

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Tomasz Łukomski

CZYNNIKI RYZYKA I KONSEKWENCJE KLINICZNE
UKRWOTOCZNIENIA NIEDOKRWIENNEGO
UDARU MÓZGU

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Radosław Kaźmierski, prof. UM

Poznań 2012

Składam serdeczne podziękowania

Promotorowi

*Profesorowi Radosławowi Kaźmierskiemu
za umożliwienie realizacji pracy, wszystkie
cenne uwagi oraz opiekę naukową*

*Panu Doktorowi Mikołajowi Pawlakowi
za wskazówki oraz poświęcony czas*

Koleżankom i Kolegom z

*Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych
Układu Nerwowego
za okazaną pomoc oraz życzliwość*

*Wszystkim pracownikom Kliniki Neurologii
i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego*

Pracę dedykuję Rodzinie

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE

- TK** – tomografia komputerowa
- MR** – tomografia rezonansu magnetycznego
- TIA** – przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack)
- TACI** – zespół kliniczny zawału w całym przednim kręgu unaczynienia (ang. total anterior circulation infarct)
- PACI** – zespół kliniczny zawału w części przedniego kręgu unaczynienia (ang. partial anterior circulation infarct)
- LACI** – zespół kliniczny zawału lakunarnego (ang. lacunar infarction)
- POCI** – zespół kliniczny zawału w tylnym kręgu unaczynienia (ang. posterior circulation infarct)
- UNM** – udar niedokrwienno mózgu
- CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein)
- NIHSS** – skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institutes of Health Stroke Scale)
- GCS** – skala śpiączki Glasgow (Glasgow Coma Scale)
- rtPA** – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu, alteplaza (ang. recombinant tissue Plasminogen Activator)
- HI** – zawał krwotoczny (haemorrhagic infarct)
- PH** – krwiak śródmiąższowy (parenchymal haematoma)
- BBB** – bariera krew-mózg (ang. blood – brain barrier)
- MMPs** – metaloproteinazy macierzy (ang. Matrix metalloproteinases)
- VEGF** – naczyniowo-sródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. Vascular endothelial growth factor)
- ZO-1** – zonula occludens
- MCA** – tętnica środkowa mózgu (ang. middle cerebral artery)
- WBC** – krwinki białe (white blood cells)
- RBC** – krwinki czerwone (red blood cells)
- HGB** – hemoglobina
- HCT** – hematokryt
- PLT** – płytki krwi (platelet count)
- INR** – międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (international normalized ratio)
- PT** – czas protrombinowy (prothrombin time)
- APTT** – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time)
- TCH** – cholesterol całkowity (total cholesterol)
- HDL** – lipoproteina dużej gęstości (high density lipoprotein)
- LDL** – lipoproteina małej gęstości (low density lipoprotein)
- TAG** – triacyloglicerole (triacylglyceride)
- PCA** – tętnica tylna mózgu (posterior cerebral artery)
- ACA** – tętnica przednia mózgu (anterior cerebral artery)
- ICA** – tętnica szyjna wewnętrzna (internal carotid artery)
- SBP** – ciśnienie tętnicze skurczowe (systolic blood pressure)
- DBP** – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (diastolic blood pressure)
- HR** – tętno (heart rate)

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	strona 4
I WSTĘP	strona 7
I 1. Wprowadzenie	strona 7
I 1.1. Rys historyczny	strona 7
I 1.2. Definicja udaru mózgu	strona 9
I 1.3. Epidemiologia udaru mózgu	strona 9
I 1.4. Terminologia i podział udaru mózgu	strona 10
I 2. Ukrwotocznienie ogniska zawałowego	strona 13
I 2.1. Terminologia i podział	strona 13
I 2.2. Patofizjologia – rola bariery krew-mózg	strona 14
I 2.3. Diagnostyka	strona 15
I 2.4. Czynniki ryzyka	strona 15
II CEL PRACY	strona 22
III PACJENCI I METODY	strona 23
III 1. Osoby badane	strona 23
III 2. Metody badawcze	strona 24
III 2.1. Czynniki ryzyka	strona 24
III 2.2. Badania kliniczne	strona 26
III 2.3. Badania laboratoryjne	strona 27
III 2.4. Badania obrazowe	strona 28
III 3. Metody statystyczne	strona 30
III 4. Zagadnienia etyczne	strona 32
IV WYNIKI	strona 33
IV 1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna	strona 33
IV 2. Wyniki – czynniki ryzyka ukrwotocznienia udaru niedokrwiennego	strona 34
IV 2.1. Czynniki ryzyka (wszyscy chorzy)	strona 34
IV 2.2. Czynniki ryzyka (chorzy po leczeniu rtPA)	strona 39
IV 2.3. Czynniki ryzyka (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)	strona 40

IV 3. Wyniki – badania kliniczne	strona 41
IV 3.1. Badania kliniczne (wszyscy chorzy)	strona 41
IV 3.2. Badania kliniczne (chorzy po leczeniu rtPA)	strona 45
IV 3.3. Badania kliniczne (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)	strona 47
IV 4. Wyniki – badania laboratoryjne	strona 48
IV 4.1. Badania laboratoryjne (wszyscy chorzy)	strona 48
IV 4.2. Badania laboratoryjne (chorzy po leczeniu rtPA)	strona 51
IV 4.3. Badania laboratoryjne (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)	strona 52
IV 5. Wyniki – badania obrazowe	strona 53
IV 5.1. Badania obrazowe (wszyscy chorzy)	strona 53
IV 5.2. Badania obrazowe (chorzy po leczeniu rtPA)	strona 55
IV 5.3. Badania obrazowe (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)	strona 56
IV 6. Wyniki – analiza wieloczynnikowa (wszyscy chorzy)	strona 57
V OMÓWIENIE WYNIKÓW	strona 63
V 1. Czynniki ryzyka	strona 64
V 2. Badania kliniczne	strona 68
V 3. Badania laboratoryjne	strona 70
V 4. Badania obrazowe	strona 75
V 5. Analiza wieloczynnikowa	strona 76
VI WNIOSKI	strona 80
VII PIŚMIENNICTWO	strona 81
STRESZCZENIE	strona 91
SUMMARY	strona 93
ANEKS	strona 95

I WSTĘP

I 1. Wprowadzenie

I 1.1. Rys historyczny

Objawy udaru mózgu (ang. stroke od „cios”, „uderzenie”) występujące nagle i najczęściej niespodziewanie znane były od dawna, jednak powiązanie tych objawów ze zmianami naczyniowymi w obrębie mózgowia wymagało dłuższego czasu. Pierwsze doniesienia na temat „udaru” zawdzięczamy Hipokratesowi (460-370 p.n.e.), który do opisu objawów takich jak paraliż używał słowa apopleksja (co dosłownie z języka gr. oznacza „powalony przez przemoc”) (inne tłumaczenie „uderzony piorunem”).

W jeszcze wcześniejszym okresie dzięki Pismu Świętemu możemy znaleźć przykładowy opis apopleksji mózgu, który w Starym Testamencie opisuje Pierwsza Księga Machabejska. Zawiera ona dokładną datę opisywanego wydarzenia (159 p.n.e.), a dotyczy Alkimos (mieszkańca Izraela, który za cenę własnych korzyści podjął się współpracy z poganami). I tak czytamy, że: „wydał rozkaz zburzenia muru wewnętrznego dziedzińca świątyni. W ten sposób niszczył on to, co prorocy budowali. Rozpoczęto już burzenie. W tym jednak czasie Alkimos został porażony, a jego przedsięwzięcie unicestwione. Jego usta się zamknęły dotknięte paralizem. Nie mógł już nic powiedzieć ani nawet wydać ostatnich rozporządzeń co do swego domu. Wtedy też Alkimos w wielkich boleściach zakończył swe życie” (1 Mch 9,54-56). Ze względu na dużą dynamikę objawów możemy przypuszczać, że Alkimos doznał udaru krwotocznego mózgu.

Ze względu na możliwości ówczesnej medycyny dopiero XVII wiek i rozpoczęcie wykonywania sekcji na zwłokach ludzkich doprowadziło do pewnego „przełomu”. Warto tutaj wspomnieć o kilku postaciach. I tak, odkrycie u pacjentów z udarem mózgu po śmierci krwawienia do mózgu oraz powiązanie niedrożności naczynia mózgowego z udarem mózgu w roku 1658 zaprezentował w dziele zatytułowanym *Historiae apoplecticorum* Johann Jacob Wepfer (1620–1695). Ten Szwajcarski patolog i farmakolog, znany również z prac z zakresu toksykologii, jest od 2005r. patronem nagrody za badania naukowe w zakresie udaru mózgu (The "Johann Jacob Wepfer Award" of the European Stroke Conference). Kolejną, nie mniej ważną, postacią tego okresu był Thomas Willis (1621-1675), angielski lekarz i anatom. Zawdzięczamy mu dokładny opis połączeń naczyń

mózgowych, co współcześnie nazywamy „kołem tętnicznym Willisa” (Cerebri anatome 1664). Nieco później Włoski anatom Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), połączył wiedzę uzyskaną z sekcji zwłok z objawami prezentowanymi przez pacjentów za życia (w zakresie udaru mózgu dowodził, że uszkodzenie jednej półkuli mózgu spowoduje porażenie po stronie przeciwnej). W kolejnym wieku wraz z postępem medycyny Rudolf Virchow (1821-1902) jako znawca patologii komórkowej pierwszy opisał zakrzepowozatorowy mechanizm powstawania udaru mózgu (mający być jego główną przyczyną). Virchow zwrócił uwagę na możliwość udziału procesów zapalnych w patogenezie miażdżycy oraz stwierdził, że płytki krwi i monocyty przylegają do ściany naczyniowej w miejscach uszkodzenia śródbłonna (Virchow R. Cellular Pathology. John Churchill, London 1858) [1]. Wyniki badań Virchowa, w dużej części, znalazły potwierdzenie półtora wieku później i są zgodne z aktualnymi poglądami na temat etiopatogenezy miażdżycy [2,3].

W XIX wieku uznanym leczeniem udaru mózgu były „upusty krwi”, zwracając tym samym uwagę na korelację pomiędzy wystąpieniem udaru mózgu a wysokim ciśnieniem tętniczym krwi. Wiek XX to czas ugruntowania wiedzy na temat udaru mózgu: patomechanizmów, leczenia, profilaktyki oraz szeroko pojętej diagnostyki. Zgodnie z chronologią wydarzeń: lata 20. to pierwsze zastosowanie angiografii w uwidocznieniu naczyń mózgowych; lata 50. to: pierwsza skuteczna operacja udrożnienia tętnicy szyjnej (Michael DeBakey, Houston 1953r.); lata 60. to: przede wszystkim zastosowanie ultrasonografii Dopplera w obrazowaniu naczyń szyjnych i kręgowych, zaznaczono również istotną rolę nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka wystąpienia udaru mózgu; lata 70. to: udowodnienie korzystnego działania kwasu acetylosalicylowego (Aspiryny) w profilaktyce udaru oraz początki stosowania tomografii komputerowej (TK) w praktyce klinicznej (w roku 1979 wynalazcy tomografii komputerowej Godfrey H.ounsfield i Allan M. Cormack otrzymali Nagrodę Nobla); lata 80. to: dalszy postęp w diagnozowaniu udaru mózgu dzięki wykorzystaniu tomografii rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic resonance imaging) (MR), za badania nad rezonansem magnetycznym, Paul Lauterbur and Sir Peter Mansfield zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w 2003 roku, bardzo duży choć nieuhonorowany Nagrodą Nobla wkład w wynalezienie MR miał także Raymond V. Damadian. [4,5].

Od początku lat 90. obserwuje się nie tylko zmiany w podejściu do profilaktyki udaru mózgu (leczenie hipotensyjne, obniżenie stężenia cholesterolu, antykoagulacja w migotaniu przedsionków), ale przede wszystkim w diagnostyce i leczeniu poprzez stworzenie specjalistycznych oddziałów udarowych, zastosowanie leczenia trombolitycznego oraz nowoczesną neurorehabilitację.

I 1.2. Definicja udaru mózgu

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) z 1978r. udar mózgu to nie jednostka chorobowa, a „zespół kliniczny charakteryzującym się nagłym pojawieniem się ogniskowych lub globalnych zaburzeń czynności mózgowia, które - jeżeli nie doprowadzą wcześniej do zgonu, utrzymują się dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa” [6].

I 1.3. Epidemiologia udaru mózgu

Udar mózgu wg WHO jest najczęstszą przyczyną ciężkiego inwalidztwa u osób dorosłych i trzecią przyczyną zgonu po chorobach serca i nowotworach [7,8]. Na podstawie warszawskich badań epidemiologicznych prowadzonych w latach 1991-1992 szacuje się, że objawy udaru występują w Polsce w ciągu roku u około 60 000 osób. Współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar mózgu wynosi odpowiednio 177/100 000 u mężczyzn i 125/100 000 u kobiet. Współczynnik umieralności natomiast 106/100 000 u mężczyzn i 79/100 000 u kobiet [9]. Na podstawie drugiego badania populacji warszawskiego Ursynowa przeprowadzonego w 2005r. wykazano, że przy podobnej zapadalności zmniejszyła się śmiertelność pacjentów w obserwacji 30-dniowej i rocznej (odpowiednio z 43% do 14,9% i z 59,7% do 33,1%). Autorzy publikacji tłumaczą ten spadek poprawą opieki nad pacjentami w fazie ostrej udaru mózgu oraz skutecznością profilaktyki [10]. Wyniki obejmujące szkocką populację badaną w latach 1998-2000 wykazały zbliżone wyniki śmiertelności po 30 dniach i roku (odpowiednio 15,9% i 26,3%) [11].

Czynniki ryzyka udaru mózgu możemy podzielić na modyfikowalne, jak: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, otyłość, cukrzycę, nikotynizm, alkoholizm, małą aktywność fizyczną, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz niemodyfikowalne. Na

podstawie badania INTERSTROKE zidentyfikowano 5 modyfikowalnych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość brzuszna, nieodpowiednia dieta, brak aktywności fizycznej), które odpowiadają za 80% ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Najważniejszym czynnikiem okazało się nadciśnienie tętnicze (związek przyczynowo-skutkowy udowodniono w 45,2% chorych z udarem niedokrwiennym i w 73,6% udarem krwotocznym) [12]. Do niemodyfikowalnych czynników możemy zaliczyć: wiek oraz płeć, rasę, czynniki genetyczne. Najistotniejszym z przytoczonych niemodyfikowalnych czynników ryzyka udaru mózgu jest wiek. Po ukończeniu 55 rż. ryzyko wystąpienia udaru zwiększa się dwukrotnie w każdej kolejnej dekadzie życia [13].

I 1.4. Terminologia i podział udaru mózgu

Ze względu na patomechanizm udar mózgu dzielimy na niedokrwienny, krwotoczny i żylny. Niedokrwienie, będące przedmiotem badanej pracy odpowiada za około 80-85% udarów mózgu. Udar mózgu można dzielić według różnych parametrów, jak patomechanizm, czas trwania objawów, wykładniki neuropatologiczne oraz jego etiologię. Poniżej przedstawiono kilka najczęściej stosowanych podziałów, które także mają zastosowanie w niniejszej pracy.

Ze względu na patomechanizm udar mózgu możemy podzielić na:

- 1) niedokrwienny (80-85%)
- 2) krwotoczny (15%)
 - a) krwotok śródmózgowy (10%)
 - b) krwawienie podpajęczynówkowe (5%)
- 3) inny (5%) [14]

Ze względu na czas trwania objawów wyróżnia się:

- 1) przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack – TIA), w którym objawy ogniskowe wycofują się w ciągu 24 godzin
- 2) odwracalny udar niedokrwienny (ang. reversible ischaemic neurologic deficit – RIND) - objawy ustępują w ciągu 3 tygodni
- 3) udar dokonany - objawy utrzymują się powyżej 3 tygodni

Na podstawie klasyfikacji TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) udary niedokrwienne dzielimy na:

- 1) Choroba dużych naczyń (16%)
- 2) Choroba małych naczyń (17%)
- 3) Udar sercowo-zatorowy (30%)
- 4) Udar o innej etiologii (2%)
- 5) Udar o nieustalonej etiologii (35%) [15] (Częstość występowania podano wg Krakowskiego Rejestru Udarowego) [16]

Kliniczna klasyfikacja niedokrwiennych zespołów udarowych wg OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project):

- 1) Zespół kliniczny zawału w całym przednim kręgu unaczynienia (ang. total anterior circulation infarct, TACI) – 17%
- 2) Zespół kliniczny zawału w części przedniego kręgu unaczynienia (ang. partial anterior circulation infarct, PACI) – 34%
- 3) Zespół kliniczny zawału lakunarnego (ang. lacunar infarction, LACI) – 25%
- 4) Zespół kliniczny zawału w tylnym kręgu unaczynienia (ang. posterior circulation infarct, POCI) – 24% [17]

Podział neuropatologiczny uwzględnia:

- 1) Zawał mózgu (tzw. zawał błady) czyli udar niedokrwienny
- 2) Zawał wtórnie ukrwotoczony
- 3) Zawał krwotoczny (żylny) - występujący z następstwie zakrzepicy żył mózgowia lub zatok żylnych – (mechanizm tego typu udaru polega na wystąpieniu niedokrwienia i jego wtórnym z reguły masywnym ukrwotoczeniu)
- 4) Krwotok śródmózgowy
- 5) Krwotok podpajęczynówkowy [18]

Udar niedokrwienny mózgu (UNM), który jest głównym przedmiotem niniejszej rozprawy, spowodowany jest niedostatecznym przepływem krwi w krążeniu mózgowym. Do zamknięcia naczynia dochodzi najczęściej na podłożu zakrzepowym i/lub zatorowym.

W procesie diagnostycznym udaru mózgu stosuje się rutynowe badania neuroobrazowe: badanie TK głowy, MR mózgowia, badania ultrasonograficzne (USG) oraz w wybranych przypadkach arteriografię. Wśród badań laboratoryjnych do podstawowych zaliczamy: morfologię, Odczyn Biernackiego (OB.), stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein, CRP), stężenie glukozy, elektrolitów, stężenie cholesterolu i poszczególnych frakcji, badania koagulologiczne, biochemiczne wskaźniki czynności nerek i wątroby, markery uszkodzenia mięśnia sercowego oraz w razie hipoksemii gazometrię krwi tętniczej. Stan kliniczny powszechnie ocenia się na podstawie skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) oraz skali śpiączki Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS), stan funkcjonalny natomiast za pomocą skali Barthel oraz zmodyfikowanej skali Rankin (modified Rankin Scale, mRS) (mRankin). Ostatnio wprowadzane są nowe skale pomocne w prognozowaniu efektywności leczenia trombolitycznego (np. skala iScore lub DRAGON) [19,20]. Najistotniejszym postępowaniem w leczeniu farmakologicznym UNM jest wspomniane wcześniej leczenie trombolityczne (jedynym zarejestrowanym, w chwili pisania tej pracy, lekiem pozostaje rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu – rtPA, alteplaza). Natomiast, do wczesnych powikłań UNM zaliczamy: wzrost ciśnienia śródczaszkowego, zmiany zakrzepowo-zatorowe, infekcje oraz ukrwotoczenie ogniska zawałowego. Istotne są także powikłania ogólnomedyczne, szczególnie z zakresu układu krążenia, oddechowego, pokarmowego i moczowego [21,22].

I 2. Ukrwotoczenie ogniska zawałowego

I 2.1. Terminologia i podział

Specyfiką udaru mózgu jest możliwość przechodzenia ze stanu udaru bladego – niedokrwiennego do udaru ukrwotoczonego (transformacji krwotocznej). Przy czym ukrwotoczenia takie mogą występować w różnym stopniu i mogą mieć różne konsekwencje kliniczne (od ukrwotoczeń bezobjawowych do ciężkich powikłań udaru związanych ze znacznym pogorszeniem stanu neurologicznego i zwiększonym ryzykiem zgonu). Wtórne ukrwotoczenie (ang. hemorrhagic transformation) występuje na podstawie różnych opracowań z częstością od 12% w ciągu pierwszych dni od początku udaru, do nawet 43% w ciągu 1 miesiąca [23, 24]. Tak znaczne różnice związane są nie

tylko z różnym czasem obserwacji, ale również ze sposobem rozpoznania ukrwotocznienia, jak: badania histopatologiczne [25], badanie TK, badanie MR. Leczenie trombolityczne za pomocą rtPA zwiększa ryzyko objawowego ukrwotocznienia 3,37 razy [26]. Pomimo tego nowsze obserwacje grupy 1125 pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych trombolitycznie wskazują na znacznie mniejszą częstość występowania wtórnego ukrwotocznienia – 8,7%. W badaniu tym stwierdzono także, że leczenie trombolityczne zwiększa ryzyko wtórnego ukrwotocznienia 3,5 razy (iloraz szans wynosił 3.54; 1,04-11,95) [27].

Wielkość samego ukrwotocznienia wpływa na przebieg leczenia, szczególnie wpływ na pogorszenie stanu klinicznego oraz rokowanie mają duże krwawienia śródmózgowe.

Powszechnie używane są różne klasyfikacje i definicje wtórnego ukrwotocznienia:

1) definicja według badania NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke):

- a) zawał krwotoczny (haemorrhagic infarct) (HI) - ognisko ostrego udaru z punktowymi wybroczynami lub zmiennymi obszarami hipo- i hiperdensji, bez wyraźnej granicy
- b) krwawienie śródmiąższowe (parenchymal haematoma) (PH) - typowa, jednorodna, hiperdensyjna zmiana o wyraźnych granicach, z obrzękiem lub efektem masy, albo bez obrzęku.

2) definicja według badania ECASS I i II (European Cooperative Acute Stroke Study):

- a) HI typ 1 – zawał krwotoczny bez efektu masy, z małymi wybroczynami
- b) HI typ 2 – zawał krwotoczny bez efektu masy, ze zlewnymi wybroczynami
- c) PH typ 1 – krwawienie śródmiąższowe obejmujący < 30% obszaru niedokrwienia z niewielkim efektem masy
- d) PH typ 2 – krwawienie śródmiąższowe obejmujący > 30% obszaru niedokrwienia z dużym efektem masy [28].

Dla wtórnego ukrwotocznienia związanego z pogorszeniem stanu klinicznego wprowadzono pojęcie ukrwotocznienia objawowego (ang. *symptomatic hemorrhagic transformation*).

Do powszechnie używanych definicji krwotoku objawowego zaliczamy:

- 1) Definicję stosowaną w badaniu SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), określającą jako objawowe ukrwotocznienie typu PH2 z towarzyszącym pogorszeniem stanu neurologicznego o ≥ 4 punkty w skali NIHSS, gdzie ukrwotocznienie stwierdzano na podstawie kontrolnego badania obrazowego wykonanego w ciągu 22-36 godzin od leczenia trombolitycznego
- 2) ECASS I i II – jakiegokolwiek krwawienie śródmózgowe z towarzyszącym pogorszeniem ≥ 4 punkty w skali NIHSS lub zgonem w ciągu 7 dni
- 3) ECASS III – jakiegokolwiek krwawienie śródmózgowe z towarzyszącym pogorszeniem ≥ 4 punkty w skali NIHSS lub zgonem w ciągu 7 dni, o ile to krwawienie było uznane za główną przyczynę pogorszenia stanu neurologicznego
- 4) NINDS – jakiegokolwiek krwawienie śródmózgowe z pogorszeniem stanu klinicznego [28].

I 2.2. Patofizjologia – rola bariery krew-mózg

Uszkodzenie bariery krew-mózg (ang. blood – brain barrier, BBB) jest jednym z podstawowych warunków ukrwotocznienia udaru [29]. Morfologicznie do głównych składowych BBB zapewniających integralność ściany naczyniowej zaliczamy: ściśle połączone ze sobą komórki śródbłonna, błonę podstawną oraz wypustki astrocytów. Główne czynniki, które wyzwalają mechanizmy prowadzące do uszkodzenia BBB to: stres oksydacyjny, procesy zapalne, reakcja naczyniowa (związana z rekanalizacją naczyń i reperfuzją) oraz zewnątrzkomórkowa proteoliza [29]. Do uszkodzenia BBB w przebiegu udaru dochodzi w sposób dwufazowy. Pierwsza faza występuje w pierwszych godzinach od udaru i związana jest z początkiem reperfuzji (dochodzi do niewielkiego uszkodzenia BBB ze wzrostem przepuszczalności). Po 18-96 godzinach w drugiej fazie dochodzi do znacznego uszkodzenia BBB, co powoduje utratę integralności śródbłonna oraz błony podstawnej. Istotną rolę pełnią metaloproteinazy macierzy (ang. Matrix metalloproteinases – MMPs) (głównie MMP-9) oraz tkankowy aktywator plazminogenu [30,31,32]. Zgodnie z tą wiedzą rozpoczęto badania w kierunku oznaczenia białek - markerów uszkodzenia BBB: poza MMP-9 również naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang.

Vascular endothelial growth factor, VEGF), białek połączeń ścisłych: okludyny, kładyny-5, zonula occludens-1 (ZO-1) oraz występującego m.in. w astrocytach białka S-100 [33].

I 2.3. Diagnostyka

Diagnostyka wtórnego ukrwotocznienia opiera się głównie na powszechnie dostępnych badaniach obrazowych: TK i MR. W badaniu TK ukrwotocznienie rozpoznaje się na podstawie hiperdensyjnych zmian zlokalizowanych w obszarze niedokrwienia [27]. Badanie MR w sekwencji echa gradientowego (gradient-recalled echo, GRE) pozwala na detekcję krwawienia śródmózgowego. To badanie opiera się na zjawisku podatności magnetycznej spowodowanej obecnością deoksyhemoglobiny oraz innych złogów zawierających żelazo lub wapń w obrazach T2 zależnych (GRE/T2*) [34]. Widoczne zmiany należy różnicować ze zwapnieniami oraz ubytkami sygnału związanego z szybkim przepływem krwi. Autorzy zwracają również uwagę, że wysoka czułość badania MR powoduje, że wykrywane są nie tylko świeże ogniska krwawienia, ale również przewlekłe (związane np. z angiopatią amyloidową). Po 3 dniach zmiany o charakterze krwawienia w związku z utlenieniem deoksyhemoglobiny do methemoglobiny stają się hipointensywne w obrazach T2 i hiperintensywne w obrazach T1.

I 2.4. Czynniki ryzyka

Czynniki związane z większym ryzykiem ukrwotocznienia udaru niedokrwienego zależą w pewnym stopniu od tego czy pacjent był leczony trombolitycznie czy też nie. Tabele 1 i 2 przedstawiają wybrane prace związane z czynnikami ryzyka wtórnego ukrwotocznienia u pacjentów leczonych trombolitycznie i bez takiego leczenia.

Tabela 1. Wybrane prace przedstawiające czynniki ryzyka wtórnego ukrwotocznienia u chorych **po leczeniu trombolitycznym**

Autor, data publikacji	Liczba badanych	Liczba pacjentów z wtórnym ukrwotocznieniem ogółem (%)	Liczba pacjentów z wtórnym ukrwotocznieniem objawowym (%)	Wyniki, czynniki ryzyka
-------------------------------	------------------------	---	--	--------------------------------

NINDS Study Group Investigators 1995 [35]	312	34 (10,9%)	20 (6,4%)	Wysoka punktacja NIHSS, obrzęk w badaniu TK
Demchuk 1999 [36]	138	42 (30,0%)	13 (9,0%)	Cukrzyca, wysokie stężenie glukozy
Larrue 2001 [37]	407	190 (46,6%)	36 (8,8%)	Leczenie przeciwplatek przed leczeniem rtPA
Kidwell 2002 [38]	89	45 (50,5%)	6 (6,7%)	Wysoka punktacja NIHSS, dłuższy czas rekanalizacji, niska liczba płytek krwi, wysoki poziom glukozy
Selim 2002 [39]	29	17 (58,6%)	4 (13,8%)	Bezwzględna liczba wokseli z $ADC \leq 550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
Montaner 2003 [40]	41	15 (36,5%)	4 (9,7%)	Wysoki poziom MMP-9
Derech 2005 [41]	48	21 (43,8%)	4 (8,3%)	Obecność hiperdensyjnej tętnicy, wyższe średnie 24-godzinne ciśnienie skurczowe
Cocho 2006 [42]	114	26 (22,7%)	8 (7,0%)	Wysoka punktacja NIHSS
Neumann-Haefelin 2006 [43]	449	ND	25 (5,6%)	Obecność leukoarajozji
Foerch 2007 [44]	275	80 (29%)	ND	Wysokie stężenie białka S-100 β
Lansberg 2007 [45]	74	ND	7 (9,5%)	Większe zmiany w DWI
Bang 2007 [46]	104	27 (26,0%)	17 (16,3%)	Niskie stężenie LDL, wysoka punktacja NIHSS, aktualne palenie papierosów
Wahlgren 2008 [47]	6444	ND	107 (1,6%)	Wyższy wiek, przebyty udar mózgu, stosowanie leków przeciwplatekowych, wyższe stężenie glukozy, wysoka punktacja NIHSS, wyższe ciśnienie skurczowe przy przyjęciu
Cucchiara 2009 [48]	965	221 (22,9%)	54 (5,6%)	Stosowanie jednego lub dwóch leków przeciwplatekowych, wysoka punktacja NIHSS, wczesne zmiany w TK (ASPECTS)
Bluhmki 2009 [49]	418	ND	33 (7,9%)	Wyższy wiek (≥ 65)

ND (not determined) nieoznaczone

Tabela 2. Wybrane prace przedstawiające czynniki ryzyka wtórnego ukrwotocznienia u chorych **nieleczonych trombolitycznie**

Autor, data publikacji	Liczba badanych	Liczba pacjentów z wtórnym ukrwotocznieniem ogółem (%)	Liczba pacjentów z wtórnym ukrwotocznieniem objawowym (%)	Wyniki, czynniki ryzyka
Hornig 1986 [24]	65	28 (43%)	ND	Duży deficyt neurologiczny, zaburzenia świadomości, zatorowość sercowopochodna
Okada 1989 [50]	160	65 (40,6%)	ND	Zatorowość sercowopochodna, wyższy wiek (≥ 70)
Toni 1996 [51]	150	65 (43%)	ND	Wczesne zmiany hipodensyjne w TK
Alexandrov 1997 [52]	490	ND	21 (4%)	Zatorowość sercowopochodna, wielkość udaru
Molina 2002 [53]	53	17 (32%)	ND	Opóźniona rekanalizacja (> 6 godzin od udaru) u pacjentów z migotaniem przedsionków
Castellanos 2003 [54]	250	38 (15,2%)	ND	Wysokie stężenie MMP-9
Kerenyi 2006 [25]	245	70 (29%)	ND	Wyższy wiek u pacjentów z zatorowością sercowopochodną, cukrzyca, wielkość udaru
Rodriguez-Yanez 2006 [55]	200	36 (18%)	ND	Wczesne zmiany niedokrwienne w TK oraz leukoarajoza, albuminuria
Lee 2010 [56]	389	ND	18 (4,6%)	Antykoagulacja u pacjentów z migotaniem przedsionków i rozległym udarem, przebyłym udarem krwotocznym, niską liczbą płytek krwi, wysokim CRP
D'Amelio 2011 [57]	240	27 (11,2%)	ND	Niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL
Każmierski 2012 [33]	458	ND	33 (7,2%)	Wysokie stężenie Okludyny, Klaudyny 5 oraz białka S-100 β , niski poziom VEGF

Jak można zauważyć w zamieszczonych tabelach, czynniki ryzyka wtórnego ukrwotocznienia udaru niedokrwiennego mogą się różnić zależnie od metodologii i celów przeprowadzonych badań. Przegląd literatury pozwala na wyróżnienie kilku najistotniejszych czynników ryzyka.

1) Czynniki demograficzne:

Wiek pacjentów wydaje się być związany ze zwiększonym ryzykiem wtórnego ukrwotocznienia. Pacjenci powyżej 80 rż. do momentu opublikowania wyników badania ECASS III nie byli kwalifikowani do leczenia trombolitycznego. Pomimo większych korzyści wynikających z leczenia rtPA, to ryzyko objawowego krwotoku śródmózgowego u osób powyżej 65 rż. było wyższe niż w młodszych grupach wiekowych i wynosiło (iloraz szans do 65 lat wynosił 0,74; 0,28-1,96; lub ≥ 65 lat: 5,79; 2,18-15,39; $p = 0,004$), natomiast nie było ono związane ze stosowaniem leków antyagregacyjnych lub czasem od wystąpienia udaru do leczenia rtPA [49]. W innym badaniu dla pacjentów nieleczonych trombolitycznie wykazano, że czynnikiem ryzyka wtórnego ukrwotocznienia był wiek powyżej 70 rż. [50].

2) Stan neurologiczny chorych:

Liczne prace wskazują na związek ciężkości stanu neurologicznego przy przyjęciu z ryzykiem wtórnego ukrwotocznienia. Najczęściej wykorzystywana dla pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu jest skala NIHSS, wyższa punktacja w tej skali związana jest ze zwiększonym ryzykiem wtórnego ukrwotocznienia [38,42]. Dla pacjentów nieleczonych trombolitycznie podobny związek wykazał Horning [24].

3) Nadciśnienie tętnicze:

Na podstawie badania SITS-MOST wykazano, że wyższe ciśnienie skurczowe przy przyjęciu do szpitala zwiększa ryzyko ukrwotocznienia u pacjentów leczonych rtPA [47]. Późniejsze prace wskazują, że nie tylko bezwzględna wartość ciśnienia skurczowego, ale przede wszystkim jego zmienność mierzona w pierwszej dobie od udaru odgrywa istotną rolę w ocenie ryzyka wtórnego ukrwotocznienia [58].

4) Czynniki naczyniowe:

Ukrwotoczeniu ogniska niedokrwiennego może sprzyjać przywrócenie krążenia mózgowego, czyli reperfuzja. Zjawisko to poprzedzone jest udrożnieniem (rekanalizacją) naczynia, czy to samoistnie poprzez migrację materiału zatorowego, co ma miejsce w przypadku udarów o etiologii sercowopochodnej, czy poprzez działanie farmakologiczne (rtPA). Zatorowość sercowopochodna przez niektórych autorów jest uważana za istotny czynnik ryzyka wtórnego ukrwotoczenia [24,50,52]. Poza udrożnieniem naczynia stosuje się również celem przywrócenia krążenia mózgowego stymulację krążenia obocznego [59]. Na podstawie przeprowadzonych badań Kidwell i wsp. wykazali, że u pacjentów po leczeniu rtPA dłuższy czas rekanalizacji wiązał się z większym ryzykiem wtórnego ukrwotoczenia [38]. Podobne wyniki uzyskali Molina i wsp. w przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy nie byli leczeni trombolitycznie (czas rekanalizacji > 6 godzin) [53]. Ten sam autor zwraca również uwagę na szkodliwość nagłej reperfuzji, co może prowadzić do uszkodzenia bariery krew-mózg („reperfusion injury”) [60].

5) Leczenie jako czynnik ryzyka wtórnego ukrwotoczenia:

W związku z powszechnym stosowaniem terapii trombolitycznej zwraca się obecnie uwagę na potencjalną neurotoksyczność preparatu alteplaza (Actilyse), co sprzyja ukrwotoczeniu. I tak wspólnie z MMPs tkankowy aktywator plazminogenu dezintegruje błonę podstawną, poprzez interakcje z podjednostką NR1 receptora NMDA zwiększa uszkodzenie kanałów wapniowych oraz prawdopodobnie działa wazoaktywnie [29,61,62]. W przypadku leczenia przeciwplatekowego wykazano, że leczenie takie może zwiększać ryzyko wystąpienia wtórnego ukrwotoczenia u pacjentów, którzy byli później leczeni trombolitycznie [37,47], szczególnie zaś w przypadku podwójnego leczenia antyagregacyjnego (ryzyko wzrastało w takiej sytuacji 9,29 razy w porównaniu do pacjentów nieleczonych lekami antyagregacyjnymi) [48].

6) Diagnostyka obrazowa a rozpoznawanie wtórnych ukrwotoczeń:

Obraz badania TK oraz MR wykonywanych przy przyjęciu do szpitala może mieć związek z ryzykiem ukrwotoczenia.

W obrazach TK określono następujące czynniki ryzyka: obecność wczesnych zmian niedokrwiennych (takich jak hiperdensja tętnicy środkowej, zatarcie wstęgi wyspy, spłylenie bruzd na powierzchni mózgu) oraz rozległość ogniska niedokrwiennego określona na podstawie skali ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) lub według zasady 1/3 MCA (middle cerebral artery) (tj. zajęcie 1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu).

Na podstawie badania MR Selim i wsp. wykazali związek pomiędzy wielkością obszaru sekwencji DWI (diffusion-weighted imaging) a wystąpieniem ukrwotocznienia, jak również znaczenie bezwzględnej liczby wokseli w mapie ADC (apparent diffusion coefficient) $\leq 550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ jako niezależnego czynnika wtórnego ukrwotocznienia po leczeniu trombolitycznym [39]. Natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy średnimi wartościami ADC w ogniskach niedokrwiennych pomiędzy grupą pacjentów z ukrwotocznieniem i bez, co stwierdzono na podstawie badań Tonga i wsp. [63]. Oznacza to, że spośród całego obszaru niedokrwienia mózgu, tylko strefy z wymienioną wyżej liczbą wokseli $\leq 550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ są szczególnie podatne na ukrwotocznienie. Na podstawie innych badań Alsop i wsp. wykazali, że obniżenie aCBV (apparent cerebral blood volume) – objętości krwi mózgowej ma związek z wtórnym ukrwotocznieniem u osób leczonych rtPA [64].

Jak już zaznaczono wyżej nie wszystkie wtórne ukrwotocznienia są związane z pogorszeniem stanu klinicznego. Na podstawie pracy Kim i wsp. wykazano, że stwierdzane za pomocą obrazów T2 zależnych (GRE/T2^{*}) ogniska mikrokrwawienia nie zwiększają istotnie ryzyka powtórnego krwawienia w przypadku leczenia trombolitycznego [65].

7) Laboratoryjne czynniki ryzyka:

Na podstawie piśmiennictwa wśród chorych leczonych rtPA wykazano związek pomiędzy wystąpieniem wtórnego ukrwotocznienia a podwyższonym stężeniem glukozy [36,47], niskim stężeniem frakcji LDL cholesterolu [46] oraz niskim stężeniem zarówno frakcji LDL, jak i całkowitego cholesterolu u chorych bez takiego leczenia [57].

Wśród cieszących się coraz większym zainteresowaniem białek-markerów uszkodzenia bariery krew-mózg – jednym z najlepiej poznanych jest białko S-100. Białko

S-100 należy do rodziny białek wiążących wapń. Składa się z dwóch podjednostek: α i β , przy czym postać β - β jest najbardziej swoista dla mózgu. Białko S-100 β występuje głównie w astrocytach i komórkach Schwanna. Poza ośrodkowym układem nerwowym białko S-100 β można znaleźć również w melanocytach, adipocytach i chondrocytach. W płynie mózgowo-rdzeniowym występuje ono w stężeniu 40 razy większym niż w surowicy. Stężenie białka S-100 β wzrasta istotnie w surowicy przy uszkodzeniu BBB. Dotychczasowe badania wykazały związek pomiędzy wzrostem stężenia białka S-100 β a wielkością niedokrwienia mózgu i gorszym rokowaniem [66]. Niedawno wykazano także, że stężenie białka S-100 β wzrasta bardzo istotnie już we wczesnych fazach (poziom mierzony do 3 oraz do 6 godzin od wystąpienia udaru) klinicznie uchwytanych ukwotoczeń udarów niedokrwiennych, natomiast w udarach ukwotoczonych niepowodujących pogorszenia stanu klinicznego oraz w pogorszeniu stanu klinicznego chorego z udarem bez ukwotoczenia wzrost tego białka był niewielki [33].

II CEL PRACY

Ukrwotocznienie udaru niedokrwiennego jest zjawiskiem bardzo heterogennym z klinicznego punktu widzenia. Często nie powoduje istotnych następstw klinicznych, jednak w pewnych przypadkach jest związane z istotnym pogorszeniem stanu klinicznego. Zagadnienie ukrwotocznienia udaru po leczeniu trombolitycznym ciągle budzi duże zainteresowanie badaczy i jest przedmiotem obaw i niepewności przy podejmowaniu takiej terapii. Istnieje nadal konieczność badań nad tym zagadnieniem w tym identyfikacji podgrup chorych szczególnie narażonych na klinicznie uchwytnie transformacje krwotoczne. Z tego względu podjęto niniejsze badanie bazując na pacjentach Oddziału Udarowego Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego (UM) w Poznaniu.

Celem pracy było:

1. Stwierdzenie jaki odsetek chorych z udarem niedokrwiennym mózgu uległ wtórnemu ukrwotocznieniu w pierwszym tygodniu od wystąpienia choroby.
2. Określenie związku występowania czynników: klinicznych, biochemicznych oraz neuroobrazowych z ryzykiem wtórnego ukrwotocznienia udaru.
3. Zbadanie czy istnieją różnice pomiędzy czynnikami związanymi z wtórnym ukrwotocznieniem udaru w grupach chorych leczonych oraz nieleczonych trombolitycznie.
4. Stwierdzenie czy ukrwotocznienie udaru miało wpływ na stan funkcjonalny chorych w trzy miesiące i rok po wystąpieniu choroby w porównaniu z grupą chorych z udarem bez ukrwotocznienia.

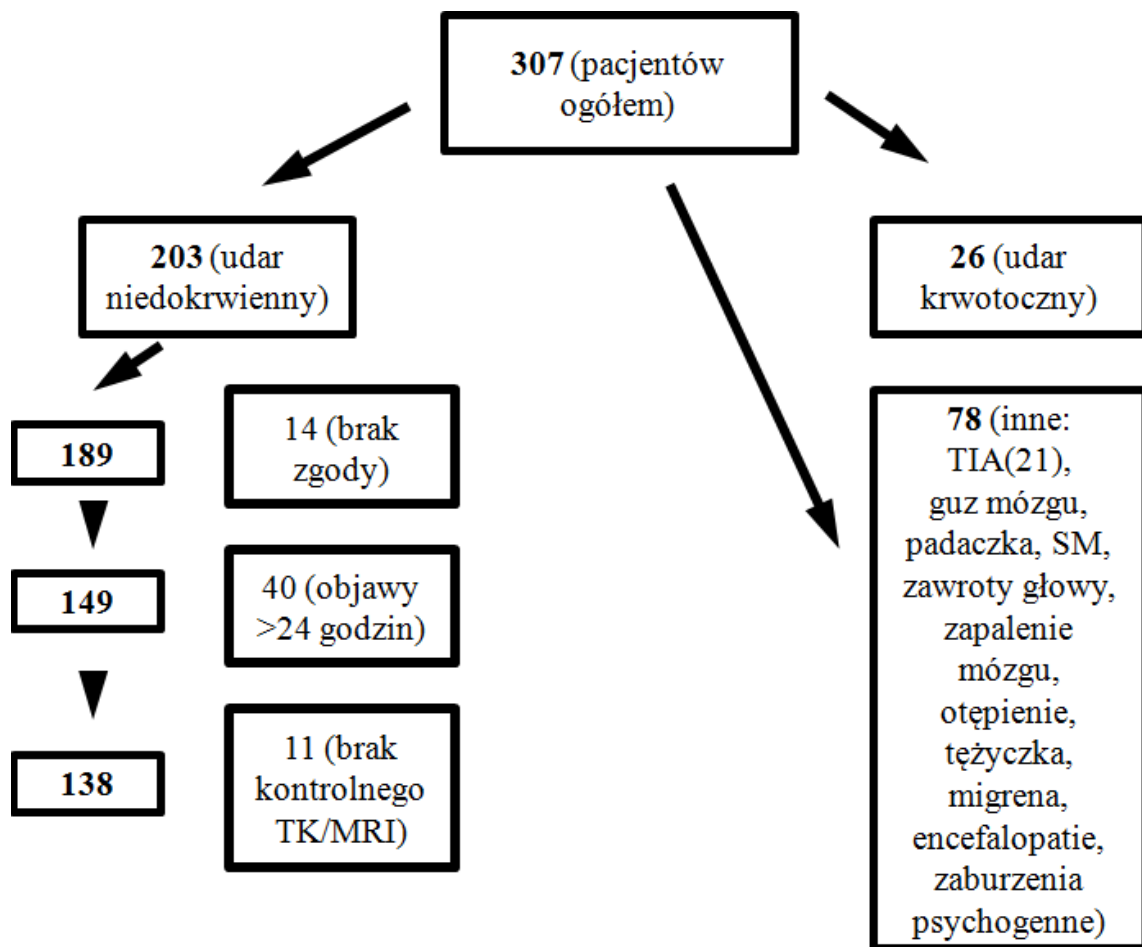
III PACJENCI I METODY

III 1. Osoby badane

Do prospektywnego badania włączono 307 pacjentów leczonych w okresie od początku października 2009r. do końca lutego 2011r. w Klinice Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM im. Karola Marcinkowskiego mieszczącej się w szpitalu Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA) im. prof. L. Bierkowskiego w Poznaniu (w roku 2012 w związku za zmianami organizacyjnymi administracji państwowej nazwa szpitala i poradni przyszpitalnych uległa zmianie na Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych im. prof. L. Bierkowskiego w Poznaniu).

Wszyscy chorzy przy przyjęciu do szpitala prezentowali objawy ostrego ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego sugerujące wystąpienie udaru mózgu. Na podstawie badania obrazowego (TK, MR) z badania wykluczono 26 pacjentów z udarem krwotocznym (w tym krwotokiem śródmózgowym oraz krwawieniem podpajęczynówkowym). Nie włączono również do badania 78 pacjentów, którzy zostali ostatecznie wypisani z innym rozpoznaniem: stanowiący największą grupę chorych z przemijającym niedokrwieniem mózgu (21) oraz pozostałych: z guzem mózgu, padaczką, stwardnieniem rozsianym (SM), zawrotami głowy, zapaleniem mózgu, otępieniem, tężyczką, migreną, hipoglikemią czy zaburzeniami psychogennymi. Z pozostałych 203 chorych z udarem niedokrwinnym mózgu do ostatecznej grupy badanej włączono 138 chorych z uwagi na: brak zgody (14 chorych), czas wystąpienia pierwszych objawów udaru mózgu do momentu przyjęcia do szpitala powyżej 24 godziny (40 chorych), brak kontrolnego badania TK lub MR (11 chorych). Grupę badaną przedstawiono na Ryc. 1.

Chorzy przyjęci ponad 24 godziny od wystąpienia udaru nie zostali włączeni do badania ponieważ celem badania było m.in. ustalenie czynników prognostycznych wtórnego ukrwotocznienia we wczesnej fazie choroby. W przypadku chorych z wywiadem ponad 24 godzinnym *de facto* w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym określane byłyby czynniki uzyskane w drugiej lub dalszych dobach od wystąpienia udaru, ponadto u takich chorych z reguły bardzo trudno z większą dozą pewności ustalić precyzyjnie czas wystąpienia choroby – co znacznie zaburza możliwości wnioskowania o czasie i przebiegu ocenianych zmian i parametrów.



Rycina 1. Schemat przedstawiający pacjentów włączonych do badania

III 2. Metody badawcze

III 2.1. Czynniki ryzyka

Na potrzeby badania stworzono protokół, który u każdego z zakwalifikowanych pacjentów uwzględniał:

- 1) dane demograficzne (wiek, płeć)
- 2) datę i godzinę przyjęcia do szpitala
- 3) datę i godzinę wystąpienia udaru
- 4) wywiad chorobowy przed udarem dotyczący:
 - a) nadciśnienia tętniczego (dwukrotnie mierzone ciśnienie tętnicze powyżej 140/90 mmHg lub aktualnie leczone nadciśnienie tętnicze)

- b) cukrzyca (definiowanej jako przygodna glikemia ≥ 200 mg/dl i typowe objawy cukrzyca, dwukrotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl, glikemia w 120. minucie doustnego obciążenia 75 g glukozy lub aktualnie leczona cukrzyca)
- c) migotania przedsionków
- d) hipercholesterolemii (stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 200 mg/dl lub aktualnie leczone zaburzenia lipidowe)
- e) przebytego udaru mózgu
- f) przebytego zawału serca
- g) aktualnego palenia papierosów
- h) nadużywania alkoholu (definiowanego jako spożywanie ≥ 20 -30 g etanolu dziennie lub > 300 g etanolu w tygodniu)
- 5) leki stosowane przed hospitalizacją (przeciwnadciśnieniowe, przeciwkrzepliwe, przeciwapagregacyjne (przeciw płytkowe), inhibitory enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA) (statyny)
- 6) leki stosowane w szpitalu (przeciwkrzepliwe, przeciw płytkowe, statyny, leczenie trombolityczne)
- 7) ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe) oraz tętno w pierwszym badaniu przy przyjęciu do szpitala oraz po 7 dniach hospitalizacji (pomiar wykonano tradycyjną metodą za pomocą sfigmomanometru automatycznego)
- 8) badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych wykonywane przez pracowników Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM w Poznaniu w pierwszych dniach hospitalizacji (badanie wykonano aparatem ultrasonograficznym s Acuson Antares 5.0, Siemens Medical Solutions, Inc., Ultrasound Division, USA)
- 9) podział udaru niedokrwiennego mózgu według etiologii:
 - a) zatorowość sercowopochodna rozpoznawana na podstawie obecności co najmniej jednego z następujących czynników: migotanie przedsionków, materiał zatorowy stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, sztuczna zastawka serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, współistniejący lub przebyty zawał serca w ostatnich 4 tygodniach przed wystąpieniem udarem mózgu
 - b) zakrzepowo-zatorowa rozpoznawana w przypadku stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym lub angiograficznym zwężenia $> 50\%$ tętnicy wewnętrznej- lub

zewnątrczaszkowej po stronie objawowej

c) choroba małych naczyń rozpoznawana w przypadku objawów udaru lakunarnego oraz ogniska udarowego < 1,5 cm w badaniach neuroobrazowych

d) mieszana rozpoznawana w przypadku współistnienia cech zatorowości sercowopochodnej oraz choroby dużych naczyń

e) inna (koagulopatie, zapalenie naczyń)

10) podział udaru mózgu na kliniczne zespoły udarowe wg OCSP (Tab.3) [17]

11) zgoda na pobranie krwi celem wykonania badań laboratoryjnych oraz na udzielenie informacji na temat przebiegu choroby

Tabela 3. Kliniczne zespoły udarowe wg Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) (Bamford i wsp., 1991)

TACI – zespół kliniczny zawarty w całym przednim kręgu unaczynienia

Obecne łącznie:

- niedowład połowiczny/niedoczulica połowicza
- uszkodzenie wyższych czynności korowych
- niedowidzenie połowiczne

PACI – zespół kliniczny zawarty w części przedniego kręgu unaczynienia

Obecność:

- połączenie 2 z 3 wymienionych cech powyżej
- wyłącznie uszkodzenia wyższych czynności korowych
- niedowładu lub niedoczulicy w ograniczonym zakresie w porównaniu z LACI

LACI – zespół kliniczny zawału lakunarnego

Obecność jednego z wymienionych:

- czysty udar ruchowy
- czysty udar czuciowy
- udar czuciowo-ruchowy
- zespół niedowładu połowiczego z tożstronną ataksją

POCI – zespół kliniczny zawału w tylnym kręgu unaczynienia

Obecność jednego z poniższych zespołów:

- zespół naprzemienny
 - obustronny niedowład i/lub niedoczulica
 - zaburzenia skojarzonego spojrzenia
 - izolowane zespoły mózdkowe
 - izolowane jednoimienne niedowidzenie połowiczne lub ślepotą korowa
-

III 2.2. Badania kliniczne

Stan kliniczny pacjentów oceniano przy przyjęciu do szpitala oraz w 7 dobie hospitalizacji na podstawie skali śpiączki Glasgow (GCS) oraz skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS) (Załącznik 1,2).

Stan funkcjonalny chorych po zakończeniu leczenia szpitalnego oceniano telefonicznie lub osobiście przy niepowodzeniu kontaktu telefonicznego (22 chorych) (16,0% chorych ogółem) wykorzystując skalę codziennego funkcjonowania Barthel oraz zmodyfikowaną skalę niepełnosprawności Rankin w 90 (+/- 2dni) i 360 (+/- 7dni) dniu od momentu wystąpienia pierwszych objawów udaru mózgu (Załącznik 3,4).

III 2.3. Badania laboratoryjne

Rutynowe badania laboratoryjne wykonywane były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala MSWiA w Poznaniu (kierownik: mgr Aleksandra Bednarczyk) niezwłocznie przy przyjęciu do szpitala (pierwsza doba) oraz w następnej dobie (pierwsze badanie na czczo) podczas pobytu chorego na oddziale udarowym. Przy przyjęciu oznaczono następujące badania laboratoryjne: liczbę krwinek białych (WBC, white blood cells), liczbę krwinek czerwonych (RBC, red blood cells), stężenie hemoglobiny (HGB), hematokryt (HCT), liczbę płytek krwi (PLT, platelet count), stężenie glukozy, stężenie kreatyniny, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, C reactive protein), parametry układu krzepnięcia: międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, international normalized ratio), czas protrombinowy (PT, prothrombin time), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, activated partial thromboplastin time), stężenie fibrynogenu oraz stężenie D-dimerów. W następnej dobie (pierwsze badanie na czczo) badaniem objęto następujące parametry laboratoryjne: liczbę WBC, liczbę RBC, stężenie HGB, HCT, liczbę PLT, stężenie CRP, stężenie glukozy, profil lipidowy: stężenie cholesterolu całkowitego (TCH, total cholesterol), stężenie cholesterolu we frakcji HDL (lipoproteina wysokiej gęstości, high density lipoprotein), stężenie cholesterolu we frakcji LDL (lipoproteina niskiej gęstości, low density lipoprotein), stężenie triacylogliceroli (TAG, triacylglyceride).

Ponadto oznaczono w surowicy stężenie wybranego markera uszkodzenia bariery krew-mózg (białka S-100 β). Materiał do badania stanowiło każdorazowo 5 ml krwi żyłnej, pobieranej razem z rutynowo wykonywanymi badaniami przy przyjęciu oraz w 3 i 7 dobie

hospitalizacji. Krew pobierano do suchej probówki, którą następnie przekazywano do Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala MSWiA w Poznaniu celem odwirowania. Tak uzyskaną surowicę zamrażano w temperaturze -25°C , a następnie w ciągu 48 godzin przenoszono do lodówki -80°C . Ocena stężenia białka S-100 β była wykonywana następnie w Zakładzie Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (kierownik: dr hab. n. med. Sławomir Michalak) metodą ELISA (S100B Elisa, firmy DRG, Niemcy). Czułość metody oznaczania białka S100B wynosi 15pg/ml, natomiast górna granica wykrywanego stężenia w stosowanym teście wynosi 2000 pg/ml. W celu wykonania krzywej kalibracyjnej przygotowywano szereg rozcieńczeń standardu: 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 200 pg/ml, 100pg/ml oraz 50 pg/ml. Ponadto do każdego szeregu oznaczeń włączano surowice wzorcowe o niskim (QC Low) i wysokim stężeniu białka S100B (QC High). Stężenia w próbkach badanych wyliczano stosując 4-parametrowy algorytm. W analizie wykorzystano surowicę pobraną przy przyjęciu do szpitala oraz ostatnie dostępne badanie.

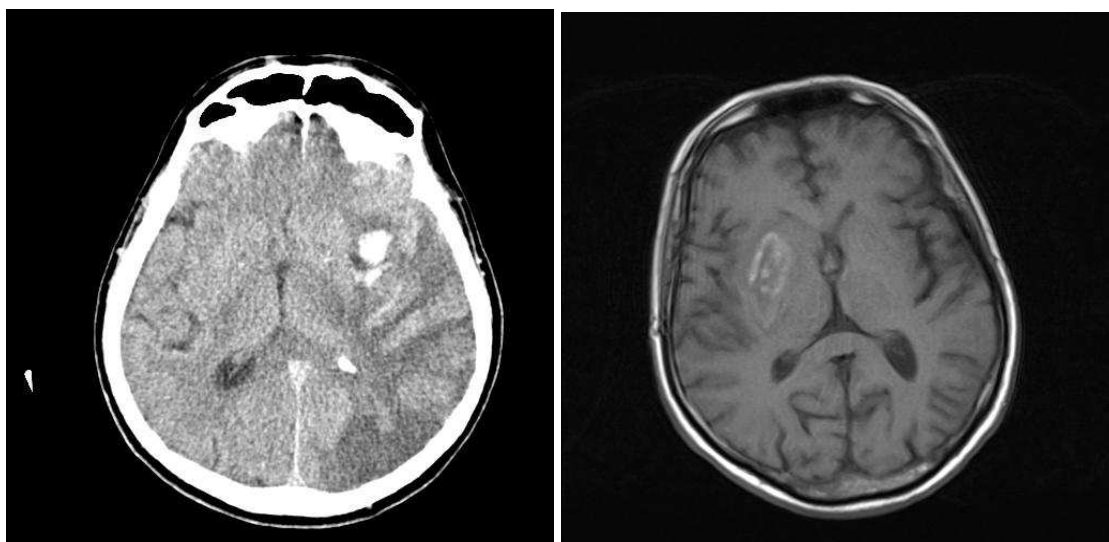
III 2.4. Badania obrazowe

Badania obrazowe przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej szpitala MSWiA w Poznaniu (do roku 2011 kierownikiem zakładu była lek. med. Dorota Gulczyńska, od roku 2012 lek. med. Ewa Kotecka-Sowińska) za pomocą badania TK w oparciu o czterorzędowy tomograf komputerowy Toshiba Aquilion, oraz badania MR stosując aparat Picker Edge 1.5T (od października 2009r. do grudnia 2010r.) oraz Magnetom Avanto 1.5T firmy Siemens, Niemcy (od stycznia 2011r.).

U każdego pacjenta wykonywano badanie obrazowe (TK, MR) przy przyjęciu do szpitala oraz kontrolne w 7 dobie hospitalizacji (+/- 2dni). U pacjentów po zastosowaniu leczenia trombolitycznego badanie obrazowe wykonywano rutynowo po 20-36 godzinach. Wtórne ukrwotoczenie różnicowano zgodnie z metodyką stosowaną w badaniach ECASS I i II na zawały krwotoczne (HI typ I i II) oraz krwawienia śródmiąższowe (PH typ I i II). W przypadku objawowego ukrwotoczenia stosowano definicję stosowaną w badaniu ECASS III [28]. W przypadku pogorszenia stanu neurologicznego (definiowane ≥ 4 punkty w skali NIHSS) [28,33], badanie neuroobrazowe wykonywano w trybie nagłym.

Wtórne ukrwotocznienie rozpoznawano na podstawie kontrolnego badania TK jako każde hiperdensyjne ognisko zlokalizowane w obszarze niedokrwienia, które nie było stwierdzone w badaniu wykonanym przy przyjęciu do szpitala lub na podstawie kontrolnego badania MR jako hipointensywne w obrazach T2 i hiperintensywne w obrazach T1 ognisko krwawienia zlokalizowane w obszarze niedokrwienia (w badaniach MR nie wykorzystywano sekwencji echa gradientowego, ze względu na brak możliwości wykonania tego typu badania na aparacie Picker Edge).

W badaniu TK świeżo wynaczynioną krew określano na podstawie wysokich wartości współczynnika osłabienia – ok. 60-80 jednostek Hounsfielda (j.H.), zgodnie z danymi podawanymi w literaturze [67] (Ryc. 2).



Rycina 2. Wtórne ukrwotocznienie w badaniu TK (strona lewa) oraz MR w sekwencji T1 zależnej (strona prawa) (badanie wykonano u dwóch różnych pacjentów analizowanej grupy w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej szpitala MSWiA w Poznaniu)

Na podstawie badania obrazowego przy przyjęciu do szpitala (TK, MR) oceniano również obecność oraz nasilenie zmian o charakterze leukoarazozy. Pod pojęciem leukoarazozy rozumiano plamiste lub rozlane zmiany istoty białej mózgu, o nieregularnej granicy, zlokalizowane głównie w obszarze okołokomorowym, widoczne jako hypodensyjne w badaniu TK lub hiperintensywne w sekwencjach T2 zależnych lub FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) w badaniu MR [68,69]. Rozmieszczenie i podział na

obszar przedni i tylny oraz stopień nasilenia leukoarajozy definiowano według skali Van Swietenena i wsp. [70]. Obszar przedni oceniano na przekrojach przez spłot naczyńiówkowy rogów czołowych komór bocznych oraz środkową część trzonu komór bocznych, obszar tylny natomiast na przekrojach przez ośrodek półowalny oraz środkową część trzonu komór bocznych. Nasilenie leukoarajozy w przednim obszarze stopniowano następująco: 0 - brak leukoarajozy, 1 - leukoarajoza ograniczona do obszaru okołokomorowego, 2 - leukoarajoza obejmująca obszar od komór bocznych do kory mózgowej.

Na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego (TK,MR) oceniano rozmieszczenie i wielkość udaru mózgu opierając się na schematach według Tatu i wsp. dotyczących przedniego [71] oraz tylnego [72] zakresu unaczynienia tętniczego. Udar mózgu kwalifikowano jako: mały, średni, duży-przedni oraz duży tylny zgodnie z podziałem zaproponowanym przez Paciaroniego i wsp. (szczegóły klasyfikacji przedstawiono w tabeli 4.) [27].

Tabela 4. Rozmieszczenie oraz wielkość udaru mózgu (Paciaroni i wsp., 2008)

Wielkość udaru mózgu	Zakres unaczynienia
Mały	zmiana w zakresie przedniego lub tylnego unaczynienia < 1,5cm
Średni	zmiana obejmująca korowe gałęzie MCA zmiana obejmująca głębokie gałęzie MCA zmiana na pograniczu obu terytoriów zmiana obejmująca korowe gałęzie PCA zmiana obejmująca głębokie gałęzie PCA zmiana obejmująca korowe gałęzie ACA
Duży-przedni	zmiana obejmująca całkowity zakres MCA, PCA, ACA zmiana obejmująca 2 korowe gałęzie MCA zmiana obejmująca korowe oraz głębokie gałęzie MCA zmiana obejmująca więcej niż 1 zakres tętniczy
Duży-tylny	zmiana obejmująca pień mózgu lub mózdzek > 1,5cm

MCA (middle cerebral artery) – tętnica środkowa mózgu PCA (posterior cerebral artery) – tętnica tylna mózgu
ACA (anterior cerebral artery) – tętnica przednia mózgu

III 3. Metody statystyczne

Analiza statystyczna jednoczynnikowa przeprowadzona została w programie R wersja 2.13.1 (www.r-project.org). Rozkład zmiennych oceniany był za pomocą testu

rozkładu normalnego Lillieforsa – zmienne ciągłe nie charakteryzujące się rozkładem normalnym opisywane były za pomocą mediany, rozkładu kwartylowego i zakresu. Różnice w częstości występowania czynników ryzyka oceniane były za pomocą testu dokładnego Fishera. Ocena związku między zmiennymi binarnymi i ciągłymi obliczana była za pomocą testu Manna-Whitneya. Za wyniki istotne statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$.

W pierwszym etapie wykonano analizę jednoczynnikową. Uwzględniała ona zarówno wszystkich pacjentów z wtórnym ukrwotoczeniem, jak również przeprowadzono oddzielną analizę dla podgrupy pacjentów z wtórnym ukrwotoczeniem po zastosowaniu leczenia trombolitycznego oraz podgrupy chorych bez takiego leczenia (po samodzielnym opracowaniu przez doktoranta badania zostały sprawdzone metodologicznie podczas dyżurów w Katedrze Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu przez asystenta – dr n. med. Annę Sowińską) (kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Moczko).

W drugim etapie przeprowadzono analizę wieloczynnikową na bazie teorii zbiorów przybliżonych (ang. rough set theory), a precyzyjniej jej rozszerzeniu, czyli teorii zbiorów przybliżonych opartej na dominacji (Dominance-based Rough Set Approach, DRSA). Pozwala ona na odkrywanie wiedzy z bazy danych (inaczej nazywanej eksploracją danych) (ang. data mining) oraz wspomaga podejmowanie decyzji [73]. Metoda ta jest jednym z zastosowań tzw. odkrywania wiedzy z baz danych przy zastosowaniu technik komputerowych (ang. Knowledge Discovery in Databases).

Na potrzeby analizy podzielono badane parametry na trzy grupy:

- 1) badania wykonywane przy przyjęciu do szpitala oraz informacje uzyskiwane od pacjenta lub rodziny (NIHSS, ciśnienie skurczowe, ciśnienie rozkurczowe, tętno, rutynowe badania laboratoryjne, białko S-100 β , dane z wywiadu: czynniki ryzyka oraz stosowane leki; ponadto uwzględniono obecność leukoarajozji w badaniach neuroobrazowych oraz ocenę tętnic szyjnych w badaniu ultrasonograficznym)
- 2) badania wykonane w następnej dobie od początku hospitalizacji (badane pierwszego dnia po przyjęciu do szpitala rano, na czczo): badania laboratoryjne, zastosowane leczenie

3) badania wykonywane w trakcie pierwszych 7 dni hospitalizacji (NIHSS, ciśnienie skurczowe, ciśnienie rozkurczowe, tętno, wielkość udaru mózgu, etiologia i typ udaru mózgu, białko S-100 β).

W ramach przeprowadzonych badań ustalono istotność wyżej wymienionych parametrów (wszystkich grup) dla poprawnej klasyfikacji pacjentów do dwóch klas: z wtórnym ukrwotocznieniem i tych, dla których nie odnotowano wtórnego ukrwotocznienia. Pokazano również istotne związki pomiędzy wartościami parametrów a sugestią przypisania pacjentów do klas. Związki takie mają postać reguł decyzyjnych, które można wyrazić w postaci wyrażen „Jeżeli ..., to ...”. Każda z reguł sugeruje przypisanie do klasy jeśli warunki określone dla parametrów są spełnione (przykłady zostały umieszczone w dziale „Wyniki”). Analizowane reguły decyzyjne zostały utworzone zgodnie z podejściem przedstawionym w publikacjach Błaszczyńskiego i wsp. [74, 75]. Do określenia istotności parametrów oraz reguł decyzyjnych użyto miar konfirmacji Bayesowskiej. Wykorzystanie miar konfirmacji Baysowskiej w tak zakreślonym kontekście zostało przedstawione w pracy autorów z Politechniki Poznańskiej z 2004 roku [76]. Ta część badań została przeprowadzona we współpracy z dr. inż. Jerzym Błaszczyńskim - adiunktem Instytutu Informatyki Politechniki Poznańskiej, a badania wykonano w ramach współpracy Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM w Poznaniu z Zakładem Inteligentnych Systemów Wspomagania Decyzji Politechniki Poznańskiej (kierownik: prof. dr hab. inż. Roman Słowiński).

III 4. Zagadnienia etyczne

Do badania włączono osoby, które wyraziły pisemną zgodę na pobranie krwi do celów badań laboratoryjnych oraz na udzielenie informacji na temat stanu zdrowia. W przypadku braku możliwości uzyskania świadomej zgody od pacjenta (zaburzenia świadomości, afazja) o uczestnictwie w badaniu decydowały osoby upoważnione przez chorego. Prowadzenie badania zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (posiedzenie z dnia 01 lutego 2007r. oraz 07 października 2010r.).

IV WYNIKI

IV 1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna

Badania zostały wykonane u 138 chorych z UNM przyjętych do Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM szpitala MSWiA w Poznaniu na przestrzeni 17 miesięcy począwszy od października 2009r. W analizowanej grupie było 69 kobiet i 69 mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres 27-96). Leczenie trombolityczne (rtPA) zastosowano u 38 chorych (27,5%). Wtórne ukrwotocznienie w badanej grupie stwierdzano u 15 pacjentów (10,8%), w tym u 8 chorych leczonych rtPA (21,0% leczonych rtPA ogółem). W przypadku 4 chorych (w tym 3 chorych leczonych rtPA) ukrwotocznienie było istotne klinicznie (2,9% wszystkich chorych) (wszyscy chorzy z ukrwotocznieniem o typie PH). Ukrwotocznienie typu HI 1 oraz HI 2 stwierdzono u jednej osoby dla każdego z wymienionych typów w przypadku chorych leczonych rtPA; natomiast ukrwotocznienie typu PH 1 u dwóch, a PH2 u czterech chorych leczonych rtPA. Jednak ze względu na małe liczebności pacjentów z poszczególnymi podtypami ukrwotocznień dla celów obliczeń statystycznych grupy chorych z ukrwotocznieniem typu HI i PH połączono.

Podział oraz rozkład wtórnego ukrwotocznienia przedstawiono poniżej (Tab. 5,6,7).

(Szczegóły podziału wtórnych ukrwotocznień udaru podano w rozdz. I.2.1.)

Tabela 5. Podział wtórnego ukrwotocznienia o charakterze zawału krwotocznego

	HI typ 1	HI typ 2
Zawał krwotoczny (HI) n=7	5 (71,4%)	2 (28,6%)

HI - haemorrhagic infarct

Tabela 6. Podział wtórnego ukrwotocznienia o charakterze krwawienia śródmiąższowego

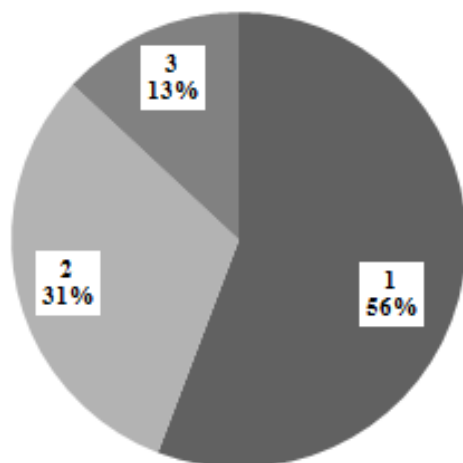
	PH typ 1	PH typ 2
Krwawienie śródmiąższowe (PH) n=8	4 (50,0%)	4 (50,0%)

PH - parenchymal haematoma

Tabela 7. Rozkład wtórnego ukrwotocznienia w badanej grupie chorych

Typ ukrwotocznienia	Liczba ukrwotoczeń (n=15)	Ukrwotocznienie objawowe (n=4)	Ukrwotocznienie po rtPA (n=8)
Zawał krwotoczny (HI)	7(46,7%)	0(0%)	2(25,0%)
Krwawienie śródmiaższowe (PH)	8(53,3%)	4(100%)	6(75,0%)

Czas przyjęcia do szpitala od momentu wystąpienia pierwszych objawów udaru mózgu u wszystkich chorych nie przekraczał 24 godzin (Ryc.3).



Rycina 3. Rozkład czasu wystąpienia udaru mózgu do przyjęcia do szpitala: 1 (< 4,5 godziny) (77 chorych); 2 (4,5-12 godzin) (43 chorych); 3 (12-24 godziny) (18 chorych)

IV 2. Wyniki – czynniki ryzyka ukrwotocznienia udaru niedokrwiennego

IV 2.1. Czynniki ryzyka (wszyscy chorzy)

W grupie osób z ukrwotocznieniem w porównaniu do grupy osób bez ukrwotocznienia nie wykazano statystycznie istotnej różnicy dla wieku, płci oraz czynników ryzyka na podstawie danych z wywiadu (Ryc. 4) (Tab. 8).

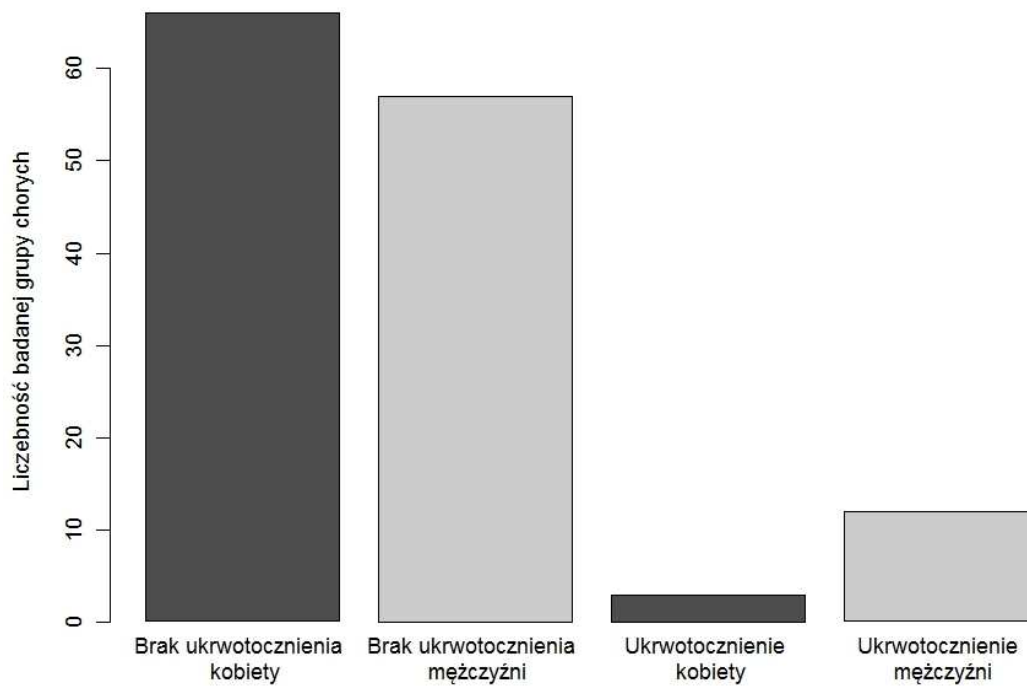
Porównując wyniki dotyczące częstości stosowanych leków przed wystąpieniem udaru mózgu oraz w szpitalu u osób bez ukrwotocznienia do osób z ukrwotocznieniem

stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p = 0,023$) dla leczenia trombolitycznego (Ryc. 5) (patrz także załącznik 5).

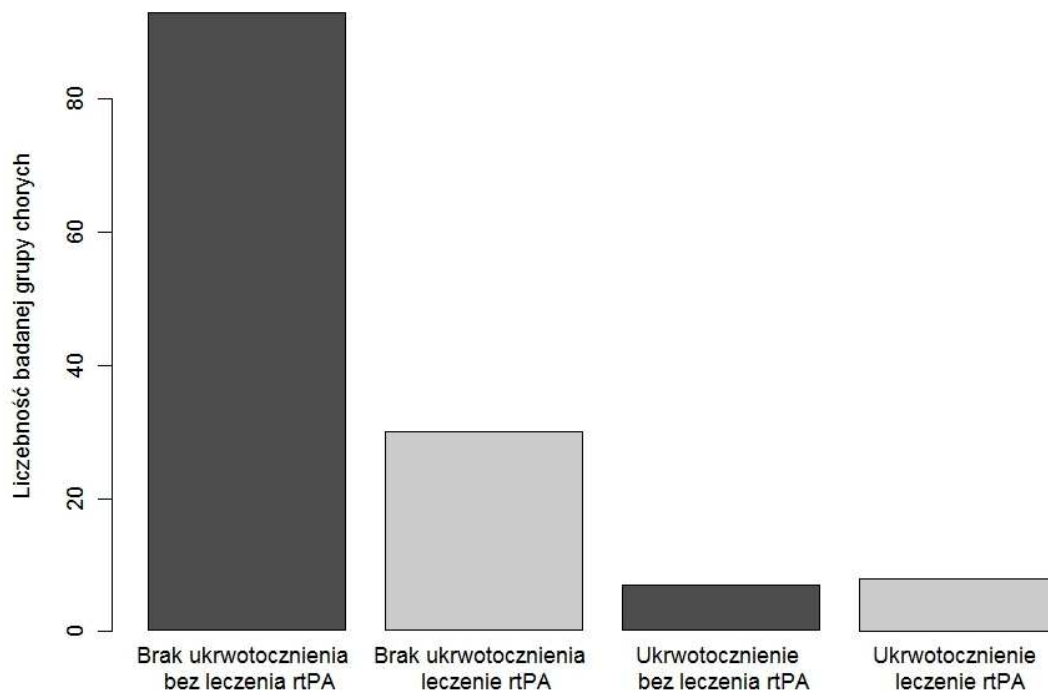
Tabela 8. Wyniki przedstawiające dane demograficzne (wiek, płeć) oraz różnice w częstości występowania czynników ryzyka na podstawie danych z wywiadu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Wiek (lata)*	67 (27-96)	68 (27-96)	63 (45-82)	0,118
Płeć (kobiety)	69 (50,0%)	66 (53,6%)	3 (20,0%)	0,997
Nadciśnienie tętnicze	95 (68,8%)	86 (69,9%)	9 (60,0%)	0,859
Cukrzyca	30 (21,7%)	26 (21,1%)	4 (26,6%)	0,418
Migotanie przedsionków	35 (25,3%)	30 (24,4%)	5 (33,3%)	0,319
Hipercholesterolemia	52 (37,6%)	44 (35,7%)	8 (53,0%)	0,160
Przebyty udar mózgu	26 (18,8%)	24 (19,5%)	2 (13,3%)	0,820
Przebyty zawał serca	15 (10,8%)	11 (8,9%)	4 (26,6%)	0,061
Palenie papierosów	27 (19,5%)	22 (17,8%)	5 (33,3%)	0,124
Nadużywanie alkoholu	4 (2,9%)	3 (2,4%)	1 (6,6%)	0,381

* dla wieku przedstawione wartości to mediana i zakres (zastosowano test Manna-Whitneya), dla pozostałych obliczeń zastosowano test dokładny Fishera



Rycina 4. Związek pomiędzy płcią chorych z udarem a wystąpieniem ukrwotoczenia ($p > 0,05$)



Rycina 5. Związek pomiędzy zastosowaniem leczenia trombolitycznego a wystąpieniem ukrwotoczenia ($p < 0,05$)

Wśród osób z ukrwotocznieniem wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania niedrożności lub zwężenia $\geq 70\%$ tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie objawowej oraz samej niedrożności po stronie objawowej na podstawie badania USG Duplex tętnic szyjnych (Tab. 9).

Tabela 9. Różnice w częstości występowania nieprawidłowości (zwężenie lub niedrożność) na podstawie badania USG Duplex tętnic szyjnych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=134*	Bez ukrwotocznienia n=121*	Ukrwotocznienie n=13*	p**
ICA – zwężenie *** $\geq 70\%$	12 (9,0%)	10 (8,4%)	2 (15,3%)	0,331
ICA – zwężenie *** < 70%	22 (16,6%)	21 (17,5%)	1 (7,7%)	0,915
ICA – niedrożność***	16 (11,8%)	12 (9,9%)	4 (30,7%)	0,050
ICA - niedrożność (po stronie objawowej)	13 (9,7%)	9 (7,4)	4 (30,7%)	<u>0,023</u>
ICA - niedrożność lub zwężenie $\geq 70\%$ (po stronie objawowej)	22 (16,4%)	17 (14,0%)	5 (38,4%)	<u>0,039</u>

* 4 pacjentów bez badania USG Duplex (w tym 2 pacjentów z ukrwotocznieniem po rtPA)

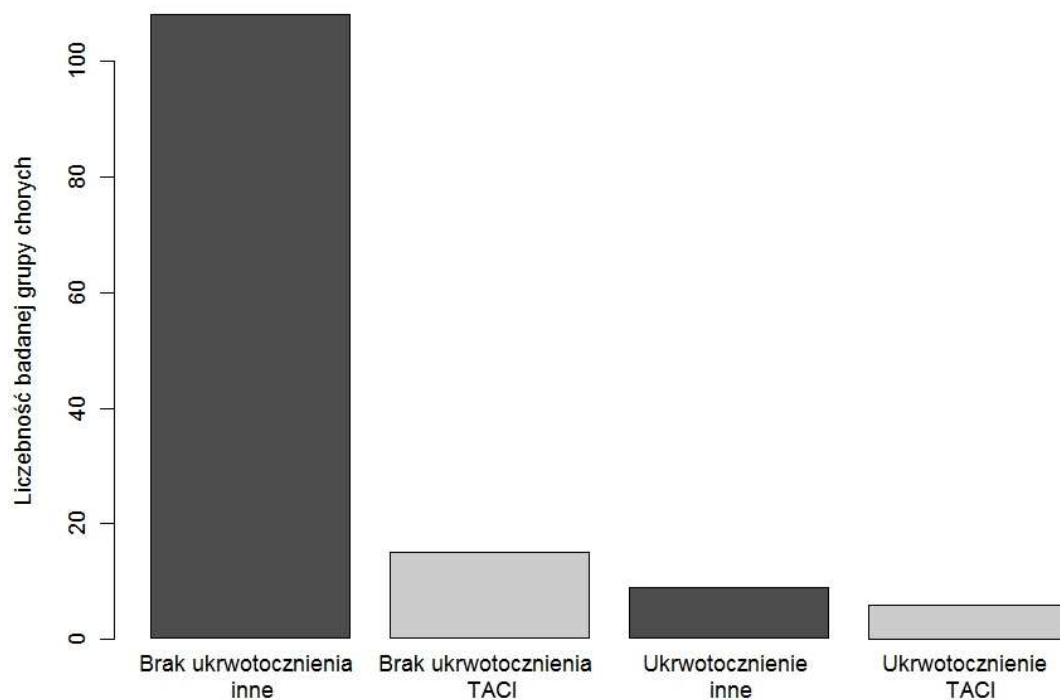
** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

*** strony objawowa i bezobjawowa razem

ICA – (internal carotid artery) – tętnica szyjna wewnętrzna

W zależności od etiologii udaru mózgu (mechanizm zakrzepowo-zatorowy z dużych naczyń, udar lakunarny, sercowopochodny, mieszany lub niezdefiniowany) u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic (szczegóły przedstawiono w zał. 6).

W grupie osób bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p = 0,012$) dla wyników przedstawiających kliniczne zespoły udarowe o charakterze TACI (Ryc. 6) (Zał. 7).



Rycina 6. Związek pomiędzy rozpoznaniem klinicznego zespołu udarowego o charakterze TACI na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego a wystąpieniem ukrwotocznienia ($p < 0,05$)

Porównując wyniki przedstawiające związek pomiędzy medianą wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna przy przyjęciu do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p = 0,045$) dla wyników charakteryzujących medianę ciśnienia rozkurczowego w 7 dobie hospitalizacji. Zaobserwowano wyższą medianę dla ciśnienia rozkurczowego w 7 dobie pobytu w szpitalu u pacjentów z ukrwotocznieniem (87 mmHg) w stosunku do pacjentów bez ukrwotocznienia (80 mmHg) (Tab. 10).

Tabela 10. Związek pomiędzy wynikami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie		p*
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
SBP pp (mmHg)**##	153,0	62-220	145,0	108-260	0,600
DBP pp (mmHg)**	91,0	56-153	88,0	78-180	0,885
HR pp (u/min)**	79,0	50-155	69,0	40-124	0,386
SBP 7doba (mmHg) [†]	132,0	83-172	137,0	103-162	0,686
DBP 7doba (mmHg) [†]	80,0	53-134	87,0	57-106	0,045
HR 7doba (u/min) [†]	74,0	47-123	75,0	50-122	0,536

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=138 (bez ukrwotocznienia 123 chorych + z ukrwotocznieniem 15 chorych) (100% wszystkich chorych)

[†] n=131 (119+12) (94,9%)

SBP (systolic blood pressure) – ciśnienie tętnicze skurczowe

DBP (diastolic blood pressure) – ciśnienie tętnicze rozkurczowe

HR (heart rate) – tętno (liczba uderzeń na minutę)

We wszystkich kolejnych tabelach przedstawiających liczby chorych bez ukrwotocznienia i z ukrwotocznieniem zastosowano zasadę określenia liczebności jak w tab. 10 tj. cała badana populacja = liczba chorych bez ukrwotocznienia plus liczba chorych z ukrwotocznieniem

IV 2.2. Czynniki ryzyka (chorzy po leczeniu rtPA)

Porównując osoby z ukrwotocznieniem po zastosowaniu leczenia rtPA oraz bez ukrwotocznienia nie stwierdzono znamiennej różnicy dla wyników przedstawiających: dane demograficzne (wiek, płeć), występowanie czynników ryzyka na podstawie danych z wywiadu, stosowanie leków w domu oraz podczas leczenia szpitalnego, występowanie nieprawidłowości (zwężenie, niedrożność) tętnic szyjnych na podstawie badania USG Duplex, rozpoznawaną etiologię udaru mózgu oraz podziału na kliniczne zespoły udarowe (Zał. 8,9,10,11,12).

Wykazano istotną statystycznie różnicę dla wartości tętna mierzonego przy przyjęciu do szpitala pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,014$). Dla pacjentów z ukrwotocznieniem po rtPA mediana tętna przy przyjęciu do szpitala była niższa (67,0) w porównaniu do pacjentów bez ukrwotocznienia (79,0) (Tab. 11).

Tabela 11. Związek pomiędzy wynikami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie po rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
SBP pp (mmHg) [†]	153,0	62-220	151,0	129-186	0,954
DBP pp (mmHg) [†]	91,0	56-153	88,0	80-100	0,658
HR pp (u/min) [†]	79,0	50-155	67,0	40-84	0,014
SBP 7doba (mmHg) ^{† †}	132,0	83-172	135,0	103-160	0,944
DBP 7doba (mmHg) ^{† †}	80,0	53-134	79,0	57-90	0,930
HR 7doba (u/min) ^{† †}	74,0	47-123	70,0	50-84	0,635

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

[†] n=131 (123+8) (100% wszystkich chorych) ^{††} n=125 (119+6) (95,4%)

IV 2.3. Czynniki ryzyka (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)

Wśród osób z ukrwotocznieniem z wyłączeniem leczenia trombolitycznego oraz bez ukrwotocznienia wykazano istotną statystycznie różnicę dla częstości występowania przebytego zawału serca na podstawie danych z wywiadu (Załącznik 13).

Poza wyżej wymienionym w grupie tej, podobnie jak w grupie leczonej rtPA, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi bez ukrwotocznienia i z ukrwotocznieniem udaru w zakresie badanych parametrów. W szczególności w odniesieniu do różnic w częstości stosowania leków w domu oraz w szpitalu, występowania nieprawidłowości (zwążeń, niedrożności) tętnic szyjnych, rozpoznawania etiologii udaru mózgu oraz rozpoznawania klinicznych zespołów udarowych (Załączniki 14,15,16,17).

Porównując osoby bez ukrwotocznienia oraz osoby z ukrwotocznieniem w grupie nieleczonej trombolizą stwierdzono znamienne statystycznie różnicę ($p = 0,006$) dla mediany ciśnienia rozkurczowego w 7 dobie hospitalizacji. Mediana ciśnienia rozkurczowego mierzona w 7 dobie hospitalizacji wynosiła dla pacjentów bez

ukrwotocznienia oraz ukrwotocznionych bez leczenia rtPA odpowiednio: 80,0 mmHg i 95,5 mmHg (Tab. 12).

Tabela 12. Związek pomiędzy wynikami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz tętna przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotocznionych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie bez rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
SBP pp (mmHg) [†]	153,0	62-220	138,0	108-260	0,414
DBP pp (mmHg) [†]	91,0	56-153	87,0	78-180	0,834
HR pp (u/min) [†]	79,0	50-155	96,0	61-124	0,180
SBP 7doba (mmHg) ^{† †}	132,0	83-172	141,0	110-162	0,653
DBP 7doba (mmHg) ^{† †}	80,0	53-134	95,5	79-106	0,006
HR 7doba (u/min) ^{† †}	74,0	47-123	81,0	57-122	0,197

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

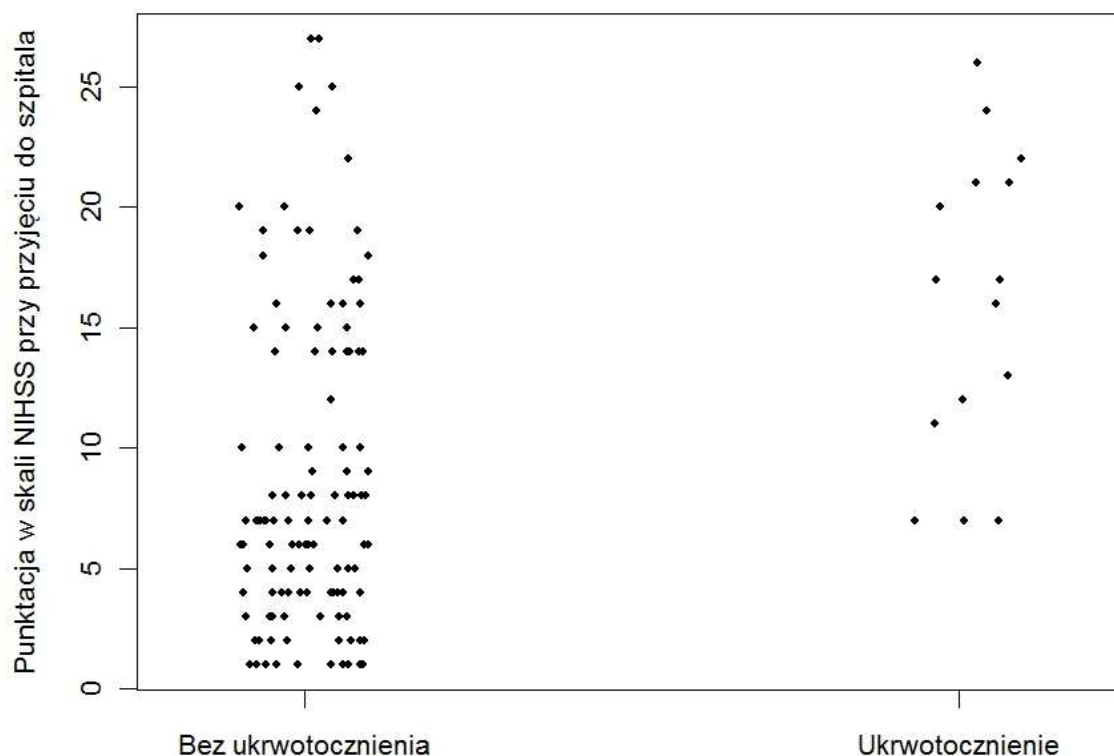
** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=130 (123+7) (100% wszystkich chorych) †† n=125 (119+6) (96,1%)

IV 3. Wyniki – badania kliniczne

IV 3.1. Badania kliniczne (wszyscy chorzy)

Wykazano istotną statystycznie różnicę punktacji w skali udarowej NIH (NIHSS) pomiędzy analizowanymi grupami. Chorzy bez ukrwotocznienia w porównaniu do chorych z ukrwotocznieniem prezentowali lepszy stan kliniczny wyrażający się niższą punktacją w skali NIHSS (Ryc. 7) przy przyjęciu do szpitala ($p = 0,0001$) i w 7 dobie hospitalizacji ($p = 0,0002$). Ponadto stwierdzono wyższą punktację w skali GCS przy przyjęciu do szpitala ($p = 0,045$) u chorych z ukrwotocznieniem (Tab. 13).



Rycina 7. Punktacja w skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala w grupach bez ukrwotocznienia i z ukrwotocznieniem udaru ($p < 0,05$)

Porównując wyniki chorych bez ukrwotocznienia z wynikami chorych z grupy z ukrwotocznieniem stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy stanem funkcjonalnym ocenianym w 90 oraz 360 dniu od udaru mózgu w skalach mRankin oraz Barthel. Lepszy stan funkcjonalny stwierdzono u chorych bez ukrwotocznienia udaru (Ryc. 8,9) (Tab. 14).

Wykazano także większą śmiertelność w grupie osób z ukrwotocznieniem. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano dla częstości występowania zgonu w 90 dniu po udarze mózgu ($p = 0,037$) (Ryc. 10) (Tab. 15).

Tabela 13. Związek pomiędzy oceną stanu klinicznego na podstawie skali NIHSS oraz GCS przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

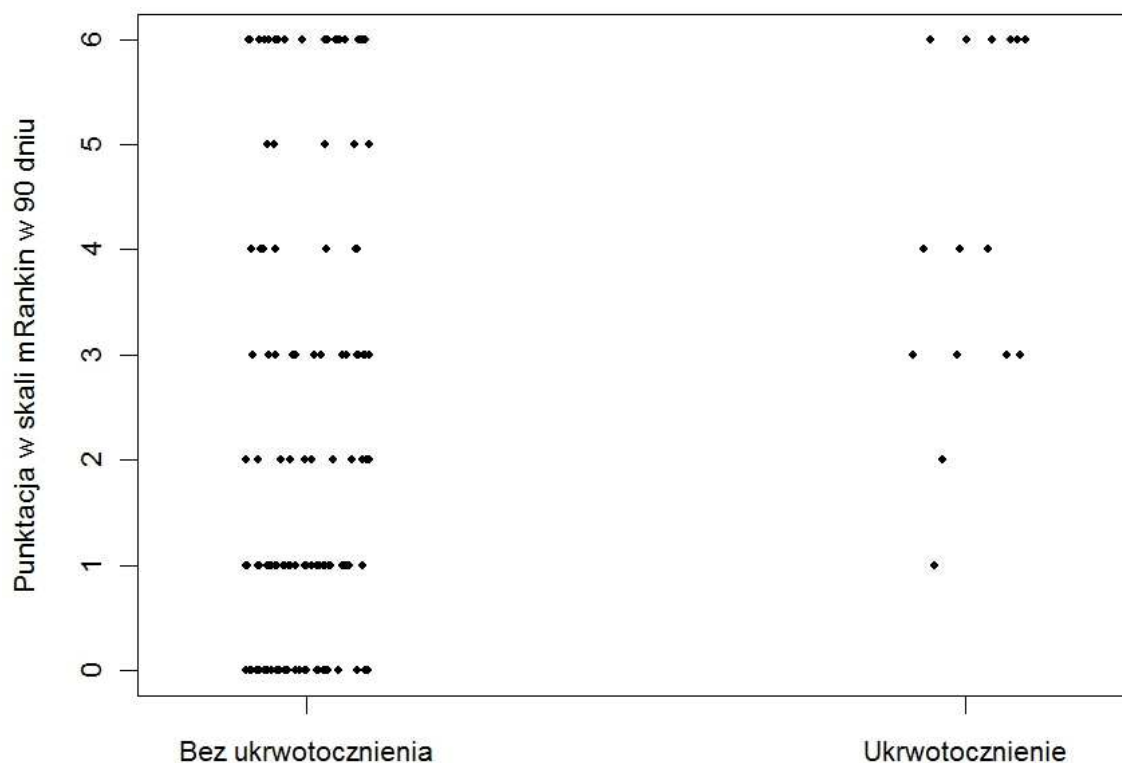
	Bez ukrwotocznienia			Ukrwotocznienie			p*
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
NIHSS pp**	7,0	4,0-14,0	1-27	17,0	11,5-21,0	7-26	<u>0,0001</u>
GCS pp [†]	15,0	14,0-15,0	4-15	14,0	10,0-15,0	8-15	<u>0,045</u>
NIHSS 7doba ^{††}	3,0	1,0-8,0	0-25	16,0	6,0-18,0	2-21	<u>0,0002</u>
GCS 7doba ^x	15,0	15,0-15,0	6-15	15,0	12,0-15,0	5-15	0,200

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

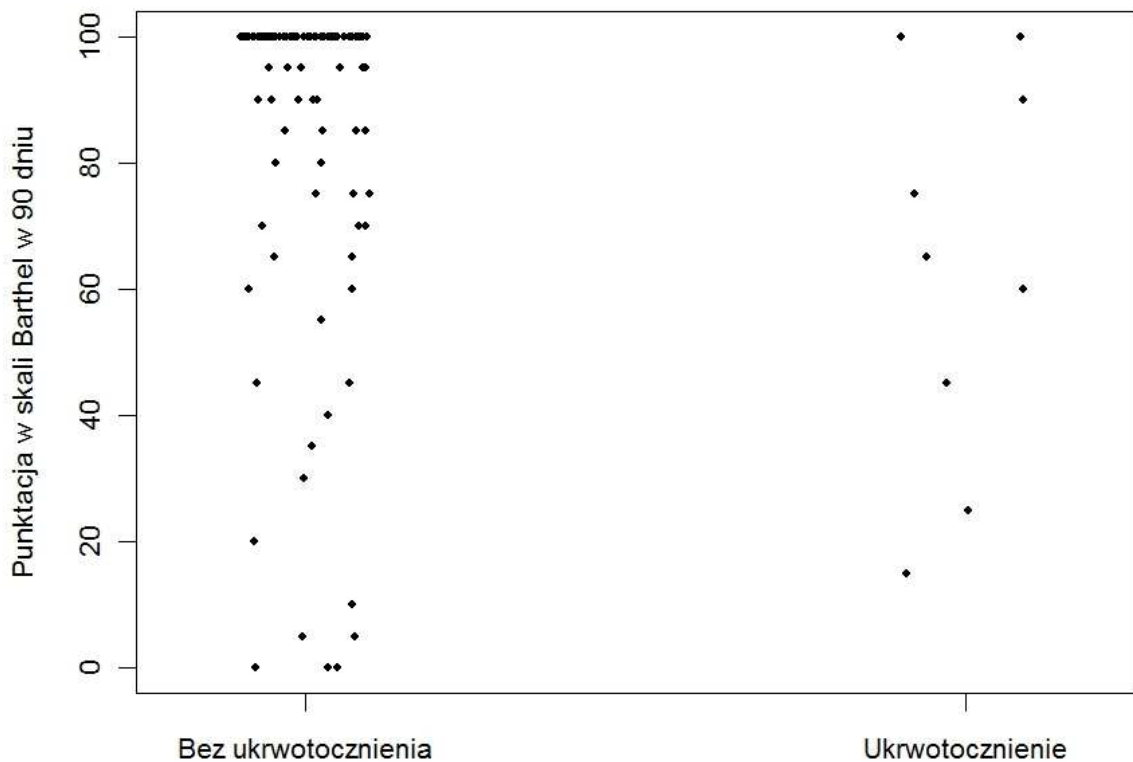
** n=137 (122+15) (99,2% wszystkich chorych) † n=138 (123+15) (100%) †† n=131 (118+13) (95,0%)

^x n=133 (120+13) (96,3%)

IQR (interquartile range) – rozkład kwartylowy



Rycina 8. Punktacja w skali mRankin (zakres od 0 do 6 punktów) w 90 dniu od udaru mózgu w analizowanych grupach ($p < 0,05$)



Rycina 9. Punktacja w skali Barthel (zakres od 0 do 100 punktów) w 90 dniu od udaru mózgu w analizowanych grupach ($p < 0,05$)

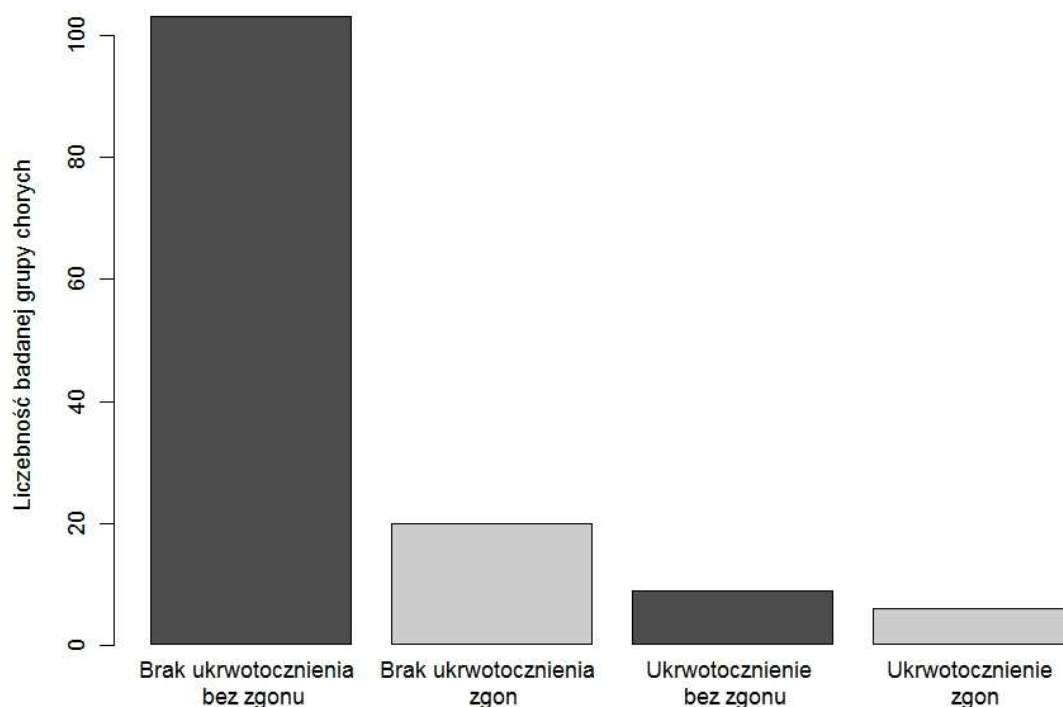
Tabela 14. Związek pomiędzy oceną stanu funkcjonalnego w 90 oraz 360 dniu od udaru mózgu na podstawie punktacji w skali mRankin oraz Barthel u chorych bez ukwotocznienia oraz u chorych z ukwotocznieniem

	Bez ukwotocznienia			Ukwotocznienie			p*
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
mRankin 90dni**	1,0	1,0-4,0	0-6	4,0	3,0-6,0	1-6	<u>0,0001</u>
Barthel 90dni†	100,0	85,0-100,0	0-100	65,0	45,0-90,0	15-100	<u>0,0002</u>
mRankin 360dni††	2,0	0-4,7	0-6	3,5	3,0-6,0	1-6	<u>0,045</u>
Barthel 360dni ^x	100,0	90,0-100,0	0-100	80,0	72,5-92,5	15-100	0,200

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=138 (123+15) (100% wszystkich chorych) † n=103 (94+9) (80,4%) †† n=136 (122+14) (98,5%)

^x n=108 (100+8) (78,2%)



Rycina 10. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu w 90 dniu od udaru mózgu a rozpoznaniem ukrwotocznienia ($p < 0,05$)

Tabela 15. Różnice w częstości występowania zgonu w 90 oraz 360 dniu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Zgon 90 doba	26 (18,8%)	20 (16,2%)	6 (40%)	0,037
Zgon 360 doba	33 (24,0%)	27 (21,9%)	6 (40%)	0,087

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

IV 3.2. Badania kliniczne (chorzy po leczeniu rtPA)

Wśród osób z ukrwotocznieniem po leczeniu rtPA wykazano gorszy stan kliniczny w porównaniu do osób bez ukrwotocznienia na podstawie wyższej punktacji w skali NIHSS i niższej punktacji w skali GCS przy przyjęciu do szpitala oraz w 7 dobie hospitalizacji (Tab. 16).

Tabela 16. Związek pomiędzy oceną stanu klinicznego za pomocą skali NIHSS oraz GCS przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia			Ukrwotocznienie po rtPA*			p**
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
NIHSS pp †	7,0	4,0-14,0	1-27	20,0	15,0-21,0	7-24	<u>0,0006</u>
GCS pp ††	15,0	14,0-15,0	4-15	10,0	10,0-15,0	8-15	<u>0,019</u>
NIHSS 7doba ^x	3,0	1,0-8,0	0-25	18,0	13,0-18,0	4-21	<u>0,001</u>
GCS 7doba ^{xx}	15,0	15,0-15,0	6-15	15,0	12,0-15,0	5-15	<u>0,006</u>

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=130 (122+8) (99,2% wszystkich chorych) †† n=131 (123+8) (100%) ^x n=125 (118+7) (95,4%)

^{xx} n=127 (120+7) (96,9%)

Stan funkcjonalny chorych oceniany za pomocą skali mRankin oraz Barthel wykazał różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść lepszego stanu funkcjonalnego u chorych bez ukrwotocznienia. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono na podstawie skali mRankin w 90 i 360 dniu od udaru mózgu. (Tab. 17)

Tabela 17. Związek pomiędzy oceną stanu funkcjonalnego w 90 oraz 360 dniu od udaru mózgu na podstawie punktacji w skali mRankin oraz Barthel u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia			Ukrwotocznienie po rtPA*			p**
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
mRankin 90dni †	1,0	1,0-4,0	0-6	5,0	3,0-6,0	1-6	<u>0,0001</u>
Barthel 90dni ††	100,0	85,0-100,0	0-100	50,0	20,0-80,0	15-100	<u>0,045</u>
mRankin 360dni ^x	2,0	0-4,0	0-6	5,0	3,0-6,0	1-6	<u>0,0002</u>
Barthel 360dni ^{xx}	100,0	90,0-100,0	0-100	80,0	60,0-90,0	15-100	0,200

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=131 (123+8) (100% wszystkich chorych) †† n=98 (94+4) (74,8%) ^x n=130 (122+8) (99,2%)

^{xx} n=98 (94+4) (74,8%)

Po 90 dniach od pierwszych objawów udaru mózgu u czterech pacjentów z ukwotocznieniem po zastosowaniu leczenia trombolitycznego wystąpił zgon (50,0%) w porównaniu do 20 (16,2%) pacjentów bez ukwotocznienia. Wykazano istotną statystycznie różnicę częstości występowania zgonu w 90 dniu u chorych bez ukwotocznienia oraz u chorych z ukwotocznieniem po leczeniu trombolitycznym (Tab. 18).

Tabela 18. Różnice w częstości występowania zgonu w 90 oraz 360 dniu u chorych bez ukwotocznienia oraz u chorych z ukwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukwotocznienia n=123	Ukwotocznienie po rtPA n=8*	p**
Zgon 90 doba	24 (18,3%)	20 (16,2%)	4 (50,0%)	0,037
Zgon 360 doba	31 (23,6%)	27 (21,9%)	4 (50,0%)	0,091

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

IV 3.3. Badania kliniczne (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)

Porównując osoby bez ukwotocznienia oraz osoby z ukwotocznieniem z wyłączeniem leczenia trombolitycznego stwierdzono znamienne statystycznie różnicę dla wyników przedstawiających ocenę stanu klinicznego na podstawie skali NIHSS przy przyjęciu do szpitala ($p = 0,031$) (Tab. 19).

Tabela 19. Związek pomiędzy oceną stanu klinicznego na podstawie punktacji skali NIHSS oraz GCS przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczniowych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia			Ukrwotocznienie bez rtPA*			p**
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
NIHSS pp †	7,0	4,0-14,0	1-27	13,0	9,5-16,5	7-26	0,031
GCS pp ††	15,0	14,0-15,0	4-15	15,0	13,0-15,0	10-15	0,604
NIHSS 7doba ^x	3,0	1,0-8,0	0-25	10,0	5,0-15,5	2-17	0,054
GCS 7doba ^{xx}	15,0	15,0-15,0	6-15	15,0	15,0-15,0	15-15	0,266

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=129 (122+7) (99,2% wszystkich chorych) †† n=130 (123+7) (100%) ^x n=124 (118+6) (95,3%)

^{xx} n=126 (120+6) (96,9%)

Wykazano ponadto istotną różnicę dla oceny stanu funkcjonalnego za pomocą skali mRankin w 90 dniu od udaru mózgu pomiędzy analizowanymi grupami. Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami bez ukrwotocznienia i z ukrwotocznieniem w punktacji w skali Barthel w 90 dniu oraz w skali mRankin i Barthel w 360 dniu od udaru mózgu (Zał. 18), nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zgonu w 90 oraz 360 dniu w obu grupach (Zał. 19).

IV 4. Wyniki – badania laboratoryjne

IV 4.1. Badania laboratoryjne (wszyscy chorzy)

Porównując wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych przy przyjęciu do szpitala u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi parametrami (Zał. 20). W zależności od wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w następnej dobie hospitalizacji stwierdzono znamienne różnice dla liczby krwinek białych oraz stężenia białka CRP. Mediany obu badanych parametrów były wyższe u chorych ukrwotoczniowych w porównaniu do chorych bez ukrwotocznienia (Tab. 20).

Tabela 20. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi w następnej dobie hospitalizacji (pierwsze badanie na czczo) u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie		p*
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L]**	8,1	4,3-17,6	10,9	5,4-17,8	0,009
RBC [T/L]**	4,5	3,3-6,4	4,6	4,0-5,1	0,308
HGB [g/dl]**	13,6	10,3-18,3	13,7	11,5-16,5	0,610
HCT [%]**	40,9	32,0-57,8	41,9	34,6-47,8	0,850
PLT [G/L]**	217,0	65,0-476,0	245,0	101,0-364,0	0,411
Glukoza [mmol/l] †	5,7	3,9-23,6	6,1	4,3-21,8	0,203
CRP [mg/l] ††	5,6	0,3-106,6	15,0	0,7-50,9	0,021
TCH [mmol/l] x	190,0	69,0-350,0	169,0	117,0-291,0	0,388
HDL [mmol/l] x	47,1	19,1-120,9	48,8	23,2-72,6	0,842
LDL [mmol/l] x	124,0	34,6-233,4	96,7	59,5-202,2	0,221
TAG [mmol/l] x	111,0	47,0-383,0	131,0	52,0-270,0	0,343

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=80 (70+10) (58,0% wszystkich chorych) † n=123 (112+11) (89,1%) †† n=88 (74+14) (63,7%)

x n=132 (119+13) (95,6%)

W grupie osób z ukrwotocznieniem nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy dla wyników stężenia białka S-100β badanego przy przyjęciu do szpitala w porównaniu do osób bez ukrwotocznienia (Ryc. 11).

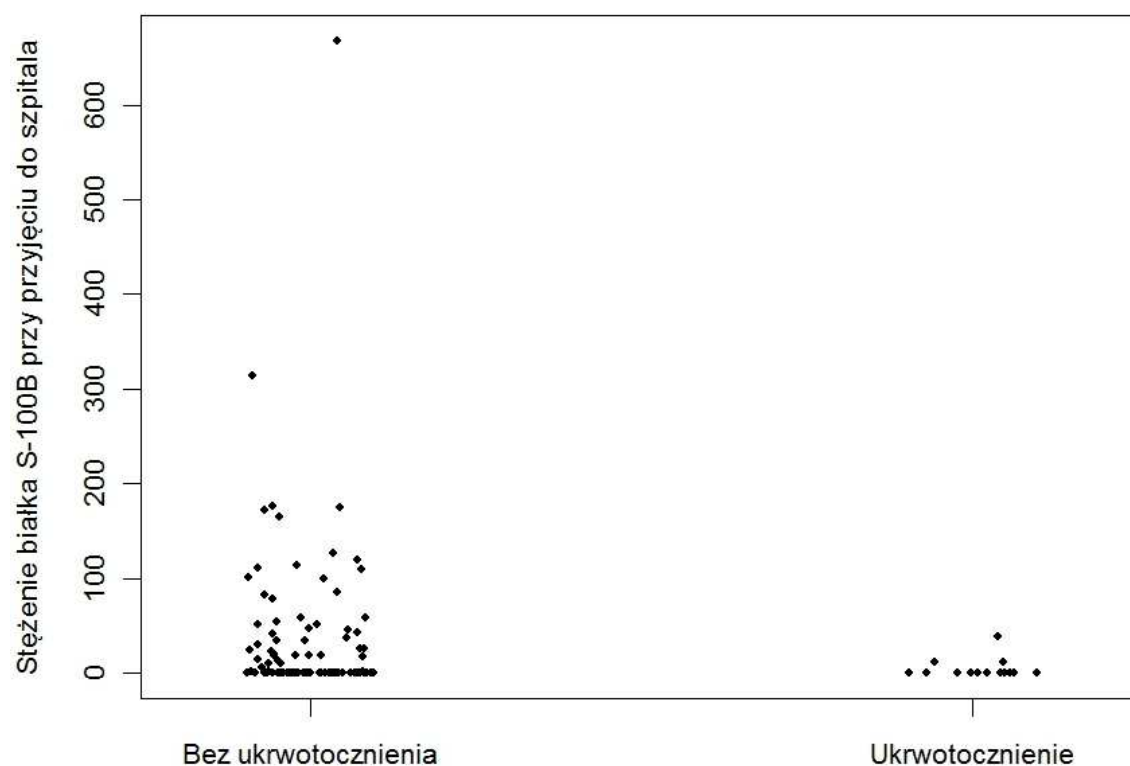
Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę ($p < 0,0001$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do stężenia białka S-100β badanego w 3-7 dobie pobytu w szpitalu (Ryc. 12). Mediana stężenia białka S-100β była wyższa u osób z ukrwotocznieniem w porównaniu do osób bez ukrwotocznienia (Tab. 21).

Tabela 21. Związek pomiędzy stężeniem białka S-100 β przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 3-7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

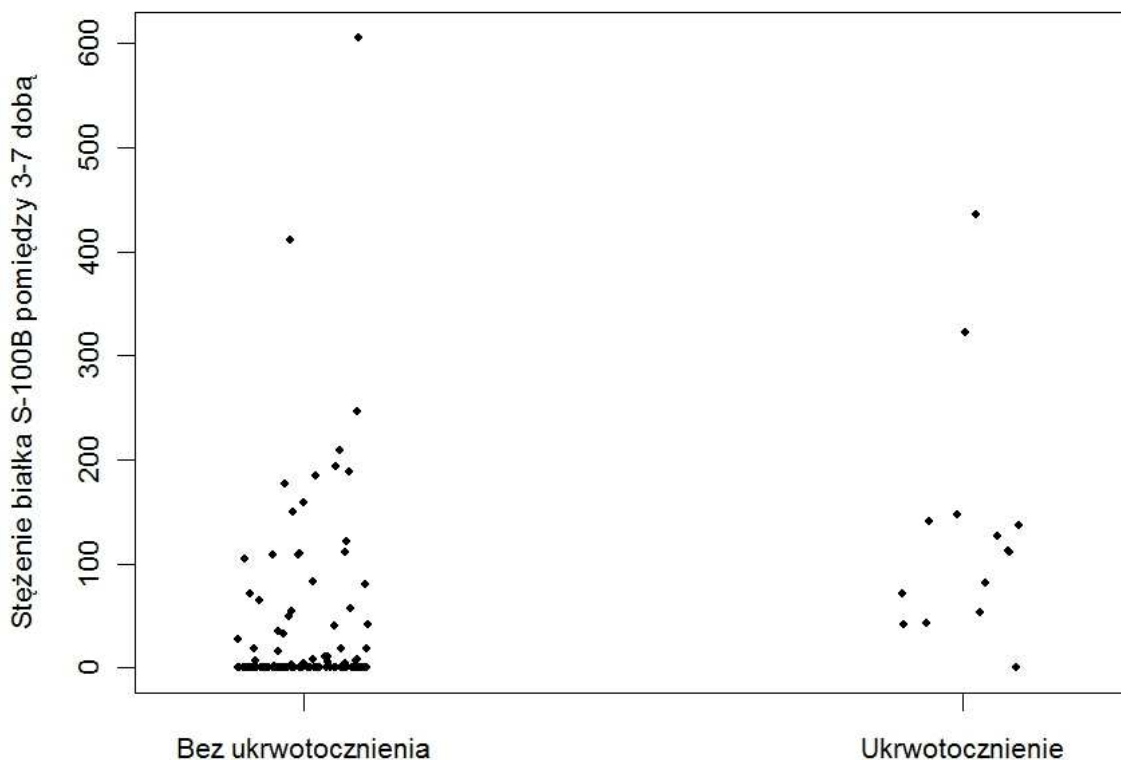
	Bez ukrwotocznienia n= (patrz stopka **, †)			Ukrwotocznienie n=14			p*
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
Białko S-100 β ** pp [pg/ml]	0,0	0,0-28,6	0,0-668,2	0,0	0,0-0,4	0,0-38,0	0,166
Białko S-100 β † 3-7doba [pg/ml]	0,0	0,0-18,3	0,0-606,2	111,5	57,7-139,9	0,0-436,2	<u>< 0,0001</u>

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=128 (114+14) (92,7% wszystkich chorych) † n=127 (113+14) (92,0%)



Rycina 11. Stężenie białka S-100 β przy przyjęciu do szpitala w obu badanych grupach ($p > 0,05$)



Rycina 12. Stężenie białka S-100β pomiędzy 3-7 dobą w obu badanych grupach ($p < 0,05$)

IV 4.2. Badania laboratoryjne (chorzy po leczeniu rtPA)

Porównując osoby po leczeniu rtPA bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy dla wyników badań laboratoryjnych wykonywanych przy przyjęciu do szpitala oraz w następnej dobie hospitalizacji (pierwsze badanie na czczo) (Zał. 21,22).

Wykazano istotną statystycznie różnicę dla wyniku stężenia białka S-100β mierzonego w 3-7 dobie hospitalizacji ($p < 0,0001$). Mediana stężenia białka S-100β była wyższa dla pacjentów z ukrwotocznieniem po leczeniu trombolitycznym (Tab. 22).

Tabela 22. Związek pomiędzy stężeniem białka S-100β przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 3-7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia po rtPA n= (patrz stopka **, †)			Ukrwotocznienie po rtPA n=7			p*
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
Białko S-100β** pp [pg/ml]	0,0	0,0-28,6	0,0-668,2	0,0	0,0-0,3	0,0-12,2	0,255
Białko S-100β† 3-7doba [pg/ml]	0,0	0,0-18,3	0,0-606,2	141,0	131,3-234,3	110,4- 436,2	< 0,0001

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=121 (114+7) (92,3% wszystkich chorych) † n=120 (113+7) (91,6%)

IV 4.3. Badania laboratoryjne (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)

Wśród osób bez ukrwotocznienia nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy dla większości wyników badań laboratoryjnych wykonywanych przy przyjęciu do szpitala w porównaniu do osób z ukrwotocznieniem bez leczenia trombolitycznego (Załącznik 23). Wyjątkiem była liczba krwinek białych gdzie mediana liczby krwinek białych oznaczonych w następnej dobie była wyższa u chorych z ukrwotocznieniem niż u chorych bez ukrwotocznienia (p = 0,015) (Załącznik 24).

Wykazano także istotnie wyższe stężenie białka S-100β mierzonego w 3-7 dobie hospitalizacji (p = 0,016) u chorych z ukrwotocznieniem udaru (Tabela 23).

Tabela 23. Związek pomiędzy stężeniem białka S-100β przy przyjęciu (pp) do szpitala oraz w 3-7 dobie pobytu w szpitalu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczonych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia n= (patrz stopka **, †)			Ukrwotocznienie bez rtPA n=7			p*
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
Białko S-100β** pp [pg/ml]	0,0	0,0-28,6	0,0-668,2	0,0	0,0-6,1	0,0-38,0	0,374
Białko S-100β† 3-7doba [pg/ml]	0,0	0,0-18,3	0,0-606,2	53,4	42,0-76,4	0,0-112,6	0,016

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=121 (114+7) (93,0% wszystkich chorych) † n=120 (113+7) (92,3%)

IV 5. Wyniki – badania obrazowe

IV 5.1. Badania obrazowe (wszyscy chorzy)

Badanie TK głowy wykonano przy przyjęciu do szpitala u 137 chorych (99,3% ogółem), natomiast u 1 chorego (0,7% ogółem) wykonano badanie MR mózgowia. Kontrolne badanie neuroobrazowe wykonano u wszystkich chorych: badanie TK głowy u 69 chorych (50,0%), badanie MR mózgowia u 46 chorych (33,3%), u 23 chorych (16,7%) wykonano oba badania. Na podstawie poniższej tabeli przedstawiono proporcje rozpoznania wtórnego ukrwotocznienia na podstawie badania TK i MR (Tab. 24).

Tabela 24. Rozpoznanie ukrwotocznienia na podstawie badania neuroobrazowego

Rodzaj badania neuroobrazowego	Liczba ukrwotoczeń (n=15)
TK	13 (86,7%)
MR	2 (13,3%)

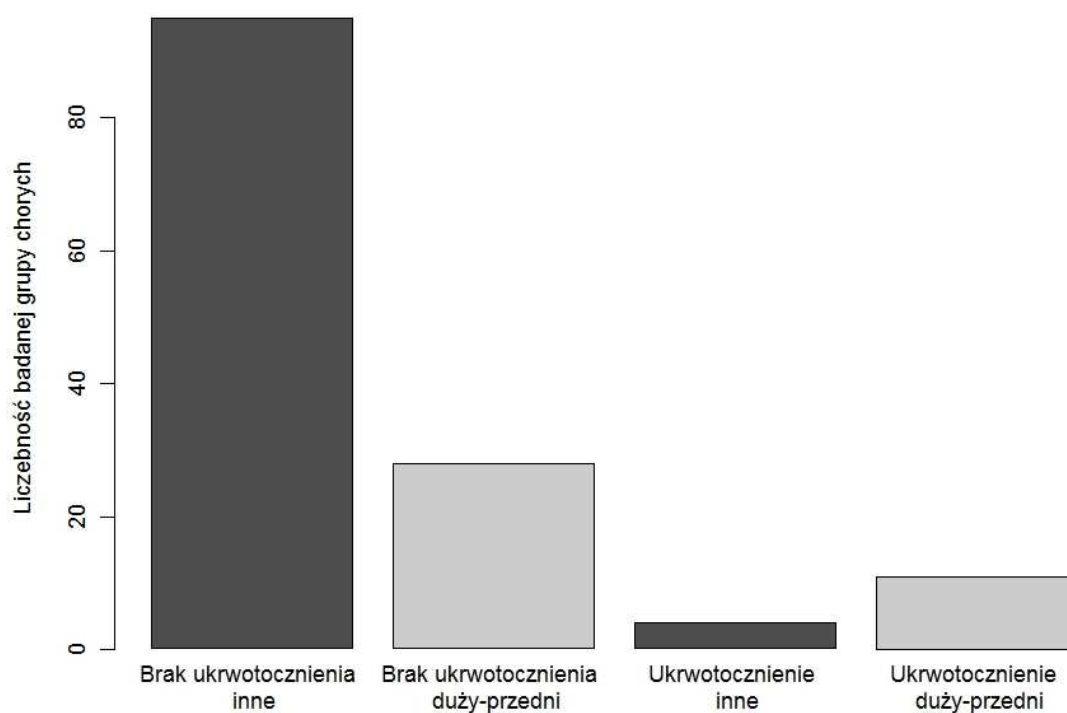
U chorych z ukrwotocznieniem częściej rozpoznawano udar mózgu o większej rozległości (duży-przedni), podczas gdy „udar mały” stwierdzano tylko u chorych bez ukrwotocznienia (Ryc. 13) (Tab. 25).

Natomiast częstość rozpoznawania leukoarajozy była nawet nieco mniejsza w grupie chorych z ukrwotocznieniem w porównaniu do chorych bez ukrwotocznienia, różnica ta nie była jednak istotna ($p = 0,98$) (Ryc. 14 i Zał. 25).

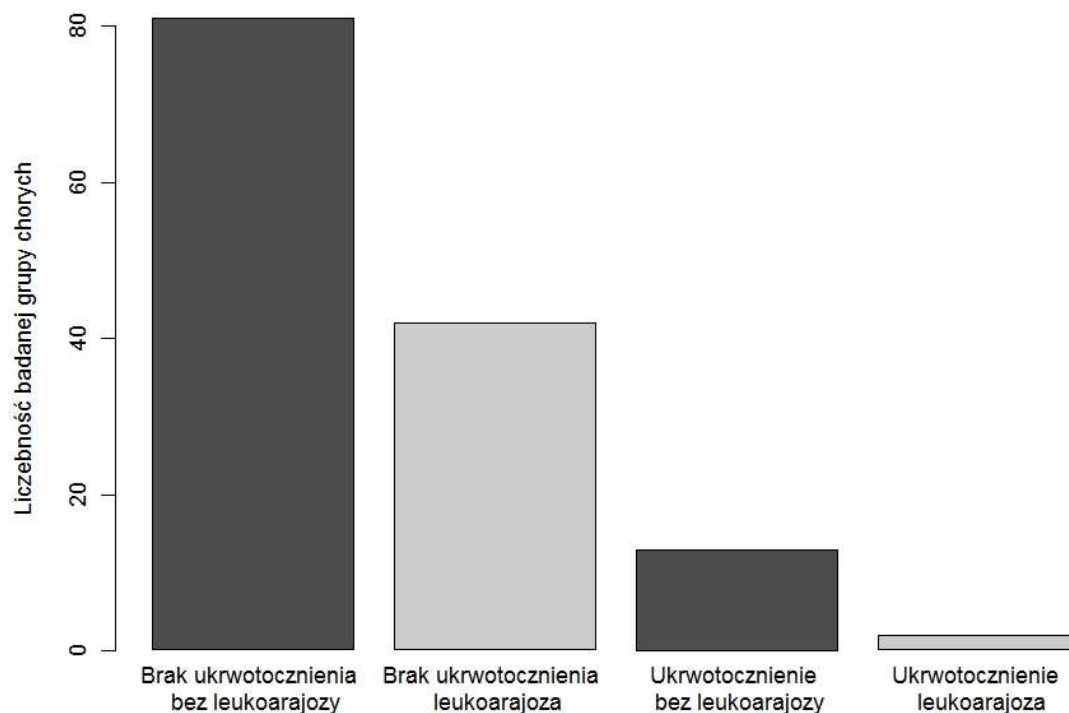
Tabela 25. Różnice w częstotliwości rozpoznawania wielkości udaru mózgu na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Mały	62 (44,9%)	62 (50,4%)	0 (0%)	<u>0,0001</u>
Średni	34 (24,6%)	30 (24,4%)	4 (26,6%)	0,532
Duży-przedni	39 (28,2%)	28 (22,7%)	11 (73,3%)	<u>0,0009</u>
Duży-tylny	3 (2,2%)	3 (2,4%)	0 (0%)	1,000

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera



Rycina 13. Wielkość udaru mózgu (duży-przedni vs. inne) rozpoznana na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego a wystąpienie ukrwotocznienia ($p < 0,05$)



Rycina 14. Częstość rozpoznawania leukoarajozy na podstawie pierwszego badania neuroobrazowego a wystąpienie ukrwotoczenia ($p > 0,05$)

IV 5.2. Badania obrazowe (chorzy po leczeniu rtPA)

W zależności od wielkości udaru mózgu na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego stwierdzono znamienne statystyczną różnicę dla udaru mózgu małego i dużego-przedniego pomiędzy badanymi grupami. Wśród chorych z ukrwotoczeniem po rtPA częściej rozpoznawano rozległe udary mózgu (Tab. 26).

Tabela 26. Różnice w częstości rozpoznawania wielkości udaru mózgu na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie po rtPA*	n=8	p**
Mały	62 (47,%)	62 (50,4%)	0 (0%)		0,007
Średni	32 (24,4%)	30 (23,7%)	2 (25,0%)		0,625
Duży-przedni	34 (26%)	28 (22,8%)	6 (75%)		0,004
Duży-tylny	3 (2,3%)	3 (2,4%)	0 (0%)		1,000

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

IV 5.3. Badania obrazowe (z wyłączeniem osób leczonych rtPA)

W grupie chorych nie leczonych trombolitycznie, podobnie jak w całej analizowanej grupie, „udar mały” występował wyłącznie u osób bez ukrwotocznienia. Warto zauważyć, że odniesieniu do udaru „dużego-przedniego” stwierdzono częstsze jego występowanie w grupie chorych nie leczonych rtPA z ukrwotocznieniem, wartości te były znamienne ($p = 0,011$) (Tab. 27).

Tabela 27. Różnice w częstości rozpoznawania wielkości udaru mózgu na podstawie kontrolnego badania neuroobrazowego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczonych **nieleczonych trombolitycznie**

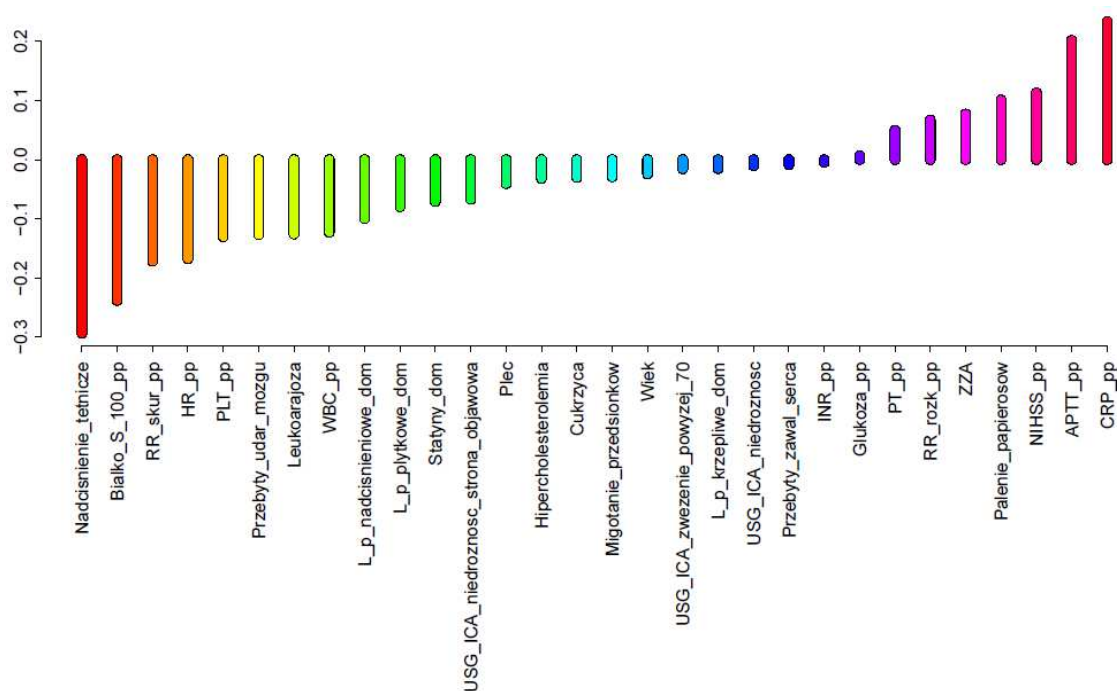
	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA*	n=7	p**
Mały	62 (44,9%)	62 (50,4%)	0 (0%)		0,014
Średni	32 (24,6%)	30 (24,4%)	2 (28,5%)		0,550
Duży-przedni	33 (25,4%)	28 (22,7%)	5 (71,4%)		0,011
Duży-tylny	3 (2,1%)	3 (2,4%)	0 (0%)		1,000

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

IV 6. Wyniki – analiza wieloczynnikowa (wszyscy chorzy)

Na podstawie wybranych parametrów przedstawiono wyniki confirmacji dla pierwszego schematu (informacje uzyskane w pierwszych trzech godzinach hospitalizacji) (Ryc. 15).



Rycina 15. Wyniki confirmacji – schemat 1 (wyniki przedstawiają wartości confirmacji c1) (zakres wartości confirmacji od -1,0 do + 1,0)

Poniżej przedstawiono wybrane reguły decyzyjne uwzględniające parametry schematu pierwszego, obejmującego informacje uzyskane w pierwszych 3 godzinach hospitalizacji:

1) Parametry istotne dla występowania ukrwotocznienia

- punktacja w skali NIHSS ≥ 17 i
- palenie papierosów
=> wystąpienie ukrwotocznienia

a) przykłady wspierające: 5

b) pewność: 0,62

c) siła: 0,33

d) wartość confirmacji c1: 0,29

2) parametry istotne dla niewystępowania ukrwotocznienia

- punktacja w skali NIHSS ≤ 10 i
- brak hipercholesterolemii (wywiad)
=> brak ukrwotocznienia

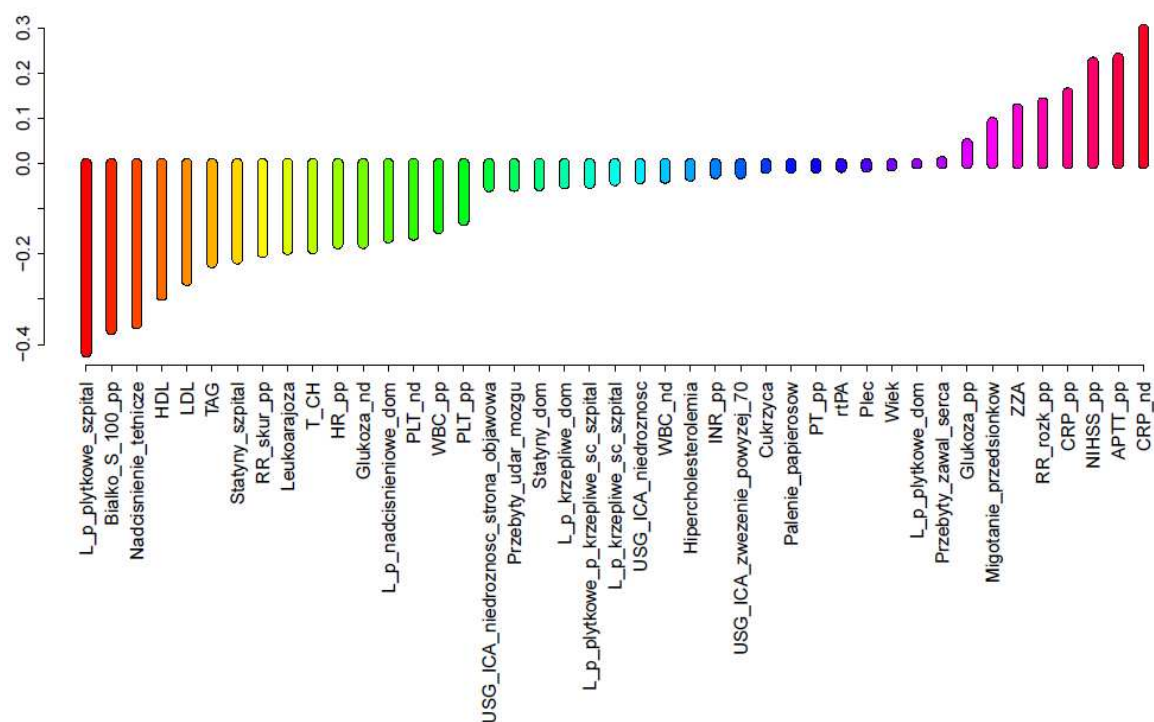
a) przykłady wspierające: 58

b) pewność: 1,0

c) siła: 0,47

d) wartość konfirmacji c1: 0,54

Na podstawie analizy schematu drugiego (informacje możliwe do uzyskania do 24 godzin) przedstawiono następujące wyniki konfirmacji (Ryc. 16).



Rycina 16. Wyniki konfirmacji – schemat 2 (wyniki przedstawiają wartości konfirmacji c1) (zakres wartości konfirmacji od -1,0 do +1,0)

Wybrane reguły decyzyjne dla schematu drugiego obejmującego informacje możliwe do uzyskania do 24 godzin od początku hospitalizacji

1) Parametry istotne dla występowania ukrwotocznienia

- punktacja w skali NIHSS ≥ 20 i
- leczenie trombolityczne
=> wystąpienie ukrwotocznienia

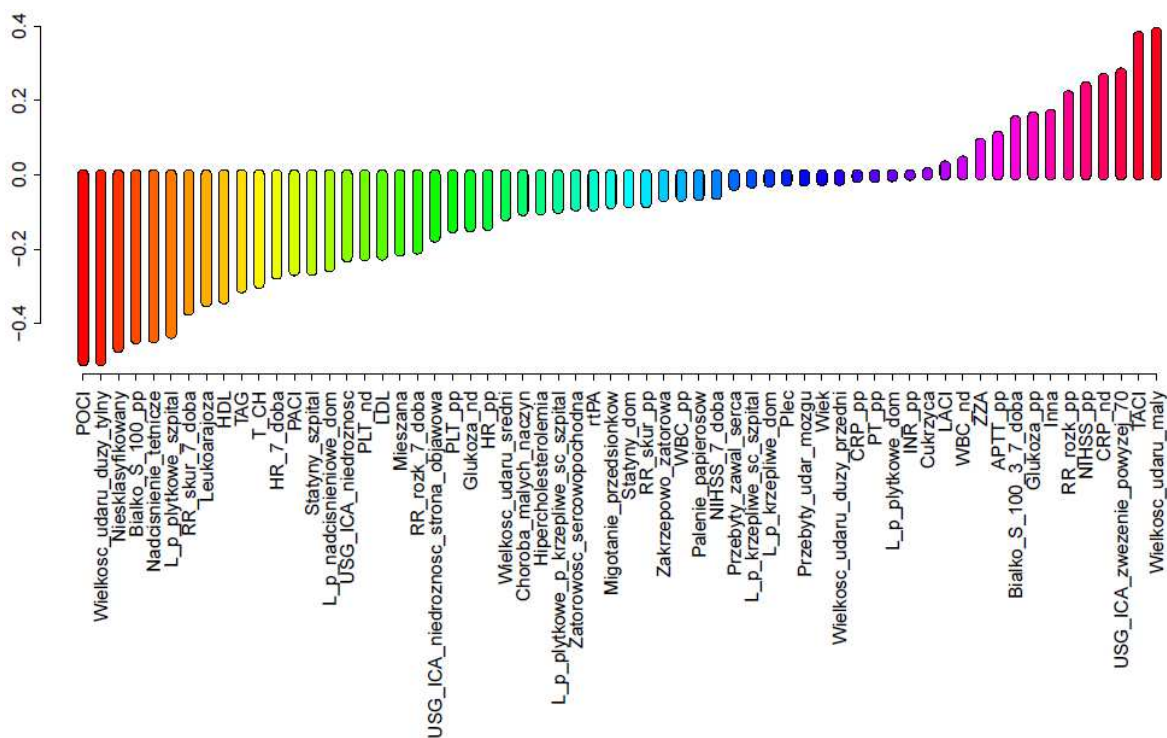
- a) przykłady wspierające: 5
- b) pewność: 1,0
- c) siła: 0,33
- d) wartość confirmacji c1: 0,65

2) Parametry istotne dla niewystępowania ukrwotocznienia

- brak stosowania leków przeciwplatek przed wystąpieniem udaru (w domu) i
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w badaniu wykonanym na czczo pierwszego dnia rano po przyjęciu do szpitala $\leq 3,5$ mg/dl => brak ukrwotocznienia

- a) przykłady wspierające: 53
- b) pewność: 1,0
- c) siła: 0,43
- d) wartość confirmacji c1: 0,53

Wyniki confirmacji dla schematu trzeciego obejmującego informacje możliwe do uzyskania w ciągu 7 dni od wystąpienia udaru przedstawiono na Ryc. 17.



Rycina 17. Wyniki confirmacji – schemat 3 (wyniki przedstawiają wartości confirmacji c1) (zakres -1.0 – 1.0)

Wybrane reguły decyzyjne dla schematu trzeciego obejmującego informacje możliwe do uzyskania w ciągu 7 dni od wystąpienia udaru

1) Parametry istotne dla występowania ukrwotocznienia

- liczba płytek krwi $\leq 196,0$ tys. i
- leczenie trombolityczne i
- stężenie białka S-100 β w 3-7 dobie pobytu w szpitalu $\geq 110,4$ pg/ml
=> wystąpienie ukrwotocznienia

a) przykłady wspierające: 5

b) pewność: 1,0

c) siła: 0,33

d) wartość confirmacji c1: 0,65

2) Parametry istotne dla niewystępowania ukrwotocznienia

- punktacja w skali NIHSS ≤ 10 i
- stężenie białka S-100 β w 3-7 dobie pobytu w szpitalu = 0 pg/ml
=> brak ukrwotocznienia

- a) przykłady wspierające: 62
b) pewność: 1,0
c) siła: 0,50
d) wartość confirmacji c1: 0,55

Podsumowując: na podstawie analizy wieloczynnikowej badanej grupy można stwierdzić, że w ostrej fazie udaru niedokrwiennego (we wczesnej fazie po przyjęciu chorego – do 3 godzin) spośród parametrów możliwych do oceny w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (Szpitalnej Izbie Przyjęć) lub na Oddziale Udarowym w analizie wieloczynnikowej z ryzykiem ukrwotocznienia udaru związane są:

- cięższy stan kliniczny chorych definiowany jako punktacja w skali NIHSS powyżej 17 oraz
- palenie tytoniu .

W okresie **do 24 godzin** od przyjęcia chorego parametry korelujące z podwyższonym ryzykiem ukrwotocznienia to:

- punktacja w skali NIHSS powyżej 20 oraz
- leczenie trombolityczne.

W czasie **do 7 dni** od przyjęcia z ryzyko ukrwotocznienia zwiększają:

- mała liczba płytek krwi ($\leq 196,0$ tyś.) i
- leczenie trombolityczne oraz
- stężenie białka S-100 β w 3-7 dobie pobytu w szpitalu $\geq 110,4$ pg/ml.

Ponadto stwierdzono, że czynnikami **ochronnymi** (ujemnie korelującymi z wystąpieniem ukrwotocznienia) w fazie ostrej (**do 3 godzin**) są:

- punktacja w skali NIHSS ≤ 10 i brak hipercholesterolemii (z wywiadu).

W pierwszych **24 godzinach** od przyjęcia do szpitala z nieobecnością ukrwotocznienia korelują:

- nie stosowanie leków przeciwplatek przed wystąpieniem udaru (w domu) i
- stężenie białka CRP w badaniu rano po przyjęciu do szpitala $\leq 3,5$ mg/dl

Natomiast czynnikami ochronnymi (ujemnie korelującymi) z ryzykiem ukrwotocznienia **do 7 dni** od przyjęcia chorego do szpitala są:

- punktacja w skali NIHSS ≤ 10 i
- niestwierdzenie obecności białka S-100 β w 3-7 dobie pobytu w szpitalu.

Przy założeniu, że w analizie wieloczynnikowej czynniki istotnie związane z wtórnym ukrwotocznieniem można zdefiniować jako uzyskujące confirmację (potwierdzenie istotności wyniku) na poziomie powyżej 0,6 - to czynnikami istotnie związanymi z większym ryzykiem ukrwotocznienia są:

- 1) w pierwszej dobie od wystąpienia udaru: punktacja w skali NIHSS ≥ 20 oraz leczenie trombolityczne,
- 2) w pierwszych 7 dniach po wystąpieniu udaru: liczba płytek krwi $\leq 196,0$ tys. i leczenie trombolityczne oraz stężenie białka S-100 β $\geq 110,4$ pg/ml.

Natomiast w analizach jednoczynnikowych związek z ryzykiem ukrwotocznienia stwierdzono dla:

- zwężenia ponad 70% lub niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie objawowej,
- wyższych wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz niższych wartości tętna (w porównaniu do grupy bez ukrwotocznienia) określone w 7 dobie po wystąpieniu udaru,
- wyższej punktacji w skali NIHSS w 1 i 7 dobie udaru,
- wyższych niż w grupie kontrolnej wartości wykładników w procesie zapalnego jak liczba WBC i CRP (badane pierwszego dnia po przyjęciu do szpitala rano, na czczo).

V OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przedstawionym badaniu obejmującym 138 chorych z rozpoznaniem UNM u 15 (10,8%) stwierdzono wtórne ukrwotocznienie, w przypadku 4 osób ukrwotocznienie było istotne klinicznie (2,9% wszystkich chorych). Wyniki te są zgodne z wynikami publikacji innych autorów dotyczących wtórnego ukrwotocznienia. W wieloośrodkowej pracy Paciaroniego i wsp. [27] poddano analizie 1125 pacjentów rozpoznając wtórne ukrwotocznienie u 98 (8,7%). W grupie chorych leczonych rtPA ukrwotocznienia objawowe tj. z towarzyszącym klinicznie uchwytym pogorszeniem stanu chorego, w dużej mierze zależą od przyjętej definicji pogorszenia i wahają się od 7,7% w badaniu NINDS, poprzez 5,4% w badaniu ECASS II, 3,5% w badaniu SITS, do 3,2 % w badaniu ECASS III - gdzie przyjęto najbardziej liberalne definicje [28]. Natomiast liczba wszystkich ukrwotoczeń objawowych i bezobjawowych jest znacznie większa i wynosiła wśród nieleczonych rtPA od 17-18,5% [90], a wśród leczonych rtPA wartości te nawet sięgały 31% do 43% [23,24]. W badaniach własnych niewątpliwie na wynik, który uzyskano największy wpływ miał czas kontrolnego badania neuroobrazowego (rutynowo po 7(+/- 2) dniach lub wcześniej: w przypadku leczenia trombolitycznego po 20-36 godzinach, w przypadku pogorszenia stanu neurologicznego ocenianego w skali NIHSS \geq 4 punkty - w trybie nagłym, wybór metody wykrywającej ukrwotocznienie (u 13 chorych ukrwotocznienie rozpoznawano na podstawie TK) oraz samo stosowanie leczenia trombolitycznego. Należy podkreślić, że w badanej grupie chorych leczenie trombolityczne zastosowano u 38 chorych, co stanowi ogółem 27,5%. Taki wynik można próbować tłumaczyć faktem, że do grupy badanej zakwalifikowano wyłącznie pacjentów, u których czas przyjęcia do szpitala od momentu wystąpienia pierwszych objawów udaru mózgu nie przekraczał 24 godzin. W tej grupie dla 77 pacjentów czas ten wynosił poniżej 4,5 godziny, co powodowało, że 56% wszystkich chorych mieściło się w „oknie terapeutycznym” leczenia trombolitycznego. W badaniach własnych posługiwałem się definicją wtórnego ukrwotocznienia objawowego według ECASS, która w przypadku stosowania leczenia trombolitycznego uważana jest za najlepszą [76]. Za ograniczenia przedstawionego badania należy uznać wyłączenie z analizy 25 chorych (brak zgody u 14 oraz brak kontrolnego badania TK/MR u 11 chorych) oraz względnie małą grupę osób z

wtórny krwotoczniem, szczególnie analizując podgrupy pacjentów leczonych i nieleczonych trombolitycznie.

Z uwagi na fakt, że leczenie trombolityczne jest zgodnie uznanym czynnikiem wystąpienia wtórnego krwotocznienia UNM grupę badaną analizowano zarówno jako całość, jak i po uwzględnieniu oddzielnie chorych z krwotoczniem po leczeniu trombolitycznym oraz bez zastosowania takiego leczenia. Najbardziej istotne informacje uzyskane na podstawie analizy zebranych wyników omówiono poniżej.

V 1. Czynniki ryzyka

Charakteryzując badaną grupę pod względem danych demograficznych zwraca uwagę różnica pomiędzy medianami wieku oraz częstości występowania kobiet w grupie osób z krwotoczniem i bez krwotocznienia. Mediana wieku u chorych bez krwotocznienia była wyższa niż u osób z krwotoczniem i wynosiła odpowiednio 68 i 63 lata. Zastanawiająca może być również znaczna przewaga mężczyzn w grupie osób z krwotoczniem (80% wszystkich chorych). Różnice w częstości występowania kobiet i mężczyzn można tłumaczyć relatywnie niewielką grupą badanych, natomiast na różnice pomiędzy medianami wieku mogła mieć wpływ kwalifikacja chorych do leczenia rtPA. Na podstawie obserwacyjnego badania SITS-MOST kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego wykluczały osoby, które ukończyły 80 lat. Rejestracja leku alteplaza (preparat handlowy Actilyse) z lipca 2010r. oraz aktualne wytyczne grupy ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opublikowane w *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012;46,1 (supl.1) dotyczących leczenia udaru mózgu rozszerzają możliwość stosowania leczenia trombolitycznego powyżej 80 lat (po rozważeniu uzyskania spodziewanej korzyści do możliwego ryzyka). Na podstawie piśmiennictwa brak jest dowodów na związek pomiędzy pcią a wystąpieniem krwotocznienia UNM. Warto natomiast podkreślić, że w przypadku wieku prace niektórych autorów wskazują na wzrost ryzyka krwotocznienia wraz z wyższym wiekiem chorych [50,47,49]. Np. w publikacji Alshehlee i wsp. wykazali, że leczenie trombolityczne w grupie osób w podeszłym wieku (80 lat lub więcej) nie miało związku z większą śmiertelnością, natomiast wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia krwotoku śródmózgowego (iloraz szans wynosił 2,24; 1,89-2,65) [78].

Porównując osoby bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic dla leków stosowanych przed hospitalizacją (w tym leczenia antyagregacyjnego oraz przeciwzakrzepowego) oraz leczenia szpitalnego, z wyjątkiem stosowania rtPA. W badanej grupie chorych z 38 pacjentów leczonych trombolitycznie u 8 wystąpiło jakiegokolwiek (objawowe lub bezobjawowe) wtórne ukrwotocznienie (21,0% chorych leczonych rtPA ogółem). Wykazano istotną statystycznie różnicę dla częstości stosowania leczenia trombolitycznego ($p = 0,023$) pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki leczenia rtPA są zgodne z rezultatami prac innych autorów [42,48].

Interesującym zagadnieniem jest stosowanie leczenia antyagregacyjnego. W badaniach własnych nie wykazano istotnego związku pomiędzy leczeniem przeciwplatekocytowym a ukrwotocznieniem. Z drugiej strony niektórzy autorzy wskazują na większe ryzyko ukrwotocznienia po leczeniu trombolitycznym u osób stosujących wcześniej leki przeciwplatekowe [37,47]. Nadal nierozstrzygnięta pozostaje kwestia, po jakim czasie bezpieczne jest włączanie leku przeciwplatekowego po zakończeniu leczenia trombolitycznego. Jest ogólnie przyjęte, że czas ten wynosi 24 do 48 godzin [79].

Innym ważnym zagadnieniem z uwagi na wskazania kardiologiczne, takich jak: niestabilna dławica piersiowa, zawał serca bez załamka Q, wszczęcie stentu jest coraz częstsze stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego (najczęściej kłopidogrel z aspiryną). Badanie MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) na grupie 7599 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób naczyniowo-mózgowych oceniających równoczesne stosowanie aspiryny i kłopidogrelu w obserwacji 18 miesięcznej wykazało zwiększone ryzyko zagrażających życiu lub poważnych krwawień (w tym krwotoków śródmózgowych), przy czym zagrożenia związane z wtórnymi krwotokami w trakcie terapii przewyższyły korzyści wynikające z ochronnego oddziaływania terapii w odniesieniu do udaru niedokrwiennego mózgu [80]. Podobne wyniki uzyskano w pracy Diedler i wsp. [81], w którym oceniano bezpieczeństwo leczenia antyagregacyjnego u chorych z późniejszym stosowaniem rtPA. Autorzy wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego przy jednoczesnym pobieraniu aspiryny i kłopidogrelu (iloraz szans 2,11; 1,29-3,45; $p = 0,003$). Co ciekawe wystąpienie objawowego krwotoku śródmózgowego nie zwiększało

śmiertelności, ani nie pogarszało stanu funkcjonalnego pacjentów po 3 miesięcznej obserwacji. Natomiast, wyniki badania CLAIR z zastosowaniem połączonego leczenia aspiryny oraz kłopidogrelu u pacjentów z objawowym zwężeniem w tętnicach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych nie potwierdzają występowania takich powikłań krwotocznych [82]. Podobnie najnowsza meta-analiza randomizowanych badań z monoterapią lub podwójną terapią antyagregacyjną w profilaktyce wtórnej udaru lub TIA zdaje się wskazywać na relatywne bezpieczeństwo terapii dwoma lekami, jednak autorzy zaznaczają, że zagadnienie to wymaga dalszych analiz [83]. W literaturze zarysowuje się pogląd o indywidualizacji wskazań do „podwójnego” leczenia przeciwapagregacyjnego w zależności od chorób współistniejących, a szczególnie chorób tętnicy szyjnej [82, 83].

W badaniach własnych z 3 pacjentów stosujących ze wskazań kardiologicznych podwójne leczenie antyagregacyjne w postaci aspiryny oraz kłopidogrelu u 1 chorego wystąpiło wtórne ukrwotoczenie bezobjawowe o charakterze HI typ 1 (żaden z tych chorych nie był leczony trombolitycznie).

Z uwagi na fakt, że podczas 7-dniowej obserwacji w analizowanej grupie żaden z chorych nie był leczony przeciwwkrzepowo w postaci doustnej nie rozważano tego problemu w niniejszym omówieniu.

Warte uwagi są wyniki uzyskane na podstawie badania USG Duplex tętnic szyjnych. W grupie osób z ukrwotoczeniem częściej występowała niedrożność ICA po stronie objawowej w porównaniu do osób bez ukrwotoczenia. Wyniki te wydają się istotne zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych trombolitycznie. W publikacji Moliny i wsp. na grupie 32 chorych z UNM i niedrożnością początkowego odcinka MCA zaobserwowano wzrost częstości wystąpienia wtórnego ukrwotoczenia o charakterze PH w zależności od czasu rekanalizacji po leczeniu rtPA. Ukrwotoczenie badano na podstawie badania TK głowy pomiędzy 36 i 48 godziną od początku udaru mózgu. Na podstawie badania ultrasonograficznego przezczaszkowego oceniano rekanalizację po 6, 12, 24 i 48 godzinach od wystąpienia udaru mózgu i stwierdzono różnicę pomiędzy wystąpieniem ukrwotoczenia PH a wczesną (< 6 godzin) oraz opóźnioną (> 6 godzin) rekanalizacją (odpowiednio 6% ukrwotoczenia PH do 50%, $p = 0,025$) [53]. W wieloośrodkowym badaniu ICARO, w ramach którego porównano grupę 253 chorych leczonych trombolitycznie z rozpoznąną niedrożnością ICA do grupy 253 chorych z

niedrożnością ICA bez leczenia trombolitycznego, autorzy pracy wykazali w 90 dniu od udaru różnicę w stanie funkcjonalnym, określanym przy pomocy skali mRankin, pomiędzy obiema grupami na korzyść chorych leczonych trombolitycznie. Z drugiej strony zaobserwowano większą śmiertelność w obserwacji 90 dniowej u osób leczonych trombolitycznie oraz zwiększone ryzyko jakiegokolwiek krwotoku śródmózgowego w grupie osób leczonych rtPA (17,8% oraz 11,1%, iloraz szans 1,67; 1,01-2,76; $p = 0,050$) oraz krwotoku śródmózgowego zakończonego zgonem (2,8% oraz 0,4%, iloraz szans 7,17; 0,87-58,71; $p = 0,068$) [84]. Należy zaznaczyć, że w przedmiocie własnych badań nie była ocena rekanalizacji, skuteczności reperfuzji oraz wydolności krążenia obocznego. Ponadto u 4 pacjentów nie wykonano badania USG Duplex tętnic szyjnych (w tym u 2 chorych po leczeniu trombolitycznym). Nie można również dokładnie określić dynamiki zmian w badaniu ultrasonograficznym, które u chorych wykonywano w różnym czasie od przyjęcia do szpitala.

Powszechnie używany jest podział UNM na kliniczne niedokrwienne zespoły udarowe wg OCSP. W badanej grupie chorych stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością rozpoznawania udaru mózgu o charakterze TACI, który częściej występował u osób z ukrwotoczeniem. Wynik ten niewątpliwie ma związek z samą wielkością UNM, która w przypadku rozpoznania TACI obejmuje całe przednie unaczynienie tętnicze mózgowia. W pracy przeglądowej Paci i wsp. analizując poszczególne składowe klasyfikacji OCSP zaobserwowali, że jedynie rozpoznanie UNM o charakterze TACI wiązało się z gorszym rokowaniem [85]. Warto zauważyć, że zatorowość sercowopochodna, która na podstawie literatury może być czynnikiem ryzyka wtórnego ukrwotoczenia u chorych leczonych [53] i nieleczonych trombolitycznie [52] odpowiada za większość UNM o charakterze TACI. Jednakże na podstawie wyników pracy własnej częstość rozpoznawania zatorowości sercowopochodnej w grupie osób bez ukrwotoczenia oraz osób z ukrwotoczeniem była zbliżona.

Powszechnym zjawiskiem jest występowanie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego u pacjentów w ostrym okresie udaru niedokrwienego mózgu. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego mogą mieć związek z brakiem przepływu przez zablokowane naczynie tętnicze, gdyż w przypadku rekanalizacji po zastosowaniu leczenia trombolitycznego obserwuje się spadek wartości ciśnienia [86].

W badaniach własnych porównując mediany ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego mierzonego przy przyjęciu oraz po 7 dniach u pacjentów bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem wykazano istotną statystycznie różnicę wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w 7 dobie hospitalizacji pomiędzy analizowanymi grupami. Mediana ciśnienia rozkurczowego była wyższa w przypadku chorych z ukrwotocznieniem, a po uwzględnieniu podziału w zależności od zastosowania leczenia trombolitycznego, różnica ta była większa w przypadku chorych z ukrwotocznieniem z wyłączeniem leczenia rtPA. Ko i wsp. badając wartości SBP oraz DBP w pierwszych 72 godzinach od przyjęcia do szpitala pacjentów z UNM wykazali, że na wystąpienie wtórnego ukrwotocznienia ma wpływ nie tylko bezwzględny poziom ciśnienia tętniczego, ale również jego zmienność (wariancja). Wyniki te były zgodne zarówno dla pacjentów leczonych, jak i nieleczonych trombolitycznie. Autorzy zaobserwowali, że na rokowanie chorych większy wpływ miała zmienność ciśnienia rozkurczowego [58]. Z drugiej strony, w badaniu 427 pacjentów z UNM leczonych trombolitycznie oceniając zmienność SBP oraz DBP w pierwszych 24 godzinach od przyjęcia stwierdzono, że wysoka wariancja ciśnienia tętniczego wiązała się z gorszym stanem klinicznym po 3 miesiącach od udaru, nie miała jednak wpływu na wystąpienie ukrwotocznienia. Zaobserwowano również związek pomiędzy wyższą wariancją DBP a większą śmiertelnością [87].

Uzyskanie w badaniach własnych istotnych statystycznie wyników dotyczących różnicy mediany tętna przy przyjęciu pomiędzy grupą osób bez ukrwotocznienia oraz ukrwotocznieniem po leczeniu trombolitycznym z uwagi na liczebność grupy po rtPA (8 chorych) należy traktować z dużą ostrożnością. Podczas przeglądu piśmiennictwa nie znaleziono związku pomiędzy wynikami tętna a wystąpieniem ukrwotocznienia.

V 2. Badania kliniczne

Do oceny stanu klinicznego oraz funkcjonalnego pacjentów z udarem mózgu rutynowo stosuje się skale klinimetryczne. Do najbardziej rozpowszechnionych należą: w ocenie stanu klinicznego: skale NIHSS i GCS oraz dla oceny stanu funkcjonalnego: skale mRankin i Barthel. Ocena chorych na podstawie punktowej skali NIHSS pozwala zarówno na porównanie stanu pacjenta w czasie, jak również ma znaczenie w określaniu rokowania

po udarze. W wieloośrodkowych badaniach oceniających skuteczność stosowania leczenia trombolitycznego wykazano związek pomiędzy wynikiem w skali NIHSS a wystąpieniem objawowego ukrwotocznienia (badanie NINDS) oraz ukrwotocznienia o typie HI (badanie ECASS-I) [28,35]. Wyniki, które zebrano w tym badaniu wskazują na związek pomiędzy stanem klinicznym pacjentów ocenianym na podstawie punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu oraz w 7 dobie hospitalizacji u pacjentów bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem. Wyższą punktację w skali NIHSS uzyskano dla grupy chorych z ukrwotocznieniem, zwłaszcza u pacjentów leczonych trombolitycznie. Godnym uwagi jest fakt, że w badaniach własnych dla pacjentów z ukrwotocznieniem najniższy wynik w skali NIHSS wynosił 7 punktów. Taki wynik można próbować tłumaczyć kwalifikacją pacjentów do leczenia trombolitycznego. W grupie badanej pacjenci z „lekkim” udarem (NIHSS \leq 4 punktów) nie byli leczeni rtPA. Aktualnie pogląd na temat leczenia pacjentów z niskim wynikiem w skali NIHSS oraz z szybko ustępującymi objawami udaru zmienia się, z uwagi na stwierdzoną korzyść z leczenia trombolitycznego ocenianą na podstawie stanu chorego przy wypisie ze szpitala [88]. Podobnie jak w cytowanej powyżej pracy doświadczenia naszego ośrodka wskazują na relatywnie częste pogarszanie się stanu przedmiotowego chorych z pierwotnie mniej zaawansowanymi objawami udaru, już po upływie dopuszczalnego czasu terapii tzw. „okna terapeutycznego”.

Na podstawie własnych badań uzyskano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy osobami bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem stosując przy przyjęciu do szpitala skalę GCS. Wynik uzyskany w skali NIHSS był lepszym predykatorem wystąpienia ukrwotocznienia w porównaniu do skali GCS, która ocenia przede wszystkim stan świadomości. Zebrane wyniki wykazały ponadto znamiennej związek pomiędzy stanem funkcjonalnym ocenianym na podstawie skali mRankin w 90 oraz 360 dniu oraz skali Barthel w 90 dniu od początku udaru pomiędzy grupą chorych bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem. Pacjenci z ukrwotocznieniem wykazywali gorszy stan funkcjonalny. Związek ten był silniejszy w 90 dniu w porównaniu do obserwacji rocznej. Pewną niedoskonałością oceny w skali Barthel w porównaniu do mRankin jest brak możliwości oceny pacjentów, którzy zmarli (odpowiednik wyniku 6 w skali mRankin). W przypadku zgonu istotnie statystyczną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami wykazano dla obserwacji w 90 dniu. Warto zauważyć, że większą śmiertelność

obserwowano w podgrupie osób z ukrwotocznieniem po rtPA. Co ciekawe, na podstawie obserwacji stanu funkcjonalnego u chorych po roku w grupie osób z ukrwotocznieniem w porównaniu do obserwacji po 3 miesiącach nie zauważono znaczącej różnicy. Wydaje się, że ocena 3 miesięczna jest wystarczająca w celu oceny rokowania, szczególnie, że przy dłuższym okresie obserwacji dołączają się inne czynniki wpływające na stan pacjenta jak choćby nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance). Jednak ze względu na małą liczebność tej podgrupy chorych potwierdzenie tych obserwacji wymaga dalszych badań na większych grupach chorych.

Wpływ wtórnego ukrwotocznienia na rokowanie zależy w dużej mierze od typu oraz nasilenia krwawienia [53,76,89,90]. Na podstawie obecnej wiedzy powszechnie uważa się, że zawał krwotoczny (HI 1 i HI 2) przeważnie nie wpływa na pogorszenie stanu neurologicznego, a u pacjentów po leczeniu trombolitycznym jest nawet wykładnikiem skutecznej rekanalizacji, prowadząc do zmniejszenia wielkości udaru oraz lepszego rokowania [53]. W analizie wieloczynnikowej wyników badania ECASS II stwierdzono, że tylko ukrwotocznienie UNM typu PH2 było związane z pogorszeniem stanu klinicznego po 3 miesiącach od udaru [90]. Zagadnienie to jest jednak bardzo złożone i nie do końca poznane, ostatnio zwraca się uwagę, że nawet niewielkie - klinicznie bezobjawowe ukrwotocznienia wtórne mogą być związane z gorszym stanem klinicznym w 3 miesiące po przebyciu udaru [91]. Być może dalsze analizy w podgrupach chorych, uwzględniające specyficzne czynniki ryzyka oraz czynniki genetyczne pozwolą na lepsze zdefiniowanie chorych zagrożonych wtórnym krwawieniem i cięższym przebiegiem udaru.

Oczywiście objawowe krwawienia śródmiąższowe związane są zazwyczaj z istotnie większym ryzykiem wystąpienia niesprawności lub zgonu po udarze [76]. Krwawienia śródmiąższowe obejmujące > 30% obszaru niedokrwienia z dużym efektem masy (PH typ 2) są niezależnym czynnikiem pogorszenia stanu neurologicznego, prowadząc do znacznej niesprawności lub śmierci [89,90]. Do wystąpienia tego niepomyślnego krwawienia predysponują: rozległe udary spowodowane szczególnie zatorowością sercowopochodną, wysoka punktacja w skali NIHSS w początkowej fazie udaru, wysokie stężenie glukozy oraz leczenie trombolityczne [27,91]. Ograniczeniem przedstawianej pracy jest brak informacji odnośnie stanu funkcjonalnego w 90 dniu u jednego chorego odnośnie skali Barthel oraz w 360 dniu dla 2 chorych w przypadku skali mRankin oraz 3 chorych w

przypadku skali Barthel. W pracy ze względu na relatywnie małą liczebność chorych z ukrwotocznieniem nie uwzględniano w analizie statystycznej podziału ukrwotocznień na HI oraz PH, jak również nie wydzielono do osobnej analizy statystycznej ukrwotocznienia objawowego (tylko 4 chorych, wszyscy z ukrwotocznieniem o charakterze PH).

V 3. Badania laboratoryjne

W grupie osób z ukrwotocznieniem stwierdzono istotnie statystyczne różnice dla wyników przedstawiających liczbę krwinek białych oraz stężenia białka CRP oznaczanych w następnej dobie hospitalizacji (pierwszym badaniu na czczo) w porównaniu do grupy osób bez ukrwotocznienia. Mediana liczby krwinek białych oraz stężenia białka CRP była wyższa dla chorych z ukrwotocznieniem. Podobnych różnic nie zaobserwowano w badaniu liczby WBC oraz stężenia białka CRP przy przyjęciu do szpitala. Potencjalny mechanizm działania leukocytów na niedokrwienie próbuje się tłumaczyć uwalnianiem enzymów proteolitycznych, które dezintegrując komórki śródbłonna uszkadzając BBB, co sprzyja ukrwotocznieniu udaru [92]. Według badań przeprowadzonych i opublikowanych w naszej katedrze (2004r) liczba krwinek białych powyżej 9,7 G/L badana w pierwszych 12 godzinach od przyjęcia do szpitala z powodu udaru niedokrwienego ponad 8-krotnie zwiększała ryzyko zgonu szpitalnego w porównaniu do chorych z liczbą leukocytów poniżej tej wartości (iloraz szans wynosił 8,26; 3,96-17,25; $p < 0,0001$). Przy czym w badaniu tym wykluczono wpływ takich czynników jak ostre zakażenia, nowotwory, leczenie immunomodulujące itp. [93]. Inne doniesienia wskazują na wzrost liczby WBC oraz stężenia białka CRP w pierwszych 24 godzinach od początku ciężkiego udaru [94]. Ciekawą pracę na ten temat opublikowali Audebert i wsp., badając chorych z UNM bez klinicznie uchwytanych zakażeń przed udarem wykazali, że liczba WBC wiązała się z nasileniem objawów udaru mierzonych na podstawie skali NIHSS oraz objętością ogniska niedokrwienego określanego w badaniu TK lub MR. Co również interesujące w tej samej pracy autorzy stwierdzili, że skuteczne leczenie trombolityczne zmniejszało odpowiedź zapalną, czego dowodem był spadek liczby WBC w 2 i 3 dniu po leczeniu, a w przypadku stężenia białka CRP spadek między 3 a 5 dniem od udaru. Może to być dowód na to, że sam UNM może nasilać reakcje zapalną [95]. Niedoskonałością przeprowadzonych badań własnych jest brak wykluczenia chorych z objawami infekcji lub innymi chorobami, które

popudzają reakcję zapalną, jak choroby autoimmunologiczne, nowotworowe. Z drugiej jednak strony w założeniu badania była analiza wszystkich kolejnych chorych bez względu na choroby towarzyszące. Należy również zaznaczyć, że dla liczby WBC badania w następnej dobie od udaru wykonano jedynie u 58,0% chorych, a w przypadku stężenia białka CRP u 61,3%.

Stężenie glukozy przy przyjęciu oraz w następnej dobie hospitalizacji również stanowiło przedmiot zainteresowania omawianej rozprawy. Hiperglikemia w udarze mózgu u osób nie chorujących na cukrzycę może być następstwem stresu i spowodowanym nim wyrzutem katecholamin oraz kortykosteroidów. Na podstawie przeglądu badań dotyczących stężenia glukozy wykazano związek pomiędzy jej podwyższonym stężeniem a większym ryzykiem zgonu szpitalnego u pacjentów nie chorujących wcześniej na cukrzycę [96]. W badanej grupie pacjentów bez ukrwotocznienia w porównaniu do pacjentów z ukrwotocznieniem nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy medianami stężenia glukozy oznaczanej przy przyjęciu oraz w następnej dobie pobytu w szpitalu. Wyniki, które zebrano w pracy Yong i wsp. oceniającej stężenie glukozy na podstawie badania ECASS-II dowodzą, że przewlekła hiperglikemia (stwierdzana przy przyjęciu do szpitala oraz w kontrolnym badaniu po 24 godzinach) związana jest z większą śmiertelnością po 90 dniach od udaru oraz ponad 6-krotnie większym ryzykiem wystąpienia wtórnego ukrwotocznienia o charakterze PH (iloraz szans wynosił 6,64; 2,63-16,78) [97]. Wyniki te były zgodne wnioskami z publikacji Paciaroni i wsp., w której stwierdzono związek pomiędzy hiperglikemią oraz wystąpieniem ukrwotocznienia o typie PH oraz niekorzystnym rokowaniem w obserwacji 3-miesięcznej [98]. Jednym z możliwych mechanizmów tego zjawiska jest uszkodzenie BBB m.in. poprzez wzrost ekspresji MMP-9 [99].

Wśród rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych oznaczono również elementy profilu lipidowego, badane w następnej dobie (pierwszym badaniu na czczo) od udaru. Zainteresowanie budzi potencjalne ochronne działanie cholesterolu na układ nerwowy jako „zmiatacza” wolnych rodników [100]. D'Amelio i wsp. [57] w ramach badania pacjentów z UNM nieleczonych trombolitycznie, w którym zbadano 240 chorych stwierdzili związek pomiędzy niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz stężeniem cholesterolu frakcji LDL a wystąpieniem ukrwotocznienia udaru mózgu. W badaniu Stroke

Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) stosowano 80 mg atorwastatyny podawanej 1x dziennie w profilaktyce wtórnej u chorych po TIA lub UNM. Jednym z wniosków z badania było wskazanie związku pomiędzy stosowaniem atorwastatyny a ryzykiem krwotoku śródmózgowego (iloraz szans wynosił 1,68; 1,09-2,59; $p = 0,02$) [101]. Jednak w przeprowadzonej niedawno (2012r) metaanalizie 31 randomizowanych badań dotyczących terapii statynami oraz krwotokiem śródmózgowym nie potwierdzono tych zależności [102]. W badaniach własnych pomimo różnicy pomiędzy medianami stężenia cholesterolu całkowitego oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL (mniejsze wartości w grupie z ukrwotocznieniem) nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy.

Zagadnienie uszkodzenia bariery krew-mózg w ostrej fazie udaru budzi coraz większe zainteresowanie, prowadzone są prace nad białkami, które mogą stać się markerami takiego zdarzenia. W badanej populacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą chorych bez ukrwotocznienia oraz z ukrwotocznieniem w zależności od stężenia białka S-100 β oznaczonego w 3-7 dobie ($p < 0,0001$). Nie znaleziono znamienności w badaniu białka S-100 β przy przyjęciu do szpitala. Analizując podgrupy pacjentów z ukrwotocznieniem leczonych i nieleczonych trombolitycznie stwierdzono w obu podgrupach istotną statystycznie różnicę. Różnica ta była większa dla podgrupy osób z ukrwotocznieniem leczonych trombolitycznie. Mediana stężenia białka S-100 β w 3-7 dobie dla pacjentów z ukrwotocznieniem bez rtPA wynosiła 53,4 (rozkład kwartyłowy: 42,0-76,4; zakres: 0,0-112,6), natomiast dla chorych leczonych rtPA mediana, rozkład kwartyłowy, zakres wynosiły odpowiednio: 141,0; 131,3-234,3; 110,4-436,2. Może to być dowód na przytaczane już poprzednio neurotoksyczne działanie alteplazy, które to zjawisko może sprzyjać zwiększeniu przepuszczalności bariery krew-mózg [29,61,62]. Warto również zwrócić uwagę na osoby bez ukrwotocznienia, ale z wysokim stężeniem białka S-100 β w 3-7 dobie. W niniejszym badaniu zidentyfikowano dwie takie osoby, ze stężeniem białka S-100 β wynoszącym 411,4 pg/ml (przypadek 1) oraz 606,2 pg/ml (przypadek 2). Na podstawie analizy obu przypadków wyodrębniono wspólne dla obu tych osób cechy: wyższy wiek (odpowiednio 95 oraz 82 lat), płeć żeńska, choroby występujące przed udarem: nadciśnienie tętnicze, ciężki stan neurologiczny oceniany w skali NIHSS przy przyjęciu (odpowiednio 22 i 24 punkty), choroby stwierdzone w szpitalu

(niewydolność serca, niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny odpowiednio 127,2-290,8 $\mu\text{mol/l}$ oraz 140,3-197,2 $\mu\text{mol/l}$), powikłany przebieg hospitalizacji (rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zakażenie układu moczowego oraz obrzęk płuc i zapalenie oskrzeli), zły stan funkcjonalny przy wypisie ze szpitala (mRankin-5, Barthel-0) oraz czas przeżycia (odpowiednio 27 dni i 93 dni). W obu przypadkach nie zastosowano leczenia trombolitycznego, wynik stężenia troponiny przy przyjęciu – ujemny. Obserwacje te wskazują jak wiele czynników może wpływać na stężenie białka S-100 β . W badaniu Mazziniego i wsp. wykazano związek pomiędzy wzrostem białka S-100 β , a niedokrwieniem mięśnia sercowego [103]. Z drugiej strony brak ukrwotocznienia stwierdzanego w 7 dobie hospitalizacji nie wyklucza późniejszej transformacji krwotocznej.

Innym ciekawym zagadnieniem jest czas badania, w którym stężenie białka S-100 β jest najbardziej istotne dla prognozowania ukrwotocznienia. Interesującym byłoby znaleźć marker uszkodzenia mózgowia, podobnie jak w przypadku mięśnia sercowego – swoistą „troponinę mózgową”.

Na podstawie powtarzalnych oznaczeń białka S-100 β zaobserwowano najlepszą wartość predykcyjną białka S-100 β w odniesieniu do rokowania pomiędzy 48-72 godziną od pierwszych objawów udaru (czułość 87%, swoistość 78%) [104]. Związek pomiędzy ryzykiem wtórnego ukrwotocznienia, a wzrostem stężenia białka S-100 β w surowicy zaobserwowano zarówno u pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu [44], jak i bez takiego leczenia [33]. W pracy Kaźmierskiego i wsp. wykazano związek pomiędzy czasem od wystąpienia udaru a stężeniem białka S-100 β . Przy czym istotny wzrost stężenia białka S-100 β obserwowano u chorych z późniejszym wtórnym ukrwotocznieniem już w czasie poniżej 3 godzin od wystąpienia udaru; w odróżnieniu od osób z udarem bez klinicznie uchwytanego ukrwotocznienia, u których takiego wzrostu nie obserwowano. W cytowanej pracy istotnie podwyższone stężenie białka S-100 β utrzymywało się w tej grupie chorych do 6 godzin od wystąpienia udaru [33].

W przedstawianej pracy nie stwierdzono istotnych wzrostów stężenia białka S-100 β w bardzo wczesnych fazach udaru (przy przyjęciu do szpitala), a jedynie w drugim późniejszym badaniu przeprowadzonym w 3 do 7 dni od wystąpienia udaru. Może to wynikać z kilku przyczyn. Należy pamiętać, że istnieją dowody na to, iż przepuszczalność

BBB w okresie poudarowym nie jest liniowo zależna od czasu. W badaniach dotyczących reperfuzji po udarze niedokrwiennym wyróżniano przynajmniej dwa okresy wzrostu tej przepuszczalności; we wczesnym okresie, to jest około 3. godziny oraz w późniejszym okresie od 72. godziny nawet do 120. godziny po wystąpieniu udaru [33,105]. Ponadto w niniejszej pracy obserwacji dokonano na istotnie mniejszej grupie chorych niż w cytowanej powyżej pracy [33], a badanie wykonano w dwóch punktach czasowych, co nie pozwala na precyzyjne uchwycenie dynamiki zmian stężenia białka w czasie.

Jak wspomniano wyżej ograniczeniem przedstawionych badań własnych jest trudność w przedstawieniu dynamiki stężenia białka S-100 β . Dla 5 pacjentów drugim oznaczeniem była 3 doba (3,6% pacjentów ogółem), dla wszystkich pozostałych 7. Natomiast cennym jest, że badanie to wykonano u zdecydowanej większości chorych, oznaczenie białka S-100 β przy przyjęciu wykonano u blisko 93% chorych, a w 3-7 dniu u 92% chorych ogółem.

Potrzebne są niewątpliwie dalsze badania nad tą problematyką. Bardziej prawdopodobne, że jeśli uda się wprowadzić do rutynowego panelu badań laboratoryjnych białka-markery uszkodzenia BBB, będziemy oznaczać nie jedną cząsteczkę, ale kilka najbardziej istotnych.

V 4. Badania obrazowe

Na podstawie badań własnych wykazano związek pomiędzy większą rozległością ogniska niedokrwiennego a wystąpieniem ukwotocznienia. Stwierdzono częstsze ukwotocznienia udarów o charakterze duży-przedni, natomiast nie stwierdzono ukwotocznienia udarów określanych zgodnie z przyjętym podziałem jako „małe”. Wyniki te są zgodne z rezultatem pracy Paciaroniego i wsp. [27]. Niedoskonałością przedstawionej metody oceny rozległości udaru jest brak ilościowego pomiaru, i w ten sposób jej subiektywny charakter. W przedstawianych badaniach celem detekcji wtórnego ukwotocznienia wykorzystano dwie metody badawcze (TK/MR) różniące się czułością. W pracy Kidwella i wsp. wykazano, że badanie MR (wykorzystano sekwencje GRE) nie jest mniej skuteczne w wykrywaniu krwawienia śródmózgowego w porównaniu do

badania TK (zgodność 96%). Badanie MR jest natomiast bardziej czułe w wykrywaniu ukrwotocznienia ogniska zawałowego oraz przewlekłych mikrokrwawień [106].

Rola leukoarajozy (widocznej zarówno w obrazie TK i MR) jako czynnika zwiększającego ryzyko ukrwotocznienia nie jest do końca jasna. Neumann-Haefelin i wsp. wykazali na podstawie obrazu MR, że obecność leukoarajozy zwiększa ryzyko objawowego wtórnego ukrwotocznienia po leczeniu trombolitycznym [43]. Natomiast na podstawie badania Paciaronego i wsp. u pacjentów zarówno leczonych, jaki i nieleczonych trombolitycznie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami [27]. W badaniu własnym liczba osób z ukrwotocznieniem i leukoarajozą stwierdzaną na podstawie głównie badania TK (1 pacjent wyłącznie z badaniem MR) wynosiła dwóch chorych (13,3% wszystkich osób z ukrwotocznieniem) i była mniejsza w porównaniu do liczby osób bez ukrwotocznienia (42; 34,1% wszystkich osób bez ukrwotocznienia). Dyskusyjne jest, czy wynika to po części z faworyzowania chorych podczas kwalifikacji do leczenia trombolitycznego z uwagi na obecność rozległej leukoarajozy, czy też wynika z relatywnie małej liczby chorych.

V 5. Analiza wieloczynnikowa

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy jednoczynnikowej możemy wstępnie wnioskować o istotności poszczególnych czynników potencjalnie związanych z ukrwotocznieniem ogniska zawałowego. W mojej opinii mało jest prawdopodobne, żeby wykazane wcześniej czynniki były od siebie niezależne. Wydaje się celowe poszukiwanie grupy czynników najistotniejszych dla wnioskowania co do wystąpienia ukrwotocznienia. Taką próbę podjęto w pracy oceniającej czynniki ryzyka ukrwotocznienia u pacjentów leczonych trombolitycznie przedstawiając skalę SEDAN. Poszczególne składowe skali punktowane są w następujący sposób:

- 1) wynik stężenia glukozy przy przyjęciu (ang. **S**ugar level) 8,1-12,0 mmol/l = 1 punkt;
> 12 mmol/l = 2 punkty;
- 2) wczesne zmiany niedokrwienne (ang. **E**arly infarct signs) przy przyjęciu na podstawie badania TK tak = 1 punkt;
- 3) hiperdensyjność tętnic mózgowych (ang. (**h**yper)**D**ence cerebral artery) stwierdzana na podstawie badania TK przy przyjęciu tak = 1 punkt;

4) wiek > 75 lat (ang. Age) tak = 1 punkt;

5) stan kliniczny przy przyjęciu oceniany na podstawie skali NIHSS ≥ 10 tak = 1 punkt. Wynik w skali SEDAN wynosi od 0 do 6. Autorzy wykazali, że wzrost ryzyka objawowego ukrwotocznienia u pacjentów z UNM leczonych rtPA wynosił dla wyniku w punktacji skali SEDAN odpowiednio dla punktacji od 0 do 5: 1,4%, 2,9%, 8,5%, 12,2%, 21,7%, 33,3% [107].

W przedstawionym badaniu własnym analizę wieloczynnikową oparto na regułach decyzyjnych. Idea badania polega na stworzeniu systemu wspomagania decyzji poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa prawidłowego wyboru. Metoda ta jest wykorzystywana w medycynie od dawna. Jeśli przyjrzymy się algorytmowi przedstawiającemu sposób postępowania w przypadku określonych objawów, możemy zauważyć, że procesy diagnostyczne i terapeutyczne choroby można odnieść do reguł (drzew) decyzyjnych określanych za pomocą wnioskowania „Jeżeli..., to...”. Przykładem może być występujący w oddziałach zajmujących się leczeniem trombolitycznym protokół kwalifikacyjny, który zawiera określone wskazania (np. jeżeli czas od wystąpienia udaru wynosi poniżej 4,5 godziny to możemy włączyć leczenie) oraz przeciwwskazania (jeżeli stwierdzamy krwotok śródmózgowy w badaniu obrazowym, to nie włączamy leczenia).

W przedstawionych wynikach podzielono badane parametry na schematy w zależności od czasu, kiedy daną informację udało się uzyskać. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejsze są wyniki dla schematu pierwszego (informacje na temat czynników uzyskane w ostrej fazie udaru) - w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia trombolitycznego wiedza na temat potencjalnego ukrwotocznienia musi być dostępna możliwie jak najszybciej. Warto zwrócić uwagę, że najsilniejsze wyniki wartości confirmacji, uzyskano dla schematu 3, który łączy wszystkie badane czynniki (co nie dziwi, gdyż wtedy dysponujemy informacjami uzyskanymi podczas 7-dniowej hospitalizacji). Czy taka informacja jest użyteczna dla procesu postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów z UNM? Można założyć, że wiedza taka mogłaby być wykorzystana np. w przypadku podejmowania decyzji co do włączenia leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce wtórnej udaru mózgu. Należy jednakże podkreślić, że przedstawione wyniki odnoszą się do relatywnie niewielkiej grupy badanych. Ponadto analiza wyników opiera się na metodach treningowych i „uczenie się” odbywało się na

określonej grupie pacjentów i nie wiadomo czy dla innej populacji wyniki będą zbliżone. Nie mniej jednak najciekawsze wyniki i w największym stopniu zwiększające dokładność klasyfikacji przedstawiono w rozdziale „Wyniki”. Z uwagi na zbieżność poszczególnych przykładów z wcześniejszą analizą jednoczynnikową pominięto omawianie każdego wyniku z osobna.

Odnośnie zróżnicowania profili czynników w grupach chorych leczonych trombolitycznie z ukrwotoczeniem i bez wtórnego ukrwotoczenia – nie wykazano różnic upoważniających do wyciągania dalej idących wniosków lub też tworzenia grup takich profili ryzyka. Przepuszczalnie wynika to z relatywnie małej liczebności chorych z takimi powikłaniami w przedstawianej pracy. Jakkolwiek nie można wykluczyć, że dalsze badania w tym zakresie pozwolą na wyodrębnienie takich zależności. Byłoby to pomocne przy opracowywaniu systemów wspomagających proces decyzyjny w leczeniu trombolitycznym w bardziej złożonych sytuacjach klinicznych.

Kończąc omawiane uzyskanych w tej pracy wyników warto stwierdzić, że w odniesieniu do częstości ukrwotoczeń UNM, w przedstawianej pracy są one nawet nieco niższe niż wyniki uzyskane w badaniu ECASS II obejmującym 790 chorych z UNM, W badaniu ECASS II w grupie nieleczonej rtPA odsetek wszystkich ukrwotoczeń (HI i PH, objawowych i bezobjawowych) wyniósł bowiem 18,5%, a w grupie leczonej rtPA 29,5% [90].

W podsumowaniu można stwierdzić, że z przeprowadzonych badań własnych wynika, że wiele różnych czynników może potencjalnie wpływać na wtórne ukrwotoczenie. W analizie podgrupy pacjentów z ukrwotoczeniem po leczeniu trombolitycznym oraz bez takiego leczenia najistotniejsze różnice wykazano dla białka S-100 β oznaczanego w 3-7 dobie oraz dla stanu klinicznego chorych. Różnie otrzymane natomiast podczas analizy wartości ciśnienia tętniczego oraz tętna należy traktować z ostrożnością z uwagi na relatywnie małą liczebność w obu podgrupach oraz jednorazowy pomiar, przez co nie można wykluczyć przypadkowości, co wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Na podstawie oceny stanu funkcjonalnego po 90 i 360 dniach od udaru stwierdzono istotną różnicę w przypadku chorych bez ukrwotoczenia oraz chorych

z ukwotocznieniem, gdzie gorszy stan funkcjonalny i większą częstość występowania zgonu w obserwacji 3-miesięcznej obserwowano w przypadku chorych z ukwotocznieniem.

VI WNIOSKI

1. W badanej grupie chorych wtórne ukrwotocznienie udaru niedokrwiennego stwierdzano w pierwszym tygodniu od wystąpienia choroby u 10,8% pacjentów, w tym u 21% leczonych rtPA. Ukrwotocznienie było istotne klinicznie u 2,9% spośród wszystkich chorych z udarem.
2. W pierwszej dobie od wystąpienia udaru najistotniejszym czynnikiem związanym z wtórnym ukrwotocznieniem był ciężki stan kliniczny (definiowany za pomocą punktacji skali udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS)) oraz leczenie trombolityczne, natomiast w okresie późniejszym (3 do 7 dni po wystąpieniu udaru) z wtórnym ukrwotocznieniem wiązało się leczenie trombolityczne oraz podwyższone stężenie białka S-100 β w surowicy, a także wyższe wartości wykładników procesu zapalnego.
3. Uzyskane wyniki nie upoważniają do wyodrębnienia zróżnicowanych profili czynników ryzyka związanych z ukrwotocznieniem udaru w grupach leczonych i nieleczonych trombolitycznie. (Stwierdzone nieznaczne różnice w tych profilach wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach na większych grupach chorych).
4. Ukrwotocznienie udaru niedokrwiennego wiązało się z gorszym stanem funkcjonalnym chorych po 3 oraz 12 miesiącach od wystąpienia udaru oraz podwyższonym ryzykiem zgonu w obserwacji trzymiesięcznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Kaźmierski R. Udział czynników zapalnych i zakaźnych w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2009; 4:166-176
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874
3. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126
4. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; 171(3976):1151-1153
5. Pearson H. Physician launches public protest over medical Nobel. *Nature* 2003; 425(6959):648
6. World Health Organisation (1978). *Cerebrovascular Disorders (Offset Publications)*. Geneva: World Health Organization. ISBN 92-4-170043
7. Faulkes MA, Wolf PA, Price TR et al. The Stroke data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19:547-554
8. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276
9. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 6:99-103
10. Sienkiewicz-Jarosz H, Głuszkiewicz M, Pniewski J et al. Incidence and case fatality rates of first-ever stroke - comparison of data from two prospective population-based studies conducted in Warsaw. *Neurol Neurochir Pol.* 2011; 3:207-212
11. Syme PD, Byrne AW, Chen R et al. Community-Based Stroke Incidence in a Scottish Population: The Scottish Borders Stroke Study. *Stroke* 2005; 36:1837-1843
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112-123
13. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham study. *Stroke* 1992; 23:1551-1555

14. Ryglewicz D. Epidemiologia udaru mózgu. W: Udar mózgu (red. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A), Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego 2007:85-95
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. 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; 24:35-41
16. Dziedzic T. Etiologia udaru niedokrwiennego mózgu. W: Udar mózgu (red. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A), Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego 2007:96-100
17. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337:1521-1526
18. Papierz W, Liberski PP. Zmiany neuropatologiczne w naczyniowych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. W: Udar mózgu (red. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A), Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego 2007:42-51
19. Saposnik G, Fang J, Kapral MK et al. The iScore Predicts Effectiveness of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Stroke 2012; 43:1315-1322
20. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ et al. Predicting outcome of IV thrombolysis – treated ischemic stroke patients. The DRAGON score. Neurology 2012; 78:427-432
21. Kumar S, Selim M.H, Kaplan LR. Medical complications after stroke. Lancet Neurol. 2010; 9:105-118
22. Kaźmierski R. Powikłania ogólnomedyczne w ostrej fazie udaru mózgu. Pol. Przegl. Neurol. 2010; supl. A: 4-5
23. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N et al. Frequency and Determinants for Hemorrhagic Transformation of Cerebral Infarction. Neuroepidemiology 2009; 33:261-265
24. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction - a prospective study. Stroke 1986; 17:179-185
25. Kerényi L, Kardos L, Szasz J et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. Eur J Neurol. 2006; 13:1251-1255

26. Wardlaw JM, del Zoppo GJ, Yamaguchi T et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3):CD000213
27. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: Rate, predictive factors, and influence on clinical outcome. *Stroke* 2008; 39:2249-2256
28. Gumbinger C, Gruschka P, Bottinger M et al. Improved Prediction of Poor Outcome After Thrombolysis Using Conservative Definitions of Symptomatic Hemorrhage. *Stroke* 2012; 43:240-242
29. Wang X, Tsuji K, Lee SR et al. Mechanism of Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; 35:2726-2730
30. Kuroiwa T, Ting P, Martinez H et al. The Biphasic Opening of the Blood-Brain Barrier to proteins Following Temporary Middle cerebral artery Occlusion. *Acta Neuropathol.* 1985; 68:122-129
31. Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis.* 2008; 32:200-219
32. Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment. *Clin Chem.* 2010; 56:21-33
33. Kaźmierski R, Michalak S, Wencel-Warot A et al. Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. *Neurology* 2012; 79: in press (praca ukaże się w numerze z dnia 16.10.2012)
34. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:3646-3678
35. The National Institute of Neurological Disorders and stroke rt-PA Stroke study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-1587
36. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum Glucose Level and Diabetes Predict Tissue Plasminogen Activator Related Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1999; 30:34–39

37. Larrue V, von Kummer R, Muller A et al. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32:438-441
38. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J et al. Predictors of Hemorrhagic Transformation in Patients Receiving Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke* 2002; 33:717-724
39. Selim M, Fink JN, Kumar S et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002; 33:2047-2052
40. Montaner J, Molina CA, Monasterio J et al. Matrix Metalloproteinase-9 Pretreatment Level Predicts Intracranial Hemorrhagic Complications After Thrombolysis in Human Stroke. *Circulation* 2003; 107:598-603
41. Derex L, Hermier M, Adeleine P et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 761:70-75
42. Cocho D, Borrell M, Marti-Fabregas J et al. Pretreatment Hemostatic Markers of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2006; 374:996-999
43. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J et al. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke* 2006; 37:2463-2466
44. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke* 2007; 38:2491-2495
45. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R et al. Risk Factors of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After tPA Therapy for Acute Stroke. *Stroke* 2007; 38:2275-2278
46. Bang O, Saver J, Liebeskind D et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007; 68:737-742

47. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al. Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39:3316-3322
48. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D et al. Factors Associated With Intracerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Pooled Analysis of Placebo Data From the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke* 2009; 40:3067-3072
49. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1095-1102
50. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989; 20:598-603
51. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct. *Neurology* 1996; 46:341-345
52. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:1198-1202
53. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J et al. Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction: A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke* 2002; 33:1551-1556
54. Castellanos M, Leira R, Serena J et al. Plasma Metalloproteinase-9 Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34:40-46
55. Rodríguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67:1172-1177

56. Lee J-H, Park K-Y, Shin J-H et al. Symptomatic Hemorrhagic Transformation and Its Predictors in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation. *Eur Neurol.* 2010; 64:193-200
57. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G et al. Cholesterol Levels and Risk of Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32:234-238
58. Ko Y, Park JH, Yang MH et al. The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41:2512-2518
59. Liebeskind DS. Reperfusion for acute ischemic stroke: arterial revascularization and collateral therapeutics. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23:36-45
60. Molina CA, Alvarez-Sabin J. Recanalization and Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27:162-167
61. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:51-70
62. Montaner J. Stroke Biomarkers: Can They Help Us to Guide Stroke Thrombolysis? *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2007; 11:E11
63. Tong DC, Adami A, Moseley ME et al. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke: role of diffusion - and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 2001; 58:587-593
64. Alsop DC, Makovetskaya E, Kumar S et al. Markedly Reduced Apparent Blood Volume on Bolus Contrast Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2005; 36:746-750
65. Kim HS, Lee DH, Ryu CW et al. Multiple cerebral microbleeds in hyperacute ischemic stroke: impact on prevalence and severity of early hemorrhagic transformation after thrombolytic treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186:1443-1449
66. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2008; 8:301-317

67. Walecki J, Bulski T. Diagnostyka neuroradiologiczna zmian naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego. W: Udar mózgu (red. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A), Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego 2007:119-165
68. Pantoni L. Garcia J.H. Pathogenesis of leukoariosis: a review. *Stroke* 1997; 28:652-659
69. O'Sullivan M. Leukoariosis. *Pract. Neurol.* 2008; 8:26-38
70. Van Swieten J, Hijdra A, Koudstaal P et al. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1080-1083
71. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J et al. Arterial territories of human brain: cerebral hemispheres. *Neurology.* 1998; 50:1699-1708
72. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J et al. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology.* 1996; 47:1125-1135
73. Pawlak Z., Słowiński R. Zbiory przybliżone we wspomaganiu decyzji. W: Techniki informacyjne w badaniach systemowych (red. Kulczycki P., Hryniewicz O., Kacprzyk J.), Wyd. Naukowo-Techniczne 2007:181-208
74. Błaszczński J, Słowiński R, Szelał M. Sequential covering rule induction algorithm for variable consistency rough set approaches. *Information Sciences.* 2010; 181:987-1002
75. Błaszczński J, Greco S, Słowiński R. Inductive discovery of laws using monotonic rules. *Engineering Applications of Artificial Intelligence.* 2012; 25:284-294
76. Greco S, Pawlak Z, Słowiński R. Can Bayesian confirmation measures be useful for rough set decision rules? *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 2004; 17:345-361
77. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 2011; 77:341-348
78. Alshekhlee A, Mohammadi A, Mehta S et al. Is thrombolysis safe in the elderly?: analysis of a national database. *Stroke* 2010; 41:2259-2264
79. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the

- Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38:1655-1711
80. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 364:331-337
 81. Diedler J, Ahmed N, Sykora M et al. Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy at Stroke Onset. *Stroke* 2010; 41:288-294
 82. Wong KSL, Chen C, Fu J et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurol.* 2010; 9:489-497
 83. Geeganage CM, Diener HC, Algra A et al. Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 2012; 43:1058-1066
 84. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke* 2012; 43:125-130
 85. Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P et al. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011; 47:19-23
 86. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M et al. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36:264-268
 87. Kellert L, Sykora M, Gumbinger C et al. Blood pressure variability after intravenous thrombolysis in acute stroke does not predict intracerebral hemorrhage but poor outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33:135-140
 88. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ et al. Outcomes in Mild or Rapidly Improving Stroke Not Treated With Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Stroke* 2011; 42:3110-3115

89. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct: Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke* 1999; 30:2280-2284
90. Berger C, Fiorelli M, Steiner T et al. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue: Asymptomatic or Symptomatic? *Stroke* 2001; 32:1330-1335
91. Park JH, Ko Y, Kim W-J, et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? *Neurology* 2012; 78:421-426
92. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992; 23:1367-1379
93. Kaźmierski R, Guzik P, Ambrosius W et al. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 107:38-43
94. Christensen H, Boysen G. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count Increases in the First 24 Hours after Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18:214-219
95. Audebert HJ, Rott MM, Eck T et al. Systemic Inflammatory Response Depends on Initial Stroke Severity but Is Attenuated by Successful Thrombolysis. *Stroke* 2004; 35:2128-2133
96. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke* 2001; 32:2426-2432
97. Yong M, Kaste M. Dynamic of Hyperglycemia as a Predictor of Stroke Outcome in the ECASS-II Trial. *Stroke* 2008; 39:2749-2755
98. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V et al. Acute Hyperglycemia and Early Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28:119-123
99. Garg R. Hyperglycemia, Insulin, and Acute Ischemic Stroke: A Mechanistic Justification for a Trial of Insulin Infusion Therapy. *Stroke* 2006; 37:267-273

100. Gromadzka G, Barańska-Gieruszczak M, Ciesielska A et al. *APOE* Genotype and Serum Cholesterol in Predicting Risk for Early Death from Ischemic Stroke in Men and Women. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20:291-298
101. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355:549-559
102. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43:2149-2156
103. Mazzini GS, Schaf DV, Oliveira AR et al. The ischemic rat heart releases S100B. *Life Sci.* 2005; 77:882-889
104. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T et al. Evaluation of Serum S100B as a surrogate Marker for Long-term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62:1130-1134
105. Jiao H, Wang Z, Liu Y et al. Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood-Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult. *J Mol Neurosci.* 2011; 44:130-139
106. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292:1823-1830
107. Strbian D, Engelter S, Michel P et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol.* 2012; 71:634-641

STRESZCZENIE

Wstęp i cel pracy

Udar mózgu jest najczęstszą przyczyną ciężkiego inwalidztwa u osób powyżej 40 roku życia i trzecią przyczyną zgonu po chorobach serca i nowotworach, stanowiąc istotny problem medyczny oraz społeczny. Udar niedokrwienny mózgu (UNM) stanowi 80-85% wszystkich udarów. Wtórne ukrwotocznienie jest jednym z powikłań UNM i może wiązać się z pogorszeniem stanu klinicznego. Celem pracy było stwierdzenie częstości występowania wtórnego ukrwotocznienia u osób z UNM w pierwszym tygodniu od wystąpienia choroby, określenie czynników ryzyka wtórnego ukrwotocznienia oraz ocena stanu funkcjonalnego w trzy miesiące i rok po wystąpieniu choroby.

Materiał i metody

Badania zostały wykonane u 138 pacjentów z objawami UNM przyjętych do Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego w Poznaniu na przestrzeni 17 miesięcy począwszy od października 2009r. Przy przyjęciu oceniano: stan kliniczny na podstawie skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS) oraz skali śpiączki Glasgow (GCS), parametry biochemiczne i hematologiczne: morfologię krwi, stężenie glukozy, układ krzepnięcia, profil lipidowy, marker uszkodzenia bariery krew-mózg (białko S-100 β). W kolejnych dniach hospitalizacji badano stężenie białka S-100 β (3-7 doba), stan kliniczny w skali NIHSS i GCS (7 doba). Stan funkcjonalny chorych po zakończeniu leczenia szpitalnego oceniano telefonicznie wykorzystując skalę mRankin oraz Barthel w 90 (+/- 2dni) i 360 (+/- 7dni) dniu od wystąpienia udaru. Badanie neuroobrazowe (TK/MR) wykonywano 2-krotnie: przy przyjęciu oraz w 7 dobie (+/- 2dni) hospitalizacji.

Wyniki

W analizowanej grupie było 69 kobiet i 69 mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres 27-96). Leczenie trombolityczne (rtPA) zastosowano u 38 chorych (27,5%). Wtórne ukrwotocznienie w badanej grupie stwierdzano u 15 pacjentów (10,8%), w tym u 8 chorych leczonych rtPA. U 4 chorych ukrwotocznienie było istotne klinicznie (w tym u 3

chorych leczonych rtPA). Przy przyjęciu stan kliniczny oceniany w skali NIHSS był wyższy u pacjentów z ukrwotocznieniem (mediana, rozkład kwartyłowy, zakres; chorzy z ukrwotocznieniem: 17,0; 11,5-21,0; 7-26; chorzy bez ukrwotocznienia: 7,0; 4,0-14,0; 1-27; $p = 0,0001$). Stan funkcjonalny chorych oceniany w 90 dniu i 360 dniu od udaru był lepszy u chorych bez ukrwotocznienia w porównaniu do chorych z ukrwotocznieniem. Wykazano również większą śmiertelność w 90 dniu od udaru w grupie osób z ukrwotocznieniem niż w grupie bez ukrwotocznienia (40,0% vs. 16,2%, $p = 0,037$). W grupie osób z ukrwotocznieniem stwierdzono wyższe stężenie białka S-100 β oznaczone w 3-7 dobie hospitalizacji (mediana, rozkład kwartyłowy, zakres; 111,5; 57,7-139,9; 0,0-436,2 pg/ml) w porównaniu do grupy osób bez ukrwotocznienia (mediana, rozkład kwartyłowy, zakres; 0,0; 0,0-18,3; 0,0-606,2 pg/ml; $p < 0,0001$).

Wnioski

Stwierdzono, że w ostrej fazie udaru najistotniejszym czynnikiem związanym z wtórnym ukrwotocznieniem był ciężki stan kliniczny (definiowany za pomocą punktacji w skali NIHSS) oraz leczenie trombolityczne, natomiast w okresie późniejszym (3 do 7 dni po wystąpieniu udaru) z wtórnym ukrwotocznieniem wiązało się podwyższone stężenie białka S-100 β w surowicy. Ukrwotocznienie udaru niedokrwiennego wiązało się z gorszym stanem funkcjonalnym chorych po 3 oraz 12 miesiącach od wystąpienia udaru oraz podwyższonym ryzykiem zgonu w obserwacji trzymiesięcznej.

SUMMARY

Introduction and purpose

Stroke is the most common cause of severe disability in people over 40 years of age and third cause of death after heart diseases and tumors, acting the important medical and social problem. Brain ischemia is responsible for 80-85% of all strokes. Hemorrhagic transformation (HT) is a complication of ischemic stroke but its effect on patients outcome is unclear. The aim of the study was to assess the incidence of HT in patients admitted with ischemic stroke within the first week from stroke onset, to identify the risk factors of HT and evaluation of functional outcome at three months and at 12 months after stroke onset.

Material and methods

The study enrolled 138 patients admitted to Department of Neurology and Cerebrovascular Disorders in Poznan during 17 months started from October 2009 with symptoms of ischemic stroke. Following tests were performed on admission: clinical evaluations according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Glasgow Coma Scale (GCS), standard laboratory tests: full blood count, serum glucose level, lipid profile, coagulation profile, the blood - brain barrier breakdown marker (protein S-100 β). In addition, concentration of protein S-100 β (at 3-7 day), clinical condition based on NIHSS and GCS (at 7 day) were assessed. The functional outcome were evaluated by telephone interview using mRankin and Barthel at 90 (+/- 2) and 360 (+/- 7) days after stroke onset. CT or MRI scans were performed twice: at admission and at day 7 (+/- 2).

Results

Analyzed group consisted of 69 females and 69 males. The median age was 67 years (range 27-96). Thrombolytic treatment was introduced in 38 patients (27,5%). Hemorrhagic transformation occurred in 15 patients (10,8%), of whom 8 were treated with rtPA. Clinical deterioration caused by HT experienced 4 patients (3 patient received rtPA treatment). On admission NIHSS score was higher in HT patients than in those without HT (median, IQR, range; patients with HT: 17,0; 11,5-21,0; 7-26; vs. patients without HT: 7,0; 4,0-14,0; 1-27; $p = 0,0001$). Patients without HT had better functional state at 90 and 360

day after stroke onset compared to HT group. Mortality at 90 days following stroke onset was higher in HT patients (40.0%) than in patients without HT (16,2%). Concentration of protein S-100 β at day 3-7 in patients with HT was higher (median, IQR, range; 111,5; 57,7-139,9; 0,0-436,2 pg/ml) in comparison to patients without HT (median, IQR, range; 0,0; 0,0-18,3; 0,0-606,2 pg/ml; $p < 0,0001$).

Conclusions

Following variables were important factors for occurrence HT: higher scoring in NIHSS scale and thrombolysis (in acute phase of stroke), higher S-100 β protein concentration (at 3-7 day since stroke onset). HT was associated with worse clinical outcome at 3 and 12 months after stroke onset. It was also associated with higher mortality at 90 days.

Aneks

W aneksie zawarto załączniki przedstawiające wyniki, które nie zostały umieszczone w dziale „Wyniki”

Załącznik 1. Skala śpiączki Glasgow (GCS)

Reakcja otwierania oczu

- 1 - Brak - pozostają zamknięte
 - 2 - W odpowiedzi na bodziec bólowy
 - 3 - W odpowiedzi na bodziec słuchowy
 - 4 - Spontaniczna
-

Odpowiedź słowna

- 1 - Brak
 - 2 - Niezrozumiałe dźwięki
 - 3 - Słowa nieadekwatne
 - 4 - Zdezorientowana
 - 5 - Zorientowana
-

Odpowiedź ruchowa

- 1 - Brak
- 2 - Nieprawidłowe prostowanie (odmóżdzenie)
- 3 - Nieprawidłowe zginanie (odkorowanie)
- 4 - Cofanie (reakcja ucieczki)
- 5 - Lokalizująca bodziec (obronna ukierunkowana)
- 6 - Zgodna z poleceniem

Załącznik 2. Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS)

<p>1A - stan przytomności 0 - pełen 1 - pacjent reaguje na słabe bodźce i spełnia polecenia 2 - konieczne stosowanie powtarzanego lub bólowego bodźca 3 - chory nieprzytomny, śpiączka</p> <p>1B - stan przytomności-pytania (pytamy pacjenta o jego imię i obecny miesiąc) 0 - obie odpowiedzi prawidłowe 1 - jedna odpowiedź prawidłowa 2 - brak prawidłowej odpowiedzi na oba pytania</p> <p>1C - stan przytomności-polecenia (prosimy aby pacjent otworzył oczy i zacisnął zdrową rękę) 0 - wykonuje oba polecenia 1 - wykonuje jedno z dwóch poleceń 2 - nie wykonuje żadnego z dwóch poleceń</p> <p>2 - ruchomość gałek ocznych 0 - prawidłowe ruchy gałek ocznych w poziomie 1 - częściowe porażenie skojarzonego spojrzenia 2 - całkowite porażenie skojarzonego spojrzenia</p> <p>3 - pole widzenia 0 - prawidłowe 1 - częściowe niedowidzenie połowicze 2 - całkowite niedowidzenie połowicze 3 - obustronne niedowidzenie połowicze (ślepotą)</p> <p>4 - porażenie nerwu twarzowego 0 - nie stwierdza się 1 - niewielki niedowład (spłycenie fałdu nosowowargowego) 2 - częściowy niedowład (dolna część twarzy) 3 - całkowity niedowład (dolna i górna część twarzy)</p> <p>5A - kończyna górna lewa - siła mięśniowa 5B - kończyna górna prawa - siła mięśniowa 0 - kończyna nie opada (przez 10 sekund) 1 - kończyna opada ale nie uderza o łóżko przed 10 s 2 - opada przed 10 s 3 - minimalne ruchy czynne 4 - porażenie kończyny</p>	<p>6A - kończyna dolna lewa - siła mięśniowa 6B - kończyna dolna prawa - siła mięśniowa 0 - kończyna nie opada (przez 5 sekund) 1 - kończyna opada ale nie uderza o łóżko przed 5 s 2 - opada przed 5 s 3 - minimalne ruchy czynne 4 - porażenie kończyny</p> <p>7 - ataksja kończyn 0 - brak 1 - obecna w jednej kończynie 2 - obecna w dwóch kończynach</p> <p>8 - czucie 0 - czucie prawidłowe 1 - niewielka lub umiarkowana jednostronna utrata czucia 2 - całkowita jednostronna utrata czucia 3 - obustronna utrata czucia lub śpiączka</p> <p>9 - mowa 0 - prawidłowa, bez afazji 1 - niewielka lub umiarkowana afazja 2 - nasiloną afazją 3 - całkowita afazja, śpiączka</p> <p>10 - dyzartria 0 - brak 1 - niewielka lub umiarkowana 2 - znacznego stopnia, chory nie jest zrozumiany</p> <p>11- reakcja na bodźce zewnętrzne- (wzrokowe, słuchowe , czuciowe), pomijanie 0 - bez zaburzeń 1 - w odpowiedzi na jeden rodzaj bodźca 2 - w odpowiedzi na więcej niż jeden bodziec</p>
--	--

Załącznik 3. Skala codziennego funkcjonowania Barthel

<p>Spożywanie posiłków 0 - nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 - potrzebna pomoc w krojeniu, smarowaniu masłem itd. 10 - samodzielny.</p> <p>Przemieszczanie się (z łóżka na krzesło i powrót oraz siadanie) 0 - nie jest w stanie, nie utrzymuje równowagi przy siadaniu 5 - większa pomoc (fizyczna jednej, dwóch osób), może siedzieć 10 - mniejsza pomoc (słowna lub fizyczna) 15 - samodzielny</p> <p>Utrzymanie higieny osobistej 0 - potrzebna pomoc przy czynnościach dotyczących higieny osobistej 5 - niezależny - mycie twarzy, czesanie się, mycie zębów, golenie (z zapewnionymi pomocami).</p> <p>Korzystanie z toalety 0 - zależny 5 - niezależny w dotarciu do WC i samoobsłudze w toalecie</p> <p>Mycie, kąpiel całego ciała 0 - zależny 5 - samodzielny</p>	<p>Poruszanie się (po płaskich powierzchniach) 0 - nie porusza się samodzielnie lub zależny na wózku 5 - do 50m za pomocą sprzętu wspomagającego lub niezależny na wózku 10 - spacer z pomocą jednej osoby ponad 50m 15 - niezależny, także z użyciem sprzętu wspomagającego powyżej 50m</p> <p>Wchodzenie i schodzenie po schodach 0 - nie jest samodzielny 5 - potrzebuje pomocy fizycznej i asekuracji</p> <p>Ubieranie i rozbieranie się 0 - zależny 5 - potrzebna częściowa pomoc 10 - niezależny - również w zapinaniu guzików, zamka, wiązaniu sznurowadeł itp.</p> <p>Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu 0 - nie panuje lub konieczność sprowokowania oddawania stolca 5 - sporadyczne bezwiedne oddawanie stolca 10 - kontroluje</p> <p>Kontrolowanie moczu/ zwieracza pęcherza mocz 0 - nie panuje lub jest cewnikowany 5 - sporadyczne bezwiedne oddawanie moczu 10 - kontroluje</p>
---	--

Załącznik 4. Zmodyfikowana skala niepełnosprawności mRankin

-
- 0** - pacjent sprawny, bez objawów
 - 1** - objawy nie wymagające zmiany stylu życia, pacjent w pełni samodzielny
 - 2** - niepełnosprawność niewielkiego stopnia, pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich zadań jakie wykonywał w przeszłości, ale jest w pełni samodzielny w zakresie codziennych obowiązków
 - 3** - umiarkowana niepełnosprawność, pacjent chodzi bez pomocy, wymaga niewielkiej pomocy w czynnościach dnia codziennego
 - 4** - wyraźna niepełnosprawność, wymaga wiele pomocy w czynnościach dnia codziennego, nie chodzi samodzielnie
 - 5** - całkowita niepełnosprawność, wymaga stałej opieki dzień i noc
 - 6** - zgon
-

Załącznik 5. Różnice w częstości stosowanych leków w domu oraz podczas leczenia szpitalnego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Leki stosowane w domu:				
Przeciwnadciśnieniowe	87 (63,0%)	77 (62,6%)	10 (66,6%)	0,498
Przeciwwkrzepliwe	14 (10,1%)	13 (10,5%)	1 (6,6%)	0,816
Przeciwpłytkowe	47 (34,0%)	42 (34,1%)	5 (33,3%)	0,628
Statyny	21 (15,2%)	17 (13,8%)	4 (26,6%)	0,173
Leki stosowane w szpitalu:				
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnice	54 (39,1%)	46 (37,4%)	8 (53,3%)	0,179
Przeciwpłytkowe	115 (83,3%)	106 (86,1%)	9 (60,0%)	0,996
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnice oraz przeciwpłytkowe	40 (28,9%)	36 (29,2%)	4 (26,6%)	0,685
Statyny	101 (73,1%)	91 (73,9%)	10 (66,6%)	0,821
rtPA	38 (27,5%)	30 (24,4%)	8 (53,3%)	<u>0,023</u>

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 6. Różnice w częstości rozpoznawania etiologii udaru mózgu u chorych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Zatorowość sercowopochodna	46 (33,3%)	40 (32,5%)	6 (40,0%)	0,377
Zakrzepowo-zatorowa	24 (17,4%)	20 (16,2%)	4 (26,6%)	0,248
Choroba małych naczyń	15 (10,8%)	15 (12,2%)	0 (0%)	0,371
Mieszana	42 (30,4%)	37 (30,0%)	5 (33,3%)	0,502
Inna	11 (8,0%)	11 (9,0%)	0 (0%)	0,608

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 7. Różnice w częstości rozpoznawania klinicznych zespołów udarowych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
TACI	21 (15,2%)	15 (12,2%)	6 (40,0%)	0,012
PACI	74 (53,6%)	65 (52,8%)	9 (60,0%)	0,403
LACI	19 (13,7%)	19 (15,4%)	0 (0%)	0,224
POCI	25 (18,1%)	25 (20,3%)	0 (0%)	0,072
Niesklasyfikowany	4 (2,9%)	4 (3,2%)	0 (0%)	1,000

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 8. Wyniki przedstawiające dane demograficzne (wiek, płeć) oraz różnice w częstości występowania czynników ryzyka na podstawie danych z wywiadu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie po rtPA*	n=8	p**
Wiek (lata)*	67 (27-96)	68 (27-96)	65 (49-82)		0,644
Płeć (kobiety)	68 (52,0%)	66 (53,6%)	2 (20,0%)		0,976
Nadciśnienie tętnicze	90 (68,7%)	86 (69,9%)	4 (50,0%)		0,937
Cukrzyca	27 (20,6%)	26 (21,1%)	1 (12,5%)		0,851
Migotanie przedsionków	33 (25,2%)	30 (24,4%)	3 (37,5%)		0,323
Hipercholesterolemia	49 (37,4%)	44 (35,7%)	5 (62,5%)		0,136
Przebyty udar mózgu	25 (19,0%)	24 (19,5%)	1 (12,5%)		0,825
Przebyty zawał serca	12 (9,1%)	11 (8,9%)	1 (12,5%)		0,549
Palenie papierosów	25 (19,0%)	22 (17,8%)	3 (37,5%)		0,139
Nadużywanie alkoholu	4 (2,9%)	3 (2,4%)	1 (12,5%)		0,231

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wieku przedstawione wartości to mediana i zakres (zastosowano test Manna-Whitneya), dla pozostałych obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 9. Różnice w częstości stosowanych leków w domu oraz podczas leczenia szpitalnego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie po rtPA*	n=8	p**
Leki stosowane w domu:					
Przeciwnadciśnieniowe	82 (62,6%)	77 (62,6%)	5 (62,5%)		0,657
Przeciwwkrzepliwe	13 (9,9%)	13 (10,5%)	0 (0%)		1,000
Przeciwpłytkowe	46 (35,1%)	42 (34,1%)	4 (50,0%)		0,291
Statyny	20 (15,2%)	17 (13,8%)	3 (37,5%)		0,103
Leki stosowane w szpitalu:					
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnice	49 (37,4 %)	46 (37,4%)	3 (37,5%)		0,633
Przeciwpłytkowe	110 (84,0%)	106 (86,1%)	4 (50,0%)		0,997
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnice oraz przeciwpłytkowe	37 (28,2%)	36 (29,2%)	1 (12,5%)		0,935
Statyny	95 (72,5%)	91 (73,9%)	4 (50,0%)		0,964

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 10. Różnice w częstości występowania nieprawidłowości (zwężenie, niedrożność) na podstawie badania USG-Duplex tętnic szyjnych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=127*	Bez ukrwotocznienia n=121*	Ukrwotocznienie po rtPA n=6*	p**
ICA - zwężenie $\geq 70\%$	10 (7,8%)	10 (8,4%)	0 (0%)	1,000
ICA - zwężenie $< 70\%$	21 (16,5%)	21 (17,5%)	0 (0%)	1,000
ICA - niedrożność	14 (11,0%)	12 (9,9%)	2 (33,3%)	0,131
ICA - niedrożność (po stronie objawowej)	11 (8,6%)	9 (7,4)	2 (33,3%)	0,084
ICA - niedrożność lub zwężenie $\geq 70\%$ (po stronie objawowej)	19 (15,0%)	17 (14,0%)	2 (33,3%)	0,220

* 4 pacjentów bez badania USG (w tym 2 pacjentów z ukrwotocznieniem po rtPA)

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 11. Różnice w częstości rozpoznawania etiologii udaru mózgu u chorych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie po rtPA* n=8	p**
Zatorowość sercowopochodna	44 (33,5%)	40 (32,5%)	4 (50,0%)	0,258
Zakrzepowo-zatorowa	22 (16,8%)	20 (16,2%)	2 (25,0%)	0,401
Choroba małych naczyń	15 (11,4%)	15 (12,2%)	0 (0%)	0,596
Mieszana	39 (29,7%)	37 (30,0%)	2 (25,0%)	0,748
Inna	11 (8,4%)	11 (9,0%)	0 (0%)	1,000

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 12. Różnice w częstości rozpoznawania klinicznych zespołów udarowych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Wszyscy chorzy n=131	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie po rtPA* n=8	p**
TACI	18 (13,7%)	15 (12,2%)	3 (37,5%)	0,078
PACI	70 (53,4%)	65 (52,8%)	5 (62,5%)	0,438
LACI	19 (14,5%)	19 (15,4%)	0 (0%)	0,602
POCI	25 (19,0%)	25 (20,3%)	0 (0%)	0,352
Niesklasyfikowany	4 (3,0%)	4 (3,2%)	0 (0%)	1,000

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 13. Wyniki przedstawiające dane demograficzne (wiek, płeć) oraz różnice w częstości występowania czynników ryzyka na podstawie danych z wywiadu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA*	n=7	p**
Wiek (lata)*	67 (27-96)	68 (27-96)	62 (45-68)		0,050
Płeć (kobiety)	67 (51,5%)	66 (53,6%)	1 (14,2%)		0,994
Nadciśnienie tętnicze	91 (70,0%)	86 (69,9%)	5 (71,4%)		0,648
Cukrzyca	29 (22,3%)	26 (21,1%)	3 (42,8%)		0,184
Migotanie przedsionków	32 (24,6%)	30 (24,4%)	2 (28,5%)		0,550
Hipercholesterolemia	47 (36,1%)	44 (35,7%)	3 (42,8%)		0,508
Przebyty udar mózgu	25 (19,2%)	24 (19,5%)	1 (14,2%)		0,784
Przebyty zawał serca	14 (10,7%)	11 (8,9%)	3 (42,8%)		<u>0,027</u>
Palenie papierosów	24 (18,4%)	22 (17,8%)	2 (28,5%)		0,398
Nadużywanie alkoholu	3 (2,3%)	3 (2,4%)	0 (0%)		1,000

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wieku przedstawione wartości to mediana i zakres (zastosowano test Manna-Whitneya), dla pozostałych obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 14. Różnice w częstości stosowanych leków w domu oraz leczenia szpitalnego u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotocznionych **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA*	n=7	p**
Leki stosowane w domu:					
Przeciwnadciśnieniowe	82 (63,0%)	77 (62,6%)	5 (71,4%)		0,486
Przeciwwkrzepliwe	14 (10,7%)	13 (10,5%)	1 (14,2%)		0,558
Przeciwpłytkowe	43 (33,0%)	42 (34,1%)	1 (14,2%)		0,944
Statyny	18 (13,8%)	17 (13,8%)	1 (14,2%)		0,657
Leki stosowane w szpitalu:					
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnie	51 (39,2%)	46 (37,4%)	5 (71,4%)		0,083
Przeciwpłytkowe	111 (85,4%)	106 (86,1%)	5 (71,4%)		0,936
Przeciwwkrzepliwe podawane podskórnie oraz przeciwpłytkowe	39 (30,0%)	36 (29,2%)	3 (42,8%)		0,351
Statyny	97 (74,6%)	91 (73,9%)	6 (85,7%)		0,430

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 15. Różnice w częstości występowania nieprawidłowości (zwężenie, niedrożność) na podstawie badania USG Duplex tętnic szyjnych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotocznionych **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=128*	Bez ukrwotocznienia n=121*	Ukrwotocznienie bez rtPA n=7*	p**
ICA - zwężenie $\geq 70\%$	12 (9,3%)	10 (8,2%)	2 (28,5%)	0,131
ICA - zwężenie $< 70\%$	22 (17,1%)	21 (17,3%)	1 (14,2%)	0,745
ICA - niedrożność	14 (10,9%)	12 (9,9%)	2 (28,5%)	0,170
ICA - niedrożność (po stronie objawowej)	11 (8,6%)	9 (7,4)	2 (28,5%)	0,111
ICA - niedrożność lub zwężenie $\geq 70\%$ (po stronie objawowej)	20 (15,6%)	17 (14,0%)	3 (42,8%)	0,076

* 4 pacjentów bez badania USG (w tym 2 pacjentów z ukrwotocznieniem po rtPA)

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 16. Różnice w częstości rozpoznawania etiologii udaru mózgu u chorych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczniowych **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA*	n=7	p**
Zatorowość sercowopochodna	42 (32,3%)	40 (32,5%)	2 (28,5%)		0,724
Zakrzepowo-zatorowa	22 (17,0%)	20 (16,2%)	2 (28,5%)		0,337
Choroba małych naczyń	15 (11,5%)	15 (12,2%)	0 (0%)		0,345
Mieszana	40 (30,7%)	37 (30,0%)	3 (42,8%)		0,370
Inna	11 (8,4%)	11 (9,0%)	0 (0%)		1,00

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 17. Różnice w częstości rozpoznawania klinicznych zespołów udarowych u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczniowych **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA*	n=7	p**
TACI	18 (13,8%)	15 (12,2%)	3 (42,8%)		0,055
PACI	69 (53,0%)	65 (52,8%)	4 (57,1%)		0,568
LACI	19 (14,6%)	19 (15,4%)	0 (0%)		0,593
POCI	25 (19,2%)	25 (20,3%)	0 (0%)		0,345
Niesklasyfikowany	4 (3,0%)	4 (3,2%)	0 (0%)		1,00

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 18. Związek pomiędzy oceną stanu funkcjonalnego w 90 oraz 360 dniu od udaru mózgu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczniowych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia			Ukrwotocznienie bez rtPA*			p**
	Mediana	IQR	Zakres	Mediana	IQR	Zakres	
Rankin 90dni †	1,0	1,0-4,0	0-6	3,0	3,0-5,0	2-6	0,036
Barthel 90dni ††	100,0	85,0-100,0	0-100	65,0	60,0-90,0	45-100	0,075
Rankin 360dni ^x	2,0	0-5,0	0-6	3,0	3,0-5,0	1-6	0,156
Barthel 360dni ^{xx}	100,0	90,0-100,0	0-100	80,0	70,0-90,0	65-100	0,167

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=130 (123+7) (100% wszystkich chorych) †† n=99 (94+5) (76,1%) ^x n=128 (122+6) (98,4%)

^{xx} n=98 (94+4) (75,3%)

Załącznik 19. Różnice w częstości występowania zgonu w 90 oraz 360 dniu u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczniowych **nieleczonych trombolitycznie**

	Wszyscy chorzy n=130	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie bez rtPA* n=7	p**
Zgon 90 doba	22 (17,0%)	20 (16,2%)	2 (28,5%)	0,337
Zgon 360 doba	29 (22,3%)	27 (21,9%)	2 (28,5%)	0,411

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera

Załącznik 20. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi **przy przyjęciu** do szpitala u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie		p*
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L]**	8,2	3,9-16,3	7,5	4,8-14,7	0,661
RBC [T/L]**	4,7	2,7-7,1	4,6	4,0-5,3	0,900
HGB [g/dl]**	14,1	9,0-21,6	14,1	11,9-18,1	0,633
HCT [%]**	42,6	26,3-61,8	42,3	35,7-50,7	0,994
PLT [G/L]**	217,0	30,0-442,0	210,0	106,0-366,0	0,843
Glukoza [mmol/l] †	6,8	3,5-19,5	7,0	5,5-17,9	0,171
Kreatynina [mmol/l] ††	93,3	11,9-520,9	95,3	57,1-173,1	0,579
CRP [mg/l] ‡	2,6	0,0-111,4	2,7	0,8-70,9	0,858
INR ^x	1,0	0,8-3,2	1,0	0,8-2,1	0,900
PT [sec.] ^x	12,9	10,3-32,7	13,0	11,1-22,3	0,887
APTT [sec.] ^{xx}	33,0	23,9-180	30,7	25,2-41,5	0,182
Fibrynogen [mg/dl] §	404,2	139,5-870,5	389,5	277,8-439,0	0,423
D-dimery [ug/ml] §§	0,8	0,1-11,2	1,1	0,9-2,3	0,250

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

** n=134 (119+15) (97,1% wszystkich chorych) † n=132 (117+15) (95,6%) †† n=117 (102+15) (84,7%)

‡ n=95(82+13) (68,8%) ^x n=115 (100+15) (83,3%) ^{xx} n=103 (88+15) (74,6%) § n=74 (66+8) (52,6%)

§§ n=77 (71+6) (55,8%)

Załącznik 21. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi **przy przyjęciu** do szpitala u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie po rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L] †	8,2	3,9-16,3	6,9	4,8-13,4	0,086
RBC [T/L] †	4,7	2,7-7,1	4,6	3,9-5,2	0,866
HGB [g/dl] †	14,1	9,0-21,6	13,7	11,9-16,6	0,710
HCT [%] †	42,6	26,3-61,8	41,6	35,7-49,5	0,630
PLT [G/L] †	217,0	30,0-442,0	194,0	106-366	0,468
Glukoza [mmol/l] ††	6,8	3,5-19,5	6,9	5,8-17,9	0,590
Kreatynina [mmol/l] ‡	93,3	11,9-520,9	98,4	78,6-173,1	0,479
CRP [mg/l] x	2,6	0,0-111,4	2,2	0,8-70,9	0,793
INR xx	1,0	0,8-3,2	1,0	0,8-1,1	0,414
PT [sec.] xx	12,9	10,3-32,7	12,6	11,1-13,4	0,338
APTT [sec.] §	33,0	23,9-180	29,7	25,2-37,6	0,096
Fibrynogen [mg/dl] §§	404,2	139,5-870,5	367,8	277,8-387,4	0,216
D-dimery [ug/ml] ¶	0,8	0,1-11,2	1,3	1,1-1,5	0,466

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonego rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=127 (119+8) (97,0% wszystkich chorych) †† n=125 (117+8) (95,4%) ‡ n=110 (102+8) (84,0%)

x n=90(82+8) (65,9%) xx n=108 (100+8) (83,3%) § n=96 (88+8) (74,6%) §§ n=69 (66+3) (52,6%)

¶ n=73 (71+2) (55,8%)

Załącznik 22. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi w **następnej dobie** hospitalizacji (pierwsze badanie na czczo) u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem **po leczeniu trombolitycznym**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie po rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L] †	8,1	4,3-17,6	9,9	5,4-17,8	0,121
RBC [T/L] †	4,5	3,3-6,4	4,5	4,0-4,9	0,900
HGB [g/dl] †	13,6	10,3-18,3	13,5	11,5-15,7	0,824
HCT [%] †	40,9	32,0-57,8	40,7	34,6-45,5	0,610
PLT [G/L] †	217,0	65,0-476,0	245,0	143,0-284,0	0,506
Glukoza [mmol/l] ††	5,7	3,9-23,6	6,1	4,3-21,8	0,473
CRP [mg/l] x	5,6	0,3-106,6	21,7	0,7-50,9	0,079
TCH [mmol/l]xx	190,0	69,0-350,0	193,0	117,0-291,0	0,866
HDL [mmol/l]xx	47,1	19,1-120,9	51,8	29,1-72,6	0,333
LDL [mmol/l] xx	124,0	34,6-233,4	102,5	59,5-202,2	0,453
TAG [mmol/l] xx	111,0	47,0-383,0	127,5	58,0-270,0	0,358

* z badanej grupy wyeliminowano 7 chorych z ukrwotocznieniem nieleczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=76 (70+6) (58,0% wszystkich chorych) †† n=119 (112+7) (90,8%) x n=81 (74+7) (61,8%)

xx n=127 (119+8) (97,0%)

Załącznik 23. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi **przy przyjęciu** do szpitala u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych ukrwotoczonych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie bez rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L] †	8,2	3,9-16,3	8,6	7,5-14,7	0,234
RBC [T/L] †	4,7	2,7-7,1	4,6	4,3-5,3	1,000
HGB [g/dl] †	14,1	9,0-21,6	14,2	13,5-18,1	0,270
HCT [%] †	42,6	26,3-61,8	42,3	39,5-50,7	0,618
PLT [G/L] †	217,0	30,0-442,0	224,0	114-352	0,604
Glukoza [mmol/l] ††	6,8	3,5-19,5	8,4	5,5-16,9	0,137
Kreatynina [mmol/l] ‡	93,3	11,9-520,9	95,3	57,1-129,5	0,972
CRP [mg/l] x	2,6	0,0-111,4	4,3	0,8-7,2	0,972
INR xx	1,0	0,8-3,2	1,1	0,9-2,1	0,550
PT [sec.] xx	12,9	10,3-32,7	13,8	11,7-22,3	0,471
APTT [sec.] §	33,0	23,9-180	31,2	29,5-41,5	0,792
Fibrynogen [mg/dl] §§	404,2	139,5-870,5	402,8	375,2-439,0	1,000
D-dimery [ug/ml] ¶	0,8	0,1-11,2	1,1	0,9-2,3	0,419

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=127 (119+7) (97,0% wszystkich chorych) †† n=124 (117+7) (95,4%) ‡ n=109 (102+7) (83,8%)

x n=87 (82+5) (67,0%) xx n=107 (100+7) (82,3%) § n=95 (88+7) (73,0%) §§ n=71 (66+5) (54,6%)

¶ n=75 (71+4) (57,7%)

Załącznik 24. Związek pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych wykonywanymi w **następnej dobie** hospitalizacji (pierwsze badanie na czczo) u chorych ukrwotocznionych bez ukrwotocznienia oraz u chorych **nieleczonych trombolitycznie**

	Bez ukrwotocznienia		Ukrwotocznienie bez rtPA*		p**
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
WBC [G/L] †	8,1	4,3-17,6	11,5	10,0-15,5	0,015
RBC [T/L] †	4,5	3,3-6,4	4,8	4,6-5,1	0,156
HGB [g/dl] †	13,6	10,3-18,3	14,2	13,2-16,5	0,261
HCT [%] †	40,9	32,0-57,8	43,2	38,4-47,8	0,348
PLT [G/L] †	217,0	65,0-476,0	245,5	101,0-364,0	0,593
Glukoza [mmol/l] ††	5,7	3,9-23,6	9,2	5,3-13,0	0,233
CRP [mg/l] ^x	5,6	0,3-106,6	11,4	4,2-33,3	0,105
TCH [mmol/l] ^{xx}	190,0	69,0-350,0	147,0	120,0-208,0	0,106
HDL [mmol/l] ^{xx}	47,1	19,1-120,9	38,8	23,2-50,5	0,136
LDL [mmol/l] ^{xx}	124,0	34,6-233,4	87,8	72,8-170,2	0,285
TAG [mmol/l] ^{xx}	111,0	47,0-383,0	143,0	52,0-165,0	0,751

* z badanej grupy wyeliminowano 8 chorych z ukrwotocznieniem leczonych rtPA

** dla wszystkich obliczeń zastosowano test Manna-Whitneya

† n=74 (70+4) (57,0% wszystkich chorych) †† n=116 (112+4) (89,2%) ^x n=81 (74+7) (61,3%)

^{xx} n=124 (119+5) (95,3%)

Załącznik 25. Różnice w częstości rozpoznawania leukoarajozy na podstawie badania neuroobrazowego przy przyjęciu do szpitala u chorych bez ukrwotocznienia oraz u chorych z ukrwotocznieniem

	Wszyscy chorzy n=138	Bez ukrwotocznienia n=123	Ukrwotocznienie n=15	p*
Leukoarajoza	44 (31,8%)	42 (34,1%)	2 (13,3%)	0,980
Przedni obszar mózgowia	44 (31,8%)	42 (34,1%)	2 (13,3%)	0,980
- 1 (obszar okołokomorowy)	34 (24,6%)	33 (26,8%)	1 (6,6%)	0,980
- 2 (obszar od komór bocznych do kory mózgowej)	10 (7,2%)	9 (7,3%)	1 (6,6%)	0,980
Tylny obszar mózgowia	7 (5,0%)	7 (5,7%)	0 (0%)	0,980

* dla wszystkich obliczeń zastosowano test dokładny Fishera