

# **Akut ischaemiás stroke endovascularis ellátásának klinikai aspektusai**

## **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZIS**

**Dr. Kalmár Péter János**

Témavezető: Dr. Szapáry László, PhD

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, PhD, DSc

PTE KK Neurológiai Klinika, Stroke Tanszék



**Pécs, 2023**

## 1. Bevezetés

A WHO definíciója alapján a stroke, az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, hirtelen kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több, mint 24 órán keresztül fennáll vagy halált okoz, és amelynek bizonyíthatóan nincsen más oka, mint az agy érrendszerében kialakult változás. A stroke a világ második vezető haláloka és a tartós ápolást igénylő rokkantság első számú kiváltója. Az akut stroke-ok körülbelül 87%-a érelzáródás okozta ischaemiás stroke, míg a fennmaradó 13% vérzéses eredetű. Hazánkban 40-50 ezer ember (~45,4 stroke eset/10 000 fő) szenved akut stroke-ot évente, átszámítva minden 10. percben kórházba kerül valaki a kórkép miatt. A betegség következtében minden második beteg meghal (~25 000 fő/év).

Az emberi agyat párhuzamosan négy nagyartéria, a két arteria carotis interna (ACI) és a két arteria vertebralis (AV) látja el vérrel. Az agyat ellátó erek közötti összeköttetést az agyalapon létrejövő anastomosis hálózat (Willis-féle circulus arteriosus cerebri) biztosítja.

Az akut ischaemiás stroke (AIS) általában egy súlyos fokú fokális hypoperfúziós eseménnyel kezdődik, de az emiatt kialakuló agyi károsodás órákig vagy napokig is tarthat. A véglegesen károsodott agyi terület kiterjedtsége két fő tényezőtől függ: az ischaemia mértékétől és annak időtartamától. Az ischaemia sújtotta agyi területnek azt a részét, ahol a perfúzió az infarktusküszöb (8-10 ml/p/100 g) alá csökken, infarktus magnak (core), míg a core régió körül kialakuló csökkent keringésű, de potenciálisan még megmenthető területet félárnyéknak (penumbra) nevezzük. Amennyiben e régió vérátáramlásának helyreállítása időben megtörténik, a terület életképes marad, ellenkező esetben elhal.

Az ischaemiás stroke hátterében az esetek körülbelül egyharmadában nagyérokklúzió (NÉO) áll, amely az agyi erek proximális szakaszának elzáródását jelenti. A vizsgálatok elsősorban az arteria carotis interna (ACI) intracranialis szakasz, az a. cerebri media M1, M2, M3, az a. cerebri anterior A1, A2, az a. cerebri posterior P1, P2 szakasz, az a. vertebralis és az a. basilaris elzáródását tekintik NÉO-nak, azonban a különböző kutatásokban a pontos definíció kissé eltérhet. Az ischaemiás stroke kezelés elsődleges célja az elzáródott ér mielőbbi rekanalizációja.

Az ischaemiás stroke kezelés fő célja az elzáródott ér mielőbbi rekanalizációja. A rekanalizáció elsődleges módja a közelmúltig az intravénás thrombolysis (IVT) volt, amely során a szisztémás keringésbe juttatott thrombolytikummal (rekombináns szöveti plazminogénaktivátor, rt-PA) kíséreljük meg az elzáródást okozó thrombus feloldását. Ennek ellenére, korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az IVT hatékonysága fordítottan arányos az elzáródott ér átmérőjével, illetve az elzáródást okozó thrombus hosszával, így a proximális

érszakaszt érintő okklúziók esetében mérsékelt hatékonyságú.

Az elmúlt években közölt randomizált vizsgálatok eredményeként egyre nagyobb teret nyert és rutin klinikai beavatkozássá vált a NÉO-k endovascularis úton történő megnyitása, a korábban említett esetekben is magas rekanalizációs arányt biztosító mechanikus thrombectomia (MT). Továbbá, a legújabb képalkotó módszerek segítségével (perfúziós képalkotás) végzett penumbra alapú betegkiválasztással a kezelési időablakok jelentősen növelhetők, MT esetén akár 24 órával, míg thrombolysis esetén akár 9 órával a tünetek kialakulását követően is sikeresen végezhető rekanalizációs kezelés.

## **2. Célkitűzés és általános módszertan**

Az AIS endovascularis ellátása egyre inkább rutinszerű beavatkozásnak tekinthető, habár jó néhány kérdés jelenleg is megválaszolásra vár. A dolgozat alapjául szolgáló kutatásainkban a MT alkalmazásával kapcsolatos jelenleg is aktuális kérdésköröket vizsgáltuk:

1. Az akut agyi NÉO esetén végzett kombinált terápia (KT) (megelőző IVT-t követő MT) és direkt MT (dMT) hatékonyságának és biztonságosságának értékelése, a két módszer egymással történő összehasonlítása.
2. Az elülső keringési területi tandem okklúziók (TO) pontos endovascularis ellátásának vizsgálata, különös tekintettel a MT-t megelőző ACI lézió megnyitásának módjára (akut carotis stent [ACS] vagy önálló ballon angioplasztika [BAO]).
3. Vizsgálni kívántuk a diabetes mellitus (DM) és a felvételtkor hiperglikémia (FHG) prognosztikai hatását a rekanalizációs kezelést (önálló IVT vagy MT) követő funkcionális és klinikai kimenetelre.

A doktori disszertációmban bemutatott vizsgálatok mindegyike a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter prospektív betegadatainak retrospektív analízisein alapszik. A regiszter 2017 novembere óta aktív, már több mint 1400 beteget vontunk be és a betegbeválogatás jelenleg is tart. Az értekezésben foglalt vizsgálatok beválogatási kritériumai kissé különböztek egymástól, azonban a vizsgált betegcsoportok közös módszertani jellemzőit a jelen fejezetben mutatom be.

Vizsgálatainkba elsősorban azok a betegek kerültek beválogatásra, akik 2017 novembere és 2021 decembere között ischaemiás stroke miatt rekanalizációs kezelésben részesültek a közreműködő centrumok (Debreceni Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem) valamelyikében. A rekanalizációs kezelés magában foglalta az IVT-t, a MT-t és a KT-t egyaránt. A betegfelvételtkor a betegadatokat részletesen rögzítettük. A stroke

súlyosságát az NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skála szerint értékeltük, a pontszám a beérkezést követően rögtön, majd 24 és 72 órával került rögzítésre egy gyakorlott neurológus által. Minden betegnél stroke protokoll szerint koponya CT-t végeztünk (natív és multifázisos CT angiográfia), amit a tünetkezdettől számított 6 órán túli esetekben CT perfúzióval is kiegészítettünk.

Elsődleges kimeneti végpontként a 90. napon felvett módosított Rankin Skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt vizsgáltuk, jó funkcionális kimenetnek az mRS 0-2 értéket tekintettük. Az egyéb vizsgált kimenetek közé tartozott a 90 napos halálozás, a MT során elért sikeres rekanalizáció és a rekanalizációt követően kialakult szimptomás intracranialis vérzés (sICH). A vérzéses transzformációk súlyosságát a European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) klasszifikációnak megfelelően elemeztük a 24 órás kontroll képalkotó vizsgálatot követően. Sikeres rekanalizációnak a modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) skála szerinti mTICI 2b, 2c és 3 értéket, illetve szimptomás intracranialis vérzésnek az ECASS parenchymalis haematoma 1-es és 2-es típusát tekintettük, amennyiben az a NIHSS skála 4 pontos emelkedésével társult.

A statisztikai számításokat SPSS (verzió 26, IBM, New York) programmal végeztük. A normalitást a Kolmogorov–Smirnov teszttel és hisztogramok segítségével értékeltük. A kvantitatív adatokat átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) vagy median és interquartilis (IQR) tartomány formájában fejeztük ki. A kategorikus változókat Chi<sup>2</sup> vagy Fisher-féle egzakt módszerrel elemeztük. A folytonos változók összehasonlítására Student t-teszt vagy Mann-Whitney U tesztek alkalmaztunk. Bináris logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk a kiindulási betegparaméterek és a klinikai kimenetek közötti összefüggések értékelésére. A potenciális kovariánsok adjusztálásakor, az univariáns analízisben kapott  $p < 0,1$  értékű változókat vizsgáltuk tovább a multivariáns logisztikus regressziós modellben. A  $< 0,05$  p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

### **3. Vizsgálataink eredményei és konklúziói**

#### **3.1 Mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében**

Első vizsgálatunkban a KT és a dMT biztonságosságát és hatékonyságát értékeltük, illetve a két módszert hasonlítottuk össze egymással. Minden olyan 4,5 órán belüli tünetkezdettű NÉO okozta elülső területi AIS-os beteget beválogattunk, aki 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n esett át a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Idegsebészeti Klinikáján. Azok a betegek kerültek elsősorban a dMT betegcsoportba, akik bármilyen – a hivatalos irányelvekben foglalt - kontraindikációval rendelkeztek az IVT-el szemben.

Összesen 142 (53,5% nő), 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be a vizsgálatba, 81 (57,0%) esetben dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban részesült. A két csoport klinikai paramétereit mutatja be a 1. Táblázat. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a társbetegségek (hypertonia, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség) előfordulása. A MT-t követő eredményes revaszkularizáció (mTICI  $\geq$  2b) arányában (94,2% vs. 98,0%,  $p=0,318$ ) és a 24 órás kontroll képalkotón detektált sICH számában (2,5% vs. 3,4%,  $p=0,757$ ) nem mutatkozott szignifikáns különbség a vizsgált betegcsoportok között. A 90. napon a dMT-val kezelt betegek 40,8%-a ért el kedvező funkcionális kimenetelt, míg a KT-ban részesülőknél ez az arány 46,3% volt ( $p=0,542$ ), a mortalitások tekintetében 33,8%-os és 25,9%-os arányokat kaptunk ( $p=0,343$ ). Az általunk vizsgált kimenetek és a KT alkalmazása közötti összefüggéseket ábrázolja a 2. Táblázat. A táblázat eredményei azt mutatják, hogy az adjusztálást megelőzően és a nemre, életkorra, és felvételkedori NIHSS-re történő adjusztálást követően sem volt azonosítható szignifikáns kapcsolat a KT elvégzése és az általunk vizsgált kimenetek között.

Vizsgálatunk eredményei rámutatnak arra, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelése mérsékelt fokban javítja a stroke kimenetelét, illetve nem növeli szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések gyakoriságát, alátámasztva a nemzetközi és hazai irányelvek témakörrel kapcsolatos ajánlását.

**1. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a vizsgált csoportok között.

|  | dMT<br>(n=81) | KT<br>(n=61)  | p-érték |
|--|---------------|---------------|---------|
| Életkor, év, átlag (±SD)                                   | 69,9 (±12,1)  | 66,1 (±13,1)  | 0,081   |
| Nem, nő, % (n)   | 51,9 (42)     | 55,7 (34)     | 0,646   |
| Felvételkori NIHSS, median (IQR)                           | 12 (9-18)     | 15 (11-18)    | 0,248   |
| Tünetkezdet-kórházi felvétel között eltelt idő, perc (IQR) | 77 (44-113)   | 79 (54-111)   | 0,850   |
| Hypertonia, % (n), 5 HA                                    | 88,5 (69)     | 74,6 (44)     | 0,034   |
| Diabetes mellitus, % (n), 12 HA                            | 33,8 (26)     | 13,2 (7)      | 0,008   |
| Hyperlipidaemia, % (n), 46 HA                              | 57,1 (32)     | 65,0 (26)     | 0,438   |
| Pitvarfibrilláció, % (n), 10 HA                            | 50,0 (37)     | 32,8 (19)     | 0,047   |
| Ischaemiás szívbetegség, % (n), 35 HA                      | 48,3 (29)     | 27,7 (13)     | 0,030   |
| Szisztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)                   | 140 (130-165) | 150 (130-170) | 0,442   |
| Diasztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)                   | 80 (73-90)    | 82 (80-90)    | 0,156   |
| Érkezéskori glükózsztint, mmol/l, median (IQR)             | 7,1 (6,1-8,1) | 6,9 (6,1-8,8) | 0,877   |
| ASPECTS, median (IQR)                                      | 9 (8-10)      | 9 (8-10)      | 0,968   |
| Primer transzporttal érkező betegek aránya, % (n)          | 55,6 (45)     | 63,9 (39)     | 0,321   |
| Tünetkezdet-IVT kezdeti idő, perc median (IQR)             | -             | 135 (110-180) | -       |
| Tünetkezdet-revascularizációs idő, perc median (IQR)       | 295 (225-372) | 298 (225-341) | 0,851   |
| Szimptomás intracranialis vérzés, % (n), 3 HA              | 2,5 (2)       | 3,4 (2)       | 0,757   |
| Sikeres rekanalizáció (mTICI ≥ 2b), % (n) 6 HA             | 94,2 (76)     | 98,0 (60)     | 0,318   |
| 30 napos kedvező kimenetel (mRS ≤ 2), % (n)                | 34,7 (28)     | 43,6 (27)     | 0,307   |
| 90 napos kedvező kimenetel (mRS ≤ 2), % (n)                | 40,8 (33)     | 46,3 (28)     | 0,542   |
| 30 napos mortalitás, % (n)                                 | 22,2 (18)     | 23,6 (14)     | 0,851   |
| 90 napos mortalitás, % (n)                                 | 33,8 (27)     | 25,9 (16)     | 0,343   |

Rövidítések: dMT, direkt mechanikus thrombectomia; KT, kombinált terápia; n, elemszám; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TIA, transient ischemic attack; HA, hiányzó adat; BMI, testtömeg index; CRP, C-reaktív protein; IVT, intravénás thrombolysis; mRS, módosított Rankin Skála; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction

**2. Táblázat** A vizsgált kimenetek és a kombinált terápia közötti összefüggések.

|                                      | Nem adjusztált<br>OR (95% CI) | Adjusztált*<br>OR (95% CI) |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 90 napos kedvező kimenetel (mRS ≤ 2) | 1,249 (0,611 - 2,550)         | 1,150 (0,495 - 2,670)      |
| 90 napos mortalitás                  | 0,685 (0,313 - 1,499)         | 0,716 (0,283 - 1,812)      |
| Sikeres rekanalizáció (mTICI ≥ 2b)   | 2,954 (0,320 - 27,274)        | 1,828 (0,177 - 18,835)     |
| sICH                                 | 1,739 (0,697 - 4,340)         | 1,727 (0,633 - 4,714)      |

\*Adjusztálva: nem, életkor, felvételi NIHSS

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin Skála; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

### ***3.2 Az endovascularis terápiás módszerek összehasonlítása tandem okklúzió okozta akut ischaemiás stroke-ban***

A tandem okklúzió (TO) okozta AIS-ok esetén az intracranialis NÉO mellett az ipsilateralis, extracranialis arteria carotis interna (EACI) high-grade szűkülete vagy teljes okklúziója is párhuzamosan fennáll. A hivatalos irányelvek szerint TO esetén az intracranialis thrombectomia mellett az EACI megnyitása megfontolandó (IIB evidencia), azonban az optimális EACI revascularizációs technika, ezen belül is az akut stent szükségessége továbbra sem tisztázott.

A második vizsgálatunk során az elülső keringési területi TO-ban alkalmazott endovascularis kezelési (EVK) módszereket vizsgáltuk. Elsősorban a MT-t megelőző akut ACS-el és a ballon-asszisztált tracking (BAT) technika szerinti BAO-val kezelt betegek klinikai paramétereit és kimeneteleit hasonlítottuk össze. Kutatásunkba minden olyan beteget beválogattunk, aki TO okozta akut stroke miatt EVK-ben részesült 2017 novembere és 2020 decembere között a három közreműködő stroke centrumban (Debrecen, Pécs, Szeged). Tandem elzáródásnak tekintettük az intracranialis okklúzió (t-ACI, ACM M1 és M2 szegmens) mellett párhuzamosan fennálló legalább 70%-os EACI high-grade szűkületét vagy teljes okklúzióját. Minden beválogatott beteg esetén, a neurointervenciós szakorvos anterograd (proximal-to-distal) stratégiát alkalmazott, illetve a carotis elváltozástól és saját belátásától függően ACS vagy BAO technikát használt.

Vizsgálatunkba összesen 101 beteget ( $67 \pm 10$  év; 38,6% nő) vontunk be, közülük 29 (28,7%) BAO és 72 (71,3%) ACS kezelésben részesült a MT-t megelőzően (3. Táblázat). A NÉO lokalizációját tekintve az esetek 29,7%-ban a t-ACI szakasz, 54,5%-ban az ACM M1 szakasz és 15,8%-ban az ACM M2 szakasz záródott el. A BAO-val kezelték kissé idősebbek voltak ( $70 \pm 9$  év vs.  $66 \pm 10$  év,  $p = 0,054$ ), és náluk magasabb volt a társbetegségek - úgymint a magas vérnyomás - aránya (100,0% vs. 59,4%,  $p < 0,001$ ). Az érkezéskori stroke súlyosságában szignifikáns különbség nem mutatkozott a csoportok között, a beválogatott betegek median érkezéskori NIHSS értéke 12 pont volt, a median ASPECTS pontszám 9 pont és a mCTA medianja 4 pont volt.

A BAO-val kezelték esetében mérsékelten rövidebb volt a beavatkozás időtartama (43 vs. 49 perc,  $p=0,450$ ). Sikeres rekanalizációt az összes beteg 83,2%-nál sikerült elérni és gyakoribb volt az ACS-ben részesülők körében (86,1% vs. 75,9%,  $p=0,213$ ), habár az intraprocedurális komplikációk (9,7% vs. 3,4%,  $p = 0,291$ ) és a distalis embolizációk aránya (39,1% vs. 17,9%,  $p = 0,043$ ) e betegcsoport esetén szintén magasabb volt. Összesen 7 (6,9%) alkalommal volt detektálható sICH, amely az ACS alkalmazását követően mérsékelten gyakrabban fordult elő

(8,3% vs. 3,4%,  $p = 0,382$ ), de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A 90 napos utánkövetés során az ACS csoportban 37 (54,4%), míg a BAO-val kezelték esetén 15 (51,7%) alkalommal volt rögzíthető a kedvező funkcionális eredmény ( $p=0,808$ ), a mortalitási arány mérsékelten alacsonyabb volt a BAO-val kezeltéknél (13,8% vs. 23,5%,  $p = 0,278$ ).

### 3. Táblázat Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a TO miatt EVK-ben részesülők között.

|   | Teljes populáció (n=101) | ACS (n=72)    | BAO (n=29)    | p-érték |
|---|--------------------------|---------------|---------------|---------|
| Életkor, év, átlag ( $\pm$ SD)                    | 67 ( $\pm$ 10)           | 66 $\pm$ 10   | 70 $\pm$ 9    | 0,054   |
| Nem, nő, % (n)                                    | 38,6 (39)                | 34,7 (25)     | 48,3 (14)     | 0,206   |
| Dohányzás, % (n) 36 HA                            | 66,2 (43)                | 66,0 (31)     | 66,7 (12)     | 0,957   |
| Rendszeres alkoholfogyasztás, % (n) 36 HA         | 38,5 (25)                | 38,3 (18)     | 38,9 (7)      | 0,965   |
| Hypertonia, % (n) 3 HA                            | 71,4 (70)                | 59,4 (41)     | 100,0 (29)    | <0,001  |
| Diabetes mellitus, % (n) 4 HA                     | 20,6 (20)                | 20,3 (14)     | 21,4 (6)      | 0,900   |
| Hyperlipidaemia, % (n) 4 HA                       | 45,4 (44)                | 42,6 (29)     | 51,7 (15)     | 0,411   |
| Pitvarfibrilláció, % (n)                          | 19,8 (20)                | 16,7 (12)     | 27,6 (8)      | 0,213   |
| Korábbi stroke vagy TIA, % (n) 7 HA               | 18,1 (17)                | 19,4 (13)     | 14,8 (4)      | 0,601   |
| Felvételkori TAG kezelés, % (n) 9 HA              | 22,8 (21)                | 18,2 (12)     | 34,6 (9)      | 0,091   |
| Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n) 9HA     | 8,7 (8)                  | 6,1 (4)       | 15,4 (4)      | 0,153   |
| Felvételkori NIHSS, median (IQR)                  | 12 (9-16)                | 12 (9-16)     | 13 (9-16)     | 0,450   |
| 24 órás NIHSS, median (IQR)                       | 8 (4-13)                 | 8 (4-13)      | 8 (6-11)      | 0,591   |
| 72 órás NIHSS, median (IQR)                       | 7 (4-11)                 | 7 (4-10)      | 8 (6-11)      | 0,432   |
| ASPECTS, median (IQR)                             | 9 (8-9)                  | 8 (8-9)       | 9 (8-9)       | 0,213   |
| mCTA kollaterális pont, median (IQR)              | 4 (3-4)                  | 4 (3-4)       | 4 (3-4)       | 0,938   |
| <b>NÉO lokalizáció</b>                            |                          |               |               |         |
| t-ACI, % (n)                                      | 29,7% (30)               | 29,2 (21)     | 31,0 (9)      | 0,853   |
| ACM M1, % (n)                                     | 54,5% (55)               | 56,9 (41)     | 48,3 (14)     | 0,429   |
| ACM M2, % (n)                                     | 15,8 % (16)              | 13,9 (10)     | 20,7 (6)      | 0,397   |
| IVT, % (n)  | 26,7 (27)                | 25,0 (18)     | 31,0 (9)      | 0,535   |
| Tünetkezdet-punkció idő, median (IQR)             | 347 (230-655)            | 360 (235-655) | 310 (215-665) | 0,838   |
| Punkció-revascularizáció idő, median (IQR)        | 47 (33-64)               | 49 (33-65)    | 43 (30-60)    | 0,450   |
| Tünetkezdet-revascularizáció idő, median (IQR)    | 400 (275-725)            | 400 (275-725) | 385 (270-680) | 0,832   |
| Sikeres rekanalizáció (mTICI $\geq$ 2b), % (n)    | 83,2 (84)                | 86,1 (62)     | 75,9 (22)     | 0,213   |
| First pass effect, % (n) 4 HA                     | 53,6 (52)                | 55,1 (38)     | 50,0 (14)     | 0,650   |
| Komplikációk (disszekció, perforáció, SAV), % (n) | 7,9 (8)                  | 9,7 (7)       | 3,4 (1)       | 0,291   |
| Distalis embolizáció, % (n) 4 HA                  | 32,0 (31)                | 39,1 (27)     | 17,9 (5)      | 0,043   |
| Korai stent thrombosis, % (n)                     | 5 (5)                    | 8,8 (5)       | -             |         |
| sICH, % (n)                                       | 6,9 (7)                  | 8,3 (6)       | 3,4 (1)       | 0,382   |
| 90 napos mRS 0-2, % (n) 4 HA                      | 53,6 (52)                | 54,4 (37)     | 51,7 (15)     | 0,808   |
| 90 napos mortalitás, % (n) 4 HA                   | 20,6 (20)                | 23,5 (16)     | 13,8 (4)      | 0,278   |

Rövidítések: TO, tandem okklúzió; EVK, endovascularis kezelés; ACS, akut carotis stent; BAO, önálló ballon angioplasztika; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; HA, hiányzó adat; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; NÉO, nagyérokklúzió; t-ACI, terminális arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; IVT, intravénás thrombolysis; TICI, Thrombolysis in cerebral infarction; SAV, subarachnoideális vérzés; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála



A regressziós analízist követően a fiatalabb életkor ( $p = 0,049$ ), az alacsonyabb kiindulási NIHSS pontszám ( $p = 0,033$ ), a pitvarfibrilláció hiánya ( $p = 0,009$ ) és a sikeres rekanalizáció ( $p = 0,027$ ) bizonyult független prediktorának a 90 napos kedvező funkcionális kimenetelnek, míg a magasabb életkor ( $p = 0,031$ ), a magasabb 24 órás NIHSS pontszám ( $p = 0,010$ ), az alkoholfogyasztás ( $p = 0,025$ ) és a sICH jelenléte ( $p = 0,034$ ) mutatott szignifikáns összefüggést a 90 napos halálozással. A regressziós analízis eredményeit a 4. Táblázatban foglaltuk össze.

#### 4. Táblázat A regressziós analízis eredményei.

|  | OR (95% CI)              | p-érték |
|--|--------------------------|---------|
| <i>mRS 0-2 (90 nap)</i>                  |                          |         |
| Életkor                                  | 0.945 (0.893 – 1,000)    | 0.049   |
| NIHSS (felvételtkor)                     | 0.899 (0.815 – 0.991)    | 0.033   |
| Pitvarfibrilláció                        | 0.115 (0.023 – 0.589)    | 0.009   |
| Sikeres rekanalizáció (mTICI $\geq 2b$ ) | 5.806 (1.219 – 27,662)   | 0.027   |
| Felvételtkor antikoaguláns kezelés       | 1.210 (0.091 – 16,080)   | 0.885   |
| <i>mRS 6 (90 nap)</i>                    |                          |         |
| Életkor                                  | 1.150 (1.013 – 1.307)    | 0.031   |
| NIHSS (24 órás)                          | 1.256 (1.057 – 1.492)    | 0.010   |
| Rendszeres alkoholfogyasztás             | 15,755 (1.413 – 175.730) | 0.025   |
| mCTA pont                                | 0.402 (0.149 – 1.088)    | 0.073   |
| sICH                                     | 15.264 (1.228 – 189.710) | 0.034   |

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin Skála; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TICI, Thrombolysis in cerebral infarction; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

Vizsgálatunk eredményei alapján a tandem elzáródásokban alkalmazott endovascularis kezelés kellően hatékony és biztonságos, így az arra alkalmas betegeknél javasolt annak elvégzése. Eredményeink alátámasztják, hogy a BAT technikával végzett önálló ballon angioplasztika hasonló kedvező kimeneteli aránnyal rendelkezik, mint az akut carotis stent beültetés, azonban a vérzéses transzformáció és halálozás mérsékelten ritkábban fordul elő.

### ***3.3 A diabetes mellitus és a felvételtől hiperglikémia klinikai kimeneteleket befolyásoló hatásának vizsgálata rekanalizációs kezelést követően***

A diabetes mellitus (DM) és a felvételtől hiperglikémia (FHG) az AIS jelentős rizikófaktoraik közé tartoznak. A stroke kimenetele rosszabb az akut és krónikus hiperglikémiában szenvedő betegeknek. Az emelkedett glükózszint hozzájárul a vér-agy gát integritásának zavarához, a kiterjedtebb ischaemiás károsodáshoz és a csökkent fibrinolitikus aktivitáshoz. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján az emelkedett vércukorszint okozta anti-fibrinolitikus hatás következtében csökken az IVT reperfüziós hatékonysága. Habár a szérumban glükózszint klinikai kimenetelekre gyakorolt hatása és annak mértéke jelenleg sem tisztázott a MT-ban részesülők esetén, ugyanis a korábbi randomizált vizsgálatok (MR CLEAN és SWIFT post-hoc analízis) ehhez kapcsolódó eredményei korlátozottak és egymással ellentmondásosak voltak.

Ennek okán az értekezés alapjául szolgáló utolsó vizsgálat célja a DM és a FHG klinikai kimenetelekre gyakorolt prognosztikai hatásának vizsgálata volt a rekanalizációs kezelésben (önálló IVT vagy MT) részesült AIS-ot szenvedett betegek esetén. További célunk ugyanezen kockázati tényezők klinikai kimenetelt befolyásoló hatásának rekanalizációs terápia szerinti különálló vizsgálata volt.

Összesen 695 beteget válogattunk be (45,0% nő) a vizsgált időszak során a három közreműködő stroke centrumból. Önálló IVT kezelésben 565 (81,3%) beteg részesült, míg 130 (18,7%) esetben történt MT. A teljes betegpopuláció vizsgált paramétereit az 5. Táblázat foglalja össze. A diabeteses betegek idősebbek voltak (72 vs. 67 év,  $p < 0,001$ ), magasabb BMI-vel (28,1 vs. 25,8 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) rendelkeztek, a társbetegségek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, illetve gyakrabban részesültek antithrombotikum kezelésben a beérkezéskor. A FHG aránya (60,6% vs. 20,0%,  $p < 0,001$ ), a median érkezőkori vércukorszint (8,7 vs. 6,4 mmol/l,  $p < 0,001$ ) és kreatinin érték (91 vs. 81 mg/dl,  $p < 0,001$ ) is magasabb volt a diabetesben szenvedőknél. Ugyanebben a csoportban a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel (mRS 3-6) (51,1% vs. 33,3%,  $p < 0,001$ ) és mortalitás aránya (21,9% vs. 11,6%,  $p < 0,001$ ) is szignifikánsan magasabb volt. Összesen 25 esetben (3,6%) detektáltunk szimptomás vérzéses eseményt, amely szintén gyakrabban fordult elő a diabeteses betegcsoportban (7,8% vs. 2,2%,  $p = 0,001$ ).

**5. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a teljes betegpopulációban.

|  | Teljes populáció<br>(n=695) | DM<br>(n=182)    | non-DM<br>(n=513) | p-érték |
|--|-----------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Életkor, év, átlag (IQR)                     | 69 (60-77)                  | 71 (64-78)       | 67 (59-77)        | <0,001  |
| Nem, nő, % (n)                               | 45,0 (313)                  | 46,7 (85)        | 44,4 (228)        | 0,599   |
| Hypertonia, % (n)                            | 79,2 (548)                  | 92,7 (166)       | 74,5 (382)        | <0,001  |
| Hyperlipidaemia, % (n)                       | 62,1 (394)                  | 69,1 (114)       | 59,7 (280)        | 0,032   |
| Pitvarfibrilláció, % (n)                     | 17,5 (119)                  | 23,0 (40)        | 15,6 (79)         | 0,027   |
| Ischaemiás szívbetegség, % (n)               | 23,9 (157)                  | 41,0 (68)        | 18,2 (89)         | <0,001  |
| Korábbi stroke vagy TIA, % (n)               | 22,0 (148)                  | 29,2 (49)        | 19,6 (99)         | 0,009   |
| Felvételkori TAG kezelés, % (n)              | 37,4 (250)                  | 55,4 (97)        | 31,0 (153)        | <0,001  |
| Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n)    | 11,1 (74)                   | 15,8 (27)        | 9,5 (47)          | 0,025   |
| Felvételkori NIHSS, median (IQR)             | 7 (5-11)                    | 7 (5-11)         | 7 (4-11)          | 0,964   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                       | 26,3 (23,3-31,1)            | 28,1 (25,5-33,2) | 25,8 (23,0-29,5)  | <0,001  |
| ASPECTS, median (IQR)                        | 10 (9-10)                   | 10 (9-10)        | 10 (9-10)         | 0,372   |
| mCTA kollaterális pont, median (IQR)         | 5 (4-5)                     | 5 (4-5)          | 5 (4-5)           | 0,112   |
| Vércukor, mmol/L, median (IQR)               | 6,6 (5,8-8,3)               | 8,7 (6,8-11,5)   | 6,4 (5,6-7,4)     | <0,001  |
| Felvételkori hiperglikémia, % (n)            | 30,4 (201)                  | 60,6 (103)       | 20,0 (98)         | <0,001  |
| Tünetkezdet-érkezési idő, perc, median (IQR) | 85 (58-128)                 | 89 (59-144)      | 83 (58-122)       | 0,075   |
| Erkezés-punkciós idő, perc, median (IQR)     | 52 (36-71)                  | 52 (36-74)       | 52 (36-70)        | 0,965   |
| Thrombolysis, % (n)                          | 88,9 (618)                  | 89,6 (163)       | 88,7 (455)        | 0,749   |
| Thrombectomia, % (n)                         | 18,7 (130)                  | 18,1 (33)        | 18,9 (97)         | 0,817   |
| sICH, % (n)                                  | 3,6 (25)                    | 7,8 (14)         | 2,2 (11)          | <0,001  |
| 90-napos mRS ≤ 2, % (n)                      | 62,1 (422)                  | 48,9 (87)        | 66,7 (335)        | <0,001  |
| 90-napos mRS > 2, % (n)                      | 37,9 (258)                  | 51,1 (91)        | 33,3 (167)        | <0,001  |
| 90-napos mortalitás, % (n)                   | 14,3 (97)                   | 21,9 (39)        | 11,6 (58)         | <0,001  |

Rövidítések: DM, diabetes mellitus; IQR, interquartile range; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skála; SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

A teljes betegpopuláció esetén végzett regressziós analízis során, a kimeneteket potenciálisan befolyásoló prediktorok adjusztálását követően, a DM és a FHG független összefüggést mutatott a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetellel (OR 2,02, 95% CI 1,31–3,11, p = 0,001; OR 2,09, 95% CI 1,39–3,14, p <0,001), a 90 napos mortalitással (OR 2,45, 95% CI 1,35–4,47, p = 0,003; OR 2,42, 95% CI 1,37–4,28, p = 0,002) és a sICH-el (OR 4,32, 95% CI 1,54–12,09, p = 0,005; OR 4,61, 95% CI 1,58–13,39, p = 0,005) (6. Táblázat).

Mivel a rekanalizációs módszer különbözött, illetve a NÉO jelenléte és a stroke súlyossága is eltérést mutatott a vizsgált betegek között, al csoport vizsgálatot végeztünk, így lehetőségünk nyílt a rekanalizációs terápia szempontjából homogén betegcsoportok összehasonlítására.

**6. Táblázat** A DM, FHG és a vizsgált kimenetek közötti összefüggések a teljes betegpopulációban.

|                     | <i>Diabetes mellitus</i> |         |                        |         | <i>Felvételkori hiperglikémia</i> |         |                        |         |
|---------------------|--------------------------|---------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|------------------------|---------|
|                     | Nem adjusztált           |         | Adjusztált* OR         |         | Nem adjusztált                    |         | Adjusztált* OR         |         |
|                     | OR (95% CI)              | p-érték | OR (95% CI)            | p-érték | OR (95% CI)                       | p-érték | OR (95% CI)            | p-érték |
| 90-napos mRS 0-2    | 0,48<br>(0,34 – 0,68)    | <0,001  | 0,50<br>(0,32 – 0,76)  | <0,001  | 0,43<br>(0,30 – 0,60)             | <0,001  | 0,48<br>(0,32 – 0,72)  | <0,001  |
| 90-napos mRS > 2    | 2,10<br>(1,48 – 2,97)    | <0,001  | 2,02<br>(1,31 – 3,11)  | 0,001   | 2,35<br>(1,67 – 3,31)             | <0,001  | 2,09<br>(1,39 – 3,14)  | <0,001  |
| 90-napos mortalitás | 2,15<br>(1,37 – 3,36)    | 0,001   | 2,45<br>(1,35 – 4,47)  | 0,003   | 2,63<br>(1,68 – 4,14)             | <0,001  | 2,42<br>(1,37 – 4,28)  | 0,002   |
| sICH                | 3,80<br>(1,69 – 8,52)    | 0,019   | 4,32<br>(1,54 – 12,09) | 0,005   | 4,50<br>(1,88 – 10,80)            | 0,001   | 4,61<br>(1,58 – 13,39) | 0,005   |

\*Adjusztálva: életkor, nem, felvételi NIHSS, ISZB, CRP, IVT, Tünetkezdés-érkezési idő

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin skála; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

A teljes vizsgált betegcsoport túlnyomórészt önálló IVT kezelésben részesült betegekből állt (81,3%). Következésképpen e betegcsoport jellemzői a teljes betegpopulációhoz viszonyítva nagyon hasonlóak voltak. E csoporton belül a DM és a FHG független összefüggést mutatott a vizsgált kimenetekkel, az adjusztálást megelőzően és azt követően is egyaránt.

A beválogatott betegek 18,7%-a (n=130) részesült MT-ban, közülük 33 (25,4%) esetben volt felderíthető diabetes a kórelőzményben. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a sikeres rekanalizációk arányában (81,8% vs. 89,6%,  $p = 0,243$ ) és az eljárás során keletkezett szövődmények előfordulásában sem a csoportok között (10,3% vs. 9,5%,  $p = 0,898$ ), habár az intracranialis vérzéses események szignifikánsan gyakoribbak voltak a diabetesben szenvedőknél (18,2% vs. 6,2%,  $p = 0,040$ ). Három hónappal a stroke-ot követően a kedvező funkcionális kimentel szignifikánsan gyakrabban fordult elő (43,3% vs. 24,2%,  $p = 0,046$ ), míg a halálozási arány szignifikánsan alacsonyabb volt (21,6% vs. 39,3,  $p = 0,037$ ) a nem diabeteses populációban. A regressziós analízis során a DM és FHG egyaránt független kapcsolatot mutatott a 90 napos halálozással (OR 3,72, 95% CI 1,04–13,34,  $p = 0,044$ ; OR 3,76, 95% CI 1,11–12,76,  $p = 0,034$ ) és az intracranialis vérzéses eseményekkel (OR 12,45, 95% CI 1,73–89,60,  $p = 0,012$ ; OR 7,36, 95% CI 1,26–44,18,  $p = 0,029$ ) (7. Táblázat). Ugyan a FHG és a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel közötti korreláció az adjusztálást követően is megmaradt (OR 6,99, 95% CI 1,98–24,72,  $p = 0,003$ ), azonban a DM esetén ez a kapcsolat nem került megerősítésre (OR 2,32, 95% CI 0,54 – 10,00,  $p=0,259$ ). Továbbá a DM, az FHG jelenlét és az MT-t követő sikeres artériás rekanalizáció között nem igazolódott szignifikáns összefüggés (OR 0,39, 95% CI 0,09–1,67,  $p = 0,205$ ; OR 0,42, 95% CI 0,09–1,97,  $p = 0,274$ ).

7. Táblázat A DM, FHG és a vizsgált kimenetek közötti összefüggések a thrombectomizált alcsoportban.

|                       | <i>Diabetes mellitus</i> |         |                        |         | <i>Felvételkori hiperglikémia</i> |         |                     |         |
|-----------------------|--------------------------|---------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|---------------------|---------|
|                       | Nem adjusztált           |         | Adjusztált* OR         |         | Nem adjusztált                    |         | Adjusztált* OR      |         |
|                       | OR (95% CI)              | p-érték | OR (95% CI)            | p-érték | OR (95% CI)                       | p-érték | OR (95% CI)         | p-érték |
| 90-napos mRS 0-2      | 0,40<br>(0,16 – 0,99)    | 0,050   | 0,62<br>(0,18 – 2,15)  | 0,449   | 0,13 (0,05 – 0,38)                | <0,001  | 0,14 (0,04 – 0,51)  | 0,003   |
| 90-napos mRS > 2      | 2,51<br>(1,01 – 6,27)    | 0,050   | 2,32 (0,54 – 10,00)    | 0,259   | 7,72 (2,66 – 22,40)               | <0,001  | 6,99 (1,98 – 24,72) | 0,003   |
| 90-napos mortalitás   | 2,52<br>(1,04 – 6,07)    | 0,040   | 3,72<br>(1,04 – 13,34) | 0,044   | 3,39 (1,39 – 8,26)                | 0,007   | 3,76 (1,11 – 12,76) | 0,034   |
| sICH                  | 3,37<br>(1,01 – 11,31)   | 0,049   | 12,45 (1,73 – 89,60)   | 0,012   | 4,07 (1,11 – 14,89)               | 0,034   | 7,36 (1,26 – 44,18) | 0,029   |
| Sikeres rekanalizáció | 0,52<br>(0,17 – 1,57)    | 0,249   | 0,39 (0,09 – 1,67)     | 0,205   | 0,61 (0,19 – 1,90)                | 0,392   | 0,42 (0,09 – 1,97)  | 0,274   |

\*Adjusztálva: életkor, nem, felvételi NIHSS, Ischaemiás szívbetegség, IVT, Tünetkezdés-érkezési idő, rekanalizációs állapot

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin skála; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

Eredményeink alátámasztják a diabetes mellitus, a felvételi hiperglikémia és a 90 napos kedvezőtlen klinikai kimenetel és mortalitás, illetve a szimptomás intracranialis vérzéses események közötti kapcsolatot akut stroke-ot követően, függetlenül a rekanalizáció módjától. Mindemellett, az általunk vizsgált változók és a thrombectomiát követő rekanalizációs állapot között nem mutatkozott szignifikáns összefüggés.

#### 4. Összefoglalás

Első vizsgálatunk eredményei alátámasztják a nemzetközi és hazai irányelvek kombinált kezeléssel kapcsolatos ajánlásait és rámutatnak arra, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások esetén - amennyiben az IVT-nek nem áll fenn ellenjavallata - javasolt a kombinált terápia elvégzése, mivel ezeknél a betegeknél 90 nappal a stroke-ot követően gyakoribb a kedvező funkcionális kimenetel és alacsonyabb a mortalitás aránya anélkül, hogy a szimptomás vérzéses transzformációk száma szignifikánsan megemelkedne.

Vizsgálataink során sikerült igazolni az endovascularis kezelés hatékonyságát és biztonságosságát a tandem elzáródást szenvedett betegek terápiaja során. Eredményeink alapján az akut szakban történő carotis stent beültetés - a megfelelően kiválasztott betegpopuláció esetén - potenciálisan kiváltható a BAT technika szerint végzett önálló ballon angioplasztikával.

Mindemellett, sikerült igazolnunk a rekanalizáció módjától független kapcsolatot a diabetes mellitus, a felvételi hiperglikémia és a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel és mortalitás között, illetve szignifikáns kapcsolatot találtunk a vizsgált változók és a szimptomás intracranialis vérzések kialakulása között egyaránt.

## 5. Publikációs jegyzék

Tudományos közlemények száma: 4

Kumulatív impakt faktor: 10,461

A doktori disszertációm alapjául szolgáló közlemények száma: 3 (**IF:7,210**)

1. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Karadi ZN, Bosnyak E, Nagy CB, Csecsei P, Szapary L A mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében. Ideggyógyászati Szemle, 2022, 75(01-02), 23-29. **IF:0,708**

2. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Nagy CB, Csecsei P, Lenzser G, Bosnyak E, Karadi ZN, Annus A, Szegedi I, Buki A, Szapary L. Comparing Endovascular Treatment Methods in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusion Focusing on Clinical Aspects. Life (Basel). 2021 May 20;11(5):458. **IF:3,251** (Citációk száma: 4)

3. 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, 632. **IF:3,251** (Citációk száma: 4)

Egyéb közlemények száma: 1

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 Feb 3;12(2):230. **IF:3,251** (Citációk száma: 2)

## 6. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Szapáry Lászlónak a kutatómunkám kezdete óta tartó töretlen támogatását, türelmét és iránymutatását. Köszönöm a tudományos munkában való segítséget kollégámnak, Dr. Tárkányi Gábornak, aki megtanította számomra a hatékony klinikai kutatómunka részleteit ezzel sokat könnyítve a doktori hallgatói létemen.

Hálával tartozom a PTE Neurológia Klinikának, hogy lehetőséget biztosított a kutatásaim elvégzéséhez, illetve külön köszönettel tartozom a stroke osztály dolgozóinak, név szerint Dr. Bosnyák Editnek, Dr. Karádi Zsófiának, Jozifek Eszternek és Géra Gabriellának, akik aktívan segítettek a kutatásaim végbemenetelét.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Nagy Csabának, aki a megismerkedésünk óta pártfogol, és türelmesen segít bármilyen szakmai kérdés esetén.

Szeretném megköszönni Dr. Lenzsér Gábornak a vizsgálatok során történő közreműködést, illetve az általa nyújtott szakmai segítséget.

Hálásan köszönöm páromnak, Dr. Szarka Mónikának a határtalan szeretet és támogatást, amit kaptam tőle az évek során.

Szeretném megköszönni Szüleimnek és a teljes Családomnak, hogy a biztosították számomra a nyugodt és szeretetteljes légkört annak érdekében, hogy kutatómunkám zavartalanul végezhessem.

