

**NEUROINTERVENCIÓT KÖVETŐ POST-
THROMBECTOMIÁS SZÖVŐDMÉNYEK
DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA**

2022.11.25

PIL333

Rövidítések jegyzéke:

TIA: Transiens ischaemiás attack

ASPECT: Alberta Stroke Programme Early CT Score

CBV: Cerebral blood volume

CBF: Cerebral blood flow

IVT: Intravénás thrombolysis

DSA: Digitális subtrakciós angiográfia

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NTR: Needle to revascularization

GCS: Glasgow Coma Skála

HU: Hounsfield Unit

TAG: Thrombocyta aggregáció gátlás

RME: Relative maximum enhancement

SECT: Single energy computer tomography

DECT: Dual energy computer tomography

VNC: Virtual non-contrast

IOM: Iodine overlayed maps

TNC: True non-contrast

ADC: látszólagos diffúziós együttható

K2: mikrovaskuláris permeabilitás

ROC: Receiver operating characteristic curve

SWI: Susceptibility-weighted imaging

QSM: Quantitative susceptibility mapping

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés és problémafelvetés, szakirodalmi áttekintés	1
1.1 Az stroke definíciója, epidemiológiája	1
1.2 Az ischaemiás stroke terápiája	2
1.3 Kontroll képalkotás CT segítségével	6
1.4 Kontroll képalkotás dual-energy CT segítségével.....	10
1.5 Kontroll képalkotás MR segítségével.....	15
2. Célkitűzés	22
3. Hipotézisek	22
5. Eredmények	25
6. Következtetések	33
7. Megbeszélés	36
8. Köszönetnyilvánítás.....	41
9. Ábrajegyzék	42
10. Irodalomjegyzék	43

1. Bevezetés és problémafelvetés, szakirodalmi áttekintés

1.1 Az stroke definíciója, epidemiológiája

A stroke, mint akut agyi katasztrófa definíciója számos szakirány szemszögéből megközelíthető (pathofiziológia, neurológia, radiológia) azonban a jelenleg leginkább elfogadott formája a WHO által megalkotott, döntően a klinikumot figyelembe vevő meghatározás a következő: A stroke az agyműködés vérellátási zavara által okozott, globális vagy fokális zavarral jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több mint 24 órán keresztül áll fenn, vagy halált okoz, s amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben kialakult elváltozás.¹ Alapvetően két típusát különböztetjük meg, melyek mind etiológiájukban, mind kezelésükben szignifikánsan eltérnek. A vérzéses (haemorrhágiás) stroke során az intracerebrális erek egy meggyengült szakasza megreped, így a vér szabadon kijut a koponyaűrbe. Ez nem csupán az agyszövet oxigenizációját rontja, hanem jelentős térfoglaló hatással is bírhat, így a közvetlen vérzéstől távoli agyterületek is károsodhatnak, továbbá késői következményként likvór elfolyási akadály is keletkezhet, mely további komplikációkat okoz. A vérzéses stroke-nál mintegy 6-7 szer gyakoribb az ischaemiás forma, mely az akut esetek mintegy 85%-áért felel és hátterében leggyakrabban az agyi erek részleges vagy teljes elzáródása áll.² Dolgozatom témájából adódóan, a továbbiakban kizárólag ez utóbbi problémakörével foglalkoznék részletesebben.

A stroke népegészségügyi jelentőséggel bíró kórkép, hiszen, csak úgy, mint világviszonylatban, a magyarországi vezető halálokok között is (a rák és a cardiovascularis megbetegedések után) a harmadik helyet foglalja el, továbbá ez a leggyakoribb tartós mozgáskorlátozással járó betegség is. Jelentőségét tovább növeli, hogy előregedő társadalmunknak köszönhetően a döntően a 60 év feletti korosztályt fenyegető kórkép folyamatosan növekvő incidenciát és prevalenciát mutat, ugyanakkor fontos kiemelni, hogy Magyarországon jelentős az incidenciája a fiatalabb korosztályban is. Egy 2013-ban írt tanulmány szerint hazánkban évente közel 50.000 ember kórházi felvételét ischaemiás stroke indokolja, magában foglalva az ismételt stroke esetek miatti felvételt is, mely megközelítőleg az esetek egyharmadát teszi ki. A stroke-ot elszenvedők egynegyede ugyanazon évben elhalálozik, további 5% pedig az azt követő évben. A túlélő hányad a későbbiekben rehabilitációra szorul, illetve tartós romlás következik be életminőségében a neurológiai és kognitív funkcióit illetően, esetlegesen nem képes önmaga ellátására a mindennapokban, ezzel növelve az egészségügyi ellátás költségeit és a társadalmi terheket.^{3 4}

Továbbá elengedhetetlen megemlíteni, hogy a definitív stroke-os betegeken kívül évente megközelítőleg 27.000 ember kórházi felvétele transiens ischaemiás attack (TIA) miatt történik. A TIA, azaz átmeneti agyi ischaemiás katasztrófa, a stroke-al ellentétben csak rövid ideig fennálló tünetegyüttes, mely 24 órán belül megszűnik. Bár bizonyos esetekben igazoltak infarktust, a ma elfogadott definíció szerint csak egy átmeneti keringési zavar, melynek klinikai tünetei 1 órán belül megszűnnek, a szöveti károsodást tekintve pedig a tranziens ischaemiát nem követi permanens infarktus. Habár a TIA tünetei idővel elmúlnak, az alapbetegség felismerése kifejezetten fontos, hiszen a TIA és az ischaemiás stroke etiológiai faktoraik nagyrészt megegyeznek, így egy-egy TIA-s epizód előre vetítheti egy későbbi definitív agyi infarktus létrejöttét.^{2,3,4}

Az ischaemiás stroke klinikai képével jelentkező beteg diagnózisának megerősítése, valamint a stroke vérzéses formájának kizárása CT képalkotással történik, a stroke protokollnak megfelelően. A beavatkozás előtt elsőként készült (általában natív CT) felvételen meghatározható az ASPECT érték (Alberta stroke programme early CT score). Az ASPECT érték megállapítása során féltekéntként 10 meghatározott területen vizsgáljuk a korai ischaemiás jeleket, érintve a törzsdúci magvakat és 6 kéregterületet a convexitáson, összehasonlítva az érintett oldalt az ép oldallal. Maximálisan 10 pont adható, mely esetben ischaemiának a 10 terület egyikén sincs jele. A vizsgálat érzékenysége kontrasztanyag adásával tovább növelhető, hiszen ekkor a cerebral blood volume (CBV) és cerebral blood flow (CBF) ismeretében meghatározható az ischaemiás terület irreverzibilisen károsodott centruma (core) valamint a környező, reverzibilisen károsodott zóna (penumbra), mely az időben történő neurointervencióval még megmenthető. Továbbá a fenti összefüggés alapján becsülhető meg a beavatkozás esetleges hozamának és kockázatainak aránya is, így elősegítve, hogy minden beteg a lehető leghatékonyabb kezelést kapja.⁴

1.2 Az ischaemiás stroke terápiája

Az ischaemiás stroke terápiája során az elzáródott érszakasz megnyitása és a reperfüzió a célunk. Kritikus fontosságú az elzáródott érszakasz, időben minél hamarabbi megnyitása, tehát a rekanalizáció, hisz ezzel jelentősen javul a beteg prognózisa mindennapi életminőségét illetően, továbbá a mortalitás is számottevően csökken összehasonlítva a rekanalizáció nélküli esetekkel. Az intervenciós módszerek közül legelsőként az intraartériás thrombolysist alkalmazták, mely beavatkozás során a thrombolytikum lokálisan, intra-artériásan kerül befecskendezésre a thrombus közvetlen közelébe, esetlegesen közvetlenül a thrombusba. A

mechanikus thrombectomiával összevetve sikerességi rátája jóval alacsonyabb, így a kezdeti ígéretes eredményeket követően a klinikai gyakorlatban visszaszorult önálló alkalmazása.

Jelenleg a klinikai gyakorlatban két módon valósulhat meg az elzárt szakasz megnyitása. A 2000-es évek elejéig az intravénás thrombolysis (IVT) számított az egyetlen rutinszerűen alkalmazott és általánosan elterjedt módszernek. A módszer lényege a vérrög kémiai módon történő feloldásán alapul, melyet intravénásan adott thrombolitikummal, rekombináns szöveti plazminogénaktivátor segítségével valósíthatunk meg. Hátrányként merül azonban fel a szűk időablak, mely a tünetektől számított 4,5 órás időintervallumot jelenti, hiszen ezt az időkorlátot átlépve jelentősen nő a komplikációként kialakuló vérzés kockázata, valamint a rög feloldhatósága. Várható eredményességét ezen felül korlátozza az elzáródás helye és hossza is. Minél proximálisabb helyzetű, vagy minél hosszabb elzáródás esetén alkalmazunk intravénás thrombolysist, annál inkább csökkent eredményességre kell számítanunk a rekanalizációt illetően.

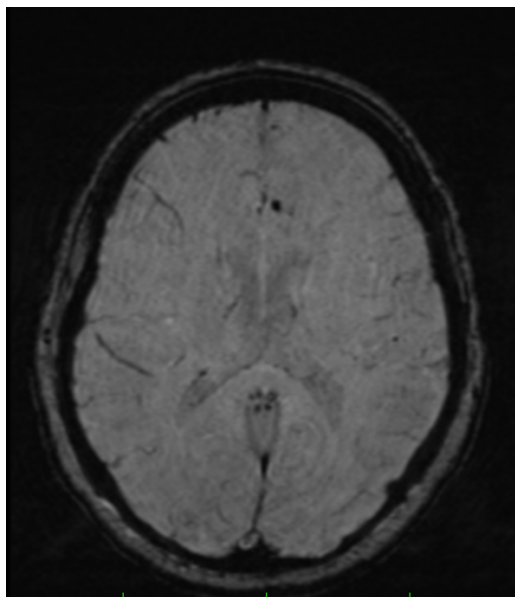
Ennél sokkalta tágabb, válogatott esetekben akár 24 órás időablakon belül választható módszer a mechanikus thrombectomia. Fontos azonban kiemelni, hogy bár széles időablak áll rendelkezésünkre az elvégzésére, az ASPECT score itt is limitáló tényező. A nemzetközi tanulmányokat összegezve, valamint a Magyar Stroke Társaság irányelveit követve, csak ASPECT 5 feletti nagyér-occlusio esetén érdemes terápiaként választani, ASPECT 6 alatt, tehát kiterjedt ischaemiás lézió esetén nem sikerült egyetlen tanulmánynak sem bizonyítékot találni a hatékonyságra, ugyanis ilyenkor kevés a megmenthető agyállomány, valamint nő a reperfüziós vérzés esélye.

Két alternatívája ismert és alkalmazott, mindkét módszer a Seldinger technikán alapul. A Seldinger technika során, egy választott artéria punctióját követően egy vezetődrótot vezetnek túl 20-30 centiméterrel a punctió során alkalmazott tűn, majd a tű eltávolításra kerül. Ezt követően egy választott introducert húznak a drótra, majd a drótot is eltávolítják, ezt követően heparinos sóoldattal öblítik át a behelyezett rendszert. A beavatkozás során minden további eszköz az így felhelyezett introducer katéteren keresztül kerül bevezetésre. Az elzárt érszakasz azonosítása, valamint az ahhoz való érrendszeren belüli eljutás jódos kontrasztanyag érbe fecskendezésével, és annak digitális szubtrakciós angiográfiával (DSA) történő megjelenítése révén lehetséges^{2,4}. A mechanikus thrombectomia egyik módja a stent thrombectomia, mely során egy katéter segítségével visszahúzzható stentet vezetnek az elzáródáshoz, majd a thrombus állagától függően a felszínén, vagy centrumában kinyitják azt, így a stent kihúzásakor a fémhálójával együtt az alvadék is eltávolíthatóvá válik, ezzel megnyitva az elzáródott érszakaszt.

A másik választható lehetőség a thrombus aspiráció, mely beavatkozás során egy katétert vezetnek fel az elzáródáshoz, majd vákuum segítségével távolítják el a thrombust.

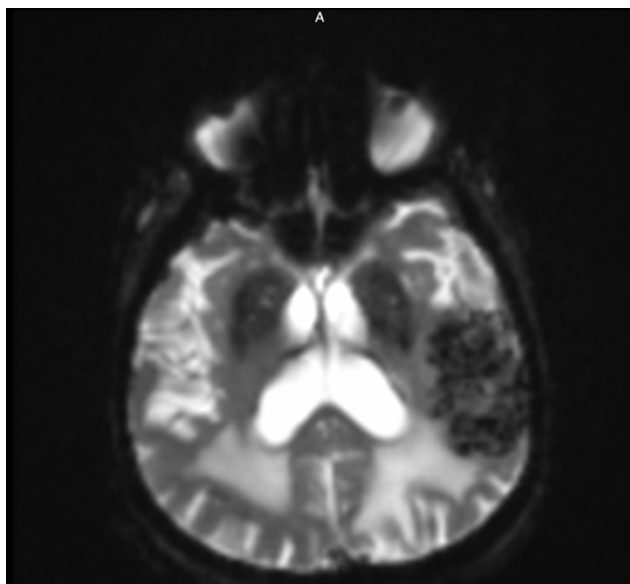
Az előzőekben említett thrombolyticus terápia a megadott szűk időintervallumban elvégezve önmagában is alacsony mortalitású és jó prognosztikai adatokat mutató beavatkozásnak számít, továbbá előnye, hogy kombinálható intra-artériás thrombectomiával, így még nagyobb arányban érhető el sikeres rekanalizáció és szignifikáns klinikai javulás. Fontos kiemelni azonban, hogy thrombolyticus szer adása a postoperatív intracerebrális vérzés kockázatát ezzel párhuzamosan növeli. Az intracerebrális vérzés jelentős mortalitással bíró szövődmény, mely a klinikai végkimenetelre negatív hatással van, tüneteket okozó esetekben 83%-ban végzetes kimenetelű. Intra-artériás thrombectomiát követően 10,9%-ban jelenik meg bizonyos mértékű iatrogén vérzés, de egyes publikációk szerint ez az előfordulási arány 15% is lehet. ^{5,6}

Az etiológiától függően, három nagy csoportba osztályozhatók a komplikációként kialakuló vérzések. Az első csoportot alkotják a mikrovérzések, melyek egymástól jól elkülönülő, apró, pontszerű bevérzések, nem konfluálnak egymással.



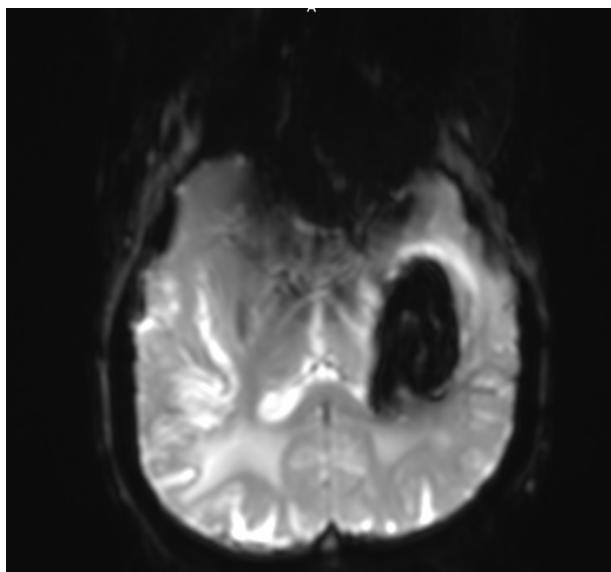
1. ábra: Saját kutatási anyagból archivált MR SWI kép a pont szerű vérzéstípusról. (1. ábra)

A második, a petechiális vérzés csoport, mely a mikrovérzésekkel ellentétben lehet igen kiterjedt is, ugyanakkor nem jellemző rá térfoglaló jelleg és az anatómiai határokat követő, azokat nem átlépő megjelenés jellemzi.



2. ábra: Saját kutatási anyagból archivált T2 súlyozott MR kép a petechiális vérzés típusról.
(2. ábra)*

A harmadik kategória az intracerebrális haematoma, mely egy jelentősebb volumennel bíró, az anatómiai határokat nem követő, térfoglaló hatással bíró vérzéses komplikáció típus.



3. ábra: Saját kutatási anyagból archivált T2 súlyozott MR kép az intracerebrális haematomáról. (3. ábra)*

A beavatkozást követően a rekanalizáció sikerességének értékelésére a TIC1 skálát alkalmazzák. Az említett, 4 fokozatú skála szerinti értékelésnél nem csak a vérrög által elzárt nagyér, de a környező disztális erek keringését is figyelembe kell venni. TIC1 3 besorolás esetén beszélhetünk klinikailag is sikeres rekanalizációról, TIC1 2a/b/c értékelésnél részleges

rekanalizációt sikerült elérni, ahol TICI 2/c esetében a közel teljes rekanalizáció ellenére meglassult keringés jellemző. TICI 0/1-ről pedig sikertelen, vagy csak minimális perfúziót eredményező beavatkozás esetében beszélünk.⁴

Egy fontos prognosztikai faktorként említeném meg a National Institutes of Health Stroke Scale-t (NIHSS). A fizikális vizsgálaton alapuló skála 15 tényezőt vesz figyelembe és megállapítható a beavatkozást megelőzően, majd azt követően is, így részben kvantifikálhatóvá válik a beavatkozás során esetlegesen elért klinikai javulás. A skála az éberségen felül vizsgálja a beszéd funkcióját és annak megértését, a látótér kiesést, a motoros és szenzoros funkciókat érintő sérüléseket és az ataxiát is. Maximálisan 42 pont adható, ahol 0 pont esetén kizárható a klinikailag releváns neurológiai abnormalitás megléte. NIHSS 20 feletti pontszám esetén már paralysisről és romló tudatállapotról beszélgetünk. A tudatállapot rutinszerű becsléséhez használt Glasgow Coma Skálával (GCS) ezzel szemben csak a verbális és motoros választ, valamint a szemnyitást tudjuk számszerűsíteni. GCS skála esetén a magasabb pontszám jelent kedvezőbb értéket, egy beteg statusa maximálisan 15 pontra értékelhető. A GCS-sel szemben, irodalmi adatok alapján az NIHSS stroke betegek esetében érzékenyebb, akár önálló jelzője is lehet a mortalitásnak, továbbá pontosan becsülhető vele a 30 napos végkimenetel. Ennek hátterében lényegében két tényező állhat. Először is, az NIHSS skálája sokkal több értéket vehet fel, így pontosabbnak mondható, ezen felül nem csak az eszmélet állapotát osztályozza számszerűen, hanem figyelembe veszi a neurológiai funkciók aktuális állapotát is. Bár M. Bonatti tanulmányának eredménye nem mutatott szignifikáns összefüggést a magasabb NIHSS érték és az intracerebrális vérzés kialakulása között ($p>0,05$), Renú A. azt tapasztalta, hogy a rekanalizáció sikeressége ellenére is, negatív befolyásoló tényező lehet a végkimenetelt illetően a magasabb NIHSS érték.^{7,8,9}

1.3 Kontroll képalkotás CT segítségével

A beavatkozások sikerességének ellenőrzése mellett elengedhetetlen az esetleges komplikációk, mint a peri- és postoperatív szakban létrejövő intracerebrális vérzés kizárása is, így minden thrombectomiát követően kontroll képalkotó vizsgálat szükséges.

Jelenleg a natív CT képalkotás a rutinszerűen alkalmazott módszer annak megítélésére, hogy alakult-e ki parenchymális vérzés a beavatkozást követően. A vizsgálatok kiértékelésénél azonban problémaként merülhet fel, hogy az intra-artériás rekanalizáció során adott és esetlegesen extravasalódott jódtartalmú kontrasztágens maradványa hasonló hyperdens területek megjelenését okozza a felvételen, mint a komplikációként kialakuló vérzés.

Elkülönítésük a beavatkozás után 24 órán belül készült képeken nem lehetséges, hiszen ezen időperióduson belül a jód és a vér egymáshoz megtévesztően hasonló Hounsfield Unit (HU) értékeket mutathat. Post-thrombectomiás hyperdenzitás észlelésekor a megkülönböztetés csak egy későbbi kontroll CT vizsgálattal lehetséges, melyen a vérzés stagnáló hyperdensitással jelentkezik vagy progressio esetén kiterjedtebbé válik, ezzel szemben a kontrasztanyag az idő múlásával egyre csökkenő denzitást mutat, hiszen lassan kimosódik a szövetekből. ⁵ Nemzetközi tanulmányok alapján az extracelluláris térbe, a vér-agy-gát megnövekedett permeabilitása miatt extravasálódott kontrasztágens 48 órán át marad jelen a felvételen, ezzel szemben a vér napokig, tartósan jelen lehet. ⁶ Mivel csak a 48-72 óra elteltével készült kontroll CT felvétellel kiegészülve lehetséges a két entitás elkülönítése, megkérdőjelezhető a beavatkozást követő 0. órás CT képalkotás szerepe a vérzéses transzformáció megjósolásában.

10

Korai differenciálásuk kiemelt fontosságú lenne a vonatkozó klinikai döntések meghozatalában, hiszen a beavatkozást követően minél hamarabb szükséges thrombocytá aggregáció gátló (TAG) kezelés megkezdése, az esetleges műtéti szövődmények elkerülése, valamint egy újabb strokeos epizód elkerülése végett. Amennyiben egy vérzéses komplikáció tévesen extravasatióként kerül azonosításra, a megkezdett TAG kezelés a posztoperatív vérzéses rizikót szignifikánsan növeli, ha pedig kontrasztanyag imbibíció kerül fals pozitív találatként azonosításra, akkor az elmaradt aggregáció gátló kezelés jelentősen fokozza egy második strokeos epizód beálltának valószínűségét.

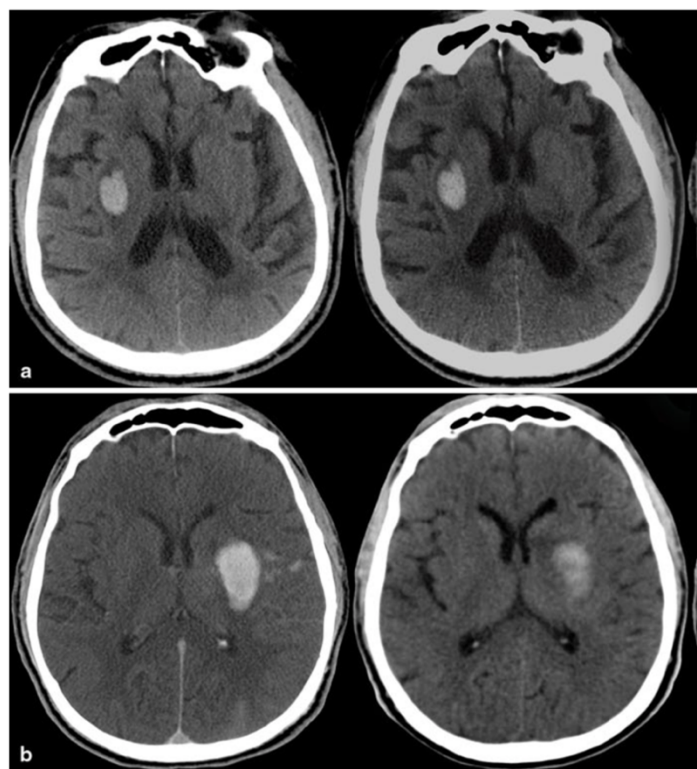
Összességében elmondható, hogy önmagában a konvencionális CT felvételeken a vérzés a kontrasztanyagtól, csupán határértékeken és feltételezéseken alapulva differenciálható 24 óra elteltével, miszerint a vérzés 24 óra múlva is folytatódik és nem haladja meg a 90 HU-ot. Bár számos tanulmány kísérelte meg pontosan beazonosítani ezeket a határértékeket és feltevéseket, ennek ellenére megalapozott és egységes eredmény még nem született a probléma kapcsán. ¹¹

2012-es értekezésében **Kim JT.** natív, közvetlenül az intra-artériás revascularisatiót követő CT képek prediktív értékét vizsgálta a két entitás elkülönítését illetően, ezen felül a hyperdensitások HU értékeit is mérte. 68 intra-artériásan kezelt, strokeon átesett beteg anyagát vizsgálták retrospektív módon. 38 hyperdensitást jegyeztek a beavatkozást közvetlenül követő CT felvételeken. 29 esetben igazolódott valóban vérzés a követés során, ám ebből a 29 esetből 6 olyan emelendő ki, amely esetekben nem jelent meg hyperdensitás közvetlenül a beavatkozást követő natív CT felvételen, tehát álnegativitás állt fenn. Irodalmi adatokkal egybehangzóan azt tapasztalták a hyperdensitás átlag HU értéke magasabb volt a követés során azon pácienseket

érintően, kik vérzéses transzformációt mutattak. Fontos kiemelni azonban, hogy az említett HU értékek nagy variabilitást mutattak az igazolt vérzéses esetekben, így a ROC görbe alatti terület a HU érték korlátozott megbízhatóságát igazolta a vérzéses transzformáció megjósolásában. Habár korábbi tanulmányok szerint a 24 órás felvételen a 90 HU-t meghaladó hyperdensitás kontrasztanyag extravasációjának feleltethető meg, mely összefügg mind a parenchymális vérzéssel, mind a rossz klinikai végkimenetellel, jelen tanulmány a 90 HU feletti hyperdensitást korlátozott értékűnek tartja a későbbiekben fellépő vérzés és extravasatio elkülönítésében, alacsony 23%-os szenzitivitás, illetve magas, 94%-os specificitás jellemzi.¹⁰

2014-ben **Payabvash S.** is vizsgálta kutatótársaival a beavatkozást közvetlenül követő non-kontrasztos CT felvételeken miként is különíthető el az agyállományi vérzés, illetve a kontraszt extravasáció. Korábbi tanulmányokkal egybehangzóan az agyállományi vérzést a kontroll CT felvételen továbbra is fennálló, fokozódó hyperdensitásként határozták meg. 135 olyan páciens leleteit nézték át, akik a terápia részeként endovasculáris beavatkozáson estek át, majd a felvételeken hyperattenuáló léziók megjelenését figyelték, ezek átlagos szöveti elnyelését pedig szabadkézzel rajzolt ROI segítségével mérték. Minden laesio teljes egészét kisebb szegmensekre osztották fel, így mérték meg az átlagos szöveti attenuációt és a laesiók térfogatát. Egy másik analízis során csak az értékelő által egyetlen CT szeletben beazonosított, kizárólag a leginkább hyperdens-nek vélt lézió átlagos elnyelését határozták meg. Az eredményeket végül Khí-négyzet próbával és Fisher egzakt teszttel értékelték. Az eredményekből látható, hogy a vizsgált esetek 55%-ában megjelent hyperdensitás a beavatkozáshoz képest 0. órás CT képen. Az említett 74 páciensből azonban csak 20-nál állt fent valóban vérzéses komplikáció, mely későbbi kontroll képalkotás során nyert megerősítést. A leginkább hyperattenuáló laesio szignifikánsan magasabb átlagos attenuációval bír azon pácienseknél, akiknél vérzés áll a háttérben ($74,7 \pm 8,2$ HU), mint azoknál, akiknél extravasalódott kontrasztágens okozza azt ($56,6 \pm 2,4$ HU). A teljes laesio átlagban magasabb attenuációja nem érte el a statisztikai szignifikancia határt, mikor a vérzést mutató és a kontrasztanyag extravasációt mutató páciensek értékeit hasonlították össze egymással. A ROC görbe elemzéseinek áttekintése alapján is kijelenthető, hogy a leginkább hyperattenuáló laesio átlagos elnyelését figyelembe véve nagyobb biztonsággal különíthető el a két entitás, mintha az összes laesio átlag értékeit vennénk figyelembe. A ROC görbe elemzéseiből kiderült, hogy a legnagyobb attenuációval bíró hyperdensitás átlagértéke esetén meghúzható egy olyan 50 HU-s határérték, melynél 100%-os specificitással és 56%-os szenzitivitással ($p < 0.001$) különíthető el egymástól az endovasculáris terápiából visszamaradt kontrasztanyag és a vérzés.¹²

2014-ben **Khalilzadeh O.** kizárólag azt vizsgálta miként tér el a jódos kontrasztágens okozta hyperattenuáció időbeli fejlődése a vérzés által okozottól. Vérzés (n=41), kontrasztanyag (n=24) és a kettő együttes okaként (n=14) kialakuló hyperattenuációkat vizsgáltak. A vizsgálat azon a feltevésen alapult, miszerint a vér és jódos kontrasztanyag időben eltérő fejlődést mutat hyperdensitásukat illetően. A vérzés és a kontraszt okozta relative maximum enhancement (RME) időbeli változását vizsgálták, majd a kapott eredményekre regressziós görbét illesztettek, majd ezeket szoftveres analízissel összehasonlítva meghatároztak egy diszkriminancia görbét. Ehhez, az alapul szolgáló, közvetlenül a beavatkozást követő és a kontrollként készült felvételeket is egybe kellett vetni, úgy, hogy a ROI-t az axiális síkban szinkronizált képeken helyezték a hyperattenuáló területbe. Bár az általuk alkalmazott algoritmus segítségével nagy biztonsággal megvalósulhat a differenciálás, kiemelném kutatásuk azon elemét, miszerint a bevont páciensek 2-4 alkalommal estek át CT képalkotáson, mely sugárterhelés szükségtelenül jelentős és elkerülendő lenne. Összegezve, egy $k=-0.004$ meredekségű diszkriminancia görbe a vérzés és kontraszt elkülönítésére 93%-os szenzitivitással és 91%-os specificitással alkalmas. ¹³



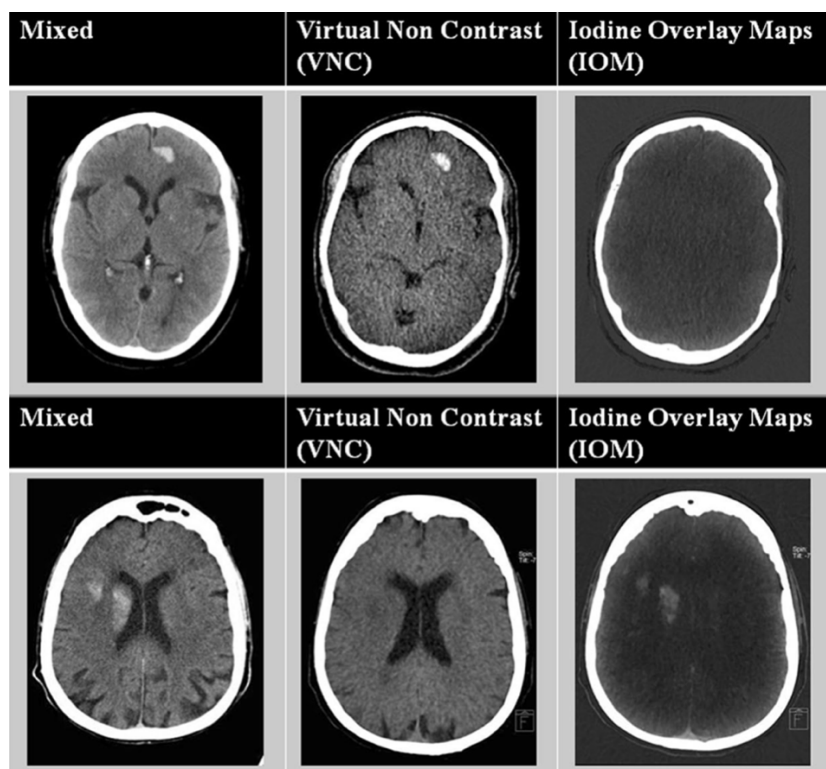
4. ábra: A vérzés (a) és a kontrasztanyag extravasatio (b) időbeli fejlődése natív CT felvételen. Bal oldalon a beavatkozást követő, jobb oldalon a kontroll felvétel. (4. ábra) ¹³

A fentebb kiemelt tanulmányokat, valamint számos további, helyenként ellentmondásos nemzetközi kutatás eredményeit áttekintve kijelenthető, hogy pusztán egy, közvetlenül a beavatkozást követően készült SECT vizsgálat nem alkalmas a vér és kontrasztanyag extravasatio elkülönítésére, így nem biztonságos pusztán erre alapozva klinikai döntéseket hozni a páciens érintő TAG kezelés megkezdéséről.¹¹

1.4 Kontroll képalkotás dual-energy CT segítségével

Ezen probléma áthidalására nyújt lehetőséget a korai postoperatív szakban a dual-energy CT (DECT). A technika lényege, hogy két eltérő energiájú sugárnyalábot alkalmazunk, mely jellemzően 80kV és 140kV, így lehetővé válik a jód és a vérzés elkülönítése eltérő szöveti attenuációjuk révén. A különböző energiával készült képek kombinálásával kevert képek állíthatók elő, melyek képileg a hagyományos CT felvételeknek feleltethetők meg, továbbá postprocessing eljárással az eltérő sugárgyengítést figyelembe véve a jód mintegy kivonható a képekről, így hozva létre a virtuális natív képet (VNC), valamint lehetőségünk nyílik a teljes jódtartalom ábrázolására is, kivonva az egyéb zavaró, hyperdenz struktúrákat, így megalkotva az úgynevezett iodine overlayed maps (IOM) képeket.

Tijessen M.P.M. 2014-ben írt tanulmányában a konvencionális CT felvételek diagnosztikai értékét hasonlította össze a dual-energiás technikával készült képekével. Vizsgálatába 30 intra-arteriális beavatkozáson átesett ischaemiás stroke beteget vont be, majd utánkövetés hiányában 8 beteget kizárt (n=22). A 80 és 140 kV energián készült képeket, illetve az ezek kombinálásával nyert kevert képeket elemezték, majd az utánkövetés megvalósításához hagyományos CT képalkotást alkalmaztak. A kevert képeken 19/22 esetben jegyezték fel hyperdensitást, mely az IOM képek értékelése alapján 18 esetben kontrasztanyag extravasáció-ra utalt, melyek közül a becsült diagnózis végül 16 esetben igazolódott az utánkövetés során. A kevert képek értékelése alapján megállapították annak pozitív prediktív értékét, ami alacsony, 25%-os értékű, illetve feljegyezték, hogy a technika önmagában 63%-os pontossággal bír. Az IOM és VNC technikát alkalmazva azonban azt tapasztalták, hogy a DECT segítségével mintegy 100%-os szenzitivitással és 89%-os specificitással el lehet különíteni a vérzést a kontrasztágens okozta hyperattenuációtól.



5. ábra: DECT felvétel a thrombectomiát követően. Az első sor a vérzés, a második a kontrasztágens extravasatio képét mutatja a kevert, VNC és IOM képeken. (5. ábra) ⁵

Összegezve megállapítható tehát, hogy a DECT magas szenzitivitása és specificitása a két entitás elkülönítésében, a VNC és IOM technikák alkalmazásának köszönhető, ugyanakkor megemlítendő, hogy a DECT során alkotott kevert képek zajosabbnak is bizonyultak a hagyományos CT képalkotás során készült natív képeknél, hiszen a sugárvédelmi szempontokat szem előtt tartva, az eljárás során a CT dózis index csökkenéséből fakadóan rosszabb jel/zaj aránnyal kell számolni. ⁵

A VNC képek true non-contrast (TNC) képekkel történő összehasonlításával **M. Bonatti** 2017-es tanulmánya foglalkozik, melyben összesen 134 beteget vizsgáltak, ezek közül 67 intracraniális vérzést mutató és 67 intracraniális vérzést nem mutató páciens, akik hagyományos natív CT képalkotáson és DECT-angiográfián estek át a beavatkozást követően. Az összehasonlítás során a vérzés azonosíthatóságát és kiterjedésének mértékét értékelték egymástól függetlenül két tapasztalt radiológus. A VNC képek szenzitivitását és specificitását az intracerebrális vérzés azonosítását illetően Fisher egzakt teszttel értékelték. A technika rendkívül pontosnak bizonyult a vérzés beazonosításában, 90-100% szenzitivitással, illetve 97-100% specificitással. Az eredmények értékelése alapján a vérzés kizárásában rendkívül hasznosnak bizonyult a VNC képek alapján történő értékelés, összességében 96%-os negatív

prediktív értékkel. További, fontos észrevétel, hogy bár a vérzés kiterjedésének mértékét figyelembe véve nem tapasztaltak szignifikáns eltérést, az esetek egy részében a VNC képek értékelésénél alábecsülték a kiterjedést, így a TNC képeken kis volumennel megjelenő vérzések a VNC képeken rejtve maradhatnak. A TNC képek esetében pedig mindkét értékelő szignifikánsan magasabb megbízhatósággal tudta azonosítani a vérzés jelenlétét a VNC képekkel összehasonlítva ($p < 0,001$). Ennek háttérében a VNC képeken tapasztalható, a TNC képekkel összevetve magasabb agyszöveti attenuáció áll, melynek köszönhetően a VNC képeken kevésbé különül el egymástól denzitását illetően a vérzés okozta hyperattenuáció és az egészséges agyszövet. ¹⁴

A DECT pontosságát, szenzitivitását és specificitását a vérzés és kontrasztanyag extravasáció elkülönítését illetően 2012-ben **Phan CM.** is vizsgálta retrospektív módon. A vizsgálatok ebben az esetben is 80 és 140kV energián készült képek elemzésével, illetve IOM és VNC képek rekonstrukciójával zajlottak. A DECT pontosságának és specificitásának meghatározása volt a cél, ehhez kontroll CT képalkotás volt a segítségükre a visszakövetkeztetésben. A differenciálást azon alapulva valósították meg, miszerint a vérzés kizárólag a VNC képeken megjelenő hyperattenuációként definiálható, az angiográfiából visszamaradt kontrasztágens pedig, csupán az IOM felvételeken jelenlévő hyperattenuációként határozható meg. Összesen 148 hyperdens gócot sikerült identifikálniuk a kutatásba bevont 40 betegben, melyek esetében a képeket értékelő 3 radiológus következtetése 142 esetben korrelált a követéses SECT eredményével. Az összes esetszámból 70 gócban kontrasztanyag extravasáció, 31 esetben vérzés állt fenn, 47 esetben pedig a kettő együttesen volt jelen. A kérdéses 6 esetből, ahol nem tudták helytállóan elkülöníteni a gócot 5 esetben calcificatio állt fenn, 1 esetben pedig fémes műtermék volt okolható. A calcifikáció elkülönítését nehezítő tényező, hogy mind a VNC mind az IOM képeken hyperattenuáló területként jelenik meg, csakúgy, mint a kontraszt extravasáció és vérzés együttes jelenléte. A megkülönböztetést a követés segítheti, illetve a VNC képeken a calcificatio okozta hyperattenuáció az IOM képen tapasztalt tükörképeként jelenik meg. Kutatása Tijessen M.P.M-el egybehangzóan, a DECT magas szenzitivitását (100%) és magas specificitását igazolta (92%) IOM és VNC technikák alkalmazása esetén. ¹⁵

Nagy pontossága miatt a hyperattenuáló területek eredetének elkülönítésére **Renú A.** is a dual-energy CT-t alkalmazta. 2015-ös tanulmánya az intra-artériás thrombectomiát követő vér-agy gát sérüléssel foglalkozik, és arra a kérdésre keresték a választ, van-e összefüggés a kontraszt kiszivárgás vagy vérzés megjelenése és a klinikai prognózis között a beavatkozást követő 90 napos időperiódusban. 132 endovascularis terápián átesett ischaemiás stroke beteg anyagát

tekintették át, majd 3 csoportba sorolták őket. Az első csoportba azok kerültek, akiknél nem jelentkezett hyperattenuáció, a másodikba azok, akiknél kontraszt kilépés okozta hyperattenuáció figyelhető meg, a harmadik csoportot pedig azok képezték, akiknél vérzés volt fellelhető. Az általuk vizsgált összes eset 51%-ában tapasztaltak rossz klinikai végekimenetelt, melyet összefüggésbe hoztak olyan alapbetegségekkel, mint a hypertónia és a diabetes mellitus, illetve olyan tényezőkkel, mint az endovascularis terápia hosszabb időtartama vagy a rekanalizáció hiánya. Ugyanakkor teljes rekanalizáció esetén is (109 fő) szignifikáns összefüggés mutatkozott a magasabb NIHSS pontszám, hypertónia, diabetes, postprocedurális hyperdenzitás (etiológiától független) megjelenése és a rossz klinikai prognózis között. Továbbá azon felül, hogy a kontraszt megjelenése önmagában is vér-agy gát sérülésre, így rossz klinikai prognózisra utal, a követéses vizsgálatok során ebben a csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb hányadában jelentkezett a későbbiekben vérzés, így tovább rontva a kimenetelt.⁸

2018-ban **M.bonatti** kutatótársaival arra a kérdésre kereste a választ, hogy a vérzéses komplikációk előrejelzésében milyen szerepe van a DECT azon képességének, hogy lehetőséget ad kvantitatív mérésre is a jódszivárgás tekintetében. Retrospektív tanulmányukba 85 páciens került be, akik dual-energy CT-n közvetlenül a mechanikus thrombectomy után estek át, majd esetükben a későbbiek során, követéses (24 órás) CT vizsgálat is történt. A képek kiértékelése két tapasztalt radiológus egymástól független véleményezésével valósult meg. A kvantitatív vizsgálat részeként, a hyperdensitás maximum attenuációját a 120kV-on generált képeken, a maximum jódkoncentrációt pedig az IOM képeken mérték egy meghatározott méretű ROI segítségével. Egy másik gondolatmenetet követve, a későbbi, kontroll felvételeken újonnan megjelenő, vagy perzisztáló (esetleg növekvő) hyperdens laesiokat is kerestek, melyek vérzésre utalnak. Az említett DECT paraméterek és a kontroll felvételeken megjelenő vérzés közötti összefüggés Mann-Whitney U teszttel és Fisher egzakt teszttel lett analizálva, a maximális jódkoncentráció és az attenuáció közti kapcsolat leírását pedig, Spearman rangkorrelációs együttható teszttel végezték. 85 esetet vizsgáltak, ebből 13 esetben tapasztaltak vérzéssel járó komplikációt (15,13%). A 120kV-on szimulált felvételek és az IOM képek alapján az alábbiakat írták le: Parenchymális hyperdensitás és jódszivárgás a vérzést mutató esetek 100%-ban, illetve a vérzést nem mutató esetek 56,3%-ban jelent meg a postoperatív DECT felvételeken ($p>0,002$). A VNC képek elemzése alapján, vérzésre utaló jelek egyetlen alkalommal sem mutatkoztak azon pácienseknél, akiknél nem alakult ki intracerebrális vérzés ($p>0,001$), azonban azoknál a

pácienseknél is csak 35,7%-ban jelentek meg ezek a jelek, akiknél a későbbiek során vérzéses transzformáció következett be. A magasabb attenuáció és a vérzés megjelenése között szignifikáns, szoros kapcsolatot tapasztaltak, lineáris kapcsolatot írtak le ($r=0,901$). Legfontosabb eredményük a ROC görbe elemzése alapján, hogy 1,35 mg/ml feletti jódkoncentráció képes 100% érzékenységgel és 67,6%-os specificitással előrejelezni a vérzést. Eredményeik alapján ezen pácienseknél nem javasolják a TAG kezelés megkezdését.

Kutatásuk részeként vizsgálták a pre- és perioperatív szakasz azon tényezőit is, melyek esetlegesen megjósolhatják a komplikációkat. A páciensek felvételekor az NIHSS score átlagban 20 volt, az ischaemia primer kiterjedésére a preoperatív CT felvételek alapján átlagban ASPECT 8 volt jellemző, needle to revascularization-ként pedig átlagosan 68 perc-et jegyeztek. Azt tapasztalták, hogy az NIHSS, a revascularisatio sikerességét jelző TICI és a needle to revascularization értéke nem mutat szignifikáns összefüggést az intracerebrális vérzés megjelenésével ($p>0,05$). Az ASPECT 8-as határérték viszont képes 57,1%-os szenzitivitással és 71,8%-os specificitással megjósolni a vérzés megjelenését.⁹

Végül, **Postma AA.** 2015-ös publikációja alapján összegezném a dual-energia előnyeit. Míg a 120kV csőfeszültségen történő monoenergiás képalkotás során, az egymáshoz hasonló sugárgyengítési értékeket mutató szövetek differenciálása problémás, a dual-energiás technika egyik nagy előnye, hogy a különböző energia értékekkel egyidőben történő képalkotás lehetővé teszi azok elkülönítését. A módszer alapja, hogy azon anyagok, melyek a két eltérő fotonenergiájú röntgensugarakkal kölcsönhatásba lépve más attenuációs értékekkel bírnak könnyebben differenciálhatók, mint monoenergiás képalkotással. A módszert rutinszerűen a vérzés, jódos kontrasztanyag, fémek, valamint a kalcium elkülönítésére használják a klinikai gyakorlatban. Az említett egyidejű, de több energiaszinten történő képalkotással létrehozhatóak VNC és IOM rekonstrukciók, továbbá kevert képek is. Bizonyított, hogy alkalmazásával csökken a műtermékek megjelenésének aránya is, ezáltal bizonyos rekonstrukciók a fémes implantátummal rendelkező páciensek agyi vizsgálatát is lehetővé teszik, továbbá ugyanezen rekonstrukciók javíthatják a kontraszt-zaj arányt, illetve a jel-zaj arányt. Mindennek fontos szerepe van a calcificatio, továbbá a vérzés és jódos kontrasztanyag okozta képi megjelenés elkülönítésében, olyan stroke betegek esetén, akik intra-artériás rekanalizáción estek át.¹⁶

A DECT-nek azonban számos előnye ellenére árnyoldalai is vannak. A technika egyik hátránya, hogy (csakúgy, mint minden CT vizsgálat esetén) a hátsó skála folyamatai nehezen megítélhetők, illetve a páciensek jelentős sugárdózisnak vannak kitéve. Ez utóbbi probléma részmegoldásként felmerülő CT dózis index csökkentés pedig zajosabb képeket eredményez,

mint a hagyományos CT esetén, így nehezítve egyes kórképek pontos megítélését. Továbbá fontos megemlíteni, hogy a DECT hozzáférhetősége jelentősen korlátozott a napi klinikai gyakorlatban, a konvencionális CT-hez viszonyítva pedig jóval drágább képalkotásnak is minősül, valamint kiértékelése gyakorlatot kíván. ^{6,11}

1.5 Kontroll képalkotás MR segítségével

Alternatív megoldást jelenthet azonban az MR képalkotás, mely széleskörben elérhető, továbbá ionizáló sugárzással sem jár. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban a T1-SE, T2-SE és T2*-GRE, FLAIR, DWI szekvenciákat alkalmazzák a stroke diagnosztizálásában, és a kontroll során. A T2 súlyozott felvételeken mind a kontrasztanyag, mind az akut vérzés isohypointensitással jelentkezik, T2* felvételen azonban a kontrasztanyag kevésbé szembeötlő hypointensitással bír, mint a vérzés. ¹⁷

Vivek Yedavalli és munkatársa 2017-ben egy olyan publikációt adtak ki a Chicagói egyetemről, mely azt kutatta, milyen gyakorisággal fordul elő kétértelmű megjelenés az MRI képeken az agyállományi vérzés és az angiográfiát követő kontraszt kiszivárgás tekintetében. Céljuk volt a vizsgálati protokollal kapcsolatos hiányosságokat azonosítani, valamint meghatározni a kontroll MRI vizsgálat időpontjának megfelelő időzítését. Retrospektív tanulmányuk során kezdetben 500 beteg adatait tekintették át, majd a beválasztási kritériumok alapján végül 10 páciens eredményeit vették figyelembe. A kutatásba bevont betegek ischaemiás stroke-al lettek diagnosztizálva, majd intra-artériás rekanalizáción estek át. 10 fős alcsoporthoz 24 órán belül CT képalkotáson esett át, ezt egy 48 órán belüli MRI majd egy megerősítő non-kontrasztos CT követte 72 órán belül. A beavatkozást követő 24 órán belül készült CT felvételen minden esetben hyperdensitás volt megfigyelhető. A 48 órán belüli MRI eredmények a következők: 10/10 beteg esetén T1, T2 relaxációs idő eltolódás volt észlelhető az intervenciós beavatkozás során használt jódos kontrasztanyag következményeként, ami 10/2 beteg esetén (a 72 órás utánkövetéses CT vizsgálat eredményeit figyelembe véve) fals pozitív vérzés diagnózisához vezetett, 10-ből 3 betegnél pedig vérzés irányában fals negatív diagnózisként kontraszt kiáramlást vélelmeztek. 10-ből 5 esetben, melyből 2-en gadolíniumot is kaptak, igazoltan helyes vélemény született. A vizsgálatok értékelését tovább nehezítette, hogy maga a gadolínium tartalmú MR kontrasztanyag is megtévesztő diagnózishoz vezethet, hisz a követéses CT felvételen hyperdens megjelenése mögött vérzés rejtőzhet, de ugyanezen okból adódóan fals pozitív vérzés diagnózisát is vonhatja maga után. Kutatásuk végső eredménye alapján a komplikációként kialakuló vérzés megjelenését 50%-os specificitás és 50%-os szenzitivitás jellemzi. 50% az esélye tehát annak, hogy a 24 órás CT és a 48 órás

MRI felvétel alapján felállított diagnózis korrelál majd a követéses CT felvételen látottakkal. A T1, T2 súlyozott technikákra korlátozva a relaxációs idők eltolódása miatt a 48 órás MRI nem járult hozzá a biztos diagnózis felállításához, így a kutatás rávilágított a használt vizsgálati protokoll hiányosságaira is, melyekre az esetleges megoldást a gadolínium nélküli, az intervenciót követő 72 órán túl végzett MRI jelentheti, hisz a 48. órában adott gadolínium és az angiográfiából visszamaradt kontrasztágens is téves diagnózishoz vezethet. Eredményeik alapján az általuk kínált megoldási javaslat az MR vizsgálatok időzítését tekintve nem jár szignifikáns előnnyel a követéses CT vizsgálattal összehasonlítva, hiszen ugyancsak jelentősen megnöveli a kérdéses esetekben az adekvát terápia megkezdéséig eltelt időt.⁶

Habár a CT vizsgálatok során használt jódos kontrasztanyag MR szekvenciákra gyakorolt különböző hatásaival több tanulmány is foglalkozik, ezek eredményei gyakran ellentmondásosak. A jód önmagában nem rendelkezik paramágneses tulajdonsággal, de diamegnesessal igen, így elméletben T2 és T2* rövidülést okozhat, de kérdéses, hogy az intracranialisan elképzelhető koncentrációban ez bekövetkezik-e, valamint, hogy a jódot a kontrasztanyagban hordozó molekulák mellett hogyan érvényesülhet a szuszceptibilitási valamint relaxivitásokra gyakorolt hatás.¹⁷

A jód tartalmú kontrasztanyag és a vérzés jelre gyakorolt hatásait, illetve az ezek elkülönítésével kapcsolatos problémafelvetést, négy fantom méréseket is értelmező publikáció alapján mutatom be.

2016-ban **H. Morales** vizsgálta a vérzés és a jódos kontrasztágens jelre gyakorolt hatásainak hasonlóságait és különbségeit. A vizsgálatban két kontrasztanyag hatásait vizsgálták sóoldattal keverve, számos, rutinnak számító szekvencián 1,5 és 3T térerősségen. A jelintenzitást T1 SE, T2 SE, GRE és FLAIR szekvenciákon mérték, in vitro. A kontraszt-zaj arányt érintő méréseket Kruskal-Wallis teszttel hasonlították össze, $p=0,05$ szignifikancia szinten. Az alábbiakat tapasztalták: A kontrasztanyag által adott jel-intenzitás mindkét térerősségen T2 SE, GRE és FLAIR szekvenciákon csökkent és T1 SE mérésen pedig nőtt a koncentráció emelkedésével, azonban a változás 3T-án jelentősebb volt. A kontraszt-zaj arány hígítatlan iopamidolt használva, T2 SE szekvencián volt a legkifejezettebb 1,5T-án ($49,3 \pm 1$; $P < 0,01$) és 3T-án egyaránt ($92,6 \pm 0,3$; $P < 0,00$). Ezt követi a iodixanol, mely esetén a mérési eredmény 3T-án T2 SE szekvenciával az alábbi: ($77,5 \pm 0,9$; $P < 0,00$), azonban ebben az esetben 1,5T-án T1 SE szekvencián ($20,8 \pm 4$) és T2 SE esetén ($23 \pm 1,7$) szinte azonos. A fentiek alapján kijelenthető, hogy jelentős eltérés van a különböző jódtartalmú kontrasztanyagok jelre gyakorolt hatásai között. A legkifejezettebb kontraszt-zaj arányt a hígítatlan iopamidol produkálta 1,5T-án, T2

SE szekvencián. Iodixanolt alkalmazva azonban közel azonos kontraszt-zaj arányt tapasztaltak T1 és T2 szekvencián. Ennek a T1 rövidülésnek az oka valószínűsíthetően a iodixanol, iopamidolhoz képest hydroxyl-ban gazdagabb oldallánca.

In vitro fantom méréseik alapján feltételezhető, hogy az MR jelintenzitásokat érintően tapasztalhat speciális változások lehetővé teszik az általunk vizsgált két post thrombectomiás komplikáció elkülönítését. A jódtartalom a T2 relaxációs időt rövidíti, ezáltal a hypointensitás feltűnőbb lesz T2 SE szekvencián, mint bármely más szekvencia esetén, így a rutinszekvenciák közül ez tűnik a legalkalmasabbnak a differenciáldiagnózisa, azonban ismert, hogy a vérzés T1 és T2 jelmenete az eltelt idő függvényében jelentősen változik, így egy rosszul időzített vizsgálat téves diagnózishoz vezethet amennyiben pusztán erre a szekvenciára hagyatkozunk. Ellenben a vérzés GRE szekvenciákon minden fázisában hypointens, sőt ez az eltérés a blooming effektusnak hála sokkal szembetűnőbb hatással bír, mint T2 szekvencia esetén. A vérzés tehát jellegzetes GRE méréseken hypointensitással jelentkezik, a kontrasztanyag ezzel szemben nem okoz jelentős jelváltozást.¹⁷

A fenti vizsgálatokon túl **Morales H.** kutatótársaival 2017-ben egy másik tanulmányt is folytatott, amiben a vérzéses transzformáció és a különböző kontrasztanyagok MR jelre gyakorolt és hisztopatohológiai metszeteken megjelenő hatásait vizsgálta. Kutatásukba 30 arteria cerebri media occlusio miatt infarktust szenvedett patkány szerepelt. A ligatúrát követően a reperfüziót 5 órával később valósították meg, 9 esetben izo-oszmoláris iodixanollal, 12 esetben alacsony ozmolaritású iopamidollal és 9 esetben fiziológiás sóoldattal. A beavatkozást közvetlenül követő MR kontroll képalkotás során T2-WI és GRE felvételeken megjelenő hypointensitásokat vizsgálták és a post-mortem agyi metszeteken azonosítható vérzések lokalizációjával és megjelenésével vetették össze. Az eredményeket Fisher egzakt teszt segítségével hasonlították össze, illetve ROC görbe elemzéseivel értékelték a vérzés elkülöníthetőségét MRI segítségével. A metszeteken a vérzés két típusát különítették el: 2 mm-t meghaladó, egybefüggő, petechiális vérzés (78%) és 0,2mm-t nem meghaladó vérzéses góc (22%). Az MR felvételeket áttekintve a T2 hypointensitás GRE hypointensitás nélkül jódos kontrasztanyag adása esetén mutatott jelentősebb gyakoriságot ($p < 0.05$), míg a mindkét szekvencián hypointenzitásként megjelenő eltérések vérzéses transzformációként kerültek azonosításra ($p < 0.002$). Korábbi nemzetközi eredményekkel egybehangzóan, a kutatásuk alapján feltételezhető, hogy a T2 és GRE hypointenzitások összehasonlításával elkülöníthető a vérzés a kontraszt extravasatiótól.¹⁸

O. Nikobausmann 2016-ban végzett, hasonló kutatása során kiindulópontként azt vette figyelembe, hogy a vér bomlástermékei paramágneses tulajdonságúak, míg a jód diamágneses hajlamú, továbbá a vér speciális jelváltozásokat okoz az MR felvételen. A klinikai gyakorlatban két, gyakorta használt jódos kontrasztanyag hatásait vizsgálták különböző hígításban, különös tekintettel a T1, T2 és T2* relaxációra. A vizsgálatok során fantom modellt és ex-vivo állat modellt alkalmaztak, az MR felvételek elkészítéséhez 1.5T és 3T térerejű készüléket használtak, a relaxációs idők T1 SE, T2 TSE és T2* GRE szekvencián kerültek rögzítésre. A képeket két, a területen jártas neuroradiológus értékelte egymástól függetlenül, majd az adatokat Spearman rangkorrelációs együttható teszttel értékelték. A két értékelő által véleményezett diagnózisokban tökéletes egyezés volt ($p=1$) $P<0.001$. A relaxometriás mérés eredményei térerősségtől függetlenül a következők voltak: T1 SE szekvencián a rövidülés hatása minden hígítás mellett látható volt, de 1:4-hez, illetve ennél nagyobb hígítás során ez gyengülni látszott. T2 TSE szekvencián legfeljebb 1:4-hez történő hígítás esetén jelent meg hatás. T2 GRE szekvencián pedig semmilyen hígítás mellett nem volt szemmel látható hatása a T2* rövidülésnek.

A fantom modellen 1,5T térerősségen végzett mérések eredménye megmutatta, hogy a jódos kontrasztanyag oldalláncai T1, T2 rövidülést okoznak, e hatás tehát valóban okozhat olyan képi karakterisztikát, ami az intracelluláris methaemoglobin megjelenését utánozza, mely bomlástermék a vérzéstől számított 3-7 napon belül jelenik meg, döntően a kontroll képalkotás idejével megegyezően. A vizsgálat alapján azonban az is feltételezhető, hogy bár magas koncentrációban a jódos kontrasztanyag okoz MR jelváltozást, e hatás az oldat hígítása mellett elhanyagolhatóvá válik, így az angiográfia során vérrel nagymértékben hígított kontrasztagens egyértelműen elkülöníthető a postoperatív vérzéstől.¹¹

S.-H. You 2018-ban írt tanulmányában munkatársaival közvetlenül a beavatkozást követően megvalósított a DWI és GRE szekvencián történő kontroll MR képalkotás hasznosságát kívánták bizonyítani. Prospektív fantom modelles méréseik során fiziológiás sóoldattal, illetve vérrel hígított jódtartalmú kontrasztanyagok jelintenzitásra gyakorolt hatásait vizsgálták T1, T2 és GRE szekvenciákon, 3T térerősségen. Méréseik eredménye minimális jelcsökkenést igazolt a fiziológiás sóoldattal történő hígítás esetén, ezzel szemben az artériás vérrel történő hígítás mellett hypointenzitást tapasztaltak T2 súlyozott és GRE szekvenciákon. Kutatásuk további részében retrospektív módon 17 pácienszt vontak be, akik közvetlenül a mechanikus thrombectomia után készült natív CT felvételeken újonnan megjelenő hyperdensitást mutattak és ezt követően stroke protokoll részeként DWI és GRE mérést tartalmazó MR vizsgálaton

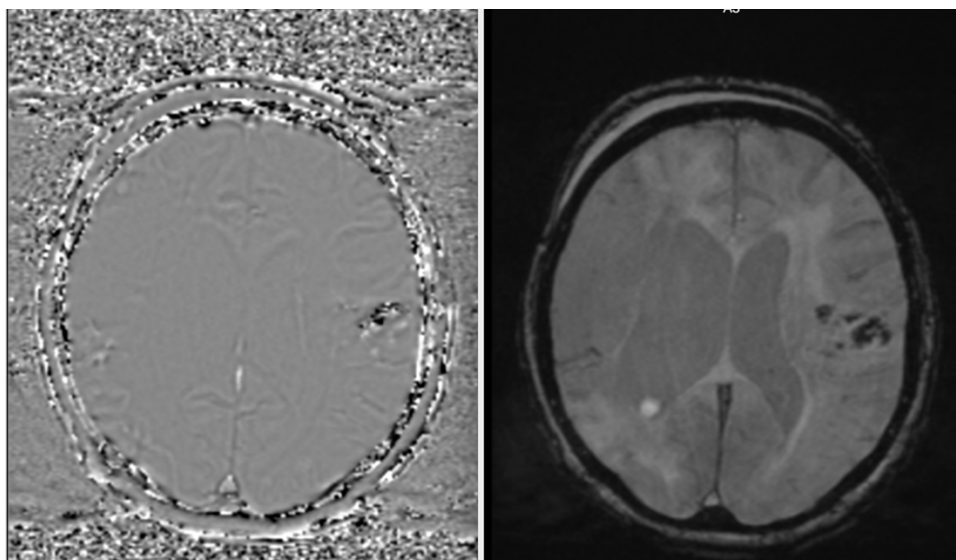
estek át. A kiértékelés során a fenti szekvencia $b=0$ képeit vették figyelembe, melyek a diffúziós paraméterek által még lényegében nem befolyásoltak, tulajdonképpen egy T2 szekvenciájú képpel egyenértékűek. Minden vérzést mutató eset jellegzetes hypointensitással jelentkezett mindkét szekvencián, míg ezzel szemben a kontraszt extravasztum egyetlen esetben sem mutatott ezzel megegyező megjelenést. Ez a korábbi publikációkkal egybehangzóan az artériás vérrel hígított kontrasztágens által okozott jelentősebb T2 rövidülés miatt szembetűnőbb. Tanulmányuk alapján a beavatkozást közvetlenül követő DWI és GRE szekvenciákon történő MR képalkotás lehetővé teszi az angiográfiából visszamaradt kontrasztágens és a komplikációként kialakuló vérzés megkülönböztetését.¹⁹

Nael K. 2017-ben a multiparametrikus MR képalkotás során nyert adatok prediktív értékével kapcsolatban végzett kutatásokat. Kombinált perfúziós és diffúziós paraméterek segítségével egy prediktív modell kidolgozása volt a cél, mellyel a vérzés kockázatát jósolhatjuk meg thrombectomián átesett, strokeos betegeknél. Az MR képalkotás perfúziós és diffúziós paramétereit, mint az agyi vértartalom (CBV), látszólagos diffúziós együttható (ADC) és mikrovaskuláris permeabilitás (K2) adatait a beavatkozás előtt készült MR vizsgálatokon mérték, és az értékeket az ischaemiás magból (core) vették fel. A vizsgálatba végül bevont 83 betegből 20 mutatott igazoltan parenchymális vérzést. A vérzés és a képalkotó paraméterek értékei közötti összefüggéseket kiértékelve, receiver operating characteristic (ROC) görbét létrehozva meghatározták a vérzés előrejelzésének küszöbértékét és az optimális paramétereket. A 10 percentilis CBV, a 10 percentilis ADC, valamint a 90 percentilis K2 közti összefüggést a szórás elemzésével, illetve Spearman rang korrelációs teszttel hasonlították össze $p=0,05$ szignifikancia szinten. Eredményeik alapján látható, hogy a 10 percentilis CBV (0.47-es határértéken) és 90%-os K2 (0.28-as határértéken) a vérzés különálló előrejelzőjének bizonyult, összességében prediktív pontossága 88,7%, szenzitivitása 90% és 87,3%-os specificitású.

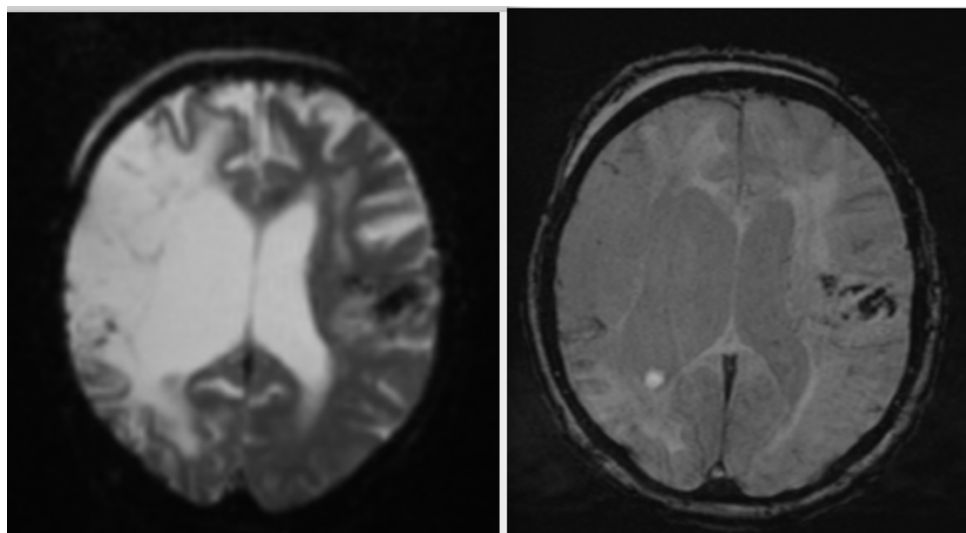
Munkájuk másik fő eredménye, hogy a várakozásokkal ellentétben a klinikai adatok közül a kor, a preoperatív NIHSS, az infarktus primer kiterjedése, valamint az anamnesisben szereplő hypertóniás alapelbetegség és a diabetes mellitus nem hozható összefüggésbe a vérzéses transzformáció megjelenésének kockázatával.²⁰

A fenti kutatások alapján látható, hogy a T2* súlyozott mérések igen érzékenyek a susceptibilitási tulajdonságokkal bíró anyagok, mint például a vér azonosítására, azonban jelenleg már rendelkezésünkre áll egy nála érzékenyebb, magasabb felbontású szekvencia, a susceptibility-weighted imaging (SWI). Hasonlóan a sima T2* súlyozott mérésekhez ez is

susceptibilitáson alapul, kihasználva, hogy mind a diamágneses (jód), mind a paramágneses (deoxi-haemoglobin) anyagok fáziseltolódást okoznak, azonban a T2* szekvenciához képest az SWI tovább fokozza az eltérő mágnesezettségi hajlamú szövetek közti kontrasztot a magnitúdó és fázisképek kombinálásával. A szekvencia deoxigenizált vérre való kifejezett érzékenységét figyelembe véve az SWI-nek jelentős szerepe lehet az intracraniális vérzés és kontraszt extravasatio elkülönítésében.



6. ábra: Saját kutatási anyagból archivált kép. Bal oldalon a fázis, jobb oldalon a magnitúdó kép, melyeken a vérzés is ábrázolódik. (6. ábra)



7. ábra: Saját kutatási anyagból archivált kép. Bal oldalon a T2*, jobb oldalon az SWI kép, melyen tovább fokozódott a vérzés és a környező szövetek közti kontraszt. (7. ábra)

A szekvencia hátránya, hogy a susceptibilitással kapcsolatos kvantitatív mérésekre azonban nincs lehetőségünk az SWI során, ezen kérdések megválaszolására csak a quantitative susceptibility mapping (QSM) képes. A normál SWI során nem kapunk biztos információt a fáziseltolás irányáról, így azt sem tudhatjuk biztosan, hogy paramágneses vagy diamágneses anyagból érkezett a jel, azonban a QSM képes a mért fázis adatok alapján ennek relatív értékének kiszámítására, minden egyes voxel mágnesezettségi hajlamáról, mint skaláris mennyiség kaphatunk információt. Habár a QSM nagyon részletes képet ad a szuszceptibilitást mutató anyagok eloszlásáról, módszer komoly technikai igénye, valamint a vizsgálatok megnyúlt hosszúsága miatt jelenleg csak kutatások során használható ki, a klinikai gyakorlatban nem terjedt el.²¹

Az áttekintett irodalmi adatok alapján a post-thrombectomiás szövődmények elkülönítésére a susceptibilitáson alapuló MR technikák alkalmasak. E módszer kiválthatja a jelenleg elterjedt, postoperatív CT vizsgálatokat, hiszen előbb képes a vérzés jelenlétét kizárni vagy megerősíteni, sőt, akár microscopikus kiterjedésű vérzések kimutatására is alkalmas. Továbbá, a hazánkban egyre kevésbé idős populációt is érintő kórkép kontroll vizsgálatát illetően felerősödnek a sugárvédelmi szempontok., CT helyett MR-t alkalmazva elkerülhetővé válnának a röntgensugárzás sztohasztikus és determinisztikus hatásai e téren. Ugyanakkor, a szuszceptibilitás alapú MR módszerek igen nagy érzékenysége a vérszármazékok iránt olyan kis összterfogatú vérzéseket is ki tud mutatni (microvérzés, petechialis vérzés), melynek előfordulása, klinikai hajlamosító tényezői és jelentősége még nem kellően egyértelmű, hiszen a korábbi kutatások döntően csak a valamivel nagyobb volumenű vérzések azonosítására alkalmas CT technikákat alkalmazták. Korábbi nemzetközi irodalmi adatokra hivatkozva azonban ismert, hogy a komplikációként megjelenő petechiális vérzés előfordulásának gyakorisága több mint nyolcszoros a haematomáéhoz képest.²² Így minden bizonnyal e diszkrétebb vérzések azonosítása tovább javíthatná az aggregáció kezelés adekvátságát és ezáltal a betegkimenetelt.

2. Célkitűzés

A T2* valamint szuszeptibilitás súlyozott MR mérések sugárterhelés nélkül és egyedülálló érzékenységgel képesek a thrombectomiát esetenként követő diffúz petechiális vérzést, valamint mikrovérzéseket kimutatni. E szövődmények felismerése terápiás jelentőséggel bírhat, első sorban az aggregáció gátló kezelés vonatkozásában. A korábbi kutatások döntően a térszűkítő hatással bíró haematomák jellemzőit kívánták meghatározni stroke-ban, a diszkrétebb vérzésformákat illetően nagyon kevés az adat.

Célom a thrombectomiát követő petechialis- és microvérzések és különböző klinikai paraméterek (életkor, nem, vascularis rizikófaktorok, ASPECTS, NIHSS értékek) közti összefüggés feltárása, annak reményében, hogy ez által kiemelhetővé válik az a betegcsoport, akik esetén a petechiális – és microvérzés fokozott eséllyel alakulhat ki, így számukra thrombectomia utáni MR vizsgálat lenne javasolható.

3. Hipotézisek

- A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a T2* és szuszeptibilitás súlyozott méréseken a vérzéses transzformáció és a jódos kontraszt extravasatio magas szenzitivitással és specificitással elkülöníthető egymástól eltérő jelintenzitásuk alapján.
- Feltételezzük, hogy a vérzéses transformatio létrejöttének gyakorisága függ a betegek életkorától, valamint az esetleges társbetegségek, vascularis rizikófaktorok jelenlététől.
- Feltételezzük, hogy a klinikai paraméterek, úgy, mint az NIHSS, preoperatív ASPECT, valamint a needle to revascularization time befolyásolják az esetleges vérzéseket.

4. Vizsgálati módszertan

A kutatás retrospektív keresztmetszeti vizsgálatként valósult meg a PTE KK Orvosi Képalkotó Klinikán, 2020.01.15 és 2021.01.15 között.

Célcsoportként azon pácienseket neveztük meg, akik ischaemiás stroke diagnózisa miatt intra-artériás rekanalizáción, majd ezt követően kontroll MR képalkotáson estek át.

Mintavételi eljárás:

Mintavétel módja, folyamata: Egyszerű, nem véletlenszerű mintavétel.

Beválasztási kritériumok: Post-thrombectomiás, MR képalkotáson átesett betegek.

Kizárási kritériumok: Hiányzó képanyag, utánkövetési lehetőség hiánya, a kutatás szempontjából hiányosan kitöltött anamnesis.

Mintanagyság: Mintánkat 50 fő alkotja.

Alkalmazott módszertan és eljárás:

A képanyag DICOM formátumban került áttekintésre, mely során T2* súlyozott méréseken és SWI szekvencián készült képeken megjelenő hypointensitásokat kerestem, ezeket feljegyeztem, és figyelembe vettem a leletben való említését. A tapasztalt vérzéses eseteket egy radiológus segítségével három csoportba soroltam.

Az első csoportot alkották a mikrovérzések, melyek egymástól jól elkülönülő, apró, pontszerű bevérzések, melyek nem konfluálnak egymással. A második, a petechiális vérzés csoport, mely a mikrovérzésekkel ellentétben lehet igen kiterjedt is, ugyanakkor nem jellemző rá térfoglaló jelleg és az anatómiai határokat követő, azokat nem átlépő megjelenés jellemzi. A harmadik kategória az intracerebrális haematoma, mely egy jelentősebb volumennel bír, az anatómiai határokat nem követő, térfoglaló hatással bíró vérzéses komplikáció típus.

Az ál-mikrovérzések (pl.: meszesedések) megkülönböztetésében a preoperatív CT felvételek voltak segítségünkre. Ennek segítségével ki tudtuk zárni a T2* súlyozott MR képeken a vérzéssel megegyező megjelenésű, diamágneses meszesedéseket. Számos egyéb kórkép okozhat mikrovérzéseket (amyloid angiopathia, hypertensiv encephalopathia) melyek az adott kórképre jellemző lokalizációban jelennek meg, így ennek ismeretében ezek is elkülöníthetővé válnak. Ezeket a csapdákat elkerülve mi csak a friss ischaemia által érintett területen megjelenő mikrovérzéseket vettük figyelembe, így jelentősen csökkentettük annak az esélyét, hogy nem specifikus mikrovérzéseket értékeljünk. Azokat az eseteket, ahol subarachnoideális vérzést

ítéltünk meg, a továbbiakban nem vettük figyelembe, kizártuk, hisz ezekben az esetekben az ér direkt sérülése okolható.

A eMedSol rendszerben áttekintettük a páciensek anamnézisét, különös tekintettel az olyan vascularis rizikófaktorokra, mint a hypertonia és a diabetes mellitus, illetve a dohányzás. A megelőző thrombocyta aggregáció gátló kezelés is kigyűjtésre került. A műtéti kórlapok és zárójelentések áttekintésekor a preoperatív ASPECT, NIHSS, needle to revascularisation time és a revascularizáció sikerességét jelző TICI értékeket jegyeztük fel.

Azon esetek, ahol az anamnesis, az NIHSS és needle to revascularisation szempontjából hiányos volt kizárásra kerültek.

Alkalmazott statisztikai módszerek:

A vizsgált változók közül független változónak minősült a nem, életkor, vascularis rizikófaktorok, NIHSS, preoperatív ASPECT, time to revascularisation. A klinikai diagnózis (jelent-e meg hypointensitás), valamint a laesiok morfológiája pedig függő változónak számít.

A hypointensitás megjelenése és a nem, a hypertonia, a diabetes, a dohányzás vagy a TICI érték közti összefüggéseket Khí négyzet próbával vizsgáltuk.

Független mintás/ két mintás T próba segítségével vizsgáltuk a hypointensitás megjelenése és az életkor, valamint a time to revascularisation értéke közti összefüggéseket.

A hypointensitást mutató és nem mutató esetek NIHSS értékeinek vizsgálatára, illetve a hypointensitást mutató és nem mutató esetek ASPECT értékeinek összehasonlítására Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk.

A statisztikai szignifikancia határt $P=0,05$ értéken határoztuk meg.

Az adatfeldolgozás MedCalc 19.7.2 statisztikai szoftver segítségével valósult meg.

Etikai engedély:

A végezni kívánt kutatás protokollját a Nemzeti Népegészségügyi Központ engedélyezte. (Iktatószám: 48742-10/2020/EÜIG)

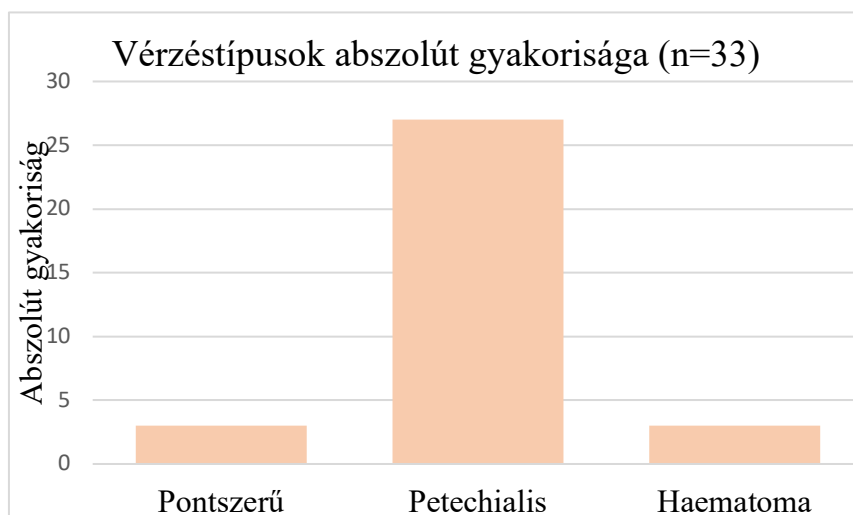
Tervezett kutatásom prospektív vizsgálati részét képezte volna az MR vizsgálatok DECT és követéses CT segítségével történő validálása. A kutatás ezen része a COVID-19 pandémia miatt kiemelt egészségügyi kockázatot jelentett volna, így nem került megvalósításra. Ennek ellensúlyozása céljából retrospektív beteganyagomat megnöveltem a tervezetthez képest, így összesen 104 beteg anyagát áttekintve, végül 75 páciens anyaga került felhasználásra.

5. Eredmények

104 beteg anyagát áttekintve, végül, a kizárási kritériumokra hivatkozva 72 beteg anyagát használtuk fel. A kizárt betegcsoportból, 6 esetben végül nem valósult meg a thrombectomia, 26 esetben pedig, kutatásunk szempontjából hiányos anamnesissel rendelkeztek.

A beavatkozást követő MR felvételek áttekintése során 36 esetben nem azonosítottam, 33 esetben pedig azonosítottam hypointensitást, mely vérzésnek lett ítélve.

A vérzés típusok vizsgálata során, három esetben subarachnoideális vérzés volt fellelhető, ezeket az eseteket nem vettük figyelembe a kutatás szempontjából. A 33 vérzéses transzformációból, 3 pontszerű - nem konfluáló, 27 petechiális és 3 haematoma típusú vérzést azonosítottam.



8. ábra: A vizsgált vérzés típusok abszolút gyakorisága (n=33) (8.ábra)

Nem és életkor:

A vizsgált 72 fős mintát 40 nő és 32 férfi alkotta. Az abszolút gyakoriságot vizsgálva, a férfiak esetében 16, a nők esetében pedig 17 esetben tapasztaltunk vérzést. Megállapítható, hogy a bevont páciensek nemét vizsgálva a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között nincs szignifikáns eltérés. ($P=0,5285$)

A leíró statisztikai elemzés eredményei alapján a vérzést mutató esetekben a tapasztalt átlag életkor 68,82 év. A legfiatalabb érintett 44, a legidősebb érintett 87 éves volt. Az átlagtól való átlagos eltérés értéke, azaz a szórás 11,82. A vérzést nem mutató csoportban 65,69 év átlag életkort tapasztaltunk, 44 éves minimum és 87 éves maximum életkorral. A szórás értéke 11,83. Mivel a csúcosság és a ferdeség egyik csoport esetén sem haladta meg a $\pm 2,58$ értéket, ezért a minta mindkét csoport esetén homogénnek tekinthető. A két csoporton belüli varianciákat f-próbával összehasonlítva, a minta homoscedasztikusnak mondható. ($P=0,999$)

A tapasztaltak alapján az átlag életkort vizsgálva, a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között szignifikáns eltérés nincs. ($P=0,2676$)

A megelőző thrombocita aggregáció kezelés és a vérzés kialakulásának gyakorisága közti összefüggéseket, végül az alacsony elemszámra hivatkozva nem vizsgáltuk.

Vascularis rizikófaktorok:

A hypertóniában nem szenvedők esetén 8 esetben tapasztaltunk és 9 esetben nem tapasztaltunk hypointensitást. A hypertóniás pácienseket áttekintve 30 esetben nem, 25 esetben pedig előfordult hypointensitás. Az abszolút gyakoriságot vizsgálva a hypertóniás és nem hypertóniás páciensek körében, nincs szignifikáns eltérés a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között. ($P=0,9083$)

A vizsgált 14 diabeteses páciensből 7 mutatott és 7 nem mutatott hypointensitást. A diabetesben nem szenvedő csoport 58 főből állt, 32 esetben nem volt azonosítható hypointensitás, 26 esetben viszont igen. Megállapítható, hogy a vizsgált páciensek diabeteses alapbetegsét illetően, nincs eltérés a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között. ($P=0,7292$)

A hypointensitás és a dohányzási szokások összehasonlítását Khí négyzet próbával terveztem vizsgálni. Mivel a várható elemszám a cellák több mint 20%-ában 5 alatti, így Fisher egzakt tesztet végeztem az összefüggések vizsgálatának céljából. A mindössze 3 dohányzó páciensből 1 mutatott vérzést, a 69 nem dohányzó páciensből pedig 32. A dohányzási szokásokat vizsgálva, nincs szignifikáns eltérés a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között. ($P=0,6594$)

Neurointervenció tényezői:

A beavatkozás sikerességét illetően TICI 2 volt a leggyakoribb értékelés ($n=38$). TICI 0-ra 2 esetben, TICI 3-ra 31 esetben értékelték a revascularisáció sikerességének mértékét. TICI 0 csoportban 1, TICI 2 csoportban 17, TICI 3 csoportban pedig 15 hypointensitást mutató eset igazolódott. Nem mutatott hypointensitást 1 TICI 0-ra, 21 TICI 2-re és 16 TICI 3-ra értékelt eset. A TICI értékeket figyelembe véve, a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között nincs szignifikáns eltérés. ($P=0,8203$)

A vérzést nem mutató csoportban a leíró statisztika alapján a needle to revascularisation értéke átlagban 45,87 perc volt, a vérzést mutató csoporton belül pedig ez az átlag 44,52 perc. A hypointensitást nem mutató csoporton belül a legrövidebb mért idő 9 perc, a leghosszabb pedig 138 perc volt. A hypointensitást mutató csoportban a legrövidebb mért idő 10 perc, a leghosszabb pedig 180 perc volt. Az átlagtól való átlagos eltérés (szórás) a vérzést nem mutató

csoportban 45,87, a vérzést mutató csoportban 44,52. A csúcsosság és a ferdeség a vérzést nem mutató csoport esetén nem haladta meg a $\pm 2,58$ értéket, ezért a minta homogénnek tekinthető. A vérzést nem mutató csoportban a csúcsosság meghaladta a $\pm 2,58$ határértéket, így heterogénnek értékelhető. A két csoporton belüli needle to revascularisation érték-varianciákat f-próbával összehasonlítva, a minta homoscedasztikusnak mondható. ($P=0,540$)

A megfigyelték alapján az átlag needle to revascularisation értéket vizsgálva, hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között szignifikáns eltérés nincs. ($P=0,8644$)

Preoperatív tényezők:

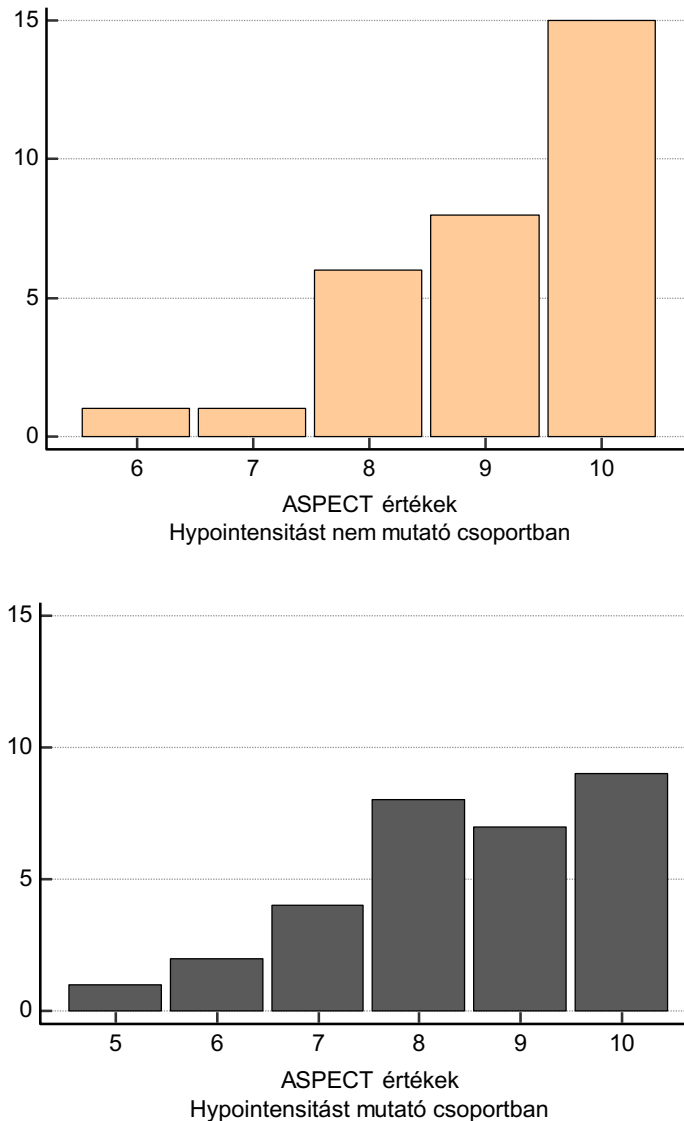
Az NIHSS értékeket elemző leíró statisztikát áttekintve, a hypointensitást nem mutató csoportban, a tapasztalt minimum érték 2, a maximum érték 25 volt. A hypointensitást mutató csoportban szintén NIHSS 2 volt a legkisebb és 27 a legnagyobb tapasztalt érték. A medián értékek az alábbiak szerint alakultak: hypointensitást nem mutató csoportban 12,5, a hypointensitást mutató csoportban 15,5. A hypointensitást nem mutató csoportban a szórás értéke 6,11, míg a hypointensitást mutató csoportban ez 5,81. Mind két csoport esetében a $\pm 2,58$ határértéket nem meghaladó csúcsosságot és ferdeséget tapasztaltunk, így mindkét minta homogénnek tekintendő.

Az értékeltek alapján látható, a hypointensitást mutató és nem mutató csoportok NIHSS értékeinek mediánja között nincs szignifikáns eltérés. ($P=0,3549$)

Az ASPECT értékek és a hypointensitás megjelenése közti összefüggések vizsgálatára Mann-Whitney tesztet végeztünk. A leíró statisztika eredményeit megemlítve, mindkét csoport mediánja ASPECT 9-re esett, és mindkét csoport esetén megegyezett a maximum érték is (ASPECT 10). A hypointensitást nem mutató csoport esetén tapasztalható minimum 6, a hypointensitást mutató csoport esetén 5. Mivel a csúcsosság és a ferdeség egyik csoport esetén sem haladta meg a $\pm 2,58$ értéket, ezért a minta mindkét csoport esetén homogénnek tekinthető. Az átlagtól való átlagos eltérés, tehát a szórás a hypointensitást nem mutató csoportban 1,06, a hypointensitást mutató csoporton belül pedig 1,39.

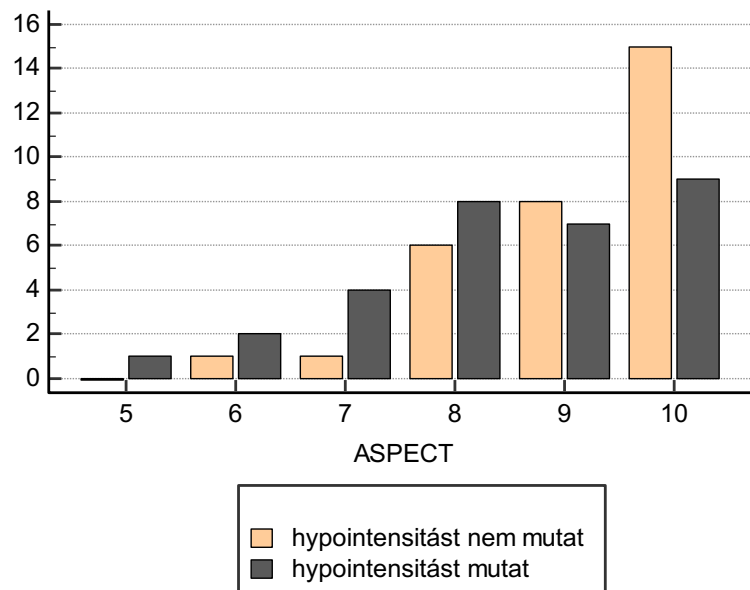
A hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között szignifikáns eltérés tapasztalható. ($P=0,0424$)

A hisztogramok segítségével megállapítható, hogy a mediántól eltérő értékek gyakorisági eloszlásukat illetően szűk tartományon belül oszlanak el. Ezért habár az eltérés szignifikáns, nem feltétlenül tükrözi a valóságot. Az elsőfajú hiba elkerülése végett a rang korrelációs teszt helyett, Khí négyzet próbát végeztünk.



9. ábra: A hypointensitást mutató és nem mutató esetek ASPECT értékeinek eloszlását ábrázoló hisztogramok (n=62) (9. ábra)

Gyakoriságát tekintve ASPECT 10 számított a leggyakoribb értéknek (n=24), mely 24 esetből 15 esetben nem alakult ki vérzés. ASPECT 9 (n=15) esetén 7 esetben alakult ki és 8 esetben nem alakult ki vérzés. ASPECT 5 volt a legkisebb és legritkább érték, csupán 1 esetben fordult elő és hypointensitást mutatott. Az ASPECT értékeket vizsgálva, a hypointensitást mutató és nem mutató csoport között szignifikáns eltérést tapasztaltunk. ($P=0,0341$)



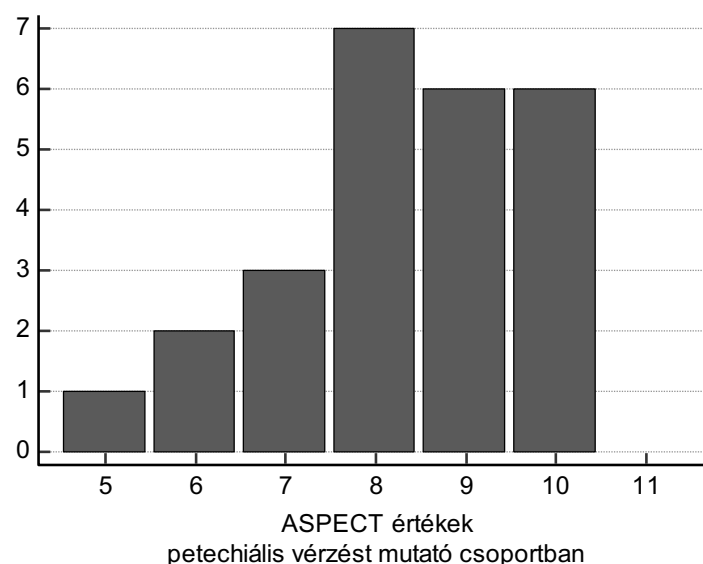
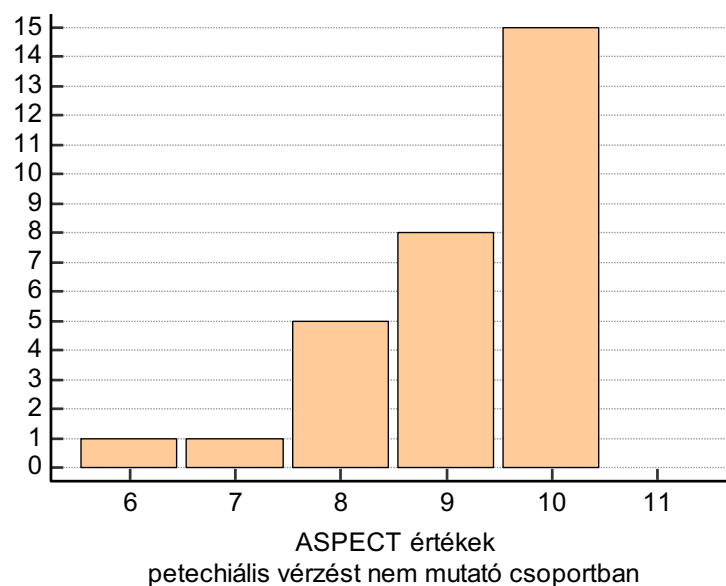
10. ábra: Hypointensitást mutató és nem mutató esetek ASPECT értékek szerinti megoszlása (n=62) (10. ábra)

Mivel a petechiális vérzés felülreprezentált a mintában (n=27), a további statisztikai elemzés során kiugró adatként kezeltem a másik két vérzés típust.

A petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportokban vizsgálva az ASPECT értékeket a leíró statisztika segítségével, az alábbiakat tapasztaltuk: A vérzést nem mutató csoportban a minimum érték 6, a maximum 10, a medián érték pedig 9,5 volt. A vérzést mutató csoportban a medián ASPECT 8 volt, minimum 5 és maximum 10-es értékkel. A tapasztalt szórás 1,05 és 1,47 volt a vérzést nem mutató és mutató csoportokban. Mind két csoport esetében a +/- 2,58 határértéket nem meghaladó csúcsosságot és ferdeséget tapasztaltunk, így mindkét minta homogénnek tekintendő.

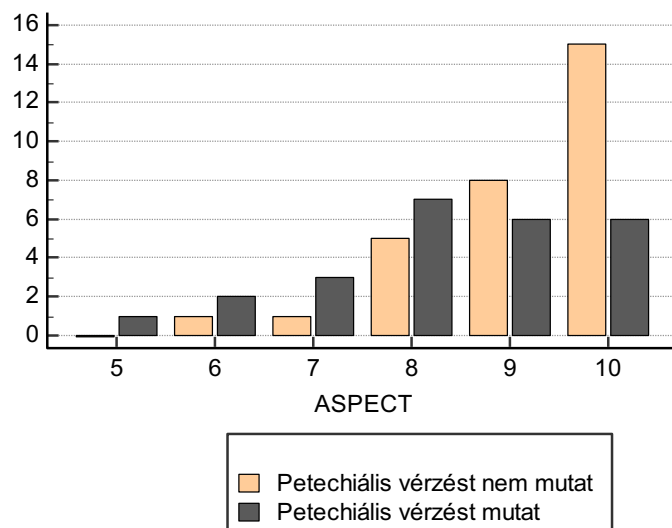
A petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportok ASPECT értékeinek mediánja között szignifikáns eltérést tapasztaltunk. (P=0,0156)

A hisztogramok segítségével ismét, a gyakorisági eloszlást illetően, a mediántól eltérő értékek szűk tartományon belüli eloszlását kaptuk. Habár az eltérés szignifikáns, nem feltétlenül feleltethető meg a valóságnak. Ezért, az elsőfajú hiba elkerülése céljából a rang korrelációs teszt helyett, matematikai statisztikai próbának a Khí négyzet próbát választottuk.



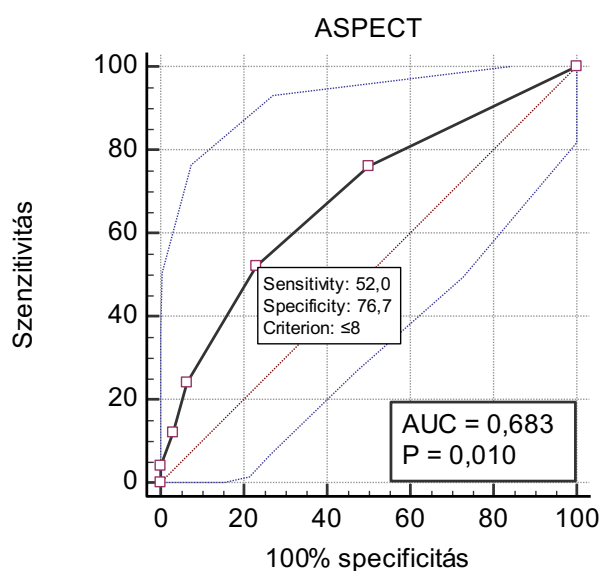
11. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek ASPECT értékeinek eloszlását ábrázoló hisztogramok (n=55) (11. ábra)

A leggyakoribbnak az ASPECT 10 érték számított (n=21). Az említett 21 esetből 15 esetben nem volt megfigyelhető petechiális vérzés, 6 esetben azonban igen. ASPECT 9 előfordulási gyakorisága a petechiális vérzést mutató csoportban 6, a vérzést nem mutató csoportban 8. A legritkább, ASPECT 5 (n=1) érték egyetlen petechiális vérzést igazoló esetben fordult elő. A petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportok között, az ASPECT értékeket vizsgálva, szignifikáns eltérés igazolódott. ($P = 0,0142$)



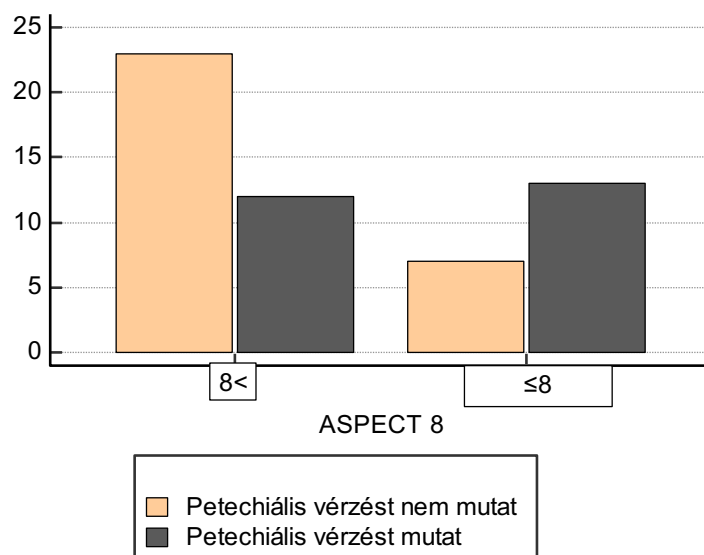
12. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek eloszlása az ASPECT értékeknek megfelelően (n=55) (12. ábra)

ROC analízist végeztünk, hogy az ASPECT értékeket illetően pontosan meghatározzuk azt az optimális határértéket, melyhez a legjobb specificitás és szenzitivitás tartozik. Az alábbiakat tapasztaltuk: $ASPECT \leq 8$ határértéket meghúzva, ez az érték, 52%-os szenzitivitással és 76,7%-os specificitással képes elkülöníteni a petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek csoportját. A tapasztalt AUC érték: 0,683.



13. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek elkülönítésében legoptimálisabb ASPECT határérték szenzitivitását és specificitását ábrázoló ROC görbe. (13. ábra)

ASPECT 8, vagy az alatti értéket mutató esetekben 13 esetben alakult ki petechiális vérzés, csupán 7 esetben nem. ASPECT 8 érték felett 12 vérzéses és 23 vérzést nem mutató esetet jegyeztünk. A ROC görbe által meghúzott határértéken, a petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportok között szignifikáns eltérést tapasztaltunk. ($P = 0,0292$)



14. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek megoszlása az ASPECT 8-as határérték szerint ($n=55$) (14. ábra)

6. Következtetések

A komplikációként kialakuló és potenciálisan súlyos következménnyel társuló intracerebrális vérzés az általam vizsgált 72 fős betegcsoportban, az esetek közel felében, 33 alkalommal fordult elő. A vérzést mutató betegek vizsgált populációjában a petechiális vérzés felülreprezentált típusnak minősült.

A betegmintában hozzávetőleg egyenlő arányban képviseltették magukat férfiak és nők, mindkét nemben egyenlő arányban fordult elő hypointensitás a postoperatív MR képeken. Életkorukat vizsgálva megállapítható, hogy a vérzést mutató (68,82 év) és nem mutató csoportban (65,69 év) megközelítőleg azonos átlag életkort tapasztaltunk. Ez ellentmond a nemzetközi tanulmányok alapján vártaknak. Mindkét csoport esetén 44 éves volt a legfiatalabb érintett, mely az egyre fiatalabb korosztályok érintettségére hívja fel a figyelmet.

Jelentős arányban fordultak elő hypertóniás alapbetegséggel rendelkezők a vizsgált populációban, azonban a várt előfordulással ellentétben, hasonló arányban fordult elő hypointensitás az általam vizsgált hypertóniás és nem hypertóniás betegpopulációban.

A diabeteses alapbetegségben szenvedő és a diabetesben nem szenvedő részecsoportokban, előfordulási gyakoriságát tekintve szinte azonos arányban fordult elő hypointensitás, a hypointensitást nem mutató esetekhez viszonyítva.

Igen alacsony számban találtunk olyan pácienseket a kutatás során, akik rendszeresen dohányoznak. E kis elemszámú csoportot a nem dohányzó csoporttal összevetve, ellentétben a vártakkal, nem tapasztaltunk eltérést a hypointensitás megjelenésének abszolút gyakoriságát illetően.

Nem tapasztaltunk összefüggést sem az életkor, ($P=0,2676$) sem a vascularis rizikófaktoroként vizsgált diabetes ($P=0,7292$), hypertonia ($P=0,9083$), dohányzás ($P = 0,6594$) és a vérzéses transformatio létrejöttének gyakorisága között. Az erre vonatkozó H_0 hipotézisem nem igazolódott.

Leggyakrabban TICI 2 és 3 pontra értékelték a revascularisatio sikerességét. Mindössze két esetben értékelték sikertelennek, azaz 0 pontra, ezen belül 1-1 arányban oszlott meg a hypointensitást mutató és nem mutató esetek száma. A leggyakoribb TICI 2 értékelésű csoportba 17 hypointensitást mutató és 21 negatív eset tartozott. Megállapítottuk, tehát hogy a számításainknak megfelelően a TICI értékektől függetlenül, hasonló arányban fordulnak elő hypointensitást mutató és nem mutató esetek.

A vérzést mutató (44,52 perc) és nem mutató (45,87 perc) csoportokban, hasonló átlagos needle to revascularisation time értékeket jegyeztünk. Így a vártakkal ellentétben, a vérzéses komplikáció kialakulásának valószínűsége nem nőtt a hosszabb rekanalizációs idővel.

A vérzést nem mutató csoporton belül, az NIHSS értékeket vizsgálva, az értékek NIHSS 2 és 25 között oszlottak el, a medián 12,5 volt. A vérzést mutató csoportban pedig a tapasztalt medián 15,5 volt, az értékek 2 és 27 között oszlottak el. Ismételten megállapítható a vártakkal szemben, hogy nincs összefüggés az intracerebrális vérzés megjelenése és a vizsgált NIHSS értékek mediánja közt.

A vérzéses transzformáció létrejöttének gyakorisága nem mutat szignifikáns összefüggést az NIHSS ($P=0,3549$), valamint needle to revascularisation értékekkel ($P=0,8644$). Az ezzel kapcsolatosan megfogalmazott H_0 hipotézisem tehát elvetésre került.

A hypointensitást mutató és nem mutató csoportban tapasztalható ASPECT értékek gyakorisági eloszlását hisztogrammok segítségével tudtuk a leginkább szemléltetni és áttekinteni. Mindkét csoportban megegyezett a medián és a maximum is, ezen felül pedig megállapítottuk az értékek szűk tartományon belüli eloszlását. Az elsőfajú hiba elkerülése céljából végzett Khí négyzet próba után kapott gyakorisági eloszlásból az alábbi következtetések vonhatók le: ASPECT 8-as határértékkel bezárólag, a hypointensitást mutató esetek vannak túlsúlyban. ASPECT 9, de leginkább ASPECT 10 értékek esetén jelentősen csökken a hypointensitást mutató esetek aránya. Ahogy azt irodalmi adatokra hivatkozva vártuk, az eredményeink bizonyították a szignifikáns összefüggést a vérzés kialakulásának gyakorisága és az alacsonyabb ASPECT értékek között.

Felülreprezentáltsága miatt a pusztán petechiális típusú vérzéseket figyelembe véve látható, hogy az előző összehasonlítással egybehangzó minimum és maximum értékeket kaptunk. A medián értékekben viszont már eltérést tapasztaltunk, a petechiális vérzést mutató csoportban 8, míg a vérzést nem mutató csoportban 9,5 értékű. A mediántól eltérő értékeket illetően ismét szűk tartományon belüli gyakorisági eloszlást láttunk. Az elsőfajú hiba elkerülése miatt elvégzett Khí négyzet próba eredményei segítségével levonható következtetések az alábbiak: Ismét ASPECT 8-as határértéket húzhatunk meg, mellyel bezárólag a petechiális vérzést mutató és mely felett a petechiális vérzést nem mutató esetek dominálnak. Ezt a határértéket igazolta a ROC görbe elemzése is, mely alapján következtetésként levonható, hogy az $ASPECT \leq 8$ határérték 52%-os szenzitivitással és 76,7%-os specificitással képes megjósolni a petechiális

vérzés megjelenését. A petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportok közti szignifikáns eltérés ASPECT 8 értéken is igazolódott.

Azon hipotézisem, mely az alacsonyabb ASPECT értékek és a vérzéses komplikáció kialakulásának gyakorisága közti összefüggéseket feltételezi, bizonyítást nyert. Mind a petechiális vérzést mutató és nem mutató ($P = 0,0142$), mind az összes vérzés csoportot magába foglaló hypointensitást mutató és nem mutató csoportok között ($P=0,0341$) szignifikáns eltérést tapasztaltunk az ASPECT értékek vizsgálatakor.

7. Megbeszélés

Az ischaemiás stroke ellátása és a stroke-on átesett betegek utánkövetése különös figyelmet igényel, hiszen Magyarországon, incidenciájára és prevalenciájára hivatkozva nem csak népegészségügyi jelentőséggel bíró kórkép, hanem a leggyakoribb tartós mozgáskorlátozottsággal járó betegségnek is számít. Kezelése során célunk az elzáródott érszakasz mielőbbi megnyitása, az ennek céljából végzett a thrombectomia az ezredfordulót átlépve egyre inkább rutin beavatkozásnak számít, melynek indikációs köre egyre inkább kitolódik.⁴

Az intra-artériás rekanalizáció egyik lehetséges szövődménye, a klinikai végkimenetelt jelentősen befolyásoló intracerebrális vérzés, mely nemzetközi tanulmányok szerint a thrombectomiát követően, akár az esetek 15%-ában megjelenhet.^{5,6} Jelentős mortalitással bíró szövődményként ismert, így az esetleges prognosztikai faktorok azonosítása kiemelkedő fontosságú, hiszen a további kezelésről ennek tükrében kell döntést hozni. A mi vizsgálatunkban kapott számottevően magasabb arányú vérzés magyarázata első sorban az lehet, hogy T2* és szuszceptibilitás súlyozott MR vizsgálatot alkalmaztunk, mely a CT-nél de akár a DECT-nél is jelentősen kisebb térfogatú vérzéseket is képes kimutatni.

Az intracerebrális vérzés azonosítását nagyban nehezíti a kontroll során, az angiográfiás beavatkozásból visszamaradt és esetlegesen extravasalódott kontrasztágens, mely a beavatkozást közvetlenül követő CT felvételen megtévesztően hasonló képet ad, hasonló HU értékeinek köszönhetően. A kontraszt extravasatio, mely a vér-agy gát sérülése okán alakul ki, a vérzéshez hasonlóan rontja a páciensek klinikai végkimenetelét. A komplikációként kialakuló vérzés és a thrombectomiás eljárásból visszamaradt kontrasztágens időben minél hamarabbi elkülönítése a pácienszt érintő TAG kezelés megkezdését befolyásolja. Ha hibát vétünk és a vérzés tévesen extravasatióként kerül azonosításra, a páciens vérzési rizikója tovább fokozódik. Tévesen azonosított vérzés, ezáltal meg nem kezdett TAG kezelés, egy újabb strokeos epizódot vonhat következményül maga után.

Hagyományos CT képalkotás segítségével a két entitás csupán időbeli fejlődése által differenciálhatóak el egymástól, így egyetlen thrombectomiát követő SECT felvétel nem alkalmas az elkülönítésükre. A megoldásként felmerülő DECT képalkotás drága, a klinikai gyakorlatban korlátozottan hozzáférhető és általa jelentős sugárterhelésnek van kitéve az egyre fiatalabb érintettségű betegpopuláció.¹¹

Szakedolgozatomban megjelenített nemzetközi irodalmi adatokra hivatkozva lehetséges lenne valamilyen susceptibilitáson alapuló MR technikát választanunk a post-thrombectomiás szövődmények elkülönítésére. Optimálisan időzítve, a susceptibilitáson alapuló méréseket is tartalmazó kontroll MR vizsgálat kiválthatja a jelenleg elterjedt, és a differenciál diagnosztikát korlátozó, konvencionális CT képalkotást. Dolgozatom eredeti fő célja az MR képalkotás szenzitivitásának és specificitásának meghatározása lett volna a két szövődmény elkülönítését illetően. Ez a COVID-19 pandémia miatt ugyan nem valósult meg, azonban az SWI szekvencián és T2* súlyozott MR képanyagok áttekintése során azt tapasztaltam, hogy az MR nagyban segíti a differenciálást, hiszen szembeötlő hypointensitást láttunk a vérzéses komplikációt leíró esetekben. A vizsgált páciensek sok esetben (kiemelten az idősebb betegek) a hosszabb MR méréseket nehezebben tolerálták, így mozgásukból származóan, műtermék keletkezett. Ezekben az esetekben a műtermékek ellenére is látványos, egyértelmű megjelenést tapasztaltunk a vérzést illetően. Az áttekintett irodalom e tekintetben bár ellentmondásos, meggyőzőbbek azok a tanulmányok, melyek szerint a T2* és susceptibilitás súlyozott MR mérések rendkívül nagy szenzitivitással és specificitással mutatják ki a vérzést a kontrasztanyagkilépéssel szemben.

Számos korábbi tanulmány foglalkozott már olyan pre- és perioperatív tényezőkkel, melyek esetlegesen előre vetíthetik egy vérzéses transformatio bekövetkeztét, jóllehet nem kimondottan a vérzés diszkrétebb formáival, a micro- és petechialis vérzéssel foglalkoztak.

A beavatkozás előtt elsőként készült natív CT felvételen az ASPECT score meghatározásával az ischaemia primer kiterjedésére kaphatunk választ. Az alacsonyabb ASPECT értékek olyan eseteket jelölnek, ahol több régió érintett, illetve nagyobb területet érint az ischaemiás károsodás, így ez a nagyobb kiterjedésű károsodás hajlamosabb a későbbiekben a bevérzésre. A maximális 10-es pontszám, esetén pedig az ischaemiás károsodás által, egyetlen agyi terület sem érintett. Habár egyre inkább kitolódik a thrombectomia indikációs köre, melyet a Magyar Stroke Társaság irányelvei is szorosan követnek, figyelembe kell venni, hogy az ASPECT 8-as határérték alatt szignifikánsan nő a vérzéses komplikáció kockázata, különös tekintettel a petechiális vérzéstípus esetében. ⁴ Azt tapasztaltuk, az ASPECT 8-as határértékkel bezárólag, a hypointensitást mutató esetek vannak túlsúlyban. ASPECT 9, de leginkább ASPECT 10 értékek esetén jelentősen csökken a hypointensitást mutató esetek aránya. Így, a nemzetközi eredményeket is mérlegelő Magyar Stroke Társaság irányelveit követve, bár ASPECT 5 felett már eredményes rekanalizációt várunk a thrombectomiától, ASPECT 8 alatt érdemes számolnunk a komplikációként megjelenő bevérzések növekvő valószínűségével. Az általunk

végzett ROC analízis nem csak a határérték pontos beazonosításában volt segítségünkre, hanem annak specificitását és szenzitivitását is meghatározta. $ASPECT \leq 8$ határértéket meghúzva, az képes 52%-os szenzitivitással és 76,7%-os specificitással előre jelezni a petechiális vérzés megjelenését, mint komplikáció. Ezen görbe által meghúzott határértéken továbbra is szignifikáns eltérést tapasztaltunk a petechiális vérzést mutató és nem mutató csoportok között. ($P = 0,0292$)

Hasonló eredményekkel zárult M. Bonatti 2018-as DECT-vel lefolytatott kutatása is. Az általuk végzett ROC analízis is $ASPECT \leq 8$ határértéket igazolt, mely 57,1%-os szenzitivitással és 71,8%-os specificitással megjósolta a vérzéses transformatio megjelenését. Eredményeink egybehangzóak, azonban kiemelném, hogy az általam vizsgált hypointnesitást mutató betegcsoport 27 petechiális vérzést mutató páciensből állt, míg az említett tanulmány csupán 13 vérzéses esetet vizsgált. A közel azonos eredményeket esetünkben MR képalkotással nyertük, míg M. Bonatti DECT-vel jutott hasonló eredményekre. Az azonos határértéken közel megegyező szenzitivitási és specificitási érték arra enged következtetni, hogy a susceptibilitáson alapuló MR technikák hasonlóan alkalmasak a vérzéses transzformációt mutató esetek elkülönítésére, mint a DECT képalkotás.⁹

A mindhárom vérzés csoportot felölelő hypointensitást mutató és nem mutató esetek $ASPECT$ értékei között is szignifikáns eltérést tapasztaltunk. Kutatásomban azonban, jelentős arányban képviseltették magukat petechiális vérzést mutató páciensek, így ez a vérzéscsoport felülreprezentáltnak minősült, a pontszerű vérzések és az intracerebrális haematoma kiugró adatként kezelt csoportok voltak. Későbbiekben ezért célszerű volna, egy nagyobb elemszámot képviselő betegcsoport segítségével megvizsgálni az összefüggéseket, így a másik két vérzéstípussal kapcsolatosan is pontosabb eredményeket kaphatnánk, illetve megállapíthatóvá válna, hogy az általunk gyakran látott, petechiális típusú vérzéses transzformáció valóban szignifikánsan gyakrabban fordul elő társainál, vagy az általunk tapasztalt eltérés pusztán a túl homogén betegcsoport következménye volt.

A vártakkal ellentétben a magasabb átlag életkor és a vérzés megjelenésének gyakorisága nem mutatott szignifikáns összefüggést. Bár Renú A. a rosszabb klinikai végkimenetellel összefüggő intracerebrális vérzést összefüggésbe hozta olyan vascularis rizikófaktoroként ismert alapbetegségekkel, mint a hypertonia és a diabetes mellitus, saját kutatásom eredménye nem hozott ezzel egybehangzó eredményeket. Nem úgy, mint Nael K. kutatásával, ami az említett vascularis rizikófaktorok és a komplikáció kockázatának megjelenési gyakorisága közti összefüggés hiányát igazolta. Habár nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a hypertóniában és

diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén, kiemelendő, hogy nem vettük figyelembe, kezelt-e az alapbetegségük.^{8,20}

A revascularisatio sikerességét jelző TICI, illetve a tudat és neurológiai funkciók aktuális állapotát jellemző NIHSS értékek vizsgálata során irodalmi adat utal rá, hogy sikeres rekanalizáció ellenére is, a magasabb NIHSS pontszám negatív befolyással bír a prognózisra, függetlenül a hypointensitás etiológiájától. Ezen felül a mortalitás önálló jelzőjeként is értékelték, mint prognosztikai faktor. Nemzetközi tanulmányok azonban nem azonosítottak szignifikáns összefüggést az intracerebrális vérzés kialakulásának gyakorisága, illetve az alacsonyabb TICI és magasabb NIHSS értékek között. Az általam vizsgált mintában a TICI értékek legnagyobb arányban TICI 2 a/b/c, vagy TICI 3 besorolást kaptak, így legalább részleges reperfüziót elérő eseteket vizsgáltunk, illetve az említett tanulmányokkal ellentétben, azokat a pácienseket nem vettük figyelembe, akik a vizsgált perioperatív szakaszban exitáltak. A kapott TICI értékekből látható, hogy dolgozatomban csak kiemelten a jobb prognózisú eseteket tudtuk megvizsgálni, az intracerebrális vérzés gyakoriságának függvényében. Így habár saját eredményeim szintén azt igazolták, hogy nincs összefüggés a vérzés kialakulásának gyakorisága, illetve az alacsonyabb TICI értékek közt, lehetséges, hogy TICI 0/1 esetén jelentősen megnőne a vérzéses transzformációk gyakorisága, így a fent említett betegcsoport szelekciós tényező limitáló faktornak számít a kérdés megválaszolásában.

Eredményeim, korábbi nemzetközi tanulmányokhoz hasonlóan azt igazolták, nincs összefüggés a magasabb NIHSS értékek, illetve az intracerebrális vérzés kialakulása között. Az összefüggés hiánya legnagyobb valószínűséggel azzal magyarázható, hogy a növekvő NIHSS érték, mely a neurológiai funkciók fokozatosan romló állapotát jelzi, nem feltétlenül arányos az ischaemiás károsodás primer kiterjedésével, illetve a vér-agy gát sérüléssel, mely tényezők viszont befolyásolják a vérzés kialakulásának valószínűségét.^{8,9,20}

A needle to revascularisation értékek tekintetében, jelentősen alacsonyabb értékeket jegyeztünk, mint a szakirodalom. Az általunk vizsgált vérzést mutató csoportban 44,52 perc, a vérzést nem mutató csoportban pedig 45,87 perc volt átlagban a revascularisatio időtartama, ezzel szemben M. Bonatti 68 percet említett átlagként. A különbségek ellenére az eredményeink egybehangzóak, csak úgy, mint egyéb nemzetközi eredményekkel. A vérzést mutató és a komplikáció szempontjából negatív esetek needle to revascularisation értékei között nem tapasztalható szignifikáns eltérés. A vérzést mutató és nem mutató csoportokon belül is találtunk olyan eseteket, ahol 138 vagy akár 180 percbe telt a revascularisatio megvalósítása. Mivel az akár 138 perces needle to revascularisation idő ellenére sem alakult ki vérzés, a

megfigyeléseink arra engednek következtetni, hogy amíg a thrombectomy beavatkozásának szabályait szigorúan betartva valósul meg a rekanalizáció, addig nem jár nagyobb kockázattal a komplikációként kialakuló vérzés tekintetében az időben elnyújtott beavatkozás. Így kimondható, hogy bármilyen hosszú is legyen a beavatkozás, annak esetleges hozadéka jóval meghaladja a várt kockázatot, hiszen a thrombus eltávolítása a needle to revascularisation idejétől függetlenül jelentős javulást hoz a kezelés és a klinikai prognózis tekintetében. Ezzel magyarázhatóvá válnak eredményeink, melyek azt mutatják, nem találtunk összefüggést a vérzéses transzformáció kialakulásának gyakorisága és needle to revascularisation értékek között.^{8,9}

A legfontosabb jövőbeli cél a tanulmány prospektív szakaszának megvalósítása volna, ezzel a susceptibilitáson alapuló MR méréseket tartalmazó kontroll MR képalkotás pontos szenzitivitására és specificitására is választ kapva a két entitás elkülönítésében, ezáltal a kapott eredmények konvencionális CT képalkotás eredményeivel történő összevetése is lehetségessé válna, valamint a követéses klinikai adatok elemzésével jobban megérthető lenne a vérzéses transzformáció diszkrétebb formáinak (mikroszkopikus és petechialis) jelentősége.

A jelen munkánk fő gyakorlati konklúziója, hogy a 8 vagy az alatti ASPECT értéknél végzett thrombectomy esetén fokozott eséllyel alakul ki vérzéses transzformáció, ezen belül is leginkább petechialis vérzés, ami miatt e betegeknél e vérzés felismerése érdekében javasolt MR vizsgálatot végezni.

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni a sok segítséget, hasznos tanácsot és útmutatást a konzulensemnek **Dr. Tóth Arnoldnak** és a témavezetőmnek **Dr. Gáspár Tamásnak**.

Témavezetőmnek, **Dr. Gáspár Tamásnak** külön köszönöm, hogy mindig elérhető volt, ha segítségre volt szükségem és türelemmel fordult felém, sok időt szánt a munkánkra, rengeteget tanulhattam tőle.

Külön köszönet illeti **Dr. Orsi Gergelyt**, aki az MR képanyagok anonimizált kiarchiválásában volt segítségemre és eljuttatta hozzám a szükséges leleteket, mikor a COVID-19 pandémia miatti korlátozások alatt én nem juthattam hozzá.

9. Ábrajegyzék

1. ábra: Saját kutatási anyagból archivált MR SWI kép a pont szerű vérzéstípusról. (1. ábra).....	4
2. ábra: Saját kutatási anyagból archivált T2* súlyozott MR kép a petechiális vérzés típusról. (2. ábra)	5
3. ábra: Saját kutatási anyagból archivált T2* súlyozott MR kép az intracerebrális haematomáról. (3. ábra).....	5
4. ábra: A vérzés (a) és a kontrasztanyag extravasatio (b) időbeli fejlődése natív CT felvételen. Bal oldalon a beavatkozást követő, jobb oldalon a kontroll felvétel. (4. ábra) ¹³	9
5. ábra: DECT felvétel a thrombectomiát követően. Az első sor a vérzés, a második a kontrasztagens extravasatio képét mutatja a kevert, VNC és IOM képeken. (5. ábra) ⁵	11
6. ábra: Saját kutatási anyagból archivált kép. Bal oldalon a fázis, jobb oldalon a magnitúdó kép, melyeken a vérzés is ábrázolódik. (6. ábra).....	20
7. ábra: Saját kutatási anyagból archivált kép. Bal oldalon a T2*, jobb oldalon az SWI kép, melyen tovább fokozódott a vérzés és a környező szövetek közti kontraszt. (7. ábra).....	20
8. ábra: A vizsgált vérzés típusok abszolút gyakorisága (n=33) (8.ábra).....	25
9. ábra: A hypointensitást mutató és nem mutató esetek ASPECT értékeinek eloszlását ábrázoló hisztogramok (n=62) (9. ábra)	28
10. ábra: Hypointensitást mutató és nem mutató esetek ASPECT értékek szerinti megoszlása (n=62) (10. ábra)	29
11. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek ASPECT értékeinek eloszlását ábrázoló hisztogramok (n=55) (11. ábra)	30
12. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek eloszlása az ASPECT értékeknek megfelelően (n=55) (12. ábra)	31
13. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek elkülönítésében legoptimálisabb ASPECT határérték szenzitivitását és specifitását ábrázoló ROC görbe. (13. ábra)	31
14. ábra: A petechiális vérzést mutató és nem mutató esetek megoszlása az ASPECT 8-as határérték szerint (n=55) (14. ábra)	32

10. Irodalomjegyzék

- ¹ **World Health Organization** (2015). *Stroke, Cerebrovascular accident*. WHO. Retrieved Marc 7, 2021 from https://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/
- ² **Csernus, V., Kállai, J., Komoly, S., Ábrahám, H. (Eds.)** (2016). *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon*. Pécs: Pécsi Tudományegyetem; Dialóg Campus Kiadó. old: 1531-1542.
- ³ **Bereczki, D., Ajtay, A.** (2013). A stroke miatti hospitalizáció Magyarországon. *IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy* 12(7), 45-50.
- ⁴ **Szikora, I., Kis, B., Vadász, Á., Berentei, Zs., Gubucz, I., Nardai, S., ... Óváry Csaba.** (2019). Nagyérelzáródás okozta akut ischémiás stroke neurointervenciós kezelése. *Orvostovábbképző Szemle*, 26(4), 53-58.
- ⁵ **Tijssen, M. P., Hofman, P. A., Stadler, A. A., van Zwam, W., de Graaf, R., van Oostenbrugge, R. J., ... Postma, A. A.** (2014). The role of dual energy CT in differentiating between brain haemorrhage and contrast medium after mechanical revascularisation in acute ischaemic stroke of diagnostic and therapeutic materials. *European Radiology*, 24(4), 834–840. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3073-x>
- ⁶ **Yedavalli, V., Sammet, S.** (2017). Contrast Extravasation versus Hemorrhage after Thrombectomy in Patients with Acute Stroke. *Journal of Neuroimaging*, 27(6), 570–576. <https://doi.org/10.1111/jon.12446>
- ⁷ **Finocchi, C., Balestrino, M., Malfatto, L., Mancardi, G., Serrati, C., Gandolfo, C.** (2018). National Institutes of Health Stroke Scale in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neurological Sciences*, 39(10), 1751–1755. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3495-y>
- ⁸ **Renú, A., Amaro, S., Laredo, C., Román, L.S., Llull, L., Lopez, A., ... Chamorro, Á.** (2015). Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke dual-energy computed tomographic study. *Stroke*, 46(3), 673–679. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008147>
- ⁹ **Bonatti, M., Lombardo, F., Zamboni, G. A., Vittadello, F., Currò Dossi, R., Bonetti, B., ... Bonatti, G.** (2018). Iodine extravasation quantification on dual-energy ct of the brain performed after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke can predict hemorrhagic complications. *American Journal of Neuroradiology*, 39(3), 441–447. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5513>

-
- ¹⁰ **Kim, J. T., Heo, S. H., Cho, B. H., Choi, S. M., Lee, S. H., Park, M. S., ... Cho, K. H.** (2012). Hyperdensity on non-contrast CT immediately after intra-arterial revascularization. *Journal of Neurology*, 259(5), 936–943. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6281-9>
- ¹¹ **Nikoubashman, O., Jablawi, F., Dekeyzer, S., Oros-Peusquens, A. M., Abbas, Z., Lindemeyer, J., ... Wiesmann, M.** (2016). MRI Appearance of Intracerebral Iodinated Contrast Agents: Is It Possible to Distinguish Extravasated Contrast Agent from Hemorrhage? *American Journal of Neuroradiology*, 37(8), 1418-1421. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4755>
- ¹² **Payabvash, S., Qureshi, M. H., Khan, S. M., Khan, M., Majidi, S., Pawar, S., Qureshi, A. I.** (2014). Differentiating intraparenchymal hemorrhage from contrast extravasation on post-procedural noncontrast CT scan in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. *Neuroradiology*, 56(9), 737-744. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1381-8>
- ¹³ **Khalilzadeh, O., Sabel, B., Sung, Y., Parikh, A., Phan, C. M., Dinkel, J., ... Gupta, R.** (2014). Temporal Evolution of Intraparenchymal Hyperdensity After Intra-arterial Therapy in Patients with Ischemic Stroke: Optimal Discrimination Between Hemorrhage and Iodinated Contrast. *Clinical Neuroradiology*, 24(4), 365-371. <https://doi.org/10.1007/s00062-013-0268-0>
- ¹⁴ **Bonatti, M., Lombardo, F., Zamboni, G. A., Pernter, P., Pozzi Mucelli, R., Bonatti, G.** (2017). Dual-energy CT of the brain: Comparison between DECT angiography-derived virtual unenhanced images and true unenhanced images in the detection of intracranial haemorrhage. *European Radiology*, 27(7), 2690-2697. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4658-y>
- ¹⁵ **Phan, C. M., Yoo, A. J., Hirsch, J. A., Nogueira, R. G., Gupta, R.** (2012). Differentiation of hemorrhage from iodinated contrast in different intracranial compartments using dual-energy head CT. *American Journal of Neuroradiology*, 33(6), 1088-1094. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2909>
- ¹⁶ **Postma, A. A., Das, M., Stadler, A. A., Wildberger, J. E.** (2015). Dual-Energy CT: What the Neuroradiologist Should Know. *Current Radiology Reports*, 3(5), 16. <https://doi.org/10.1007/s40134-015-0097-9>
- ¹⁷ **Morales, H., Lemen, L., Samaratunga, R., Nguyen, P., Tomsick, T.** (2016). Effects of iodinated contrast on various magnetic resonance imaging sequences and field strength: Implications for characterization of hemorrhagic transformation in acute stroke therapy. *World Journal Radiology*, 8(6), 588-593. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i6.588>
- ¹⁸ **Morales, H., Lu, A., Kurosawa, Y., Clark, J. F., Tomsick, T.** (2017). Variable MR and pathologic patterns of hemorrhage after iodinated contrast infusion in MCA

occlusion/reperfusion model. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(12), 1248-1252. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012777>

¹⁹ **You, S. H., Kim, B., Kim, B. K., Suh, S. I.** (2018). MR Imaging for Differentiating Contrast Staining from Hemorrhagic Transformation after Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Phantom and Patient Study. *American Journal of Neuroradiology*, 39(12), 2313-2319. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5848>

²⁰ **Nael, K., Knitter, J. R., Jahan, R., Gornbein, J., Ajani, Z., Feng, L., ... Kidwell CS.** (2017). Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Parenchymal Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke after Reperfusion Therapy. *Stroke*, 48(3), 664-670. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014343>

²¹ **Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., Kuzminski, S.** (2015). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(1), 23-41. <https://doi.org/10.1002/jmri.24768>

²² **D Toni, M Fiorelli, S Bastianello, M L Sacchetti, G Sette, C Argentino, E Montinaro, L Bozzao.** (1996). Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology*. 46(2), 341-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.341>