

**A nagyérelzáródás jelentősége és korai detektálásának
lehetőségei akut ischaemiás stroke-ban**

PhD tézis

dr. Tárkányi Gábor

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

A doktori iskola és a Klinikai neuroimmunológia és stroke program
vezetője:

Dr. Komoly Sámuel, PhD, DSc

Témavezető:

Dr. Szapáry László, PhD

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika



Pécs, 2022

1. Bevezetés

Az akut stroke az egyik vezető halálok és az egyik leggyakoribb kiváltó tényezője a tartós rokkantságnak. Hazánkban évente mintegy 26 ezer akut stroke eset történik, jelentős terhet róva mind az egészségügyre, mind a társadalomra. A stroke esetek túlnyomó többsége (mintegy 80%-a) akut ischaemiás stroke (AIS), amely eseteknél az agyi keringés lokális megszűnése (ischaemiája) miatt alakul ki agykárosodás és neuronpusztulás. Az agy kiemelkedő keringési igényét és ezáltal ischaemiára való érzékenységét jól mutatja, hogy a teljes perctérfogat kb. 15-20%-a jut az agyba, annak ellenére, hogy tömege a testtömeg mindössze 2%-a. Az agyi vérellátást 4 fő artéria biztosítja, amelyek összetett ágrendszert hoznak létre az agyszövet körül és collaterálisokkal egymással is fontos kapcsolatokat létesítenek.

Az AIS etiológiája többféle, kialakulhat nagyératherosclerosis talaján, létrejöhet kardiogén embolizáció miatt, okozhatja kisérbetegség, valamint számos thrombosisra hajlamosító tényező is. Ennek megfelelően az AIS fő rizikófaktorai azok a kórképek, amelyek atherosclerosisra, illetve thrombus képződésre hajlamosíthatnak. A magasvérnyomás beteg, a diabetes mellitus (DM), a dyslipidaemia, valamint a pitvarfibrilláció (PF) gyakran előforduló betegségek és jelenlétük többszörösére növeli az AIS kialakulásának veszélyét. Szintén kiemelendő a növekvő életkor, a dohányzás, valamint számos örökletes betegség hajlamosító szerepe is.

Az AIS klinikai megjelenése rendkívül heterogén, a tünetek a károsodott agyterület lokalizációjától függenek. Általánosságban elmondható, hogy az elülső keringési terület (art. cerebri media (ACM) és art. cerebri anterior (ACA) ellátási területe) ischaemiája során ellenoldali hemiparesis, homonym hemianopia, a domináns félteke károsodása esetén beszédzavar, míg a nem domináns félteke károsodása esetén hemineglect alakul ki. A hátsó keringési terület (az art. veretbralisok (AV), az art. basilaris (AB) és az art. cerebri posteriorok (ACP) ellátási területe) károsodása esetén az agytörzsi és kisagyi, valamint hosszúpálya tünetek által karakterizált szindrómák jelennek meg. A stroke tüneteinek felismerését, valamint azok súlyosságának megítélését segítő számos stroke skála kerül kidolgozásra, mint például a Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) és a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

AIS során percenként közel 2 millió idegsejt pusztul el, ennek megfelelően az akut kezelés elsődleges célja az agyi keringés mihamarabbi helyreállítása, rekanalizáció elérése. Jelenleg a legszélesebb körben elterjedt rekanalizációs terápia a thrombus gyógyszeres

feloldását célozza, az intravénás thrombolysis (IVT) végzésére leginkább elterjedt szer az altepláz. Fontos megjegyezni viszont, hogy az IVT növeli az intrakraniális vérzés (sICH) kialakulásának veszélyét. Az nagy klinika vizsgálatok eredményeit összesítve látható, hogy a tünetek kezdetétől számított 4,5 órán túl végzett IVT esetén a beavatkozás kockázatai meghaladják annak várható hasznosságát.

Az AIS esetek egy részében az agyi erek proximális része záródik el, úgynevezett nagyérokklúzió (NÉO) alakul ki. Általában az art. carotis interna (ACI), az ACM M1, M2 és M3, az ACA A1 és A2, az AV, az AB, valamint az ACP P1 és P2 szakasz elzáródásait tekintik NÉO-nak, de a különböző vizsgálatokban jelentős heterogenitást van a pontos definíciót illetően. A NÉO-t szenvedett betegeknél az IVT önmagában csak az esetek töredék részében képes teljes rekanalizációt elérni. Effektív terápiás opcióként a mechanikus thrombectomia (MT) módszere áll rendelkezésre. Az elmúlt néhány évben több klinikai vizsgálat is igazolta, hogy modern endovaszkuláris eszközök alkalmazásával sikeresen távolíthatóak el NÉO-t okozó thrombusok, így teljes reperfüziót és következményesen jó funkcionális klinika kimenetek elérni.

A klinikai tünetek értékelését követően az AIS pontos diagnózisát képalkotó módszerek használatával kaphatjuk meg. A szélesebb körű elérhetőség és egyszerűbb alkalmazhatóság miatt a CT alkalmazása terjedt el. Natív CT vizsgálat segítségével elkülöníthető az ischaemiás és vérzéses stroke, valamint bizonyos szintig értékelhetőek a friss ischaemiás jelek. CT angiográfia (CTA) elsődleges a NÉO esetek detektálására és a kollaterális keringés pontos megítélésér, perfúziós mérésekkel pedig az irreverzibilisen károsodott és potenciális veszélyeztetett agyszövet kiterjedése vizualizálható.

Fontos megjegyezni, hogy mind az IVT, mind az MT esetében minél hamarabb kezdődik meg a beavatkozás a tünetek kialakulását követően, annál nagyobb az esély jó funkcionális kimenetel elérésére. Ebből adódóan a kiemelkedően fontos a tünetek korai felismerése és ezt követően az ellátás minél gyorsabb, gördülékenyebb megszervezése. A prehospitalis ellátás során a stroke-gyanú megerősítése, ezt követően pedig a beteg legközelebbi stroke-centrumba szállítása a fő szempont. Kiemelendő azonban, hogy a stroke-centrumok túlnyomó része csak IVT végzésére akkreditált, úgynevezett primer stroke centrum (PSC). A MT speciális eszközös és szakmai igénye miatt csak kiemelt, komprehenzív stroke centrumokban (CSC) végezhető, melyek száma azonban limitált.

Az AIS betegeket az IVT mihamarabbi megkezdése céljából a legközelebbi stroke centrumba kell szállítani, ami általában egy PSC. Amennyiben igazolódik NÉO, egy második mentőszállítással CSC-ba került átszállításra a páciens MT elvégzése céljából (az angol szakirodalomban drip-and-ship módszerként említik). Ebben az esetben az IVT a lehető leghamarabb megkezdődhet, azonban a NÉO esetekben ez csak mérsékelten eredményes, és a tünetkezdettől a MT-ig eltelt idő is jelentősen megnőhet a transzportok miatt. Egy másik nézet szerint azokat a betegeket, akik esetében nagyon magas a NÉO fennállásának valószínűsége, célszerű rögtön egy CSC-ba szállítani, így a MT a lehető legkorábban megkezdhető (mothership módszer), aminek eredményessége akár ellensúlyozhatná az IVT megkezdésének némi késését is. Ennek a módszernek az alkalmazásához azonban elengedhetetlen egy prehospitalisan is könnyen alkalmazható, valamint pontos és megbízható NÉO detektálási módszer alkalmazása.

2. Célkitűzések, módszerek

Jelen tézisben 4 munka kerül bemutatásra, melyek elsődleges célja a jelenleg elérhető prehospitalis stroke diagnosztikai módszerek (elsősorban stroke skálák) NÉO detektálásra való alkalmasságának vizsgálata, valamint új NÉO prediktálási módszerek kifejlesztése volt. Minden bemutatásra kerülő munka esetében az adatokat a STAY ALIVE akut stroke regiszterből nyertük ki (GINOP 2.3.2-15-2016-00048). Az említett regiszter egy multicentrikus, prospektív adatgyűjtés eredménye három hazai egyetemi kórház stroke centrumainak részvételével (Debreceni Egyetem, Szegedi Tudományegyetem, Pécsi Tudományegyetem). Minden AIS miatt ellátott beteg esetében részletes adatgyűjtés történt az anamnesztikus információkról, az akut ellátással kapcsolatos adatokról, a képalkotási eredményekről, valamint a rekanalizációs beavatkozások körülményeiről és eredményességéről is. NÉO diagnosztikájára alkalmazott módszer CTA volt (kevés esetben MRA), Rennert és mtsai. alapján NÉO-nak tekintettük az ACI extra-és intrakraniális akut elzáródásait, az ACM M1, M2 és M3, az ACA A1 és A2, az AV, az AB, valamint a ACP P1 és P2 szakaszán lévő okklúziókat.

A különböző stroke skálák NÉO detektálási pontosságát receiver operating characteristic (ROC) analízis segítségével vizsgáltuk, valamint az értelmezhetőség megkönnyítésére szenzitivitás (SN) és specificitás (SP) értékeket adtunk meg. Egyéni változók, valamint változók csoportja és a NÉO fennállása közti összefüggését logisztikus regresszió

analízissel elemeztük. Végül a rendelkezésre álló változók optimális kombinációjának meghatározásához többféle gépi tanulási módszert is alkalmaztunk.

3. Eredmények és következtetések

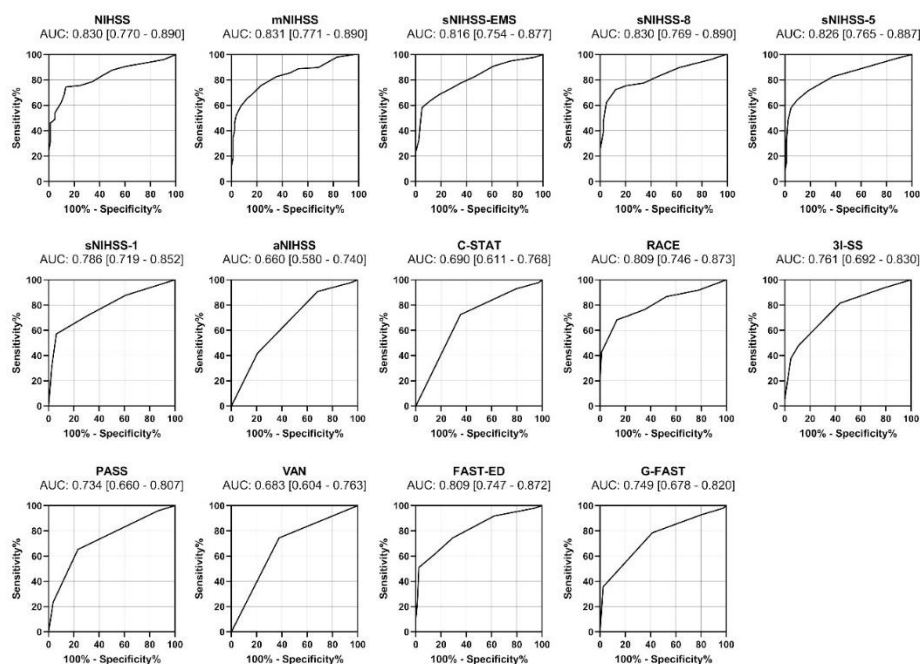
3.1. Stroke skálák képessége nagyérelzáródás detektálására akut ischaemiás stroke-ban

Első vizsgálatunkban összesen 14, gyakran használt stroke skála NÉO detektálására való alkalmasságának vizsgáltuk. Ebben a kutatásban olyan betegek adatait vizsgáltuk, akik a tünetek kialakulásától számított 4,5 órán belül felvételre kerültek a pécsi stroke centrumba AIS miatt.

Összesen 180 beteg (47,8% nő) adatait vizsgáltuk, 98 eseten állt fenn NÉO (54,4%). A NÉO-t szenvedő betegek tünetei jelentősen súlyosabbak voltak a NÉO-t nem szenvedőkéhez képest (NIHSS 13 vs 6 pont; $P < 0.001$). A PF előfordulása szignifikánsan gyakoribb, míg a DM gyakorisága alacsonyabb volt NÉO-t szenvedettek csoportjában (35,3% vs 17,1%; $P = 0,009$, valamint 20,0% vs 36,0%; $P = 0,024$).

A ROC görbe alatti terület (area under the curve [AUC]) az NIHSS (AUC: 0,830), a módosított NIHSS (0,831), az sNIHSS-EMS (0,816), az sNIHSS-8 (0,830), az sNIHSS-5 (0,826), a RACE (0,809), valamint a FAST-ED (0,809) skálák esetében volt a legmagasabb (1. ábra). Összesen 6 skála esetében találtunk olyan küszöbértéket, amellyel legalább 80%-os SN és 50%-os SP volt elérhető. Olyan küszöbértéket, amely legalább 70%-os SN-t és 75%-os SP-t biztosított 5 skála esetében azonosítottunk (1. táblázat).

Eredményeink alapján több stroke skála is alkalmas lehet NÉO detektálására AIS-ban. A kiemelkedő pontosság ellenére az NIHSS és a módosított NIHSS elsősorban kórházi felhasználásra alkalmasak, figyelembe véve, hogy felvételük szakmai tapasztalatot igényel és időigényes. Azonban látható, hogy a sNIHSS-EMS, sNIHSS-8, sNIHSS-5, RACE és a 3I-SS skálák is jó teljesítményt nyújtottak NÉO detektálására. Ezek a skálák viszont rövidebbek és felvételük nem feltétlenül igényel rutint, ezért alkalmazásuk akár prehospitalis körülmények között is kivitelezhető lehet. Azonban, mint a kapott eredmények is mutatják, egyik skála sem képes kiemelkedő SN-t és SP-t elérni egyidejűleg. Ennek következtében a NÉO pozitivitás küszöbértékét aszerint kell meghatározni, hogy elsősorban az álpozitív vagy az álnegatív esetek számát szeretnénk-e csökkenteni.



1.ábra Stroke skálák nagyérelzáródás detektálására való alkalmassága receiver operating characteristic (ROC) görbék alapján. A görbe alatti terület (AUC) értékei és 95%-os konfidencia intervallumok kerültek megadásra.

1. táblázat Stroke skálák diagnosztikus pontossága NÉO detektálásra AIS-ban

Stroke skála	Szenzitvitas (95% CI)	Specifitás (95% CI)
Küszöbértékek legalább 80%-os szenzitvitással és 50%-os specificitással		
NIHSS ≥ 6	87.8 (79.6-93.5)	50.0 (38.8-61.3)
mNIHSS ≥ 5	85.7 (77.2-92.0)	53.7 (42.3-64.8)
sNIHSS-EMS ≥ 5	82.7 (73.7-89.6)	53.7 (42.3-64.8)
sNIHSS-8 ≥ 4	82.7 (73.7-89.6)	54.9 (43.5-65.9)
sNIHSS-5 ≥ 3	82.7 (73.7-89.6)	62.2 (50.8-72.7)
3I-SS ≥ 2	81.6 (72.5-88.7)	56.1 (44.7-67.4)
Küszöbértékek legalább 70%-os szenzitvitással és 75%-os specificitással		
NIHSS ≥ 9	75.5 (65.8-83.6)	75.6 (64.9-84.4)
mNIHSS ≥ 7	75.5 (65.8-83.6)	76.8 (66.2-85.4)
sNIHSS-8 ≥ 6	75.5 (65.8-83.6)	79.3 (68.9-97.4)
sNIHSS-5 ≥ 4	71.4 (61.4-80.1)	81.7 (71.6-89.4)
RACE ≥ 4	71.4 (61.4-80.1)	78.1 (67.5-86.4)

Rövidítések: NÉO, nagyérelklúzió; AIS, akut ischaemiás stroke; CI; konfidencia intervallum; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mNIHSS, modified NIHSS; sNIHSS-EMS, shortened NIHSS for emergency medical services; sNIHSS, shortened NIHSS; aNIHSS, abbreviated NIHSS; C-STAT, Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool; RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale; 3I-SS, 3-Item Stroke Scale; PASS, Prehospital Acute Stroke Severity scale; VAN, Vision Aphasia Neglect scale; FAST-ED, Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination scale; G-FAST, Gaze Face Arm Speech Time scale.

3.2. A CPSS részletes súlyossági értékelése nagyérokklúzió kimutatására akut ischaemiás stroke esetén

A CPSS egy egyszerű, három stroke tünetet vizsgáló skála, amelyet a mentőszolgálatok széles körben használnak. Könnyen és gyorsan megtanulható, és jó képességgel rendelkezik a potenciális stroke esetek azonosítására. Sajnos azonban a NÉO detektálására csak mérsékelten képes. Fontos szempont viszont, hogy a CPSS csak három tünet (arcbénulás, felsővégtagi gyengeség és beszédzavar) jelenlétét vizsgálja, de ezek súlyosságát nem. Kutatásunk során azt vizsgáltuk, hogy a tünetek súlyosságának részletes értékelése növeli-e a CPSS pontosságát a NÉO esetek felismerésére. A részletes (detailed) CPSS skálát (d-CPSS) az NIHSS-nél alkalmazott súlyossági pontozás felhasználásával hoztuk létre (2. táblázat).

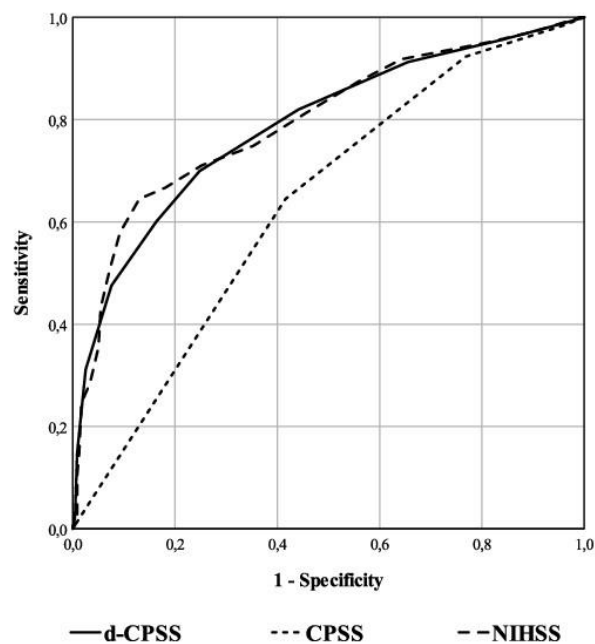
2. táblázat A CPSS és d-CPSS skálák pontozása az NIHSS alapján

Tünetek súlyossága	CPSS	d-CPSS	NIHSS pontozás	
Felső végtag				
Nincs süllyedés 10 mp-ig	0	0	0	0
Süllyed, nem esik vissza	1	1	1	1
Gravitációval szemben van mozgás	1	2	2	2
Gravitációval szemben nem tudja mozgatni	1	3	3	3
Nincs mozgás	1	4	4	4
Arcbénulás				
Nem észlelhető	0	0	0	0
Minor bénulás	1	1	1	1
Részleges bénulás	1	2	2	2
Teljes bénulás	1	3	3	3
Beszédzavar				
Nincs	0	0	0	0
Enyhe/közepes aphasia vagy dysarthria	1	1	1	1
Súlyos aphasia vagy dysarthria	1	2	2	2
Globális aphasia vagy beszédképtelen	1	3	3	2
Összpontszám	0 - 3	0 - 10		

Rövidítések: CPSS, Cincinnati Prehospital Stroke Scale; d-CPSS, részletes CPSS; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Összesen 421 AIS beteg (48,7% nő) adatait elemeztük, akik tünete 6 órán belül kezdődtek, 183 esetben (43,5%) igazolódott NÉO. A felvételi CPSS, d-CPSS és NIHSS pontszámok szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a NÉO-s beteg körében (medián pontszám: 3 vs 2; 5 vs 3; valamint 11 vs 6 pont; $P < 0,001$ mindegyik esetben). A felsővégtagi gyengeség (92,3% vs 71,8%; $P < 0,001$), az arcbénulás (85,8% vs 69,8%; $P < 0,001$) előfordulása gyakoribb volt a NÉO-t szenvedettek körében, de a beszédzavar gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (77,0% vs 74,5%; $P = 0,408$). A tünetek súlyossága és a NÉO fennállásának valószínűsége közti összefüggés szignifikánsnak bizonyult mindhárom

esetben a potenciális befolyásoló tényezők figyelembevételét követően (odds ratio 1 pont emelkedésenként: 2.045 [felsővégtagi gyengeség], 2.133 [arcbénulás], 2.299 [beszédzavar]; $P < 0,001$ minden esetben). ROC analízissel a d-CPSS AUC értéke szignifikánsan magasabb volt a CPSS értékéhez képest (0,788 vs 0,633; $P < 0,001$). Az NIHSS AUC értéke 0,795-nek bizonyult, ami nem különbözött szignifikánsan a d-CPSS értékétől ($P = 0,510$). A ROC görbék a 2. ábrán láthatóak. Az optimális küszöbértékek a NÉO esetek megkülönböztetésére a következők voltak: CPSS = 3 (SN: 64,5%, SP: 58,4%), d-CPSS ≥ 5 (SN: 69,9%, SP: 75,2%) és NIHSS ≥ 11 (SN: 64,5%, SP: 87,0%).



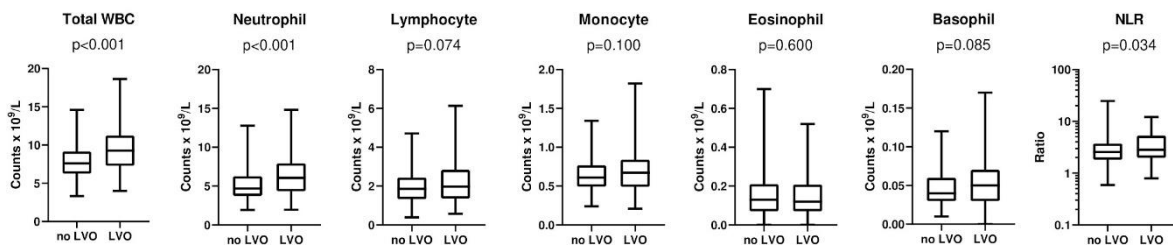
2. ábra Receiver operating characteristic (ROC) görbék, amelyek a vizsgált skálák nagyérelzáródás igazolására való képességét ábrázolják akut ischaemiás stroke esetén: Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS), részletes CPSS (d-CPSS) és National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Eredményeink alapján látható, hogy az NIHSS jelentősen jobban teljesít NÉO esetek detektálását illetően, mint a CPSS. Az NIHSS tekinthető a stroke súlyosság értékelés 'gold-standard' módszerének, azonban mint korábban is említésre került alkalmazása rutint igényel, ezért prehospitalisan nem elterjedt. A laikusok oktatására és mentők által is széleskörben használt CPSS, mint eredményeink is megerősítették, nem kellően pontos NÉO prediktálására. Kutatásunk viszont rávilágított arra, hogy a CPSS tünetek részletes súlyossági értékelésével jelentősen növelhető a skála NÉO detektálási képessége, az NIHSS-ét is megközelíti. A d-CPSS további előnyei lehetnek, hogy alkalmazása gyorsan elsajátítható és elvégzése kevés időt vesz igénybe.

3.3. Biomarkerek a nagyérelzáródás detektálásához: kapcsolat a leukocitaszám és a nagyérelzáródás között akut ischaemiás stroke-ban

Az elmúlt évek során számos vizsgálat történt olyan biomarkerek felkutatására, amelyek alkalmasak a különböző stroke típusok elkülönítésére. NÉO detektálásra egyértelműen alkalmas markert azonban eddig nem sikerült azonosítani. A másodlagos neuroinflammáció fontos szerepet játszik az AIS patogenezisében. Az ischaemiás agykárosodás szisztematikus gyulladásos választ vált ki, és a perifériás immunsejtek időfüggő aktiválódását idézi elő. A magasabb leukocitaszám (különösen a neutrofilek száma), valamint a stroke súlyossága és az infarktus nagysága között összefüggés igazolható. Figyelembe véve, hogy NÉO fennállása esetén kiterjedt agyterületeket érint ischaemiás károsodás, valamint, hogy ezekben az esetekben a tünetek általában súlyosabbak, feltételeztük, hogy a gyulladásos válasz nagysága és a NÉO jelenléte között is igazolható asszociáció.

Vizsgálatunkba összesen 419 beteg (43,9% nő) került bevonásra 4,5 belüli tünetkezdettel, 167 esetben (39,9%) igazolódott NÉO. Magasabb össz-fehérvérsejt (FVS) számot regisztráltunk a NÉO-t szenvedő betegeknél, mint azoknál, akiknél nem volt NÉO ($9,27 \times 10^9/L$ vs $7,61 \times 10^9/L$; $P < 0,001$). A főbb leukocita-altípusokat tekintve a neutrofilek számának mediánja szignifikánsan magasabb volt a NÉO-csoportban ($6,05 \times 10^9/L$ vs $4,69 \times 10^9/L$; $P < 0,001$). Ezzel szemben a többi altípus esetében nem észleltünk szignifikáns különbségeket a csoportok között (3. ábra). A neutrofil/limfocita arány valamivel magasabb volt az LVO-ban szenvedő betegeknél (2,83 vs 2,56; $P = 0,034$). A potenciális befolyásoló tényezőket is figyelembe véve független összefüggés igazolódott a teljes FVS számok, a neutrofilek, a limfociták, valamint a bazofilek számának emelkedése és a NÉO fennállásának valószínűsége között (3. táblázat).



3. ábra A felvételi össz-fehérvérsejt (WBC) és leukocita típusok számainak és a neutrofil/limfocita arány (NLR) értékek összehasonlítása AIS-ban a nagyérelzáródás (LVO) fennállásának függvényében. Téglalapok: 25-75% interkvartilis tartomány; középső vízszintes sávok: medián; külső vízszintes sávok: minimális és maximális értékek. Statisztika: Mann-Whitney U teszt.

3. táblázat A leukocitaszámok és a nagyérelzáródás jelenléte közötti összefüggések akut ischaemiás stroke-ban

	Nyers OR (95% CI)	P érték	Adjusztált OR (95% CI)*	P érték
Teljes FVS ($1 \times 10^9/L$ emelkedés)	1,292 (1,187 - 1,405)	<0,001	1,405 (1,209 - 1,632)	<0,001
Neutrofil ($1 \times 10^9/L$ emelkedés)	1,296 (1,181 - 1,421)	<0,001	1,344 (1,155 - 1,564)	<0,001
Limfocita ($1 \times 10^9/L$ emelkedés)	1,321 (1,064 - 1,641)	0,012	1,631 (1,106 - 2,407)	0,014
Monocita ($0,1 \times 10^9/L$ emelkedés)	1,112 (1,018 - 1,214)	0,018	1,048 (0,903 - 1,217)	0,535
Eozinofil ($0,1 \times 10^9/L$ emelkedés)	0,955 (0,807 - 1,131)	0,596	1,043 (0,799 - 1,363)	0,755
Bazofil ($0,01 \times 10^9/L$ emelkedés)	1,106 (1,024 - 1,194)	0,010	1,296 (1,119 - 1,501)	<0,001

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, konfidencia intervallum; FVS, fehérvérsejt; L, liter.

* Figyelembe vett változók: nem, felvételi NIHSS pontszám, szisztolés vérnyomás, diasztolés vérnyomás, testhőmérséklet, INR érték, cukorbetegség, pitvarfibrilláció, krónikus szívelégtelenség, korábbi stroke/TIA, rosszindulatú daganat a kórelőzményben és antikoaguláns vagy antidiabetikus terápia a stroke kialakulásakor.

ROC analízis alapján a teljes FVS (AUC: 0,667; $P < 0,001$) és a neutrofil leukociták száma (AUC: 0,655; $P < 0,001$) mérsékelten képes a NÉO esetek elkülönítésére. Marginálisan szignifikáns képesség igazolódott a neutrofil/limfocita arányok esetében (AUC: 0,563; $P = 0,030$). Érdekesség még, hogy a medián felvételi FVS és neutrofilszám szignifikánsan magasabb volt a posterior NÉO-t szenvedőknél, az anterior keringési területi NÉO-s betegekéhez képest ($8,77 \times 10^9/L$ vs $10,46 \times 10^9/L$; $P = 0,005$ és $5,89 \times 10^9/L$ vs $7,06 \times 10^9/L$; $P = 0,001$).

Vizsgálatunk fő eredménye, hogy a leukocitaszámok (különösen a teljes FVS és a neutrofilok száma) összefüggésben áll a NÉO fennállásának valószínűségével az AIS korai fázisában. Az NÉO-ban nem szenvedő betegekhez képest, a NÉO eseteknél már a stroke kezdetét követő első órákban magasabb FVS- és neutrofilszámot lehetett kimutatni. Ez rávilágít a szisztémás gyulladásos mechanizmusok szerepére és annak gyors aktiválódására ischaemiás agykárosodást követően. Habár önmagukban a leukocitaszámok nem kellően pontosak a NÉO esetek megbízható detektálására, az általunk leírt összefüggések rávilágítanak arra, hogy a neuroinflammációs markerek ígéretes irányba lehet a NÉO biomarkerek utáni kutatásoknak.

3.4. A nagyérelzáródás detektálásának optimalizálása akut ischaemiás stroke-ban gépi tanulási módszerek segítségével

A jelenleg elérhető stroke skálák túlnyomó többsége csak neurológiai tüneteket vizsgál és nem tartalmaz más jellegű változókat. Több kutatás és saját eredményeink is megerősítették viszont, hogy bizonyos anamnesztikus adatok (pl. PF fennállása), vitális paraméterek (pl. szisztolés vérnyomásérték) és egyes biomarkerek is jó prediktív értékkel bírnak. Ezen vizsgálatunk célja számos klinikai paraméter és a NÉO fennállásának valószínűsége közti összefüggés átfogó vizsgálata volt, valamint a változók NÉO detektálás szempontjából legoptimálisabb kombinációjának meghatározása gépi tanulási módszerek segítségével.

Összesen 526 beteg (46,2% nő) adatait vizsgáltuk (4,5 órán belüli tünetkezdés), 227 esetben igazolódott NÉO (43,2%). Minden beteg esetében 41 klinikai paraméter került rögzítésre 4 csoport szerint: anamnesztikus/demográfiai adatok, vitális paraméterek, laboratóriumi értékek, tüneti változók. Egyenként vizsgálva a változókat összesen 8 nem tüneti paraméter esetén igazolódott szignifikáns különbség a NÉO fennállása szerinti csoportok között: felvételi NIHSS pontszám (medián 12 vs 6 pont; $P < 0,001$), szisztolés vérnyomás (medián 160 vs 169,5 Hgmm; $P = 0,005$), diasztolés vérnyomás (86 vs 90 Hgmm; $P = 0,034$), INR (1,03 vs 1,00; $P < 0,001$), össz-FVS szám ($8,62 \times 10^9/L$ vs $7,94 \times 10^9/L$; $P = 0,005$), haemoglobin szint (138 vs 141 g/dL; $P = 0,005$), PF az anamnézisben (35,8% vs 17,5%; $P < 0,001$), krónikus szívelégtelenség (17,9% vs, 8,9%; $P = 0,002$). Az NIHSS alapján értékelt tüneti változókat illetően csak a dysarthria és a hemihypaesthesia esetén nem igazolódott szignifikáns különbség a csoportok között, minden más tünet szignifikánsan gyakrabban fordult elő és jelentősen súlyosabb volt NÉO fennállása esetén.

Az adatok előszűrését követően a változókiválasztáshoz a least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regresszió módszerét alkalmaztuk. Ennek segítségével összesen 9 változó került kiválasztásra: aphasia, arcbénulás, tudati szint, látótér kiesés, tekintésbénulás, felsővégtagi gyengeség, PF az anamnézisben, ismert krónikus szívelégtelenség, össz-FVS szám. A kiválasztott változókat felhasználva négy gépi tanulási módszer próbáltunk ki (véletlenszerű döntési erdők (VDE), logisztikus regresszió (LR), rugalmas hálók (RH) és egyszerű neurális hálózat (ENH)). A modellek teljesítményének validációjához 10-szeres keresztellenőrzést alkalmaztunk. A kapott AUC értékek a tanulási halmaznál majd a 10-szeres keresztellenőrzést követően 0,986 és 0,736 voltak a VDE modellnél, 0,816 és 0,775 a LR-nél,

0,813 és 0,773 a RH-nál és 0,808 és 0,772 az ENH-nál. A NIHSS AUC értéke 0,783 és 0,790 volt a keresztellenőrzés után ($P < 0,001$).

Az általunk kapott eredmények rámutatnak, hogy a tünetek vizsgálata adhatja a NÉO detektálása szempontjából a legtöbb információt, azonban egyéb, nem tüneti változók is fontos szerepet kaphatnak komplex NÉO detektálási módszerek kifejlesztésében. A PF és a krónikus szívelégtelenség fennállása könnyen kideríthető akár prehospitalisan is, azonban a FVS szám mérése így nem lehetséges. Kiemelendő eredmény, hogy a gépi tanulási módszerekkel optimalizált modellek teljesítményei az NIHSS-ével hasonló szinten voltak, azt viszont nem tudták jelentősen meghaladni. Ez utalhat arra, hogy az általunk is figyelembe vett változók nem kellően NÉO specifikusak, az észlelt asszociációk nem igazolnak ok-okozati viszonyt, illetve azokat számos számunkra ismeretlen befolyásoló tényező is módosíthatja. Ebből következően a jövőben nagy szükség lehet NÉO specifikus változók, elsősorban biomarkerek azonosítására. A gépi tanulási módszerek szerepe egyre növekszik optimalizált diagnosztikus modellek megalkotásában, alkalmazásukhoz azonban nagymennyiségű adat szükséges (big-data). Ilyen adatbázisok létrehozásában lehet kiemelt szerepe a stroke-regisztereknek.

4. Összefoglalás, következtetések

Kutatásaim során sikerült igazolni, hogy több stroke skála is alkalmas lehet a NÉO esetek detektálására. Ezek akár a prehospitalis betegutak meghatározásában is fontos szerepet játszhatnak. Fontos azonban megjegyezni, hogy a legpontosabb skálák alkalmazása rutin igényel és felvételük időigényes, ezért a mentőellátás során rutinszerűen nem használhatóak. Ezzel szemben az egyszerűbb, prehospitalis használatra optimalizált skálák teljesítménye alacsonyabb, esetükben kompromisszum szükséges a jó szenzitivitás és a jó specificitás között. Ezt az ellentétet segítheti megoldani, ha az egyszerű stroke skálák által vizsgált tünetek számát nem, viszont azok értékelésének részletességét növeljük. Eredményeink alapján a CPSS által vizsgált tüneteket az NIHSS részletességével vizsgálva egy olyan skála jön létre, amely teljesítménye az NIHSS-ét közelíti. Ezekon kívül fontos szerepe lehet NÉO specifikus változók és markerek azonosításának, valamint a gépi tanulási módszerekkel komplex NÉO detektálási modellek megalkotásának. Esetünkben a FVS számok, valamint két gyakran előforduló kórkép (PF és krónikus szívelégtelenség) és a NÉO fennállásának valószínűsége közti összefüggést sikerült igazolni.

5. Publikációs jegyzék

Tudományos közlemények:

- összes: 9
- angol nyelven: 7

Kummultatív impaktfaktor: 19.574 (a 2021-es Journal Citation Reports™ alapján)

A tézishez kapcsolódó publikációk (kummultatív impaktfaktor: 8.837)

1. Tárkányi G, Karádi ZN, Csécei P, et al. Capability of stroke scales to detect large vessel occlusion in acute ischemic stroke - a pilot study. Stroke-skálák képessége nagyérelzáródás detektálására akut ischaemiás stroke-ban – pilot vizsgálat. Ideggyogy Sz. 2021;74(3-4):99-103. doi:10.18071/isz.74.0099 **IF:0.427**
2. Tarkanyi G, Csecsei P, Szegedi I, et al. Detailed severity assessment of Cincinnati Prehospital Stroke Scale to detect large vessel occlusion in acute ischemic stroke. BMC Emerg Med. 2020;20(1):64. doi:10.1186/s12873-020-00360-9 **IF: 2.119**
3. Tarkanyi G, Karadi ZN, Szabo Z, Szegedi I, Csiba L, Szapary L. Relationship between leukocyte counts and large vessel occlusion in acute ischemic stroke. BMC Neurol. 2020;20(1):440. doi:10.1186/s12883-020-02017-3 **IF: 2.474**
4. Tarkanyi G, Tenyi A, Hollos R, Kalmar PJ, Szapary L. Optimization of Large Vessel Occlusion Detection in Acute Ischemic Stroke Using Machine Learning Methods. Life (Basel). 2022;12(2):230. doi:10.3390/life12020230 **IF:3.817**

Egyéb közlemények

5. Csecsei P, Tarkanyi G, Bosnyak E, et al. Risk analysis of post-procedural intracranial hemorrhage based on STAY ALIVE Acute Stroke Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(7):104851. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104851 **IF: 2.136**
6. Kalmár JP, Tárkányi G, Karádi NZ, et al. A mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében [The role of intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in the treatment of large vessel occlusion strokes]. Ideggyogy Sz. 2022;75(1-02):23-29. doi:10.18071/isz.75.0023 **IF: 0.427**
7. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Nagy CB, et al. Comparing Endovascular Treatment Methods in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusion Focusing on Clinical Aspects. Life (Basel). 2021;11(5):458. doi:10.3390/life11050458 **IF: 3.817**
8. Bogner P, Chadaide Z, Lenzsér G, et al. Stroke-ellátást támogató teleradiológiai hálózat a Nyugat- és Dél-Dunántúlon [Teleradiology-based stroke network in Western and Southern Transdanubia in Hungary]. Orv Hetil. 2021;162(17):668-675. doi:10.1556/650.2021.32097 **IF: 0.497**
9. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Karadi ZN, Szapary L, Bosnyak E. The Impact of Diabetes Mellitus and Admission Hyperglycemia on Clinical Outcomes after Recanalization Therapies for Acute Ischemic Stroke: STAY ALIVE National Prospective Registry. Life. 2022; 12(5):632. doi.10.3390/life12050632 **IF:3.817**

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretnék köszönetet mondani Dr. Szapáry Lászlónak, aki a PhD programba való jelentkezéstől a dolgozat elkészítéséig irányította munkámat. Segített megérteni a folyamatos szakirodalmi áttekintés fontosságát, elsajátítani a kritikus gondolkodást, fejleszteni az ötleteim és eredményeim bemutatásának készségét, és általában motiváltnak maradni. Emellett az élet számos más, egy fiatal kutatót befolyásoló aspektusában is sokat segített. Tanácsa, támogatása és ösztönzése nélkülözhetetlennek bizonyult e disszertáció megírása során.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Janszky Józsefnek, a Neurológiai Klinika igazgatójának is, aki optimális körülményeket biztosított számomra a kutatáshoz.

Köszönöm továbbá a Transzlációs Orvostudományi Intézet munkatársainak - nevezetesen Prof. Hegyi Péter, Dr. Erőss Bálint, Dr. Farkas Nelli és Dr. Földi Mária - a STAY ALIVE stroke regiszterrel kapcsolatos feladatokban nyújtott segítségért.

Köszönettel tartozom a Dr. Czeiter Endre által vezetett kutatócsoportnak, akik mindig segítettek a biomarker-kutatással kapcsolatos kérdések megválaszolásában. Dr. Molnár Tihamér és Dr. Fehér Gergely a publikálás folyamatával kapcsolatban fontos tudnivalókat és tapasztalatokat osztottak meg velem, és többször segítettek a kézirataim átdolgozásában.

Külön köszönet az E-Group ICT Software Zrt. és az InnoHealth DataLake projekt több munkatársának - Dr. Mátyus Péter, Dr. Tényi Ákos, Dr. Hollós Roland és Garami Gábor - akik segítettek betekintést nyerni az egészségügyi informatika és a modern statisztikai módszerek világába.

Őszinte köszönet minden kollégámnak és társszerzőnek, akik minden kutatási projektben segítettek és támogatták eredményeink publikálását (különösen Kapus Viktória, Géra Gabriella, Dr. Csécsei Péter, Dr. Szegedi István és Dr. Annus Ádám).

Végül köszönet Jozifek Eszternek, aki végig támogattott, még ha ez nem is volt annyira örömteli sokszor, valamint családomnak és barátaimnak, akik megértően állnak mellettem akkor is, amikor a velük töltött idő rovására dolgoztam. Ők adtak erőt a szakdolgozat elkészültéig.