

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2476.

MIROLOVICS ÁGNES

Klinikai neurológiai kutatások

című program

Programvezető: Dr. Kovács Tibor, egyetemi docens

Témavezető: Dr. Bereczki Dániel, egyetemi tanár

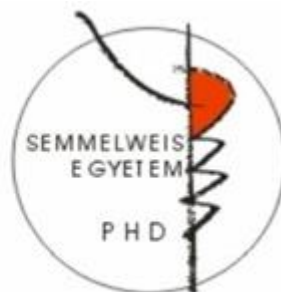
Cerebrovascularis kórképek klinikai-epidemiológiai vizsgálata, különös tekintettel a pitvarfibrilláció szerepére, illetve a mentő értesítés és a poststroke depresszió befolyásoló hatásaira a kimenetel szempontjából

Doktori értekezés

Dr. Mirolovics Ágnes

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Bereczki Dániel, DSc, egyetemi tanár

Dr. Zsuga Judit, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kerényi Levente, PhD, osztályvezető főorvos

Dr. Szily Erika, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Oláh László, DSc, egyetemi tanár

Dr. Koller Ákos, DSc, egyetemi tanár

Budapest

2020

Tartalomjegyzék

Rövidítésjegyzék	4
1. Bevezetés	6
1.1. Magyarországi stroke epidemiológiai adatok	6
1.2. A prevenció fontossága	7
1.3. A tünetek gyors felismerése és a mentőszolgálat értesítése	7
1.3.1. A mentőértesítés hatásait tükröző szakirodalom áttekintése, a nemzetközi megfigyelések	8
1.4. A poststroke depresszió	10
1.4.1. A poststroke depresszió gyakorisága	10
1.4.2. A poststroke depresszió oka	12
1.4.3. A poststroke depresszió hatása a stroke kimenetelére	13
1.5. A pitvarfibrilláció jelentősége a stroke kialakulásában	14
1.5.1. A pitvarfibrilláció definíciója, gyakorisága, oka és felismerése	15
1.5.2. Az ischaemiás/vérzéses stroke rizikó becslése	16
1.5.3. A CHA ₂ DS ₂ -VASc pontszám prediktív értéke különböző vizsgálatokban	19
1.5.4. A vérzéses szövődmények előrejelzése	20
1.5.5. Primer prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás	22
1.5.6. Szekunder prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás; az utánkövetés tapasztalatai	22
1.5.7. A pitvarfibrilláció kezelési lehetőségei	23
1.5.8. Orális antikoaguláns kezelés pitvarfibrillációban	24
1.5.9. Az orális antikoagulálás aránya a pitvarfibrillálók körében	25
1.5.10. Új típusú orális antikoagulánsok	26
1.5.11. Az újabb típusú antikoagulánsok összehasonlítása	29
2. Célkitűzések	31
3. Betegek és módszerek	33
3.1. A vizsgálat mintaszáma, egyéb jellemzők	33
3.2. Kutatási kérdőív	34

3.2.1. Poststroke depresszió mérése.....	36
3.2.1.1. CES-D skála (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale).....	36
3.2.1.2. BDI (Beck Depression Inventory).....	37
3.3 Statisztikai módszerek.....	38
3.3.1. Elemzési algoritmus.....	38
3.3.2. Modellezés	39
3.3.2.1. A mentőhívást befolyásoló tényezők vizsgálata.....	39
3.3.2.2. A funkcionális károsodás mértékének vizsgálata (mRS).....	40
3.3.2.3. A túlélés vizsgálata.....	40
3.3.2.4. A post-stroke depresszió vizsgálata.....	40
3.3.3. Modelldiagnosztika.....	41
4. Eredmények.....	42
4.1. Eredmények a mentőhívással kapcsolatos adatelemzésekben	42
4.1.1 Az elsődleges értesítés jellege a stroke tünetek súlyosságának függvényében	42
4.1.2. A mentőhívást befolyásoló tényezők.....	43
4.1.3. Az elbocsátási és az 1 éves utánkövetési módosított Rankin értékre ható tényezők	45
4.1.4. Az 1 éves túlélés vizsgálata	47
4.2. Eredmények a poststroke depresszióval kapcsolatos adatelemzésekben	50
4.2.1. A vizsgálati populáció leírása	50
4.2.2. Az elbocsátási és utánkövetési depresszió skálák kapcsolata	52
4.2.3. A CES-D pontszámok eloszlása	53
4.2.4. A távozási CES-D pontszámra ható változók.....	56
4.2.5. A távozási Beck pontszámra ható változók.....	58
4.2.6. Az utánkövetési CES-D pontszámra ható változók.....	60
4.2.7. Az utánkövetési Beck pontszámra ható változók	61
4.2.8. A távozási és utánkövetési CES-D pontszám különbségére ható változók.....	63
4.2.9. A távozási és utánkövetési Beck pontszám különbségére ható változók.....	65
5. Megbeszélés.....	67
5.1 A mentőhívásra ható tényezők és az elsődleges mentőhívás hatása a kimenetelre	67
5.2 A poststroke depresszióra és a perzisztáló poststroke depresszióra ható tényezők.....	70

6. Következtetések	76
7. Összefoglalás	78
8. Summary	79
9. Irodalomjegyzék	80
10. Saját publikációk jegyzéke	100
11. Köszönetnyilvánítás	101
12. Mellékletek	102
1. csatolmány: <i>Kutatási kérdőívünk</i>	102
1. melléklet: ASPECT pontozás	109
2. melléklet: NIH (National Institutes of Health) Stroke pontozó Skála	110
3. melléklet: Módosított Rankin-skála	112
4. melléklet: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)	113
5. melléklet: Beck Depresszió kérdőív	114
6. melléklet: CHA2DS2-VASc pontrendszer	117
7. melléklet: HAS-BLED pontrendszer	117
2. csatolmány: <i>Beleegyező nyilatkozat</i>	118

Rövidítésjegyzék

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő
BDI: Beck Depression Inventory, Beck depresszió skála
BMI: testtömeg-index
CAD: koszorúér-betegség
CDS: carotis duplex scan
CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CT: komputertomográfia
EKG: elektrokardiográfia
EMS: Emergency Medical Service (mentőszolgálat)
FDA: Food and Drug Administration
FUP: follow-up
HIV: humán immundeficiencia-vírus
HO: háziorvos
HUF: magyar forint
INR: international normalized ratio, nemzetközi normalizált ráta
IVT: intravénás thrombolysis
K.I.: konfidencia intervallum
KVA: K-vitamin antagonistá
LAA: bal pitvari fülcse
LMWH: kis molekulatömegű heparin
MH EK: Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
mRS: módosított Rankin Skála
MT: mechanikus thrombectomia
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
NOAC/DOAC: új típusú/direkt orális antikoaguláns
NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő
OAC: orális antikoaguláns
OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OKJ: Országos Képzési Jegyzék

OMSZ: Országos Mentőszolgálat
PF: pitvarfibrilláció
PSD: poststroke depresszió
RH: relatív hazard
SAV: subarachnoidealis vérzés
SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály
TAG: thrombocyta aggregáció gátló
TI: trombin idő
TIA: tranziens ischaemiás attack
TTR: terápias tartományban töltött idő
UH: ultrahang
WHO: Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés

1.1. Magyarországi stroke epidemiológiai adatok

A WHO definíciója szerint a *stroke* a körülírt agyi tevékenység hirtelen kialakuló megszűnése, amely 24 órán túl fennáll, vagy 24 órán belül halállal végződik, és amelynek nincs bizonyíthatóan más oka, mint az agyi keringésben beállt változás (WHO, 1988). Háttérében az érintett agyterület vérellátásának zavara (ischaemiás stroke) vagy az agy állományában illetve az agy körül kialakult spontán vérzés (haemorrhagiás stroke) áll.

A *transiens ischaemiás attack (TIA)* korábbi definíciója: körülírt agyi tevékenység hirtelen kialakuló megszűnése, vagy az egyik szemén kialakuló hirtelen látásvesztés, amely 24 óránál rövidebb ideig, általában pár óráig tart (<http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm#10update>, 2013). Az American Heart Association és az American Stroke Association munkacsoportja 2009-ben javasolta a transziens ischaemiás roham új meghatározását. Ebben a meghatározásban a TIA átmeneti neurológiai deficit, melyet az agy, a gerincvelő vagy a retina fokális ischaemiája okoz akut infarktus nélkül. A korábbi 24 órás időhatárt eltörölték, a meghatározás idő alapúról szöveti alapúra változott (Easton et al., 2009).

A stroke a vezető halálokok között szerepel, a második leggyakoribb halálok a világban (Katan et al., 2018). Magyarországon a stroke *mortalitás* az Agyérbetegségek Országos Központja 2000-ben megjelent, 9000 beteg adatait feldolgozó statisztikája alapján 180/100 000 volt (Nagy et al., 2000). A WHO adatai szerint 2002-ben 17148 haláleset következett be stroke miatt Magyarországon (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf?ua=1). 2003-ban 42 000 beteg került stroke miatt kórházba hazánkban (Gulácsi et al., 2007). Transziens ischaemiás attack (TIA) és ischaemiás stroke miatt 2008-ban 77 000 eset került felvételre (Bereczki et al., 2013). Egy másik, ugyancsak Debrecenben készült, 8088 stroke beteg adatait feldolgozó tanulmány azt találta, hogy az akut stroke miatt kórházba került betegek harmadánál korábban már zajlott cerebrovascularis esemény (Bereczki et al., 2009). A WHO adatai szerint 2010-ben a cerebrovascularis betegségek miatti kórházi elbocsátások száma 995,08/100 000 volt hazánkban (http://data.euro.who.int/hfadbf/maps/map.php?id=map_994678001485113236&tp=201

0&ind=2480&qnt=0). A 2015-ös WHO adatok szerint 76/100 000 haláleset következett be Magyarországon cerebrovascularis kórképek miatt (WHO, 2017).

1.2. A prevenció fontossága

A stroke magas esethalálózással jár és maradandó funkcionális károsodás esetén az önellátás képességét is jelentősen rontja. Ezt írja le pl. a Framingham tanulmány, amelynek idős kohortjában 43%-os volt a súlyos neurológiai deficit visszamaradása (Kelly-Hayes et al., 2003). Ezért a stroke *megelőzésének* fontosságát napjainkban sem lehet eléggé hangsúlyozni, még annak ellenére sem, hogy a stroke mortalitás az utóbbi évtizedekben csökkent (Mirzaei et al., 2012).

Tanulmányom első részében a kardiogén stroke esetében talán a legfontosabb független rizikófaktor, a *pitvarfibrilláció (PF)* kialakulásának okait, kezelési lehetőségeit, köztük a legújabban bevezetett antikoagulálási lehetőségeket ismertetem. Ezek megfelelő alkalmazása mellett ugyanis a stroke esetek jelentős része megelőzhető lenne.

A stroke legfontosabb rizikófaktorainak megfelelő kezelése, vagyis a primer prevenció egyre inkább előtérbe kerül napjainkban. A stroke esetek egy része megelőzhető, a visszamaradó funkcionális károsodás mértéke csökkenthető lenne a rizikófaktorok megfelelő szűrésével, kezelésével. A szűrőprogramok költséghatékony szervezésében fontos a stroke által leginkább veszélyeztetett csoportok kiválasztása. Magas kockázati csoportba tartoznak például a korábban stroke-on átesett, a pitvarfibrillációban, hypertóniában, diabetes mellitusban szenvedő betegek. Több tanulmány igazolta, hogy a stroke kialakulása a rosszabb szociodemográfiai mutatókkal élők körében gyakoribb (Addo et al., 2012; Szócs et al., 2019).

Kutatásunk területét Budapest XIII. kerülete, Pilisvörösvár és Csobánka képezték. Az itt élő lakosság körében vizsgáltuk az akut cerebrovascularis betegség miatt kórházba kerülő betegek mentőértesítési arányát, ennek hatását a kimenetelre, illetve a maradványtünetek súlyosságára, továbbá a szociodemográfiai mutatókat, azok esetleges hatását a poststroke depresszióra.

1.3. A tünetek gyors felismerése és a mentőszolgálat értesítése

A stroke tünetek ismerete, mielőbbi felismerése, a lakosság körében megkezdett

felvilágosító kampányok folytatása, és egyre szélesebb körben való kiterjesztése elengedhetetlen a hatékony kezeléshez. A stroke korai felismerésének jelentősége megnőtt az intravénás thrombolysis (IVT) és a mechanikus thrombectomia (MT) alkalmazásának elterjedésével. A tünetek gyors felismerése és ezt követően az *Országos Mentőszolgálat (OMSZ) azonnali értesítése* lehetővé teszi, hogy a beteg mihamarabb a legközelebbi akut ellátást végző stroke centrumba jusson. Az időben elvégzett IVT vagy az MT ugyanis jó eséllyel csökkentheti a stroke tüneteinek súlyosságát, a kialakuló funkcionális károsodás mértékét, és akár a beteg teljes felépüléséhez is vezethet. Az IVT aránya az utóbbi évtizedekben jelentősen megnövekedett, megfelelő szervezéssel ez az arány az akut stroke esetekben 25%-ra is megnövelhető (Boode et al., 2007). A fentiek alapján az azonnali mentő értesítés feltételezhetően kedvező hatással bír a stroke kimenetelére, mivel a gyors beavatkozás csökkenti a stroke okozta maradandó károsodás terheit, mind az egészségügyi rendszert, mind a betegeket és azok családját érintően. Meg kell jegyezni, hogy egyes tanulmányok szerint a thrombolysis arány elérheti a 35%-ot (Stolz et al., 2011), a betegek kétharmada azonban még ekkor sem részesülne reperfúziós terápiában. Bár osztályunkon sem thrombolysis, sem thrombectomia nem történik, mégis fontosnak tartottuk, hogy foglalkozzunk a reperfúziós kezelésben nem részesülő betegekkel, mert még napjainkban is ők teszik ki a stroke betegek több mint 70%-át.

1.3.1. A mentőértesítés hatásait tükröző szakirodalom áttekintése, a nemzetközi megfigyelések

Matsuo és mtsai (2017) azt találták, hogy az akut ischaemiás stroke kialakulásától számított 6 órán belüli kórházba érkezés pozitív összefüggést mutatott a kórházi kezelés alatt, és 3 hónapos utánkövetés során a neurológiai tünetekben észlelt változással. Ezen összefüggések a reperfúziós terápiában nem részesült, illetve minor stroke-on átesett betegek esetében is kimutathatóak voltak, és nem mutattak összefüggést az életkorral, a nemmel, vagy a stroke típusával és súlyosságával sem.

Barsan és mtsai (1993) azt találták, hogy a korai kórházba érkezés idejét jelentősen befolyásolta az első egészségügyi „kapcsolat” típusa. Az EMS-t (Emergency Medical Service, mentőszolgálat) értesítők hamarabb kórházba kerültek, mint azok, akik házi orvosukat, vagy a kórházat értesítették elsőként. A kórházba jutás idejét befolyásolta a napszak illetve a stroke kialakulásának helye is. Hosszabb volt a

kórházba jutási idő a reggeli órákban, illetve az otthonukban stroke-ot szenvedettek között.

Williams és mtsai (1997) azt találták, hogy azok a betegek, akik bár tisztában voltak azzal, hogy a stroke tüneteit észlelik, mert már korábban volt stroke-juk, nem feltétlenül jelentkeztek hamarabb a kórházban. A 3 órán túl jelentkező betegek 86%-a nem tartotta súlyosnak a neurológiai tüneteit. A korai kórházba érkezés meghatározó feltételei az EMS értesítése és a tünetek súlyossága voltak.

Egy koreai tanulmány szintén megállapította, hogy a stroke felismerésének aránya és a kórházi transzport gyorsasága jobb volt azokban az esetekben ahol mentőt hívtak, majd a mentőszolgálat értesítette a fogadó kórházat reperfüzióra alkalmas beteg érkezéséről. Továbbá a door-to-imaging (a kórházba érkezéstől a képalkotó elvégzéséig) és a door-to-needle time (a kórházba érkezéstől a thrombolysis megkezdéséig eltelt idő) sokkal rövidebb volt az előzetes értesítéssel érkezők csoportjában (Bae et al., 2010).

Egy 2007-es ausztráliai tanulmány szerint a betegek 52%-a értesítette a stroke tüneteinek észlelését követő 1 órán belül a mentőszolgálatot. A betegek, vagy hozzátartozóik 44%-ban beszédzavar miatt kértek segítséget, ezt követte a végtaggyengeség, a viselkedés- vagy tudatzavar, az elesés, az arc aszimmetria és a stroke tünetként értékelt arczsibbadás-érzések (Mosley et al., 2007).

Egy 2009-es francia felmérésben azt találták, hogy stroke vagy TIA miatt a sürgősségi osztályra kerülő 931 beteg közül 660 hívott mentőt (71%), míg 271 beteg (29%) mentőértesítés nélkül, közvetlenül került be a sürgősségi osztályra. Vezető tünet ebben a vizsgálatban a végtaggyengeség volt (Chenaitia et al., 2013). Egy svéd vizsgálatban a stroke diagnózissal kórházban kezelt 179 beteg (152 ischemiás stroke, 27 állományvérzés) adatainak elemzésekor szintén a beszédzavar volt a mentőhívás, illetve a kórházba kerülés vezető oka. Ezt követte az esés miatt kialakult fekvő helyzet, majd a viselkedés- és tudatzavar. A betegek adatait retrospektív módon, a mentődiszpécserkekhez beérkező telefonhívások visszahallgatásával dolgozták fel (Berglund et al., 2015). Egy Argentínában, 60 év feletti idősök körében végzett vizsgálatban többek között azt kutatták, hogy az alanyok a stroke mely tüneteinek észlelésekor hívnának leginkább mentőt. A válaszadók leggyakrabban a végtag- vagy arczsibbadást jelölték meg, legkevésbé az amaurosis fugax jelentkezéskor hívtak volna mentőt (Caruso et al., 2015).

Tanulmányom második részében a Nyírő Gyula Kórház Neurológiai Osztályán (jelenleg Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet), akut cerebrovascularis betegség miatt egymást követően felvett 250 beteg bevonásával végzett vizsgálatom eredményeit ismertetem. A betegeknek neurológiai status felvétele és kérdőíves vizsgálat történt, majd az akut tünetek után átlagosan 1 évvel ismét rögzítettük a *funkcionális károsodás* mértékét (módosított Rankin Skála: mRS) és a túlélést is. A vizsgálatban feltártam azon faktorokat, amelyek az elsődleges értesítési stratégiát befolyásolták. Továbbá elemeztem az esethalálózást, illetve a funkcionális károsodás mértékét a mRS segítségével számos kovariáns, többek között a szociodemográfiai mutatók bevonásával.

1.4. A poststroke depresszió

A cerebrovascularis kórképeket követő leggyakoribb pszichiátriai betegség a *poststroke depresszió (PSD)*.

A stroke utáni depresszív hangulatzavarok *két csoportra* oszthatóak a DSM IV és DSM-5 kritériumai alapján (DSM IV, 1994; DSM 5, 2013).

Egyik fő csoport a szervi betegségek miatt kialakult hangulatzavarok. Ennek al csoportjai: hangulatzavar depressziós jegyekkel és hangulatzavar major depressziós epizóddal. Ezek kimondásához legalább két héten át perzisztáló tünetekre van szükség, ezért az akut betegek közt észlelt depressziós zavart a depresszióval járó alkalmazkodási zavarok közé soroljuk (Schulte-Altendorneburg et al., 2014).

1.4.1. A poststroke depresszió gyakorisága

A PSD *gyakorisága* a cerebrovascularis esemény után 1 évvel 30-35% (Hackett et al., 2005a). Felismerése az esethalálózás, az életminőség és a kezelés szempontjából lényeges lenne, de gyakran nehézségekbe ütközik (Schulte-Altendorneburg et al., 2014).

A PSD *gyakorisága hazánkban* Bereczki és mtsai (1996) vizsgálata szerint a stroke-ot követő 6-8. napon 19,5% volt. A krónikus szakban depresszív hangulat a betegek 26%-ában volt észlelhető, de a major depresszió kritériumait kimerítő állapot csak az esetek 5%-ában fordult elő (Gesztelyi et al., 1999). A depresszív tünetek a stroke után még sokáig perzisztálnak; 4 évvel a stroke után a stroke pontozóskálák és depresszió skálák

korrelálnak az akut szakasz skáláinak eredményeivel (Kellermann et al., 2018).

A *nemzetközi irodalomban* igen széles skálán mozognak a PSD gyakoriságára vonatkozó adatok. Hackett és munkatársai eredményét támasztja alá Ayerbe kutatócsoportjának eredménye is, tehát klinikailag releváns depresszió a stroke esetek kb. harmadában fordul elő (Hackett et al., 2005a; Ayerbe et al., 2013). Hackett kutatócsoportja egy későbbi tanulmányban azt találta, hogy egyéves utánkövetés során 33%-os az előfordulás, 1 év után pedig csökkenő tendenciát találtak, kb. 26%-os prevalenciával. Ez kb. az 5 éves utánkövetésig helytálló, majd 5 éven túl a PSD prevalenciája 23% volt (Hackett et al., 2014). Towfighi és mtsai kutatása alapján a PSD kialakulása a stroke utáni első évben a leggyakoribb (Towfighi et al., 2017). Ezt megerősítette Kauhanen és mtsai kutatása is, amely szerint a stroke után a betegek felében PSD alakul ki, és ez a 12 hónapos utánkövetés során súlyosabb képet mutat (Kauhanen et al., 1999).

Az akut stroke miatt kezelt betegek felének depresszióra jellemző panaszai vannak már a stroke utáni első hónapban (Bour et al., 2010). Ayis 2016-os tanulmánya szerint a PSD fluktuálhat a betegeknél, azonban általában tartós és visszatérő problémát jelent (Ayis et al., 2016).

Egy 1995 és 2012 közötti publikációkat feldolgozó elemzés szerint a PSD prevalenciája 20-65% között volt attól függően, hogy milyen populációt vizsgáltak, milyen módszerrel mérték a depressziót, és mit definiáltak depressziónak (De Ryck et al., 2014).

Meader és mtsai 24 vizsgálatot összefoglaló metaanalízise szerint, mely 2907 beteg adatait tartalmazta, a PSD prevalenciája 18% volt. A betegek átlagéletkora 55 és 80 év közé esett, a nemek között pedig nem volt lényeges eltérés (Meader et al., 2014).

El Husseini és mtsai kimutatták, hogy a stroke és TIA miatt kezelt betegek között 3 és 12 hónappal a kórházi kezelés után hasonló arányban alakult ki depresszió. A tartós depresszióval diagnosztizált stroke betegek 67,9%-a, a TIA miatt kezelteknek pedig 70%-a nem kapott antidepresszáns kezelést egyik utánkövetési időpontban sem. A vizsgálatban 1450 ischémias stroke beteg és 397 TIA miatt kezelt beteg adatait elemezték (El Husseini et al., 2012).

Robinson és mtsai 20 évet felölelő metaanalízise során arra jutottak, hogy kórházi ellátásban részesültek körében major depresszió 21,6%-ban, minor depresszió 20%-ban

fordult elő. Otthoni ellátásban részesülő betegeknél a major depresszió előfordulása 14%, a minor depresszióé 9% volt. Minimum 3 hónapos utánkövetés során ezek az értékek 24-24%-osak voltak mindkét csoportban (Robinson et al., 2010).

1.4.2. A poststroke depresszió oka

A PSD multifaktoriális eredetű megbetegedés, patofiziológiája összetett és kialakulásában valószínűleg biológiai és pszichoszociális faktorok is szerepet játszanak. Előfordulásáról már az 1900-as évek elején is volt feljegyzés, amely *oki tényező*ként mind a depresszióra hajlamos praemormid személyiséget, mind a cerebrovascularis esemény okozta funkcionális károsodást feltételezte (Kraepelin, 1910).

A PSD *kialakulásában* akutan döntően endogén faktorok játszanak szerepet, így a károsodott anatómiai struktúrák, illetve a neurotranszmitter és a neuroendokrin rendszerek (El Husseini et al., 2014). Az egyik elmélet szerint a stroke következtében megemelkedett citokin termelés az agy több területén gátolja a szerotonin produkciót, ami a depresszió kialakulásához vezethet (Spalletta et al., 2006).

Hackett és mtsai nem találtak egyértelmű összefüggést az egyes agyi struktúrák, vagy a féltekék érintettsége és a PSD kialakulása között (Hackett et al., 2005b). Egy másik tanulmány ezzel szemben kapcsolatot feltételezett a depresszió és a stroke okozta agyi strukturális károsodás között (Whyte et al., 2002).

Korábbi hazai vizsgálatok nem találtak összefüggést a beteg neme, kora, a stroke óta eltelt idő és a depresszió tüneteinek súlyossága között, viszont kapcsolatot fedeztek fel a stroke tüneteinek súlyossága és a depresszió mélysége között (Bereczki et al., 1996; Kellermann et al., 1999; Gesztelyi et al., 1999).

Egy 226 beteg bevonásával végzett koreai vizsgálat szerint a bal féltekei laesio és a dohányzás mutatott prediktív hatást a PSD kialakulásában (Ahn et al., 2015). A legtöbb vizsgálat azonban nem talált szignifikáns kapcsolatot a károsodott agyi terület oldalisága és a depresszió kialakulása között.

A PSD-t számos tényező előrejelzi, melyek közül a fizikai korlátozottság, a stroke súlyossága és a kognitív károsodás voltak a legfontosabbak (Hackett et al., 2005b). A PSD késői kialakulása hátterében inkább pszichoszociális tényezők állnak. A stroke előtti szocio-ökonómiai faktorok hozzájárulnak a poststroke depresszió kialakulásához (Naess et al., 2005). A depresszió kialakulása ellen hathat a megfelelő szociális

támogatás, az anamnézisben a depresszió hiánya és az egyén hatékony megküzdési stratégiája (Lewin et al., 2013).

1.4.3. A poststroke depresszió hatása a stroke kimenetelére

A depresszió tünetei akut stroke-ban lehetnek átmenetiek, és meggyógyulhatnak a sikeres felismerés, kezelés során. A depresszív tünetek azonban lehetnek tartósak is, és így kedvezőtlenül befolyásolhatják a stroke hosszú távú kimenetelét. Annak ellenére, hogy a PSD köztudottan nehezíti a rehabilitációt, az állapot felismerése és kezelése is mégis gyakran hiányos (Ladwig et al., 2018). A depresszió rontja a rehabilitáció eredményességét azért is, mert az érintett betegek kevésbé motiváltak a rehabilitációs kezelésben való részvételre (Chemerinski et al., 2001). Van de Weg és munkatársai (1999) igazolták, hogy a depressziós stroke betegek funkcionális károsodása súlyosabb a kezdeti, és a 6 hónapos utánkövetés időpontjában is a nem depressziós stroke betegekhez viszonyítva.

Ismert továbbá, hogy a kezdeti súlyosabb depresszió a funkcionális javulásra kedvezőtlenül hat (Park et al., 2015). Egy friss metaanalízis szerint a funkcionális kimenetel rosszabb volt azok közt a stroke betegek között, akiknél depresszió is igazolódott, azokkal a stroke betegekkel szemben, akiknél nem állt fenn depresszió (Blöchl et al., 2019).

Yuan és mtsai szerint rosszabb kimenetelűek azon esetek, ahol az akut stroke után a depresszió skálákon magasabb pontszámot mértek (Yuan et al., 2014). A stroke utáni első 3 hónapban a depresszió fennállása a korai halálozás kockázata lehet (Bartoli et al., 2018). A Dél-londoni Stroke Regiszter adatai szerint a súlyosabb depresszióhoz képest az enyhébb depresszió növeli a munkaképesség visszanyerésének és a munkába történő egy éven belüli visszaállásnak esélyét (Sen et al., 2019). A Bergen Stroke tanulmány megerősítette, hogy a depresszió jelenléte mind a stroke előtt, mind utána a mortalitás előrejelzője (Naess et al., 2010). A Dél-londoni Stroke Regiszter eredményei arra is rámutattak, hogy a depresszió a rossz kimenetel független előrejelzője (Ayerbe et al., 2014). A korábban már említett koreai vizsgálatban igazolták, hogy minél magasabb elbocsátáskor a Barthel Index (funkcionális károsodást mér, a magasabb pontszám önellátó állapotot jelent) értéke, annál enyhébb a depresszió. Továbbá minél magasabb volt a mRS pontszám (funkcionális károsodást mér, a magasabb pontszám önellátásban

segítségére szoruló állapotot jelent), annál súlyosabb volt a depresszió (Ahn et al., 2015). Szőcs és mtsai korábban azt tapasztalták, hogy a hátrányosabb társadalmi-gazdasági helyzet rosszabb kimenettel párosul stroke-ban (Szőcs et al., 2019).

Feltételezésünk, hogy a rosszabb társadalmi-gazdasági helyzet összefügghet a stroke utáni depresszió elhúzódásával, így a rosszabb szocio-ökonómiai tényezők egyebek mellett a depresszióra való hajlam növelésével is negatív hatással lehetnek a stroke kimenetelére.

Tanulmányom harmadik részében a stroke betegek kb. egyharmadát érintő *poststroke depresszió (PSD)* vizsgálata áll. A depressziós tünetek mértékét a cereberovascularis inzultus utáni napokban, majd 1 éves utánkövetés során mértük fel a Center for Epidemiologic Studies Depression skálával (CES-D) és a Beck depresszió skála (BDI: Beck Depression Inventory) 13 tételes változatával. Vizsgáltuk a két skála közötti korrelációt, a depressziót befolyásoló faktorokat az akut és a krónikus szakban, illetve a depresszió változását befolyásoló tényezőket 1 éves utánkövetés során.

1.5. A pitvarfibrilláció jelentősége a stroke kialakulásában

Az ischaemiás stroke gyakran kardiális eredetű, amely mögött akár ismert, akár a stroke kialakuláskor frissen diagnosztizálva, akár a diagnózis felállításának nehézségei miatt rejtetten, de *pitvarfibrilláció (PF)* áll. A stroke esetek 20%-a mögött PF áll, melynek 80%-a az artéria carotis területi agyi keringést érinti -, ez az arány az életkorral növekszik, 80 éves korra a 25%-ot is eléri (Zoni-Berisso et al., 2014). A pitvarfibrilláció az ischaemiás stroke független rizikófaktora. A pitvarfibrilláció okozta stroke súlyosabb kimenetelű, mint a nem kardiogén eredetű stroke, mind a halálozási arány, mind a maradványtünetek mértékét tekintve (Camm et al., 2010). A pitvarfibrilláció *ötszörösére* növeli a *stroke* kialakulásának *kockázatát*, és duplájára emeli a halálozási arányt (Kimura et al., 2005; Camm et al., 2010).

Kutatási modelleink egy részében a pitvarfibrilláció, mint lehetséges befolyásoló tényező szerepel.

1.5.1 A pitvarfibrilláció definíciója, gyakorisága, oka és felismerése

A pitvarfibrilláció *fajtái*: akut, paroxysmalis (48 órán belül spontán szűnik, de rohamokban maximum 7 napig ismétlődhet), perzisztens (hét napnál hosszabb ideig áll fenn), tartósan fennálló (1 évet meghaladóan fennálló), permanens (állandóan fennálló, sinus ritmussal nem váltakozó). A pitvarfibrilláció valamennyi (így a paroxysmalis is) formája azonos mértékű embóliaforrás, tehát kezelése ugyanolyan fontos.

A PF *gyakoriságára* vonatkozóan hazai és nemzetközi becslések is rendelkezésre állnak. Tomcsányi és munkatársai, az OEP adatbázisát felhasználva a pitvarfibrilláció prevalenciáját Magyarországon 2,37-2,67%-ban határozták meg (Tomcsányi et al., 2012). Az Egyesült Királyságban, EKG görbe alapján végzett ECHOES felmérés (2012) alapján a *lakosság 2%-ában* találtak pitvarfibrillációt, mely az életkor növekedésével egyre gyakoribbá vált. Minden második érintett 75 évnél idősebb volt (Davis et al., 2012). Hasonló, 2,04%-os PF prevalenciát találtak egy, az olasz lakosság körében végzett vizsgálatban is, ahol az érintettek 18%-ában regisztráltak stroke-ot/tranziens ischaemiás attack-ot (Zoni-Berisso et al., 2013). Egy Észak-Dublinban végzett prospektív, kohorsz vizsgálatban az akut *stroke* betegek *31,2%-ában* találtak pitvarfibrillációt (Hannon et al., 2010).

Az életkor növekedésével arányosan a pitvarfibrilláció prevalenciája is nő, az 50-59 évesek körében 0,5%-os, a 60-69 évesek körében 1,8%-os, a 70-79 évesek körében 4,8%-os, a 80-89 évesek körében pedig már 8,8%-ot is eléri (Goldstein et al., 2010).

A pitvarfibrilláció *oka* általában ismeretlen marad. Leggyakoribb társbetegségei a pajzsmirigy betegségek, a krónikus obstructív tüdőbetegségek, a coronária betegségek, a szívműtét utáni állapot, a szívelégtelenség, a szívműködést stimuláló anyagok (gyógyszerek) használata, a pericarditis, a hypertonia, a diabetes mellitus, a szív strukturális elváltozásai, a tüdőembólia, magasabb BMI, vírusfertőzések (pl., HIV fertőzés (Hsu et al., 2013) és a pozitív családi anamnézis (Camm et al., 2010; Thacker et al., 2013). *Hajlamosító tényezők*: pl.: túlzott alkohol- vagy koffeinfogyasztás, a fizikai megterhelés és a stressz (Eaker et al., 2005).

Egy Németországban (Münster) végzett vizsgálatban a pitvarfibrilláció rizikófaktorai közül legmagasabb arányban a magas vérnyomás (72%), majd a szívelégtelenség (32%), a cukorbetegség (23%) és a magas életkor (23%) fordult elő (Wasmer et al.,

2013).

Egy dán prospektív kohorsz vizsgálatban (Koppenhága) 87202 pitvarfibrilláló stroke beteg adatait elemezve a szerzők a CHADS₂ pontrendszer használatával (ld. alább) azt találták, hogy az érbetegség a stroke független rizikófaktora pitvarfibrilláló betegek körében is (Olesen et al., 2012a).

A pitvarfibrilláció mellett kialakult stroke előfordulásában *szezonális ingadozást* is megfigyeltek (Christensen et al., 2012). *Rasszbeli különbségekre* mutatott rá egy prospektív amerikai tanulmány (Lipworth et al., 2012). A PF szövődményeit vizsgáló ATRIA vizsgálatban, a pitvarfibrilláló *nők* között nagyobb arányban fordult elő tromboembóliás szövődmény, mint a férfiak között (Fang et al., 2005).

A PF felismerése, kezelése a rutin klinikai gyakorlatban a szövődmények, pl. a szívelégtelenség, vagy a stroke primer prevenciójában fontos. A *pitvarfibrilláció szűrésére* irányuló vizsgálatban azt találták, hogy az opportunistá és a szisztematikus módszer közel azonos arányban szűrte ki a fibrillálókat, de költséghatékonyság szempontjából az opportunistá módszer volt előnyösebb, majd ezt követte a szisztematikus módszer (Moran et al., 2013).

Nem folyamatos szűrési lehetőség a Holter monitorozás is. Folyamatos megfigyelésre adnak lehetőséget a beültethető készülékek, pl.: loop recorder, kétüregű pacemaker és defibrillátor.

A pitvarfibrilláció felismerésében előrelépést jelentenek az új technológiák, pl. az okos telefonok tokjába épített EKG készülékek, okos karórák, illetve PF monitorozással rendelkező vérnyomásmérő készülékek (Quinn et al., 2014). Itt kell megemlítenem egy új, a lakosság körében egyre elterjedtebben használt magyar találmányt, a *Wiwe*-t. Ez egy okos telefonra is applikálható programból és egy mérőműszerből áll. A készülékkel az egyén egyszerűen, önállóan, orvosi felügyelet nélkül EKG-t készít, majd a program felismeri többek között az aritmiát/pitvarfibrillációt és az adatokat rögzíti. Későbbiekben ezáltal lehetőség nyílik a szakmai kiértékelésre, összevetésre, nyomon követésre (<https://shop.mywiwe.com/hu/wiwe>).

1.5.2. Az ischaemiás/vérzéses stroke rizikó becslése

A non-valvularis pitvarfibrilláció okozta kardiogén stroke prevenciójában nagy szerepe

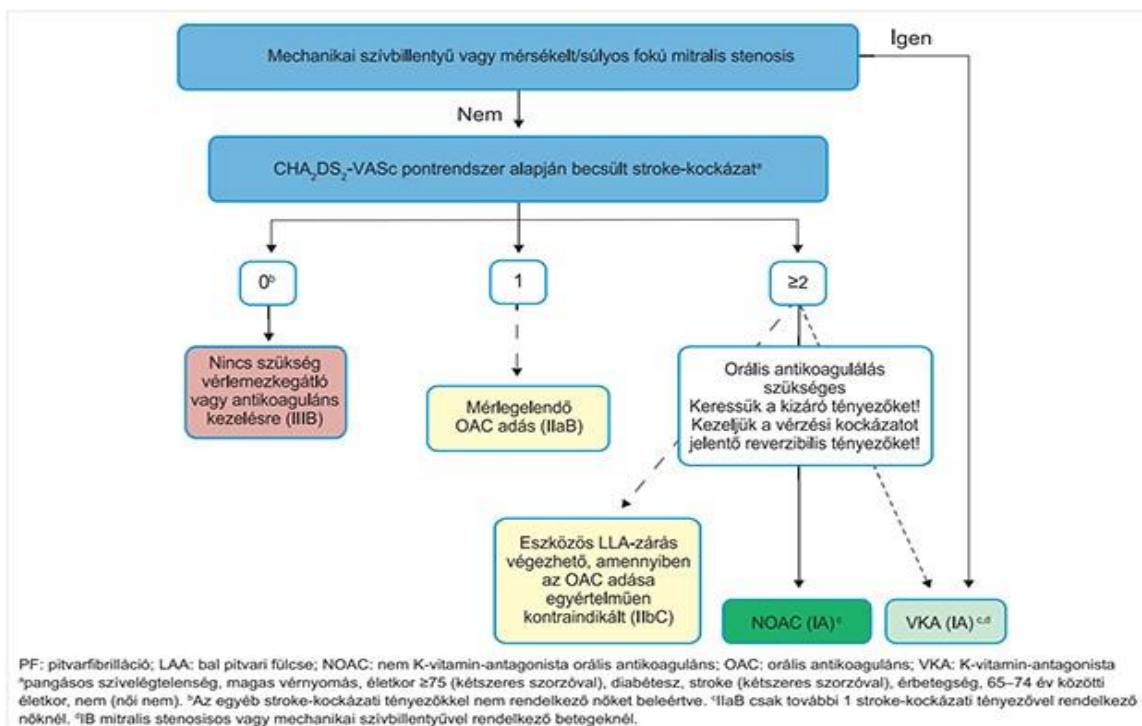
van a becslőskáláknak. Az ischaemiás stroke rizikó becslésére újabban a CHADS₂ (C: congestiv, bal kamra elégtelenség: 1 pont, H: hypertonia: 1 pont, A: age, 75 év feletti életkor: 1 pont, D: diabetes mellitus: 1 pont, S: korábbi stroke vagy TIA: 2 pont) pontrendszer helyett a prediktívebb CHA₂DS₂-VASc pontrendszert (**1. táblázat**) (Lip et al., 2010) használjuk.

1. táblázat: CHA₂DS₂-VASc pontrendszer

Kockázati tényező	Pontszám
Pangásos szívelégtelenség/balkamra funkció	1
Hypertonia	1
Életkor >=75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolia	2
Vascularis megbetegedés (előzetes myocardialis infarktus, perifériás érbetegség, aorta plakk)	1
Életkor 65-74 év	1
Női nem	1
Maximális pontszám	9

(Camm et al., 2010; Lip et al., 2010)

Amennyiben a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer értéke 0 (kis kockázat), nem szükséges antikoagulálás, amennyiben ≥ 1 (közepes kockázat), akkor az orális antikoaguláns terápia bevezetése megfontolandó. Amennyiben a beteg 65 év alatti, a női nemre nem adunk 1 pontot. A 65 év feletti nőknek megadjuk a nem miatt adható 1 pontot. A CHA₂DS₂-VASc skálán 2, vagy több pontot elérő (nagy kockázatú) esetekben indokolt az orális antikoagulálás bevezetése (Olesen et al., 2012b) (**1. ábra**). Ezt a 2016-os ESC/EACTS ajánlások is megerősítik (Kirchhof et al., 2011).



1. ábra: Stroke prevenció pitvarfibrillációban

Forrás: ESC guideline. *Cardiologia Hungarica*, Supplementum B, 2017; 47: 1–87.

1.5.3. A CHA₂DS₂-VASc pontszám prediktív értéke különböző vizsgálatokban

Chao és mtsai felmérése szerint az 1-es CHA₂DS₂VASc pontszámmal rendelkező pitvarfibrilláló nőbetegek között (tehát akik csak a nemük miatt kaptak egyetlen pontot a CHA₂DS₂-VASc skálán) nagyobb arányban fordul elő ischaemiás stroke, mint a nem pitvarfibrilláló nőbetegek között, miközben a 0 CHA₂DS₂-VASc pontszámmal rendelkező férfiaknál nem volt különbség a stroke kockázat tekintetében a fibrilláló és nem fibrilláló férfiak között (Chao et al., 2012). Friberg és mtsai arra a következtetésre jutottak, hogy a korábbi intracranialis vérzés, a szívinfarktus, a perifériás érbetegség és a veseelégtelenség egy későbbi ischaemiás stroke kialakulásának független rizikófaktorai. A CHA₂DS₂-VASc score-t is felhasználták kutatásukban és azt találták, hogy segítségével jól azonosíthatók a valódi alacsony kockázatú egyének (Friberg et al., 2012). Hong és mtsai közleményében a magasabb CHA₂DS₂-VASc score-ral rendelkező pitvarfibrilláló betegeknek magasabb volt a felvételtől NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) pontszáma, azaz a neurológiai tünetek súlyosabbak voltak. A

stroke kimenetele a magasabb CHA₂DS₂-VASc score-ú és súlyosabb neurológiai tünetekkel bíró betegeknél kedvezőtlenebb volt az alacsonyabb CHA₂DS₂-VASc score-ú betegekhez képest. Továbbá a magasabb rizikójú csoportba tartozó betegek NHSS pontszáma kevésbé javult a kezelés során (Hong et al., 2012).

Ezt tükrözte a Kim és mtsai által végzett vizsgálat is, amelyben a távozáskor felvett módosított Rankin Skála (mRS) magasabb pontszáma összefüggésben volt a magasabb CHADS₂ pontszámmal (Kim et al., 2012). Ennek ellentmond az a Kínai Nemzeti Stroke Regiszter adatait elemző közlemény, amelyben az NIHSS skála korlátozottan prediktív értékű volt a stroke/TIA kimenetelét tekintve 3 hónapos utánkövetés során pitvarfibrilláló betegekben (Li et al., 2013).

Egy 933 spanyol beteget vizsgáló tanulmányban (beválogatáskor a CHA₂DS₂-VASc pontszám ≥ 2) a cardiovascularis események előfordulása és a halálozási arány jól korrelált a magasabb CHA₂DS₂-VASc pontszámmal (Jover et al., 2012). Hasonlóképpen Komatsu és mtsai kimutatták, hogy a súlyosabb kimenetel (ischaemiás stroke, cardiovascularis esemény) magasabb CHA₂DS₂-VASc pontszámmal társult (Komatsu et al., 2012).

Egy görög vizsgálatban, Ntaios és mtsai 5 éves utánkövetéssel elemezték a CHADS₂ és a CHA₂DS₂-VASc skálák prediktív értékét és azt találták, hogy akut stroke-ban, nem pitvarfibrilláló betegek esetében a magasabb CHADS₂ illetve CHA₂DS₂-VASc pontszám kedvezőtlenebb stroke kimenetellel társult. A skálák tehát a nem pitvarfibrilláló betegek körében is jó prediktoroknak bizonyultak az akut ischaemiás stroke kialakulásának szempontjából (Ntaios et al., 2013).

1.5.4. A vérzésemes szövődmények előrejelzése

Az antikoagulált betegek vérzés veszélyének becslésére a HAS-BLED skálát (Pisters et al., 2010) alkalmazzuk (**2. táblázat**), ahol a háromnál magasabb pont fokozott vérzésveszélyt jelent.

2. táblázat: HAS-BLED pontrendszer

Kockázati tényező	Pontszám
Hypertonia	1
Abnormális vese és/vagy májfunkció	1 vagy 2
Stroke az anamnézisben	1
Vérzés (súlyos vérzés, vérzési hajlam az anamnézisben)	1
Labilis INR (TTR <60%)	1
Idős kor > 65 év	1
Gyógyszer és/vagy alkoholfogyasztás (aspirin, clopidogrel, NSAID)	1 vagy 2
Maximális pontszám	9

(Camm et al., 2010; Pisters et al., 2010)

A *HAS-BLED* score a vérzés kockázatát méri fel antikoagulált betegeken. Három, vagy a feletti értéke fokozott odafigyelést, a kockázati tényezők korrekcióját, a vérnyomás rendezését, az INR stabilizálását, az interakciót okozó együtt szedett gyógyszerek (TAG: thrombocytá aggregáció-gátló, NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő) elhagyását igényli, de önmagában a magas pontszám nem kontraindikálja az antikoagulálást.

Roldán és mtsai antikoagulált pitvarfibrilláló betegek között végzett vizsgálata kimutatta, hogy az általuk választott öt rizikófaktor, mely a súlyozott ATRIA score-nak felel meg (anaemia, súlyos vesebetegség, 75 év feletti életkor, korábbi bármilyen vérzés, hypertonia) prediktivitása a súlyos vérzés előrejelzését tekintve alulmarad a HAS-BLED pontozóskálához képest (Roldán et al., 2013).

Az Európai Kardiológiai Társaság ajánlása szerint is a CHA₂DS₂-VASc és a HAS-BLED skálákat kell alkalmazni pitvarfibrilláló betegek antikoagulációjának beállításakor, a várható előny (thromboembólia megelőzés) és hátrány (vérzéses kockázat) arányának megítélésére (Camm et al., 2010).

1.5.5. Primer prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás

Egy, az Egyesült Királyságban 2259 pitvarfibrilláló betegen végzett vizsgálatban a 12 hónapos utánkötése során a betegek 43%-a OAC, 35,9%-a TAG (aspirin) kezelésben részesült primer stroke prevencióként (Shantsila et al., 2015).

Giralt-Steinhauer és mtsai által végzett vizsgálatban az ismert PF-ók csupán 32,2%-a részesült antikoagulálásban (Giralt-Steinhauer et al., 2013). Haeusler és mtsai 38 hónapos átlagos utánkötés során kimutatták, hogy a primer prevencióként alkalmazott terápiás antikoagulálás (INR: International Normalised Ratio 2-3) csökkentette a stroke súlyosságát, de nem javította szignifikánsan a hosszú távú túlélést a korábban antikoagulált betegeknél, a nem antikoagulált csoporthoz képest (Haeusler et al., 2012). Szélsőséges eredményt hozott a Yu és mtsai által végzett taiwani vizsgálatban a pitvarfibrilláló betegek 3 éves utánkötése. Megállapították, hogy a betegek 46,2%-ánál alakult ki ischaemiás stroke, ami a betegek 86,3%-ában az első évben lépett fel. A betegek 10,8%-a részesült antikoagulálásban, 42,5%-uk pedig thrombocytá aggregáció-gátló kezelésben (Yu et al., 2012).

Fang és mtsai az USA-ban 13559 pitvarfibrilláló beteg 6 éves (medián) utánkötése során azt találták, hogy 1025 betegnél alakult ki ischaemiás stroke, 299-nél intracranialis vérzés. A warfarinnal antikoagulált betegek ischaemiás stroke miatti 30 napos esethalálása alacsonyabb volt, de az intracranialis vérzés okozta esethalálás nagyobbak bizonyult, szemben a nem antikoagulált betegekkel. A maradványtünetek súlyossága, a mRS alapján szintén kedvezőbb volt az antikoaguláltak körében (Fang et al., 2012).

1.5.6. Szekunder prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás; az utánkötés tapasztalatai

Kaliforniában az 5575 stroke betegből álló kohorsz utánkötése során Kamel és mtsai, 1 év elteltével a betegek 2%-ánál (113 fő) diagnosztizáltak újonnan pitvarfibrillációt, és a vizsgált 5575 beteg 4%-ánál (221 fő) alakult ki rekurrens stroke. Az újabb stroke kialakulásának kockázata magasabb a nem diagnosztizált pitvarfibrillálók körében. Ez a vizsgálat is megerősíti a szekunder prevenció fontosságát (Kamel et al., 2012).

A Kínai Nemzeti Stroke Regiszter 3 hónapos utánkötés vizsgálatában Li és mtsai, a mRS-n 3, vagy több pontot elért pitvarfibrilláló betegek elemzésekor megerősítették,

hogy a magasabb életkor valamint a női nem kedvezőtlenebb kimenetelt jelent (Li et al., 2013).

1.5.7. A pitvarfibrilláció kezelési lehetőségei

Az akut pitvarfibrilláció 50%-ban spontán szűnik. Kezelésére észlelésének első 48 órájában – amennyiben addig spontán nem szűnt meg – gyógyszeres vagy elektromos *cardioversio* jön szóba, melyet thromboprofilaxisnak kell követnie. Invazív kezelési lehetőség a sinoatrialis csomó *ablációja*, a bal pitvari fülcse zárása, kimetszése. Beta-receptor-, ill. nem dihidropiridin típusú Ca-csatorna blokkolókkal, valamint digitálissal *frekvencia és ritmuskontrollra* kell törekedni (Fuster et al., 2006; Camm et al., 2010).

Amennyiben a ritmuszavar továbbra sem szűnik meg, vagy magas a stroke kockázata, prevenció céljából gyógyszeres, *antiarritmiás/antikoaguláns* kezelés válik szükségessé. Orális antikoagulálás választása esetén a K-vitamin antagonistá (KVA) acenokumarol és warfarin mellett a direkt trombin- és Xa faktor inhibitorok is megjelentek: a dabigatran, a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban. Alkalmazásának sajátosságait foglalták össze az American Stroke Association irányelvei alapján Szabó és munkatársai (Szabó et al., 2013). Az OAC-k bevezetése, amennyiben az ischaemias laesio bevézésének esélye nem nagy, a neurológiai tünetek kezdetétől 14 napon belül indokolt (Fuster et al., 2006). Az aspirin és/vagy clopidogrel terápia, csak a warfarin/acenocumarol/új típusú (direkt) orális antikoagulánsokat (NOAC/DOAC) nem toleráló betegek esetén jöhet szóba, mert cardioembóliás stroke-ban preventív hatása statisztikailag nem igazolt (Szabó et al., 2013; Kernan et al., 2104).

Az újabb, 2016-os ESC/EACT ajánlások a következők:

- thromboembólia megelőzésére orális antikoaguláns terápia választandó a 2, vagy magasabb CHA₂DS₂-VASC pontszámú pitvarfibrilláló férfiak esetében (I.osztály, A evidencia szint)
- thromboembólia megelőzésére orális antikoaguláns terápia választandó a 3, vagy magasabb CHA₂DS₂-VASC pontszámú pitvarfibrilláló nők esetében (I.osztály, A evidencia szint)
- thromboembólia megelőzésére megfontolandó az orális antikoaguláns terápia 1,

vagy magasabb CHA₂DS₂-VASc pontszámú pitvarfibrilláló férfiak, és a 2, vagy magasabb CHA₂DS₂-VASc pontszámú pitvarfibrilláló nők esetében, figyelembe véve a beteg sajátosságait (IIa osztály, B evidencia szint)

- mechanikai műbillentyű vagy mitralis stenosis esetén, stroke prevencióra K-vitamin antagonistá kezelés szükséges (INR:2-3), (I. osztály, B evidencia szint)
- ha NOAC-ot szedhető pitvarfibrilláló beteget antikoaguláns kezelésben kell részesíteni, akkor NOAC választandó (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) K-vitamin antagonistával szemben (I.osztály, A evidencia szint)
- a K-vitamin antagonistával kezelt betegnél a cél, hogy a terápiás tartományban töltött idő (TTR) minél magasabb legyen (I. osztály, A evidencia szint)
- K-vitamin antagonistával kezelt betegnél megfontolandó a NOAC-ra váltás, amennyiben a TTR megfelelő beteg együttműködés ellenére sem jól kontrollált, vagy a beteg kontraindikációk hiányában ehhez ragaszkodik (IIb. osztály, A evidencia szint)
- kerülendő a TAG kezelés és az antikoagulánsok együttes alkalmazása a fokozott vérzésveszély miatt, ezért ha egyéb indikáció nem áll fenn, ez a kombináció kerülendő (III. osztály-káros, B evidencia szint)
- egyéb stroke kockázati tényező hiányában sem TAG, sem OAC kezelés nem ajánlott stroke prevenció céljából (III. osztály-káros, B evidencia szint)
- a vérlemezke gátló kezelés önmagában stroke prevencióra, pitvarfibrilláló betegnél nem ajánlott (III. osztály-káros, B evidencia szint)
- nem javasolt NOAC kezelés sem mechanikai műbillentyűt viselő betegeknél (B evidencia szint), sem mérsékelt-súlyos fokú mitralis stenosisban (III. osztály-káros, C evidencia szint) (Kirchhof et al., 2011).

1.5.8. Orális antikoaguláns kezelés pitvarfibrillációban

Az 1920-as években, a Gazdasági Világválság idején szarvasmarhák tömege pusztult el

tüdővérzések következtében. A táplálékukként szolgáló édeslőheréből dicumarolt vontak ki, amelyet kezdetben rágcsálóirtóként használtak. A hatóanyag a véralvadás folyamatát a K-vitamin dependens alvadási faktorok – thrombin (II faktor), VII, IX, X faktor, továbbá a protein C és S – szintjén gátolja (Wolff et al., 1953; Gómez-Outes et al., 2012). Kezdetben csak myocardialis infarctus után alkalmaztak K-vitamin antagonistákat (KVA) (Rice-Wray, 1964), majd a későbbiekben használatukat kiterjesztették a pitvarfibrilláló betegek körére is. Pitvarfibrilláló betegeknél a warfarin és az acenokumarol primer és secunder stroke prevencióban évekig vetélytárs nélkül álltak. A KVA-t alkalmazását azonban nehezíti a szűk terápiás ablak, az élelmiszerekkel és más gyógyszerekkel való interakciók miatti dózis-hatás variabilitás, a lassú kiürülés és a rendszeres véralvadási paraméter ellenőrzésének szükségessége. A véralvadás gátlás mérésére az INR (International Normalised Ratio) szolgál. Pitvarfibrillációban az INR kívánt célértéke hagyományos KVA alkalmazása esetén 2-3 között van. A fentiek miatt a figyelem az elmúlt évtizedben más támadáspontú készítmények kutatása felé fordult.

1.5.9. Az oralis antikoagulálás aránya a pitvarfibrillálók körében

Több vizsgálat is igazolta az antikoagulálás alulmaradását az elvárttól. Spanyolországban, 589 pitvarfibrilláló stroke beteg körében végzett vizsgálat adatai azt mutatták, hogy az ismert fibrillálóknak (69%) is csak 32%-a volt antikoagulálva, de köztük is minden második beteg INR értéke 2 alatt maradt (Giralt-Steinhauer et al., 2013). Egy másik spanyolországi vizsgálatban, az AFABE felmérésében, azt találták, hogy az ismert pitvarfibrillálók 23,5%-a nem kapott OAC kezelést, annak ellenére sem, hogy a CHA₂DS₂-VASc score 2, vagy a feletti volt. A fő kontraindikáció a kognitív teljesítmény hanyatlása volt (Clua-Espuny et al., 2013). Egy Gussoni és mtsai vezetésével történt 7148 olasz beteget felölelő vizsgálatban belgyógyászati és kardiológiai osztályon kezelt betegeket vontak be, a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED skálák előrejelzéseit használva, a kardiológián nagyobb arányban írtak fel OAC-t. Ennek háttérében az állhatott, hogy a belgyógyászati osztályokon több a polimorbid beteg, mely betegek körében több a kontraindikációk száma is (Gussoni et al., 2013). Portugáliában (Coimbra) Sargento-Freitas és mtsai is hasonló eredményre jutottak. Bár stroke betegek 34,5%-ában a TOAST kritériumok alapján kardiológiai volt a kiváltó

ok, az antikoagulálás alulmaradt a megfelelő prevenciót biztosító, elvárt aránytól (Sargento-Freitas et al., 2013). Arts és mtsai 981 pitvarfibrilláló stroke beteget retrospektíven vizsgálva azt találták, hogy a betegek 13%-a TAG, 69%-a pedig antikoaguláns kezelést kapott. A vizsgálatban résztvevő antikoagulált betegek 26%-át alul, 31%-át túldozírozták (Arts et al., 2013). Haeusler és mtsai 2390 stroke beteg adatainak áttekintésekor 22,3%-ban pitvarfibrillációt találtak, és a fibrilláló betegeknek 23%-a volt az irányelveknek megfelelően antikoagulálva, közülük 20 beteg INR értéke volt célértéken a stroke kialakulásakor (Haeusler et al., 2012). A Svéd Stroke adatbázisban Asberg és mtsai 20442 pitvarfibrilláló ischaemiás stroke miatt kezelt beteg adatait vizsgálták, és kimutatták, hogy csupán 31%-uknak írtak fel warfarint, a többi beteg TAG kezelésben részesült (Asberg et al., 2012). Hoshino és mtsai azt találták pitvarfibrilláló stroke betegek vizsgálatakor, hogy 34,6%-uk részesült profilaktikus orális antikoagulálásban. A 3 éves utánkövetés során a módosított Rankin Skála szerint kedvező kimenetelt találtak (0-2 pont) a már a stroke kialakulása előtt antikoaguláns terápiában részesülő pitvarfibrillálók között (Hoshino et al., 2012). Yu és mtsai 1211 pitvarfibrilláló beteg 3 éves utánkövetése során kimutatták, hogy mindössze 10,8%-uk szedett warfarint, 42,5%-uk pedig TAG kezelésben részesült. Azaz 46,7%-uk nem részesült antithrombotikus kezelésben. Ez a nyugati országok adatainál alacsonyabb arány (Yu et al., 2012).

A terápiás tartományban eltöltött idő (TTR), azaz orális antikoagulálás mellett a cél (INR 2-3) sávban „eltöltött” idő százalékos aránya legalább 65%-os kellene, hogy legyen. A ROCKET-AF vizsgálat 45 ország, 7 régiójának eredményei alapján arra mutat rá, hogy a TTR átlagban 55,2%-os volt (Singer et al., 2013).

1.5.10. Új típusú orális antikoagulánsok

A K-vitamin antagonisták főbb hátránya a rendszeres INR monitorozás szükségessége, a nagyszámú gyógyszer- és étel interakció, a fokozott vérzésveszély, a lassan beálló antithrombotikus hatás. Ezek kiküszöbölése miatt fejlesztették ki az újabb célpontú készítményeket, az új típusú orális antikoagulánsokat (NOAC). A NOAC-ok hatásmechanizmusuk alapján két csoportra oszthatók: az első csoportba a direkt trombin inhibitor dabigatran-etexilat, a második csoportba a Xa faktor inhibitor rivaroxaban, apixaban és az edoxaban tartoznak. A NOAC-ok főbb farmakokinetikai sajátosságait a **3. táblázat** foglalja össze.

3. táblázat: Az új típusú orális antikoagulánsok jellemzői

Jellemző	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Edoxaban</i>
célpont	thrombin (IIa faktor)	Xa faktor	Xa faktor	Xa faktor
maximális plazmakoncentráció (óra)	2 óra	2-4 óra	1-3 óra	1-2 óra
CYP metabolizmus	nincs	32%	15%	4%
biohasznosulás	7%	80%	60%	62%
fehérjekötődés	35%	>90%	87%	55%
félélettidő (óra)	12-14 óra	9-13 óra	8-15 óra	8-10 óra
vesén keresztüli elimináció	80%	66%	27%	50%
lineáris farmakokinetika	igen	nem	igen	igen
dózis	75-150 mg	20 mg	5 mg	30-60 mg
adagolás	naponta 2x	naponta 1x	naponta 2x	naponta 1x
gyógyszer interakció	P-glycoprotein gátlókkal vagy serkentőekkel	P-glycoprotein gátlókkal vagy serkentőekkel, CYP3A4 gátlókkal vagy serkentőekkel	P-glycoprotein gátlókkal vagy serkentőekkel, CYP3A4 gátlókkal vagy serkentőekkel	P-glycoprotein gátlókkal vagy serkentőekkel
a túladagolás kezelése	antidótum: idarucizumab*, dialízis lehet	andexanet, prothrombin komplex koncentrátum adható	andexanet	andexanet

(Payal, 2012; Biondi-Zoccai et al., 2013; *Pollack et al., 2015)

Dabigatran-etexilat

Az elsőként megjelent NOAC ún. pro-drug, amelyet a szérum eszteráz alakít át dabigatranná. Reverzibilis, kompetitív direkt trombingátló, a vesén keresztül ürül, félélettideje 12-14 óra, adagolása 2x150 mg naponta – közepesen súlyos vesekárosodás esetén 2x110 mg (3. táblázat). A szer hatékony antidótuma az idarucizumab, amely 5 gramm dózisban adva percekben belül felfüggeszti a dabigatran hatását (Ganetsky et al., 2011; Pollack et al., 2015).

A dabigatran alkalmazását megalapozó vizsgálatok: a RE-LY vizsgálat (Connolly et al., 2009; Szapary et al., 2013), a RELY-ABLE vizsgálat (Connolly et al., 2013) és az EHS-AF vizsgálat (Pisters et al., 2013).

Direkt Xa-faktor inhibitorok

Rivaroxaban

A rivaroxaban féléletideje 9-13 óra, kétharmada a májon keresztül, egyharmada a vesén keresztül ürül, napi adagja 20 mg (**3. táblázat**). A rivaroxaban alkalmazását megalapozó vizsgálat a ROCKET-AF vizsgálat (Hankey et al., 2012; Szapary et al., 2013).

Apixaban

Az apixaban csúcskoncentrációját 1-3 óra alatt éri el. A májon és vesén keresztül ürül. Májkárosodás, ill. súlyos vesekárosodás esetén adagolása ellenjavallt, enyhe vesekárosodás esetén 2x2,5 mg/nap dózis adása javasolt. Kontraindikáció hiányában 2x5 mg a javasolt napi dózisa (**3. táblázat**). A Rotachrom Xa-faktor aktivitás teszt alkalmazható a gyógyszer szint mérésére.

Az apixaban alkalmazását megalapozó vizsgálatok az ARISTOTLE és az AVERROES vizsgálatok (Connolly et al., 2011; Granger et al., 2011; Szapary et al., 2013).

A rivaroxaban és az apixaban antidótumaként használható andexanettel befejezett (ANNEXA-R és ANNEXA-A) vizsgálatok (Das et al., 2015; Reed et al., 2018) eredménye alapján a 2018 májusa óta az antidótum használata a FDA által is jóvá lett hagyva.

Edoxaban

A legújabb Xa faktor inhibitor az edoxaban. Plazma csúcskoncentrációját 1-2 óra alatt éri el, felezési ideje 8-10 óra, napi ddózisa 60 mg (Ahrens et al., 2012) (**3. táblázat**). Az edoxaban alkalmazását megalapozó vizsgálat az ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano et al., 2013; Ruff et al., 2015).

A még újabb Xa-faktor inhibitorok a betrixaban, AZD0837 és a deraxaban klinikai vizsgálatok alatt álltak (Deffereos et al., 2012).

1.5.11. Az újabb típusú antikoagulánsok összehasonlítása

Az új típusú orális antikoagulánsokat egymással közvetlenül randomizált vizsgálatban még nem hasonlították össze. Egy *metaanalízis*, mely 4 vizsgálat (44733 beteg) adatait elemezte, és indirekten összehasonlította az apixabant, a dabigatrant és a rivaroxabant a warfarinnal, a következő eredményekre jutott.

-a dabigatran alkalmazása során (2x110 mg-os dózis) alacsonyabb volt a vérzéses és ischaemiás stroke kialakulása, mint rivaroxaban mellett, azonban esethalálozás tekintetében nem volt szignifikáns különbség

-az apixaban alkalmazása esetén alacsonyabb a súlyos, életveszélyes, illetve a gastrointestinalis vérzés előfordulása, mint dabigatran mellett (Baker et al., 2012)

-az apixaban használata során alacsonyabb a súlyos vérzések előfordulása, de magasabb a szisztémás embolizáció fellépése, mint rivaroxaban használatakor.

Egy későbbi metaanalízis során, melyben 42411 NOAC/DOAC-ot (dabigatran, apixaban, rivaroxaban és edoxaban) és 29272 warfarint szedő beteg adatait elemezték, a következő megállapításokra jutottak:

-a DOAC-ok 19%-al csökkentették a stroke és systemás embolizáció esélyét a warfarinhoz képest, leginkább a vérzéses stroke előfordulása csökkent

-a DOAC szedő csoportban a halálozás 10%-al csökkent

-a DOAC szedő csoportban az intracranialis vérzés előfordulása felére esett vissza

-a DOAC szedő csoportban gyakrabban fordult elő gastrointestinalis vérzés

-a kisebb dózisú DOAC-ok hasonló mértékben csökkentették a stroke és systemás embolizáció esélyét, de kedvezőbb volt a vérzéses profiljuk (Ruff et al., 2014).

Összegzés: A pitvarfibrilláló betegek kezelésében (stroke prevenciójában) alkalmazott új típusú/direkt orális antikoagulánsok (NOAC/DOAC) előnye a K-vitamin antagonistákkal (KVA) szemben az, hogy kiszámíthatóbb az antikoaguláns hatásuk, mely gyorsan beáll, és elhagyásukkor gyorsan meg is szűnik, fix dózisban adhatóak, előnyösebb az interakciós profiljuk egyéb gyógyszerekkel és ételekkel és használatuk mellett kisebb a koonyaári vérzési ráta. Előnyük, hogy nincs szükség rendszeres INR monitorozására, mely a betegek terheit csökkenti.

Hátrányuk, hogy antidótuma hazánkban jelenleg csak a dabigatrannak van, ezért adásukat fel kell függeszteni aktív vérzés, elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt, illetve fokozott vérzés kockázat esetén. További hátrányuk, hogy egyes dózisoknál magasabb a gastrointestinális vérzés gyakorisága, illetve, hogy költségesebbek a beteg és a betegbiztosító számára (Alberts et al., 2012; Mangiafico et al., 2012).

2. Célkitűzések

1. Kutatásunk *egyik célja* volt megvizsgálni, hogy reperfüziós terápiában nem részesülők között az akut cerebrovascularis tünetek észlelésekor a betegek vagy a tünetet észlelők *milyen arányban értesítik elsőként az Országos Mentőszolgálatot (OMSZ)*, amely a sürgősségi betegellátás 24 órában elérhető első alapellátója. Továbbá megvizsgáltuk, hogy a felvett adatok, *tényezők* közül melyek voltak azok, melyek a *mentőhívást befolyásolták*, belevéve a pitvarfibrillációt is.
2. Kutatásunk *második* részében arra kerestük a választ, hogy az *OMSZ-ot*, mint az első egészségügyi ellátót *értesítők között jobb volt-e a stroke kimenetele* azon betegekhez képest, akik késlekedtek a mentők értesítésével. A kimenetelt az elbocsátáskor, illetve az egy éves utánkövetés során felvett módosított Rankin Skála (mRS) pontszámával vizsgáltuk.
3. Kutatásunk *harmadik* részében az *értesítési stratégia hatását* vizsgáltuk a *túlélésre a stroke után egy év elteltével*.

Az összefüggések vizsgálatakor figyelembe vettük a pitvarfibrilláció (PF) meglétét is, amely feltételezésünk és a szakirodalom szerint is mind a tünetek súlyosságára, mind a kimenetelre kedvezőtlen hatással van.

Kutatásunk második nagyobb egységében a *poststroke depresszió előfordulási arányát* vizsgáltuk, amit a CES-D skála és a Beck depresszió skála 13 kérdéses változatával mértünk fel a cerebrovascularis események miatt osztályunkon kezelt betegek körében az inzultus utáni kórházi elbocsátáskor, majd az egyéves utánkövetéskor. Továbbá vizsgáltuk a két skála korrelációját is.

4. Felmértük, hogy *mely faktorok játszanak szerepet a poststroke depresszió kialakulásában* rövid és hosszú távon, azaz mely faktorok befolyásolták a *távozási és utánkövetési CES-D és BDI pontszámokat*. Megvizsgáltuk, hogy az elbocsátási és az utánkövetési *depresszió skálák pontszámainak különbségére* mely faktorok vannak hatással. Tehát célunk volt meghatározni, hogy mely

faktorok játszottak szerepet a CES-D és BDI pontszámok 1 év alatti változásában.

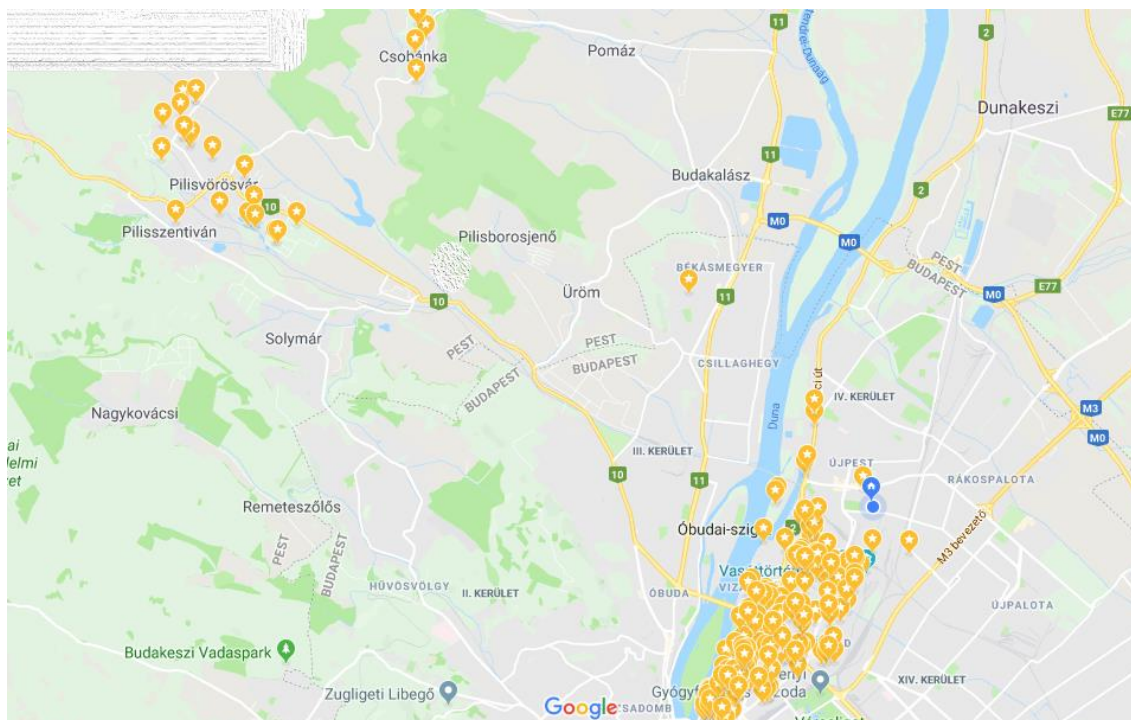
5. A szocioökonómia faktorok mellett a *mRS*-n mért funkcionális károsodás esetleges befolyásoló hatását is megvizsgáltuk. Feltételeztük, hogy a tartós vagy rosszabbodó depresszív tünetek rosszabb kimenetel mellett fordulnak elő. Megvizsgáltuk, hogy az 1 éves utánkövetés során is fennálló tartós depresszióra az önellátás képességének elvesztése kedvezőtlenebbül hat-e, azokkal szemben, akik az 1 éves utánkövetés alatt végig önellátóak voltak. Feltételeztük, hogy a romló/stagnáló állapot romló depressziót eredményez, míg javuló állapot javuló depresszióval jár.

3. Betegek és módszerek

3.1. A vizsgálat mintaszáma, egyéb jellemzők

A vizsgálati kohortot a 2013 áprilisa és 2014 áprilisa között a Nyírő Gyula Kórház – Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet Neurológiai osztályára akut cerebrovasculáris esemény miatt egymást követően felvett 250 beteg alkotta. Vizsgálatuk a kórházi felvétel első hetében történt a kutatási kérdőívünk kitöltésével (lsd. *mellékletek, 1. csatolmány*).

Ellátási területünket Budapest XIII. kerülete, Pilisvörösvár és Csohányka térsége képezi (*2. ábra*). A terület lakossága kb. 133 000 fő.



2. ábra: Betegeink eloszlása lakcímük alapján, térképen jelölve

Forrás: <https://www.google.hu/maps/@47.5841354,19.0365724,10.96z?hl=hu>.

Betegeink felvételére vagy az OMSZ beszállítása alapján közvetlenül, vagy az egészségügyi szolgálat egyéb ellátói – háziorvosi ügyelet, háziorvos, vagy egyéb

kórházi beutalás – által történt beutalás alapján került sor. Osztályunkon sem thrombolysis, sem thrombectomy nem történik, így a vizsgálatba bekerült betegek nem részesültek ezen eljárásokban. Amennyiben thrombolysisre potenciálisan alkalmas beteg került osztályunkra, akkor ezen betegeket időablakon belül átszállítottuk a legközelebbi stroke centrumba (Magyar Honvédség Egészségügyi Központjába – MH EK). Ide azonban közvetlenül, OMSZ beszállítás révén is bekerülnek betegek az ellátási területünkről. A vizsgált 250 beteg közül 89 (35,6%) részesült elsődleges ellátásban az MH EK-ban, akiket ezt követően területi illetékesség alapján küldtek osztályunkra.

3.2. Kutatási kérdőív

Kérdőívünk (lsd. melléklet 1. csatolmány) első adatszoportja magában foglalt egy részletes *szocio-demográfiai kérdéssort*, melyben kitértünk a beteg nemére, életkorára, iskolai végzettségére, foglalkoztatottsági státuszára, havi nettó jövedelmére (bemondás alapján), lakhelyének tulajdonviszonyára, komfortfokozatára, jellegére: családi ház, téglalapítványos lakás, panel lakás, egyéb típus (idősek otthona, hajléktalan szálló), a beteg családi állapotára, gyermekei számára, idegennyelv ismeretre, lakhelyük nagyságára, a lakószobák számára. A továbbiakban rákérdeztünk a havi egészségügyi költségeire: gyógyszerköltség, orvosi segédeszköz költség, orvosi költség, fogászati költség mértékére havi szinten.

Felvettük a részletes *anamnézist*, rákérdezve arra, hogy a családban előfordult-e stroke; a betegnél ismert-e diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, egyéb szívritmuszavar, bármilyen szívbetegség, perifériás érbetegség, hypertonia, pszichiátriai betegség, tüdőbetegség, májbetegség, vagy egyéb ezekbe a kategóriákba nem sorolható megbetegedés. Amennyiben korábban már volt stroke-ja a betegnek, akkor próbáltuk ennek típusát (ischaemiás, vérzéses) kideríteni. Az ismert *pitvarfibrillálóknál* részleteztük a korábbi, otthoni kezelést az *antikoaguláció* vagy a thrombocytá-aggregáció gátló kezelés szempontjából (nem kapott, KVA, NOAC/DOAC, LMWH, TAG), illetve az egyéb, rendszeresen szedett gyógyszereit is dokumentáltuk. Részletesen felmértük a beteg dohányzási és alkohol fogyasztási szokásait.

Első vizsgálati célunknak megfelelően rákérdeztünk arra is, hogy *kit értesítettek először a tünetek észlelésekor*, mit tettek (lehetőségek: az OMSZ-t hívta azonnal, a háziorvosi

ügyeletet hívta, házi orvosát kereste fel, rokont vagy ismerőst értesített, várt és bevett az otthoni gyógyszerek közül valamit vagy várt és nem tett semmit). A lehető legnagyobb pontossággal próbáltuk a *stroke-to-door* időt (a stroke kialakulása és a beteg speciális ellátó helyre kerülése közötti idő) felderíteni, mely áthelyezés esetén a küldő dokumentáció alapján volt lehetséges. Megállapítottuk a *felvételi cerebrovasculáris esemény* jellegét (ischaemiás stroke, intracerebrális vérzés, SAV, TIA), az érintett agyterületet (jobb félteke, bal félteke, cerebellum, agytörzs, multiplex érintettség), a neurológiai gócjel oldalát és a beszédzavar fennállását.

Minden betegnél felvettük a *beérkezéskor mért* National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) pontszámát (Brott et al., 1989) a stroke súlyosságának megítélésére, rögzítettük a felvételi vérnyomás, a pulzus, a vércukor értékeket, a stroke előtti becsült módosított Rankin Skála (mRS) pontszámát. Továbbá bevontuk a koponya CT vizsgálat eredményét (nincs eltérés, ischaemiás vagy vérzéses eltérés vagy subarachnoideális vérzés), a carotis duplex scan (CDS) leletét, amennyiben történt liquor vizsgálat, ennek leletét, az echocardiographia, az EKG vizsgálat és a Holter monitorozás eredményét. A CT vizsgálatot áthelyezés esetén többnyire a küldő osztályon végezték el. Intézetünkben CT készülék heti 4 napon 24 órában, 3 napon pedig munkaidőben, 8 órában áll rendelkezésre. A többi vizsgálat – CDS, liquor vizsgálat, echocardiographia, EKG és Holter EKG – a felvételt követő napokban történt.

Rögzítettük az *osztályos kezelés* során kapott gyógyszer csoportokat: NOAC/DOAC, LMWH, TAG, mannitol, antihypertensív szerek, statin, antidiabetikumok, oedema csökkentő szerek. Az anamnézis felvételekor kiemelt figyelmet fordítottunk a pitvarfibrillációra (PF). Vizsgáltuk, hogy a PF újonnan felfedezett vagy ismert volt-e? Amennyiben ismert volt, úgy a PF felfedezése óta mennyi idő telt el? Mi volt az alkalmazott antikoagulálási mód, illetve milyen volt annak hatékonysága (INR érték)? Mivel kutatásunkat 2013 és 2014 között végeztük, ezért a betegek főként acenocumarolt, kisebb részben warfarint kaptak antikoagulálásként. A NOAC-ok használata ekkor még nem terjedt el Magyarországon. Meghatároztuk az antikoagulálás szükségességének eldöntését segítő CHA₂DS₂-VASc pontszámot, illetve a vérzéses szövődmények gyakoriságát előrevetítő HAS-BLED pontszámot is.

Aphasiás, vagy súlyos állapotú betegeinknél a mérhető adatokat és a családtagok, illetve

a korábbi dokumentáció által nyújtott információkat használtuk. A betegek *elbocsátásakor* minden betegnél dokumentáltuk az elbocsátási gyógyszerjavaslatot, mely lehetett KVA, NOAC, TAG, LMWH, vagy ezek megfelelő kombinációja. Rögzítettük a kimenetet: carotis endarterectomia javaslat, hazabocsátás, ápolási osztályos elhelyezés, rehabilitációs áthelyezés, esetleg halál. Továbbá rögzítettük az elbocsátáskori mRS értéket is.

A vizsgálat a Semmelweis Egyetem Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával történt (engedély száma: TUKEB 8/2013).

3.2.1. Poststroke depresszió mérése

Két depressziót mérő skálát használtunk a második nagy kutatási célkitűzésünknek (poststroke depresszió vizsgálata) megfelelően. Ezek a következők voltak: a CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; (Radloff, 1977)), mert a PSD-t vizsgáló tanulmányok szisztematikus áttekintésekor megbízhatónak bizonyult (Meader et al., 2014), és a Beck depresszió kérdőív (BDI) 13 tételes változata (Beck et al., 1961). Elemzéseinkben elsősorban a CES-D értékeket alkalmaztuk.

3.2.1.1. CES-D skála (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)

A 20 tételből álló skálát 1977-ben Radloff dolgozta ki. A teszt mind egészségesek, mind a klinikai populáció szűrésére alkalmas. A pontozáskor a Likert (1932) által kidolgozott általában 5-7 fokozatú, szummatív skálát alkalmazza. Használatával a kérdőívben szereplő állításokat olyan többfokozatú skálán mérjük, ahol a két végpont pl. a „teljesen egyetértek”, illetve az „egyáltalán nem értek egyet” állítások. Első állítás 1 pontot, utóbbi a legmagasabb pontot (5 vagy 7 a skála fokozatától függően) jelenti. A köztes válaszok a skálán a köztes, emelkedő sorrendű pontszámot kapják. Néhány tétel viszont fordított irányú, eltér a többi tétel irányától. Ilyen esetben az átfordított pontszámot kell a többi tétellel összegezni: pl. ötfokozatú skála esetében az 1-es érték 5-öt fog kapni, a 2-es 4-et s így tovább (3=3, 4=2, 5=1) (Rózsa et al., 2006). A CES-D négy faktort mér: a depresszió, a pozitív érzelmek, a szomatikus tünetek és az interperszonális kapcsolatok. A klinikailag depressziósnak vélt esetek 85%-a pozitív

volt kis számú álpozitivitás mellett. Maximálisan 60 pont érhető el. Értékelése: 15 pont alatt nincs depresszió, 15-21 pont: enyhe-mérsékelt depresszió, 21 pont felett: súlyos depresszió valószínű. A magasabb pontszám súlyosabb depressziót jelez (Radloff, 1977).

3.2.1.2. BDI (Beck Depression Inventory)

A hangulatzavarok felmérésének egyik leggyakrabban alkalmazott önkitöltő kérdőíve. Depressziós betegek viselkedésének, tüneteinek megfigyelése által született 1961-ben (Beck et al., 1961). A kérdőív 21 tétele érzelmi, kognitív, motivációs és szomatikus tüneteket foglal magába. Kérdésenként 4 válaszlehetőség van, melyekre 0-3 pontszám adható. Minden tételből az egyénre az elmúlt két hétben legjellemzőbb választ kell bejelölni. Az összpontszámot ezek összege adja (Rózsa et al., 2006). Vizsgálatunkban a 13 tételből álló rövid változatot használtuk. Értékelése a következő határokkal történik: 0-5 pont: nincs vagy minimális depresszió, 6-11 pont: enyhe depresszió, 12- 15 pont: közepesen súlyos depresszió, 15 pont felett: súlyos depresszió (<http://www.gvmd.hu/htm/beck.htm>). A kérdőív 13 tétele: 1. szomorúság; 2. pesszimizmus; 3. kudarcok; 4. elégedetlenség; 5. önbüntetés; 6. önutálat; 7. öngyilkosság; 8. visszahúzódás; 9. döntésképtelenség; 10. testkép; 11. munkaképtelenség; 12. fáradtság; 13. étvágytalanság (Beck et al., 1972; Abdul-Rasoul et al., 2013).

Az *utánkövetést* döntően telefonon, direkt megkereséssel végeztük, vagy ha a beteget nem tudtuk elérni, úgy családtagjaikat hívtuk fel, átlagosan 13,7 hónappal a stroke után. Ekkor adatot nyertünk a *túlélés* tényére, az esetleges újabb cerebrovascularis esemény bekövetkeztére, típusára, a két agyi vascularis esemény között eltelt időre. Rákérdeztünk visszahíváskor a legutóbb mért vérnyomás, vércukor, vérzsír értékekre, carotis műtétre. Rögzítettük a szocio-demográfiai adatokban bekövetkezett főbb változásokat: családi állapot, foglalkoztatottság, egy főre jutó nettó havi jövedelem, havi gyógyszerköltség, orvosi költség, gyógyászati segédeszköz költség, fogorvosi költség mértékét, a CES-D skálát, a Beck skálát és a funkcionális károsodás *mértékét* (*mRS*). Minden beteggel, esetenként hozzátartozójukkal a vizsgálatba vétel előtt beleegyező

nyilatkozatot írártunk alá (lsd. 2. csatolmány).

3.3 Statisztikai módszerek

3.3.1. Elemzési algoritmus

Az elemzéseket minden esetben leíró statisztikák (gyakoriságok, átlag, szórás, medián, interkvartilis terjedelem, hisztogram, pontdiagram) vizsgálatával kezdtük. Ezt követően egyváltozós elemzésekkel mértük fel a változók közötti kapcsolatot (lineáris regresszió, korrelációs együtthatók (Pearson, Spearman, Kendall), Welch-féle t-próba, chí-négyzet próba, Cramér-féle V).

A többváltozós modellek felépítésekor a változók hatását először kontrollváltozókkal – nem, életkor, felvételi NIHSS és depressziót vizsgáló modellek esetén az elbocsátási mRS – majd később más lehetséges prediktorokkal együtt vizsgáltuk. Csak azok a változók kerültek be az összetettebb modellekbe, amelyek a $p < 0,1$ szignifikancia szintet elérték a kontrollváltozós modellekben. A változók kiválasztása során figyelembe vettünk validitási szempontokat is, tehát, ha pl. a szobák száma és a lakhely négyzetméterben mért mérete is hatással volt a kimeneteli változóra, akkor az utóbbi változót tartottuk meg tekintet nélkül az esetleges szignifikancia különbségre, mert pontosabb és megbízhatóbb információt szolgáltatott. A végső modellek kialakítása során lépcsős (stepwise) regressziót is alkalmaztunk az Akaike információs kritérium alapján. Egy változó esetében ez az algoritmus megfelelne egy 0,157-es kritikus p-érték alkalmazásának. Ezt a lépcsős algoritmust csak támogató eszközként használtuk a modellválasztás során, mivel a modellek potenciális változóit validitásuknak megfelelően manuálisan is szűrtük, és a kapott modelleket utólagosan is megvizsgáltuk és korrigáltuk. A depressziót elemző modellekben a lépcsős algoritmus nem is volt szükséges, mivel a vizsgált egészségügyi és szocio-ökonómiai változók köre egyértelműen definiált volt. A nemet és az életkort minden modellben megtartottuk kontrollváltozóként. Célunk volt továbbá azon modellek szinkronizálása, melyek hasonló függő változókkal készültek.

A többváltozós depresszió modellekben a kettőnél több szinttel rendelkező kategorikus változók teljes hatásának szignifikanciáját valószínűséghányados próbával

mértük fel. (A szintek egyedi hatása is megjelenik, vö. a „p-érték” és az „összesített p-érték” oszlopokat a vonatkozó táblázatokban.) A végleges modellek esetén $p < 0,05$ esetén tekintettünk egy hatást szignifikánsnak.

A lineáris regressziós modellek tartalmazzák a tengelymetszetet (intercept), amely csak a függő változó átlaga, ha a magyarázó változók értéke nulla (folytonos változók esetén) vagy a referenciaérték (diszkrét változók esetén). Ez a betegek referenciacsoportja, az összehasonlítási alap. Ha egy magyarázó változó hatását értelmezzük, akkor a regressziós együttható megadja az átlagos eltérést az tengelymetszethez képest. Így pl. ha a tengelymetszethez tartozó érték 3 CES-D pontszám, és egy kategorikus változó hatása -2, akkor azt mondhatjuk, hogy a betegek referenciacsoportjában átlagosan 3 volt a CES-D pontszám, míg azoknál a betegeknél, akiknél a kérdéses változó hatását vizsgáljuk átlagosan $3 - 2 = 1$ volt a CES-D pontszám. A logisztikus és az ordinális logisztikus regressziós modellek is tartalmazzák tengelymetszetet (utóbbi többet is), de ezeket kihagytuk a táblázatokból, mivel értékük nem fontos a modellek értelmezése szempontjából, és megnövelik a táblázatok méretét.

3.3.2. Modellezés

3.3.2.1. A mentőhívást befolyásoló tényezők vizsgálata

Az elemzés első fázisában logisztikus regressziós modell segítségével vizsgáltuk, hogy mely tényezők hatnak a *mentőhívás* esélyére (odds). A mentőhívást kétféleképpen vizsgáltuk: a mentőt hívó és a nem hívó betegek, illetve a 6 órán belül kórházba érkező, mentőt hívók csoportját a 6 órán túl kórházba érkező, mentőt hívó és nem mentőt hívó betegek kombinált csoportjai közötti esélyeket elemeztük. A kovariánsok vizsgálatánál a nem, az életkor és egyéb szocio-demográfiai tényezők (családi állapot, gyermekek száma, iskolai végzettség, foglalkoztatottsági státusz, egy főre jutó havi jövedelem, lakhely jellege, havi egészségügyi kiadás) mellett bevontuk a modellbe a cerebrovascularis esemény típusát (ischaemia, állományi vérzés, subarachnoidealis vérzés, TIA), a beteg mentőhíváskori állapotát mérő változókat: a pitvarfibrilláció meglétét, a felvételkori NIHSS-t, a társbetegségeket és az egészségtudatos életmódra vonatkozó változókat.

3.3.2.2. A funkcionális károsodás mértékének vizsgálata (mRS)

Az *elbocsátási és utánkövetési mRS* – funkcionális károsodás – vizsgálatokor ordinális logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk, hogy mely tényezők hatnak a funkcionális károsodásra. A modellben figyelembe vettük a potenciális hatásmódosító tényezőket, mint a felvételi NIHSS pontszám, a mentőértesítés, a pitvarfibrilláció megléte, a felvételi és az utánkövetéskor előfordult (ha volt) cerebrovascularis esemény típusa, a stroke előtti mRS pontszám, a társbetegségek, a kezelés során kapott gyógyszerelés, a stroke-to-door time, az egészségtudatossági változók, a nem, az életkor, valamint a szociodemográfiai változók hatását. Továbbá az utánkövetési mRS vizsgálatokor bevontuk a modellbe a kórházi elbocsátáskor mért mRS pontszámot is. A mentőhívás hatását kétféleképpen vizsgáltuk: a mentőt hívó és a nem hívó betegek, illetve a 6 órán belül kórházba érkező, mentőt hívók csoportját a 6 órán túl kórházba érkező, mentőt hívó és nem mentőt hívó betegek kombinált csoportjai között hogyan tért el a betegség prognózisa.

3.3.2.3. A túlélés vizsgálata

Kaplan-Meier túlélés elemzéssel és Cox-féle arányos kockázat modell segítségével vizsgáltuk mely tényezők vannak hatással a *túlélésre*. Cox-féle regressziós modellünkbe az életkort, a nemet, a felvételi NIHSS pontszámot, a stroke típusát, szociodemográfiai faktorokat, a társbetegségeket, a kórházi kezelés során kapott gyógyszereket, a stroke-to-door time-ot és az egészségtudatos életmódra vonatkozó változókat vontuk be. A mentőhívás hatását a fentiekben olvasható módokon vizsgáltuk itt is.

3.3.2.4. A post-stroke depresszió vizsgálata

Elsőként a *CES-D* és a *BDI* között, illetve az *elbocsátási és utánkövetési depresszió mértéke* között vizsgáltuk a kapcsolatot *korrelációs elemzéssel* (Pearson, Kendall és Spearman). A két depresszió skála diszkrétizált változatának kapcsolatát chí-négyzet próbával és Cramér-féle V-vel elemeztük. A diszkrétizálás az alábbi osztópontok mentén történt: CES-D: <15 pont: nincs depresszió, 15-21 pont: enyhe-közepes

depresszió, >21 pont: súlyos depresszió. **BDI**:<5 pont: nincs depresszió, 5-15 pont: enyhe-közepes depresszió, >15 pont: súlyos depresszió. A fentebbi egy előzetes elemzés volt a mérések konzisztenciájának és megbízhatóságának vizsgálatára. Megállapítottuk, hogy a *CES-D skála* a betegeket inkább a két szélső kategóriába sorolja, azaz a nincs depresszió vagy súlyos depresszió csoportokba, szemben az enyhe-közepes depressziós csoporttal. A depresszió skálák elemzéséhez *lineáris regressziót* alkalmaztunk. Különböző modellek készültek az elbocsátáskor és az utánkövetéskor mért depresszió skálák eredményeire, illetve ezek különbségére is. A kovariánsok vizsgálatánál a nem, az életkor, az NIHSS és az mRS mellett figyelembe vettük az egyéb szociodemográfiai tényezők (családi állapot, gyermekek száma, iskolai végzettség, foglalkoztatottsági státusz, egy főre jutó havi jövedelem, lakhely jellege) hatását is.

3.3.3. Modelldiagnosztika

Az illeszkedést statisztikai és vizuális eszközökkel teszteltük. A lineáris regresszióhoz Shapiro-Wilk tesztet és kvantilis-kvantilis diagramot használtunk. A logisztikus regresszióhoz Hosmer-Lemeshow tesztet és „separation plot”-ot (Greenhill et al., 2011) alkalmaztunk. Az ordinális logisztikus regresszióhoz szintén a Hosmer-Lemeshow tesztet használtuk, valamint a modell által előrejelzett értékeket ábrázoltuk az arányos esélyek (proportional odds) ellenőrzése céljából. A Cox arányos kockázat regressziós modellekhez kádrnégyzet próbát és a Schoenfeld-féle reziduálisok ábrázolását használtuk. A multikolinearitást varianciainflációs tényezővel ellenőriztük. Az értekezés későbbi részeiben nem volt probléma a modell illeszkedésével vagy a multikolinearitással, hacsak másként nem jeleztük.

Software: Az adatelemzések során az R statisztikai programnyelv, 3.6.2. verzióját használtuk a survival, survminer, generalhoslem, MASS, separationplot, ggplot2, psych, car, rms, Hmisc, stringr és questionr csomagokkal.

4. Eredmények

4.1. Eredmények a mentőhívással kapcsolatos adatelemzésekben

4.1.1 Az elsődleges értesítés jellege a stroke tünetek súlyosságának függvényében

A mentőértesítés fontosságát korábban ismertettük. Ennek ellenére a betegek a mentőszolgálatot megkerülve gyakran hívják a szintén 24 órában elérhető háziorvosi (HO) ügyeket tüneteik észlelésekor. Napjainkban is, a felvilágosító kampányok ellenére, amennyiben a beteg a tüneteit nem tartja sürgős ellátást igénylő elváltozásnak, abban az esetben hétköznap, munkaidőben háziorvosát keresi fel, mely az akut beavatkozásoknak már esélyt sem ad az idővesztés miatt. A **4. táblázat** mutatja a betegek NIHSS pontszámainak megoszlását, amely a *stroke tüneteinek súlyosságát* jellemzi, annak függvényében, hogy *elsődlegesen kit értesített/vagy* nem a beteg a stroke bekövetkezésekor. Az adatok azt tükrözik, hogy a legsúlyosabb tünetekkel (legmagasabb NIHSS pontszámmal) az egyéb betegségeik miatt már más kórházi osztályon tartózkodó betegek rendelkeztek. Őket követték azon betegek, akik a stroke tüneteinek észlelésekor azonnal a mentőszolgálatot hívták (Kruskal-Wallis rank sum test, $p < 0,001$).

4. táblázat: NIHSS átlaga és szórása az értesítés szerinti betegcsoportokban

Kit értesített elsőként?	Betegszám	NIHSS átlaga	NIHSS szórása	NIHSS alsó kvartilis	NIHSS medián	NIHSS felső kvartilis
Mentőt hívott	91	7,93	6,94	2,50	6,00	13,00
Háziorvosi ügyeletet hívott	47	3,79	4,56	1,00	2,00	4,50
Háziorvost hívott	46	3,04	3,13	0,25	2,00	5,00
Hozzá tartozót, barátot értesített	39	3,58	3,49	0,25	3,00	6,00
Várt, nem csinált semmit	19	3,05	2,61	0,50	2,00	6,00
Áthelyezés más kórházból (nem MH EK)	8	10,88	5,30	9,75	10,50	14,50

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, MH EK: Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

4.1.2. A mentőhívást befolyásoló tényezők

A betegek 24%-a (n=58) a tünetek kezdetétől számítva 6 órán belül, 38%-a (n=92) 6 és 24 órás időszávon belül, 38%-a (n=92) 24 órán túl került kórházi felvételre (*stroke-to-door time*). Megfigyeltük, hogy azon betegek között, akik később kerülnek a tünetek kezdetétől számítva kórházi felvételre, csökken az elsőként mentőt értesítők aránya. Az 58, 6 órán belül kórházba felvett beteg közül 32 (55%-uk) mentőt értesített elsőként. A 6-24 óra között kórházba felvettek 41%-a, a 24 órán túl felvettek mindössze 22%-a került az elsőként mentőt értesítő csoportba. Ebben az elemzésben a 8, más kórházból (nem MH EK) áthelyezett beteg esetében a kórházba jutás ideje nem volt releváns.

Azon 58 betegnél, akik 6 órán belül érkeztek Intézetünkbe a mentőszolgálattal, a reperfüziós kezeléssel való kimaradás okai a következők voltak: vérzéses stroke, alacsony vagy magas NIHSS pontszám, magas életkor, TIA, magas serum-vércukor szint vagy vérnyomás érték vagy INR szint, demencia, thrombocytopenia, nemrégiben végzett műtét, vagy bizonytalan, de 4,5-6 órán belüli *stroke-to-door time*.

Elsőként a mentőhívásra ható tényezők logisztikus regressziós modelljét elemezzük. Eredményeinket az **5. táblázat**ban foglaltuk össze.

Az értesítési stratégia vizsgálatába 201 beteget vontunk be, mert csak azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akinek minden vizsgálandó változóról volt adata.

A nemet és az életkort kontrollálás céljából megtartottuk az összes modellben, bár hatásuk itt nem volt szignifikáns. Három változó volt statisztikailag szignifikáns hatással a mentőhívás esélyére: a PF jelenléte (esélyhányados=2,66, K.I. 95%: [1,19-5,96], p=0,017), a stroke súlyossága felvételkor (NIHSS, esélyhányados=1,12, K.I. 95%: [1,02-1,23], p=0,022), és a lakhely típusa.

5. táblázat: Az értesítési stratégia (mentőhívás) vizsgálata logisztikus regressziós modellel

Referencia kategória	Változó (n=201)	Esélyhányados	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték
Férfi	Nem - nő	1,07	0,53	2,16	0,847
	Életkor	0,98	0,95	1,01	0,141
	Felvételi NIHSS	1,12	1,02	1,23	0,022
Nincs jelen	Pitvarfibrilláció - ismert	2,66	1,19	5,96	0,017
Nincs jelen	Pszichiátriai betegség - ismert	2,2	0,98	4,97	0,057
Nincs jelen	Aphasia - ismert	1,99	0,99	3,98	0,052
Családi ház	Tégla építésű ház	10,96	1,35	88,67	0,025
	Panel ház	18,79	2,16	163,75	0,008
	Más típus	47,49	3,74	603,15	0,003

K.I.: Konfidencia intervallum, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

A lakhely jellegének vizsgálatakor referencia kategóriánk a családi ház típusa volt (n=28). Összehasonlítva ezt a lakhelytípust a többi típussal, a mentőértesítés bekövetkeztére nagyobb esélyt mutattak a következők: téglapépület (n=126, esélyhányados=10,96, K.I. 95%: [1,35-88,67], p=0,025), panelépület (n=39, esélyhányados=18,79, K.I. 95%: [2,16-163,75], p=0,008), egyéb típus (n=10, esélyhányados=47,49, K.I. 95%: [3,74-603,15], p=0,003). A lakóhely típusának hatása az urbanizáció és a társadalmi-gazdasági státusz hatásával magyarázható.

A fentiek felül érdemes még megemlíteni, hogy a pszichiátriai betegség jelenléte (esélyhányados=2,20, K.I. 95%: [0,98-4,97], p=0,057) és az aphasia (esélyhányados=1,99, K.I. 95%: [0,99-3,98], p=0,052) közel-szignifikáns hatással volt a mentőhívás esélyére.

A 6 órán belüli *stroke-to-door time* csoportban a mentőértesítésre ható faktorokat külön vizsgálatban elemeztük. Ennek az elemzésnek az eredménye alapján szignifikáns hatást mutatott a stroke kezdeti súlyossága (NIHSS, esélyhányados=1,11, K.I. 95%:

[1,04–1,18], $p < 0,001$) és az anamnézisben szereplő pszichiátriai betegség (esélyhányados=2,79, K.I. 95%: [1,14–6,82], $p=0,025$).

4.1.3. Az elbocsátási és az 1 éves utánkövetési módosított Rankin értékre ható tényezők

A kórházi elbocsátáskor és az 1 éves utánkövetéskor, a módosított Rankin Skálán mért funkcionális károsodás elemzésekor ordinális logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk. Csak az életben maradt betegek kerültek be az elemzésbe, - akinek a mRS pontszámuk 6 alatt volt. A túlélést külön elemzésben vizsgáltuk. A Hosmer-Lemeshow teszt szerint a modellek illeszkedése elfogadható volt (elbocsátási mRS: $p=0,822$, utánkövetési mRS: $p=0,586$). Az arányos esélyek feltevésének (proportional odds assumption) grafikus ellenőrzése azt mutatta, hogy a feltevés nem minden esetben állja meg a helyét, így az eredményeket óvatosan kell értelmezni és használni. Az utánkövetési mRS-modell esetében az egyik beteget kiugró értékek miatt (outlier) ki kellett zárni az elemzésből, hogy elfogadható legyen a modell illeszkedése.

Az elbocsátási és az egyéves követés során az mRS előrejelzőit a **6. táblázatban** foglaltuk össze. Az *elbocsátáskori* funkcionális károsodás mértéke (*mRS*) összefüggésben van az életkorral, a felvételi NIHSS pontszámmal, a stroke típusával és a stroke előtti mRS-el.

Az *utánkövetési mRS* előrejelzői, amelyek egy évvel a stroke után jelentős hatást gyakoroltak az mRS-re a következők voltak: az életkor, a felvételi NIHSS pontszám, a kórházi elbocsátáskor mért mRS és az ismétlődő stroke. A modellezés során figyelembe vettük a PF jelenlétét, de ez nem mutatott összefüggést az elbocsátáskor, vagy az utánkövetéskor mért mRS értékekkel.

6. táblázat: Az elbocsátáskori és az utánkövetési mRS-re ható tényezők

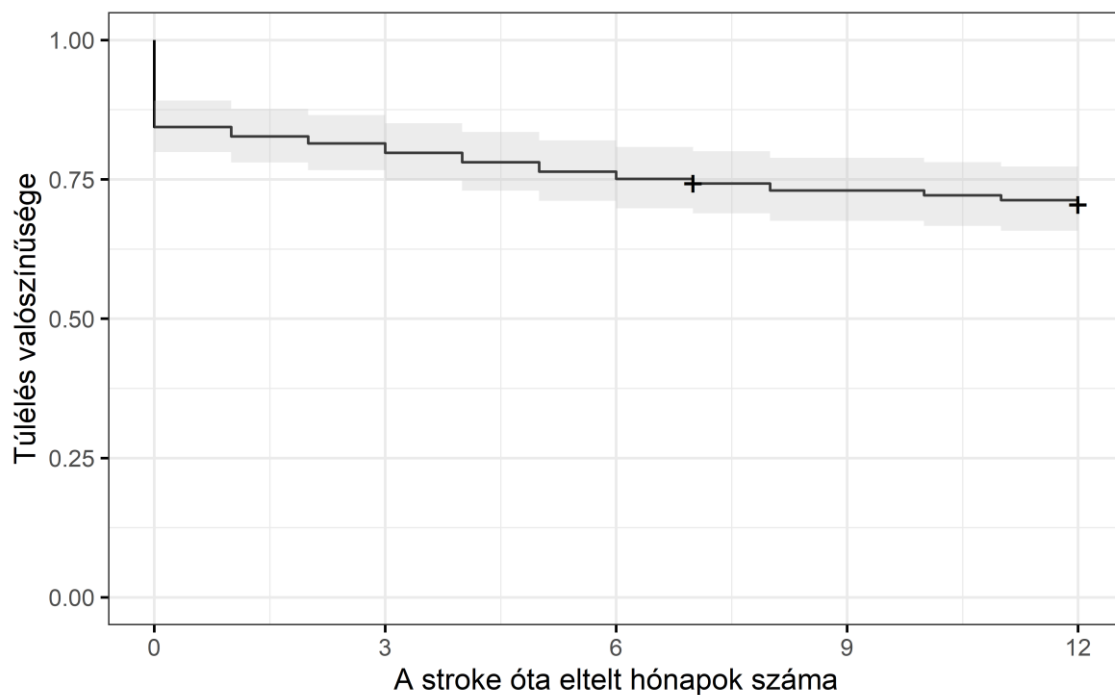
	Referencia kategória	Változó	Esélyhányados	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték
Elbocsátáskor mért mRS, n=218	Férfi	Nem – nő	0,66	0,36	1,23	0,195
		Életkor	1,03	1,01	1,06	0,001
		Felvételi NIHSS	1,55	1,41	1,73	<0,001
	Stroke típusa: nincs friss eltérés a felvételi koponya CT-n	Stroke típusa - új ischemia	3,68	1,70	8,29	0,001
		Stroke típusa - hemorrhagia/subarachnoidealis vérzés	14,27	3,25	64,56	<0,001
		Stroke típusa - TIA	0,40	0,11	1,30	0,136
	Nincs mentőértesítés 6 órán belül	Mentőértesítés 6 órán belül	0,69	0,28	1,64	0,401
	Pre-stroke mRS=0-1	Pre-stroke mRS > 1	7,47	3,13	18,15	<0,001
Utánkövetési mRS, n=150	Férfi	Nem – nő	1,01	0,43	2,38	0,982
		Életkor	1,05	1,02	1,09	0,006
		Felvételi NIHSS	1,19	1,04	1,37	0,014
	Pre-stroke mRS=0-1	Pre-stroke mRS > 1	1,77	0,52	6,20	0,365
	Elbocsátási mRS=0	Elbocsátási mRS = 1	7,68	2,53	25,15	<0,001
		Elbocsátási mRS = 2	27,88	7,17	117,22	<0,001
		Elbocsátási mRS = 3	172,11	27,17	1255,56	<0,001
		Elbocsátási mRS = 4	255,78	46,64	1605,84	<0,001
	Új stroke típusa: Nincs új stroke	Új stroke típusa - ischemia	15,18	4,00	60,91	<0,001
		Új stroke típusa - TIA	2,67	0,11	26,13	0,445
	Nincs mentőértesítés 6 órán belül	Mentőértesítés 6 órán belül	1,34	0,40	4,46	0,631

K.I.: Konfidencia intervallum, mRS: modified Rankin Skála, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, TIA: transient ischemic attack

Külön elemeztük azokat, akik a tünetek jelentkezését követő 6 órán belül hívtak mentőt. Nem volt szignifikáns hatása a mentőhívásnak sem az elbocsátási mRS-re (esélyhányados=0,69, K.I. 95%: [0,28–1,64], $p=0,401$), sem a follow up mRS-re (esélyhányados=1,34, K.I. 95%: [0,40–4,46], $p=0,631$).

4.1.4. Az 1 éves túlélés vizsgálata

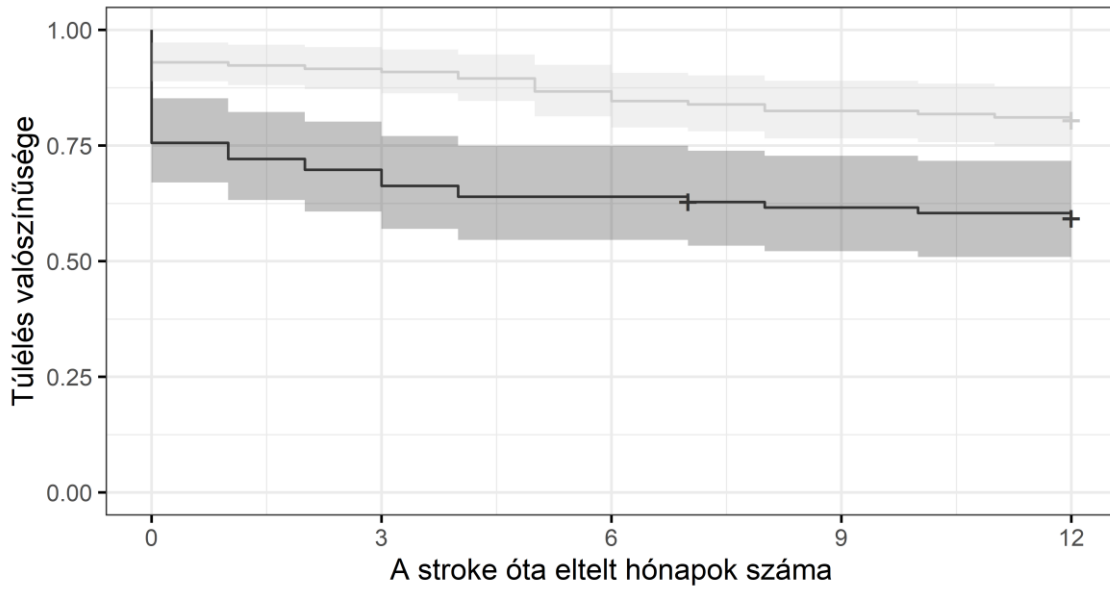
A továbbiakban megvizsgáltuk a betegek túlélését Kaplan-Meier túlélés elemzés és Cox-féle arányos kockázat modell segítségével is.



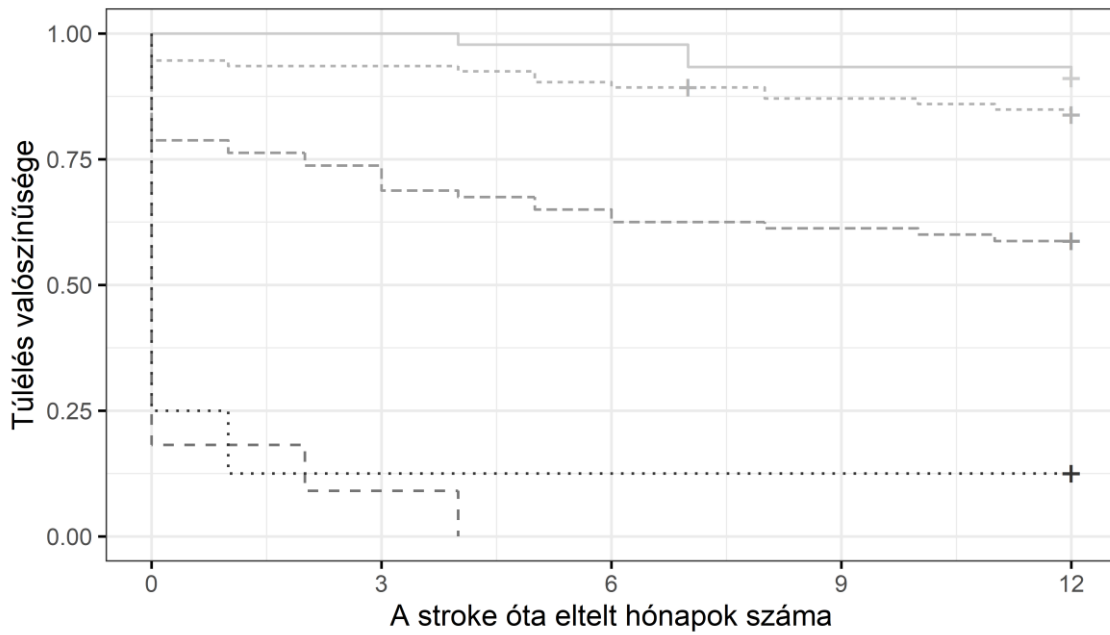
3. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbe

A Kaplan-Meier túlélés elemzés alapján, az adatfelvételt követő 12. hónapban – cenzorált adatok mellett – a betegek több mint kétharmada (70%, K.I. 95%:[65%-77%]) életben volt. Ezt szemlélteti a **3. ábra**.

Jelmagyarázat: Nem mentőt hívott Mentőt hívott
 Sávok: 95%-os
 konfidencia intervallum



NIHSS: 0 1-4 5-15 16-20 21-42



4. ábra: Kaplan-Meier görbék mentőhívás és NIHSS szerint

A **4. ábrán** látható, hogy bár első ránézésre úgy tűnik, mintha a mentőhívás csökkentené a betegek túlélési esélyeit, de ennek háttérében valójában a mentőt hívó betegek súlyosabb állapota áll (NIHSS). Ezt az állítást a regressziós elemzések is alátámasztották.

A mentőhívás hatását a túlélésre *Cox-féle arányos kockázati modellekkel* is vizsgáltuk (**7. táblázat**).

7. táblázat: Cox-féle arányos kockázati modell

Referencia kategória	Változó	Relatív kockázati	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték
	n=227,halálozások száma=63				
Férfi	Nem – nő	0,95	0,51	1,79	0,881
	Életkor	1,05	1,02	1,08	<0,001
	Felvételi NIHSS	1,16	1,12	1,21	<0,001
Nem kapott	Statin – a kórházi kezelés során kapott	0,25	0,10	0,64	0,004
Nem kapott	Thrombocytá aggregáció-gátló – a kórházi kezelés során kapott	0,48	0,29	0,81	0,006
Nincs mentőértesítés 6 órán belül	mentőértesítés 6 órán belül	0,66	0,33	1,31	0,233

K.I.: Konfidencia intervallum, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

A chí-négyzet teszt ($p=0,250$) és a Schoenfeld-féle reziduálisok alapján a modell illeszkedése megfelelő volt. A Cox regressziós modellben az életkor ($RH=1,05$, K.I. 95%: $[1,02-1,08]$, $p<0,001$) és az NIHSS magasabb pontszáma ($RH=1,16$, K.I. 95%: $[1,12-1,21]$, $p <0,001$) negatívan befolyásolta a halálozás relatív kockázati. Emellett azt találtuk, hogy a kórházi kezelés során adott statin terápia ($RH=0,25$, K.I. 95%: $[0,10-0,64]$, $p <0,005$) és TAG kezelés ($RH=0,48$, K.I. 95%: $[0,29-0,81]$, $p <0,006$) pozitívan befolyásolta a halálozás relatív kockázati.

Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 6 órán belüli mentőhívásnak nincs szignifikáns független hatása a halálózásra a vizsgált, reperfüziós terápiában nem részesülő betegek körében (RH=0.66, 95% CI: [0.33–1.31], p=0.233).

4.2. Eredmények a poststroke depresszióval kapcsolatos adatelemzésekben

4.2.1. A vizsgálati populáció leírása

A depressziós tünetek felmérésére irányuló vizsgálatba bevont betegek jellemzőit a **8. táblázat** foglalja össze. Azok a betegek, akiknek depresszióját a depresszió skálák alapján lehetett értékelni, szignifikánsan fiatalabbak voltak átlagosan, mint a skálák eredményeivel nem rendelkezők csoportjába tartozó betegek. Ez igaz mind a távozási, mind az utánkövetési depresszióra (n=176; 67.2±13.8 vs. n=74 76.3±11.4 év, p<0.001 és n=123; 66.1±13.9 vs. n=127; 73.6±12.6 év, p<0.001 a Welch's t-test használatával). Az akut fázisban 9,1 évvel, a krónikus fázisban 7,5 évvel voltak idősebbek azok, akiknél nem történt depresszió skála kitöltés. Tehát idősebb életkorban, a társbetegségek jelenléte és a rosszabb fizikai és kognitív állapot miatt a skálák értelmezése és megválaszolása kevésbé volt jellemző.

A vizsgálatba bevont 250 beteg 64%-a volt önellátó (mRS≤2) a kórházból való elbocsátáskor, és 55%-uk (125/229) volt önellátó (mRS≤2) az egyéves utánkövetéskor (229 betegnek volt utánkövetési mRS mérése). Az akut szakaszban a depresszió mérésére alkalmas kérdőívet kitöltő 176 beteg 84%-a (148) volt önellátó elbocsátáskor. Az utánkövetéskor a CES-D és a Beck kérdőívet kitöltő 123 betegnek pedig a 86%-a (106) volt önellátó még elbocsátáskor.

Statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk az elbocsátáskori mRS pontszám és mind a távozáskori, mind az utánkövetési CES-D és Beck skála kitöltése között (p<0.001 Pearson-féle khi-négyzet teszt alkalmazásával mindkét időpontban). Az alacsonyabb mRS pontszámúak körében inkább elérhetőek a depresszió kérdőívek kitöltésével mért adatok. Azonban ebben az elemzésben a halottak (mRS=6) is benne voltak, akiknek a CES-D és Beck skála kitöltésére nem mindig volt lehetőségük még mielőtt elhaláloztak.

8. táblázat: A poststroke depresszió alvizsgálatba bevont betegek szociodemográfiai jellemzői

Változó	Összes beteg (n=250), (változás jelezve az adott változónál)	Elbocsátáskor kitöltött depresszió skálával rendelkezők (n=176)	1 éves utánkövetéskor kitöltött depresszió skálával rendelkezők kiindulási értékei (n=123)
Életkor (átlag±SD)	69,9±14,4	67,2 ±14,6	66,0±15,0
Férfi:nő	118:132	90:86	60:63
Ischemiás stroke szám (db)	186	122	85
Egy főre jutó átlagos nettó havi jövedelem (ezer Ft/hó)	n=199	n=176	n=123
0-50	30	27	18
50-100	76	64	42
100-150	56	48	38
150-200	27	26	17
több, mint 200	10	10	8
Iskolai végzettség	n=200	n=176	n=123
Maximum általános iskolai	38	34	21
Szaktunoképző	66	54	37
Érettségi/szakközépiskola/OKJ	61	54	38
Főiskolai/egyetemi végzettség	35	34	27
Távozási mRS median és IQR	median: 2 IQR: 4 (1-4)	median: 1 IQR: 2 (1-3)	median: 1 IQR: 1 (1-2)
Utánkövetési mRS median és IQR	median: 3 IQR: 6 (1-7)	median: 1 IQR: 3 (1-4)	median: 1 IQR: 1 (1-2)
távozási mRS ≤ 2 (db)	161 (n=250)	148 (n=176)	106 (n=123)
utánkövetési mRS ≤ 2 (db)	125 n=229*	118 n=159**	110 n=123
elbocsátási CES-D pontszám (átlag és SD)	-	16,39±9,84 n=176	14,85±9,42 n=122
utánkövetési CES-D pontszám (átlag és SD)	-	14,75± 9,31 n=122	14,78±9,27 n=123
elbocsátási Beck pontszám (átlag és SD)	-	7,39±5,91 n=176	6,42±5,37 n=122
utánkövetési Beck pontszám (átlag és SD)	-	6,38± 5,27 n=122	6,41±5,26 n=123

mRS: módosított Rankin Skála, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

*229 utánkövetési mRS értékkel rendelkező betegből 125 volt önálló az utánkövetéskor;

** 159 olyan beteg volt, akinek utánkövetési mRS és kiindulási depresszió skála értéke is volt

4.2.2. Az elbocsátási és utánkövetési depresszió skálák kapcsolata

A 9. táblázatban tünettük fel a kórházi elbocsátáskor és az egyéves utánkövetéskor felvett CES-D és a BDI értékek közötti korrelációs elemzéssel (Pearson, Kendall és Spearman) kimutatott összefüggéseket.

9. táblázat: Az elbocsátási és utánkövetési depresszió skálák kapcsolata

Első változó	Második változó	Pearson korreláció	Pearson p-érték	Kendall korreláció	Kendall p-érték	Spearman korreláció	Spearman p-érték
Beck pontszám távozáskor	Beck pontszám utánkövetéskor	0,662	<0,001	0,572	<0,001	0,715	<0,001
Beck pontszám távozáskor	CESD pontszám távozáskor	0,810	<0,001	0,633	<0,001	0,807	<0,001
Beck pontszám távozáskor	CESD pontszám utánkövetéskor	0,624	<0,001	0,465	<0,001	0,632	<0,001
Beck pontszám utánkövetéskor	CESD pontszám távozáskor	0,639	<0,001	0,510	<0,001	0,661	<0,001
Beck pontszám utánkövetéskor	CESD pontszám utánkövetéskor	0,748	<0,001	0,550	<0,001	0,715	<0,001
CESD pontszám távozáskor	CESD pontszám utánkövetéskor	0,674	<0,001	0,510	<0,001	0,683	<0,001

A két depresszió skála értékei alapján elbocsátási és utánkövetési depresszió mértéke folytonos változóként értékelve jól korrelált az akut fázisban, és egy év múlva is.

Ha nem folyamatos változóként, hanem 3 kategóriában elemezzük a depresszió súlyosságát (nincs depresszió, enyhe-közepes depresszió, súlyos depresszió), akkor is van megfelelés a két mérőmódszer között.

Kategorizált esetben a Khi négyzet próba alapján van összefüggés a változók között, a Carmér V alapján pedig ez az összefüggés közepes erősségű. Ez igaz mind a discharge, mind a FUP esetre.

A CES-D és a BDI skálák között a jelenleg alkalmazott kategóriahatárokkal az egyik különbség az, hogy a Beck-skála kevésbé hajlamos súlyosnak minősíteni az esetet, másrészt a CES-D által “nem depressziós” tartott esetek harmadát viszont enyhe-közepes súlyosnak minősíti. Tehát ez alapján az mondható, hogy a BDI az enyhe-közepsúlyos minősítés felé tolja a kategorizálást mindkét irányból, azaz a CES-D-hez képest kevésbé polarizál.

10. táblázat: Betegeink kategorizálása a depresszió súlyossága alapján elbocsátáskor

Betegszám		Elbocsátási CES-D alapján a depresszió mértéke		
		nincs	enyhe-közepes	súlyos
Elbocsátási Beck alapján a depresszió mértéke	nincs	61	11	2
	enyhe-közepes	24	25	31
	súlyos	0	3	19

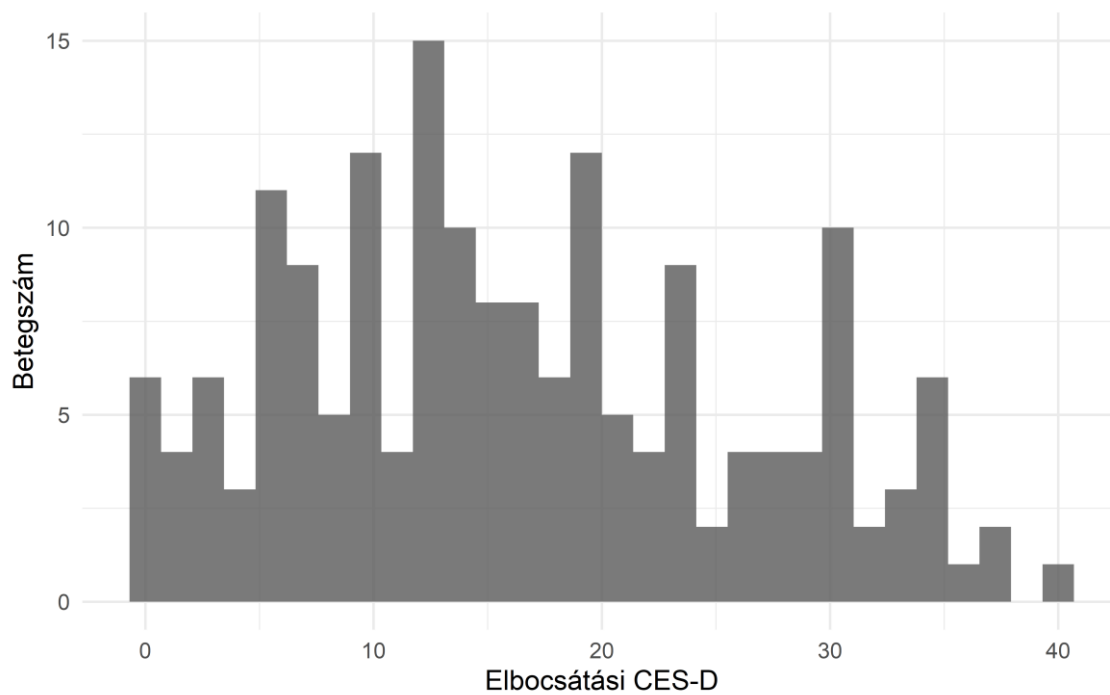
11. táblázat: Betegeink kategorizálása a depresszió súlyossága alapján utánkötéskor

Betegszám		Utánkötési CES-D alapján a depresszió mértéke		
		nincs	enyhe-közepes	súlyos
Utánkötési Beck alapján a depresszió mértéke	nincs	45	9	1
	enyhe-közepes	20	20	15
	súlyos	0	1	12

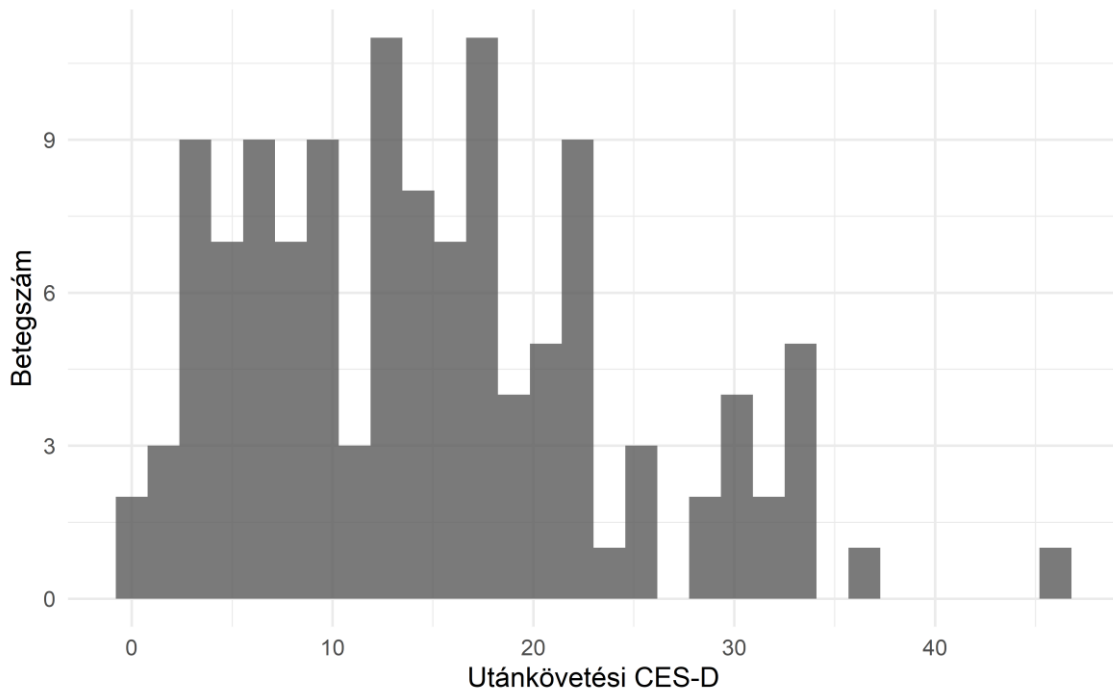
A **10. és 11. táblázatban** láthatóak a betegszámok a depresszió súlyossága szerint kategorizálva elbocsátáskor és az utánkötéskor mindkét skálán (CES-D és Beck). A ponthatáraink a következők voltak: CES-D: <15 pont: nincs depresszió, 15-21 pont: enyhe-közepes depresszió, >21 pont: súlyos depresszió. BDI: <5 pont: nincs depresszió, 5-15 pont: enyhe-közepes depresszió, >15 pont: súlyos depresszió.

4.2.3. A CES-D pontszámok eloszlása

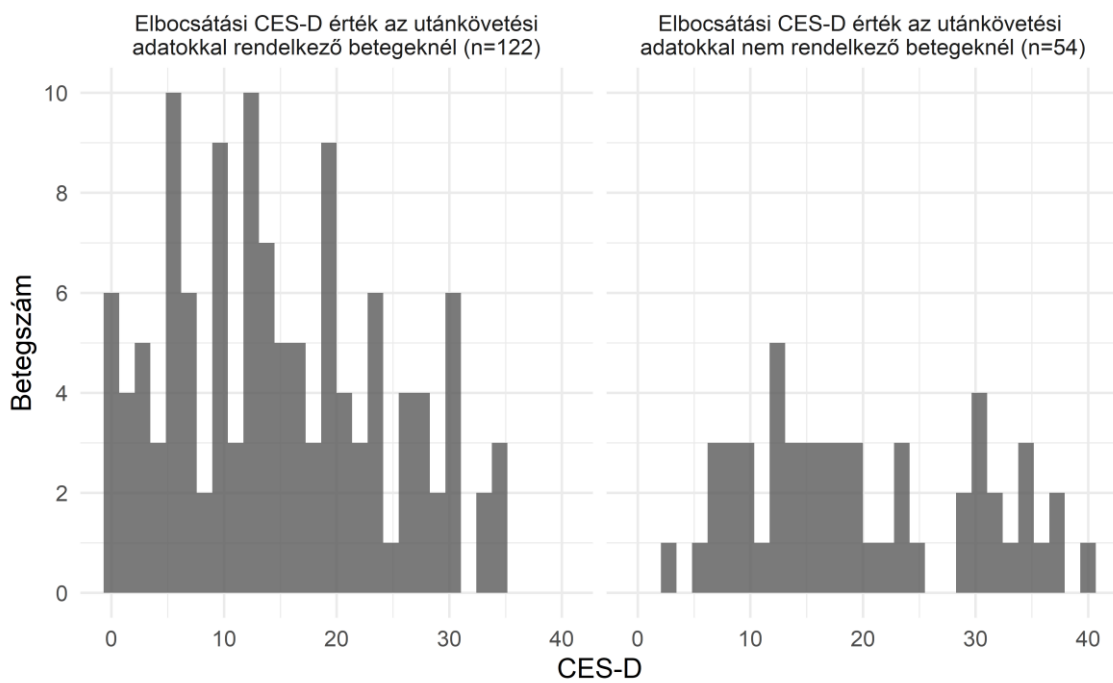
A kórházból való elbocsátásnál és az egyéves utánkötésnél mért CES-D pontszámok eloszlása az **5. ábrán** látható. A mintázat egy nem depressziós csoportra (CES-D: <10 pont), közepesen súlyos depressziós csoportra (CES-D: 10-25 pont) és súlyosan depressziós alcsoportra (CES-D: >25 pont) különíthető el mind az elbocsátásnál, mind az utánkötéskor. Az 5./c ábra alapján ez az eloszlás hasonló azoknál, ahol csak a kezdeti CES-D pontszám érhető el.



5./a ábra: A CES-D pontszámok eloszlása a kórházból történt elbocsátáskor (n=176)

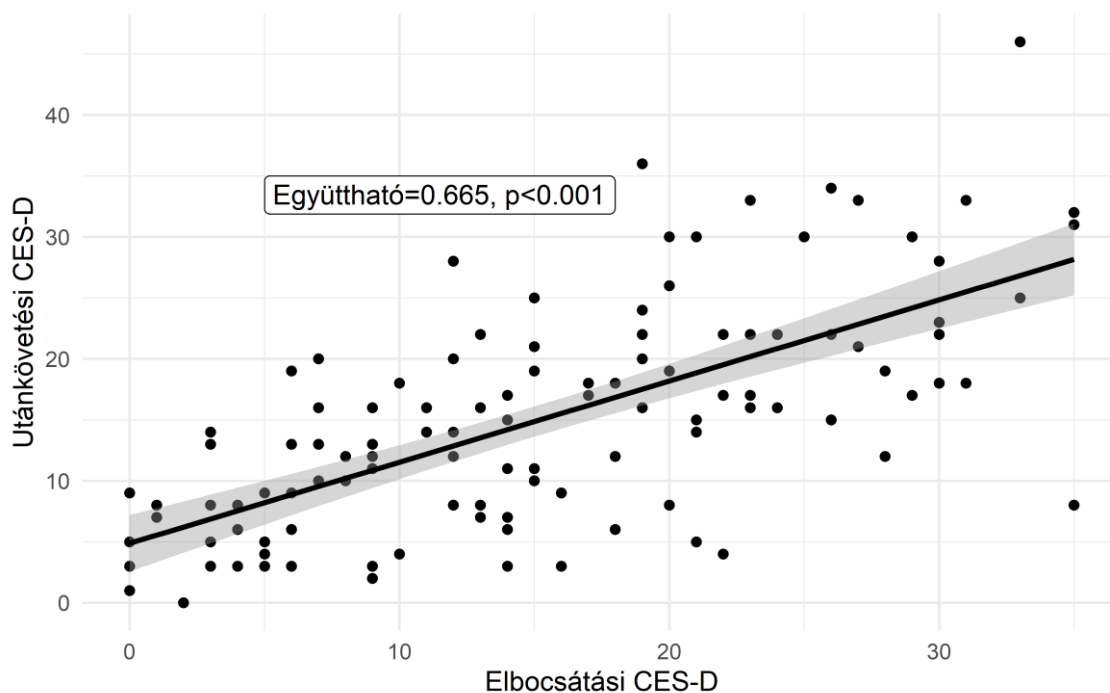


5./b ábra: A CES-D pontszámok eloszlása az egyéves utánkövetéskor (n=122)



5./c ábra: Az utánkövetési értékkel rendelkezők, illetve nem rendelkezők elbocsátási CES-D pontszámai (n=122+54)

A 6. ábrán a CES-D pontszám betegenkénti értéke látható az utánkövetéskor és elbocsátáskor.



6. ábra: Az elbocsátáskor és utánkövetéskor mért CES-D lineáris regressziós modellje

Együttható: a regressziós egyenes meredeksége, Szürke sáv: a regressziós egyenes 95%-os konfidenciaintervalluma.

Elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a depresszió súlyosabb volt az elbocsátáskor, azoknál a depresszió utánkövetésnél is súlyosabbnak bizonyult.

4.2.4. A távozási CES-D pontszámra ható változók

A távozási CES-D pontszámok elemzéséhez lineáris regressziós modellt alkalmaztunk (12. táblázat). A Shapiro-Wilk teszt ($p=0,086$) és a normál kvantilis-kvantilis diagram szerint az illeszkedés elfogadható. Modellünkbe a foglalkoztatottságot, az iskolázottságot és egy főre jutó havi jövedelmet is bevontuk. A modellben szereplő változók a vizsgálat többi, depresszióval kapcsolatos modelljében is fontosnak bizonyultak.

12. táblázat: A távozási CES-D pontszámra ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	16,646	8,669	24,623	<0,001	<0,001	176
Férfi	Nem - nő	2,401	-0,554	5,356	0,113	0,113	85
	Életkor	0,007	-0,134	0,148	0,922	0,922	176
	Felvételi NIHSS	-0,219	-0,811	0,372	0,468	0,468	176
0-2 pont	Elbocsátási mRS 3-6	4,401	-0,225	9,026	0,064	0,064	27
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	5,703	0,852	10,555	0,022	0,022	143
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség (n=34)	Szakképzés (n=53)	-1,710	-5,808	2,387	0,414	0,038	54
	Középiskola/gimnázium* (n=54)	-5,683	-9,871	-1,496	0,009		54
	Főiskolai/egyetemi végzettség (n=34)	-4,555	-9,649	0,539	0,082		34
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF (n=27)	50-100 ezer HUF (n=64)	-4,391	-8,851	0,070	0,055	0,368	64
	100-150 ezer HUF (n=48)	-3,870	-8,568	0,829	0,108		49
	150-200 ezer HUF (n=26)	-2,813	-8,300	2,673	0,316		26
	Több, mint 200 ezer HUF (n=10)	-5,266	-12,659	2,126	0,165		10

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála. Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás; inaktív munka státus: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségűek.

Azt találtuk, hogy akik a stroke előtt nem álltak *munkaviszonyban*, azok magasabb CES-D pontszámot értek el – átlagosan 5,703 ponttal – mint azok, akik a stroke előtt aktívan dolgoztak.

Továbbá az általános iskolai (vagy alacsonyabb) végzettségű betegeknél bármely magasabb *iskolai végzettséggel* rendelkezők alacsonyabb CES-D pontszámot értek el, átlagosan 1,71–5,683 ponttal. Azonban ezek közül csak a középiskolai végzettség és az oktatási változó összesített hatása volt szignifikáns hatással a CES-D pontszámra.

Az általunk vizsgált nem szocio-ökonómiai változók közül csak a (*távozási mRS* értékével mért) segítségre szoruló állapotnál ($mRS \geq 3$) láttunk kimutatható hatást ($p=0,06$) a távozási CES-D értékre. A segítségre önállóan nem képes betegek átlagosan magasabb CES-D pontszámot értek el az önellátókhöz képest.

Ebben a modellben a többi változó nem mutatott szignifikáns hatást az elbocsátási CES-D értékre.

Összefoglalva: az akut cerebrovasculáris esemény után az elbocsátásnál a depressziós tünetek súlyosságának fő előrejelzői a CES-D skálán mérve az alany iskolázottsági szintje és a korábbi foglalkoztatási státusza voltak.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban ugyanazon változók esetén találtunk szignifikáns hatást, mint a teljes betegkör vizsgálatakor.

4.2.5. A távozási Beck pontszámra ható változók

A távozási Beck pontszámok elemzéséhez lineáris regressziós modellt alkalmaztunk (13. táblázat). A Shapiro-Wilk teszt ($p=0,009$) és a normál kvantilis-kvantilis diagram szerint az illeszkedés elfogadható. Modellünkbe itt is a foglalkoztatottságot, az iskolázottságot és egy főre jutó havi jövedelmet is bevontuk.

13. táblázat: A távozási Beck pontszámra ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	7,639	2,977	12,301	0,002	0,002	176
Férfi	Nem - nő	0,734	-0,993	2,461	0,406	0,406	85
	Életkor	0,027	-0,055	0,109	0,525	0,525	176
	Felvételi NIHSS	-0,111	-0,456	0,235	0,532	0,532	176
0-2 pont	Elbocsátási mRS 3-6	2,970	0,267	5,673	0,033	0,033	27
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	3,181	0,346	6,016	0,029	0,029	143
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség (n=34)	Szaktanácsadó (n=53)	-2,226	-4,621	0,168	0,070	0,008	54
	Középiskola/gimnázium* (n=54)	-4,198	-6,644	-1,751	0,001		54
	Főiskolai/egyetemi végzettség (n=34)	-3,800	-6,777	-0,823	0,013		34
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF (n=27)	50-100 ezer HUF (n=64)	-2,950	-5,557	-0,344	0,028	0,247	64
	100-150 ezer HUF (n=48)	-2,838	-5,583	-0,092	0,044		49
	150-200 ezer HUF (n=26)	-2,698	-5,904	0,508	0,101		26
	Több, mint 200 ezer HUF (n=10)	-2,521	-6,841	1,799	0,254		10

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála.

Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás, inaktív munka státus: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségűek

Azt találtuk, hogy akik a stroke előtt nem álltak *munkaviszonyban*, azok magasabb Beck pontszámot értek el – átlagosan 3,181 ponttal – mint azok, akik a stroke előtt aktívan dolgoztak.

Továbbá az általános iskolai (vagy alacsonyabb) végzettségű betegeknél bármely magasabb *iskolai végzettséggel* rendelkezők alacsonyabb Beck pontszámot értek el, átlagosan 2,226–4,198 ponttal. Azonban ezek közül csak a középiskolai végzettség, az egyetemi végzettség és az oktatási változó összesített hatása volt szignifikáns hatással a Beck pontszámra. A szakmunkásképző hatása marginálisan volt szignifikáns ($p=0.07$).

A legalacsonyabb *egy főre jutó havi jövedelem* kategóriába (0-50 ezer Ft/hó) tartozó betegekhez képest a következő két magasabb jövedelemkategóriába tartozó betegek (50-100 ezer Ft/hó és 100-150 ezer Ft/hó) szignifikánsan alacsonyabb depresszió pontszámot értek el átlagosan. A magasabb jövedelemkategóriákba esők között átlagosan 2,521–2,950-al volt alacsonyabb a Beck pontszám a legrosszabbul keresőkhöz képest.

Az általunk vizsgált nem szocio-ökonómiai változók közül csak a (*távozási mRS* értékével mért) segítségre szoruló állapotnál ($mRS \geq 3$) láttunk szignifikáns hatást ($p=0,033$) a távozási Beck értékre. A segítségre önállóan nem képes betegek átlagosan 2,97-tel magasabb Beck pontszámot értek el az önellátókhöz képest.

Ebben a modellben a többi változó nem mutatott szignifikáns hatást az elbocsátási Beck értékre.

Összefoglalva: az akut cerebrovasculáris esemény után az elbocsátásnál a depressziós tünetek súlyosságának fő előrejelzői a Beck skálán mérve az alany iskolázottsági szintje, a jövedelem, a korábbi foglalkoztatási státusza és a segítségre szoruló állapot voltak.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban ugyanazon változók esetén találtunk szignifikáns hatást, mint a teljes betegkör vizsgálatakor.

4.2.6. Az utánkövetési CES-D pontszámra ható változók

Az utánkövetési CES-D értékre ható tényezők vizsgálata szintén *lienáris regressziós modell* segítségével történt (14. táblázat). A Shapiro-Wilk teszt ($p=0,519$) és a normál kvantilis-kvantilis diagram szerint az illeszkedés elfogadható.

14. táblázat: az utánkövetési CES-D pontszámra ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	P-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	17,258	8,281	26,235	<0,001	<0,001	123
Férfi	Nem - nő	3,048	-0,344	6,440	0,081	0,081	63
	Életkor	0,042	-0,109	0,194	0,585	0,585	123
	Felvételi NIHSS	-0,530	-1,196	0,135	0,121	0,121	123
0-2 pont	Elbocsátási mRS: 3-5	-0,594	-7,595	6,407	0,868	0,868	17
0-2 pont	FUP mRS: 3-5	10,842	3,432	18,252	0,005	0,005	13
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	2,655	-2,618	7,927	0,326	0,326	98
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség (n=21)	Szaktanácsadó (n=37)	1,243	-3,630	6,115	0,618	0,081	37
	Középiskola/gimnázium * (n=38)	-3,985	-8,800	0,830	0,108		38
	Főiskolai/egyetemi végzettség (n=27)	-2,162	-7,821	3,497	0,456		27
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF (n=18)	50-100 ezer HUF (n=42)	-7,560	-12,611	-2,510	0,004	0,017	42
	100-150 ezer HUF (n=38)	-9,385	-14,821	-3,948	0,001		38
	150-200 ezer HUF (n=17)	-7,781	-14,170	-1,393	0,019		17
	Több, mint 200 ezer HUF (n=8)	-8,939	-16,910	-0,968	0,030		8

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála.

Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás, inaktív munka státus: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségűek

A legalacsonyabb *egy főre jutó havi jövedelem* kategóriába (0-50 ezer Ft/hó) tartozó betegekhez képest a bármelyik magasabb jövedelemkategóriába tartozó betegek szignifikánsan alacsonyabb depresszió pontszámot értek el átlagosan. A magasabb jövedelemkategóriákba esők között átlagosan 7,56 - 9,385-al volt alacsonyabb a CES-D pontszám a legrosszabbul keresőkhöz képest. A referencia csoportnak 17,258 volt az átlagos utánkövetési CES-D pontszáma, lásd a 14. táblázat Tengelymetszet értékét. A *foglalkoztatottsági* státusz elvesztette az elbocsátási CES-D-nél észlelt hatását. Az iskolai végzettség összesített hatása ($p=0,081$) és a nem hatása ($p=0,081$) marginálisan volt kimutatható.

Az utánkövetési CES-D pontszámmal rendelkezők közül 17 beteg volt önellátásra képtelen ($mRS \geq 3$) elbocsátáskor, közülük 6 beteg önellátó szintre javult az egyéves utánkövetés idejére. Azonban két, elbocsátáskor még önellátó beteg az utánkövetés idejére az önellátásban már segítségre szorult.

Az *utánkövetés*kor *mRS*-el mért segítségre szoruló állapot hatása ($mRS \geq 3$) szignifikáns volt az utánkövetéskor mért CES-D pontszámra ($p=0,005$). Azok, akik a követés során önellátásra csak segítséggel voltak képesek, a CES-D skálán átlagosan 10,842 ponttal magasabb pontszámot értek el, mint azok, akik önellátóak voltak az egyéves követés során (lsd. Tengelymetszet). A távozási *mRS*-sel mért önellátási képesség távozási CES-D-en mért hatását az utánkövetéskor mért CES-D pontszámra már elvesztette ($p=0,9$).

A modellben szereplő további változók nem mutattak szignifikáns hatást. Összegezve az önellátási képesség elvesztése és az alacsony jövedelem a legfőbb előrejelzői az utánkövetéskor mért poststroke depresszióknak.

Vizsgálatunkat itt is elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban a jövedelem és az, hogy a beteg utánkövetéskor segítségre szorult ($mRS \geq 3$) szignifikáns hatással volt az utánkövetéskor mért CES-D pontszámra. Továbbá a stroke súlyossága ($p=0,058$), a nem ($p=0,087$) és az összesített iskolai végzettség hatása ($p=0,083$) marginálisan kimutatható volt.

4.2.7. Az utánkövetési Beck pontszámra ható változók

Az utánkövetési Beck értékre ható tényezők vizsgálata szintén *liénáris regressziós modell* segítségével történt (**15. táblázat**). A Shapiro-Wilk teszt ($p=0,0002$) és a normál kvantilis-kvantilis diagram szerint az illeszkedés elfogadható.

15. táblázat: az utánkövetési Beck pontszámra ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	5,130	0,144	10,115	0,046	0,046	123
Férfi	Nem - nő	1,952	0,068	3,836	0,045	0,045	63
	Életkor	0,007	-0,077	0,091	0,878	0,878	123
	Felvételi NIHSS	0,087	-0,282	0,457	0,644	0,644	123
0-2 pont	Elbocsátási mRS: 3-5	0,091	-3,797	3,978	0,964	0,964	17
0-2 pont	FUP mRS: 3-5	5,731	1,616	9,847	0,007	0,007	13
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	2,656	-0,273	5,584	0,078	0,078	98
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség (n=21)	Szaktanácsadó (n=37)	0,296	-2,410	3,002	0,831	0,132	37
	Középiskola/gimnázium * (n=38)	-2,252	-4,926	0,422	0,102		38
	Főiskolai/egyetemi végzettség (n=27)	-0,679	-3,822	2,463	0,673		27
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF (n=18)	50-100 ezer HUF (n=42)	-2,200	-5,005	0,605	0,127	0,263	42
	100-150 ezer HUF (n=38)	-3,075	-6,094	-0,056	0,048		38
	150-200 ezer HUF (n=17)	-3,758	-7,306	-0,211	0,040		17
	Több, mint 200 ezer HUF (n=8)	-2,591	-7,017	1,836	0,254		8

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála. Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás, inaktív munka státusz: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségűek

Az utánkövetési Beck pontszámra a *nem hatása* szignifikáns volt, a nők átlagosan 1,952 ponttal magasabb értéket értek el, mint a férfiak.

A legalacsonyabb *egy főre jutó havi jövedelem* kategóriába (0-50 ezer Ft/hó) tartozó betegekhez képest két magasabb jövedelemkategóriába tartozó betegek (100-150 ezer Ft/hó és 150-200 ezer Ft/hó) szignifikánsan alacsonyabb depresszió pontszámot értek el átlagosan. A magasabb jövedelemkategóriákba esők között átlagosan 2,200–3,758 -al volt alacsonyabb a Beck pontszám a legrosszabbul keresőkhöz képest. A referencia csoportnak 5,130 volt az átlagos utánkövetési Beck pontszáma, lásd a 15. táblázat Tengelymetszet értékét. A *foglalkoztatottsági* státusz hatása ($p=0,078$) marginálisan volt kimutatható.

Az *utánkövetéskori mRS*-el mért segítségre szoruló állapot hatása ($mRS \geq 3$) szignifikáns volt az utánkövetéskor mért Beck pontszámra ($p=0,007$). Azok, akik a követés során önellátásra csak segítséggel voltak képesek, a Beck skálán átlagosan 5,731 ponttal magasabb pontszámot értek el, mint azok, akik önellátóak voltak az egyéves követés

során (ld. Tengelymetszet). A távozási mRS-sel mért önellátási képesség távozási Beck-en mért hatását az utánkövetéskor mért Beck pontszámra már elvesztette ($p=0,96$).

A modellben szereplő további változók nem mutattak szignifikáns hatást. Összegezve az önellátási képesség elvesztése, az alacsony jövedelem és nem a legfőbb előrejelzői az utánkövetéskor mért poststroke depresszióknak.

Vizsgálatunkat itt is elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban a jövedelem és az, hogy a beteg utánkövetéskor segítségre szorult ($mRS \geq 3$) szignifikáns hatással volt az utánkövetéskor mért Beck pontszámra. Továbbá a nem ($p=0,065$) hatása marginálisan kimutatható volt.

4.2.8. A távozási és utánkövetési CES-D pontszám különbségére ható változók

Létrehoztunk egy új változót, amely a távozási és utánkövetési CES-D pontszám közti különbséget méri. A pozitív érték a CES-D pontszám növekedését, a negatív a csökkenését mutatja (a depresszió romlik vagy javul). Ezt a változót is lineáris regressziós modell segítségével elemeztük, és a korábban használt kovariánsokat használtuk (**16. táblázat**).

16. táblázat: A távozási és utánkövetési CES-D különbségére ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	0,521	-7,500	8,542	0,899	0,899	122
Férfi	Nem - nő	-2,227	-5,267	0,814	0,154	0,154	62
	Életkor	0,059	-0,076	0,195	0,393	0,393	122
	Felvételi NIHSS	-0,082	-0,678	0,514	0,787	0,787	122
0-2 pont	Elbocsátási mRS: 3-5	-6,978	-13,233	-0,723	0,031	0,031	17
0-2 pont	FUP mRS: 3-5	10,027	3,409	16,645	0,004	0,004	13
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	-2,342	-7,076	2,391	0,334	0,334	97
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség	Szaktanácsadó	1,193	-3,159	5,545	0,592	0,948	37
	Középiskola/gimnázium*	0,316	-3,986	4,619	0,886		38
	Főiskolai/egyetemi végzettség	0,737	-4,377	5,852	0,778		26
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF	50-100 ezer HUF	-1,085	-5,596	3,425	0,638	0,578	42
	100-150 ezer HUF	-2,654	-7,515	2,207	0,287		37
	150-200 ezer HUF	-4,239	-9,947	1,468	0,148		17
	Több, mint 200 ezer HUF	-3,742	-10,870	3,385	0,306		8

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála. Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás, inaktív munka státus: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségűek

Arra az eredményre jutottunk, hogy a CES-D pontszám 1 éves változására csak a mRS pontszámmal mért segítségre szoruló állapot (funkcionális károsodás) van szignifikáns hatással. Azoknál a betegeknél, akik a követés során az önellátó állapotból (azaz $mRS \leq 2$) az ellátásra szoruló állapotba (azaz $mRS \geq 3$) kerültek a CES-D pontszám átlagosan 10,027 ponttal jobban növekedett a végig önellátó betegek pontszámához képest. (A referencia csoportnál átlagosan 0,521 pont CES-D emelkedés volt mérhető, lásd a 16. táblázatban szereplő Tengelymetszet.) Az utánkövetéskor észlelt *nagyobb, mint 2 pont mRS* érték, tehát az utánkövetéskor fennálló súlyosabb maradványtünetek megléte a *depresszió súlyosbodásával* járt.

Azoknál a betegeknél, akik a követés során ellátásra szoruló állapotból (azaz $mRS \geq 3$) önellátóvá váltak (azaz $mRS \leq 2$) a CES-D pontszám átlagosan 6,978 ponttal csökkent a végig önellátó betegekhez képest, tehát depressziójuk javult.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban az utánkövetéskori funkcionális károsodás (mRS) szignifikáns hatást mutatott, az elbocsátáskori pedig marginálisan szignifikánsan ($p=0,077$) hatott a CES-D

pontszám különbségére.

4.2.9. A távozási és utánkövetési Beck pontszám különbségére ható változók

Létrehoztunk egy másik új változót, amely a távozási és utánkövetési Beck pontszám közti különbséget méri. A pozitív érték a Beck pontszám növekedését, a negatív a csökkenését mutatja (a depresszió romlik vagy javul). Ezt a változót is lineáris regressziós modell segítségével elemeztük, és a korábban használt kovariánsokat használtuk (17. táblázat).

17. táblázat: A távozási és utánkövetési Beck különbségére ható változók

Referencia kategória	Változó	Koefficiens	Alsó 95% K.I.	Felső 95% K.I.	p-érték	Összesített p-érték	Betegszám
	Tengelymetszet	-3,739	-8,260	0,782	0,108	0,108	122
Férfi	Nem - nő	-0,787	-2,500	0,927	0,370	0,370	62
	Életkor	0,035	-0,041	0,111	0,370	0,370	122
	Felvételi NIHSS	0,190	-0,146	0,526	0,270	0,270	122
0-2 pont	Elbocsátási mRS: 3-5	-2,212	-5,737	1,314	0,222	0,222	17
0-2 pont	FUP mRS: 3-5	4,695	0,965	8,425	0,015	0,015	13
Aktívan dolgozó	Stroke előtti munkaviszony - Inaktív	-1,213	-3,881	1,454	0,375	0,375	97
Általános iskola, vagy alacsonyabb végzettség	Szakmunkásképző	0,944	-1,509	3,397	0,452	0,726	37
	Középiskola/gimnázium*	0,168	-2,257	2,592	0,893		38
	Főiskolai/egyetemi végzettség	1,209	-1,673	4,092	0,413		26
Egy főre jutó havi jövedelem: 0-50 ezer HUF	50-100 ezer HUF	2,688	0,146	5,230	0,041	0,131	42
	100-150 ezer HUF	1,539	-1,201	4,279	0,273		37
	150-200 ezer HUF	-0,018	-3,235	3,199	0,991		17
	Több, mint 200 ezer HUF	0,293	-3,724	4,310	0,887		8

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: módosított Rankin Skála.

Aktívan dolgozó: teljes vagy részmunkaidős foglalkoztatás, inaktív munka státusz: munkanélküli, nyugdíjas, eltartott. *: érettségi vagy OKJ-s végzettségük

Arra az eredményre jutottunk, hogy a Beck pontszám 1 éves változására a mRS pontszámmal mért segítségre szoruló állapot (funkcionális károsodás) van szignifikáns hatással. Azoknál a betegeknél, akik a követés során az önellátó állapotból (azaz $mRS \leq 2$) az ellátásra szoruló állapotba (azaz $mRS \geq 3$) kerültek a Beck pontszám átlagosan 4,695 ponttal jobban növekedett a végig önellátó betegek pontszámához képest. (A referencia csoportnál átlagosan 3,739 pont Beck csökkenés volt mérhető, lásd a 17. táblázatban szereplő Tengelymetszet.) Az utánkövetéskor észlelt *nagyobb, mint 2*

pont mRS érték, tehát az utánkövetéskor fennálló súlyosabb maradványtünetek megléte a depresszió súlyosbodásával járt.

A legalacsonyabb *egy főre jutó havi jövedelem* kategóriába (0-50 ezer Ft/hó) tartozó betegekhez képest az eggyel magasabb jövedelemkategóriába tartozó betegek (50-100 ezer Ft/hó) szignifikánsan magasabb depresszió pontszámot értek el átlagosan. Az ebbe a magasabb jövedelemkategóriákba esők között átlagosan 2,688 ponttal volt magasabb a Beck pontszám változása egyév alatt a legrosszabbul keresőkhöz képest.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban az utánkövetés kori és elbocsátási funkcionális károsodás (mRS) és a jövedelem szignifikáns hatást mutatott a Beck pontszám különbségére.

5. Megbeszélés

5.1 A mentőhívásra ható tényezők és az elsődleges mentőhívás hatása a kimenetelre

Vizsgálatunkat reperfüziós terápiában nem részesülő, akut cerebrovascularis esemény miatt hospitalizált betegek körében végeztük a Nyíró Gyula Kórház Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet Neurológiai Osztályán. Napjainkban a stroke betegek legalább kétharmada nem részesül reperfüziós kezelésben (intravénás thrombolysis: IVT/mechanikus thrombectomia: MT). Ennek ellenére kevés figyelmet kap ez a betegcsoport.

Az egy éves vizsgálatunk során 250, stroke vagy TIA miatt egymást követően felvett, reperfüziós terápiában nem részesült beteg adatait elemeztük. A vizsgálatunkba bevont 250 betegnél 186 esetben ischaemiás stroke, 16 esetben intracerebralis vérzés, 1 esetben subarachnoidealis vérzés és 47 esetben TIA volt a diagnózis. Felvételi területünkről az intravénás thrombolysisre alkalmas betegeket a közeli Magyar Honvédség Egészségügyi Központja (MH EK) látja el, emiatt nem tudtunk Intézetünkben reperfüziós kezelésben részesült betegekkel összehasonlító vizsgálatokat végezni. A vizsgálatunkba bevont, reperfüziós terápiára nem alkalmas betegek vagy közvetlen mentőbeszállítással, vagy az MH EK stroke osztályáról kerültek felvételre, amennyiben revascularizációs beavatkozásra alkalmatlanok voltak.

Egyik feltételezésünk az volt, hogy azoknál a betegnél, akik a stroke tüneteinek észlelésekor *elsőként mentőt hívtak* jobb a betegség kimenetele, még akkor is, ha nem részesülhetnek reperfüziós kezelésben. Feltételeztük azt is, hogy a cardioemboliás mechanizmussal kialakuló – leggyakrabban pitvarfibrilláció (PF) mellett jelentkező - stroke-ok során gyakrabban lesz mentőhívás az első lépés, mint egyéb etiológiák esetén. Vizsgálatunk ezen részében a mentőhívásra ható tényezőket tártuk fel. Továbbá a megvizsgáltuk mennyiben befolyásolja az elsőkénti mentőhívás a funkcionális károsodást és a túlélést. A funkcionális károsodás mérésére a módosított Rankin Skálát (mRS) használtuk.

A kezdeti értesítési stratégia mellett többféle statisztikai módszerrel elemeztük az akut

cerebrovascularis esemény klinikai jellemzőit, a stroke rizikófaktorait és egyéb szociodemográfiai faktorokat. Az elsődleges mentőértesítés nem jelenti feltétlenül a thrombolysis időn belüli beérkezést a kórházba: vizsgálatunkban az elsőként mentőt hívó betegek több mint 40%-a 6-24 órán belül, 22%-a 24 órán túl érkezett mentővel osztályunkra.

Azt találtuk, hogy *gyakoribb az elsődleges mentőértesítés* azok között, akiknél a stroke súlyosabb tünetekkel jár (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]-el mérve), akik pitvarfibrillálnak, akiknek az anamnézisében pszichiátriai betegség szerepel, illetve akik aphasiások (a vizsgálandó friss cerebrovascularis esemény miatt). Ritkább a mentőhívás azok közt, akik családi házban laknak (szembeállítva a társasházban, idősek otthonában, hajléktalanszállón élőkkel). A lakásviszonyok befolyásoló hatása mögött a városiasodás és a szocioökonómiai faktorok állhatnak. Továbbá a pitvarfibrilláció független faktora a kezdeti mentőértesítésnek.

Schroeder és mtsai azt találták, hogy a mentőhívás esélye magasabb az idősebbek körében, illetve akkor, ha nem a beteg, hanem a hozzátartozók/ismerősök észlelik a stroke tüneteit (Schroeder et al., 2000). Vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést az életkor és a mentőértesítés között. Egy 18 spanyol kórház, 721, konsekutívan stroke vagy TIA miatt felvett betegek körében végzett vizsgálat azt találta, hogy a rosszabb neurológiai statusú betegek korábban kerültek kórházba, de a halálozási arányuk nem függött a felvétel korai vagy késői voltától. A késés az első orvosi/sürgősségi találkozás és kórházi felvétel idejében nem bizonyult a kimenetel független rizikófaktorának (Dávalos et al., 1995). Hasonló eredményeket igazolt egy másik tanulmány, mely 178, IVT-ben vagy MT-ban nem részesült beteg bevonásával készült. Azt találta, hogy a 3 hónapos kimenetelt szignifikánsan befolyásolta a felvételi NIHSS pontszám, az életkor és a stroke előtti mRS érték, és csak marginálisan szignifikáns összefüggés mutatkozott a stroke kialakulás és a kórházba kerülés idejével (Mayasi et al., 2016).

Vizsgáltuk továbbá, hogy mely faktorok befolyásolják az elbocsátáskor és utánkötéskor mért funkcionális károsodás mértékét (mRS) a reperfüzióban nem részesült stroke betegek körében.

Az *elbocsátáskor* (kórházi kezelés befejezésekor) mért *mRS*-re ható tényezők vizsgálatánál azt találtuk, hogy hatással volt az életkor, a felvételi súlyosabb kezdeti

stroke tünetek (NIHSS pontszám), a koponya CT-n látott ischemiás vagy vérzéses eltérés és a stroke előtti mRS pontszám.

Az egyéves mRS értékre ható faktorok közül hatással volt az elbocsátási mRS pontszám és a stroke ismétlődése az utánkövetési periódusban.

Ezek az eredmények összhangban állnak egy 2008. január és 2018. május közti periódust összefoglaló közlemény eredményeivel, mely szerint a stroke kezdeti súlyossága a legfőbb előrejelzője a kimenetelnek. Ebben a vizsgálatban a funkcionális kimenetelt meghatározta az akut fázisban az állapot súlyossága (NIHSS és a mRS) (Pego-Pérez et al., 2019).

Az egy éves túlélést befolyásoló tényezők vizsgálatánál azt találtuk, hogy tizenkét hónappal az elsődleges adatfelvételek után betegeink több, mint kétharmada életben volt. Az életkor és a magasabb NIHSS pontszám negatívan befolyásolta, míg a kórházi kezelés alatt kapott statin terápia és thrombocytá aggregáció-gátló kezelés szignifikánsan pozitívan befolyásolta a *halálozás relatív kockázatát*.

Egy olasz tanulmány is azt találta, hogy a stroke súlyossága és az előrehaladott életkor, valamint a hólyag katéter használata, az oxigén terápia szükségessége és a felső végtag tartós bénulása egyszerű és pontos előrejelzői az ischemiás stroke okozta halálozásnak (Muscarì et al., 2011). Egy másik tanulmány arra az eredményre jutott, hogy a súlyos funkcionális károsodás és a halálozás, 1 hónappal a stroke után, rekanalizációban nem részesülő betegeknél, az életkortól, a pitvarfibrillációtól, a stroke előtti mRS pontszámtól és a 4,5 órán túli betegfelvételtől függött (Widhi et al., 2018).

A reperfüziós kezelésben nem részesült betegeink körében az elsődleges mentőértesítésnek nem volt hatása a funkcionális károsodás mértékére sem a kórházi elbocsátáskor, sem egy évvel később mérve, és nem befolyásolta az egyéves túlélést még azoknál a betegeknél sem, akik az akut agyi vérkeringési zavar tüneteinek megjelenését követő 6 órán belül beértek a kórházba. Az azonnali mentőértesítést és a pitvarfibrillációt is figyelembe vettük a modellezés során, de nem találtunk összefüggést a rövid vagy hosszútávú kimenetellel.

Tehát rekanalizációs terápiában nem részesült betegek körében a mentőértesítés hatása a rövid és a hosszú távú kimenetelre – mind az önellátási képesség, mind a halálozás

tekintetében – kevésbé volt jelentős, mint a stroke súlyossága.

Annak ellenére, hogy vizsgálatunkban, reperfúziós kezelésben nem részesülő betegeinknél a mentőértesítés nem volt független előrejelzője a kedvezőbb stroke kimentelnek, a nyilvános kampányokban továbbra is hangsúlyozni kell az azonnali mentőhívás fontosságát. Az azonnali mentőhívás növeli a terápiás időablakon belül kórházba kerülők számát, és megadja az esélyt a sikeres rekanalizációra. Kim és munkatársai a door-to-needle time jelentős csökkenését találták akkor, ha a mentő beérkezése előtt megtörténik a fogadó kórházak értesítése (Kim et al., 2009). Az azonnali mentőhívás emellett csökkenti a halálozási arányt és a funkcionális károsodás súlyosságának mértékét a stroke túlélőkben.

5.2 A poststroke depresszióra és a perzisztáló poststroke depresszióra ható tényezők

A stroke betegek kb. egyharmadában poststroke depresszió (PSD) alakul ki, mely nehezíti a beteg rehabilitációját, rontja a kimenetelt. Befolyásoló faktorainak feltérképezése, illetve önmagában a depresszió felismerése és kezelése javítja a stroke betegek felépülését. Vizsgálatunkban a depresszív panaszok súlyosságnak felmérése kiinduláskor 176 betegnél, 1 év múlva 123 betegnél történt meg, a Center for Epidemiologic Studies-Depression (*CES-D*) és a 13-kérdéses *Beck skálák* alkalmazásával. Kiindulási és utánkövetési *CES-D* pontszámunk egyszerre 122 betegnél volt. Kezdeti betegszámunk 250 fő volt, azonban egészségi állapotuk miatt a depresszió skála kitöltésére nem volt mindenki alkalmas, illetve az utánkövetési időszakban néhány beteg kiesett a vizsgálatból (halál, a beteg elérhetlensége).

A két depresszió skála értéke - folyamatos változóként értékelve – *jól korrelált* az akut fázisban és egy év múlva mérve egyaránt. Ha nem folyamatos változóként, hanem 3 kategóriában elemezzük a depresszió súlyosságát (nincs depresszió, enyhe-közepes depresszió, súlyos depresszió), akkor is van megfelelés a két mérőmódszer között, bár az illeszkedés ekkor kevésbé szoros, mint ha folyamatos változóként kezeljük őket.

Megállapítottuk, hogy akinek az akut fázisban súlyosabb depresszív panaszai voltak, annak átlagosan súlyosabb panaszai voltak egy év múlva is, mindkét skálán. A *CES-D*

és a BDI skálák között a jelenleg alkalmazott kategóriahatárokkal az egyik különbség az, hogy a Beck-skála kevésbé hajlamos súlyosnak minősíteni az esetet, másrészt a CES-D által “nem depressziós” tartott esetek harmadát viszont enyhe-közepes súlyosnak minősíti. Tehát ez alapján az mondható, hogy a BDI az enyhe-középsúlyos minősítés felé tolja a kategorizálást mindkét irányból, azaz a CES-D-hez képest kevésbé polarizál.

Vizsgálatunk során elsőként felmértük, hogy mely faktorok játszanak szerepet a PSD kialakulásában akután.

Többváltozós modellben a távozási CES-D értékre ható prediktorokat keresve azt találtuk, hogy akik a stroke előtt nem voltak munkaviszonyban magasabb CES-D pontszámot értek el dolgozó betegeinkkel szemben. Továbbá az általános iskolai (vagy alacsonyabb) végzettségű betegeinknél bármely magasabb iskolai végzettséggel rendelkezők is alacsonyabb CES-D pontszámot értek el. Az általunk vizsgált nem szocio-ökonómiai változók közül (NIHSS, mRS) csak a távozási mRS értékkel mért önellátásra segítséggel képes állapot mutatott hatást a távozási CES-D értékre. Az önellátásban segítségre szorulóknak magasabb átlagos CES-D pontszámot értek el az önellátó betegekhez képest. Távozási CES-D esetén tehát a foglalkoztatottság és a (közép)iskolai végzettség volt szignifikáns hatása a többváltozós modellben.

Többváltozós elemzésnél a *távozási BDI*-re szignifikáns hatással volt a távozási mRS-el mért önellátásra képtelen állapot, a foglalkoztatottság, az iskolai végzettség és a jövedelem.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban, mindkét skálán mérve ugyanazon változók esetén találtunk hatást, mint a teljes betegkör vizsgálatakor.

Egy 2001-es finn tanulmány szerint a stroke akut fázisában a poststroke depresszió egyik rizikófaktora a magasabb életkor volt (Berg et al., 2001). Egy kínai felmérés szerint a távozási CES-D pontszámra szignifikáns hatással volt a stroke előtti foglalkoztatottság (Sit et al., 2007). Egy szisztematikus áttekintésben az alacsonyabb iskolai végzettséggel rendelkezőknél inkább jelentkezett PSD, mint a magasabb iskolai végzettségűeknél (Backhouse et al., 2018).

Megvizsgáltuk azt is, hogy mely faktorok játszanak szerepet a PSD kialakulásában a krónikus fázisban, egy évvel a cerebrovascularis esemény után.

Az *utánkövetés*kor mért *CES-D* prediktorainak vizsgálatokor *többváltozós elemzés*ben azt találtuk, hogy a legalacsonyabb egy főre jutó havi jövedelemmel rendelkezőknél (0-50 ezer Ft/hó) az összes magasabb jövedelemkategóriákba esők szignifikánsan alacsonyabb depresszió pontszámot értek el. A foglalkoztatottsági státusz és az iskolai végzettség elvesztette az elbocsátási CES-D-nél észlelt hatását.

Az *utánkövetés*kori mRS-el mért önellátásra segítséggel képes állapot hatása viszont szignifikáns volt az *utánkövetés*kori CES-D pontszámra. Tehát *többváltozós modell*ben a követés során mért CES-D-re a rosszabbodó *utánkövetés*kori korlátozottság (mRS-el mérve) és a jövedelem volt szignifikáns hatással.

A *többváltozós modell*ben az *utánkövetési Beck* skálára ható faktorokat vizsgálva az önellátásra képtelen állapot (*utánkövetési mRS*-el mérve), a jövedelem és a nem maradt szignifikáns.

Vizsgálatunkat itt is elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban az, hogy *utánkövetés*kor segítségre szorult a beteg (mRS \geq 3) szignifikáns hatással volt az *utánkövetés*kor mért CES-D és Beck pontszámra, a CES-D pontszámra még a jövedelem is szignifikáns hatással volt.

Egy 2019-ben megjelent amerikai tanulmányban a poststroke depresszióra, 201 beteg bevonása mellett, 180 napos *utánkövetés*ben a 2 vagy ennél magasabb mRS pontszám és a posterior területi keringészavar volt szignifikáns hatással. A depresszió súlyosságát ezen faktorok megléte rontotta (Fournier et al., 2020). Saját kutatásunkban nem találtunk az érintett agyterület és a depresszió között összefüggést.

Egy 2010-es, 194 beteg bevonásával készült tanulmány azt igazolta, hogy 13 hónapos *utánkövetés* során a tartós depresszióra hatással volt a felvételi stroke súlyossága (NIHSS) és a magasabb felvételi mRS pontszám (Farner et al., 2010).

Egy 2006-os, 1064 stroke beteg körében végzett vizsgálat a PSD rizikófaktorainak az anamnézisben szereplő depressziót és stroke-t, a rosszabb önellátási képességet és a női nemet tartotta (Paolucci et al., 2006). Egy finn tanulmány is megerősítette a női nem befolyásoló szerepét depresszióban (Kotila et al., 1998). Egy másik tanulmány szerint viszont a krónikus fázisban a férfiak bizonyultak depressziósabbnak. Emögött az

állhatott, hogy jobban aggasztotta őket a munkaképesség visszanyerésének problémája, illetve az emiatt esetlegesen fellépő egzisztenciális gondok (Berg et al., 2003). Egy taiwani tanulmány a PSD incidenciáját 12 hónapos utánkövetés során 11%-nak találta. Szignifikáns kockázati tényezőknek a női nemet és a stroke súlyosságát vélték (Tsai et al., 2016). Kutatásunkban a nők magasabb pontszámot értek el, mint a férfiak, de a nem befolyásoló hatása nem volt szignifikáns.

Egy 273 stroke beteg beválogatásával végzett tanulmány szerint az 1 éves követéskor fennálló depresszióra a fiatalabb életkor és a súlyosabb funkcionális károsodás volt hatással (Carota et al., 2005). Egy lengyel tanulmányban Sienkiewicz-Jarosz és mtsai kimutatták, hogy a depresszió befolyásoló faktorai a stroke után három hónappal a következők voltak: a rossz társadalmi-gazdasági helyzet, az alacsonyabb iskolai végzettség, az alacsony jövedelem, a stroke nagyobb mértékű súlyossága és a rosszabb funkcionális állapot (Sienkiewicz-Jarosz et al., 2010). Egy ghánai tanulmány is összefüggést talált a rosszabb szociökönómiai tényezők és a poststroke depresszió kialakulása között (Sarfo et al., 2017). Hasonló következtetésre jutottak egy subsaharai tanulmányban, megállapításuk szerint a poststroke depresszió kialakulására az alacsony iskolai végzettség, a kognitív károsodás, a súlyosabb funkcionális károsodás, a rossz életminőség és a válás volt szignifikáns hatással (Ojagbemi et al., 2017).

A funkcionális javulásnak a depressziós tünetek változására gyakorolt hatása továbbra is ellentmondásos: míg Torrisi és mtsai tanulmányában (Torrisi et al., 2018) a javuló funkcionális állapotot a javuló depresszióhoz társították, az eredmények nem voltak meggyőzőek abban, hogy a depresszió javulása a 12. héten függetlenül kapcsolódik-e a funkcionális javuláshoz (Schmid et al., 2011).

A távozási és utánkövetés kori CES-D különbségére ható változók vizsgálatok a többváltozós modellben a CES-D pontszám egyéves változására csak a mRS pontszámmal mért önellátásra képtelen állapot/önellátó állapot volt szignifikáns hatással. Az utánkövetéskor fennálló önellátásra alkalmatlan állapot, ezzel összefüggésben súlyosabb depressziót jelentett.

Eredményeink alapján, aki segítségre szoruló állapotú betegből önellátóvá vált, annak szignifikánsan javult a depressziója. Azonban abban az esetben, ha a kezdeti önellátó

állapotú betegek segítségre szorulóvá váltak egy év után, akkor a depressziójuk is romlott ezen egy év alatt.

A *távozási és utánkövetéskori Beck különbségére ható változók* vizsgálatok a többváltozós modellben a Beck pontszám egyéves változására utánkövetéskori (mRS-el mért) funkcionális károsodás mutatott szignifikáns hatást.

Vizsgálatunkat elvégeztük az ischaemiás stroke és TIA miatt felvett betegkörben is. Ebben a csoportban az utánkövetéskori (mRS-el mért) funkcionális károsodás szignifikáns hatást mutatott a CES-D pontszám különbségére és az elbocsátási és utánkövetési funkcionális károsodás hatása volt szignifikáns a Beck pontszám különbségére.

Fontos megjegyezni, hogy ezekbe az elemzésbe csak azokat a betegeket tudtuk beválogatni, akiknek az elbocsátási és utánkövetési CES-D pontszáma is rendelkezésre állt, tehát pl. a mRS: 6 (elhunyt) betegek kiestek a vizsgálatból.

Ismeretes, hogy a *poststroke depresszió* növeli az esethalálozás esélyét. Ezt 448 stroke beteg 12 és 24 hónapos utánkövetés során nyert adatainak elemzésével igazolták (House et al., 2001). Gump és mtsai által végzett vizsgálatban a súlyosabb depressziós tünetek az esethalálozás növekedésével társultak (Gump et al., 2005). Pan és mtsai áttekintő vizsgálatukban, melyben 8478 stroke beteg adatait elemezték, arra jutottak, hogy a depresszió növeli a stroke halálozási arányát (Pan et al., 2011).

A poststroke depresszió kezelésére irányuló vizsgálatban Hackett és mtsai antidepresszívummal és pszichoterápiával végzett PSD kezelés eredményeit hasonlították össze. Az antidepresszívumok szignifikánsan hatékonyabbak voltak a placebo-nál, viszont több mellékhatásuk volt. Antidepresszáns választásakor az SSRI-k csoportja ajánlott. A pszichoterápia nem bizonyult a placebo csoportnál szignifikánsan hatékonyabbnak a PSD kezelésében (Hackett et al., 2008). A poststroke depresszió tehát a funkcionális károsodás mértékét, a rehabilitáció esélyét és a halálozást is kedvezőtlenül befolyásolja. Ennek ellenére a PSD felismerése és kezelése az esetek nagy részében – egyes tanulmányok szerint 60%-ban (Williams et al., 2005) – elmarad.

Vizsgálatunk korlátai:

- Vizsgálatunk egyik korlátja a relatív alacsony esetszám volt, ami néhány változó esetében, pl. a lakhely jellege, széles konfidencia intervallumot eredményezett. Bizonyos változók, pl. az egy főre jutó jövedelem meghatározása bemondás alapján történt.
- Bár az értesítési stratégia minden beteg esetén ismert volt, azonban az értesítési stratégiával kapcsolatos többváltozós elemzésbe csak az a 201 beteg került be, akiknél a modellben szereplő minden változóról volt adatunk.
- Az utánkövetési vizsgálatok 5 éve lezárultak, azonban a reperfúzióban nem részesülő betegek stroke ellátásban jelentős változások azóta sincsenek, következtetéseinket jelenleg is helytállónak tartjuk.
- Az intézetünkbe került minden rekanalizációs kezelésben nem részesült, akut cerebrovascularis betegek bevontunk a vizsgálati időszakban, de nincs információnk a felvételi területről más kórházba felvett stroke betegek számáról, kimeneteléről.
- Továbbá a kezdeti mentőértesítés különböző stroke-to-door time-t jelent, így nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni arról, hogy a kórházba kerülés ideje hogyan befolyásolja a kimenetelt.
- Végül a depresszió változását mérő modellbe csak az elbocsátási és az utánkövetési CES-D értékkel is rendelkezők kerültek be, ez némi torzító hatással bír.

6. Következtetések

A Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet Neurológiai Osztályára 2013 és 2014 között 250, egymást követően felvett, reperfüziós kezelésben nem részesülő, stroke és TIA miatt kezelt beteg vizsgálata során megállapítottuk:

- Az elsődleges mentőértesítés gyakoribb volt azok között, akiknél a stroke súlyosabb tünetekkel járt (magasabb a felvételi NIHSS pontszámuk), akiknél pitvarfibrilláció állt fenn, akik anamnézisében pszichiátriai betegség szerepelt, illetve akik aphasiások lettek. Ritkább volt az elsőkénti mentőhívás azok közt, akik családi házban laknak (szembeállítva a társasházban, idősek otthonában, hajléktalanszállón élőkkel).
- Az elbocsátási mRS-t az életkor, a felvételi NIHSS pontszám, a koponya CT-n észlelt friss ischemia vagy vérzés és a stroke előtti mRS pontszám befolyásolta.
- Az 1 éves utánkövetési mRS-t az életkor, a felvételi NHISS pontszám, az elbocsátási mRS és az utánkövetési szakaszban a stroke ismétlődése befolyásolta. Tehát a magasabb életkor és a súlyosabb kezdeti stroke tünetek jelentős előrejelzői a korai és késői (utánkövetési) funkcionális károsodásnak és az 1 éves túlélésnek.
- Egy évvel az elsődleges adatfelvételek után betegeink több, mint kétharmada életben volt. Az életkor és a magasabb NIHSS pontszám negatívan befolyásolta, míg a kórházi kezelés alatt kapott statin terápia és thrombocytá aggregáció-gátló kezelés szignifikánsan pozitívan befolyásolta a halálozás relatív kockázatát.
- A kórházi elbocsátáskor mért depresszív panaszok súlyosságára a foglalkoztatottság, a jövedelem és a (közép) iskolai végzettség volt szignifikáns hatással.
- Egy évvel az akut esemény után, többváltozós modellben a depresszív panaszok súlyosságát a funkcionális korlátozottság mértéke és a jövedelem befolyásolta szignifikánsan.

- A távozási és az utánkövetéskor mért depresszió skálák pontszámának különbségére a vizsgált változók közül csak a funkcionális korlátozottság változásának mértéke volt szignifikáns hatással. Azon betegeknél javult 1 év alatt a depresszió mértéke, akik segítségre szoruló állapotból önellátóvá váltak. Azon betegeknél pedig, akik önellátó állapotból 1 év alatt segítségre szorulókká váltak, a depresszió súlyosbodott.

7. Összefoglalás

A stroke az egyik leggyakoribb halálok és maradandó funkcionális károsodást okozó megbetegedés. Korai felismerése által a reperfúziós kezelés megkezdése jelentősen csökkenti a halálozási arányt, javítja az önellátási képességet. A gyors kórházi felvétel esélyét a mielőbbi mentőértesítés növeli. Kutatásunkban akut cerebrovascularis betegség miatt felvett, reperfúziós kezelésben nem részesült 250 betegnél vizsgáltuk a mentőszolgálatot elsőként értesítők arányát, illetve hogy mely faktorok hatnak a mentőértesítésre. A mentőértesítés esélyét növelte a cerebrovascularis esemény súlyossága (magasabb NIHSS pontszám), az aphasia jelenléte, a korábbi pszichiátriai betegség, a pitvarfibrilláció és a lakásviszonyok. A reperfúziós kezelésre alkalmatlan betegcsoportban a mentőértesítés hatása a rövid és a hosszú távú kimenetelre – mind az önellátás képességét, mind a halálozást tekintve – nem volt jelentős a stroke súlyosságával összehasonlítva.

Ismert tény, hogy a stroke után a betegek kb. egyharmadában kialakult depresszió szintén kedvezőtlen hatással van a kimenetelre. A CES-D skála és a Beck depresszió skála 13 kérdéses változatának használatával elemeztük, hogy elbocsátáskor, és az egyéves utánkövetés során mely faktorok vannak hatással a poststroke depresszióra (PSD). Célunk volt meghatározni azt is, hogy mely faktorok játszanak szerepet a CES-D és Beck pontszám 1 éven belüli változásában. Többváltozós modellek alapján a távozási CES-D és Beck pontszámra a távozási mRS-el mért funkcionális károsodás, a foglalkoztatottság, az iskolázottság és a jövedelem volt hatással. Többváltozós modellben az utánkövetési CES-D-re az önellátás elvesztése és a jövedelem voltak szignifikáns hatással. Az utánkövetéskor mért Beck pontszámra a korlátozottság rosszabbodása, a nem és jövedelem hatott szignifikánsan. A CES-D és Beck pontszám 1 éves változására csak a mRS-el mért önellátási képesség változása hatott szignifikánsan. Következtetéseink az ischaemiás stroke és TIA betegekre szűkített csoportokban is helytállóak. A felvilágosító kampányokban hangsúlyozni kell a stroke tüneteinek felismerésekor az azonnali mentőhívás fontosságát. Továbbá a poststroke depresszió felismerésére és kezelésére is nagy hangsúlyt kell helyezni, mivel a stroke utáni depresszió kedvezőtlenül befolyásolhatja a kórkép hosszútávú kimenetelét.

8. Summary

Stroke is one of the most frequent cause of death and can also result in permanent disability. Timely reperfusion therapy significantly reduces both case fatality rate and disability. If stroke is suspected, it is vital to immediately call the emergency medical services (EMS). We have studied 250 consecutively admitted patients with acute cerebrovascular diseases with no provision of reperfusion treatment. We evaluated stroke severity by the National Institutes of Health Stroke Scale, and disability by the modified Rankin Scale. Socioeconomic features were evaluated by a standard questionnaire. Severity of depressive symptoms was scored by the Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale (CES-D) and by the 13-item version of the Beck-depression inventory.

We evaluated the rate of different notification strategies and factors that affected notification of the emergency medical services. We found that the severity of the cerebrovascular disease, the presence of aphasia, previous psychiatric illness, atrial fibrillation and housing conditions were associated with the chances of EMS notification.

Depression after stroke has a negative effect on outcome. We aimed to identify factors associated with post stroke depression at discharge from hospital and at one year after stroke. By multivariate models we concluded that severity of depressive symptoms at discharge was affected by employment before stroke, dependent state, income and education. At follow-up disability, sex and income predicted the severity of depressive symptoms. The change in disability status in the first year after stroke affects post stroke depression: becoming independent after an initial dependent state is associated with less severe depression, whereas those who became dependent by 1 year after stroke from an independent condition at discharge became more depressed at one year. The conclusions were similar when the analysis was restricted to those with ischemic stroke or TIA.

In public awareness campaigns it is essential to emphasize the importance of calling emergency medical services without delay after stroke. Screening for and treating of depression after stroke may also improve long-term outcome after stroke.

9. Irodalomjegyzék

1. Abdul-Rasoul Al-Yasiri, Yasir S. AbdKarkosh. (2013) The validity of Beck Depression Inventory –short version in depressed patients diagnosed according to ICD10. *The iraqi postgraduate medical journal*, 12(4): 603-613.
2. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, Crichton S, Sheldenkar A, Chen R, Wolfe CD, McKeivitt C. (2012) Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke*, 43(4): 1186-1191.
3. Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, Kim YR, Park JB. (2015) The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression. *Ann Rehabil Med*, 39(1): 74-80.
4. Ahrens I, Bode C. (2012) Oral anticoagulation with edoxaban. Focus on current phase III clinical development. *Hamostaseologie*, 32: 212-215.
5. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. (2012) Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol*, 11(12): 1066-1081.
6. Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HC. (2013) Frequency and risk factors for under- and over-treatment in stroke prevention for patients with non-valvular atrial fibrillation in general practice. *PLoS One*, 8(7): e67806.
7. Asberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. (2012) Reduced risk of death with warfarin - results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 8(8): 689-695.
8. Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD, Rudd AG. (2014) The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(5): 514-521.
9. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. (2013) Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 202(1): 14-21.

10. Ayis SA, Ayerbe L, Crichton SL, Rudd AG, Wolfe CDA. (2016) The natural history of depression and trajectories of symptoms long term after stroke: The prospective south London stroke register. *J Affect Disord*, 194: 65–71.
11. Backhouse EV, McHutchison CA, Cvorov V, Shenkin SD, Wardlaw JM. (2018) Cognitive ability, education and socioeconomic status in childhood and risk of post-stroke depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(7): e0200525.
12. Bae HJ, Kim DH, Yoo NT, Choi JH, Huh JT, Cha JK, Kim SK, Choi JS, Kim JW. (2010) Prehospital notification from the emergency medical service reduces the transfer and intra-hospital processing times for acute stroke patients. *J Clin Neurol*, 6: 138-142.
13. Baker WL, Phung OJ. (2012) Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5(5): 711-719.
14. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR. (1993) Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med*, 153: 2558-2561.
15. Bartoli F, Di Brita C, Crocarno C, Clerici M, Carrà G. (2018) Early post-stroke depression and mortality: Meta-analysis and meta-regression. *Front Psychiatry*, 9: 530.
16. BECK - depresszió kérdőív. Web cím: <http://www.gvmd.hu/htm/beck.htm>. Hozzáférés: 2020.03.13.
17. Beck AT, Beck RW. (1972). Shortened version of BDI. *Postgraduate Medicine*, 52: 81-85.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571.
19. Bereczki D, Ajtay A. (2013) A stroke miatti hospitalizáció Magyarországon. *IME*, 12(7): 45-50.

20. Bereczki D, Gesztelyi R, Kellermann M, Fekete I, Csiba L. (1996) Post stroke depressive disorders in the acute and chronic phases of stroke: a prospective study. *Eur J Neurol*, 3(Suppl. 5), 51.
21. Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Csépany T, Fülesdi B, Bajkó Z, Szekeres C, Fekete K, Csiba L. (2009) The Debrecen Stroke Database: demographic characteristics, risk factors, stroke severity and outcome in 8088 consecutive hospitalised patients with acute cerebrovascular disease. *Int J Stroke*, 4(5): 335-339.
22. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. (2003) Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke*, 34: 138-143.
23. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. (2001) Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis*, 12(1): 14-20.
24. Berglund A, von Euler M, Schenck-Gustafsson K, Castrén M, Bohm K. (2015) Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of callers' presentation of stroke. *BMJ Open*, 5(4): e007661.
25. Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, Abbate A, Agostoni P, Lotrionte M, Castagno D, Van Tassell B, Casali E, Marietta M, Modena MG, Ellenbogen KA, Frati G. (2013) Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: Evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 5: 40-54.
26. Blöchl M, Meissner S, Nestler S. (2019) Does depression after stroke negatively influence physical disability? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 247: 45-56.
27. Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R. (2007) Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis*, 23: 294–298.
28. Bour A, Rasquin S, Aben I, Boreas A, Limburg M, Verhey F. (2010) A one-year follow-up study into the course of depression after stroke. *J Nutr Health Aging*, 14(6): 488-493.
29. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. (1989)

Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7): 864-870.

30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31(19): 2369-2429.

31. Cardiovascular disease, Web site. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf?ua=1. Hozzáférés: 2020.03.13.

32. Carota A, Berney A, Aybek S, Iaria G, Staub F, Ghika-Schmid F, Annable L, Guex P, Bogousslavsky J. (2005) A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology*, 64(3): 428-433.

33. Caruso D, Perez Akly M, Costantini PD, Fridman S, Esnaola MM. (2015) Do elderly patients call 911 when presented with clinical scenarios suggestive of acute stroke? A cross-sectional study. *Cerebrovasc Dis*, 39(2): 87-93.

34. Centers for disease control and prevention Web site. (ICD-10-CM). Classification of diseases, functioning, and disability. International Classification of Diseases, Tenth revision, clinical modification <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm#10update>. Hozzáférés: 2020.03.13.

35. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Wu TJ, Chen TJ, Tsao HM, Chen SA. (2012) Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 or 1? *Stroke*, 43(10): 2551-2555.

36. Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. (2001) Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*, 32(1): 113-117.

37. Chenaitia H, Lefevre O, Ho V, Squarcioni C, Pradel V, Fournier M, Toesca R, Michelet P, Auffray JP. (2013) Emergency medical service in the stroke chain of survival. *Eur J Emerg Med*, 20(1): 39-44.
38. Christensen AL, Lundbye-Christensen S, Overvad K, Rasmussen LH, Dethlefsen C. (2012) Modeling gradually changing seasonal variation in count data using state space models: a cohort study of hospitalization rates of stroke in atrial fibrillation patients in Denmark from 1977 to 2011. *BMC Med Res Methodol*, 12: 174.
39. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, López-Pablo C, Queralt-Tomas L, Giménez-Garcia E, González-Rojas N, Gallofré López M. (2013) Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation and of that not being treated with anticoagulant drugs: the AFABE Study. *Rev Esp Cardiol*, 66(7): 545-552.
40. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 364(9): 806-817.
41. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361(12): 1139-1151.
42. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO,

- Themeles E, Yusuf S. (2013) The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*, 128(3): 237-243.
43. Das A, Liu D. (2015) Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol*, 4: 25.
44. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. (1995) Delay in neurological attention and stroke outcome. Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke*, 26: 2233-2237.
45. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. (2012) Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*, 14(11): 1553-1559.
46. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. (2014) Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 27(3): 147-158.
47. Deftereos S, Tsounis D, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Panagopoulou V, Raisakis K, Stefanadis C. (2012) Oral IIa and Xa inhibitors for prevention of stroke in atrial fibrillation: clinical studies and regulatory considerations. *Curr Clin Pharmacol*, 7(3): 166-174.
48. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. American Psychiatric Association, Washington, 1994.
49. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. American Psychiatric Pub Inc., American Psychiatric Association, Washington, 2013.
50. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Benjamin EJ. (2005) Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*, 67(5): 692-696.
51. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. (2009) Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke

Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American academy of neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40(6): 2276-2293.

52. El Husseini N, Goldstein LB, Peterson ED, Zhao X, Pan W, Olson DM, Zimmer LO, Williams JW Jr, Bushnell C, Laskowitz DT. (2012) Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 43(6): 1609–1616.

53. El Husseini N, Laskowitz DT. (2014) The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke. *Expert Rev Neurother*, 14(2): 217–232.

54. ESC guideline. Az ESC/EACTS 2016. évi, a pitvarfibrilláció ellátására vonatkozó ajánlása. *Cardiologia Hungarica, Supplementum B*, 2017; 47: 1–87. <http://cardiologia.hungarica.eu/index.php/2018/02/16/2285/>, Accessed data: 2020.03.13.

55. European Health for All database (HFA-DB), Web site. http://data.euro.who.int/hfaddb/maps/map.php?id=map_994678001485113236&tp=2010&ind=2480&qnt=0. Hozzáférés: 2020.03.13.

56. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. (2012) Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke*, 43(7): 1795-1799.

57. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. (2005) Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*, 112(12): 1687-1691.

58. Farner L, Wagle J, Engedal K, Flekkøy KM, Wyller TB, Fure B. (2010) Depressive symptoms in stroke patients: a 13 month follow-up study of patients referred to a rehabilitation unit. *J Affect Disord*, 127(1-3): 211-218.

59. Fournier LE, Beauchamp JES, Zhang X, Bonojo E, Love M, Cooksey G, Hinojosa E, Okpala MN, Savitz SI, Sharrief AZ. (2020) Assessment of the progression

of poststroke depression in ischemic stroke patients using the Patient Health Questionnaire-9. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 13: 104561.

60. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. (2012) Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 33(12): 1500-1510.

61. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Neal Kay G, Lowe JE, Bertil Olsson S, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. (2006) Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Rev Esp Cardiol*, 59(12): 1329.

62. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. (2011) Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*, 7(4): 281-287.

63. Gesztelyi R, Fekete I, Kellermann M, Csiba L, Bereczki D. (1999) Screening for depressive symptoms among post-stroke outpatients in Eastern Hungary. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 12(4): 194–199.

64. Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Ois A, Jiménez-Conde J, Rodríguez-Campello Á, Soriano C, Roquer J. (2013) Comparison between CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*, 20(4): 623-628.

65. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369: 2093-2104.

66. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, Council AHAS, Nursing CoC, Prevention CoEa, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2011) Guidelines for the primary prevention of stroke: A

guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42: 517-584.

67. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. (2012) Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol*, 9(2): 83-104.

68. Google.hu/maps. Web cím.
<https://www.google.hu/maps/@47.5841354,19.0365724,10.96z?hl=hu>. Hozzáférés: 2020.03.13.

69. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365(11): 981-992.

70. Greenhill B, Ward MD, Sacks A. (2011) The separation plot: A new visual method for evaluating the fit of binary models. *American Journal of Political Science*, 55: 990–1002.

71. Gulácsi L, Májer I, Kárpáti K, Brodszky V, Boncz I, Nagy A, Bereczki D. (2007) Mortality of hospitalized stroke patients in Hungary; 2003-2005. *Ideggyógyászati Szemle*, 60(7-8): 321-328.

72. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF; MRFIT Research Group. (2005) For the MRG depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke*, 36: 98–102.

73. Gussoni G, Di Pasquale G, Vescovo G, Gulizia M, Mathieu G, Scherillo M, Panuccio D, Lucci D, Nozzoli C, Fabbri G, Colombo F, Riva L, Baldo CI, Maggioni AP, Mazzone A; ATA-AF Steering Committee and Investigators. (2013) Decision making for oral anticoagulants in atrial fibrillation: the ATA-AF study. *Eur J Intern Med*, 24(4): 324-332.

74. Hackett ML, Andersen CS. (2005b) Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 36(10): 2296–2301.
75. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. (2008) Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD003437.
76. Hackett ML, Pickles K. (2014) Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*, 9: 1017–1025.
77. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. (2005a) Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 36(6): 1330-1340.
78. Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU. (2012) Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke*, 7(7): 544-550.
79. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. (2012) Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 11(4): 315-322.
80. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, Kyne L, Duggan J, Moroney J, McCormack PM, Daly L, Fitz-Simon N, Harris D, Horgan G, Williams EB, Furie KL, Kelly PJ. (2010) Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis*, 29(1): 43-49.
81. Hong HJ, Kim YD, Cha MJ, Kim J, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Heo JH. (2012) Early neurological outcomes according to CHADS₂ score in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*, 19(2): 284-290.
82. Hoshino H, Itoh Y, Kimura H, Miyaki K, Suzuki N. (2012) Prestroke anticoagulation and paroxysmal type are correlated with favorable outcome in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(1): 11-17.

83. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. (2001) Mortality at 12 and 24 months after stroke maybe associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*, 32: 696–701.
84. Hsu JC, Li Y, Marcus GM, Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, Shlipak MG. (2013) Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: Incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol*, 61: 2288-2295.
85. Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY, Marín F. (2012) Predictive value of the CHA₂DS₂-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 65(7): 627-633.
86. Kamel H, Johnson DR, Hegde M, Go AS, Sidney S, Sorel M, Hills NK, Johnston SC. (2012) Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21(8): 726-731.
87. Katan M, Luft A. (2018) Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*, 38(2): 208-211.
88. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllylä VV. (1999) Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*, 30: 1875-1880.
89. Kellermann M, Berecz R, Bereczki D. (2018) Does the severity of depressive symptoms after stroke affect long-term survival? An 18-year follow-up. *PLoS One*, 13(12): e0209157.
90. Kellermann M, Fekete I, Gesztelyi R, Csiba L, Kollár J, Sikula J, Bereczki D. (1999) Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke. *Gen Hosp Psychiatry*, 21(2): 116–121.
91. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. (2003) The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 12(3): 119-126.
92. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ,

Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7): 2160-2236.

93. Kim D, Chung JW, Kim CK, Ryu WS, Park ES, Lee SH, Yoon BW. (2012) Impact of CHADS₂ score on neurological severity and long-term outcome in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *J Clin Neurol*, 8(4): 251-258.

94. Kim SK, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK. (2009) Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 16: 1331-1335.

95. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. (2005) Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 679-683.

96. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Käåb S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. (2011) Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*, 106(6): 1012-1019.

97. Komatsu T, Tachibana H, Satoh Y, Ozawa M, Kunugita F, Ueda H, Nakamura M. (2012) Relationship between CHA₂DS₂-VASc scores and ischemic stroke/cardiovascular events in Japanese patients with paroxysmal atrial fibrillation not receiving anticoagulant therapy. *J Cardiol*, 59(3): 321-328.

98. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. (1998) Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke*, 29: 368-372.

99. Kraepelin E. (1910) *Psychiatrie*. Barth, Leipzig.

100. Ladwig S, Zhou Z, Xu Y, Wang X, Chow CK, Werheid K, Hackett ML. (2018) Comparison of treatment rates of depression after stroke versus myocardial infarction:

A systematic review and meta-analysis of observational data. *Psychosom Med*, 80(8): 754-763.

101. Lewin A, Jöbges M, Werheid K. (2013) The influence of self-efficacy, pre-stroke depression and perceived social support on self-reported depressive symptoms during stroke rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*, 23(4): 546-562.

102. Li S, Zhao X, Wang C, Liu L, Liu G, Wang Y, Wang C, Jing J, Wang YJ. (2013) Risk factors for poor outcome and mortality at 3 months after the ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22(8): e419-425.

103. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 137(2): 263-272.

104. Lipworth L, Okafor H, Mumma MT, Edwards TL, Roden DM, Blot WJ, Darbar D. (2012) Race-specific impact of atrial fibrillation risk factors in blacks and whites in the southern community cohort study. *Am J Cardiol*, 110(11): 1637-1642.

105. Mangiafico RA, Mangiafico M. (2012) Emerging anticoagulant therapies for atrial fibrillation: new options, new challenges. *Curr Med Chem*, 19(27): 4688-4698.

106. Matsuo R, Yamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T, Kamouchi M. (2017) Fukuoka Stroke Registry Investigators. Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke. *Stroke*, 48: 3049-3056.

107. Mayasi Y, Helenius J, Goddeau RP Jr, Moonis M, Henninger N. (2016) Time to presentation is associated with clinical outcome in hemispheric stroke patients deemed ineligible for recanalization therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25: 2373-2379.

108. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. (2014) Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(2): 198-206.

109. Mirzaei M, Truswell AS, Arnett K, Page A, Taylor R, Leeder SR. (2012) Cerebrovascular disease in 48 countries: secular trends in mortality 1950–2005. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83: 138–145.

110. Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. (2013) Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD009586.
111. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Dewey H. (2007) Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke*, 38(2): 361-366.
112. Muscari A, Puddu GM, Santoro N, Zoli M. (2011) A simple scoring system for outcome prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 124: 334-342.
113. Mywiwe.com. Honlap: <https://shop.mywiwe.com/hu/wiwe>. Hozzáférés: 2020.03.13.
114. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. (2010) Depression predicts unfavourable functional outcome and higher mortality in stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Acta Neurol Scand Suppl*, 190: 34-38.
115. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. (2005) Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: a population-based study. *Eur J Neurol*, 12: 194–198.
116. Nagy Z, Magyar G, Óváry Cs. (2000) Epidemiological survey of stroke patients in Hungary. (Magyarországi stroke-betegek epidemiológiai vizsgálata.) *Agyérbetegségek*, 6: 2-10.
117. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, Savvari P, Manios E, Milionis H, Vemmos K. (2013) CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*, 80(11): 1009-1017.
118. Ojagbemi A, Akpa O, Elugbadebo F, Owolabi M, Ovbiagele B. (2017) Depression after stroke in Sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Behav Neurol*, 2017: 4160259.
119. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. (2012a) Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med*, 125(8): 826.e13-23.

120. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. (2012b) The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 107(6): 1172-1179.
121. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*, 306(11): 1241–1249.
122. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. (2006) The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol*, 253(5): 556-562.
123. Park GY, Im S, Oh CH, Lee SJ, Pae CU. (2015) The association between the severity of poststroke depression and clinical outcomes after first-onset stroke in Korean patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 37(3): 245-250.
124. Payal K. (2012) New horizons in atrial fibrillation. *The cardiology report*, 6: 6-10.
125. Pego-Pérez ER, Fernández-Rodríguez I, Pumar-Cebreiro JM. (2019) National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale, and modified Thrombolysis in Cerebral Infarction as autonomy predictive tools for stroke patients. *Rev Neurosci*, doi: 10.1515/revneuro-2019-0011.
126. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138(5): 1093-1100.
127. Pisters R, Nieuwlaat R, Lane DA, Crijns HJ, Lip GY. (2013) Potential net clinical benefit of population-wide implementation of apixaban and dabigatran among European patients with atrial fibrillation. A modelling analysis from the Euro Heart Survey. *Thromb Haemost*, 109(2): 328-336.
128. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. (2015) Idarucizumab for Dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 373(6): 511-520.

129. Quinn FR, Gladstone D. (2014) Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol*, 29(1): 28-35.
130. Radloff. (1977) A self report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1: 385-401.
131. Reed M, Nicolas D. Andexanet Alfa. 2018 Sep 12. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available From: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519499>.
132. Rice-Wray. (1964) An assessment of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. Second report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis to the medical research council. *Br med j*, 2(5413): 837-843.
133. Robinson RG, Spalletta G. (2010) Poststroke depression: A review. *Can J Psychiatry*, 55(6): 341–349.
134. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GYH. (2013) Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*, 143(1): 179-184.
135. Rózsa S, Nagybányai NO, Oláh A. A pszichológiai mérés alapjai elmélet, módszer és gyakorlati alkalmazás. Bölcsész Konzorcium, Budapest, 2006: 72-73; 271-272. o. <http://mek.niif.hu/05500/05536/05536.pdf>. Hozzáférés: 2020.03.13.
136. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921): 955-962.
137. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. (2015) Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*, 385(9984): 2288-2295.

138. Sarfo FS, Jenkins C, Singh A, Owolabi M, Ojagbemi A, Adusei N, Saulson R, Ovbiagele B. (2017) Post-stroke depression in Ghana: Characteristics and correlates. *J Neurol Sci*, 379: 261-265.
139. Sargento-Freitas J, Silva F, Koehler S, Isidoro L, Mendonça N, Machado C, Cordeiro G, Cunha L. (2013) Atrial fibrillation in cerebrovascular disease: national neurological perspective. *Acta Med Port*, 26(2): 86-92.
140. Schmid AA, Kroenke K, Hendrie HC, Bakas T, Sutherland JM, Williams LS. (2011) Poststroke depression and treatment effects on functional outcomes. *Neurology*, 76(11): 1000-1005.
141. Schroeder EB, Rosamond WD, Morris DL, Evenson KR, Hinn AR. (2000) Determinants of use of emergency medical services in a population with stroke symptoms: the Second Delay in Accessing Stroke Healthcare (DASH II) Study. *Stroke*, 31: 2591-2596.
142. Schulte-Altedorneburg M, Berezki D. (2014) Post-stroke depression. *Orvosi Hetilap*, 155(34): 1335-1343.
143. Sen A, Bisquera A, Wang Y, McKeivitt CJ, Rudd AG, Wolfe CD, Bhalla A. (2019) Factors, trends, and long-term outcomes for stroke patients returning to work: The South London Stroke Register. *Int J Stroke*, 14(7): 696-705.
144. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. (2015) Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract*, 65(630): e16-23.
145. Sienkiewicz-Jarosz H, Milewska D, Bochyńska A, Chełmniak A, Dworek N, Kasprzyk K, Gałęcka K, Szczepańska-Szarej A, Chwojnicky K, Zyluk B, Słowik A, Ryglewicz D. (2010) Predictors of depressive symptoms in patients with stroke - a three-month follow-up. *Neurol Neurochir Pol*, 44(1): 13-20.
146. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, Halperin JL, Becker RC, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Nessel CC, Patel MR, Califf RM, Fox KA, Investigators RA. (2013) Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: Data from the Rocket AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*, 2: e000067.

147. Sit JW, Wong TK, Clinton M, Li LS. (2007) Associated factors of post-stroke depression among Hong Kong Chinese: a longitudinal study. *Psychol Health Med*, 12(2): 117-125.
148. Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. (2006) The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry*, 11(11): 984–991.
149. Stolz E, Hamann GF, Kaps M, Misselwitz B. (2011) Regional differences in acute stroke admission and thrombolysis rates in the German federal State of Hesse. *Dtsch Arztebl Int*, 108: 607–611.
150. Szabó A, Gesztelyi R, Csiba L, Zsuga J. (2013) Az orális antikoaguláns készítmények alkalmazása a stroke megelőzésére pitvarfibrillációban. *Orvostovábbképző Szemle, különszám*, 3-7.
151. Szapary L, Fehér G, Bosnyák E, Deli G, Csécsi P. (2013) Effective, safe stroke prevention with novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Focus on dabigatran. *Ideggyógyászati Szemle*, 66(5-6): 165-174.
152. Szócs I, Bereczki D, Ajtay A, Oberfrank F, Vastagh I. (2019) Socioeconomic gap between neighborhoods of Budapest: Striking impact on stroke and possible explanations. *PLoS ONE*, 14(2): e0212519.
153. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Dublin S, Jensen PN, Newton KM, Smith NL, Siscovick DS, Heckbert SR. (2013) Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*, 28(2): 247-253.
154. Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Katona L. (2012) The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. *Orvosi Hetilap*, 153(9): 339-342.
155. Torrisi M, De Cola MC, Buda A, Carioti L, Scaltrito MV, Bramanti P, Manuli A, De Luca R, Calabrò RS. (2018) Self-efficacy, poststroke depression, and rehabilitation outcomes: is there a correlation? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27: 3208–3211.
156. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, Skolarus LE, Whooley MA, Williams LS; American Heart Association

Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2017) Poststroke depression: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(2): e30-e43.

157. Tsai CS, Wu CL, Hung TH, Chou SY, Su JA. (2016) Incidence and risk factors of poststroke depression in patients with acute ischemic stroke: A 1-year prospective study in Taiwan. *Biomed J*, 39(3): 195-200.

158. van de Weg FB, Kuik DJ, Lankhorst GJ. (1999) Post-stroke depression and functional outcome: a cohort study investigating the influence of depression on functional recovery from stroke. *Clin Rehabil*, 13(3): 268-272.

159. Wasmer K, Köbe J, Dechering D, Milberg P, Pott C, Vogler J, Stypmann J, Waltenberger J, Mönnig G, Breithardt G, Eckardt L. (2013) CHA₂DS₂-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clin Res Cardiol*, 102: 139-144.

160. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). (1988) *J Clin Epidemiol*, 41: 105-114.

161. WHO (2017) Health for all Europe, URL: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_119-1360-sdr-cerebrovascular-diseases-all-ages-per-100-000/visualizations/#id=19042, Accessed data: 2020.03.13.

162. Whyte EM, Mulsant BH. (2002) Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*, 52: 253-264.

163. Widhi Nugroho A, Arima H, Takashima N, Fujii T, Shitara S, Miyamatsu N, Sugimoto Y, Nagata S, Komori M, Kita Y, Miura K, Nozaki K. (2018) The JAGUAR score predicts 1-month disability/death in ischemic stroke patient ineligible for recanalization therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27: 2579-2586.

164. Williams CL, Rittman MR, Boylstein C, Faircloth C, Haijing Q. (2005) Qualitative and quantitative measurement of depression in veterans recovering from stroke. *J Rehabil Res Dev*, 42: 277-290.

165. Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ. (1997) Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation. *Stroke*, 28: 912-915.
166. Wolff Jm, Barker Nw, Gifford Rw, Mann Fd. (1953) Experience with a new intravenous coumarin anticoagulant (warfarin, sodium derivative). *Proc staff meet Mayo clin*, 28(18): 489-497.
167. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. (2012) Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke*, 7(2): 112-117.
168. Yuan H, Zhang N, Wang C, Luo BY, Shi Y, Li J, Zhou Y, Wang Y, Zhang T, Zhou J, Zhao X, Wang Y. (2014) Factors of Hamilton Depression Rating Scale (17 items) at 2 weeks correlated with poor outcome at 1 year in patients with ischemic stroke. *Neurol Sci*, 35(2): 171-177.
169. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, Grimaldi M, Ermini G. (2013) Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*, 111(5): 705-711.
170. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. (2014) Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*, 6: 213-220.

10. Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:

- Mirolovics Á, Papp C, Zsuga J, Bereczki D. (2016) A pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelésének jelentősége a stroke megelőzésében – a nemzetközi adatok és az újabb terápiás lehetőségek áttekintése. *Ideggyógyászati Szemle*, 69(3-4): 76-87.
- Mirolovics Á, Bokor M, Dobi B, Zsuga J, Bereczki D. (2019) Notification strategy and predictors of outcome in stroke ineligible for reperfusion therapies. *Front Neurol*, 10: 1060.
- Mirolovics Á, Bokor M, Dobi B, Zsuga J, Bereczki D. (2020) Socioeconomic factors predicting depression differ in the acute stage and at 1 year after ischemic stroke or TIA. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29: 105241.

11. Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretnék köszönetet mondani Konzulensemnek, **Dr. Bereczki Dániel professzor** úrnak, aki sok éves közös munkánk során időt és energiát nem sajnálva próbálta megtanítani a tudományos közlés fortélyait. A közös munkában nem hagyott magamra, aktívan részt vett benne.

Köszönetet mondanék társkonzulensemnek, **Dr. Zsuga Judit**nak a kezdeti lépéseknél nyújtott segítségével, továbbá a publikálások során nyújtott tanácsaiért.

Megköszönöm **Dr. Bokor Magdolna főorvosnő**nek az adatgyűjtések és a kezdeti évek alatt adott szakmai, és vezetőmként időbeli és emberi segítségét. Ez a disszertáció nélküle nem tudott volna elindulni.

Köszönöm szépen **Dobi Balázs**nak a statisztikai modellek megalkotásában, prezentálásban nyújtott aktív közreműködését, mely a tőle elvárt feladatokat jelentősen meghaladta.

Külön köszönet illeti meg a vizsgálatokban részvevő Betegeket, akik nélkül kutatásom nem jöhetett volna létre, továbbá a kutatási helyszínül szolgáló Nyíró Gyula Kórház-OPAI-t.

Köszönöm barátaimnak, hogy a támogatásuk és legfőképp türelmük kitartott a hosszú évek alatt.

Végül, de nem utolsó sorban szeretetteljes köszönettel tartozom Családomnak – Édesapámnak, akinek sajnos már nem tudom szóban hálámat kifejezni.

12. Mellékletek

1. csatolmány: Kutatási kérdőívünk

Szocio-demográfiai adatok és rizikótényezők felmérése 2013-ban a Nyíró Gyula Kórház Neurológiai Osztályának stroke betegek között

Kitöltő orvos neve:Betegazonosító (törzsszám):.....Dátum:.....

Beteg születési éve:.... Beteg kora:.....év

Beteg neme: férfi(1) nő(2):... Beteg (hozzátartozó) elérhetősége:.....

I.Szocio-demográfiai adatok:

Családi állapota: családban él(1):....., egyedül él(2):....., intézetben él(3):....., egyéb(4):..... **Élve született gyermekek száma:**.....

Legmagasabb iskolai végzettség: kevesebb, mint 8 általános, hány befejezett év(1):..... 8 általános(2):.....szakmunkásképző, szakiskola(3):..... középiskola, érettségi(4):....., OKJ(5):.....főiskola, egyetem(6):..... , egyetemi továbbképzés (PhD, DLA)(7):.....

Az elvégzett szak, szakág megnevezése:.....

Foglalkoztatottsági helyzet: teljes munkaidő(1):....., részmunkaidő(2):....., munkanélküli(3):....., nyugdíjas(4):....., eltartott(5):.....

Havi nettó jövedelme (egy főre jutó): 0-50000 ft/hó(1):....., 50-100000 ft/hó(2):....., 100000-150000 ft/hó(3):....., 150000-200000 ft/hó(4):....., 200000ft/hó felett(5):....

Hány idegen nyelven beszél (anyanyelvén kívül):.....

Lakóhelyének jellege: kertes (családi ház)(1):....., társasházi lakás(2):....., panellakás(3):....., egyéb(4):.....

Lakóhelyének alapterülete:.....m², Szobák száma:.....

Lakóhelyének tulajdonviszonya: saját lakás(1):....., bérlemény (önkormányzati is)(2):,szociális ellátó egység (idősek otthona, szálló)(3):....., egyéb(4):

Lakóhelyének komfortfokozata: komfort nélküli(1):....., félkomfortos(2):....., komfortos(3):....., összkomfortos(4):.....

Havonta kb. mennyit költ az alábbi tételekre (0-5 ezer(1), 5-10 ezer(2), 10-15 ezer(3), 15 ezer felett ft/hó(4)):

gyógyszerek, gyógyárak:.....ft/hó, gyógyászati segédeszköz:.....ft/hó,

orvosi ellátás:ft/hó, fogászati ellátás:ft/hó.

II:Prevencióra irányuló kérdések:

Sportol e, ha igen milyen rendszerességgel (sportág megnevezése): naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel méri (méreti) vérnyomását: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel méri méreti vércukor szintjét: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel méri méreti vérzsír (koleszterin, triglicerid) szintjét: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel vesz részt rutin laboratóriumi vizsgálaton: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel készül önről EKG vizsgálat: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

Milyen rendszerességgel vesz részt érszűkület vizsgálatban: naponta(1):....., hetente(2):....., havonta(3):....., 3 havonta(4):....., 6 havonta(5):....., ritkábban(6):.....

III. Anamnesis: Volt e stroke a családban:

igen:.....(vérzés(1):....., ischaemia(2):....., nem(3):.....

2013-as stroke előtti betegségek (0=nincs információ, 1=nem, 2=igen).

-stroke:.....Amennyiben ennek típusát ismeri, húzza alá a megfelelőt: TIA, ischaemia, állományvérzés, subarachnoidealis vérzés.

-diabetes mellitus.....Amennyiben igen, insulinnal vagy gyógyszeresen karbantartott.....

-pitvari fibrillatio:..... Amennyiben igen, felfedezés éve:....., kezelés:.....Amennyiben acenocumarolt szed, mióta:.....

-szívbetegség, egyéb arrhythmia:.....kezelés:.....

-perifériás érbetegség:.....kezelés:.....

-hypertónia:.....kezelés:.....

-dohányzás:.....Amennyiben igen:.....szál/nap.

-psychiátriai betegség:.....kezelés:.....

-alkohol fogyasztás:.....

-májbetegség:.....kezelés:.....

-tüdőbetegség:.....kezelés:.....

-egyéb lényeges megbetegedés:.....kezelés:.....

IV: 2013 évi stroke/TIA felvételtkori jellemzői:

-ischaemia:..... állományvérzés:..... SAV:..... TIA:.....

-Érintett agyterület: bal féltekei (1)....., jobb félteke (2):....., agytörzs(3):.....cerebellum(4):.....

multiplex(5):..... (1. sz. melléklet, módosított ASPECT skála kitöltendő).

-Neurológiai gócjel oldala: bal oldal(1).....,jobb oldal(2):.....,kétoldali(3):.....

-Beszédzavar: nincs(1):....., volt, megszűnt(2):....., volt és van(3):....., nincs adat(4):.....

Felvételi adatok:

Vérnyomás:.....Hgmm, pulzusszám...../min., vércukor szint:.....mmol/l.

2. sz. melléklet, NIHS skála kitöltendő.(felvételkor).....pont.

Stroke előtti állapot: módosított Rankin skála (3.sz. melléklet kitöltendő):pont.

A tünetek jelentkezése után mit tett:

1: azonnal mentőt hívott.....

2: háziorvosi ügyeletet hívta:.....

3: háziorvosát hívta:.....

4: rokonát, ismerősét értesítette:.....

5: várt, az otthoni gyógyszerek közül vett be valamit:.....mit:.....

6: várt, nem tett semmit:.....miért:.....

Vizsgálati leletek:

Koponya CT/MR:

Carotis doppler: 0: nem volt

0: nem volt,

1: <30% stenosis

1: volt, de nincs eltérés,

2: 30-70% stenosis

2:friss ischaemia,

3:>70% stenosis

3:régi ischaemia,

4: preocclusio

4:állományvérzés,

5: occlusio

5: subarachnoidealis vérzés 6. egyéb:.....

Volt e korai ischemiás jel a CT-n: (hiperdenz média jel, az insula elmosódottsága, a sulcusok elmosódottsága, illetve a szürke és fehérállomány határának elmosódása): 1: nem, 2: igen

Ischaemiás stroke etiológiája: TOAST kritériumok (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)

1: Nagyartériák atherosclerosisa

2: Cardioembolisatio

3: Kisérbetegség (lacuna)

4: Egyéb, meghatározható ok (vasculitis, thrombophilia...)

5: Nem ismert etiológia

Liquorvizsgálat:

0: nem volt

1: normális

2: véres

3: xantochrom

4: egyéb:.....

Echocardiographia:

0: nem volt

1: embóliaforrás van

2: embóliaforrás nincs

EKG: 0: nem volt, 1: sinus ritmus, 2: pitvrafibrillatio, 3: egyéb

V: Stroke specifikus kezelés az osztályon:

0: nem kapott gyógyszert, 1: thrombolysis történt (beszállítás előtt más intézményben az adott stroke miatt);, 2: anticoagulanst kapott, 3: thombocytá aggregatio gátlót kapott,

4: oedema csökkentőt kapott, 5: egyéb gyógyszer (vérnyomáscsökkentő, lipidcsökkentő, antidiabeticum):.....
.....

Elbocsátásakor javasolt: 0: TAG, 1: orális anticoaguláns, 2: LMWH, 3: carotis reconstructio javaslat, 4: rehabilitációs javaslat.

Távozásakor felvett módosított Rankin skála (3.sz. melléklet kitöltendő):
.....pont.

Távozásakor felvett CES-D (4.sz. mellékletet a beteg tölti ki):.....pont.

Távozásakor felvett Beck depresszió kérdőív (5.sz. mellékletet a beteg tölti ki):
.....pont

CAH2DS2-vasc score (6. számú melléklet):.....pont

HAS-BLED pontrendszer: (7. számú melléklet):.....pont

Rögzítette:....., dátum:.....

BETEG UTÁNKÖVETÉS (1 ÉV)

Túlél a beteg: igen/nem.

Amennyiben nem, a halál ideje:....., **halálok:**.....

Túlélés esetén:

Újabb stroke/TIA: 1: nem.....

igen..... ischaemia (2):....., állományi
vérzés(3).....:..... subarachnoidealis vérzés(4):..... TIA(5):.....

Újabb stroke ideje:..... hóval az első után,
dátuma:.....

Carotis rekonstrukció: 1: nem volt indikált, 2: indikált és történt, 3: indikált, de nem történt.

RR:.....Hgmm, 0: nincs adat, 1: kezelést nem igényel, 2: nem kezelt hypertónia,
3: kezelve, célértéken, 4: kezelt, de nem célértéken

Vérzsír szint (koleszterin, triglicerid):.....mmol/l, 0: nincs adat, 1: kezelést
nem igényel, 2: nem kezelt, 3: kezelve, célértéken, 4: kezelt, de nem célértéken.

Vércukor szint:.....mmol/l, 0: nincs adat, 1: kezelést nem igényel, 2: nem
kezelt diabetes mellitus, 3: kezelve, célértéken, 4: kezelt, de nem célértéken

Szocio-demográfiai adatok újabb felvétele (I. kérdéscsoport).

1 év múlva felvett módosított Rankin skála (3.sz. melléklet kitöltendő):
.....pont.

1 év múlva felvett CES-D (4.sz. mellékletet a beteg tölti ki):.....pont

1 év múlva felvett Beck depresszió kérdőív (5.sz. mellékletet a beteg tölti ki):
.....pont

2. sz. melléklet. **NIH skála** kitöltendő.(1 év múlva).....pont

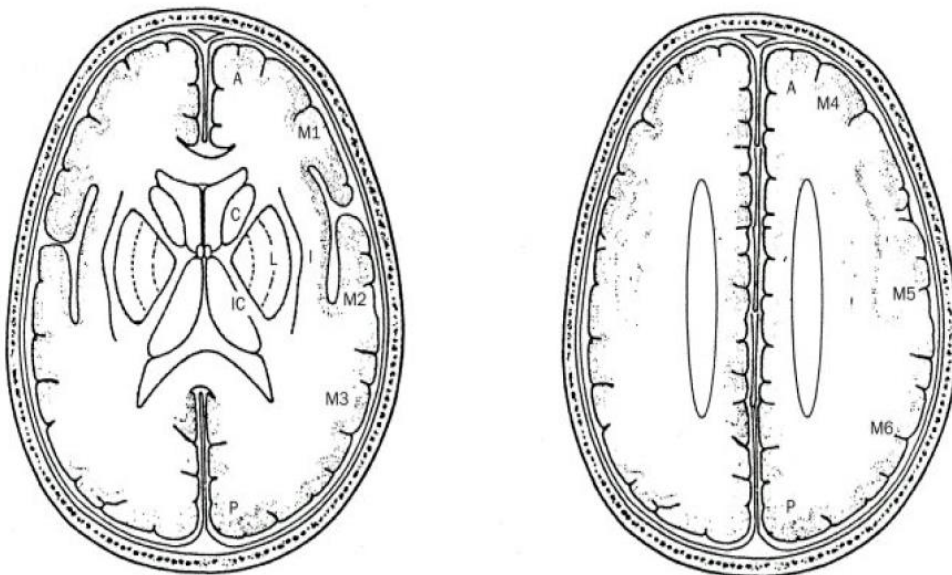
Rögzítette:.....

Dátum:.....

1. melléklet: ASPECT pontozás

Modified ASPECT: Az alábbi ábrán tüntesse fel az összes akut stroke által érintett régiót:

- o A=artéria cerebri anterior ellátási területe o P= artéria cerebri posterior ellátási területe o C=nucleus caudatus o L=nucleus lentiformis o IC=capsula interna
- o I=insularis szalag o M1= az artéria cerebri media elülső ellátási területe
- o M2= az artéria cerebri media insuláris szalagtól laterális ellátási területe
- o M3= az artéria cerebri media hátsó ellátási területe
- o M4= az M1-hez képest előre, felfelé eső terület, a basalis ganglionoktól rostrálisan.
- o M5 az M2-höz képest laterálisan, felfelé eső terület, a basalis ganglionoktól rostrálisan
- o M6 az M3-hoz képest hátra felfelé eső terület, a basalis ganglionoktól rostrálisan



2. melléklet: NIH (National Institutes of Health) Stroke pontozó Skála

		Pontszám
Tudati szint	Éber, élénk, reagál	0
	Aluszékony, minimális stimulációval ébreszthető, együtt működő, válaszol, reagál	1
	Kellő számba ismétlődő stimulációra felfigyel, de letargiás vagy kábult; kellően erős fájdalomingerre nem sztereotíp mozgást végez	2
	Csak reflexes motoros vagy autonóm effektusokkal, vagy egyáltalán nem válaszol, petyhüdt, nincsenek reflexek	3
Kérdésekre adott válasz (dátumra és életkorra vonatkozó; csak az első válasz minősítendő)	Mindkét válasz helyes	0
	Egy válasz helyes	1
	Mindkettő helytelen	3
Utasítások végre hajtása (a beteget felszólítjuk, hogy nyissa ki vagy csukja be a kezét és a szemét; csak az első válasz minősítendő; pont adható, ha egyértelmű kísérletet tesz, de az nem komplett)	Mindkét utasítást végrehajtja	0
	Egyik utasítást végrehajtja	1
	Egyik utasítást sem hajtja végre	2
Szemmozgások	Normál	0
	Részleges tekintet bénulás; pont adható, ha a tekintet abnormális egy vagy mindkét szemben, de kifejezett deviatio vagy teljes tekintés bénulás nincs jelen	1
	A kifejezett deviatio vagy a tekintés bénulás nem győzhető le oculoccephalicus manőverrel	2
Látótér	Nincs látótér kiesés	0
	Parciális hemianopsia	1
	Teljes hemianopsia	2
Facialis paresis	Normál	0
	minor	1
	parcialis	2
	komplett	3
Izomerő (felső végtag)	Végtagot 90 fokos pozícióban 10 mp.-ig	0

(csak gyengébb oldal)	megtartja	
	Végtagot 90 fokos pozícióban megtartja, de 10 mp. –en belül süllyed	1
	Végtagot nem tudja megtartani 90 fokos pozícióban 10 mp.–ig, de van némi erő kifejtés gravitáció ellenében	2
	Végtag leesik, nincs erő kifejtés gravitáció ellenében	3
	Nincs mozgás	4
Izomerő (alsó végtag) (csak a gyengébb oldal)	30 fokos pozícióban 5 mp. –ig megtartja	0
	5 mp.-es periódus végére a végtag félmagasságra süllyed	1
	Az 5 mp. –es periódus végére a lábat leejti az ágyba, de van némi erő kifejtés gravitációval szemben	2
	A végtagot azonnal leejti az ágyba, nincs erő kifejtés gravitációval szemben.	3
	Nincs mozgás	4
Végtag ataxia	Nincs	0
	Ataxia egy végtagon	1
	Ataxia két végtagon	2
Érzőkör (tűvel tesztelve)	Nincs érzészavar	0
	Enyhétől a közepesig; a beteg a tűszúrást kevésbé élesnek, vagy tompának érzi, de tudatába van, hogy megszúrták	1
	Kifejezettől a teljes érzésvesztésig; a beteg nincs tudatába a szúrásnak	3
Neglect	Nincs neglect	0
	Vizuális, taktilis vagy auditoros féloldali figyelmetlenség	1
	Kifejezett féloldali figyelmetlenség	2
Dysarthria	Normál	0
	Enyhétől a közepesig a beteg hibásan ejt ki legalább néhány szót, de azért kis nehézséggel megérthető	1
	A beteg beszéde érthetetlen	2
Aphasia	Nincs	0

Enyhétől a közepesig; megnevezési hibák, szótalálási nehézség, paraphasia, és/vagy a megértés kifejezett károsodása	1
Súlyos Broca –vagy Wernicke (vagy variáns) aphasia	2
Mutizmus vagy globális aphasia	3

3. melléklet: Módosított Rankin-skála

- 0 pontot kap a beteg, ha felépülése teljes;
- 1 pontot, ha enyhe tünetei ellenére korábbi munkájához, tevékenységeihez visszatérhet;
- 2 pontot, ha önellátásban segítségre még nem szorul;
- 3 pontot, ha közepesen súlyos bénulása ellenére önállóan járóképes, de egyebekben segítségre szorul;
- 4 pontot, ha csak segítséggel járóképes, és önellátásra csaknem teljesen képtelen;
- 5 pontot, ha súlyos maradványtünetek miatt incontinenens, ágyhoz kötött és folyamatos ápolásra, felügyeletre szorul;
- 6 pontot, ha meghalt

4. melléklet: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)

Az alábbi lista érzéseket és viselkedéseket tartalmaz. Kérjük, jelölje meg, hogy milyen gyakran érzi, illetve mennyire jellemezték Önt az egyes állítások **az elmúlt hét során**.

1. ritkán vagy soha (*Kevesebb, mint 1 nap*) **2. néha** (*1-2 nap*)

3. gyakran (*3-4 nap*) **4. nagyon gyakran vagy mindig** (*5-7 nap*)

1. Olyan dolgok miatt nyugtalanodtam, amiért általában nem szoktam aggódni.
 2. Nem volt kedvem enni; rossz volt az étvágyam.
 3. Úgy éreztem, hogy nem tudok szabadulni a rosszkedvemtől még családom vagy barátaim segítségével sem.
 4. Úgy éreztem, hogy ugyanolyan jó vagyok, mint mások.
 5. Nehezemre esett odafigyelni arra, amit éppen csinállok.
 6. Lehangoznak éreztem magam.
 7. Úgy éreztem, hogy bármit teszek, minden megerőltető számomra.
 8. A jövőt reményteljesnek éreztem.
 9. Úgy gondoltam, hogy az életem hiábavaló; kész kudarc.
 10. Féltem.
 11. Nyugtalanul aludtam.
 12. Boldog voltam.
 13. Nem voltam annyira beszédes, mint általában.
 14. Magányosnak éreztem magam.
 15. Az emberek barátságtalanok voltak velem.
 16. Élveztem az életet.
 17. Sírós időszakaim voltak.
 18. Szomorú voltam.
 19. Úgy éreztem, hogy az emberek nem szeretnek engem.
 20. Nem tudtam hozzákezdeni a dolgokhoz.
- 0-60 pont:.....

5. melléklet: Beck Depresszió kérdőív

A kérdőív csoportosított állításokat tartalmaz. Kérjük, gondosan olvassa végig, és válassza ki azt az egy állítást a csoportban, amely legjobban leírja az érzéseit az elmúlt héttől a mai napig!

Kérjük, valamennyi állítást olvassa végig a csoporton belül, mielőtt választ! Karikázza be a kiválasztott állítás számjelét! Ha adott csoporton belül több állítást is választana, akkor többet is bekarikázhat.

1.

0 Nem vagyok szomorú.

1 Szomorú vagy nyomott vagyok.

2 Mindig szomorú vagyok, és nem tudok kikeveredni belőle.

3 Annyira szomorú és boldogtalan vagyok, hogy nem bírom tovább.

2.

0 Nem félek különösebben a jövőt illetően.

1 Félek a jövőtől.

2 Úgy érzem, semmit sem várhatok a jövőtől.

3 Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen, és a helyzetem nem fog javulni.

3.

0 Nem érzem, hogy kudarcot vallottam.

1 Úgy érzem, több kudarc ér, mint másokat.

2 Visszatekintve életemre, kudarcok sorát látom.

3 Úgy érzem, mint ember teljesen kudarcot vallottam.

4.

0 A dolgok ugyanolyan megelégedéssel töltenek el, mint máskor.

1 A dolgokkal nem vagyok úgy megelégedve, mint máskor.

2 Valójában többé semmi sem okoz elégedettséget nekem.

3 Mindennel elégedetlen, vagy közömbös vagyok.

5.

0 Nem hibáztatom különösebben magam.

1 Gyakran hibáztatom magam.

2 Majdnem mindig hibáztatom magam valami miatt.

3 Állandóan hibáztatom magam.

6.

0 Nem érzem magam különösebben hibásnak.

1 Úgy érzem, lehet, hogy rászolgáltam valami büntetésre.

2 Úgy érzem, hogy rászolgáltam a büntetésre.

3 Azt akarom, hogy megbüntessenek.

7.

0 Eszembe sem jut, hogy magamnak ártsak, vagy magam ellen tegyek valamit.

1 Van öngyilkossággal kapcsolatos gondolatom, de nem tudnám megtenni.

2 Szeretném megölni magamat.

3 Megölném magam, ha tudnám.

8.

0 Az emberek iránti érdeklődésem nem csökkent.

1 Kevésbé érdekelnek az emberek most, mint azelőtt.

2 Jelentősen csökkent mások iránti érdeklődésem.

3 Minden érdeklődésemet elvesztettem mások iránt.

9.

0 Éppen olyan jól döntök, mint korábban.

1 Mostanában elhalasztom döntéseimet.

2 A korábbaikhoz képest igen nehezen döntök.

3 Semmiben sem tudok dönteni többé.

10.

- 0 Nem érzem, hogy rosszabbul nézek ki, mint azelőtt.
- 1 Félek, hogy öregnek és csúnyának látszom.
- 2 Úgy érzem, hogy hátrányomra változtam, és kevésbé vagyok vonzó.
- 3 Azt hiszem, csúnya vagyok.

11.

- 0 Éppen olyan jól tudok dolgozni, mint máskor.
- 1 Külön erőfeszítésbe kerül, hogy valami munkába belefogjak.
- 2 Nagy erőfeszítésre van szükségem ahhoz, hogy megcsináljak valamit is.
- 3 Semmi munkát sem vagyok képes ellátni.

12.

- 0 Nem fáradok el jobban, mint azelőtt.
- 1 Hamarabb elfáradok, mint azelőtt.
- 2 Majdnem minden elfáraszt, amit csinálok.
- 3 Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit csináljak.

13.

- 0 Az étvágyam nem rosszabb, mint azelőtt.
- 1 Az étvágyam nem olyan jó, mint azelőtt.
- 2 Mostanában az étvágyam sokkal rosszabb.
- 3 Egyáltalán nincs étvágyam.

BECK

Normál: 0-5 pont

Enyhe: 6-11 pont

Közepesen súlyos: 12-15 pont

Súlyos: > 15 pont

6. melléklet: CHA2DS2-VASc pontrendszer

<u>Kockázati tényező</u>	<u>Pontszám</u>
Pangásos szívelégtelenség/balkamra functio	1
Hypertonia	1
Életkor ≥ 75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembolia	2
Vascularis megbetegedés (előzetes myocardial infarctus, perifériás érbetegség, aorta plakk)	1
Életkor 65-74 év	1
Női nem	1
Maximális pontszám	9

7. melléklet: HAS-BLED pontrendszer

Kockázati tényező:	pontszám:
Hypertónia:	1
Abnormális vese és/vagy májfunctio	1 vagy 2
Stroke az anamnesisben	1
Vérzés	1 (súlyos vérzés, vérzési hajlam az anamnesisben)
Labilis INR (TTR<60%)	1
Idős kor , >65 év	1
Gyógyszer és/vagy alkoholfogyasztás (aspirin, clopidogrel, NSAID)	1 vagy 2
Max. pont	9

2. csatolmány: Beleegyező nyilatkozat

Cerebrovascularis kórképek klinikai-epidemiológiai vizsgálata

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT

VIZSGÁLÓI NYILATKOZAT, 2013. január 17.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Vizsgálóhely neve: Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, 1083 Budapest,
Balassa u. 6., 06(1)210-0330

Nyíró Gyula Kórház Neurológiai Osztály, 1135. Budapest, Lehel u. 59., 06-1-451-
2678

Vizsgálatvezető orvos:

neve: Dr. Bereczki Dániel, beosztása egyetemi tanár, klinikaigazgató

telefonszáma 06-1-210-0337, e-mail címe bereczki@neur.sote.hu

Közreműködők:

Dr. Mirolovics Ágnes, neurológus szakorvos, PhD hallgató, Nyíró Gyula Kórház
Neurológiai Osztály

Dr. Zsuga Judit, PhD, neurológus szakorvos, konzulens, Debreceni Egyetem OEC,
Neurológiai Klinika

A kutatás célja:

Kutatásunk során a Debreceni Stroke Adatbázis felhasználásával szeretnénk egy
hosszú távú utánkövetést végezni pitvarfibrilláló és nem pitvarfibrilláló stroke
betegnél.

Kutatásunk második részében a Nyíró Gyula Kórház stroke betegek között
végeznénk felmérést 2013-14-ben, kb. 500 beteg bevonásával. Kérdéseink a socio-

demográfia tényezőkre, rizikó faktorokra, vizsgálati leletekre, kezelési stratégiákra terjednek ki.

A kutatás tervezett kezdete: 2013. február, A kutatás várható időtartama: 3 év

Vizsgáló centrumok: A kutatást két centrumban tervezzük:

1. Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika (retrospektív adatelemzés)
2. Nyíró Gyula Kórház Neurológiai Osztály: prospektív felmérés

VIZSGÁLATI TERV

Az Ön betegsége az ún. stroke, Magyarországon nagyon gyakori, évente kb. 50.000 beteg kerül kórházba emiatt. A betegség alapja az agy vérkeringési zavara. A betegség kialakulását és kimenetelét sok tényező befolyásolja, ezek mindegyike nem teljesen ismert. Ezen részben ismeretlen tényezők kutatására irányul vizsgálatunk.

Az Ön szervezetét megterhelő beavatkozásra nem kerülne sor, a mindennapos rutin vizsgálatokon túl mindössze kérdőívek kitöltését kérjük Öntől. A vizsgálatokból nyert eredményeket tudományos és oktatási célra kívánjuk felhasználni, melynek során az Ön adatait bizalmasan kezeljük, az Ön nevét a készülő tudományos közleményekben, előadásokban semmiképpen nem említenénk és nem jelenítenénk meg a bemutatott felvételeken.

A vizsgálathoz hozzájáruló személy közvetlen előnyben nem részesül. Természetesen bármikor jogában áll megtagadni a vizsgálatban való részvételt, és ez Önre semmilyen előnytelen következménnyel nem jár. Ha a vizsgálatok eredményeképpen diagnózisa pontosabbá válna vagy megváltozna, erről természetesen értesítjük.

A fentiek alapján kérjük, segítse vizsgálatunkat a kérdőívek kitöltésével, és járuljon hozzá a rutin vizsgálatok során kapott leletek tudományos felhasználásához.

Alulírott kijelentem, hogy a fenti tájékoztatót elolvastam, az abban leírtakat megértettem és elfogadtam, kérdéseimre kielégítő választ kaptam.

Dátum: _____

Vizsgálatban részt vevő személy neve: _____

születési ideje: _____

születési helye: _____

lakcíme: _____ aláírás

A RÉSZTVEVŐ NYILATKOZATA ÉS ALÁÍRÁSA

Ezen Önkéntességi Nyilatkozat aláírásával kijelentem, hogy az alábbi beleegyezést önként tettem, miután elegendő idő állt rendelkezésemre a mérlegeléshez. Kijelentem továbbá, hogy teljes mértékben megértettem a vizsgálatban való részvételemre vonatkozó tájékoztatást, és hozzájárulok, hogy a vizsgálatommal nyert adatokat tudományos célokra használják fel.

Ezen Nyilatkozat aláírása nem jelenti törvényes jogaim feladását, és nem mentesíti a vizsgálót, a megbízókat, vagy a vizsgálatához kapcsolódó orvosi intézményeket jogi és szakmai felelősségük alól. Adataimat titkosan kezelik, a vizsgálati eredmények feldolgozása névtelenül történik. Bármikor szabadon visszavonhatom beleegyezésemet a vizsgálatba mindennemű indoklás, hátrány, vagy a számomra egyébként járó előnyök elvesztése nélkül. Jogomban áll bármely kérdés tisztázását kérni, a vizsgálatot végző orvos arra legjobb tudása szerint válaszolni fog.

Biztosítottak arról, hogy a vizsgálattal kapcsolatos bármilyen problémával dr _____-hoz fordulhatok.

Tájékoztattak, hogy a kutatásban részt vevő betegek jogaival kapcsolatban érdeklődhetek a helyi Etikai Bizottsághoz tartozó TUKEB-nál.

Dátum: _____, _____ aláírás

A VIZSGÁLÓ NYILATKOZATA

Alulírott _____ a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságától engedélyt kaptam a tervezett tudományos vizsgálat elvégzésére a Közegészségügyi Rendelkezőknek megfelelően.

Kijelentem, hogy az önkéntességi nyilatkozatot részletesen és teljes mértékben
elmagyaráztam a betegnek.

Dátum: _____

A vizsgáló neve pecsét száma

A vizsgáló aláírása

TUKEB engedély száma: 8/2013