

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**A primer subarachnoideális vérzés klinikai és  
epidemiológiai jellemzői Magyarországon és Japánban**

**Dr. Kozák Norbert**

**Témavezetők: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora**

**Dr. Szabó Sándor, PhD**



**DEBRECENI EGYETEM**

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2015**

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1 A subarachnoideális vérzés incidenciája	7
2.2 A napszak és az évszak hatása a SAV gyakoriságára	10
2.3 Vazospazmus	11
2.4 A vazospazmus prediktorai	12
2.5 A vazospazmus kezelése	16
Célkitűzések	17
3. Betegek és módszerek	17
3.1 Japán – Akita Stroke Regiszter	17
3.2 A magyarországi adatok elemzése	18
3.3 A vazospazmus és prediktorai Debrecenben	21
3.4 Statisztikai módszerek	22
4. Eredmények	23
4.1 Japán – Akita	23
4.2 Magyarországi adatok	31
4.3 A vazospazmus meghatározó tényezői a debreceni SAV adatbázisban	37
5. Megbeszélés	40
5.1 Akita – Japán	40
5.2 Magyarországi adatok	42

5.3 A vazospazmus meghatározó tényezői a debreceni SAV adatbázisban	47
Új eredmények	49
6. Összefoglalás	51
Summary	52
7. Irodalomjegyzék	53
Saját közlemények	64
8. Tárgyszavak	66
9. Köszönetnyilvánítás	67
10. Függelék	68

## Rövidítések jegyzéke

ACA	arteria cerebri anterior
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
ACoA	arteria communicans anterior
ACoP	arteria communicans posterior
ACP	arteria cerebri posterior
ANOVA	analysis of variance
AVM	arteriovenosus malformatio
BA	basilar artery
BNO	betegségek nemzetközi osztályozása
CI	confidence interval
CT	computed tomography
CV	cerebrovaszkuláris betegség
DCI	delayed cortical ischaemia
DIND	delayed ischaemic neurological deficit
DSA	digitális szubtrakciós angiographia
ESP	európai standard populáció
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
MRI	magnetic resonance imaging
N	esetszám
NA	nincs elérhető adat

OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OR	odds ratio
PTA	percutaneous transluminal balloon angioplasty
SAV	subarachnoideális vérzés
SD	standard deviáció
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
VA-PICA	vertebral artery – posterior inferior cerebellar artery
VZP	vazospasmus
WSP	world standard populáció

## 1. Bevezetés

A primer subarachnoideális vérzés (SAV) a stroke esetek csak kb. 5 százalékát teszi ki, de jelentősége annál fontosabb, mert viszonylag fiatal korban jelentkezik, mortalitása elérheti az 50%-ot, illetve a betegek jelentős része súlyos maradványtünetekkel gyógyul (van Gijn 2007). Ellátása és kezelése jól felkészült centrumokban javasolt, ahol rendelkezésre állnak a korszerű diagnosztika és kezelés feltételei: modern CT, CT angiographia, MRI, DSA (digitális szubtrakciós angiographia), intervenciós neuroradiológia, neurointenzív osztály, idegsebészet.

A primer SAV kb. 85%-ban aneurizma rupturából származik (van Gijn 2007). Az ún. nem-aneurizmalis perimesencephalicus SAV 10%-ot tesz ki. A fennmaradó 5% háttérében egyéb vérzésforrás áll pl. arteriovenosus malformatio, ér dissectio. Leggyakoribb aneurizma lokalizáció az arteria communicans anterior (ACoA), majd az arteria carotis interna (ACI) és az arteria cerebri media (ACM). Ismert, hogy nőkben az ACI jóval gyakoribb, mint férfiakban; az ACoA fordítva, férfiakban gyakoribb, mint nőkben (Yasargil 1984, Kongable 1996). Az intracranialis aneurizmák nem veleszületettek, hanem az élet során alakulnak ki (Schievink 1997). Rupturájukat valószínűleg a transmuralis artériás nyomás hirtelen megemelkedése váltja ki pl. vérnyomáskiugrás, erős fizikai aktivitás. A SAV egyértelmű rizikófaktora a hipertensio, a dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás, továbbá a kokainhasználat (Andreasen 2013), kb. 10%-ban figyelhető meg familiaritás (van Gijn 2007).

Maga az akut vérzés után a vazospazmus a halálozás és a maradandó károsodás vezető oka SAV betegekben (Lee 2013). Angiographias vazospazmus akár a betegek 70%-ában is kialakul, míg szimptomás vazospazmus 20-30%-ukban (Harrod 2005). Felvetették néhány faktor prediktív szerepét: életkor, nem, vér mennyisége a felvételi CT-n (Fisher kategória vagy más módszer), felvételi állapot (Hunt-Hess vagy más skála). Az ezekkel végzett vizsgálatok ellentmondó eredményekre vezettek.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### *2.1 A subarachnoideális vérzés incidenciája*

A SAV incidenciája széles határok között változik, a világátlag 9 eset 100 000 lakosra évente, de Japánban és Finnországban jóval gyakoribb, több mint 20 eset (de Rooij 2007). Világszerte a stroke esetek kb. 5%-a SAV, Japánban kb. 13% (Suzuki 2015). Ott a primer állományvérzés is gyakoribb, míg az ischaemiás stroke ritkább a nyugati országokhoz képest (Suzuki 2015). A 2000-es években közöltek japán incidencia adatokat Kumamoto tartományból (Hamada 2004), Izumóból (Inagawa 2001) illetve a Shimokita (Ohkuma 2002) félszigetről. Ezek megerősítették, hogy Japánban jóval magasabb az incidencia, mint a világ más részein, kivéve Finnországot (1. táblázat). A nyers incidencia mutatja az adott populációban mért aktuális incidenciát. Számos betegség, így a SAV is eltérő gyakoriságot mutat az egyes korcsoportokban, az egyes populációkban pedig eltérő a koreloszlás, ezért az adatok összehasonlíthatósága érdekében életkorra standardizált incidencia értékeket is közölnek. Általában az európai

(ESP) vagy a világ standard populációra (WSP) történik a standardizálás (Waterhouse 1996), ahogy jelen értekezésben is.

### 1. táblázat

**A SAV incidenciája a világ különböző részein. Nyers és életkorra standardizált – a világ (WSP) és az európai (ESP) standard populációra – értékek, 100 000 lakos/év.**

	Nyers	WSP	ESP	Szerző és évszám
Izumo (Japán) 1990-98*	25	-	-	Inagawa, 2001
Kumamoto (Japán) 1996-2000*	22	19	-	Hamada és tsai, 2004
Shimokita (Japán) 1989-98*	22	12	-	Ohkuma és tsai, 2002
Észak-Karélia (Finnország) 1983-85	22	-	-	Linn és tsai, 1996
Dél-Svédország 1996	9	5	8	Nilsson és tsai, 2000
Skócia 1998-2000	11	6	-	Syme és tsai, 2005
Perth (Ausztrália) 1996-98*	7	5	-	The ACROSS, 2000
Erlangen (Németország) 1995-97	5	-	4	Wolfe és tsai, 2000
Dijon (Franciaország) 1995-97	3	-	3	Wolfe és tsai, 2000
Magyarország 1997-98	4,75	-	4,3	Óváry, 2004
Pécs 1959-68	5,5	-	-	Mérei, 1973

\*csak igazolt aneurizmával

Világszerte a legtöbb tanulmányban a SAV gyakoribb a nőkben (de Rooij 2007), pl. a 35-44 éves kor fölött Délnyugat-Angliában (Pobereskin 2001), Dél-Svédországban (Nilsson 2000), a 45-54 éves kor fölött Perth-ben (Ausztrália, ACROSS 2000). Férfi többséget figyeltek meg Finnországban (Ingall 2000, Sarti 1991). A nemzetközi MONICA

vizsgálatban nem találtak következetes nembéli eloszlást, de csak 64 éves korig válogattak be betegeket (Ingall 2000). Délnyugat-Angliában és Svédországban a férfiaknál platót észleltek, az incidencia egy bizonyos életkorig a korrallal nőtt, majd stagnált. Ausztráliában és Új-Zélandon bimodális eloszlás volt megfigyelhető férfiaknál, a SAV a fiataloknál és a legidősebbeknél fordult elő a leggyakrabban, nők esetében a betegség előfordulása folyamatosan emelkedett az életkorrallal, de a menopausa után ez a folyamat lassult. A japán vizsgálatokban is magasabb volt az incidencia nőknél, főleg idősebb korban: 55 év felett Shimokitában, 50 év felett Kumamotóban és 70 felett Izumóban. Férfi betegek esetében Shimokitában 45 év felett, Kumamotóban 40 év felett nem figyeltek meg további emelkedést a betegség incidenciájában. Izumóban azonban az incidencia mindkét nemben párhuzamosan nőtt az életkorrallal. De Rooij (de Rooij 2007) számos vizsgálatot összegző szisztematikus elemzése azt találta, hogy a női dominancia a hatodik évtizedben alakul ki, illetve hogy a nemre korrigált incidencia az életkorrallal évente 1.06 faktorrallal (Poisson regresszió) nő.

Shimokitában a SAV incidencia stabil volt 1989-1998 között, Izumóban férfiaknál stabil volt, nőknél a nyers incidencia nőtt összehasonlítva az 1980-1989 és 1990-1999 közötti adatokat. A standardizált incidenciák stabilak voltak. Inagawa feltételezte, hogy a populáció öregedése és a jobb esetfelderítés felelős a változásért. Finnországban az incidencia stabil volt 1988 és 1997 között mindkét nemben (Sivenius 2004), Oxfordban is 1981 és 2004 között (Rothwell 2004), ezekben a vizsgálatokban csak életkorra standardizált adatokat közöltek. Új-Zélandon a korai 1980-as és 1990-es évek adatait összehasonlítva a nyers incidencia csökkenését találták, ez azonban szignifikáns csak a

35-44 éves korosztályban volt mindkét nemből, ez megfigyelhető volt a standardizált adatokban is (Truelsen 1998).

Egy metaanalízis a SAV miatti halálozás 17%-os csökkenését találta világszerte 1973 és 2002 között, jelentős regionális különbségekkel: Japánban az eleve kisebb halálozás kevésbé csökkent (Nieuwkamp 2009).

Magyarországról Óváry és társai (Óváry 2004) közöltek SAV incidenciát, 1997-98-ra vonatkozóan: 4,75/100 000/év nyers incidenciát. Korábban (1959-68) Mérei és Bodosi (Mérei 1973) közölt SAV incidenciát Pécsről: 5,5/100 000/év. Ez még a CT éra előtti adat, de saját maguk a valós incidenciát alulbecslésének tartották ezt az értéket.

## *2.2 A napszak és az évszak hatása a SAV gyakoriságára*

A SAV ritkább délben és éjszaka, ez kapcsolatban lehet a vérnyomás circadián ingadozásával (Vermeer 1997). Izumóban két statisztikailag szignifikáns napi incidenciacsúcsot regisztráltak: egyet reggel 6 és 10 óra között és egy másikat délután 4 és 8 között (Inagawa 2002). Tokióban délelőtt 10 órai csúcsot észleltek és egy kisebb csúcsot 18 órakor, hajnali 1 és 6 között volt legritkább a SAV (Abe 2008).

A SAV szezonális változása régóta és még manapság is vitatott az irodalomban. Egy 2013-ban publikált metaanalízis, mely több mint 70 000 beteg adatait elemezte 5 kontinens 24, jórészt mérsékelt égövi országából, azt találta, hogy nyáron kevesebb a SAV eset, mint télen. Leggyakoribb januárban, ritkább a nyári hónapokban (de Steenhuijsen 2013).

Japánban Abe hasonló eredményt kapott Tokióban (Abe 2008). Yamaguchi tartományban a hidegebb hónapokban magasabb, nyáron alacsonyabb előfordulást észleltek nőkben, férfiakban csak hetven éves kor felett (Ishihara 2013). Inagawa (2002) szintén téli csúcstól észlelt, nyári nadirral (legalacsonyabb érték) 59 éves vagy annál fiatalabb betegekben mindkét nemből. Amami-Oshima szubtrópusi szigetén nem volt szignifikáns szezonális, bár nőkben és idősekben megfigyelhető volt téli és tavaszi nagyobb előfordulás irányába mutató tendencia (Oyoshi 1999). Számos vizsgálat nem talált szezonálisitást. Kiemelendő két nagy betegszámú amerikai vizsgálat, az egyikben (Cowperthwaite 2011) 7700, a másikban (McDonald 2012) több mint 50 000 beteg adatait elemezték. Ugyanakkor a vizsgálatokban általános kórházi adatbázisokból nyertek ki adatokat, nem epidemiológiai vizsgálat céljából létrehozott adatbázist használtak, így pl. a kórházba kerülés előtt meghalt betegek adatait sem vizsgálhatták. Az esetleges szezonálisitás háttérében felvetették, hogy a hidegebb hónapokban a kevesebb napfény és alacsonyabb páratartalom lenne felelős a betegség gyakoribb előfordulásáért (Lai 2014), felvetették a hideg perifériás vazokonstriktív, így vérnyomásemelést okozó hatását, továbbá azt is, hogy hidegben inkább zárt légtérben, melegben szabad levegőn dohányoznak az emberek (de Steenhuijsen 2013). Befolyásoló tényező lehet még az alkoholfogyasztásban megfigyelhető szezonálisitás (Abe 2008). Magyar adatot a SAV szezonálisitásával kapcsolatban még nem közöltek.

### *2.3 Vazospazmus*

Vazospazmus általában a SAV kezdete utáni 4-14 nap között jelentkezik, leggyakrabban 6-10 nap között. A SAV akut fázisát túlélők halálának mintegy 50%-áért a késői

ischaemiás neurológiai károsodás (DIND, delayed ischaemic neurologic deficit) vagy szimptómás vazospazmus felelős (Kassel 1981, Bauer 2014). Szintén használt fogalom a DCI (delayed cerebral ischaemia) illetve neurovascularis esemény (Kapinos 2015). Angiographiás vazospazmusról beszélünk, ha klinikai tünet nincs, de képalkotó vizsgálattal a vazospazmus kimutatható. Angiographias vazospazmus akár a betegek 70%-ában is kialakul, míg szimptómás vazospazmus 20-30%-ukban (Harrod 2005). Minél súlyosabb az angiographiás spazmus annál valószínűbb, hogy klinikai tünet is lesz, de súlyos spazmus is lehet tünetmentes és enyhe is tünetes. Igazoltan (pl. CT követés) DCI-t szenvedett betegek jelentős részében - Dhar (2015) adatai szerint mintegy a negyedükben - vazospazmus nem mutatható ki. A neurológiai károsodás létrejöttében a vazospazmuson kívül más faktorok is szerepet játszanak pl. az arteriolák összehúzódása és trombózisa, cortical spreading ischaemia (MacDonald 2014). Ezért a szakirodalomban vitatottá vált a különböző fogalmak egyenértékűsége illetve definíciója (Frontera 2009, Vergouwen 2011, Sanelli 2014, Kapinos 2015). Munkánkban a szimptómás vazospazmus kifejezést alkalmazzuk, mert az adatgyűjtés (1987-2004) időszakában ez volt elfogadott. Az alábbi szimptómás vazospazmus definíciót használtuk: egyéb más okkal nem magyarázható új, késői fokális neurológiai deficit vagy mentális állapotromlás SAV betegekben (Smith 2005, Frontera 2006).

#### *2.4 A vazospazmus prediktorai*

A vazospazmus kezelése még napjainkban is nehéz, ezért a megelőzése a cél. Ebben segítene, ha rendelkezésre állnának egyértelmű prediktorok, amelyek alapján ki lehetne szűrni a legveszélyeztetettebb betegeket. Számos faktort vizsgáltak eddig (2. táblázat),

leggyakrabban a felvételnél készült CT-n látható vér mennyiségét Fisher (3. táblázat, Fisher 1980) vagy más értékelő skálával, valamint elhelyezkedését, az életkort, a nemet, a Hunt-Hess (4. táblázat, Hunt 1968) vagy más a felvételi állapotot jelző skálát. A leginkább elfogadott prediktor a CT-n látható vér mennyisége (Bauer 2014). A még 1980-ban kidolgozott és általánosan elterjedt Fisher skála prediktív értéke a 2000-es években megkérdőjeleződött (Smith 2005) és egy módosított Fisher skálát javasoltak (Frontera 2006) a vazospasmus kialakulási valószínűségének megítélésére. Kramer és tsai (Kramer 2008) igazolták, hogy a módosított skála klinikailag hasznosabb. Hijdra és tsai (Hijdra 1990) egy komplexebb értékelő skálát fejlesztettek ki, ami a módosított Fisher skálához képest is prediktív, használata azonban igen nehézkes (Dupont 2009). A Barrow Neurological Institute Skálát szintén megbízhatóbbnak találták (Wilson 2012). Felvetették, hogy nemcsak a vér mennyisége, hanem az elhelyezkedése is fontos a vazospasmus kialakulásában. Ablá és tsai (Ablá 2014) pericallosa aneurizma rupturánál találtak nagyobb rizikót. A vér elhelyezkedése még nem-aneurizmás SAV-nál is lényeges (Raya 2014). Rendelkezésre áll adat arra, hogy a női nem hajlamosít angiographiás vazospazmusra (Rosenkrantz 1993, Ryttefors 2010), azonban a vizsgálatok többsége nem talált összefüggést a nem és a vazospasmus előfordulása között (Harrod 2005). Ellentmondóak az életkorral kapcsolatos vizsgálatok is (Harrod 2005, Lee 2013). Néhány vizsgálatban a fiatal kor volt prediktív értékű szimptomás vazospazmusra (Charpentier 1999, Torbey 2001, Magge 2010, Jabbarli 2013). Smith és tsai (Smith 2005) vizsgálatában a nem, életkor, Hunt-Hess és Fisher kategória közül egyik sem volt szignifikánsan prediktív. Ryttefors és tsai (Ryttefors 2010) vizsgálatában az életkor nem volt prediktív, sem angiographiás sem szimptomás vazospazmusra. Lanzino és tsai nagy

esetszámú vizsgálatukban (Lanzino 1996) a 906 beteget 5 korcsoportba osztották és több szimptómás vazospazmust találtak az idősebb korcsoportokban, ugyanakkor nem találtak szignifikáns különbséget az angiographiás vazospazmus előfordulásában. Kale és tsai vizsgálatában (Kale 2013) a fiatal (<50) életkor a vazospazmus mindkét formájára prediktív volt, míg a nem, dohányzás, Hunt-Hess és Fisher érték nem volt prediktív. Vannak azonban adatok a dohányzás vazospazmusra hajlamosító hatásáról (Lee 2013), ugyanakkor a kokain szerepe vitatott (Lee 2013).

## 2. táblázat

### A vazospazmus vizsgált prediktorai

<b>Prediktor</b>	<b>Van szerepe</b>	<b>Nincs szerepe</b>
<b>Fisher kategória</b>	Fisher 1980	Smith 2005, Frontera 2006, Kramer 2008, Dupont 2009, Wilson 2012, Kale 2013
<b>Vér lokalizáció</b>	Abla 2014, Raya 2014	Charpentier 1999
<b>Női nem</b>	Rosenłrn 1993, Rytllfors 2010	Harrod 2005, Smith 2005, Kale 2013
<b>Fiatal életkor</b>	Charpentier 1999, Torbey 2001, Magge 2010, Jabbarli 2013, Kale 2013	Rytllfors 2010, Smith 2005
<b>Hunt-Hess kategória</b>	Charpentier 1999	Smith 2005, Kale 2013
<b>Dohányzás</b>	Lee 2013	Kale 2013

Nehéz a szimptomás vazospazmus diagnózisa magas Hunt-Hess érték esetén, így a felvételi állapottal kapcsolatos eredmények értékelésében különös óvatosság szükséges. A vizsgálati elrendezések, a használt életkori határok és vazospazmus definíciók különböznek az irodalomban fellelhető egyes vizsgálatokban, ez megnehezíti az eredmények összehasonlítását, továbbá legalább részben felelős lehet az eredmények eltéréseért.

### 3. táblázat.

#### A Fisher skála

Fisher kategória	SAV a CT-n
1	Nem látható subarachnoideális vér
2	Diffúz vékony réteg (<1 mm)
3	Lokalizált vérzés és/vagy vastag vertikális réteg (>1 mm)
4	Diffúz vagy nincs SAV, de intraventriculáris vagy intraparenchymalis vérzés

Fisher (1980)

#### 4. Táblázat.

##### A Hunt-Hess skála

Hunt-Hess kategória	Klinikai állapot
1	Aszimptómás, enyhe fejfájás, enyhe tarkókööttség
2	Közepesen erős vagy súlyos fejfájás, tarkókööttség, esetleg agyideg érintettség, de más neurológiai gócjel nincs
3	Zavart/ködös állapot, enyhe fokális neurológiai kórjel
4	Szopor, kp.súlyos-súlyos hemiparesis
5	Kóma, decerebrációs tartás

Hunt és Hess (1968)

##### 2.5 A vazospasmus kezelése

A SAV kezelésében egyértelmű ajánlás a vérzésforrás, az aneurizma lehető leghamarabbi ellátása. A korai aneurizma ellátás a vazospasmus megelőzése céljából is hasznos, illetve agresszívebb vazospasmus kezelést tesz lehetővé (Bauer 2014). Igazoltan javítja a kimenetelt (A szintű evidencia) a vazospasmus megelőzésre per os vagy intravénásan alkalmazott nimodipine, az irányelvek minden SAV betegnek javasolják adását (European Stroke Organisation Guideline: Steiner 2013). A korábban ajánlott tripla H (hypertensio, hypervolaemia, hemodilúció) terápiáról kiderült, hogy ártalmas is lehet és manapság már normovolémiás indukált hypertentensiot (American Stroke Association Guideline: Conolly 2012) és a kardiális teljesítmény optimalizálását ajánlják (Dabus 2013). Endovascularis kezelési lehetőség a percutan transluminális ballon angioplasztika (PTA), illetve vasodilatatorok intraarteriális alkalmazása, valamint ezek kombinálása (B szintű evidencia). Amerikában intraarteriálisan inkább verapamilt, a

világ más részein nimodipint alkalmaznak (Hollingworth 2015), de más szerekkel is vannak tapasztalatok (pl. papaverin).

## **Célkitűzések**

Vizsgálatainknak 3 része volt:

1. Az Akita Stroke Regiszter adatai alapján meg akartuk állapítani a SAV incidenciáját Japán Akita tartományában, illetve elemezni annak változását 1989 és 1998 között. Vizsgáltuk az incidencia életkor és nem szerinti változását is, továbbá a napszaki és évszaki ingadozást, valamint a halálozást.
2. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) számára 2009-ben küldött kórházi jelentések adatait felhasználva elemeztük a SAV jellemzőit Magyarországon.
3. A Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikájának SAV adatbázisa alapján elemeztük a SAV jellemzőit Debrecenben 1987 és 2004 között, különös tekintettel a szimptomás vazospazmusra és annak prediktoraira.

## **3. Betegek és módszerek**

### *3.1. Japán - Akita Stroke Regiszter*

Akita tartomány Japán Honsu főszigetének északi részén helyezkedik el, lakossága kb. 1 millió 200 ezer fő. A tartományban a CT vizsgálaton átesett stroke betegek adatait prospektív adatbázisban gyűjtik. Ha valaki a kórházba szállítás előtt meghalt, akkor autopsziával, illetve mivel a boncolás Japánban ritka, postmortem neuroradiológiai

vizsgálattal igazolták a diagnózist. Mivel gyakorlatilag minden stroke gyanús esetben CT történik, az adatbázis populációs alapúnak tekinthető (Suzuki 1994). A subarachnoideális vérzés diagnózisa a klinikai tünetek és a neuroradiológiai leletek alapján került megállapításra. Ha a klinikai gyanú erős volt, de a CT negatív, akkor lumbalpunkció történt. Vizsgálatunkban az adatbázisból azon betegek adatait elemeztük, akik 1989. január 1. és 1998. december 31. között estek át az első, primer SAV-on. A más tartományból származó lakosok kizárásra kerültek, csak úgy, mint a szekunder SAV (traumás, véralvadászavar, tumor stb. miatti), valamint a rekurrens esetek. A betegek több mint 85%-ában történt angiographia. Az aneurizmákat a következőképpen kategorizáltuk: ACI (arteria carotis interna), ACM (arteria cerebri media), ACP (arteria cerebri posterior), ACA (arteria cerebri anterior), ACoA (arteria communicans anterior), BA (arteria basilaris), VA-PICA (az a.vertebralis – arteria cerebelli posterior inferior szöglet). A következő jellemzőket vizsgáltuk: nem, életkor, tudatállapot, fokális neurológiai jel (paresis), fejfájás, tarkókööttség, hányás, vérzésforrás (aneurizma, arteriovenosus malformatio (AVM) vagy egyéb), hipertonia (anamnézis, vagy többszöri 140/90 Hgmm fölötti vérnyomásérték alapján), az anamnézisben: diabetes mellitus, szívbetegség, hypercholesterinaemia, dohányzás (igen, nem, vagy erős: több mint 20 szál/nap), alkoholfogyasztás (igen, nem vagy erős: legalább napi 1.8 dl szake vagy annak megfelelő más alkohol). Ha a beteg nem kooperált, a hozzátartozóktól kértek információt.

### *3.2 A magyarországi adatok elemzése*

Az OEP elektronikus adatbázisából a lekérdezés a SAV, mint ápolást indokoló fődiagnózis (BNO I60) alapján történt a 2009-es évre. A BNO (Betegségek Nemzetközi

Osztályozása) X. verziójában az I60 háromjegyű kód a „pókhálóhártya alatti vérzést” jelöli. A teljes ötjegyű kód ezen belül még a 4.-5. kódhelyen lokalizációt és formát (aneurizma és arteriovenosus malformatio) is megjelöl 10 lehetőséggel. Az 5. táblázat részletezi a vonatkozó alcsoportokat és esetszámokat. A lekérdezésbe bevontuk a demográfiai adatokat, társvizsgálatokat, az elvégzett vizsgálatokat, a kórházi halálozást, felvétel idejét. A következő adatokat vizsgáltuk: nem, életkor, diagnózis, hipertónia, mint társvizsgálat, CT, MRI megtörténte, átlagos ápolási nap, kórházi halálozás, megyei eloszlás, havi eloszlás. Az adatokat elemeztük az esetek (bennfekvések) száma, illetve az érintettek (személyek) száma alapján is.

5. táblázat

Subarachnoideális vérzés Magyarországon 2009-ben BNO kódok szerint

BNO	BNO név	Férfi beteg	Nő beteg	Összes beteg	Férfi, meghalt	Nő, meghalt	Összes meghalt
I6000	Carotis szifonból és bifurcatióból	17	47	64	3	2	5
I6010	Arteria cerebri mediából	49	123	172	7	12	19
I6020	Az arteria communicans anteriorból	50	89	139	7	9	16
I6030	Az arteria communicans posteriorból	7	17	24	1	1	2
I6040	Az arteria basilarisból	15	24	39	2	3	5
I6050	Arteria vertebralisból	4	5	9	0	0	0
I6060	Egyéb koponyauri artériákból	11	27	38	0	7	7
I6070	K.m.n. koponyauri artériából	14	24	38	5	6	11
I6080	Egyéb subarachnoideális vérzés	33	45	78	7	6	13
I6081	Vérzett AVM – hemispheriális	24	29	53	1	0	1
I6082	AVM - axiális supratentoriális	3	6	9	0	0	0
I6083	AVM – infratentoriális	8	7	15	0	0	0

<b>I6084 Gerinc vérzett AVM – cervicalis</b>	1	2	3	0	0	0
<b>I6085 Gerinc vérzett AVM – thoracalis</b>	2	2	4	0	0	0
<b>I6090 Subarachnoidealis vérzés, k.m.n.</b>	136	207	343	19	27	46

---

### *3.3 A vazospasmus és prediktorai Debrecenben*

Az 1987.01.01 és 2004.12.31 között a Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikáján kezelt vagy referált SAV eseteket prospektív adatbázisba gyűjtötték. Mivel az egyetem a régió központja, ezért nemcsak debreceni, hanem más városból illetve megyéből származó betegek is bekerültek az adatbázisba. A SAV diagnózisát a klinikai tünetek illetve a neuroradiológiai leletek alapján állították fel. Ha a klinikai gyanú erős volt, de a CT negatív, akkor lumbalpunkció történt. A szekunder SAV (traumás, véralvadászavar, tumor stb. miatti) eseteket az elemzésből kizártuk. A következő betegjellemzőket vizsgáltuk: nem, életkor, aneurizma jelenléte és lokalizációja, Fisher skála a felvételi CT-n, hipertonia, felvételi Hunt-Hess skála, szimptomás vazospasmus és eseti halálozás (case fatality). Ha a betegek nem voltak kooperációba vonhatóak, a hozzátartozóktól kértünk információkat. Az irodalomban általánosan elfogadott alábbi szimptomás vazospasmus definíciót használtuk: egyéb más okkal nem magyarázható új, késői fokális neurológiai deficit vagy mentális állapotromlás SAV betegekben (Frontera 2006, Smith 2005).

### *3.4. Statisztikai módszerek*

Az akitai adatok elemzéséhez az incidencia számolásakor a nevezőt az 1990-es, 1995-ös és 2000-es népszámlálási adatokból kaptuk. Az incidenciát standardizáltuk az európai illetve világ standard populáció kormegoszlására (Waterhouse 1976). A konfidencia intervallumokat a Poisson eloszlás alapján számítottuk ki. A folyamatos változókat ANOVA vagy Mann-Whitney teszttel, a kategóriális változókat  $\chi^2$  vagy Fischer teszttel elemeztük. Lineáris regresszióval (az incidencia természetes logaritmusa az év függvényében) vizsgáltuk az időbeli változást. Az évszaki és napszaki ingadozást  $\chi^2$  teszttel elemeztük.

A vazospazmus prediktorainak vizsgálatokor a folyamatos változókat ANOVA-val, a kategóriális változókat  $\chi^2$  teszttel hasonlítottuk össze. Egyváltozós és sokváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk a szimptomás vazospazmus prediktorait. Az alábbi változók kerültek tesztelésre, mint lehetséges prediktorok: életkor (folyamatos változóként illetve 50 évnél dichotomizálva), nem, hipertonia, Hunt-Hess és Fisher skála felvételkor, aneurizma lokalizáció (anterior vagy posterior keringés). Az összes változó bekerült a sokváltozós logisztikus regresszió analízisbe. Stepwise backward modellt használtunk a független prediktorok meghatározására. A statisztikai számításokat SPSS (Statistical Package of Social Sciences, SPSS Inc) szoftverrel végeztük.

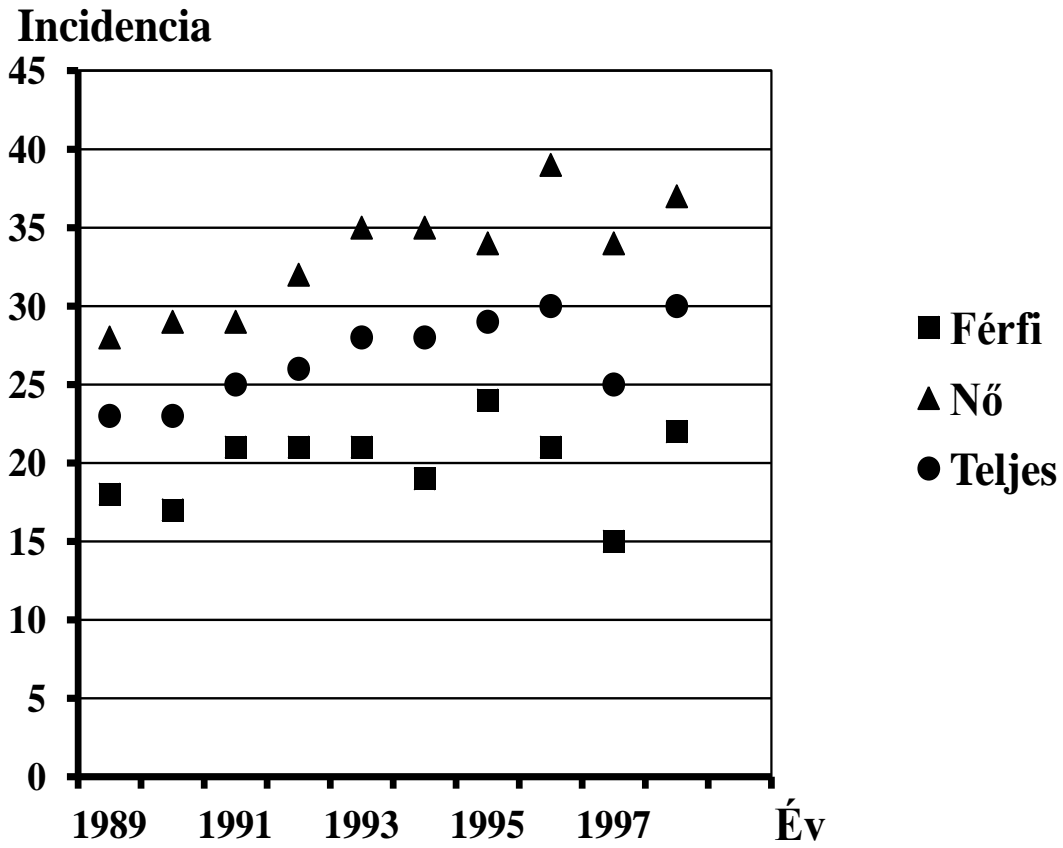
## 4. Eredmények

A szerző egyedül végezte az adatok feldolgozását, a statisztikai számításokat illetve készítette el a közlemények első verzióját. A közlemények társszerzőivel együtt történt a témaválasztás, a vizsgálatok megtervezése, az adatgyűjtés, az eredmények értékelése és értelmezése.

### *4.1. Japán – Akita*

Az 1989.01.01. és 1998.12.31. közötti tíz éves időszakban 3257 SAV esetet regisztráltak, 1146 férfit és 2111 nőt. Az átlag életkor 62,2 év volt ( $\pm 13,2$  év). 58,2 év a férfiakban és 64,4 év a nőkben.

A nyers éves incidencia 27/100 000 volt, 33 a nőknél és 20 a férfiaknál. Az életkorra standardizált incidencia a világ standard populációra számolva 15, 17 és 12, az európai standard populációra 20, 23 és 16/100000. A nők incidenciája magasabb volt 55 éves kor felett. A vizsgált időszakban a nyers férfi incidencia stabil volt, nőknél azonban emelkedett (1. ábra), mindazonáltal standardizálás után ez a tendencia eltűnt. Az életkorral párhuzamosan az incidencia nőtt nőknél 75 éves korig, férfiaknál elért egy platót 55 éves kor felett (2. ábra, 6.táblázat).



1. ábra. A SAV incidenciája Akita tartományban 1989 és 1998 között. Nyers adatok. Statisztikailag szignifikáns növekedés nőknél (lineáris regresszió,  $p=0.001$   $r=0.873$ ).

**6. táblázat**

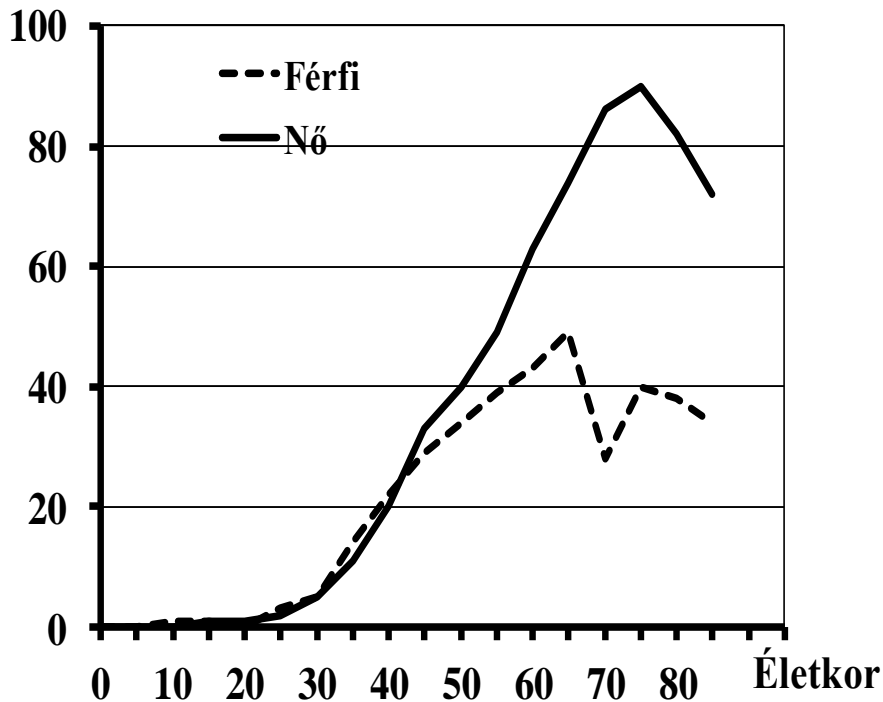
**Átlagos éves incidencia korcsoportok és nemek szerint 100 000 lakosra számítva Akita tartományban 1989 és 1998 között, 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI)**

Élet- kor	Férfi		Nő		Teljes	
	Eset- szám	Incidencia (95% CI)	Eset- szám	Incidencia (95% CI)	Eset- szám	Incidencia (95% CI)
<b>0-14</b>	2	0,2 (0,02-0,7)	0	0	2	0,1 (0,01-0,37)
<b>15-24</b>	2	0,3 (0,03-1,1)	5	0,8 (0,2-1,8)	7	0,5 (0,2-1,1)
<b>25-34</b>	27	4 (2,7-6,0)	21	3 (1,9-4,7)	48	4 (2,7-4,8)
<b>35-44</b>	164	18 (16-21)	141	16 (13-19)	305	17 (15-19)
<b>45-54</b>	263	32 (28-36)	323	36 (32-40)	586	34 (31-37)
<b>55-64</b>	331	41 (37-45)	536	56 (52-61)	867	49 (46-53)
<b>65-74</b>	239	40 (35-46)	626	80 (73-86)	865	62 (58-67)
<b>75-84</b>	101	39 (32-47)	375	88 (79-97)	476	69 (63-76)
<b>85-</b>	17	35 (20-56)	83	73 (58-91)	100	62 (50-75)
<b>Teljes</b>	1146	20 (19-21)	2110	33 (32-35)	3256	27 (26-28)
		†12 (11-13)		17 (16-18)		15 (14-16)
		‡16 (15-17)		23 (22-24)		20 (19-21)

† A világ standard populációra standardizált értékek

‡ Az európai standard populációra standardizált értékek

## Esetszám



2. ábra

A SAV életkor szerinti megoszlása nemek szerint Akita tartományban 1989 és 1998 között

A 7. táblázatban szerepelnek a betegpopuláció jellemzői. A nők szignifikánsan idősebbek voltak, míg a dohányzás és az alkoholfogyasztás férfiakban volt gyakoribb. Az átlagéletkor szignifikánsan nőtt mindkét nemben a vizsgálati időszak alatt: 56.9-ről 60.4 évre férfiakban ( $p=0.006$ ) és 62.7-ről 66.1-re nőkben ( $p=0.001$ ). A tíz év alatt nem volt változás a hipertónia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, szívbetegség, dohányzás arányában. Férfiakban az alkoholt fogyasztók aránya nőtt (de nem a súlyosaké).

Nőbetegek gyakrabban hánytak. A 28 napos halálozás 26.5% volt férfiak és 26.8% nők esetén.

## 7. táblázat

### A beteg populáció jellemzői

	<b>Teljes</b>	<b>Férfi</b>	<b>Nő</b>
<b>Esetszám</b>	3257	1146 (35.2%)	2111 (64.8%)*
<b>Átlag életkor</b>	62.2	58.16	64.43*
<b>Eseti halálozás</b>	870/3257 (26.7%)	304/1146 (26.5%)	566/2111 (26.8%)
<b>Tudatzavar</b>	1649/3039 (54.3%)	549/1059 (51.8%)	1100/1980 (55.6%) <sup>†</sup>
<b>Paresis</b>	656/2712 (24.2%)	229/936 (24.5%)	427/1349 (24%)
<b>Fejfájás</b>	2317/2383 (97.2%)	808/828 (97.6%)	1509/1555 (97%)
<b>Tarkóköötöttség</b>	728/ 1404 (51.9%)	261/496 (52.6%)	467/908 (51.4%)
<b>Hányás</b>	1775/2662 (66.7%)	530/923 (57.4%)	1245/1739 (71.6%)*
<b>Hypertonia</b>	1471/3015 (48.8%)	468/1051 (44.5%)	1003/1964 (51.1%)*
<b>Diabetes mellitus</b>	202/2980 (6.8%)	84/1037 (8.1%)	118/1943 (6.1%) <sup>‡</sup>
<b>Szívbetegség</b>	253/2976 (8.5%)	75/1040 (7.2%)	178/1936 (9.2%)
<b>Hypercholesterinaemia</b>	118/2693 (4.4%)	39/914 (4.3%)	79/1779 (4.4%)
<b>Dohányzás</b>	748/2252 (33.2%)	579/819 (70.7%)	169/1433 (11.8%)*
<b>Erős dohányzás</b>	477/2228 (21.2%)	413/808 (51.1%)	64/1420 (4.5%)*
<b>Alkohol fogyasztás</b>	744/2252 (33.0%)	589/821 (71.7%)	155/1431 (10.8%)*
<b>Erős alkohol fogyasztás</b>	438/2163 (19.4%)	395/777 (50.8%)	43/1386 (3.1%)*

A nevezőkben a számításhoz rendelkezésre álló betegszám szerepel \* p<0.001 †p=0.05

<sup>‡</sup>p=0.039

A betegek 83.5%-ában igazolódott aneurizma, 1%-ban AVM (8. táblázat). 486 beteg esetében vérzésforrás nem igazolódott. Ide tartoznak azok a betegek, akiknél negatív volt, vagy különböző okokból nem történt angiographia, illetve az ún. perimesencephalicus SAV is.

## 8. táblázat

### A vérzés eredete

	Teljes	Férfi	Nő
<b>Aneurizma</b>	2719 (83.5%)	955 (83.3%)	1764 (83.6%)
<i>ACI</i>	785 (28.9%)	175 (18.5%)	610 (34.8%)*
<i>ACM</i>	763 (28.1%)	266 (28.1%)	497 (28.3%)
<i>ACP</i>	17 (0.6%)	5 (0.5%)	12 (0.7%)
<i>ACA</i>	145 (5.3%)	46 (4.9%)	99 (5.6%)
<i>ACoA</i>	820 (30.1%)	388 (41%)	432 (24.6%)*
<i>BA</i>	81 (3.0%)	30 (3.2%)	51 (2.9%)
<i>VA-PICA</i>	90 (3.3%)	36 (3.8%)	54 (3.1%)
<i>Egyéb aneurizma</i>	18 (0.7%)	9 (1%)	9 (0.5%)
<b>AVM</b>	33 (1.0%)	19 (1.7%)	14 (0.7%) <sup>†</sup>
<b>Egyéb</b>	19 (0.6%)	8 (0.7%)	11 (0.5%)
<b>Ismeretlen</b>	486 (14.9%)	164 (14.3%)	322 (15.2%)

ACI, ACM stb. százaléakai az aneurizmákon belüli megoszlást mutatják.

\*  $p < 0.001$  <sup>†</sup> $p = 0.007$  (nemek között).

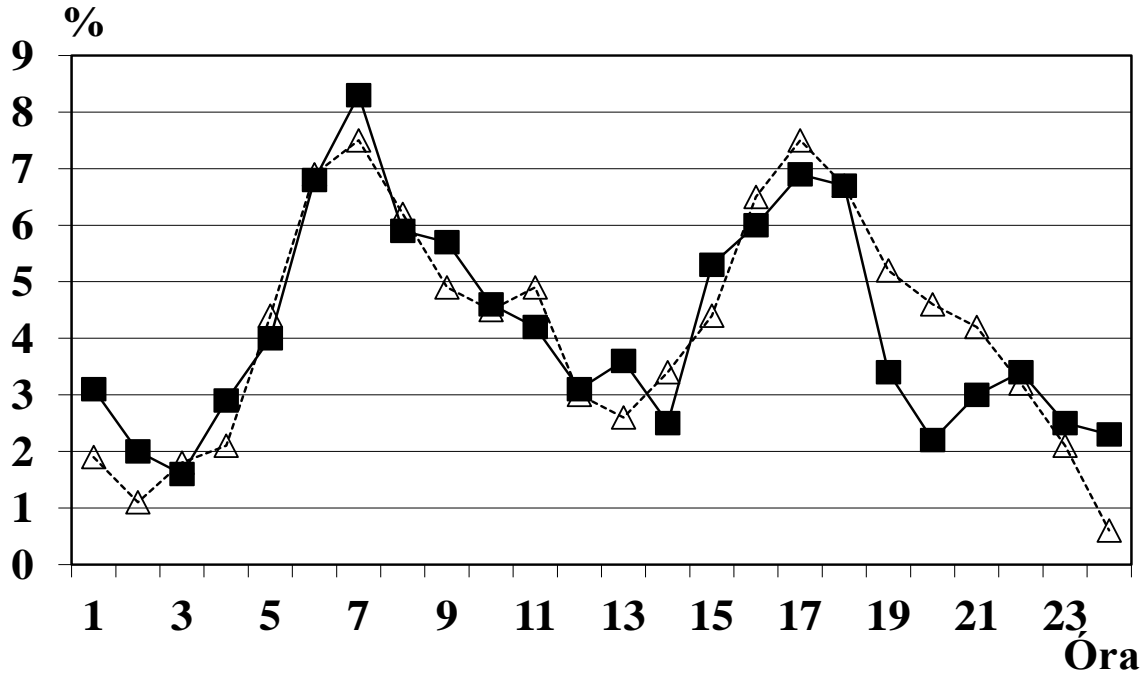
Külön elemezve az igazolt aneuryzmalis SAV eseteket, a nyers incidencia 22/100 000/év volt, férfiaknál 16, nőknél 28. A világ standard populációra standardizálva 13, 10 és 14, az európai standard populációra standardizálva 17, 14 és 20/100 000/év. A SAV incidenciájának időbeli lefutása, életkorral, nemmel, rizikófaktorokkal való kapcsolata az előző elemzéshez hasonló eredményt mutatott.

ACI aneuryzma szignifikánsan gyakoribb volt nőkben, AcoA férfiakban. Elemeztük a különböző jellemzők függését az aneuryzma helyétől. Az ACP-t kizártuk az alacsony esetszám miatt. Paresis gyakoribb volt ACM és BA, halálozás a vertebrobasilaris artériák aneuryzmája esetén. Nem volt szignifikáns különbség a rizikófaktorokban (hypertonia, diabetes mellitus, szívbetegség, hypercholesterinaemia, dohányzás és alkoholfogyasztás) és az átlagéletkorban a különböző lokalizációkban.

Két napszaki csúcsot figyelhetünk meg (3. ábra): az elsőt reggel hét órakor, a másikat délután 5 órakor ( $p < 0.001$ ). Az incidencia alacsonyabb volt nyáron és a legmagasabb tavasszal (4. ábra) mindkét nembben ( $p=0.015$  férfiaknál és  $p=0.063$  nőknél).

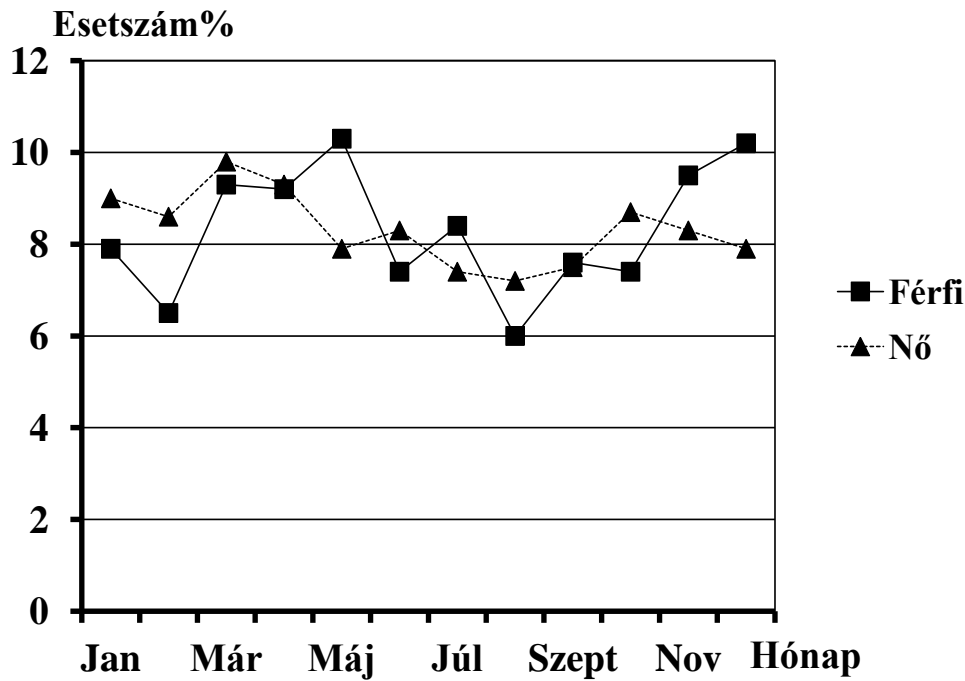
Esetszám

■ Férfi    △ Nő



3. ábra

A SAV diurnális eloszlása Akita tartományban 1989 és 1998 között.



4. ábra

A SAV havi eloszlása Akita tartományban 1989 és 1998 között.

#### *4.2. A magyarországi adatok*

A 2009-es évben 1403 SAV fekvőesetet jelentettek a kórházaink. Az esetszám 1028 személyhez tartozik. Az érintettek 63,6%-a nő (9. táblázat). Az 1028 személy 12,2%-a halt meg a kórházi bennfekvése során, 4,3% 24 órán belül. Az átlagos ápolási idő 6,47 nap. A jelentett összsúlyszám 4610, ami volumenkorlát nélkül 659,2 millió Ft-nak felel meg (2009-ben egy súlyszám 143 000 Ft értékű volt). A betegeknél 763 CT vizsgálat történt (a betegek 74,2%-a). Hypertóniát a betegek 61,3%-ában jelentettek kísérőbetegségként. A megyei eloszlás a 10. táblázatban szerepel.

## 9. táblázat

### A subarachnoideális vérzés Magyarországon 2009-ben

	Férfi	Nő	Összesen
<b>Esetszám</b>	499 (35.6%)	904 (64.4%)	1403
<b>Betegszám</b>	374 (36.4%)	654 (63.6%)	1028
<b>Halálozás</b>	52 (13.9%)	73 (11.2%)	125 (12.2%)
<b>24 órán belüli halálozás</b>	18 (4.8%)	26 (4.0%)	44 (4.3%)
<b>MR</b>	NA	NA	74 (7.2%)
<b>CT</b>	NA	NA	763 (74.2%)
<b>Hypertensio</b>	NA	NA	630 (61.3%)
<b>Átlagos ápolási nap</b>	NA	NA	6,47 nap

Százalék általában a betegszám %-ában, kivéve az esetszámnál. NA = nincs elérhető adat.

**10. táblázat**

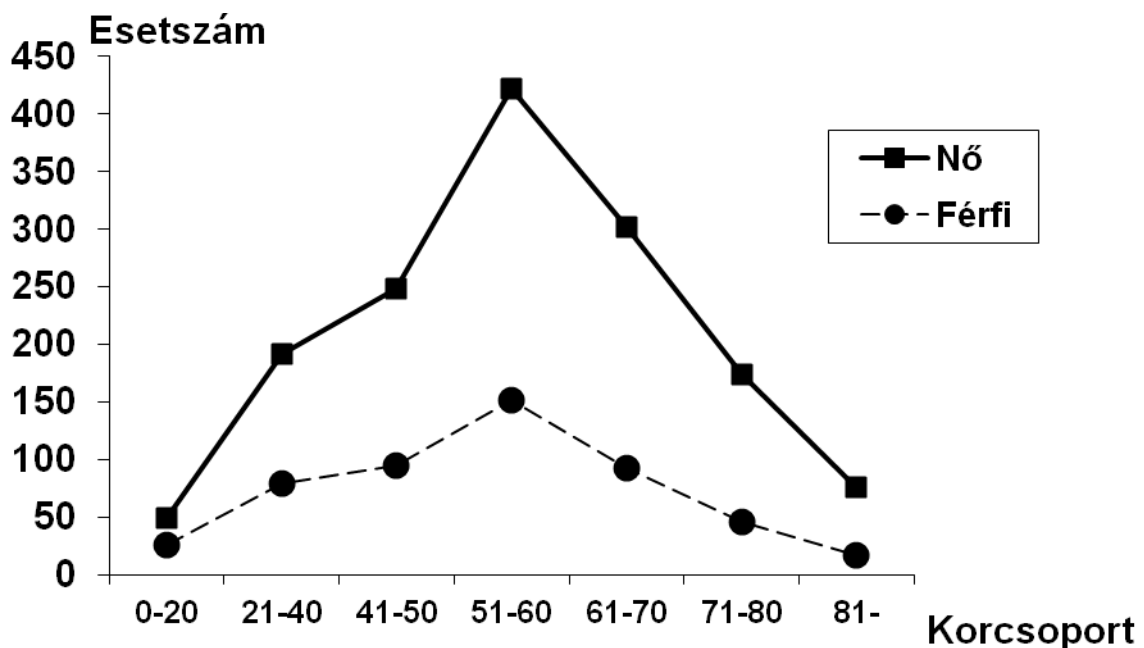
**A subarachnoideális vérzés Magyarországon megyénként 2009-ben**

Megye	Férfi	Nő	Össz	Meghalt	100 000 főre eső SAV		
					CT	MR	betegek száma
<b>Baranya</b>	33	65	98	10	112	13	25
<b>Bács-Kiskun</b>	9	24	33	10	15	0	6
<b>Békés</b>	11	18	29	9	37	0	8
<b>Borsod-Abaúj-Z</b>	22	26	48	5	55	0	7
<b>Csongrád</b>	34	63	97	4	58	2	23
<b>Fejér</b>	8	24	32	4	18	0	8
<b>Győr-Moson-Sopron</b>	11	19	30	7	32	10	7
<b>Hajdú-Bihar</b>	39	56	95	11	104	4	18
<b>Heves</b>	4	10	14	6	4	0	4
<b>Komárom- Esztergom</b>	8	6	14	2	9	0	4
<b>Nógrád</b>	1	3	4	1	10	0	2

<b>Pest</b>	16	22	38	4	28	0	3
<b>Somogy</b>	12	31	43	7	24	2	14
<b>Szabolcs-Szatmár-B</b>	9	9	18	7	21	5	3
<b>Jász-Nagykun-Sz</b>	9	18	27	8	35	1	7
<b>Tolna</b>	5	9	14	4	17	8	6
<b>Vas</b>	15	13	28	5	15	5	11
<b>Veszprém</b>	6	10	16	3	8	2	4
<b>Zala</b>	9	15	24	4	12	9	8
<b>Budapest</b>	113	213	326	14	149	13	20

---

Az 5. ábrán látható, hogy az esetszám az 51-60 éves korcsoportig a korrallal nő, onnantól csökken. A betegek majd fele közelebről meg nem határozott vagy egyéb SAV diagnózisú. A többi esetben a vérzésforrást megjelölték (11. táblázat). Összességében az arteria cerebri media (ACM) aneurizma a leggyakoribb. A belső arányokban a férfiak között az artéria communicans anterior (ACoA) aneurizma, nők között az ACM és az arteria carotis interna (ACI) aneurizma aránya a nagyobb. A betegek 7,6%-ában fordult elő arteriovenosus malformatio (AVM). Az AVM férfiakban gyakoribb. A SAV januárban és februárban a leggyakoribb, áprilisban és augusztusban fordul elő a legkisebb számban (6. ábra).



5. ábra

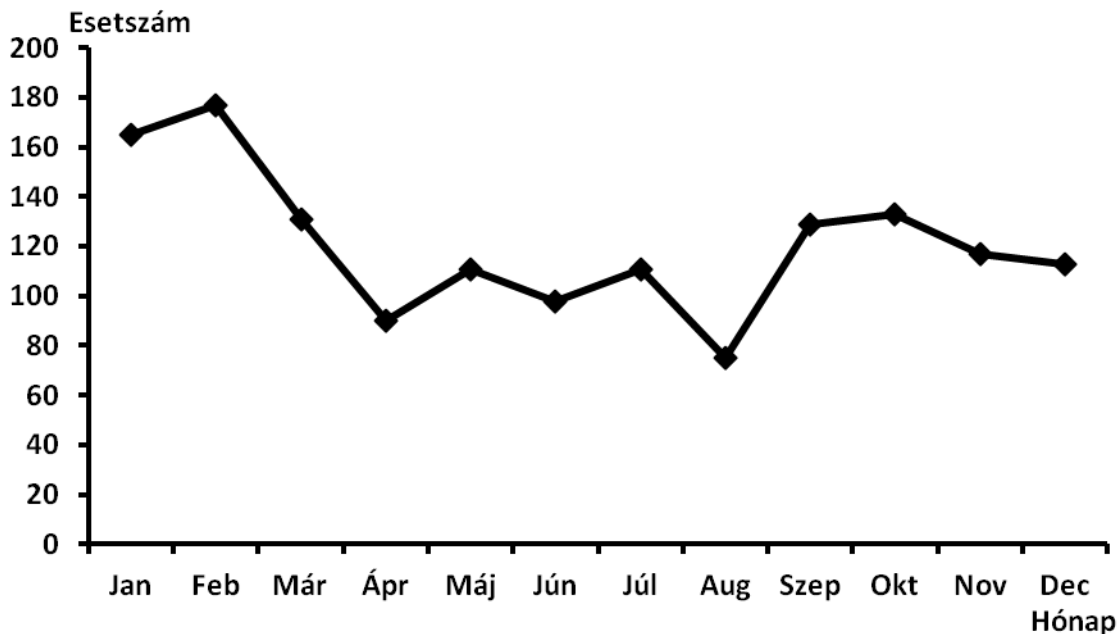
A subarachnoideális vérzés korcsoportok szerint Magyarországon 2009-ben

## 11. táblázat

### Subarachnoidealis vérzés eredet szerint

Vérzésforrás	Férfi	Nő	Összes
<b>ACI aneurizma</b>	24 (17%)	64 (21%)	88 (19.7%)
<b>ACM aneurizma</b>	49 (34.5%)	123 (40%)	172 (38.4%)
<b>ACoA aneurizma</b>	50 (35%)	89 (29%)	139 (31%)
<b>Basilaris aneurizma</b>	15 (10,5%)	24 (7.8%)	39 (8.7%)
<b>Vertebralis aneurizma</b>	4 (2,8%)	5 (1.6%)	9 (2%)
<b>AVM intracranialis</b>	35 (9.4%)	42 (6.4%)	77 (7.5%)
<b>AVM spinális</b>	3 (0,8%)	4 (0,6%)	7 (0,7%)

Aneurizmák az összes ismert aneurizma százalékában. ACI magában foglalja az ACoP-t is. AVM az összes beteg százalékában.



**6. ábra.** A subarachnoideális vérzés havi eloszlása 2009-ben az OEP adatok alapján

#### 4.3. A vazospasmus meghatározó tényezői a debreceni SAV adatbázisban

1987 és 2004 között 567 SAV esetet regisztráltak. Ebből 457 beteg esetében állt rendelkezésre egyértelmű klinikai adat arra, hogy szimptomás vazospasmus megjelent-e. Ezek az esetek kerültek be a jelen vizsgálatba. A nőbetegek szignifikánsan idősebbek voltak és nagyobb arányban volt magas vérnyomásuk (12. táblázat). A halálozási arány (case fatality) 32.5% volt, ebben nem volt szignifikáns változás a vizsgált időszakban. A beteg 94.9%-ában volt igazolható aneurizma.

## 12. táblázat

### A beteg populáció jellemzői

	Teljes (457)	Férfi (188)	Nő (269)
<b>Átlag életkor (<math>\pm</math>SD)</b>	47.2 $\pm$ 11.3	45.7 $\pm$ 11.3	48.4 $\pm$ 11.2 <sup>a</sup>
<b>Hypertonia</b>	232/456 (50.9%)	81/188 (43.1%)	151/268 (56.3%) <sup>b</sup>
<b>Aneurysma</b>	434/457 (94.9%)	176/188 (93.6%)	258/269 (95.9%)
<b>ACI</b>	108 (24.9%)	34 (19.3%)	74 (28.7%) <sup>c</sup>
<b>ACM</b>	141 (32.5%)	55 (31.3%)	86 (33.3%)
<b>ACP</b>	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)
<b>ACA</b>	18 (4.1%)	7 (4%)	11 (4.2%)
<b>ACoA</b>	151 (34.8%)	76 (43.2%)	75 (29.1%)
<b>Basilaris</b>	4 (0.9%)	2 (1.1%)	2 (0.8%)
<b>VA-PICA</b>	11 (2.5%)	2 (1.1%)	9 (3.5%)
<b>Halálozási arány</b>	32.5% (145/446)	29.1% (53/182)	34.8% (92/264)
<b>Hunt-Hess 1</b>	78/439 (17.8%)	31/179 (17.3%)	47/260 (18.1%)
<b>2</b>	193 (44%)	83 (46.4%)	110 (42.3%)
<b>3</b>	123 (28%)	48 (26.8%)	75 (28.8%)
<b>4</b>	34 (7.7%)	14 (7.8%)	20 (7.7%)
<b>5</b>	11 (2.5%)	3 (1.7%)	8 (3.1%)
<b>Fisher 1</b>	13/354 (3.7%)	6/137 (4.4%)	7/217 (3.2%)
<b>2</b>	118 (33.3%)	42 (30.7%)	76 (35%)
<b>3</b>	111 (31.4%)	46 (33.6%)	65 (30%)
<b>4</b>	112 (31.6%)	43 (31.4%)	69 (31.8%)

<b>Szimptómás vzb</b>	103/457 (22.5%)	32/188 (17.0%)	71/269 (26.4%) <sup>d</sup>
<b>Szimptómás vzb*</b>	99/434 (22.8%)	30/176 (17%)	69/258 (26.7%) <sup>e</sup>

---

A nevezők mutatják, hogy hány beteg esetében állt rendelkezésre adat.

<sup>a</sup> p=0.007 <sup>b</sup> p=0.005 <sup>c</sup> p=0.058 <sup>d</sup> p=0.012 <sup>e</sup> p=0.018 nemek között \* aneurizmális SAV

SD = standard deviáció; vzb = vazospasmus

### *Vazospasmus*

Szimptómás vazospasmus a betegek 22.5%-ában jelent meg, szignifikánsan gyakrabban nőkben.

Csak azok a SAV esetek kerültek be a logisztikus regressziós modellbe, melyeknél aneurizma igazolódott. Egyváltozós logisztikus regresszióval Hunt-Hess 2-es (OR: 2.9 (1.4-6.2) p=0.006) és 3-as érték (OR: 2.4 (1.1-5.3) p=0.037), továbbá a női nem (OR: 1.8 (1.1-2.8) p=0.019) volt prediktív szimptómás vazospazmusra (13. táblázat). Többváltozós logisztikus regresszióval az életkor, nem, Hunt-Hess és Fisher kategória, hipertónia, aneurizma lokalizáció közül csak a női nem maradt prediktív (OR: 1.8 (1.005-3.2) p=0.048). Az életkort kétféleképpen is elemeztük: folyamatos változóként illetve 50 éves kornál dichotomizálva.

### 13. táblázat

#### A szimptómás vazospazmus prediktorai

	Egyváltozós elemzés		Többváltozós elemzés	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Fiatal életkor (<math>\leq 50</math>)</b>	1.05 (0.7-1.7)	0.843	1.2 (0.7-2.1)	0.503
<b>Fisher 3</b>	5.1 (0.6-40.6)	0.126	4.6 (0.6-38.0)	0.153
<b>Fisher 4</b>	4.4 (0.5-35.2)	0.164	3.7 (0.5-30.8)	0.219
<b>Hunt-Hess 2</b>	2.9 (1.4-6.2)	0.006	2.0 (0.7-5.2)	0.169
<b>Hunt-Hess 3</b>	2.4 (1.1-5.3)	0.037	1.4 (0.5-4.0)	0.528
<b>Nem (nő)</b>	1.8 (1.1-2.8)	0.019	1.8 (1.005-3.2)	0.048
<b>Hypertonia</b>	1.3 (0.8-2.0)	0.304	0.9 (0.5-1.6)	0.695
<b>Aneurizma lokál. (anterior)</b>	2.1 (0.5-9.5)	0.327	0.8 (0.2-4)	0.790

OR = odds ratio, esély hányados; CI = konfidencia intervallum.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Akita - Japán

Az általunk Akita tartományra megállapított incidencia hasonló Japán más területeihez, magasabb, mint a világ többi részén, kivéve Finnországot (de Rooij 2007). A többi japán vizsgálathoz hasonlóan magasabb volt az incidencia nőknél, főleg idősebb korban. A férfiaknál észlelt életkori platót is leírták Shimokitában (Ohkuma 2002) és Kumamoto-ban (Hamada 2004) is. Vizsgálatunkban a nyers incidencia szignifikáns növekedését találtuk nők körében, Izumóban (Inagawa 2001) hasonló eredményt kaptak, Shimokitában azonban ugyanebben az időszakban (1989-1998) az incidencia stabil volt. Feltételezzük, hogy Akita tartományban a lakosság öregedése a fő felelőse a nőknél megfigyelt nyers

incidencia növekedésnek. Mivel férfiaknál az incidencia platót ír le, így a növekvő életkor csak a nők számára kockázati tényező. A rizikófaktorokban nem észleltünk szignifikáns változást a vizsgált időszakban, kivéve mindkét nemben a növekvő életkort és férfiakban az alkoholfogyasztást. A 65 évesnél idősebbek aránya Akita tartományban 15.65%-ról 23.55%-ra nőtt 1990 és 2000 között a népszámlálási adatok szerint, Shimane tartományban (Izumo) 18.18%-ról 24.8%-ra. Aomori tartományban (Shimokita), ahol az incidencia nem változott szintén 12.95%-ról 19.44%-ra nőtt a 65 évnél idősebbek aránya, utalva rá, hogy nem feltétlenül ez az egyedüli magyarázat.

A 28 napos halálozás stabil volt a vizsgált időszakban, hasonlóan Izumóhoz (Inagawa 2001). Világszerte a halálozás 17%-os csökkenését találták 1973 és 2002 között, ez egyrészt jelentősen hosszabb időszak, mint vizsgáltunkban, másrészt jelentős regionális különbségeket is kimutattak (Nieuwkamp 2009).

A nyári hónapokban észlelt alacsony incidencia megfelel az irodalmi adatoknak (de Steenhuijsen 2013), azonban Akitában december mellett a tavaszi hónapokban volt a legmagasabb az incidencia. Az észlelt napszaki ingadozás megfelel az irodalmi adatoknak. Izumóban (Inagawa 2002) illetve a világ más részén is azt találták, hogy a SAV ritkább délben és éjszaka, ez kapcsolatban lehet a vérnyomás circadián ingadozásával (Vermeer 1997).

## 5.2. Magyarországi adatok

Eredményeink szerint a SAV gyakoribb Magyarországon, mint eddig gondoltuk, valamint kimutattuk, hogy Magyarországon is a SAV gyakoribb a hideg hónapokban, ritkább nyáron.

A SAV diagnosztizálása és végső ellátása sok esetben nem ugyanazon osztályon vagy intézetben történik. Az áthelyezésekkel magyarázható, hogy az osztályos esetszám közel másfélszerese az ellátott személyek számának. A SAV természetéből fakadóan (igen erős fejfájás, neurológiai tünetek miatt a betegek mindig orvoshoz fordulnak és felvételre kerülnek) az aktív kórházi osztályokról jelentett betegszám alapján becsülhető az incidencia. Az 1028 személy 10/100 000/éves standardizálatlan incidenciát jelent, ami közel van a világátlag 9/100 000-hez (de Rooij 2007). Magyarországról Óváry és társai (Óváry 2004) közöltek SAV incidencia adatot, 1997-98-ra vonatkozóan: 4.75/100 000/év nyers incidencia, ez a fele a fenti becslésnek. Az 1998. évi OEP adatok alapján (14. táblázat) az incidencia 18/100 000/év lenne. A magas arány az akkori fejfájás-liquorvizsgálat diagnosztikai módszerének (pl. arteficiális vérzés punkciókor téves pozitív értékelése) következménye is lehet. Az I60 nem volt kiemelt súlyszámú, így finanszírozási morbiditásnak nem minősíthető az adat. A CT vizsgálatok általánossá válásával az incidencia az OEP adatokban is 10/100 000-re csökkent. Metaanalízis (Linn 1996) igazolta, hogy világszerte a CT elterjedésével a SAV incidenciája mérséklődött. A csökkenéshez hozzájárulhatott a jobb kardiovaszkuláris prevenció is. A 14. táblázatban megfigyelhető 2005 és 2008 közötti csökkenésben szerepe lehetett továbbá annak is, hogy 2007-ben a neurológiai ágyak száma 25%-kal csökkent.

## 14. táblázat

### SAV az OEP adatok alapján Magyarországon 1998 és 2009 között

	1998	2001	2003	2004	2005	2008	2009	Összes	Átlag
<b>Lakos</b>	10 197	10 200	10 142	10 116	10 097	10 045	10 009		
<b>(KSH)</b>	110	298	362	742	549	401	305		
<b>SAV eset</b>	2863	2210	2210	1388	1485	1853	1403	13412	1916
<b>SAV személy</b>	1845	1462	1295	1290	1362	1025	1028	9307	1330
<b>CV eset</b>	122147	127095	150718	137638	146156	132624	151298	967767	138239
<b>CV személy</b>	107573	109699	122236	124745	131201	109704	126266	831424	118775
<b>SAV/CV eset%</b>	2,34	1,74	1,47	1,01	1,02	1,4	0,93	1,39	1,39
<b>SAV/CV személy%</b>	1,72	1,33	1,06	1,03	1,04	0,93	0,81	1,12	1,12
<b>Incidencia</b>	18,09	14,33	12,77	12,75	13,49	10,2	10,27	13,14	13,14

Incidencia = SAV beteg/ 100000 lakos/év; KSH = Központi Statisztikai Hivatal; CV = cerebrovascularis betegség.

Jelen adataink szerint a betegek több mint 20%-ában nem történt CT vizsgálat, ez 2009-ben mindenképpen soknak tekinthető (bár egy részükben MRI készült). Óváryék 1997/98-as vizsgálatában a betegek 18%-ában hiányzott a képalkotó vizsgálat.

A SAV a modern vizsgáló módszerekkel jól és pontosan diagnosztizálható, gyakorlatilag mindig kórházi felvételt jelent. Az irodalmi adatok alapján a SAV-t szenvedett betegek 10-15%-a meghal a kórházba szállítása előtt (van Gijn 2007), ezek a betegek egyformán hiányoznak a mi vizsgáltunkból, illetve Óváry és társai vizsgálatából is. Nem zárható ki, hogy nem primer SAV esetek is lehetnek az adatbázisban. De traumás SAV diagnózisára van külön BNO kód (S0660), ami nem volt benne a lekérdezésben. A véralvadási

zavarból származó szekunder SAV esetek kerülhettek esetleg az adatbázisba, de ezek száma nem lehet jelentős. A korábban közölt hazai adatokhoz képest magas betegszám és alacsonyabb halálozás, valamint az alacsony CT arány alapján felmerül, hogy nem akut SAV-as esetek is jelentésre kerülhettek az I60-as kódokkal. Ezek száma szintén csekély lehet, mert a lekérdezésben az aktív fekvőbeteg osztályok által jelentett adatok voltak benne, a rehabilitációs és krónikus/ápolási osztályok adatai nem. Van külön kód: I6900 pókhálóhártya alatti vérzés következményeire, de ez nem lehet ápolást indokoló fődiagnózis.

A halálozás (kórházi) a nemzetközi adatokhoz (Európában átlag 44%, de széles határok: 8 és 64% között) (Nieuwkamp 2009) képest alacsony, de csak a bennfekvés alatti halálozást tudtuk vizsgálni. Az átlagos ápolási idő 6 és fél nap volt, így a szokásos 28 napos / 1 havi mortalitással összehasonlítva egyébként is jóval kisebb halálozás várható. Óvályék vizsgálatában a 28 napos halálozás 33% volt.

A női többség megfelel az irodalmi adatoknak, a harang alakú életkori görbe azonban nem, mert a legtöbb tanulmányban az életkorral nő az incidencia (de Rooij 2007, van Gijn 2007). Az 5. ábra a férfi-nő esetszám különbséget is mutatja életkoronként. Érdekessége, hogy az 51-60 éves korban a legnagyobb (háromszoros) a különbség a férfi-női esetek között. Ismert, hogy a postmenopausalis időszakban nő meg a SAV előfordulása nőkben a férfiakhoz viszonyítva (Longstreth 1994, Mhurchu 2001, de Rooij 2007). Az aneurizmák az élet során alakulnak ki (Schievink 1997, van Gijn 2007) nem veleszületettek, mint azt régebben gondolták. A menopause után csökken az ösztrogén

szint, ami nem csak a bőr kötőszövetének változását vonja maga után, hanem az ereket is (Wildman 2008). Az áramlási viszonyok is valószínűleg mások a nők ereiben (Kongable 1996) (kisebb ér, nagyobb sebességű, turbulensebb áramlás, számítógépes áramlás-modellzés is utal erre)(Lindekleiv 2010). A menopausa után az atherosclerosis is felgyorsul, ami szintén sérülékenyebbé teszi az ereket. Vannak rá adatok nagy betegszámú vizsgálatokból, hogy az időben elkezdett postmenopausalis hormonpótlás SAV preventív hatású (Longstreth 1994, Mhurchu 2001). Eltérés az irodalmi adatokhoz képest, hogy már a 21-40 éves korcsoportban is női túlsúly van, japán adatainkban és de Rooij metaanalízésben csak a hatodik évtizedtől figyelhető ez meg. Debreceni adatainkban azonban már 35-40 éves kortól gyakoribb a SAV előfordulása nőkben, ez tehát magyar sajátosság lehet. Hozzájárulhat a magyar betegek alacsonyabb életkora is. Továbbá figyelembe kell vennünk, hogy az általunk lekért OEP adatokban 21-40 éves korcsoport szerepel, kisebb életkori csoportokra bontott adat nem áll rendelkezésünkre, de a debreceni adatok alapján valószínű, hogy a nemi különbség 35-40 éves kor körül jelenhet meg.

A lokalizációval jelentett 531 személynél az aneurizmák előfordulási arányában eltérés van az irodalmi adatokhoz képest. Az ACM aneurizmák aránya nagyobb, az ACI (beleértve az arteria communicans posteriort - ACoP) aneurizmák aránya kisebb az irodalmi adatoknál. Kassel (Kassel 1990) és Yasargil (Yasargil 1984) munkáiban: ACM: 18-22%, ACI (ACoP-ral): 29-31%. A debreceni adatainkban is 33% az ACM, ez tehát lehet magyar sajátosság, nemcsak a sok lokalizáció nélküli eset következménye. De az ACI a debreceni adatainkhoz (25%) képest is kevés. Ismert, hogy az ACoA férfiakban jóval

gyakoribb, nőkben az ACI (Kongable 1996, Yasargil 1984). Az AVM gyakoribb, mint a nemzetközi adatokban (ahol 5% alatt) (van Gijn 2007). A hipertonia csak korlátozottan értékelhető, mert nem kötelezően jelentendő adat, így csak azt tudhatjuk, hogy legalább ekkora az aránya. Hangsúlyozandó azonban, hogy így is a betegek több mint 60%-a hipertóniás, ami jóval magasabb a nyugati adatoknál: Dél-Svédországban 28.3% (Nilsson 2000), Franciaországban 31-34% (Charpentier 1999), USA-ban 47% (Kale 2013).

A négy megyében, ahol orvosi egyetem van (Baranya, Hajdú-Bihar, Csongrád megye, illetve Budapest az országos intézetekkel), magasabbak az esetszámok, mint más megyékben. A betegek végső ellátása általában ezen kiemelt intézményekben történik. A lakóhely szerint illetékes kórházban sokszor csak átmeneti ellátás során születik meg a diagnózis, majd a végleges ellátó helyen jelenik meg az eset, nem a lakóhely szerinti megyében. Azokban a megyékben, ahol van a SAV idegsebészeti ellátására alkalmas kórház alacsonyabb a halálozás. Ennek egyrészt oka a jobb ellátás, másrészt a szállítható állapotú, intervencióra alkalmas betegeket ezekbe az intézményekbe helyezik át. Így az alap ellátó helyen rosszabb állapotú betegek maradnak, magasabb halálozást eredményezve.

Az esetszám januárban és februárban a legnagyobb, augusztusban a legkisebb, ez megfelel az irodalmi adatoknak.

### 5.3. A vazospazmus meghatározó tényezői a debreceni SAV adatbázisban

Debrecenben a betegek 22%-ában alakult ki szimptomás vazospazmus, a vizsgált tényezők (hypertonia, nem, életkor, aneurizma lokalizáció, Fisher és Hunt-Hess kategória) közül egyedül a női nem bizonyult szignifikáns prediktorának.

Az észlelt női túlsúly megfelel az irodalmi adatoknak, az aneurizmák aránya viszont jóval magasabb feltehetően beválogatási torzítás (referring bias) miatt. Az eseti halálozás nem változott a megfigyelési időszak alatt, ez a már hivatkozott metaanalízis javuló trendjével szemben áll.

A szimptomás vazospazmus előfordulási aránya hasonló az irodalmi adatokhoz (Harrod 2005).

Mivel az adatgyűjtés jóval hamarabb kezdődött az újabb CT vérmennyiség súlyozó skálákat nem tudtuk tesztelni, azonban a mi eredményeink is azt jelzik, hogy az eredeti Fischer skála felülvizsgálatra szorul. Vizsgálatunkban a rupturált aneurizma elhelyezkedése nem befolyásolta a vazospazmus kialakulásának veszélyét. Eredményeink az mutatják, hogy a női nem hajlamosít szimptomás vazospazmusra. Rendelkezésre áll adat arra, hogy a női nem hajlamosít angiographiás vazospazmusra (Rosenltn 1993, Rytllfors 2010), azonban a vizsgálatok többsége nem talált összefüggést a nem és a vazospazmus előfordulása között (Harrod 2005).

Ellentmondóak az életkorral kapcsolatos vizsgálatok is (Harrod 2005, Lee 2013). Néhány vizsgálatban a fiatal kor volt prediktív szimptomás vazospazmusra (Charpentier 1999, Jabbarli 2013, Magge 2010, Torbey 2001), azonban a mi vizsgálatunkban nem. Smith és tsai (Smith 2005) vizsgálatában a nem, életkor, Hunt-Hess és Fisher érték közül egyik

sem volt szignifikánsan prediktív. Ryttefors és tsai (Ryttefors 2010) vizsgálatában az életkor nem volt prediktív, sem angiographiás sem szimptomás vazospazmusra. Lanzino és tsai nagy esetszámú vizsgálatában (Lanzino 1996) a 906 beteget 5 korcsoportba osztották és több szimptomás vazospazmust találtak az idősebb korcsoportokban, ugyanakkor nem találtak szignifikáns különbséget az angiographiás vazospazmus előfordulásában. Kale és tsai vizsgálatában (Kale 2013) a fiatal (<50) életkor a vazospazmus mindkét formájára prediktív volt, míg a nem, Hunt-Hess és Fisher kategória nem volt prediktív (15. táblázat).

## 15. táblázat

### A szimptomás vazospazmus több prediktorát is vizsgáló tanulmányok

Vizsgálat	N	Fiatal életkor	Női nem	Fisher	Jó Hunt-Hess*	Lokalizáció
<b>Charpentier 1999</b>	244	+	neg	neg	+	neg
<b>Smith 2005</b>	134	neg	neg	neg	neg	NA
<b>Ryttefors 2010</b>	413	neg	+ <sup>§</sup>	NA	NA	NA
<b>Kale 2013</b>	108	+	neg	neg	neg	NA
<b>Jabbarli 2014</b>	70	+	neg	neg	neg	NA
<b>Jelen vizsgálat</b>	457	neg	+	neg	neg	neg

\* Hunt-Hess 1-2; <sup>§</sup> angiographias vazospazmus; N = esetszám; NA = nincs adat

Vizsgálatunkban a 2-es és 3-as Hunt-Hess érték vazospazmusra hajlamosított az egyváltozós analízisben. Azonban nehéz a szimptomás vazospazmus diagnózisa magas Hunt-Hess kategória esetén, így az eredmények értékelésben külön óvatosság szükséges. Többváltozós analízis már a mi vizsgálatunkban sem mutatott szignifikáns eredményt.

A vizsgálati elrendezések, a használt életkori határok és vazospazmus definíciók különböznek az irodalomban fellelhető egyes vizsgálatokban, ez megnehezíti az

eredmények összehasonlítását, továbbá legalább részben felelős lehet az eredmények eltéréseért.

Vizsgálatunk hátránya a hosszú adatgyűjtési idő. Bár a diagnosztikus eljárások nem változtak jelentősen, de a betegek jellemzői és a rutin kezelés változhatott 1987 és 2004 között. Ugyanakkor ezen időszak alatt a klinikai kimenetelben nem találtunk szignifikáns különbséget. Már említett hátránya vizsgálatunknak, hogy az újabb vazospasmus előrejelző skálákat nem használhattuk, mert az adatgyűjtési periódus után fejlesztették ki őket. Előnye ugyanakkor vizsgálatunknak a nagy esetszám, az egyik legnagyobb az irodalomban. Továbbá nem csak Magyarországról nem közöltek még ilyen adatokat, hanem Közép-Európa más országaiból sem.

### *Új eredményeink*

1. Megállapítottuk Japán Akita tartományában a SAV incidenciáját. A nyers incidencia 27/100 000, férfiakban 20, nőkben 33/100 000. 1989 és 1998 között férfiakban az incidencia stabil volt, nőkben viszont szignifikánsan nőtt, valószínűleg a lakosság öregedése miatt. Nőknél az incidencia az életkorral nőtt 75 éves korig, férfiakban 55 éves kornál plató volt megfigyelhető. Megállapítottuk továbbá, hogy az eseti halálozás 26.7% és stabil volt a vizsgált időszakban. Az incidencia nyáron a legalacsonyabb, továbbá két diurnális csúcs volt megfigyelhető 7 óránál és 17 óránál.
2. A hazai adatokat elemezve megállapítottuk, hogy a SAV incidenciája Magyarországon a korábban közölt adathoz képest jelentősen magasabb lehet. 2009-ben még mindig voltak olyan kórházi osztályok, ahol CT vizsgálat nélkül

kezelték SAV-t. Kimutattuk, hogy Magyarországon is a hideg hónapokban gyakoribb a SAV, nyáron ritkább.

3. Magyarországról, de Közép-Európából is elsőként közöltünk a szimptomás vazospazmus gyakoriságáról adatot: Debrecenben 22%. Elemeztük továbbá a vazospazmus előjelezőit, a vizsgált tényezők közül egyedül a női nemet találtuk szignifikáns prediktornak. Vizsgálatunk is alátámasztja, hogy a régóta használt Fisher skála felülvizsgálatra szorul.

## 6. Összefoglalás

A subarachnoideális vérzés (SAV) a stroke esetek kb. 5 százalékát teszi ki, de jelentősége annál fontosabb, mert viszonylag fiatal korban jelentkezik, mortalitása elérheti az 50%-ot, illetve magas a súlyos maradványtünetekkel gyógyulók aránya.

Az Akita Stroke Regiszter adatai alapján megállapítottuk, hogy Japán Akita tartományában a SAV nyers incidenciája 27/100 000, férfiakban 20, nőkben 33/100 000. A Japán más részeiről jelentett adatokhoz hasonlóan jóval magasabb, mint a világszerte. 1989 és 1998 között férfiakban az incidencia stabil volt, nőkben viszont szignifikánsan nőtt, valószínűleg a lakosság öregedése miatt. Nőknél az incidencia az életkorral nőtt 75 éves korig, férfiakban 55 éves kortól plató volt megfigyelhető. A 28 napos halálozási arány 26.7% és stabil volt a vizsgált időszakban. Az incidencia nyáron volt a legalacsonyabb. Két napszaki csúcsot figyeltünk meg: 7 óránál és 17 óránál. A magyar kórházak által az OEP felé 2009-ben lejelentett adatokat elemezve megállapítottuk, hogy a SAV incidenciája Magyarországon a korábban közölt adathoz képest jelentősen magasabb lehet. Még 2009-ben is voltak olyan kórházi osztályok, ahol CT vizsgálat nélkül kezeltek SAV-t. Kimutattuk, hogy Magyarországon is a hideg hónapokban gyakoribb a SAV, nyáron ritkább. A debreceni SAV adatbázisban szereplő betegek 22%-ában fordult elő szimptomás vazospasmus. A nemet, életkort, hipertóniát, aneurizma lokalizációt, Hunt-Hess és Fisher kategóriát figyelembe véve többváltozós logisztikus regresszióval egyedül a női nemet találtuk szignifikáns prediktornak. Vizsgálatunk is alátámasztja, hogy a sokáig használt Fisher skála felülvizsgálatra szorul.

## Summary

Subarachnoid hemorrhage (SAH) accounts only for 5% of stroke cases, but its impact is great because it strikes at a fairly young age, its mortality can be as high as 50% and it can result in significant disability in a high proportion of the cases. Using the Akita Stroke Register we analyzed the incidence of SAH in Akita Prefecture, Japan. The crude annual incidence rate was 27 per 100 000, 20 in men, and 33 in women. These rates are much higher than the world average, similarly to data reported from other regions of Japan. Between 1989 and 1998 the incidence was stable in men, however there was a significant increase in women probably attributable to the aging of the Japanese population. In women the incidence peaked at 75 years of age, in men it reached a plateau after 55 years of age. Case-fatality was 26.7% and stable in the observation period. The incidence was lowest in the summer months. Two diurnal peaks were observed: one at 7 a.m. and another at 17 p.m. Analyzing the data supplied by the Hungarian hospitals about their inpatient services to the National Health Insurance Fund in 2009 we concluded that the incidence of SAH should be higher in Hungary than previously reported. There were still hospitals in 2009, where SAH patients were treated without CT examination. SAH was most frequent in the colder months and less frequent in the summer in Hungary too. According to the Debrecen SAH register 22% of the patients developed symptomatic vasospasm. We evaluated sex, age, hypertension, aneurysm location, Hunt-Hess and Fisher grades as predictors of vasospasm by multivariate logistic regression. Only female sex could be proved as a significant predictor. Our results support the necessity of re-evaluation of the Fisher grade.

## 7. Irodalomjegyzék

1. Abe T, Ohde S, Ishimatsu S, Ogata H, Hasegawa T, Nakamura T, Tokuda Y. Effects of meteorological factors on the onset of subarachnoid hemorrhage: a time-series analysis. *J Clin Neurosci* 2008;15:1005-1010.
2. Abla A, Wilson D, Williamson R, Nakaji P, McDougall C, Zabramski J, Albuquerque FC, Spetzler RF. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2014;120:391–397.
3. Andreasen TH, Bartek J, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013;44:3607-3612.
4. Bauer AM, Rasmussen PA. Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage *Front Neurol* 2014;5:72.
5. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:1402-1408.
6. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a

- guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
7. Cowperthwaite MC, Burnett MG. The association between weather and spontaneous subarachnoid hemorrhage: an analysis of 155 U.S. hospitals. *Neurosurgery* 2011;68:132-8.
  8. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1365-72.
  9. de Steenhuijsen Piters WA, Algra A, van den Broek MFM, Dorhout Mees SM, Rinkel GJE. Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2013;260:614-619.
  10. Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Intervent Neurol* 2013;2:30-51.
  11. Dhar R, Diringer MN. Relationship between angiographic vasospasm, cerebral blood flow, and cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:161-5.
  12. Dupont SA, Wijdicks EFM, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. *Neurocrit Care* 2009;11:172-176.

13. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1–9.
14. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified Fisher scale. *Neurosurgery* 2006;59:21-26.
15. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:1963-1968.
16. Hamada J, Morioka M, Yano S, Kai Y, Ushio J: Incidence and early prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Kumamoto Prefecture, Japan. *Neurosurgery* 2004;54:31-38.
17. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery* 2005;56: 633-654.
18. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990;21:1156–1161.
19. Hollingworth M, Chen PR, Goddard AJP, Coulthard A, Söderman M, Bulsara KR. Results of an international survey on the investigation and endovascular management of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischaemia. *World Neurosurg* 2015;83:1120-1126.

20. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14–20.
21. Inagawa T. Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Izumo city, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke* 2001;32:1499-1507.
22. Inagawa T. Seasonal variation in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in hospital- and community-based studies. *J Neurosurg* 2002;96:497-509.
23. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R, for the WHO MONICA project. A multinational comparison of subarachnoid haemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-1061.
24. Ishihara H, Kunitsugu I, Nomura S, Koizumi H, Yoneda H, Shirao S, Oka F, Morihiro Y, Yoshino H, Suzuki M. Seasonal variation in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with age and gender: 20-year results from the Yamaguchi cerebral aneurysm registry. *Neuroepidemiology* 2013;41:7-12.
25. Jabbarli R, Glasker S, Weber J, Taschner C, Olschewski M, van Velthoven V. Predictors of severity of vasospasm caused by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1332-1339.
26. Kale SP, Edgell RC, Alsheklee A, Haghghi AB, Sweeny J, Felton J, Kitchener J, Vora N, Bieneman BK, Cruz-Flores S, Abdulrauf S. Age-associated vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:22-27.

27. Kapinos G. Redefining secondary injury after subarachnoid hemorrhage in light of multimodal advanced neuroimaging, intracranial and transcranial neuromonitoring: beyond vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:259-67.
28. Kassel NF, Boarini DJ, Adams HP Jr, Sahs AL, Graf CJ, Torner JC, Gerk MK. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery* 1981;9:120-128.
29. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18-36.
30. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, Truskowski LL, Alves WM, Torner JC, Kassel NF. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84:43-48.
31. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassel NF, Bleck TP. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008;109:199-207.
32. Lai PMR, Dasenbrock H, Du R. The association between meteorological parameters and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *PLoS ONE* 2014;9(11):e112961.
33. Lanzino G, Kassel N, Germanson T, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 1996;85:410-418.

34. Lee Y, Zuckerman SL, Mocco J. Current controversies in the prediction, diagnosis, and management of cerebral vasospasm: where do we stand? *Neurol Res Int* 2013;373458, 2013 doi: 10.1155/2013/373458
35. Lindekleiv HM, Valen-Sendstad K, Morgan MK, Mardal K, Faulder K, Magnus JH, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen B. Sex differences in intracranial bifurcations. *Gend Med*. 2010;7:149-145.
36. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoidal haemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629.
37. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. *Ann Intern Med* 1994; 121:168-173.
38. MacDonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:44-58.
39. Magge SN, Chen HI, Ramakrishna R, Cen L, Chen Z, Elliott JP, Winn HR, Le Roux PD. Association of a younger age with an increased risk of angiographic and symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2010;112:1208-1215.
40. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Kallmes DF, Cloft HJ. Subarachnoid hemorrhage incidence in the United States does not vary with season or temperature. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1663-68.
41. Mérei FT, Bodosi M. A subarachnoideális vérzések előfordulása Dél-Dunántúlon. *Orv Hetil* 1973;26:1553-1557.

42. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D. Hormonal factors and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001;32:606-612.
43. Nieuwkamp D, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GE. Changes of case-fatality of subarachnoid hemorrhage over time, according to age, sex and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:635-642.
44. Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N, Brandt L, Säveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:601-607.
45. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S: Incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 2002;33:195-199.
46. Óváry C, Suzuki K, Nagy Z. Regional differences in incidence rates, outcome predictors and survival of stroke. *Neuroepidemiology* 2004;23:240-6.
47. Oyoshi T, Nakayama M, Kuratsu J. Relationship between aneurysmal subarchnoid hemorrhage and climatic conditions in the subtropical region, Amami-Oshima, in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39:585-591.
48. Pobereskin LH. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:340-343.
49. Raya A, Zipfel G, Diringer M, Dacey R, Derdeyn C, Rich K, Chicoine MR, Dhar R. Pattern not volume of bleeding predicts angiographic vasospasm in nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2014;45:265-267.

50. Rosenörn J, Eskesen V, Schmidt K. Clinical features and outcome in females and males with ruptured intracranial saccular aneurysms. *Br J Neurosurg* 1993;7:287-290.
51. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P, Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-33.
52. Ryttefors M, Enblad P, Ronne-Engström E, Persson L, Ilodigwe D, Macdonald RL. Patient age and vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2010;67:911-917.
53. Sanelli PC, Kishore S, Gupta A, Mangat H, Rosengart A, Kamel H, Segal A. Delayed cerebral ischaemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: proposal of an evidence-based combined clinical and imaging reference standard. *Am J Neuroradiol* 2014;35:2209-14.
54. Sarti C, Toumilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva E, Salmi K, Torppa J. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 1991;22:848-853.
55. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Eng J Med*. 1997;336:28-40.
56. Sivenius J, Toumilehto J, Immonen-Räihä P, Kaarisalo M, Sarti C, Torppa J, Kuulasmaa K, Mähönen M, Lehtonen A, Salomaa V. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland. *Stroke* 2004;35:420-425.

57. Smith ML, Abrahams JM, Chandela S, Smith, MJ, Hurst RW, Le Roux, PD. Subarachnoid hemorrhage on computed tomography scanning and the development of cerebral vasospasm: the Fisher grade revisited. *Surg Neurol* 2005;63:229–235.
58. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93-112.
59. Suzuki K, Sarti C, Tuomilehto J, Kutsuzawa T, Narva EV, Sivenius J, Salmi K, Kaarsalo E, Torppa J, Kuulasmaa K. Stroke incidence and case fatality in Finland and in Akita, Japan: a comparative study. *Neuroepidemiology* 1994;13:236-244.
60. Suzuki K, Izumi M. The incidence of hemorrhagic stroke in Japan is twice compared with western countries: the Akita stroke registry. *Neurol Sci* 2015;36:155-160.
61. Syme PD, Byrne AW, Chen R, Devenny R, Forbes JF. Community-based stroke incidence in a Scottish Population. The Scottish Borders stroke study. *Stroke* 2005;36:1837-43.
62. The ACROSS Group. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand. *Stroke* 2000;31:1843-1850.
63. Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, Williams MA, Ulatowski JA, Mirski MA, Razumovsky AZ. Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001;32:2005-2011.

64. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence and case fatality in New Zealand between 1981-83 and 1991-93. *Stroke* 1998;29:2298-2303.
65. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid hemorrhage *Lancet* 2007; 369: 306–18.
66. Vergouwen MD, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Vasospasm versus delayed cerebral ischaemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care* 2011;15:308-11.
67. Vermeer SE, Rinkel GJE, Algra A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1997;28:805-808.
68. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J: Cancer incidence in five continents. Vol 3. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1976: p 456.
69. Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S, Johnston JM, Sutton-Tyrrell K. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: The study of women's health across the nation. *Menopause*. 2008;15:414-421.
70. Wilson D, Nakaji P, Abla A, Uschold T, Fusco, Oppenlander M, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery* 2012;71:869–875.

71. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A: Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. Stroke 2000;31:2074-2079.
72. Yasargil MG. Microneurosurgery: In 4 Volumes. Stuttgart: Georg Thieme 1984  
Vol 1: p. 299-302.



Nyilvántartási szám: DEENK/199/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kozák Norbert  
Neptun kód: CB8A3R  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10036733

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kozák, N.**, Bereczki, D., Szabó, S.: Predictors of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a single center study of 457 consecutive cases.  
*Turk. Neurosurg. "Accepted by Publisher" (2015)*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.14408.-15.1>  
IF: 0.576 (2014)
2. **Kozák, N.**, Hayashi, M.: Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan.  
*J. Neurosurg. 106 (2), 234-238, 2007.*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2007.106.2.234>  
IF: 1.99





---

### További Közlemények

3. **Kozák N.**, Szabó S., Ajtay A., Bereczki D.: Adatok a magyarországi subarachnoideális vérzésekről: A kórházak 2009. évi jelentései alapján készült elemzés.  
*Idégyógyász. Szle.* 64 (11-12), 394-398, 2011.  
IF: 0.488
4. Bereczki, D., Kollár, J., **Kozák, N.**, Viszokay, K., Barta, Z., Sikula, J., Magyar, M.T.: Cortical spreading edema in persistent visual migraine aura.  
*Headache.* 48 (8), 1226-1241, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01183.x>  
IF: 3.081
5. **Kozák N.**, Csiba L.: Az epilepsziakezelés diétás vonatkozásai.  
*Idégyógyász. Szle.* 60 (5-6), 234-238, 2007.
6. Wéber, I., Puskár, Z., **Kozák, N.**, Antal, M.: Projections of primary afferent fibers to last-order premotor interneurons in the lumbar spinal cord of rats.  
*Brain Res. Bull.* 71 (4), 337-343, 2007.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.10.003>  
IF: 1.943

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,078**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,566**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.09.28.



## **8. Tárgyszavak / Key words**

Tárgyszavak: subarachnoideális vérzés, epidemiológia, incidencia, aneurizma, szimptomás vazospazmus, Fisher skála

Key words: subarachnoid hemorrhage, epidemiology, incidence, aneurizm, symptomatic vasospasm, Fisher grade

## 9. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőimnek **Prof. Dr. Bereczki Dánielnek** és **Dr. Szabó Sándornak**, hogy irányították tudományos munkámat és mind szakmailag, mind emberileg támogattak, biztattak az évek során.

Köszönöm **Prof. Dr. Csiba Lászlónak**, hogy lehetőséget adott a Klinikán, majd később is segítette pályámat.

Köszönet illeti **Suzuki Kazuot**, aki Japánban mentorom volt és Magyarországról is számíthattam segítségére. Továbbá a **JICA**-t (Japanese International Cooperation Agency), mely ösztöndíjával lehetővé tette, hogy az akitai Research Institute for Brain and Blood Vessels-ben töltsék 8 hónapot.

Köszönöm **dr. Ajtay Andrásnak** az OEP adatokkal kapcsolatos segítségét.

Külön köszönet **szüleimnek**, **feleségemnek** és **gyermekeimnek** türelmükért és támogatásukért.

## **10. Függelék**

A disszertáció alapját képező közlemények, illetve a közlésre elfogadott kézirat.