimenetel és magasabb halálozás észlelhető fiatalabb társaikhoz viszonyítva. Ugyanakkor az iv. trombolízis ebben a korcsoportban is legalább olyan hatékonyságú és ugyanolyan biztonságos, mint fiatalabb életkorban. Eredményeink támogatják az iv. trombolízis alkalmazását 80 év felettiek körében, és alátámasztják, hogy pusztán az életkor nem lehet a kezelés kizáró tényezője.

6.2. Trombolízissel összefüggő ICH prediktorainak és kimenetelének vizsgálata

Az AIS farmakológiai kezelésére jelenleg az rt-PA az egyetlen jóváhagyott és validált gyógyszer. A trombolízisben részesülő beteg többségénél a prognózis jobb, mint a trombolízist nem kapó betegek esetén [57]. Ugyanakkor az rt-PA alkalmazása emelkedett ICH rizikóval jár, mely a kedvező kimenetel esélyét ronthatja. Számos klinikai, radiológiai és laboratóriumi paraméterről kimutatták, hogy összefüggésbe hozható a trombolízist követő sICH fokozott kockázatával. Vizsgálatunkban 1252 trombolízisen átesett beteg adatainak elemzésével határoztuk meg az ICH előfordulását, rizikófaktorait és a kimenetelre gyakorolt hatását. A sICH előfordulása 2,95%-nak adódott, míg aszimptomatikus ICH-t 8,06%-ban találtunk, melyek összhangban vannak a nagyobb trombolízissel kapcsolatos tanulmányokban közölt adatokkal [55,56], és alátámasztják, hogy ez a leggyakoribb szövődménye az rt-PA kezelésnek.

6.2.1. Általános jellemzők és rizikófaktorok

Az életkor és a posztrombolitikus ICH összefüggésére vonatkozó irodalmi adatok megosztóak. Számos tanulmány igazolta, hogy az idősebb életkor a sICH független rizikófaktor [56,101,102], emiatt korábbi ajánlások relatív kontraindikációnak tekintették 3-4,5 órán belüli iv. trombolízis esetén. Ugyanakkor más vizsgálatokban a sICH incidenciája nem különbözött a fiatal korcsoportéhoz hasonlóan, rámutatva a kezelés biztonságosságára idősebbek körében [98,99]. Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az ICH-s betegek

átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt. Ugyanakkor korábbi tanulmányunkban, ahol az iv. trombolízisen átesett betegeket 80 év alatti és 80 év feletti csoportokra osztottuk, nem volt szignifikáns különbség a sICH előfordulását tekintve [103]. Mindazonáltal, a trombolízisből fakadó előnyök meghaladják a vérzéses rizikót az idősebb korosztályban is, ami az rt-PA alkalmazása mellett szól körükben, ahogyan erre korábban is utaltunk [103].

Hipertónia a teljes populációt tekintve a betegek 76,3%-ában fordult elő, ezáltal a legjelentősebb kockázati tényező volt, ugyanakkor sem az előzményben ismert hipertónia, sem a felvételnél mért átlagos vérnyomásértékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. Egyéb vaszkuláris rizikófaktorok tekintetében szintén nem találtunk összefüggést. Demchuk és mtsai. vizsgálatában az emelkedett szérumszén-dioxid szint mind a sICH, mind az összes ICH független prediktora volt [104]. Ezzel összefüggésben jelen vizsgálatunkban is kimutattuk, hogy a felvételi vércukorszint HI és PH esetén emelkedett volt ($p=0.019$). Bang és mtsai. 104 iv. vagy ia. trombolízisen átesett beteg vizsgálata során szignifikáns összefüggést talált az alacsonyabb szérumszén-dioxid és LDL-koleszterin szint és a rekanalizációs kezelést követő ICH rizikója között [105]. Hasonló következtetésre jutottak Nardi és mtsai. 8 tanulmány metaanalízise kapcsán [106]. Bár szignifikáns különbséget nem találtunk ($p=0.053$), hasonló tendenciát mi is megfigyeltünk. Egy lehetséges magyarázata ennek, hogy kísérletes adatok utalnak arra, hogy a koleszterol fontos szerepet játszik az agyi kiserek és a neurovaszkuláris egység integritásának fenntartásában [107].

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

Vizsgálatunknak egy fontos megállapítása, hogy a felvételi és a 24 órás NIHSS érték szignifikánsan magasabb volt az ICH-s betegek körében. A legtöbb trombolízissel kapcsolatos nagyobb tanulmányban, beleértve a NINDS és az ECASS vizsgálatokat, a stroke súlyossága felvételnél az egyik legfontosabb prediktora volt a trombolízist követő ICH kialakulásának [55,56]. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a magasabb kiindulási NIHSS pontszámmal jellemzett iszkémiás stroke nagyobb méretű infarktust tükröz több sérülékeny érrel, így nagyobb valószínűséggel jön létre vérzéses transzformáció a kezelést követően. Ha az egyes vérzéstípusokat külön elemeztük, azt találtuk, hogy PH esetén a felvételi NIHSS érték szignifikánsan magasabbnak adódott, mint HI esetén ($p=0.0004$). A feltételezések szerint a HI és a PH kialakulásának mechanizmusa különbözik. A HI gyakran alakul ki rt-PA alkalmazása nélkül is, mintegy természetes jelenséggé az iszkémiás stroke evolúciója kapcsán, míg a súlyosabbnak tartott PH többnyire a trombolitikus kezelés szövődményeként jön létre [108]. A 24 órás NIHSS medián értéke ugyanakkor valamennyi típusú vérzés esetén szignifikánsan

magasabb volt az ICH nélküli betegekhez képest. Mindez arra utal, hogy a poszttrombolitikus ICH a neurológiai tünetek korai rosszabbodásával jár a vérzés radiomorfológiai megjelenésétől függetlenül.

6.2.3. A nagyérokklúzió és a kezelési modalitás hatása a trombolízisrel összefüggő ICH előfordulására

Nagyérokklúziót a betegek 54,9%-ánál diagnosztizáltunk CTA-val, mely az irodalmi adatokhoz képest (24-26%) jóval magasabb arány [109]. Eredményeink azt mutatták, hogy a nagyérelzáródás, különösképpen az a. cerebri media okklúziója szignifikánsan gyakoribb az ICH-s betegek körében (40,7% vs. 25,6%). Bozzao és mtsai. 36 a. cerebri media okklúzióban szenvedő beteg vizsgálata során 50%-osnak találták a vérzéses transzformáció kialakulását [110]. Az a. cerebri media a legnagyobb intracranialis artéria, proximális szakaszszak elzáródása nagy területet érintő infarktus kialakulásához vezet, mely mint az előbbieken is láttuk, a vérzéses transzformáció egyik legfontosabb kockázati tényezője. Érhető tehát, hogy a nagyérokklúzió jelenléte pozitív összefüggést mutat a trombolízist követő ICH kialakulásával.

Az rt-PA alkalmazási módját illetően, azt találtuk, hogy IAT esetén szignifikánsan gyakrabban fordul elő ICH. Az IAT hatékonyságát nagyérokklúzió esetén számos nagy nemzetközi vizsgálat (PROACT II, MELT, IMS II) alátámasztotta, habár a kezelés időablakára és az rt-PA dózisára vonatkozóan nincs egységes ajánlás [111]. Ezekben a tanulmányokban az ICH rizikója 10-15%-nak adódott, mely nagyjából megfelel az általunk leírtak (17,4%). A nemrégiben közzét CHOICE vizsgálatban mechanikus trombektómiát követően alkalmazott IAT esetén a vérzésráta 31,1%-nak adódott, ugyanakkor sem a sICH, sem az összes intracranialis vérzés előfordulása nem különbözött szignifikánsan a placebohoz képest [61]. Eredményeinkből úgy tűnhet, hogy az rt-PA intraarteriális alkalmazása a trombolízist követő ICH rizikófaktor. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy azon betegeknél, ahol IAT történt, minden esetben nagyérokklúzió állt fenn, ami súlyosabb stroke-kal társult, tehát önmagában ez is hajlamosít a vérzéses átalakulásra. A rosszabb kimenetelért így feltehetőleg nem önmagában az IAT felelős. Napjainkban nagyérelzáródás esetén az elsőként választandó terápiás beavatkozás a mechanikus trombektómia, viszont amennyiben lehetőség van rá, az rt-PA kezelést el kell kezdeni előtte, tehát eredményeink a mindennapi gyakorlat szempontjából is fontosak lehetnek.

6.2.4. A hosszú távú kimenetel vizsgálata

Korábbi tanulmányokhoz [5,112] hasonlóan vizsgálatunkban is azt találtuk, hogy mind

a 3 hónapos funkcionális kimenetel, mind az egy éves halálozás szignifikánsan rosszabb a trombolízissel összefüggő ICH-s betegek körében. Ezen vizsgálatokban a mortalitási arány 50 és 80% között alakult, ami megfelel a mi beteganyagunkban észlelt halálozási rátánknek (52,2%). A trombolízist követő ICH kimenetelre gyakorolt hatásával kapcsolatosan ugyanakkor két dolgot meg kell jegyezni. Egyrészt, pontosan nem tisztázott, hogy a vérzéses transzformáció radiológiai típusa hogyan befolyásolja a hosszú távú kimenetelt. Elsőként az ECASS-II tanulmányban mutatták ki, a PH gyakrabban társul klinikai rosszabbodással, míg a HI sokszor aszimptómás marad [56]. Ezzel szemben Wardlaw és mtsai. eredményei szerint mind a HI, mind a PH negatív hatást gyakorol a kimenetelre [113]. Eredményeink ez utóbbit támasztják alá, ugyanis a 3 hónapos kimenetel még a radiológiailag enyhébbnek tűnő HI-1 és HI-2 esetén is szignifikánsan rosszabb volt, tehát a korábban benignusnak gondolt HI is ront prognózison. Nem meglepő módon, ha a vérömleny térfoglaló hatással bírt, úgy a kimenetel is tovább romlott. Bár a subarachnoidealis és a subduralis vérzés az iv. trombolízis ritka szövődményei, kialakulásuk a kimenetelt jelentősen rontja.

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

Vizsgálatunknak akad *néhány limitációja* is. Mivel a betegek bevonása egyetlen központban történt (single-center study), így a betegszám limitált, a Heidelberg-féle klasszifikáció szerinti csoportok némelyikében az esetszám kicsi volt. Másodsorban megemlítendő, hogy átfedés van a trombolízissel összefüggő ICH rizikófaktorai, és általánosságban az AIS során észlelt kedvezőtlen kimenetel rizikótényezői között, így a megfigyelt rosszabb kimenetek nagy valószínűséggel az ICH és a mögöttes iszkémiás esemény kimenetelre gyakorolt együttes hatásával magyarázhatóak. Érhető okokból kezelést nem kapó betegcsoportunk nem volt, így a két esemény kimenetelre gyakorolt hatását nem tudtuk szeparálni egymástól, mely az eredmények torzítását okozhatta. Ugyanakkor vizsgálatunk legnagyobb erőssége, hogy nem randomizált, hanem konsekutív betegpopulációt vizsgált, így a kapott eredmények a valós életre vonatkoztathatóak, ezáltal segítik a klinikust a mindennapi gyakorlatban felmerülő kérdések megválaszolásában.

Összefoglalva elmondható, hogy eredményeink alapján az idősebb életkor, a súlyosabb stroke, a nagyérokklúzió jelenléte és az rt-PA intraarteriális alkalmazása a

trombolízissal összefüggő ICH magasabb kockázatával jár. A posztrombolitikus ICH rosszabb funkcionális kimenetellel és magasabb halálozással jár a vérzés nélküli betegekkel összehasonlítva, és a rossz kimenetel erős független prediktorának bizonyult. A vérzés radiomorfológiai osztályozása hasznos lehet a betegek prognózisának megítélésére.

6.3. A spontán ICH kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata

6.3.1. A betegek általános jellemzői és felvételi paraméterei

A vizsgálati periódus alatt szignifikánsan ($p=0,027$) több férfi szenvedett el nem traumás ICH-t. A férfiak átlagéletkorukat tekintve fiatalabbak voltak a nőkhöz képest, valamint korábban is haltak meg. Korábban az AIS miatt trombolizált betegek vizsgálatai során is férfi dominanciát észleltünk, köztük magasabb volt a súlyosabb stroke aránya, és fiatalabbak voltak annak elszívődésekor [89,103]. Mindez arra utalhat, hogy a férfiak egészségügyi állapota általánosságban rosszabb, és a férfi nem mind az AIS, mind az ICH rizikófaktora.

A hipertónia az ICH jól ismert rizikófaktora, melyet mi is demonstráltunk, ugyanis a betegek 89%-a magasvérnyomás betegségben szenvedett, az esetek felében ez kezeletlen volt. Elsősorban a szisztolés vérnyomásérték volt emelkedett, a betegek közel ötödében extrém mértékben. Jelen vizsgálatunkban a kezeletlen hipertónia és a felvételt követően emelkedett szisztolés vérnyomás gyakoribb volt, mint azt korábban AIS miatt kezelt betegek körében találtuk [89,103]. Mindez alátámasztja, hogy egészségneveléssel és a hipertónia populációs szintű szűrésével az ICH-ek jelentős része megelőzhető lenne. Számos tanulmányban kimutatták, hogy a vérzéses stroke gyakran társul hiperglikémiával az akut szakban cukorbetegség fennállása nélkül is [32,114]. Hasonlóképpen, bár vizsgálatunkban nem éhomi értékeket mértünk, a betegek egyötödénél (21,5%) észleltünk 10 mmol/L feletti szérumszénhidrátszintet.

Az anamnézisben szereplő iszkémiás stroke prevalenciája korábbi adatoknak megfelelő volt, ezzel szemben a vérzéses stroke ritkábbnak bizonyult [115]. Az antikoaguláns szedése az ICH rizikófaktora, vizsgálatunkban a betegek 12,9%-a részesült véralvadásgátló kezelésben felvételét megelőzően, mely megfelel korábban közölt adatoknak [116]. A PF észlelt prevalenciája megfelelt az AIS miatt kezelt betegeknél találtakhoz, a szívértelenség ugyanakkor ritkábbnak bizonyult [89,103].

6.3.2. Klinikai jellemzők és képző paraméterek

Az egyik legfontosabb klinikai jellemző, amely befolyással van az ICH kimenetelére

és a halálozásra a GCS értékkel jellemzett tudatzavar súlyossága, mely a legtöbb tanulmányban a kedvezőtlen kimenetel független prediktorának bizonyult [83,85]. Jelen vizsgálatban felvételtkor a betegek közel felében (47,5%) közepesen súlyos vagy súlyos tudatzavar volt észlelhető. A fenti megfigyelést támasztja alá, hogy egyváltozós analízis során a felvételi GCS mind a 14. napos, mind a 3 hónapos kimenetel szignifikáns ($p < 0.05$) prediktorának találtuk. Felvételtkor a betegek többségének közepesen súlyos vagy súlyos tünetei voltak az NIHSS alapján, mely önmagában rossz prognózist vetített előre. Hasonlóképpen, felvételtkor a betegek többsége mRS alapján is súlyosan korlátozott volt (mRS:5), ugyanakkor a követési időszak alatt az independens (mRS:0-2) betegek száma nőtt a túlélők körében. Vizsgálatunkban tapasztalt magas kórházi (39,1%) és 3 hónapos (45,6%) mortalitási arányok megfelelnek korábban közölt adatoknak [72,117].

Vizsgálatunkban talált vérzéslokalizációk gyakorisága megfelel az irodalomban közölteknek [118]. A vérzés elhelyezkedése a legtöbb vizsgálatban befolyásolta a prognózist. Rosenow és mtsai. 896 spontán ICH-t szenvedett beteg vizsgálata során azt találták, hogy törzsdúci és multilobaris lokalizáció esetén a páciensek kevesebb mint 40%-ában volt kedvező kimenetel, míg cerebellaris vérzés esetén a betegek többsége (63%) hosszú távon funkcionálisan független maradt [119]. Hasonló következtetésre jutottak Dzevdet és mtsai is 326 ICH-s beteg vizsgálata kapcsán [120]. Eredményeink ezzel összhangban állnak, ugyanis betegeink prognózisa rosszabb volt akkor, ha a vérzés bazális ganglion és thalamus érintettséggel is járt. Kisagyi vérzést csak 3 beteg (2,5%) esetén diagnosztizáltunk, az ő esetükben a kimenetel valóban kedvező volt, de az alacsony esetszám miatt statisztikailag szignifikáns következtetést nem tudtunk levonni.

A felvételtkor mért vérzéstérfogat várakozásainknak megfelelően fokozatos csökkenést mutatott a 14. napig és a 3 hónapos kontroll CT-k során. Ezzel szemben az agyödéma térfogata a 14. napra növekedett, majd 3 hónap alatt a felvételihez hasonló mértékűvé csökkent. Eredményeink azt mutatták, hogy a vérömleny és a perihematómális ödéma együttes térfogata még a 2. CT-n is magas volt, ezzel együtt jelentős mértékű (>5 mm) középvonali áttolódás is a betegek negyedében (25,9%) volt megfigyelhető. Egyváltozós analízis során mind a vérzés, mind az ödéma térfogata külön-külön, mind pedig együttes értékük a kimenetel szignifikáns befolyásolója volt (5. táblázat). Ugyanakkor korábban Gebel és mtsai. azt találták, hogy csak a relatív ödéma (ödéma térfogata osztva a vérzés térfogatával) volt összefüggésben a funkcionális kimenetellel [121].

A vérzés intraventriculáris térbe történő propagációja a korai neurológiai állapotromlás és a kedvezőtlen kimenetel rizikófaktor, és az esetek 32-43%-ában halálhoz

vezet [122]. Vizsgálatunkban a betegek közel felében volt kimutatható IVH, mely rossz prognózissal járt és egyváltozós analízis során a kimenetel független prediktorának bizonyult (5. táblázat). Az IVH térfogata önmagában nem mindig kellően informatív, ugyanis egy kis mennyiségű vér a kamrákban is képes súlyos tüneteket okozni (pl. ha Monroe-nyílások vagy az aqueductus cerebri elzáródik, az gátolja a cerebrospinális folyadék áramlását és obstruktív hidrokefalushoz vezet). Ugyanakkor azt találtuk, hogy a kamrákban lévő vér viszonylag gyorsan elkezd felszívódni, hiszen a túlélők körében a 14. napon már kevesebb mint a betegek ötödénél (17,9%), 3 hónapnál pedig már csak 2 betegnél volt vér a kamrákban. Mindez a prognózis szempontjából kedvező hiszen ha a likvor elfolyása szabad lesz, illetve a likvor felszívódása is lehetséges, úgy az intracranialis nyomásfokozódás is csökken, és hydrocephalus sem alakul ki. Az irodalomban ismert néhány kvantitatív és szemi-kvantitatív módszer az IVH súlyosságának mérésére (Graeb-score és módosított Graeb-score), de lehetséges az IVH térfogat meghatározása is [115,123]. Bár vizsgálatunkban IVH térfogatmérés nem történt, de az IVH lokalizációját ezekhez hasonlóan adtuk meg.

Vizsgálatunknak akad néhány limitációja. Legfőbb előnye a prospektív adagyűjtés, a betegszám ugyanakkor limitált, különösen a hosszú távú követés esetén. Ennek hátterében egyrészt az áll, hogy az ICH magas mortalitása miatt a felvett betegek közül a követési időszak alatt sokan meghaltak, továbbá a SARS-CoV-2 pandémia kitörése miatt időközben bevezetett járványügyi rendelkezések néhány esetben nem tették lehetővé a kontroll vizsgálatokat. Ennek ellenére törekedtünk a centrumunkba érkező ICH-s betegek egymásutáni vizsgálatára és követésére, és így is jelentős mennyiségű adatot gyűjtöttünk, még akkor is, ha eredményeink nem tükrözik teljes mértékben a nemzetközi multicentrikus vizsgálatok eredményeit.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

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

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

Eredmények: 80 év feletti betegekben a felvételi és a 24 órás medián NIHSS érték is szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$). 3 hónap után a 80 év feletti betegek 59,8%-nál volt kedvezőtlen kimenetel ($p<0,0001$), ugyanakkor 34,7%-uk funkcionálisan független maradt. A sICH előfordulása nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. Posztrombolitikus ICH esetén a felvételi és a 24 órás NIHSS is magasabb volt ($p<0,0001$). A nagy érelzáródás szignifikánsan gyakoribb volt ($p=0,0095$). A vérzés rizikója kisebb volt iv. trombolízis esetén, mint ia. vagy kombinált kezelés során ($p<0,0001$). ICH-s betegekben a 3 hónapos kimenetel és az egy éves halálozás is szignifikánsan rosszabb volt ($p<0,0001$), különösen a radiomorfológiailag súlyosabb vérzések esetén. A spontán ICH-s betegek 20%-ánál volt extrém magas kiindulási vérnyomás vagy hiperglikémia, 47,5%-uknál a GCS 12 alatti volt, melyek a rossz kimenetel szignifikáns prediktorai voltak. $>30\text{ cm}^3$ feletti kiindulási vérzésvolumen és az agyödéma térfogata a 14. napon rossz prognosztikai jelnek számított. A betegek 47,4%-ban volt intraventriculáris vagy subarachnoideális terjedés szignifikánsan rosszabb kimenetellel.

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

SUMMARY

Background: Cerebrovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality worldwide. However, limited data is available regarding the outcome in some of its subgroup. In our study, we analysed the factors affecting the short- and long-term outcome of acute ischemic stroke (AIS) and spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH).

Methods: First, data of 1,253 thrombolysed patients were analyzed retrospectively using the Debrecen Thrombolysis Database. Vascular risk factors, stroke severity based on the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, functional outcome using modified Rankin Scale (mRS), mortality and symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) were compared between patients <80 and ≥80 years. In our second study, vascular risk factors, stroke severity, functional outcome and mortality at one year were compared between patients with and without ICH following rt-PA treatment. Third, 116 patients with ICH were enrolled prospectively in our observational study. Clinical examinations and non-contrast computed tomography (NCCT) scan were performed on admission, 14±2 days and 3 months±7 days after stroke onset.

Results: NIHSS scores on admission and at 24 h were higher in elderly patients ($p < 0.0001$). At 3 months, 59.8% of the patients from the older group had an unfavorable outcome ($p < 0.0001$), however 34.7% had independent outcome. The incidence of sICH not differed significantly between the two groups. Higher on admission and 24 hour NIHSS score, large vessel occlusion and intraarterial thrombolysis were significant predictors of postthrombolysis ICH. Both at 3 months and at one year the outcome was worse in ICH patients compared to the non-ICH group ($p < 0.0001$). Mortality and poor outcome were more prevalent in all hemorrhage types with a tendency for massive bleeding associated with unfavorable prognosis. In almost 20% of the spontaneous ICH patients excessive hypertension was measured on admission, accompanied with >10 mmol/L blood glucose level, whereas 47,5% had Glasgow Coma Scale ≤12. >30 cm³ blood and perihematoma volumes, and presence of blood in the ventricles or subarachnoid space meant poor prognosis.

Conclusion: Although, the outcomes were less favorable in patients over 80 years of age, our results support the feasibility of using intravenous thrombolysis among patients over 80 years of age. Older age, higher NIHSS, large vessel occlusion and intra-arterial thrombolysis may correlate with ICH. Unfavorable outcome is more common in ICH patients. Precise scoring of post-thrombolysis bleeding might be a useful tool in the evaluation of the patients' prognosis. Together with the clinical symptoms, the volume of bleeding, perihematoma edema (or their combined volume) and presence of intraventricular or subarachnoidal hemorrhage play an important role in the neurological outcome of patients with ICH.

8. ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

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

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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

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

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

10. TÁRGYSZAVAK

iszkémiás stroke, időskor, trombolízis, sICH, rizikófaktorok, kimenetel, nem traumás agyvérzés, rokkantság

ischemic stroke, elderly, thrombolysis, sICH, risk factors, outcome, non traumatic intracerebral hemorrhage, disability

11. IRODALOMJEGYZÉK

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30871944; PMCID
2. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. 2021 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30570990.
3. J Mackay, GA Mensah, Global Burden of Stroke, in World Health Organization (2004). The atlas of heart disease and stroke. 2004. p. pp51-52.
4. Lenti L, Brainin M, Titianova E et al. Stroke care in Central Eastern Europe: current problems and call for action. *Int J Stroke.* 2013 Jul;8(5):365-71.
5. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzler M, Biegler M, Buecker-Nott HJ, Berger K; German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA.* 2004 Oct 20;292(15):1831-8. doi: 10.1001/jama.292.15.1831. PMID: 15494580.
6. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33817340; PMCID: PMC7995316.
7. Seet R, C, S, Rabinstein A, A: Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:106-114. doi: 10.1159/000339675
8. Modrego PJ. The Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke: Current Concepts and Perspectives. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(3):336-340. doi:10.4103/aian.AIAN_323_18
9. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific

- Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097489.
10. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32: 891-7. 10.1161/01.str.32.4.891.
 11. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113-30. PMID: 6966542; PMCID: PMC2395897.
 12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke*. 2019 Aug;50(8):e239. PMID: 23652265.
 13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
 14. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
 15. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, Haring HP, Ferrari J, Lang W, Willeit J, Kiechl S, Enzinger C, Fazekas F; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):349-356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863. PMID: 30580732.

16. Fallén M, Skrifvars MB, Reinikainen M, Bendel S, Curtze S, Sibolt G, Martínez-Majander N, Raj R. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2336-2343. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024560. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311464.
17. Rist PM, Berger K, Buring JE, Kase CS, Gaziano JM, Kurth T. Alcohol consumption and functional outcome after stroke in men. *Stroke*. 2010;41(1):141-146. doi:10.1161/STROKEAHA.109.562173
18. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a cerebrovascularis betegségek ellátásáról. Neurológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Stroke Társaság. *Egészségügyi Közlöny*. 2010. LX. évfolyam 18. szám, 2835-2891
19. Egészségügyi statisztikai évkönyv, 2018
https://www.ksh.hu/apps/shop.kereses?p_lang=HU&p_szo=Eg%20szs%20g%20FCgyi+statisztika
20. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008 Nov;26(4):871-95, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2008.07.003. PMID: 19026895.
21. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19211488.
22. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(1):6-13. doi:10.1007/s11886-009-0080-2
23. Stansbury JP, Jia H, Williams LS, Vogel WB, Duncan PW. Ethnic disparities in stroke: epidemiology, acute care, and postacute outcomes. *Stroke*. 2005; 36:374–386. doi: 10.1161/01.STR.0000153065.39325.f0.
24. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-329. doi:10.1007/s13311-011-0053 EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM,
25. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994 Apr;50(2):272-98. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072892. PMID: 8205459.
26. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021

- Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.
27. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2060-5. doi: 10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D. Epub 2003 Jul 3. PMID: 12843354.
 28. Jackson CA, Sudlow CL. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Nov;77(11):1244-52. doi: 10.1136/jnnp.2006.089292. Epub 2006 May 11. PMID: 16690694; PMCID: PMC2077396.
 29. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX. doi:10.1177/23969873211012133
 30. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398. PMID: 28154098; PMCID: PMC5321635.
 31. 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 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20561675.
 32. Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E, Muñoz-Venturelli P, Delcourt C, Robinson T, Stapf C, Lavados PM, Wang J, Neal B, Chalmers J, Heeley E; INTERACT2 Investigators. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):682-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011627. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26814235.
 33. Kang K, Lu J, Ju Y, Wang W, Shen Y, Wang A, Cao Z, Zhao X. Association of pre- and post-stroke glycemic status with clinical outcome in spontaneous intracerebral

- hemorrhage. *Sci Rep*. 2019 Dec 13;9(1):19054. doi: 10.1038/s41598-019-55610-z. PMID: 31836800; PMCID: PMC6911072.
34. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2008 May;3(2):105-16. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00187.x. PMID: 18706004.
 35. 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
 36. Chong J, Sacco R. Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. In: Gorelick PB, editor. *Continuum: Stroke Prevention*. Hagerstown, Maryland: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 18–34.
 37. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988 Feb 19;259(7):1025-9. PMID: 3339799.
 38. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993 May;24(5):639-46. doi: 10.1161/01.str.24.5.639. PMID: 8488517.
 39. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Feb 5;289(5):579-88. doi: 10.1001/jama.289.5.579. Erratum in: *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2798. Lewis, Brian L [corrected to Lewis, Brian]. PMID: 12578491.
 40. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3322-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011164. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26451029; PMCID: PMC4624572.
 41. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? *Eur Heart J*. 2005 Sep;26(18):1818-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi309. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16087646.
 42. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1833-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001326. Epub 2013 May 23. PMID: 23704101.
 43. Ramírez-Moreno JM, Casado-Naranjo I, Portilla JC, Calle ML, Tena D, Falcón A, Serrano A. Serum cholesterol LDL and 90-day mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009 May;40(5):1917-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536698. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299638.

44. Egészségügyi szakmai irányelv az akut ischaemiás stroke/TIA szekunder prevenciójáról. A Magyar Stroke Társaság és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata. Ideggyógyászati Szemle Proceedings 2017(2):141-186.
45. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*. 2015 Apr;14(4):377-387. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)70027-x. PMID: 25748102.
46. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983. PMID: 1866765.
47. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):527-39. doi: 10.1161/01.cir.84.2.527. PMID: 1860198.
48. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, Georgopoulos S, Bakalakos A, Efremidis M, Sideris A. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Oct 27;11:555-62. doi: 10.2147/VHRM.S83664. PMID: 26604772; PMCID: PMC4630199.
49. Dang, Geetanjali & Jahangir, Imaan & Sra, Jasbir & Tajik, Jamil & Jahangir, Arshad. (2016). Atrial Fibrillation and Stroke in Elderly Patients. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*. 3. 217-229. 10.17294/2330-0698.1409.
50. Andrea Morotti, Joshua N. Goldstein. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage, *Brain Hemorrhages*, Volume 1, Issue 1, 2020, Pages 89-94, ISSN 2589-238X,
51. 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 Sep;22(8):1534-42. PMID: 11559501; PMCID: PMC7974585.
52. Az optimális betegkiválasztást támogató képalkotó diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban. A Magyar Stroke Társaság és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata. Ideggyógyászati Szemle Proceedings 2017(2):231-245.
53. Egészségügyi szakmai irányelv a nem traumás intracerebrális vérzések diagnosztikájáról és kezeléséről. A Magyar Stroke Társaság és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozata. Ideggyógyászati Szemle Proceedings 2017(2):105-131.

54. Fischer MA, M Das J. Cerebellar Hematoma. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31082120.
55. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
56. Larrue V, von Kummer R R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001 Feb;32(2):438-41. doi: 10.1161/01.str.32.2.438. PMID: 11157179.
57. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1303-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2. Epub 2008 Sep 12. PMID: 18790527. 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoA0804656. PMID: 18815396.
58. Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010 Mar 15;3(1):47-55. doi: 10.6030/1939-067x-3.1.47. PMID: 20607107; PMCID: PMC2896002.
59. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
60. Castonguay AC, Jumaa MA, Zaidat OO, Haussen DC, Jadhav A, Salahuddin H. Insights Into Intra-arterial Thrombolysis in the Modern Era of Mechanical Thrombectomy. *Front Neurol*. (2019) 10:1195. doi: 10.3389/fneur.2019.01195.
61. Renú A, Millán M, San Román L, Blasco J, Martí-Fàbregas J, Terceño M . Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional

- outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. (2022) 327(9):826-835. doi: 10.1001/jama.2022.1645
62. Zaidi SF, Castonguay AC, Jumaa MA, Malisch TW, Linfante I, Marden FA. Intraarterial Thrombolysis as Rescue Therapy for Large Vessel Occlusions. *Stroke*. (2019) 50(4):1003-1006. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024442.
 63. Sun D, Huo X, Raynald, Wang A, Mo D, Gao F et al. Intra-Arterial Thrombolysis Vs. Mechanical Thrombectomy in Acute Minor Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion. *Front Neurol*. 2022; 13: 860987. doi: 10.3389/fneur.2022.860987
 64. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d. Epub 2005 Jun 16. PMID: 15961709.
 65. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019 Feb 26;neurintsurg-2018-014569. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569. Epub ahead of print. PMID: 30808653.
 66. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. 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 Jun 23;379(9834):2352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5. Epub 2012 May 23. Erratum in: *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):730. PMID: 22632908; PMCID: PMC3386495.
 67. Costello CA, et al. Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19:360–363.
 68. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E et al., Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2568-74

69. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Román L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2981-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330447.
70. Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, Saver JL. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2728-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005135. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25096731; PMCID: PMC4154062.
71. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S52-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70. PMID: 23008413.
72. Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, Buchan AM, Lo EH. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2726-30. doi: 10.1161/01.STR.0000143219.16695.af. Epub 2004 Sep 30. PMID: 15459442
73. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28. PMID: 26022637.
74. McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, Al-Shahi Salman R, Parry-Jones AR. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2020 Dec 7;21(2):128–36. doi: 10.1136/practneurol-2020-002763. Epub ahead of print. PMID: 33288539; PMCID: PMC7982923.
75. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, Bistran-Hall AJ, Mayo SW, Keyl P, Gandhi D, Morgan TC, Ullman N, Mould WA, Carhuapoma JR, Kase C, Ziai W, Thompson CB, Yenokyan G, Huang E, Broaddus WC, Graham RS, Aldrich EF, Dodd R, Wijman C, Caron JL, Huang J, Camarata P,

- Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Martin N, Awad I, Zuccarello M; MISTIE Investigators. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1228-1237. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30234-4. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27751554; PMCID: PMC5154627.
76. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, Dawson J, Gandhi D, Ullman N, Mould WA, Mayo SW, Mendelow AD, Gregson B, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Kase CS, Carhuapoma JR, Keyl PM, Diener-West M, Muschelli J, Betz JF, Thompson CB, Sugar EA, Yenokyan G, Janis S, John S, Harnof S, Lopez GA, Aldrich EF, Harrigan MR, Ansari S, Jallo J, Caron JL, LeDoux D, Adeoye O, Zuccarello M, Adams HP Jr, Rosenblum M, Thompson RE, Awad IA; CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):603-611. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32410-2. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28081952; PMCID: PMC6108339.
 77. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698.
 78. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, Whisnant JP. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*. 1987 Sep;22(3):319-27. doi: 10.1002/ana.410220307. PMID: 3674797.
 79. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7. doi: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
 80. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M, Norrving B, Petersson J. Prognosis of Intracerebral Hemorrhage Related to Antithrombotic Use: An Observational Study From the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Stroke*. 2021 Mar;52(3):966-974. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030930. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33563019.
 81. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral

- hemorrhage. **Crit Care Med.** 2008; 36:172–175. doi: 10.1097/01.CCM.0000297876.62464.6B.
82. Li Z, You M, Long C, Bi R, Xu H, He Q, Hu B. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front Neurol.* 2020 Jul 17;11:702. doi: 10.3389/fneur.2020.00702. PMID: 32765408; PMCID: PMC7380105.
 83. Goswami, D., Sharma, T., Das, C., Choudhury, B., & Bharadwaj, R. (2016). Prognostic Factors in Intracerebral Hemorrhage: A Hospital Based Prospective Study. *The Journal of medical research*, 2.
 84. Orbán-Kálmándi R, Árokszállási T, Fekete I, Fekete K, Héja M, Tóth J, et al. Modified in vitro clot lysis assay predicts outcomes in non-traumatic intracerebral hemorrhage stroke patients-The IRONHEART Study. *Front Neurol.* 2021. 12:613441. doi: 10.3389/fneur.2021.613441. eCollection 2021
 85. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001 Apr;32(4):891-7. doi: 10.1161/01.str.32.4.891. PMID: 11283388.
 86. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6. PMID: 18477843.
 87. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989 Jul;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.
 88. Szatmári S, Pascu I, Mihálka L, Mulesa SV, Fekete I, Fülesdi B, Csiba L, Zselyuk G, Szász J, Gebefügi J, Nicolescu S, Văsieșiu D, Smolanka VI, Bereczki D. The Mureș-Uzgorod-Debrecen study: a comparison of hospital stroke services in Central-Eastern Europe. *Eur J Neurol.* 2002 May;9(3):293-6. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00402.x. PMID: 11985638.
 89. Fekete K, Márton S, Tóth J, Csiba L, Fekete I, Bereczki D. Predictors of long-term outcome after intravenous or intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator treatment in the eastern Hungarian thrombolysis database. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jan;24(1):117-24. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.054. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25440339.

90. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1304-5. doi: 10.1161/01.str.27.8.1304. PMID: 8711791.
91. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42. Epub 2004 Aug 16. PMID: 15313941.
92. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, McCombe JA, Emery DJ, Dean N, Shuaib A. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Sep;76(9):1234-7. doi: 10.1136/jnnp.2004.047803. PMID: 16107357; PMCID: PMC1739813.
93. Saposnik G, Cote R, Phillips S, Gubitz G, Bayer N, Minuk J, Black S; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2310-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511402. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556583.
94. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3834-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561787. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19834014; PMCID: PMC2796543.
95. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res*. 2011;2011:108785. doi: 10.4061/2011/108785. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21876804; PMCID: PMC3161203.
96. Dudley N. Stroke in the very old: clinical presentations and outcomes. *Age Ageing*. 2008 Nov;37(6):724; author reply 724-5. doi: 10.1093/ageing/afn210. Epub 2008 Oct 7. PMID: 18840857.
97. Lebel Andre. Hallmann Stacey. Mortality: Overview, 2012 and 2013. Ottawa, ON, CA: Statistics Canada (2017)
98. Willey JZ, Petersen N, Dhamoon MS, Stillman J, Boden-Albala B, Elkind MS, Marshall RS. Safety of thrombolysis in patients over the age of 80. *Neurologist*. 2012 Mar;18(2):99-101. doi: 10.1097/NRL.0b013e318248ea3c. PMID: 22367841; PMCID: PMC3292776.

99. Yayan J. Effectiveness of alteplase in the very elderly after acute ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2013;8:963-74. doi: 10.2147/CIA.S48269. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23950641; PMCID: PMC3740821.
100. Chen CI, Iguchi Y, Grotta JC, Garami Z, Uchino K, Shaltoni H, Alexandrov AV. Intravenous TPA for very old stroke patients. *Eur Neurol*. 2005;54(3):140-4. doi: 10.1159/000089086. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16244487.
101. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002 Apr 9;105(14):1679-85. doi: 10.1161/01.cir.0000012747.53592.6a. PMID: 11940547.
102. Henriksen EH, Ljøstad U, Tveiten A, Naess H, Thomassen L, Mygland A. TPA for ischemic stroke in patients ≥ 80 years. *Acta Neurol Scand*. 2013 May;127(5):309-15. doi: 10.1111/ane.12008. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22988960
103. Héja M, Fekete I, Horváth L, Márton S, Fekete KE. Experiences With Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke by Elderly Patients-A "Real World Scenario". *Front Neurol*. 2021 Sep 13;12:721337. doi: 10.3389/fneur.2021.721337. PMID: 34589048; PMCID: PMC8473829.
104. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999 Jan;30(1):34-9. doi: 10.1161/01.str.30.1.34. PMID: 9880385.
105. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):737-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000252799.64165.d5. Epub 2006 Dec 20. Erratum in: *Neurology*. 2007 May 1;68(18):1547. PMID: 17182976.
106. Nardi K, Leys D, Eusebi P, et al. Influence of lipid profiles on the risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke: systematic review. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1(1):130-141. doi:10.1159/000335014
107. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*. 2014 Aug;2(8):81. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08. PMID: 25333056; PMCID: PMC4200641.

108. Jensen M, Schlemm E, Cheng B, Lettow I, Quandt F, Boutitie F, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fiehler J, Galinovic I, Thijs V, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Simonsen CZ, Gerloff C, Thomalla G. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front Neurol*. 2020 Aug 28;11:957. doi: 10.3389/fneur.2020.00957. PMID: 32982951; PMCID: PMC7483750.
109. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(suppl_1):S4-S8. doi:10.1093/neuros/nyz042
110. Bozzao L, Angeloni U, Bastianello S, Fantozzi LM, Pierallini A, Fieschi C. Early angiographic and CT findings in patients with hemorrhagic infarction in the distribution of the middle cerebral artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Nov-Dec;12(6):1115-21. PMID: 1763737.
111. Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Interv Neurol*. 2013;1(2):100-108. doi:10.1159/000346769
112. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768-74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4. PMID: 15016487.
113. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;2014(7):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3. PMID: 25072528; PMCID: PMC4153726.
114. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):100-108. doi:10.5114/aoms.2016.61009
115. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis.

- Radiology. 1982 Apr;143(1):91-6. doi: 10.1148/radiology.143.1.6977795. PMID: 6977795.
116. Xian Y, Zhang S, Inohara T, Grau-Sepulveda M, Matsouaka RA, Peterson ED, Piccini JP, Smith EE, Sheth KN, Bhatt DL, Fonarow GC, Schwamm LH. Clinical Characteristics and Outcomes Associated With Oral Anticoagulant Use Among Patients Hospitalized With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037438. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37438. PMID: 33591368; PMCID: PMC7887660.
 117. Batista A, Osório R, Varela A, Guilherme P, Marreiros A, Pais P, et al. Prediction of short-term prognosis in elderly patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur Geriatr Med*. 2021. doi: 10.1007/s41999-021-00529-w. Online ahead of print.
 118. Aguilar MI, Brott TG. Update in intracerebral hemorrhage. *Neurohospitalist*. 2011 Jul;1(3):148-59. doi: 10.1177/1941875211409050. PMID: 23983850; PMCID: PMC3726132.
 119. Rosenow F, Hojer C, Meyer-Lohmann C, Hilgers RD, Mühlhofer H, Kleindienst A, Owega A, Köning W, Heiss WD. Spontaneous intracerebral hemorrhage. Prognostic factors in 896 cases. *Acta Neurol Scand*. 1997 Sep;96(3):174-82. PMID: 9300072.
 120. Smajlović, Dzevdet et al. "Analysis of risk factors, localization and 30-day prognosis of intracerebral hemorrhage." *Bosnian journal of basic medical sciences* vol. 8,2 (2008): 121-5. doi:10.17305/bjbms.2008.2964
 121. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S. et al. Relative oedema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002 33:2636-41. doi: 10.1161/01.str.0000035283.34109.ea.
 122. Trifan G, Arshi B, and Testai FD.: Intraventricular hemorrhage severity as a predictor of outcome in intracerebral hemorrhage. *Front. Neurol*.2019. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00217>. It can be seen in up to 54% of ICH.
 123. Dowlatshahi D, Kosior JC, Idris S, Eesa M, Dickhoff P, Joshi M, et al.:On behalf of the PREDICT/Sunnybrook ICH-CTA study group. Planimetric hematoma measurement in patients with intraventricular hemorrhage is total volume a preferred target for reliable analysis? *Stroke*. 2012;43:1961–19. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654970Stroke>

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/21/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Héja Máté

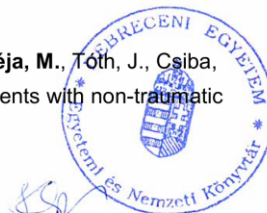
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,516

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

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

Debrecen, 2023.01.18.



12. FÜGGELÉK

1. NIHSS pontrendszer

		Pontszám
Tudati szint	Éber, élénk, reagál	0
	Aluszékony, minimális stimulációval ébreszthető, együttműködő, válaszol, reagál	1
	Kellő számban ismétlődő simulációra felfigyel, de letargiás vagy kábult; erős fájdalomingerre nem sztereotíp mozgást végez	2
	Csak reflexes motoros vagy autonóm effektusokkal, vagy egyáltalán nem válaszol, petyhüdt, nincsenek reflexek	3
Kérdésekre adott válasz (dátumra és életkorra vonatkozó, csak az első válasz minősítendő)	Mind a két válasz helyes	0
	Egy válasz helyes	1
	Mindkettő helytelen	2
Utasítások végrehajtása (a beteget felszólítjuk, hogy nyissa ki vagy csukja be a kezét és a szemét; csak az első válasz minősítendő)	Mindkét utasítást végrehajtja	0
	Egyik utasítást végrehajtja	1
	Egyik utasítást sem hajtja végre	2
Szemmozgások	Normál	0
	Részleges tekintésbénulás; pont adható, ha a tekintet abnormális egy vagy mindkét szemén, de kifejezett deviatio vagy teljes tekintésbénulás nincs jelen	1
	A kifejezett deviatio vagy a tekintésbénulás nem győzhető le oculocephalicus manőverrel	2
Látótér	Nincs látótérkiesés	0
	Parciális hemianopsia	1
	Teljes hemianopsia	2
Facialis paresis	Normál	0
	Minor	1
	Parciális	2
	Komplett	3
Izomerő (felső végtag) (csak a gyengébb oldal)	Végtagot 90 fokos pozícióban 10 mp-ig megtartja	0
	Végtagot 90 fokos pozícióban megtartja, de 10 mp-en belül süllyed	1
	Végtagot nem tudja megtartani 90 fokos pozícióban, de van némi erő kifejtés a gravitáció ellenében	2
	Nincs mozgás	3
Izomerő (alsó végtag) (csak a gyengébb oldal)	30 fokos pozícióban 5 mp-ig megtartja	0
	5 mp-es periódus végére a végtag félmagasságba süllyed	1
	Az 5 mp-es periódus végére a lábat leejti az ágyba, de van némi erő kifejtés a gravitáció ellenében	2
	A végtagot azonnal leejti az ágyba, nincs erő kifejtés a gravitáció ellenében	3
Végtag ataxia	Nincs	0
	Ataxia egy végtagon	1

	Ataxia két végtagon	2
Érzőkör (túvel tesztelve)	Nincs érzészavar	0
	Enyhétől a közepesig; a beteg a tűszúrás kevésbé élesnek vagy tompának érzi, de tudatában van, hogy megszúrták	1
	Kifejezettől a teljes érzésvesztésig, a beteg nincs tudatában a tűszúrásnak	2
Neglet	Nincs neglect	0
	Vizuális, tactilis vagy auditoros féloldali figyelmetlenség	1
	Kifejezett féloldali figyelmetlenség	2
Dysarthria	Nincs	0
	Enyhétől a közepesig; a beteg hibásan ejt ki legalább néhány szót, de kis nehézséggel megérthető	1
	A beteg beszéde érthetetlen	2
Aphasia	Nincs	0
	Enyhétől a közepesig; megnevezési hibák, szótalalási nehezítettség, paraphasia és/vagy a megértés kifejezett károsodása	1
	Súlyos Broca- vagy Wernicke (vagy variáns) aphasia	2
	Mutizmus vagy globalis aphasia	3

2. mRS skála

0	Egyáltalán nincs tünete/tünetmentes.
1	Tünete ellenére nincs érdemi rokkantság, minden szokásos feladatot és cselekvést képes kivitelezni.
2	Enyhe rokkantság, nem képes korábbi mindennapos feladatai mindegyikét elvégezni, de saját maga ellátására segítség nélkül képes.
3	Mérsékelt rokkantság, tevékenységeiben némi segítséget igényel, járni azonban segítség nélkül tud.
4	Mérsékeltlen súlyos rokkantság, segítség nélkül nem tud járni, és testi szükségleteit sem tudja segítség nélkül elvégezni.
5	Súlyos rokkantság, ágyhoz kötött, incontiens, állandó ellátást és felügyeletet igényel.
6	Elhunyt

3. ICH pontrendszer

Szempontok	ICH-score érték
Glasgow Coma Scale (GCS) score	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
ICH mérete (cm³)	
≥30	1
<30	0
Intraventriculáris vérzés (IVH) jelenléte	
van	1
nincs	0
Infratentoriális eredetű ICH	

igen	1
nem	0
Kor	
≥80 év	1
<80 év	0
ICH-score összértéke	0-6