

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WIKTOR SZCZUCHNIAK

**OCENA CZYNNIKÓW
DETERMINUJĄCYCH
WYSTĘPOWANIE OPÓŹNIEŃ
WEWNĄTRZSZPITALNYCH
U PACJENTÓW Z UDAREM MÓZGU**

GDAŃSK 2016

Rozprawa doktorska powstała w Sandomierskim
Ośrodku Neurologii

Promotor: dr hab. med. Grzegorz Kozera

Chciałbym serdecznie podziękować wszystkim osobom, bez których pomocy realizacja tej pracy nie byłaby możliwa, w szczególności:

Dziękuję mojemu promotorowi dr hab. n. med. Grzegorzowi Kozerze za pomoc merytoryczną, liczne wskazówki oraz wsparcie przy pracy.

Dziękuję ordynatorowi Sandomierskiego Ośrodka Neurologii dr hab. n. med. Piotrowi Sobolewskiemu ze wszelką pomoc, bycie wzorem do naśladowania, umożliwienie mi rozwoju naukowego oraz wyrażenie zgody na wykorzystanie w powyższej rozprawie publikacji, które powstały z jego inicjatywy.

Dziękuję Pani mgr Irenie Zdyb-Leśniak za codzienną życzliwość i wsparcie oraz czas poświęcony na to, aby poszczególne publikacje stały się możliwe. Dziękuję za pracę edytorską i korekty językowe.

Szczególne podziękowanie składam mojej żonie Justynie, za cierpliwość, wyrozumiałość, wsparcie i codzienne poświęcenie, które sprawiło, że mogłem rozwijać swoje pasje, a realizacja mojej działalności naukowej była możliwa.

Dziękuję moim dzieciom Aleksandrze, Krzysztofowi oraz Katarzynie za promyki światła i radości, które były mi potrzebne w trudnych chwilach.

Dziękuję całej mojej rodzinie w szczególności moim Rodzicom Danucie i Romanowi za naukę, pomoc przy wyborze drogi życiowej i pokazanie wartości samodoskonalenia.

Pracę dedykuję mojej żonie.

Lista skrótów

ABC (ang. *Airways, Breath, Circulation*) – udrożnienie dróg oddechowych, sztuczne oddychanie, sprawdzenie oznak krążenia; resuscytacja

AHA (ang. *American Heart Association*) – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne

AIS (ang. *acute ischemic stroke*) – ostry udar niedokrwienny mózgu

APTT (ang. *activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej trombolastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy

ASA (ang. *American Stroke Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Udarowe

ATLANTIS (ang. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischaemic Stroke*) – tromboliza alteplazą w ostrej nieinterwencyjnej terapii udaru niedokrwiennego mózgu

CES (ang. *cardioembolic stroke*) – udar sercowo-zatorowy

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

CKD (ang. *chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek

CNSR (ang. *China National Stroke Registry*) – Chiński Rejestr Udarowy

CPSS (ang. *Cincinnati Prehospital Stroke Scale*) – Przedszpitalna Skala Udarowa Cincinnati

CT (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) – ciśnienie rozkurczowe

DNT (ang. *door to needle time*) – czas od drzwi do interwencji

DWI – (ang. *diffusion weighted imaging*) – obrazowanie dyfuzyjne

ECASS (ang. *European Cooperative Acute Stroke Study*) – Kooperacyjne Europejskie Badanie Ostrego Udaru Mózgu

ED (ang. *emergency department*) – oddział ratunkowy

FAST (ang. *Face drooping, Arm weakness, Speech difficulty, Time to call 911*) – asymetria twarzy, osłabienie kończyny górnej, zaburzenia mowy, konieczność wezwania pomocy 911)

GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

HT (ang. *haemorrhagic transformation*) – transformacja krwotoczna

ICD10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych)

ICH (ang. *intracerebral haemorrhage*) – krwotok śródmózgowy

IF (ang. *Impact Factor*) – wskaźnik oddziaływania

INR (ang. *International Normalized Ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

IP – izba przyjęć

IPiN – Instytut Psychiatrii i Neurologii

IQR (ang. *interquartile range*) – rozstęp kwartyłowy

IST3 (ang. *Third International Stroke Trial*) – Trzecie Międzynarodowe Badanie Udarowe

IV (ang. *intravenous*) – dożylny

KT – tomografia komputerowa

LACI (ang. *lacunar anterior circulation infarct*) – udar lakunarny

LAPSS (ang. *Los Angeles Prehospital Stroke Screen*) – Przedszpitalna Skala Przesiewowa Udaru Los Angeles

LVD (ang. *large vessel disease*) – choroba dużych naczyń

MAP (ang. *mean arterial pressure*) – średnie ciśnienie tętnicze

MR (ang. *magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny

MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

mRS (ang. *modified Rankin Score*) – zmodyfikowana Skala Rankina

MNiSW – Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

NH (ang. *neighbouring hospitals*) – sąsiednie szpitale

NIHSS (ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*) – Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia USA

NINDS (ang. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) – Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udaru Mózgu

OCSP (ang. *Oxfordshire Community Stroke Project*) – Projekt Udarowy Społeczności Oxfordshire

ODE (ang. *other determined etiology*) – inna ustalona etiologia

OR – oddział ratunkowy

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

OU - oddział udarowy

PACI (ang. *partial anterior circulation infarct*) – udar sub-terytorialny w części przedniego unaczynienia

POCI (ang. *posterior circulation infarct*) – udar terytorialny w obszarze tylnego unaczynienia

POLCARD – Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Sercowo-Naczyniowych

PRUM – Pomorski Rejestr Udarów Mózgu

PWI (ang. *perfusion weighted imaging*) – obrazowanie perfuzyjne

RAs (ang. *rural areas*) – obszary wiejskie

rCBF (ang. *regional Cerebral Blood Flow*) – regionalny mózgowy przepływ krwi

RCTs (ang. *randomized controlled trials*) – randomizowane kontrolowane badania kliniczne

RM – rezonans magnetyczny

ROSIER (ang. *Recognition of Stroke In the Emergency Room*) – Rozpoznanie Udaru w Oddziale Ratunkowym

rt-Pa (ang. *recombined tissue plasminogen activator*) – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

SAMPLE (ang. *Signs, Allergies, Medicines, Past medical history, Last oral intake, Events leading up to the injury and/or illness*) – Objawy, Uczulenia, Stosowane leki, Przebyte choroby, ostatni posiłek, Wydarzenia prowadzące do urazu lub zachorowania

SAH (ang. *subarachnoid haemorrhage*) – krwotok podpajęczynówkowy

SBP (ang. *systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

SCI (ang. *silent cerebral infarction*) – „nieme” niedokrwienie mózgu

SICH (ang. *symptomatic intracerebral haemorrhage*) – objawowy krwotok śródmózgowy

SITS (ang. *Safe Implementation of Treatments in Stroke*) – Bezpieczne Wdrażanie Leczenia w Udarze Mózgu

SITS-EAST (ang. *Safe Implementation of Treatments in Stroke – East Registry*) – Bezpieczne Wdrażanie Leczenia w Udarze Mózgu – Rejestr Wschodni

SITS-ISTR (ang. *Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Registry*) – Bezpieczne Wdrażanie Leczenia w Udarze Mózgu – Międzynarodowy Rejestr Trombolizy w Udarze Mózgu

SITS-MOST (ang. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*) – Bezpieczne Wdrażanie Leczenia w Udarze Mózgu – Badanie Monitorujące

SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy

SU (ang. *stroke unit*) – oddział udarowy

SVD (ang. *small vessel disease*) – choroba małych naczyń

UE (ang. *undetermined etiology*) – nieustalona etiologia

TIA (ang. *transient ischaemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny

TACI (ang. *total anterior circulation infarct*) – udar terytorialny
w obszarze przedniego unaczynienia

TRIAGE (fr. *segregowanie*) – procedura umożliwiająca segregację
rannych w zależności od stopnia obrażeń oraz rokowania

TUN- Tromboliza w Udarze Niedokrwiennym

SPIS TREŚCI

1.	WPROWADZENIE	14
2.	CEL PRACY	32
3.	NAJWAŻNIEJSZE SPOSTRZEŻENIA Z POSZCZEGÓLNYCH DONIESIEŃ	34
4.	WNIOSKI KOŃCOWE	40
5.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	42
6.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	47
7.	PIŚMIENNICTWO	51
8.	PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	59

WPROWADZENIE

Udar mózgu jest obecnie jedną z najważniejszych przyczyn niesprawności, zgonów oraz wydatków ponoszonych na rzecz ochrony zdrowia. Każdego roku na świecie od 15 do 20 milionów osób doznaje udaru mózgu, z czego około 4,5 miliona osób dotkniętych udarem umiera w przeciągu roku od wystąpienia udaru. W skali globalnej udar mózgu stanowi drugą, co do częstości, przyczynę zgonów oraz główną przyczynę niepełnosprawności osób dorosłych (1). Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia, na świecie żyje przeszło 30 milionów osób po udarze mózgu, z czego około połowa jest niezdolna do samodzielnej egzystencji, z powodu trwałej niepełnosprawności poudarowej (2). W konsekwencji, udar mózgu generuje również niezwykle wysokie koszty ekonomiczne. Wydatki ponoszone bezpośrednio na leczenie oraz pielęgnację chorych z udarem mózgu w Unii Europejskiej wynoszą 18,5 miliona euro rocznie, a koszty pośrednie wynikające z niezdolności do pracy 8,5 miliona euro (3). Dlatego choroby mózgowo-naczyniowe stają się jednym z najważniejszych problemów medycznych, jak i społecznych początku XXI wieku, a ich konsekwencje dynamicznie wrastają z powodu niekorzystnych zmian demograficznych. Szacuje się, iż w 2030 r liczba zgonów z powodu udaru mózgu przekroczy 7,5 miliona osób (1).

W Polsce obserwowany jest również istotny wzrost zachorowalności na udar mózgu. W latach 90-tych liczba osób dotkniętych udarem mózgu szacowana była na około 60 tysięcy, a już

w 2007 roku według danych Ministerstwa Zdrowia liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu przekraczała 88 tysięcy. Niekorzystne są także dane na temat śmiertelności poudarowej, ponieważ niemalże połowa chorych, dotkniętych udarem mózgu, umiera w przeciągu roku. Fakt ten stawia Polskę w gronie krajów o najwyższym wskaźniku śmiertelności (2,4,5).

Definicja udaru mózgu

Zgodnie z „klasycznymi” wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia z 1984 r, udar mózgu definiowany jest jako zespół ostro narastających ogniskowych lub uogólnionych objawów klinicznych zaburzeń funkcji mózgu, utrzymujących się powyżej 24 godzin, powodowanych jedynie przyczynami naczyniowymi (6). W przypadku ustąpienia objawów klinicznych w przeciągu 24 godzin od zachorowania, zalecane jest rozpoznanie przemijającego ataku niedokrwienego (TIA, ang. *Transient Ischaemic Attack*) (7).

W chwili obecnej definicja udaru mózgu podlega modyfikacji, w związku z wprowadzeniem do praktyki klinicznej coraz dokładniejszych metod neuroobrazowania, skutkujących bardziej precyzyjnym poznaniem dynamiki uszkodzeń strukturalnych, zachodzących w ostrej fazie udaru mózgu. W 2013 roku panel ekspertów AHA/ASA (ang. *American Heart Association /American Stroke Association*) zaproponował nowe, bardzo szczegółowe definicje poszczególnych podtypów udaru mózgu, uwzględniające zmiany

patofizjologiczne, zachodzące w ostrej fazie udaru mózgu oraz wyniki badań neuroobrazowych (Tabela 1).

Tabela 1. Uaktualniona definicja udaru mózgu wg AHA/ASA (8).

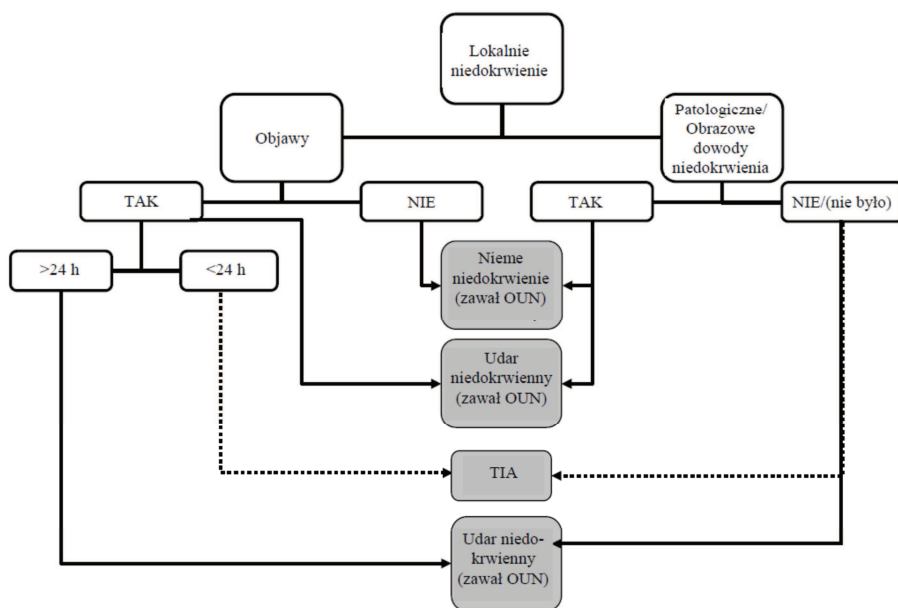
Określenie udaru mózgu powinno być szeroko używane i obejmować wszystkie poniższe:
Zawał OUN – śmierć komórek mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki przypisana niedokrwieniu w oparciu o:
1. patologiczne, obrazowe, lub inne obiektywne dowody miejscowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w określonym obszarze naczyniowym; lub
2. kliniczny dowód miejscowego uszkodzenia niedokrwiennego mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w oparciu o utrzymywanie się objawów ≥ 24 godziny lub do śmierci, po wykluczeniu innych patologii (uwaga: zawał OUN obejmuje udary krwotoczne typu I oraz II).
Udar niedokrwienny mózgu – epizod zaburzeń neurologicznych spowodowanych przez miejscowy zawał mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki (uwaga: dowód na zawał OUN zdefiniowano powyżej).
Nieme niedokrwienie OUN – obrazowe lub neuropatologiczne dowody na niedokrwienie OUN bez wywiadu nagłych zaburzeń neurologicznych odpowiadających uszkodzeniu.
Krwotok śródmózgowy – Miejscowe gromadzenie krwi w parenchymie mózgu lub układzie komorowym, który nie jest spowodowany przez uraz (uwaga: krwotok śródmózgowy obejmuje krwotoki parenchymalne po zawale OUN typów I i II).
Udar spowodowany krwotokiem śródmózgowym – szybko rozwijające się objawy kliniczne zaburzeń neurologicznych

<p>przypisywane miejscowemu gromadzeniu się krwi w parenchymie mózgu lub układzie komorowym, które nie są spowodowane urazem.</p>
<p>Niemy krwotok śródmózgowy – miejscowe gromadzenie produktów rozpadu krwi w parenchymie mózgu, przestrzeni podpajęczynówkowej lub układzie komorowym w badaniu obrazowym lub neuropatologicznym, które nie jest spowodowane urazem oraz bez wywiadu nagłych zaburzeń neurologicznych odpowiadających uszkodzeniu.</p>
<p>Krwotok podpajęczynówkowy – krwawienie do przestrzeni podpajęczynówkowej (przestrzeń między pajęczynówką a oponą mięką mózgu lub rdzenia kręgowego).</p>
<p>Udar spowodowany krwotokiem podpajęczynówkowym – szybko rozwijające się objawy kliniczne zaburzeń neurologicznych i/lub bólu głowy spowodowane krwawieniem do przestrzeni podpajęczynówkowej (przestrzeń między pajęczynówką a oponą mięką mózgu lub rdzenia kręgowego), które nie są spowodowane urazem.</p>
<p>Udar spowodowany zakrzepicą żył mózgu – zawał lub krwotok w mózgu, rdzeniu kręgowym lub siatkówce spowodowany zakrzepicą naczyń żylnych mózgowia. Objawy lub oznaki spowodowane przez odwracalny obrzęk bez zawału lub krwotoku nie kwalifikują się jako udar.</p>
<p>Udar nieokreślony – Epizod nagłych zaburzeń neurologicznych uznawany za spowodowany przez niedokrwienie lub krwawienie, trwający ≥ 24 godziny lub do śmierci, ale bez wystarczających dowodów, aby mógł być sklasyfikowany, jako jeden z powyższych spowodowanych przez miejscowy zawał mózgu.</p>

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Ponadto eksperci AHA/ASA zalecają stosowanie określenia „ostry zespół mózgowo-naczyniowy” (ang. *acute cerebrovascular syndrome*) w przypadku wystąpienia nagłych objawów ognikowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu naczyniowym.

W zależności od dalszego przebiegu klinicznego choroby oraz wyników badań neuroobrazowych, proponowane jest rozpoznanie, odpowiednio: dokonanego udaru niedokrwiennego mózgu, przejściowego niedokrwienia mózgu, udaru krwotocznego lub tzw. „niemego” niedokrwienia (SCI, ang. *silent cerebral infarction*) (Rysunek 1) (8).



Rysunek 1. Podział ostrych zespołów mózgowo-naczyniowych na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań neuroobrazowych (wg Ralph L. Sacco i wsp.) (8).

W praktyce klinicznej najczęściej stosowana jest klasyfikacja TOAST, przygotowana dla badania *The Trial of ORG 19172 in Acute Stroke Treatment*, która systematyzuje najbardziej prawdopodobne przyczyny wystąpienia dokonanego udaru mózgu (5,9):

- chorobę dużych naczyń (LVD, ang. *large vessel disease*),
- chorobę małych naczyń (SVD, ang. *small vessel disease*),
- udar sercowo-zatorowy (CES, ang. *cardioembolic stroke*),
- udar o innej ustalonej etiologii (ODE, ang. *other determined etiology*),
- udar o nieustalonej etiologii (UE, ang. *undetermined etiology*).

Klasyfikacja TOAST nie uwzględnia incydentów TIA oraz udarów krwotocznych, wśród których wyróżniamy krwotoki śródmózgowe (ICH, ang. *intracerebral hemorrhage*) oraz krwawienia podpajęczynówkowe (SAH, ang. *subarachnoid hemorrhage*), stanowiące nadal przynajmniej 10 % incydentów mózgowo naczyniowych (Tabela 2) (10,11).

Tabela 2. Etiologia incydentów mózgowo – naczyniowych na podstawie klasyfikacji ICD-10 w oparciu o dane Pomorskiego Rejestru Udaru Mózgu za rok 2009 (11).

Etiologia incydentów mózgowo-naczyniowych*	
Przemijający atak niedokrwienny	7,7%
Udar niedokrwienny	81,0%
Udar krwotoczny	9,5%
Krwotok podpajęczynówkowy	1,8%

* u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach udarowych województwa pomorskiego

Patofizjologia udaru mózgu

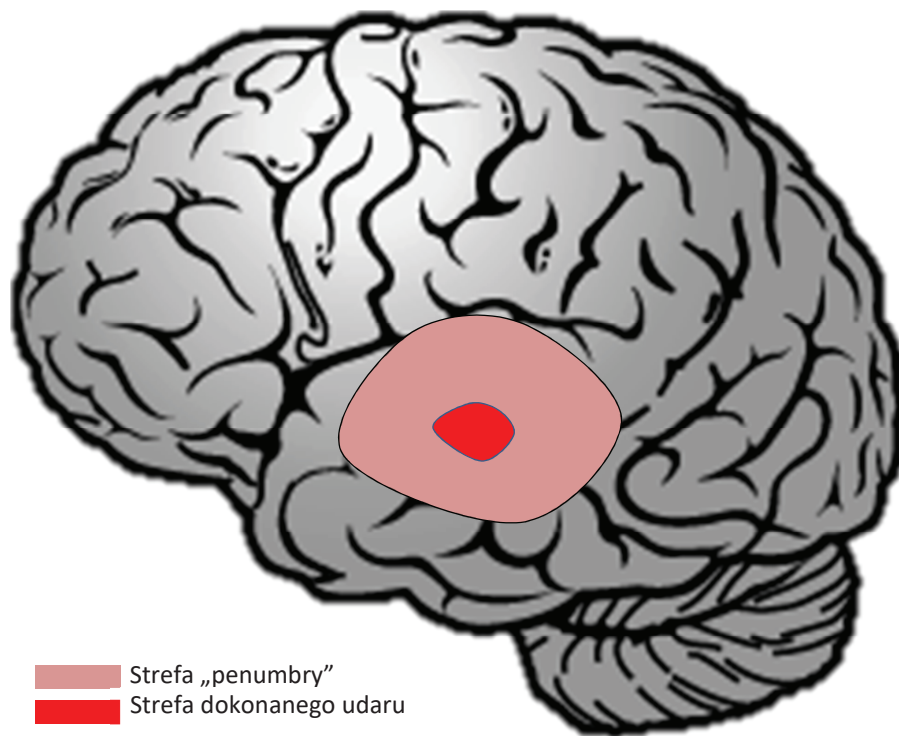
Udar niedokrwienny mózgu jest konsekwencją obniżenia przepływu krwi w mózgu, spowodowaną najczęściej niedrożnością naczynia tętniczego. W obrębie obszaru mózgu zaopatrywanego przez zamknięte naczynie, można wyróżnić dwie strefy uszkodzenia: położone centralnie ognisko niedokrwienia oraz przyległą do niego strefę zmniejszonego przepływu krwi, nazywaną „strefą półcienia” (ang. *penumbra*), zaopatrywaną dodatkowo przez naczynia krążenia obocznego (12).

W warunkach prawidłowych mózg, pomimo iż stanowi zaledwie ok 2 % masy ciała ludzkiego, zużywa ok. 20% całego zapotrzebowania organizmu na tlen. Jest to spowodowane znacznym zapotrzebowaniem energetycznym komórek mózgu, wynoszącym ok. 25% podstawowej przemiany materii (dla porównania zapotrzebowanie energetyczne mięśni w spoczynku wynosi ok. 20%) (13). W warunkach fizjologicznych, prawidłowy przepływ regionalny krwi przez mózg (rCBF, ang. *regional cerebral blood flow*) wynosi przynajmniej 50 ml/100g/min. Obniżenie rCBF poniżej wartości fizjologicznych może skutkować dysfunkcją neuronów wywołaną niedokrwieniem. W warunkach eksperymentalnych, określono dwa krytyczne progi przepływu krwi przez mózg. Pierwszy, określany jest jako próg funkcjonalny, ponieważ obniżenie rCBF do wartości od 30 do 22 ml/100g/min, powoduje odwracalne zaburzenia funkcji neuronów. Są one spowodowane: niedoborem energii, zaburzeniami czynności zależnych od energii pomp sodowo-potasowych,

zwiększeniem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu, obrzęku cytotoksycznego oraz wzmożonego napływu jonów wapnia do komórki poprzez kanały jonowe związane z receptorem N-metylo-D-asparaginowym (NMDA). Drugi, niższy próg ($rCBF < 18 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) to próg martwicy, poniżej którego dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia błony komórkowej neuronów. Powyższe zmiany morfologiczne spowodowane są wzmożonym napływem wody do komórek nerwowych, zaburzeniami równowagi jonowej oraz aktywacją szlaków apoptozy lub nekrozy (12,14,15,16). Zakres wartości $rCBF$ pomiędzy tymi granicznymi wartościami wyznacza strefę tak zwaną „penumbry”, w obrębie której czasowe niedokrwienie może być procesem odwracalnym (Rycina 2) (13,14,15,16).

Powyższa struktura obszaru niedokrwienia powoduje, iż morfologiczne uszkodzenie większości niedokrwionych neuronów nie jest natychmiastowe. Ponadto, badania prowadzone z wykorzystaniem neuronów w warunkach niedokrwienia ukazują, iż potencjał przywrócenia prawidłowej funkcji komórek nerwowych, zależy nie tylko od stopnia obniżenia $rCBF$, ale również od czasu trwania zaburzeń perfuzji. Na ich podstawie określono krytyczne wartości przepływu mózgowego oraz czasu trwania niedokrwienia, po którym powstaje nieodwracalne uszkodzenie neuronów. Jeżeli $rCBF$ w mózgu wynosi niewiele ponad 0, 10 czy 15 $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, powrót do funkcji komórek nerwowych jest możliwy po niedokrwieniu trwającym, odpowiednio, 24, 40 i 80 minut (15). W praktyce, przy braku efektywnej rekanalizacji naczynia umożliwiającej powrót prawidłowych wartości przepływu krwi, cały obszar penumbry przekształca się po około 6-8 godzinach w strefę dokonanej martwicy (17). Jak wykazano na modelach zwierzęcych, do poszerzania strefy nieodwracalnego uszkodzenia dochodzi przy udziale

aminokwasów pobudzających i hamujących, aktywacji receptorów i zależnych od nich kanałów jonowych, wolnych rodników (16).



Rycina 2. Strefy zaburzeń przepływu krwi w ognisku zawałowym (zmodyfikowano wg Myron D. Ginsberg i wsp.) (16).

W fazie późnej udaru mózgu może dochodzić do dalszych uszkodzeń, powodowanych przez narastający obrzęk mózgu. Jest on powodowany przerwaniem bariery krew-mózg oraz rozwijającym się wtórnie procesem zapalnym i uruchomieniem zjawiska programowanej śmierci neuronów (14). W przypadku krwotoku śródmózgowego, dynamika procesu uszkodzenia mózgu jest dodatkowo potęgowana przez

fakt szybkiego gromadzenia się krwi w miąższu mózgu, wywołany pęknięciem naczynia. Wynaczynienie krwi prowadzi nie tylko do nasilonego obrzęku mózgu, ale również do znacznej aktywacji kaskady wtórnego uszkodzenia neuronów przez osocze bogate w czynniki krzepnięcia (17).

Jednocześnie, w fazie podostrej udaru mózgu rozpoczyna się przeciwstawny proces, mający na celu naturalną neuroprotekcję oraz wzmożenie plastyczności neuronalnej (14,16). Uruchomienie kaskady czynników zapalnych oraz aktywacja mikrogleju są w tym przypadku nie tylko czynnikiem wpływającym na uszkodzenie neuronów, ale również stymulującym mechanizmy neuroplastyczności. Dlatego złożone zależności między poszczególnymi składnikami kaskady cytokin zapalnych utrudniają wprowadzenie skutecznych terapii udaru mózgu, opartych na modulacji aktywności układu odpornościowego (18).

Czynniki ryzyka udaru mózgu

Czynniki ryzyka udaru mózgu można podzielić na czynniki niepoddające się modyfikacji oraz czynniki modyfikowalne. Do czynników ryzyka niepoddających się modyfikacji zalicza się (17,19-21):

- wiek (każde 10 lat powyżej 50 roku życia - względne ryzyko 2,0),
- płeć męską (względne ryzyko 1,2),
- rasę czarną (względne ryzyko 2,4).

Do najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka należą (17,19-21):

- nadciśnienie tętnicze (względne ryzyko 2-5),
- migotanie przedsionków (względne ryzyko 1,8-2,9),
- cukrzyca (względne ryzyko 1,8-6,0),
- nadwaga i otyłość (względne ryzyko 1,7-2,4),
- hipercholesterolemia (względne ryzyko 1,8-2,6),
- brak aktywności fizycznej (względne ryzyko 2,9),
- palenie tytoniu (względne ryzyko 1,8),
- choroba wieńcowa (względne ryzyko 2,3),
- bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej (względne ryzyko 2,0).

Do najszerzej rozpowszechnionych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego należą nadciśnienie tętnicze, hyperlipidemia oraz choroba wieńcowa. W przypadku udaru krwotocznego najczęstszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest nadciśnienie tętnicze, stwierdzone niemal u 75% chorych (Tabela 3) (21).

Tabela 3. Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu wg danych Pomorskiego Rejestru Udaru Mózgu za rok 2009 (11).

Występowanie modyfikowalnych czynników ryzyka udaru mózgu u pacjentów z ostrymi incydentami mózgowo-naczyniowymi*	
Nadciśnienie tętnicze	72,1 %
Hyperlipidemia	44,3 %
Cukrzyca	25,3 %
Migotanie przedsionków	24,5 %
Choroba wieńcowa	28 %
Niewydolność krążenia	26,5 %
Palenie tytoniu	17,9 %

* u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach udarowych województwa pomorskiego

Leczenie udaru mózgu

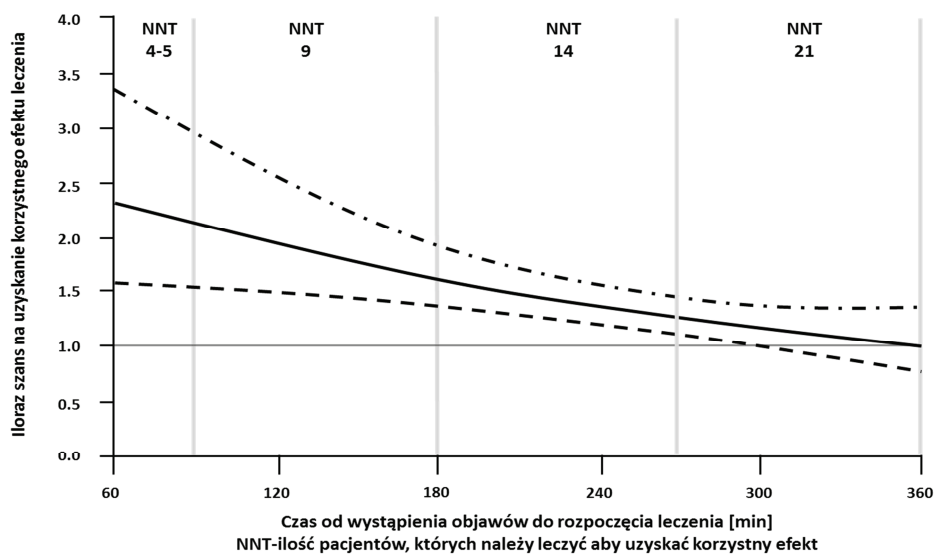
Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w ostrej fazie udaru mózgu można podzielić na procedury przedszpitalne (postępowanie ratunkowe i ogólnomedyczne), procedury wewnątrzszpitalne (fr. *Triage* - segregacja pacjenta, stabilizacja funkcji życiowych i badania diagnostyczne) oraz leczenie specyficzne udaru (trombolizę dożylną i dotętniczą oraz trombektomię mechaniczną). Działania przed- i wewnątrzszpitalne zostały omówione szczegółowo w dalszej części rozprawy (w pierwszej pracy stanowiącej cykl doniesień).

Leczenie specyficzne udaru niedokrwiennego mózgu ma na celu rekanalizację zamkniętego naczynia oraz przywrócenie prawidłowego przepływu krwi. Złotym standardem leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu pozostaje nadal dożylne leczenie trombolityczne (tromboliza systemowa, ang. *iv-thrombolysis*), prowadzone z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, ang. *recombined tissue plasminogen activator*). W Polsce terapia trombolityczna została wprowadzona w 2003 roku, początkowo jedynie w przodujących ośrodkach udarowych, współfinansowanych i wyposażanych w ramach programu POLKARD, a od 2008 roku w ogólnopolskiej sieci oddziałów udarowych, finansowanych w ramach kontraktów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (5).

Leczenie trombolityczne jest wysoce efektywną formą leczenia specyficznego udaru mózgu, jednakże jego skuteczność i bezpieczeństwo w znacznym stopniu zależy od szybkości wdrożenia terapii (22-24). Pomimo, że podstawowe „okno terapeutyczne” trombolizy systemowej (czas pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia), wynosi obecnie 4,5 h godziny, najlepsze efekty terapii osiąga się w przeciągu pierwszych 120 minut od zachorowania (Rycina 3). Dlatego tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy szanse powodzenia leczenia są większe niż spodziewane ryzyko, możliwe jest stosowanie leczenia trombolitycznego do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru (25-28).

Innym, istotnym ograniczeniem stosowania leczenia trombolitycznego jest znaczna ilość przeciwwskazań ogólnomedycznych (Tabela 4). W praktyce, dominującym ograniczeniem zastosowania terapii trombolitycznej jest fakt częstego odraczania zgłaszania się pacjentów z objawami udaru mózgu do szpitalnych oddziałów ratunkowych,

w skutek braku znajomości lub bagatelizowania objawów udaru mózgu oraz częstego opóźniania wezwania pomocy specjalistycznej (29-31). W konsekwencji ponad 65 % pacjentów z udarem mózgu hospitalizowanych jest po upływie „okna terapeutycznego” leczenia trombolitycznego (29-31).



Rycina 3. Zależność skuteczności od czasu wdrożenia dożylnego leczenia trombolitycznego (na podstawie: Piotr Sobolewski i wsp. oraz Nils Wahlgren i wsp.) (32,33).

Alternatywne metody leczenia specyficznego ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu oparte są na technikach wewnątrznacyniowych (endowaskularnych), obejmujących dotętnicze podanie leku trombolitycznego (tzw. tromboliza „celowana”), trombektomię mechaniczną (wewnątrznacyniowe usunięcie lub aspirację materiału zatorowego, ewentualnie zniszczenie struktury zatoru przy użyciu lasera lub ultradźwięków) i w mniejszym stopniu, angioplastykę z implantacją

stentu do naczynia tętniczego (34-36). Metody te cechują się wydłużonym oknem terapeutycznym, większą, niż w przypadku „trombolizy systemowej”, skutecznością w przypadku niedrożności dużych pni tętniczych oraz możliwością stosowania u pacjentów z przeciwwskazaniami do dożylnego leczenia trombolitycznego (34). Ograniczeniem metod endowaskularnych jest konieczność wykonania angiografii kontrastowej, duża zależność wyników od doświadczenia osoby, wykonującej zabieg oraz wysoki koszt procedury. Limituje to zastosowanie powyższych metod do wyselekcjonowanych, wysokospecjalistycznych ośrodków, dysponujących odpowiednim personelem oraz wyposażeniem i niezbędnym doświadczeniem w stosowaniu metod endowaskularnych (34-36).

Wprowadzenie leczenia trombolitycznego do szerokiej praktyki klinicznej, spowodowało radykalną zmianę postępowania w ostrej fazie udaru mózgu. W miejsce statycznego leczenia objawowego, wprowadzono efektywne leczenie przyczynowe, którego stosunkowo wąskie „okno terapeutyczne” wymusiło konieczność bardzo dynamicznego postępowania już od początku objawów udaru. W codziennej praktyce klinicznej zafunkcjonował paradygmat konieczności szybkiego działania, początkowo wyrażający się w stwierdzeniu „czas to mózg”. Wraz z lepszym poznaniem czynników klinicznych i patofizjologicznych, warunkujących powodzenie terapii trombolitycznej, powyższe hasło przekształcono na stwierdzenie „strata czasu to strata mózgu” (37). Dlatego, pomimo, że lista opcji terapeutycznych możliwych obecnie do zastosowania w ostrej fazie udaru ulega zwiększeniu, czas pomiędzy zachorowaniem i ich wdrożeniem pozostaje kluczowym czynnikiem rokowniczym. Co więcej, skuteczność metod inwazyjnej terapii udaru niedokrwionego mózgu nie została

jeszcze jednoznacznie określona w randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem dużych grup pacjentów, dlatego dożylnie leczenie trombolityczne pozostaje nadal złotym standardem leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu (38-42). Fakt ten wymusza konieczność stałej redukcji znacznych opóźnień przed jak i wewnątrzszpitalnych, które znacząco ograniczają zastosowanie tej terapii nie tylko w Polsce, lecz również w większości innych krajów (29, 43-52).

O ile jednak opóźnienia przedszpitalne były uprzednio tematem szeregu publikacji, dotyczących również populacji pacjentów polskich ośrodków udarowych, o tyle opóźnienia wewnątrzszpitalne, występujące w ośrodkach udarowych naszego kraju były jedynie obiektem nielicznych doniesień, dotyczących wąskich populacji chorych (29,30,48). Dotychczasowe doniesienia wskazują jedynie, że niezależnie od występowania licznych opóźnień przedszpitalnych, obecność opóźnień wewnątrzszpitalnych może również istotnie ograniczać zastosowanie terapii trombolitycznej w polskich ośrodkach udarowych (29-31). Czynniki, leżące u podłoża tego negatywnego zjawiska, nie zostały jak dotąd dokładnie zbadane. Poznanie przyczyn opóźnień wewnątrzszpitalnych wydaje się być kluczowym elementem na drodze do ich eliminacji. Dlatego zasadnym pozostaje określenie rzeczywistego czasu pobytu pacjentów z udarem mózgu w oddziałach ratunkowych oraz identyfikacja czynników potencjalnie związanych z jego przedłużeniem (53-55).

Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do leczenia trombolitycznego Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (27)

Kryteria włączenia:
wiek powyżej 18 lat (bez górnej granicy),
kliniczne rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu z istotnym deficytem neurologicznym,
wykluczenie krwawienia śródczaszkowego w badaniu TK lub RM,
czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do 4,5 godziny, w szczególnych przypadkach do 6 godzin,
czas trwania objawów, co najmniej 30 minut bez znaczącej poprawy przed leczeniem,
objawy muszą być różnicowane z epizodem uogólnionego niedokrwienia mózgu (np. omdleniem), napadem drgawkowym i napadem migreny oraz hipoglikemii,
Kryteria wyłączenia:
krwotok śródmózgowy w badaniu neuroobrazowym (TK lub RM),
czas trwania objawów dłuższy niż 6 godzin,
niewielki lub szybko ustępujący przed włączeniem leczenia deficyt neurologiczny*,
udar mózgu oceniany, jako ciężki klinicznie lub stwierdzenie rozległego obszaru niedokrwienia w TK lub RM*,
udar mózgu rozpoczynający się napadami drgawkowymi*,
kliniczne objawy krwotoku podpajęczynówkowego, nawet bez stwierdzanych charakterystycznych zmian w badaniu TK,
leczenie heparyną w ciągu 48 godzin poprzedzających wystąpienie udaru mózgu oraz czas APTT dłuższy niż górna granica normy laboratorium,
wcześniej przebyty udar mózgu u chorego ze współistniejącą cukrzycą*,
wcześniej przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy*,
liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000/mm ³ ,
ciśnienie tętnicze skurczowe > 185 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg, które nie ulega obniżeniu po podaniu labetalolu, urapidylu lub innego leku podawanego dożylnie,
glikemia < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) lub > 400 mg/dl (22,2 mmol/l),
skaza krwotoczna,

doustne leczenie przeciwzakrzepowe, np. warfaryną lub acenokumarolem, powodujące wzrost wskaźnika INR powyżej 1,7,
czynne bądź niedawno przebyte krwawienie zagrażające życiu,
przebyte świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe lub jego podejrzenie,
podejrzenie krwotoku podpajęczynówkowego oraz stan po przebyłym krwotoku podpajęczynówkowym,
przebyte lub czynne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (np. choroba nowotworowa, tętniak, przebyte zabiegi chirurgiczne z otwarciem czaszki lub kręgosłupa)*,
retinopatia krwotoczna, np. w przebiegu cukrzycy (na retinopatie krwotoczną mogą wskazywać zaburzenia widzenia),
przebyty ostatnio (w ciągu 10 poprzedzających dni) urazowy zewnętrzny masaż serca, poród, ostatnio przebyte nakłucie naczynia krwionośnego niedostępnego dla ucisku (np. żyły podobojczykowej lub szyjnej),
bakteryjne zapalenie wsierdzia, zapalenie osierdzia,
ostre zapalenie trzustki,
udokumentowana choroba wrzodowa przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, żylaki przełyku, tętniak,
malformacja tętniczo-żylna,
nowotwór o wysokim ryzyku krwawienia,
ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym,
duży zabieg chirurgiczny lub rozległy uraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

*Należy traktować, jako przeciwwskazanie względne, leczenie może być rozważone po rozpatrzeniu spodziewanych korzyści i możliwych działań niepożądanych

CEL PRACY

Cele główne rozprawy obejmują:

1. Ocena częstości występowania opóźnień wewnątrzszpitalnych u pacjentów z udarem mózgu.
2. Określenie czynników logistycznych, socjo-epidemiologicznych i klinicznych związanych z występowaniem opóźnień wewnątrzszpitalnych u pacjentów z udarem mózgu.
3. Wskazanie sposobów eliminacji opóźnień wewnątrzszpitalnych.

Dodatkowo celem pracy jest:

4. Ocena wpływu opóźnień wewnątrzszpitalnych na zastosowanie terapii trombolitycznej oraz stan funkcjonalny pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Cele pracy zostały zrealizowane w cyklu czterech doniesień o łącznym wskaźniku oddziaływania (**IF**, ang. *Impact Factor*) **5,53 pkt** oraz łącznej **punktacji MNiSW 73 pkt**. Trzy z nich zostały opublikowane; jedno zaakceptowano do druku.

1. Opóźnienia przed i wewnątrzszpitalne w udarze mózgu: przyczyny, skutki, zapobieganie. Szczuchniak W, Sobolewski P, Kozera G: Forum Medycyny Rodzinnej (zaakceptowane do druku) - **punktacja MNiSW za 2015 3 pkt**.
2. Length of stay in Emergency Department, and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals. Szczuchniak W, Kozera G, Sobolewski P, Broła W, Staszewski J, Schminke U, Nyka WM: (2015) EJEM Oct 16 - **IF 1,5 pkt; punktacja MNiSW 25 pkt**.
3. Dożylne leczenie trombolityczne chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu - analiza 100 przypadków. Część I. Charakterystyka chorych oraz wyniki leczenia. Sobolewski P, Śledzińska M, Szczuchniak W, Grzesik M, Sobota A, Hatałska-Żerebiec R: (2012) Przegl Lek.,69(6):242-6 - **punktacja MNiSW 10 pkt**.
4. Letter to editor: The impact of demographic and logistic factors on effectiveness and safety of IV thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in a rural hospital in south eastern Poland. Sobolewski P, Szczuchniak W, Hatałska-Żerebiec R, Sobota A, Śledzińska-Dźwigał M: (2013) Int J Stroke. Aug;8(6):E41 - **IF 4.03; punktacja MNiSW 35 pkt**.

NAJWAŻNIEJSZE SPOSTRZEŻENIA Z POSZCZEGÓLNYCH DONIESIEŃ

Celem pierwszej pracy pt. „Opóźnienia przed i wewnątrzszpitalne w udarze mózgu: przyczyny, skutki, zapobieganie”, zaakceptowanej do druku w Forum Medycyny Rodzinnej, było omówienie standardów postępowania ratunkowego w ostrej fazie udaru mózgu, a także przedstawienie najczęstszych przyczyn występowania opóźnień w leczeniu ostrej fazy udaru mózgu, ich skutków oraz sposobów ich eliminacji. Cel ten został zrealizowany w oparciu o przegląd piśmiennictwa oraz dostępnych rekomendacji. W artykule podkreślono konieczność kompleksowego postępowania ratunkowego u pacjentów z udarem mózgu, opartego na tak zwanym „łańcuchu przeżycia”, wymagającego współdziałania wielu osób zaangażowanych w system ochrony zdrowia (55).

Wnioski z tej pracy wskazują, iż:

- najważniejsze przyczyny występowania opóźnień przedszpitalnych to: brak znajomości objawów udaru mózgu i oczekiwanie chorego na samoistne ustąpienie objawów, zgłaszanie się chorego do lekarza rodzinnego, zamiast do odpowiedniego szpitala oraz nieprawidłowa kwalifikacja zgłoszenia przez dyspozytorów (51,56).
- najistotniejsze przyczyny występowania opóźnień wewnątrzszpitalnych to: nieprawidłowa kwalifikacja pacjenta

w oddziale ratunkowym, opóźniona ocena neurologiczna, brak priorytetowego wykonania koniecznych badań obrazowych i laboratoryjnych oraz zbyt późno podjęta decyzja o wdrożeniu terapii przez personel Oddziału Udarowego (51,56),

- udowodnione metody skutecznej eliminacji opóźnień przed – i wewnątrzszpitalnych to: prowadzenie kampanii informacyjnych skierowanych do osób z wysokim ryzykiem udaru mózgu, wczesne powiadomienie szpitala o transporcie pacjenta z udarem mózgu, reorganizacja oddziału ratunkowego, wstępna ocena tomografii komputerowej przez neurologa, wystandaryzowane badanie neurologiczne, wykonanie przyłóżkowych testów laboratoryjnych, oraz rozpoczęcie terapii rt-PA już w pracowni tomografii komputerowej (51,56).

Celem drugiej pracy pt. *„Length of stay in Emergency Department, and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals”*, stanowiącej doniesienie oryginalne, opublikowane w *European Journal of Emergency Medicine* jest ocena częstości opóźnień wewnątrzszpitalnych, oraz czynników logistycznych, socjo-epidemiologicznych i klinicznych determinujących ich występowanie. Ocenie poddano również wpływ opóźnień wewnątrzszpitalnych na stosowanie terapii trombolitycznej. Praca ta stanowi kluczowy element rozprawy i zawiera oryginalne wyniki oraz analizę materiału badawczego.

Cele pracy zrealizowano poprzez analizę danych logistycznych i klinicznych pacjentów z udarem mózgu zgromadzonych w Pomorskim Rejestrze Udarów Mózgu.

Uzyskane w pracy wyniki oraz wypływające z nich wnioski wskazują, iż:

- wydłużony pobyt w oddziale ratunkowym stwierdzany u ponad 60% pacjentów, co istotnie ogranicza stosowanie dożylnego leczenia trombolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu,
- pacjenci, którzy nie są potencjalnymi kandydatami do leczenia trombolitycznego przebywają w oddziale ratunkowym istotnie dłużej niż chorzy przyjęci do oddziału ratunkowego w „oknie czasowym” terapii trombolitycznej.
- głównymi czynnikami związanymi z przedłużonym pobytom pacjentów w oddziale ratunkowym są: nieznaną czas zachorowania lub przybycie do oddziału ratunkowego poza oknem czasowym leczenia trombolitycznego, pobyt w oddziale ratunkowym w obszarze miejskim, życie w samotności, cukrzyca oraz manifestacja udaru mózgu pod postacią deficytu tylnojamowego (zaburzeń równowagi),
- czynnikami, skracającymi czas pobytu w oddziale ratunkowym są: znaczny deficyt neurologiczny oceniany skalą NIHSS, obecność niedowładu, zaburzeń czucia lub niedowidzenia w badaniu neurologicznym,
- pacjenci z przedłużonym czasem pobytu w oddziale ratunkowym charakteryzują się gorszym stanem funkcjonalnym w chwili wypisu z oddziału udarowego.

Celem trzeciego, także oryginalnego doniesienia pt. „Dożylnie leczenie trombolityczne chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu analiza 100 przypadków. Część I. Charakterystyka chorych oraz

wyniki leczenia”, opublikowanego w Przeglądzie Lekarskim, było przedstawienie charakterystyki klinicznej i logistycznej pacjentów, otrzymujących dożylne leczenie trombolityczne.

Cel został zrealizowany poprzez analizę danych pierwszych 100 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych fibrynolitycznie w Sandomierskim Ośrodku Neurologii.

Najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z pracy to:

- średni czas pomiędzy przybyciem do SOR a podaniem rt-PA wynosił 60 minut i był zgodny z wytycznymi NINDS (ang. National Institute of Neurological Disorders and Stroke),
- czas pobytu w Oddziale Ratunkowym u chorych leczonych trombolitycznie jest istotnie krótszy niż u nieleczonych,
- niemal połowa chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu w Sandomierskim Ośrodku Neurologii, jest transportowana z innych szpitali lub ze znacznie oddalonych miejsc zachorowania (powyżej 60 km),
- wdrożenie leczenia trombolitycznego pacjentów przewożonych z innych szpitali lub odległych miejsc zachorowania wymaga skutecznej koordynacji działań pracowników służb ratowniczych, personelu oddziałów ratunkowych oraz oddziału udarowego.

Celem ostatniej oryginalnej publikacji pt. *„The impact of demographic and logistic factors on effectiveness and safety of IV thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in a rural hospital in southeastern Poland”*, opublikowanej w International Journal of Stroke, była ocena wpływu czynników logistycznych na skuteczność

i bezpieczeństwo stosowania leczenia trombolitycznego w obszarach wiejskich i miejskich

Cel pracy został zrealizowany przez analizę danych pacjentów leczonych trombolitycznie w Sandomierskim Ośrodku Neurologii w latach 2006 -2012.

Uzyskane wyniki oraz wynikające z nich wnioski wskazują, iż:

- bezpośredni transport pacjenta do szpitala docelowego zwiększa szanse pacjenta z udarem mózgu na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia trombolitycznego oraz jest związany z mniejszym ryzykiem zgonu w 3 miesięcznej obserwacji,
- w przypadku transportu kandydatów do leczenia trombolitycznego pomiędzy szpitalami, istotnemu wydłużeniu ulega czas pomiędzy wystąpieniem objawów udaru a rozpoczęciem terapii, co prowadzi do pogorszenia jej bezpieczeństwa i skuteczności.

W podsumowaniu zaprezentowanego cyklu publikacji należy podkreślić fakt, że redukcja opóźnień wewnątrzszpitalnych, podobnie jak ograniczenie opóźnień przedszpitalnych, jest kluczowym elementem poprawy dostępności nowoczesnej terapii udaru mózgu. Fakt ten obecnie zyskuje dodatkowo na znaczeniu, zważywszy, że dalszy rozwój opieki udarowej w Polsce będzie uwzględniał znaczny wzrost roli strategii interwencyjnych wymagających niezwykle sprawnego przeprowadzania procedur diagnostyczno-terapeutycznych wykonywanych w oddziałach ratunkowych, tak aby mieściły się one w określonym standardem „oknie czasowym” (56-58). Fakt ten potwierdzają doświadczenia ośrodków kardiologicznych, wskazujące, iż w przypadku terapii ostrych zespołów

wieńcowych pacjentów skrócenie opóźnień przed- i wewnątrzszpitalnych, np. poprzez bezpośredni transport chorego do pracowni hemodynamicznej zwiększa szanse pacjenta z udarem mózgu na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia interwencyjnego i jest związany z mniejszym ryzykiem zgonu w 3 miesięcznej obserwacji (59).

Skutecznym sposobem zmniejszenia opóźnień przed i wewnątrzszpitalnych może być wdrożenie tzw. „modelu skandynawskiego”, opartego na systematycznym zmianom w systemie ratownictwa medycznego, regularnym szkoleniu personelu oddziałów ratunkowych i udarowych, prowadzeniu kampanii edukacyjnych kierowanych do osób zagrożonych udarem mózgu (60). Ostatecznym celem takiego modelu jest skuteczne spojenie poszczególnych ogniw w łańcuchu przeżycia chorego z udarem mózgu, tak aby tzw. „złota godzina udarowa” w praktyce rzeczywiście nie przekraczała określanych standardem przedziału 60 minut.

WNIOSKI KOŃCOWE

1. Opóźnienia wewnętrzshpitalne, definiowane jako wydłużenie pobytu w Oddziale Ratunkowym powyżej 60 minut, stwierdzone są u około 2/3 pacjentów z udarem mózgu.
2. Występowanie opóźnień wewnętrzshpitalnych związane jest z:
 - czynnikami logistycznymi: nieznanym czasem wystąpienia objawów udaru mózgu, przyjęciem do Oddziału Ratunkowego poza oknem czasowym leczenia trombolitycznego oraz przyjęciem do Oddziału Ratunkowego szpitala, zlokalizowanego w obszarze wielkomiejskim;
 - czynnikami socjo-epidemiologicznymi: życiem w samotności oraz obciążeniem cukrzycą;
 - manifestacją kliniczną udaru mózgu w obszarze „tylnego” kręgu unaczynienia.
3. Do eliminacji opóźnień wewnętrzshpitalnych przyczyniają się:
 - bezpośredni transport pacjenta do szpitala docelowego,
 - skuteczna koordynacja działań pracowników służb ratowniczych, personelu oddziałów ratunkowych i oddziału udarowego,

- działania edukacyjne kierowane zarówno do służb medycznych, jak i do osób zagrożonych udarem mózgu (tzw. model skandynawski).
4. Obecność opóźnień wewnątrzszpitalnych wpływa negatywnie na częstość stosowania leczenia trombolitycznego oraz stan funkcjonalny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Udar mózgu jest częstą przyczyną zgonów oraz trwałej niesprawności osób dorosłych, wywołaną zaburzeniami przepływu krwi przez mózg i martwicą komórek nerwowych w skutek niedotlenienia. Skuteczne leczenie udaru niedokrwiennego mózgu, polegające na farmakologicznym lub mechanicznym udrożnieniu naczynia, możliwe jest tylko w pierwszych godzinach od zachorowania. Niestety, w Polsce średnio mniej niż 10% pacjentów z udarem niedokrwiennym, otrzymuje leczenie trombolityczne. Główną przeszkodą w stosowaniu leczenia trombolitycznego jest zbyt późne zgłaszanie się pacjentów z objawami udaru mózgu do odpowiedniego szpitala. Kluczowymi czynnikami, ograniczającymi stosowanie terapii trombolitycznej są nie tylko opóźnienia występujące na etapie pomocy przedszpitalnej, a również opóźnienia wewnątrzszpitalne, które były jedynie obiektem nielicznych doniesień, dotyczących wąskich populacji chorych w polskich ośrodkach udarowych.

Dlatego celem rozprawy jest ocena częstości występowania opóźnień wewnątrzszpitalnych, czynników logistycznych, socjo-epidemiologicznych i klinicznych, determinujących ich występowanie u pacjentów z udarem mózgu oraz wskazanie metod ich eliminacji. Ponadto celem rozprawy jest ocena wpływu opóźnień wewnątrzszpitalnych na zastosowanie terapii trombolitycznej oraz stan funkcjonalny pacjentów z udarem mózgu. Cel pracy został zrealizowany

w cyklu czterech doniesień. Trzy z nich zostały opublikowane; jedno zaakceptowano do druku.

W pierwszej pracy pt. „Opóźnienia przed i wewnątrzszpitalne w udarze mózgu: przyczyny, skutki, zapobieganie”, zaakceptowanej do druku w Forum Medycyny Rodzinnej, omówione zostały standardy postępowania ratunkowego w ostrej fazie udaru mózgu. W oparciu o dane z piśmiennictwa i dostępne rekomendacje, przedstawione zostały najczęstsze przyczyny występowania opóźnień w leczeniu ostrej fazy udaru mózgu, ich skutki oraz sposoby ich eliminacji. Wśród najważniejszych przyczyn występowania opóźnień wewnątrzszpitalnych przedstawiono: nieprawidłową kwalifikację pacjenta w Oddziale Ratunkowym, opóźnioną ocenę neurologiczną, długi czas wykonania koniecznych badań obrazowych i laboratoryjnych, opóźnioną decyzję o podjęciu terapii przez personel Oddziału Udarowego. Jako udowodnione metody skutecznej eliminacji najczęstszych przyczyn, wydłużających czas dotarcia chorego do oddziału udarowego przedstawiono: prowadzenie kampanii informacyjnych, skierowanych szczególnie od osób z grupy ryzyka udaru mózgu, wcześniejsze powiadomienie szpitala o transporcie pacjenta z udarem mózgu, reorganizację oddziału ratunkowego, wstępną ocenę tomografii komputerowej przez neurologa, badanie neurologiczne, przyłóżkowe testy laboratoryjne oraz bolus rt-PA już na stole do tomografii komputerowej.

W drugim doniesieniu pt. „Length of stay in Emergency Department, and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals” opublikowanym w European Journal of Emergency Medicine” przeanalizowano dane pacjentów z udarem mózgu objętych Pomorskim Rejestrem Udarów Mózgu. Oceniono częstość występowania opóźnień

wewnątrzszpitalnych, czynniki logistyczne, socjo-epidemiologiczne i kliniczne, determinujące ich występowanie u pacjentów z udarem mózgu oraz ich wpływ na stosowanie terapii trombolitycznej. Wydłużenie pobytu w Oddziale Ratunkowym stwierdzono u ponad 60% pacjentów. Głównymi czynnikami związanymi z wydłużonym czasem pobytu w OR były: nieznaną czas zachorowania, przybycie do OR poza oknem do leczenia trombolitycznego, hospitalizacja w szpitalu zlokalizowanym w obszarze miejskim, życie w samotności, cukrzyca oraz obecność zaburzeń równowagi. Czynniki związane z krótszym czasem pobytu w Oddziale Ratunkowym były: ciężkość stanu klinicznego mierzonego skalą NIHSS, obecność niedowładu, zaburzeń czucia lub niedowidzenia. Przedłużenie pobytu w OR miało negatywny wpływ na zastosowanie terapii trombolitycznej oraz stan funkcjonalny chorych.

W trzecim doniesieniu, zatytułowanym „Dożylne leczenie trombolityczne chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu analiza 100 przypadków. Część I. Charakterystyka chorych oraz wyniki leczenia”, opublikowanym w Przeglądzie Lekarskim, potwierdzono konieczność stałego monitorowania jakości współpracy personelu Oddziału Udarowego z personelem Oddziału Ratunkowego. Opublikowane wyniki potwierdziły spostrzeżenia z drugiej publikacji cyklu artykułów, wskazujące iż docelowa grupa pacjentów leczonych trombolitycznie jest traktowana priorytetowo i czas pobytu tych pacjentów w Oddziale Ratunkowym jest znacznie krótszy (średnia czasu od momentu przybycia chorego do Oddziału Ratunkowego do podania leczenia trombolitycznego wynosiła 60 minut). Ponieważ niemal połowa chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu w Ośrodku Sandomierskim była przywieziona z innych szpitali lub z odległych miejsc zachorowania, możliwość zastosowania u tych pacjentów leczenia trombolitycznego wymagała

optymalnej koordynacji działań pracowników służb ratowniczych, personelu oddziałów ratunkowych oraz oddziału udarowego.

Ostatnia z cyklu publikacji pt. „The impact of demographic and logistic factors on effectiveness and safety of IV thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in a rural hospital in southeastern Poland”, opublikowana w International Journal of Stroke, dotyczyła wpływu czynników demograficznych i logistycznych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia trombolitycznego. Jak wykazano, pacjenci transportowani bezpośrednio do szpitala docelowego, z pominięciem etapów pośrednich, mieli większe szanse na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia oraz mniejsze ryzyko zgonu w przeciągu 3 miesięcy.

Na podstawie powyższych doniesień w rozprawie zaprezentowano wnioski:

1. Opóźnienia wewnętrzshpitalne, definiowane jako wydłużenie pobytu w Oddziale Ratunkowym powyżej 60 minut, stwierdzane są u około 2/3 pacjentów z udarem mózgu.
2. Występowanie opóźnień wewnętrzshpitalnych związane jest z czynnikami logistycznymi (nieznanym czasem wystąpienia objawów udaru mózgu, przyjęciem do Oddziału Ratunkowego poza oknem czasowym leczenia trombolitycznego oraz przyjęciem do Oddziału Ratunkowego szpitala, zlokalizowanego w obszarze wielkomiejskim), czynnikami socjo-epidemiologicznymi (życiem w samotności oraz obciążeniem cukrzycą) i manifestacją kliniczną udaru mózgu w obszarze „tylnego” kręgu unaczynienia.

3. Do eliminacji opóźnień wewnątrzszpitalnych przyczyniają się: bezpośredni transport pacjenta do szpitala docelowego, skuteczna koordynacja działań pracowników służb ratowniczych, personelu oddziałów ratunkowych i oddziału udarowego oraz działania edukacyjne kierowane zarówno do służb medycznych, jak i do osób zagrożonych udarem mózgu (tzw. model skandynawski).

Obecność opóźnień wewnątrzszpitalnych wpływa negatywnie na częstość stosowania leczenia trombolitycznego oraz stan funkcjonalny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Stroke is a common cause of death and permanent disability in adults caused by decrease of the cerebral blood flow, which leads to neuronal cell death following ischemia. Effective treatment with thrombolytic therapy, involving pharmacological vessel recanalization or mechanical thrombectomy, is only possible during the first few hours after the stroke onset. Unfortunately, less than 10 % of patients with ischemic stroke receive thrombolytic treatment in Poland. The main obstacle in application of thrombolytic treatment is delayed presentation of patients with stroke symptoms to the adequate hospital. Key factors limiting the use of thrombolytic therapy are not only, pre-hospital but also in-hospital delays which have been aim only in several studies targeting limited populations in Polish stroke centres.

Therefore the aim of this desideration is to evaluate in-hospital delays in patients with stroke: its prevalence, logistic, socio-economic and clinical factors behind them and to indicate methods for their elimination. Additional aim of the study is to evaluate an impact of in-hospital delays on an implementation of cerebral thrombolysis and functional outcome of patients with stroke. It was realised in a series of four papers. Three of them have been already published; one has been accepted for the publication.

In the first paper, entitled „Pre- and in-hospital delays in stroke: backgrounds, results and prevention”, which was accepted for publishing in Forum Medycyny Rodzinnej, standards of acute management in stroke have been summarised. The most frequent causes of delays, its consequences and elimination methods have been presented with the respect of literature data and current guidelines. Among the most important causes of in-hospital delays were: incorrect triage in the emergency department, delayed neurological examination, postponed neuroimaging and laboratory tests, delayed decision to administration of treatment by Stroke Ward staff. As a proven methods of effective elimination the most frequent causes prolonging time of presentation stroke patients to the stroke ward were: information campaigns targeting especially for stroke risk group, hospital pre-notification about transportation of stroke patient, emergency department reorganisation, fast brain CT interpretation performed by neurologist, structured neurological examination, point-of care laboratory tests and rt-PA bolus administered on CT table.

In the second paper, entitled „Length of stay in Emergency Department, and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals”, published in European Journal of Emergency Medicine. Patients’ data gathered in Pomeranian Stroke Register have been analysed. The occurrence of in-hospital delays, logistic socio epidemiological and clinical factors determining its occurrence in patients with stroke and its impact on the implementation of thrombolytic therapy have been evaluated. Prolonged emergency department length of stay occurred in more than 60 % patients. Unknown time of symptom onset or referral to the ED outside therapeutic window for thrombolysis, referral to ED located in urban areas, living alone, diabetes presence and gait deficits at

stroke onset were the main factors associated with the prolonged the emergency department length of stay. Higher stroke severity at stroke onset measured with NIHSS scale, motor, sensory and visual deficits were agents associated with shorter ED length of stay. Prolonged ED length of stay had a negative impact of the implementation of thrombolytic therapy and functional outcome in acute ischemic stroke.

In the third paper, entitled “Intravenous thrombolysis patients with acute ischemic stroke: the analysis of the 100 cases. Part I. Characteristic of the patients and effectiveness of treatment”, published in *Przegląd Lekarski*, the necessity of continuous monitoring of the cooperation quality between stroke unit staff and ED personnel was confirmed. Presented results, justifying findings from the second paper of the publication series, showed that that patients treated with cerebral thrombolysis are handled with priority and their ED length of stay is much shorter (mean door to needle time was 60 min). Because almost half of patients treated with thrombolysis in Sandomierz centre have been transported from other hospitals or from distant places, the possibility of treatment application in those patients required the best possible coordination of emergency services, ED personnel, and staff of stroke centre.

The last of the publication series, entitled „The impact of demographic and logistic factors on effectiveness and safety of IV thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in a rural hospital in south eastern Poland”, published in *Journal of Stroke* concerns the impact of demographic and logistic factors on efficacy and safety of the thrombolytic treatment. As it was demonstrated patients transported

directly to the adequate hospital had better chance on favourable outcome and reduced risk of death within 3 months.

Final conclusions of the desideration, based on the publication series are:

- In-hospital delays defined as prolongation of ED length of stay more than 60 min appears in 2/3 of stroke patients.
- Occurrence of in-hospital delays is associated with logistic factors (unknown time of symptom onset, referral to the ED outside therapeutic window for thrombolytic treatment and referral to ED located in urban areas); socio-epidemiologic factors (living alone and diabetes presence) and presence of posterior stroke symptoms.
- Proven methods of effective elimination of in-hospital delays are: direct transportation to the adequate hospital, best possible coordination of emergency services, ED personnel and staff of stroke centre and information campaigns targeting for both, medical staff, and stroke risk groups (Scandinavian model).

Presence of in-hospital delays has a negative impact on the application of the thrombolytic therapy and functional outcome in patients with acute ischemic stroke.

PIŚMIENNICTWO

1. Gąsecki D, Kozera G, Świerkocka-Miastkowska M, Nyka WM. Aktualności w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu. *Choroby Serca i Naczyń* 2006;3(4): 181–185.
2. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology* 2013;80(3 Supplement 2):S5–S12.
- 3 Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age and ageing* 2009;38(1):4–5.
4. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu w Polsce. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 32(6): 99-103
5. Sobolewski P. Wprowadzenie. W: Sobolewski P, Wojczal J. Leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Od teorii do praktyki. Wydawnictwo Czelej 2013;12–24.
6. Monica W. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration: WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105–14.
7. Easton DJ, Saver JL, Albers GW, Alberts MA, Chaturvedi S, Feldmann E, others. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2009; 40: 2276-2293
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, others. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American

Stroke Association. Stroke 2013; 44: 2064-2089

9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, others. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.

10. Karwacka M, Siemiński M, Nyka WM. Krwotok śródmózgowy Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 1, 49–55

11. Kozera G, Nyka WM, Siebert J. Aktualne zasady terapii ostrej fazy udaru mózgu Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 147–155.

12. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. Cell Mol Neurobiol. 1998 Dec;18(6):621-38.

13. Traczyk ZW. Czynność mózgowia a śródkowisko wewnętrzne W: Traczyk ZW, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej Wyd III zmienione i uzupełnione PZWL Warszawa 2007 red. Traczyk ZW, Trzebski A.

14. Hiess WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? Ann N Y Acad Sci. 2012 Sep;1268:26-34

15. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke Ann Neurol.1994, 36: 553–554

16. Dirnagl U. Pathobiology of injury after stroke: the neurovascular unit and beyond Ann. N.Y. Acad. Sci. 2012; 1268: 21–25

17. Choroby naczyniowe W: Rowland LP, Pedley TA. Neurologia Merritta tom I wyd. III polskie, red. H.H. Kwieciński, A.M. Kamińska Urban and Partner 2011

18. Liguz-Lenczar M, Kossut M. Influence of Inflammation of Poststroke Plasticity. Neural Plasticity 2013 vol. 2013, Article ID 258582, 9 pages.

19. Smith WS, English JD, Jonston SC. Choroby naczyniowe mózgu W:

Hauser SL. Harison Neurologia w Praktyce Klinicznej Wydawnictwo Czelej wyd II Polskie Lublin 2012r.

20. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderic JP, Dyken M, Easton D, others. Risk Factors. Stroke 1997;28:1507-1517

21. Gorelic PB. Burden of Stroke and Risk Factors W: Bornstein NM Stroke Practical Guide for Clinicians Karger 2009

22. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, others. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. New England Journal of Medicine 2008;359(13):1317–1329.

23. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, others. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet 2010;375(9727):1695–703.

24 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, others. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):768-74

25. Actylise. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) Cited May 2nd 2011; <http://www.urpl.gov.pl/drugs/68220>

26. Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu – wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurol Neurochir Pol 2012;46(Suppl 1):3–116.

27. Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu –

wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Aktualizacja 2013: leczenie trombolityczne. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47(4):303–306.

28 The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial.

29. Kozera G, Chwojncki K, Gójska-Grymajło A, Gąsecki D, Schminke U, Nyka WM. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand.* 2012 Sep;126(3):171-7

30. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, Kamiński B, Członkowska A. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006 37:1837-1843

31. Sobolewski P, Śledzińska-Dźwigał M, Szczuchniak W, Hatałska-Żerebiec R, Grzesik M, Sobota A. The efficacy and safety of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of ischaemic stroke in a rural hospital. *Neurol Neurochir Pol.* 2013;47(4): 310-8

32. Sobolewski P. Praktyczna Strona Leczenia alteplazą. W: Sobolewski P, Wojczal J. Leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Od teorii do praktyki. Wydawnictwo Czelej 2013;61–71

33. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1303-9

34. Sobolewski P. Przegląd inwazyjnych wewnątrznaczyniowych metod leczenia chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. *Interdisciplinary Problems of Stroke* 2011;13(1-2):5–1111.

35. Grigoryan M, Qureshi AI Acute stroke management: endovascular

- options for treatment. *Semin Neurol*. 2010 Nov;30(5):469-76.
36. Bösel J, Hacke W, Bendszus M, Rohde S. Treatment of acute ischemic stroke with clot retrieval devices. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012 Jun;14(3):260-72.
37. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006;37(1):263–266
38. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, others. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903
39. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, others A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20.
40. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, others. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
41. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, others. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
42. Jeffrey L. Saver, M.D., Mayank Goyal, M.D., Alain Bonafe, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Elad I. Levy, M.D, others. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke *N Engl J Med* 2015; 372:2285-2295
43. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G.

Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695–703.

44. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matosevic B, Seyfang L, Lang W, others. Stroke Thrombolysis: Having More Time Translates Into Delayed Therapy Data From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2010;41(9):2001–2004.

45. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, others. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.

46. Członkowska A, Sarzyńska-Długosz I, Niewada M, Kobayashi A. Eligibility of stroke units in Poland for administration of intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2006;13:220–4.

47. Kobayashi A, Członkowska A, Ahmed N, Romanowicz S, Glonek M, Nyka WM, others. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. *Acta Neurol Scand* 2010;122:229-36.

48. Mikulík R, Kadlecova P, Członkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj W, others. Factors Influencing In-Hospital Delay in Treatment With Intravenous Thrombolysis *Stroke* 2012;43:1578-1583

49. Citerio G, Galli D, Pesenti A. Early stroke care in Italy-a steep way ahead: an observational study. *Emerg Med J* 2006;23:608-11.

50. Mayer-Reichenauer M, Dachenhausen A, Bosak P, Funk G, Schwarz S, Aichinger-Steiner M, others. [Time delays in admission to a Stroke Unit and emergency treatment of patients with ischemic stroke]. *Dtsch*

Med Wochenschr 1999;124:1226-9.

51. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:306-13.

52. Köhrmann M, Schellinger PD, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu JB, Blinzler C. others. Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke. *Int J Stroke* 2011;6:493-7.

53 Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, others. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40(8):2911–2944

54. Alberts MA, Latchaw RE, Selman WR, others. For the Brain Attack Coalition: Recommendations for Comprehensive Stroke Centres. A consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005, 36, 1587

55. Kozera G, Raniszewska E, Gąsecki D, Nyka WM. Pierwsza pomoc u pacjentów z udarem mózgu. In: *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2007 p. 11–16

56. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, others. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30

57. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, others. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18

58. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, others. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing

the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10:439-48

59. Anderson LL, French WJ, Peng SA, Vora AN, Henry TD, Roe MT, others. Direct Transfer From the Referring Hospitals to the Catheterization Laboratory to Minimize Reperfusion Delays for Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Sep; 8(9):e002477.

60. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, others. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013;81(12):1071–1076.

WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1. Opóźnienia przed i wewnątrzszpitalne w udarze mózgu: przyczyny, skutki, zapobieganie. Szczuchniak W, Sobolewski P, Kozera G: Forum Medycyny Rodzinnej (zaakceptowane do druku)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: przeglądzie piśmiennictwa, przygotowaniu i redakcji manuskryptu.

2. Length of stay in Emergency Department, and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals. Szczuchniak W, Kozera G, Sobolewski P, Broła W, Staszewski J, Schminke U, Nyka WM: (2015) EJEM Oct 16

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, autorstwie i redakcji manuskryptu oraz zapewnieniu integralności całego badania.

3. Dożylne leczenie trombolityczne chorych z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu - analiza 100 przypadków. Część I. Charakterystyka chorych oraz wyniki leczenia. Sobolewski P, Śledzińska M, Szczuchniak W, Grzesik M, Sobota A, Hatałska-Żerebiec R: (2012) Przegl Lek.,69(6):242-6.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej.

4. Letter to editor: The impact of demographic and logistic factors on effectiveness and safety of IV thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in a rural hospital in south eastern Poland. Sobolewski P, Szczuchniak W, Hatałska-Żerebiec R, Sobota A, Śledzińska-Dźwigał M: (2013) Int J Stroke. Aug;8(6):E41 - IF 4.03; punktacja MNiSW 35 pkt.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej.