

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A PRIMER SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉS KLINIKAI
ÉS EPIDEMIOLÓGIAI JELLEMZŐI
MAGYARORSZÁGON ÉS JAPÁNBAN**

Dr. Kozák Norbert

Témavezetők: Prof. Dr. Bereczki Dániel és Dr. Szabó Sándor



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2015

A PRIMER SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉS KLINIKAI ÉS EPIDEMIOLÓGIAI JELLEMZŐI MAGYARORSZÁGON ÉS JAPÁNBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kozák Norbert okleveles neurológus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezetők: Prof. Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora
Dr. Szabó Sándor, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Dr. Kósa Karolina, PhD
Dr. Valikovics Attila, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2016. február 22. 11 óra, Debreceni Egyetem,
Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet 2. emeleti tárgyalóterme

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Banczerowski Péter, PhD
Dr. Sándor János, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Banczerowski Péter, PhD
Dr. Kósa Karolina, PhD
Dr. Sándor János, PhD
Dr. Valikovics Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

2016. február 22. 13 óra, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület
tanterme

1. Bevezetés és irodalmi előzmények

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. 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), intervenció neuroradiológia, neurointenzív osztály, idegsebészet.

A primer SAV kb. 85%-ban aneurizma rupturából származik. Az ún. nem-aneurysmalis 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. Az intracranialis anurizmák nem veleszületettek, hanem az élet során alakulnak ki. Rupturájukat valószínűleg a transmuralis artériás nyomás hirtelen megemelkedése váltja ki

pl. vérnyomáskiugrás, erős fizikai aktivitás. A SAV egyértelmű rizikófaktora a hypertensio, a dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás továbbá a kokainhasználat, kb. 10%-ban figyelhető meg familiaritás.

Maga az akut vérzés után a vazospazmus a halálozás és a maradandó károsodás vezető oka SAV betegekben. Angiographias vazospazmus akár a betegek 70%-ában is kialakul, míg szimptomás vazospazmus 20-30%-ukban.

1.1 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. A 2000-es években közöltek japán incidencia adatokat Kumamoto tartományból, Izumóból illetve a Shimokita félszigetről. Ezek megerősítették a korábbi adatokat.

Világszerte a legtöbb populációban a SAV gyakoribb nőkben. Férfi többséget figyeltek meg Finnországban. Délnyugat-Angliában, Svédországban és Japán egyes részein a férfiaknál platót észleltek, az incidencia egy bizonyos életkorig a korrallal nőtt, majd stagnált. Ausztráliában és Új-Zélandon bimodális eloszlás volt megfigyelhető férfiaknál, csúcsokkal a fiataloknál

és a legidősebbeknél, nőknél az incidencia folyamatosan nőtt az életkorral, de a menopausa után lassult. de Rooij számos vizsgálatot összegző szisztematikus elemzése azt találta, hogy a női dominancia a hatodik évtizedben alakul ki, illetve hogy a nemre korrigált incidencia az életkorral évente 1.06 faktorial (Poisson regresszió) nő.

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

1.2 A napszak és az évszak hatása a SAV gyakoriságára

A SAV ritkább délben és éjszaka, ez kapcsolatban lehet a vérnyomás circadián ingadozásával. Tokióban délelőtt 10 órasi csúcsot észleltek és egy kisebb csúcsot 18 órakor, hajnali 1 és 6 között volt legritkább a SAV. Izumóban két statisztikailag szignifikáns napi incidencia csúcsot regisztráltak: egyet reggel 6 és 10 óra között és egy másikat délután 4 és 8 között.

A SAV szezonálisága 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. Japánban hasonló eredményt kaptak Tokióban, Yamaguchi tartományban, Izumóban. Számos vizsgálat nem talált szezonalitást. Kiemelendő két nagy betegszámú amerikai vizsgálat, az egyikben 7700, a másikban 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 szezonális háttérben felvetették, hogy a hidegebb hónapokban a kevesebb napfény és alacsonyabb páratartalom lenne felelős a magasabb előfordulásért. Továbbá a hideg perifériás vazokonstrikiót, ezáltal vérnyomásemelkedést okozhat. Másik befolyásoló tényező lehet az alkoholfogyasztásban megfigyelhető szezonális, valamint a zárt térben való dohányzás a téli hónapokban. Magyar adatot a SAV szezonálisával kapcsolatban még nem közöltek.

1.3 Vazospazmus

Vazospazmus általában a SAV kezdete utáni 4-14 nap között jelentkezik, leggyakrabban 6-10 nap között. A SAV akut fázisát túlélők halálzásának mintegy 50%-áért a késői ischaemiás neurológiai károsodás (DIND, delayed ischaemic neurologic deficit) vagy szimptómás vazospazmus felelős. Szintén használt fogalom a DCI (delayed cerebral ischaemia) illetve neurovascularis esemény. 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. Minél kifejezettebb a spazmus annál valószínűbb a klinikai tünet, de súlyos szűkület is lehet tünetmentes és kismértékű is társulhat klinikai tünettől. Igazoltan (pl. CT követés) DCI-t szenvedett betegek jelentős részében - Dhar 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. Ezért a szakirodalomban vitatottá vált a különböző fogalmak egyenértékűsége illetve definíciója. Munkánkban a szimptómás vazospazmus kifejezést alkalmazzuk, mert az

adatgyűjtés (1987-2004) időszakában ez volt elfogadott. Az alábbi szimptomás vazospazmus definíciót használtuk: egyéb más okkal nem magyarázható új, késői fokális neurológiai deficit vagy mentális állapotromlás SAV betegekben.

1.4 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, leggyakrabban a felvételtkor készült CT-n látható vér mennyiségét Fisher vagy más értékelő skálával valamint elhelyezkedését, az életkort, a nemet, a Hunt-Hess vagy más a felvételi állapotot jelző skálát. A leginkább elfogadott prediktor a CT-n látható vér mennyisége. A még 1980-ban kidolgozott és általánosan elterjedt Fisher kategória prediktív értéke a 2000-es években megkérdőjeleződött. Felvetették továbbá, hogy nemcsak a vér mennyisége, hanem az elhelyezkedése is fontos a vazospazmus kialakulásában. Rendelkezésre áll adat arra, hogy a női nem hajlamosít angiographiás vazospazmusra, azonban a vizsgálatok többsége nem talált összefüggést a nem és a

vazospazmus előfordulása között. Ellentmondóak az életkorral kapcsolatos vizsgálatok is. Néhány vizsgálatban a fiatal kor volt prediktív szimptomás vazospazmusra, mások nem találtak szignifikáns összefüggést, míg Lanzino és tsai nagy esetszámú vizsgálatában több szimptomás vazospazmust találtak az idősebb korcsoportokban, ugyanakkor nem találtak szignifikáns különbséget az angiographiás vazospazmus előfordulásában. Nehéz a szimptomás vazospazmus diagnózisa magas Hunt-Hess grádus 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.

2. 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. 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), hypertonia (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 érmalformáció) is megjelöl 10 lehetőséggel. A lekérdezésbe bevontuk a demográfiai adatokat, társdiagnózisokat, az elvégzett vizsgálatokat, a kórházi halálozást, felvétel idejét. A következő adatokat vizsgáltuk: nem, életkor, diagnózis, hypertonia, mint társdiagnózis, 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.

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 beteg jellemzőket vizsgáltuk: nem, életkor, aneurizma jelenléte és lokalizációja, Fisher kategória a felvételi CT-n, hypertonia, felvételi Hunt-Hess kategória, 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.

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. A konfidencia

intervallumokat a Poisson eloszlás alapján számítottuk ki. A folyamatos változókat ANOVA vagy Mann-Whitney teszttel, a kategóriális változókat χ^2 vagy Fischer teszttel elemeztük. Lineáris regresszióval (az incidencia természetes logaritmus az év függvényében) vizsgáltuk az időbeli változást. Az évszaki és napszaki ingadozást χ^2 teszttel elemeztük. A statisztikai számításokat SPSS (Statistical Package of Social Sciences) szoftverrel végeztük.

A vasospasmus prediktorainak vizsgálatokor a folyamatos változókat ANOVA-val, a kategóriális változókat χ^2 teszttel hasonlítottuk össze. Egyváltozós és sokváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk a szimptomás vazospasmus prediktorait. Az alábbi változók kerültek tesztelésre, mint lehetséges prediktorok: életkor (folyamatos változóként illetve 50 évnél dichotomizálva), nem, hipertonia, Hunt-Hess és Fisher kategória felvételkor, aneurysma 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 Statistical Package of Social Sciences (SPSS) szoftverrel végeztük.

4. Eredmények

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 nőtt, mindazonáltal standardizálás után ez a tendencia eltűnt. Az életkorról párhuzamosan az incidencia nőtt nőknél 75 éves korig, férfiaknál elért egy platót 55 éves kor felett.

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). A 28 napos halálozás 26.5% volt férfiak és 26.8% nők esetén.

A betegek 83.5%-ában igazolódott aneurizma, 1%-ban AVM. 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.

Külön elemezve az igazolt aneurizmalis 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 aneurizma szignifikánsan gyakoribb volt nőkben, AcoA férfiakban. Elemeztük a különböző jellemzők függését az aneurizma helyétől. Az ACP-t kizártuk az alacsony esetszám miatt. Paresis gyakoribb volt ACM és BA, halálozás a vertebrobasilaris artériák aneurizmája 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: az elsőt reggel hét órakor, a másikat délután 5 órakor ($p < 0.001$). Az incidencia alacsonyabb volt nyáron és a legmagasabb tavasszal mindkét nemben ($p=0.015$ férfiaknál és $p=0.063$ nőknél).

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. 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. Az esetszám az 51-60 éves korcsoportig a korról nő, onnantól csökken. A női túlsúly már a 20-40 éves korcsoportban is megfigyelhető és

legkifejezettebb 51-60 éves kor között. Legmagasabb volt az esetszám Budapesten, Baranya, Csongrád és Hajdú-Bihar megyékben. A halálozás kisebb azokban a megyékben, ahol van idegsebészeti ellátás. A betegek majd fele közelebről meg nem határozott vagy egyéb SAV diagnózisú. A többi esetben a vérzésforrást megjelölték. 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.

4.3. A vasospasmus 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 jelent-e. Ezek az esetek kerültek be a jelen vizsgálatba. A nőbetegek szignifikánsan idősebbek voltak és nagyobb arányban volt magas

vérnyomásuk. A halálozási arány (case fatality) 32.5% volt, ebben nem volt szignifikáns változás a vizsgált időszakban. A betegek 94.9%-ában volt igazolható aneurizma.

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 kategória (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 vazospasmusra. Többváltozós logisztikus regresszióval az életkor, nem, Hunt-Hess és Fisher érték, 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.

5. Megbeszélés

5.1. Akita - Japán

Az általunk Akita tartományra megállapított incidencia hasonló Japán más területeihez, magasabb, mint a világ többi részén kivéve Finnországot. A többi japán vizsgálathoz hasonlóan magasabb volt az incidencia nőknél, főleg idősebb korban. A férfiaknál észlelt életkori platót Shimokitában és Kumamoto-ban is leírták. Vizsgálatunkban a nyers incidencia szignifikáns növekedését találtuk nők körében, Izumóban 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 nemből 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. Egy metaanalízis világszerte a halálozás 17%-os csökkenését találta 1973 és 2002 között, ez egyrészt jelentősen hosszabb időszak, mint vizsgáltunkban, másrészt jelentős regionális különbségeket is kimutattak.

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

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 a jelentett 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 10/100000/éves standardizálatlan incidenciát jelent, ami közel van a világátlag 9/100000-hez. Magyarországról Óváry és társai 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 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. 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, 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) 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 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. Adataink szerint 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. Az aneurysmák az élet során alakulnak ki nem veleszületettek, mint azt régebben gondolták. A menopausa után csökken az ösztrogén szint, ami nem csak a bőr kötőszövetének változását vonja maga után, hanem az ereket is. Az áramlási viszonyok is valószínűleg mások a nők ereiben (kisebb ér, nagyobb sebességű, turbulensebb áramlás, számítógépes áramlás-modellzés is utal erre). 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. Adataink szerint a női túlsúly már 40 éves kor körül kialakul Magyarországon, szemben a más országokból származó irodalmi adatokkal.

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 - PCom) aneurizmák aránya kisebb az irodalmi adatoknál. Kassel és Yasargil munkáiban: ACM: 18-22%, ACI (PCommal): 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. Az AVM gyakoribb, mint a nemzetközi adatokban (ahol 5% alatt). A hypertonia 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 hypertóniás, ami jóval magasabb a nyugati adatoknál: Dél-Svédországban 28.3%, Franciaországban 31-34%, USA-ban 47%.

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 idegsebészet a halálozás alacsonyabb, egyrészt a jobb ellátás miatt, másrészt csak a szállítható állapotú betegek kerülnek áthelyezésre ezekre az osztályokra, így a rosszabb állapotú betegek az elsődleges ellátó helyen maradva ott növelik a halálozást.

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

5.3. A vasospasmus meghatározó tényezői a debreceni SAV adatbázisban

Debrecenben a betegek 22%-ában alakult ki szimptomás vazospasmus, a vizsgált tényezők (hypertonia, nem, életkor, aneurizma lokalizáció, Fisher és Hunt-Hess érték) 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 szimptómás vazospazmus előfordulási aránya hasonló az irodalmi adatokhoz.

Mivel az adatgyűjtés jóval hamarabb kezdődött az újabb CT vérmennyiség gradáló skálákat nem tudtuk tesztelni, azonban a mi eredményeink is azt jelzik, hogy az eredeti Fischer skála felülvizsgálatra szorul. Vizsgálatunkban a rupturált aneurizma elhelyezkedése nem volt prediktív. Eredményeink az mutatják, hogy a női nem hajlamosít szimptómás vazospazmusra. Rendelkezésre áll adat arra, hogy a női nem hajlamosít angiographiás vazospazmusra, azonban a vizsgálatok többsége nem talált összefüggést a nem és a vazospazmus előfordulása között. Ellentmondóak az életkorral kapcsolatos vizsgálatok is. Néhány vizsgálatban a fiatal kor volt prediktív szimptómás vazospazmusra, azonban a mi vizsgálatunkban nem. Smith és tsai vizsgálatában a nem, életkor, Hunt-Hess és Fisher érték közül egyik sem volt szignifikánsan prediktív. Ryttefors és tsai vizsgálatában az életkor nem volt prediktív, sem angiographiás sem szimptómás vazospazmusra. Lanzino és tsai nagy esetszámú vizsgálatában 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 a fiatal (<50) életkor a vazospazmus mindkét formájára prediktív volt, míg a nem, Hunt-Hess és Fisher grádus nem volt prediktív.

Vizsgálatunkban a 2-es és 3-as Hunt-Hess grádus vazospazmusra hajlamosított az egyváltozós analízisben. Azonban nehéz a szimptomás vazospazmus diagnózisa magas Hunt-Hess grádus 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 beteg jellemzői és a rutin kezelés változhatott 1987 és 2004 között. Ugyanakkor ezen időszak alatt a klinikai kimenetelben nem találtunk szignifikáns különbséget. Már említett hátránya vizsgáltunknak, hogy az újabb vazospazmus előrejelző skálákat nem használhattuk, mert az adatgyűjtési periódus után fejlesztették ki őket. Előnye ugyanakkor vizsgálatunknak a nagy

esetszám, az egyik legnagyobb az irodalomban. Tovább nem csak Magyarországról nem közöltek még ilyen adatokat, hanem Közép-Európa más országaiból sem.

6. 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 előreljóit, a vizsgált tényezők közül egyedül a női nemet találtuk szignifikáns prediktornak. Vizsgálatunk is alátámasztja, hogy a sokáig használt Fisher skála felülvizsgálatra szorul.



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 alapján szolgáló közlemények

- 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)
- 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 subarachnoidealis vérzésekről: A kórházak 2009. évi jelentései alapján készült elemzés.
Ideggyógyász. 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.
Ideggyógyász. 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 alapján 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.



Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőimnek **Prof. Dr. Bereczki Dániel**nek 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.