

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Gál Judit

Az aneurysmás subarachnoideális vérzés egyes szövődményeinek klinikai vizsgálata

**Debreceni Egyetem
Idegtudományi Doktori Iskola
Debrecen, 2024**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Az aneurysmás subarachnoideális vérzés egyes szövődményeinek klinikai vizsgálata

Dr. Gál Judit

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Csilla



**Debreceni Egyetem
Idegtudományi Doktori Iskola
Debrecen, 2024**

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
BEVEZETÉS	7
IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
AZ AGYI VÉRKERINGÉS SZABÁLYOZÁSA.....	9
A SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉS.....	12
A SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZETT BETEG ÁTVIZSGÁLÁSA ÉS KEZELÉSE.....	15
A SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉS SZÖVŐDMÉNYEI.....	17
<i>Korai agysérülés</i>	17
<i>Késői cerebrális ischaemia</i>	18
<i>A vasospasmus</i>	19
<i>A vasospasmus pathophysiológiája</i>	19
<i>A vasospasmus diagnosztikája</i>	20
<i>Transcranialis színkódolt Doppler</i>	21
<i>A vasospasmus kezelése</i>	23
<i>A Takotsubo cardiomyopathia</i>	26
<i>A Takotsubo cardiomyopathia kockázati tényezői</i>	27
<i>A Takotsubo cardiomyopathia pathophysiológiája</i>	27
<i>A Takotsubo cardiomyopathia diagnózisa</i>	30
<i>A Takotsubo cardiomyopathia kezelése</i>	33
CÉLKITŰZÉSEK	35
PROFILAKTIKUS FOLYADÉKPÓTLÁSI STRATÉGIÁK VIZSGÁLATA ANEURYSMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	35
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA NEM TRAUMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	35
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	36
PROFILAKTIKUS FOLYADÉKPÓTLÁSI STRATÉGIÁK VIZSGÁLATA ANEURYSMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	36
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA NEM TRAUMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	38
STATISZTIKAI ELEMZÉS	42
PROFILAKTIKUS FOLYADÉKPÓTLÁSI STRATÉGIÁK VIZSGÁLATA ANEURYSMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	42
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA NEM TRAUMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	42
EREDMÉNYEK	43
PROFILAKTIKUS FOLYADÉKPÓTLÁSI STRATÉGIÁK VIZSGÁLATA ANEURYSMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	43
<i>Elsődleges végpont: vasospasmus kialakulása</i>	43
<i>Másodlagos végpontok: 30 napos mortalitás és kimenetel</i>	45
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA NEM TRAUMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN.....	47

<i>A TTS előfordulása a vizsgálati csoportban</i>	<i>49</i>
<i>Az életkor és a nem hatása a TTS előfordulására és súlyosságára</i>	<i>49</i>
<i>A rizikófaktorok hatása a TTS előfordulására</i>	<i>50</i>
<i>A rizikófaktorok és a TTS súlyossága közötti kapcsolat</i>	<i>50</i>
<i>A TTS előfordulása és a felvételtkorai súlyossági pontszámok közötti kapcsolat</i>	<i>51</i>
<i>A TTS súlyossága és a felvételtkorai súlyossági pontszámok közötti kapcsolat</i>	<i>53</i>
<i>A vasospasmus kialakulása és a TTS közötti kapcsolat</i>	<i>55</i>
<i>Laboratóriumi paraméterek</i>	<i>55</i>
<i>Az echocardiographiával mért paraméterek időbeli változása</i>	<i>58</i>
<i>A TTS súlyossága és a halálozás közötti kapcsolat</i>	<i>59</i>
<i>A TTS súlyossága és a betegek kimenetele közötti kapcsolat</i>	<i>59</i>
MEGBESZÉLÉS	60
PROFILAKTIKUS FOLYADÉKPÓTLÁSI STRATÉGIÁK VIZSGÁLATA ANEURYSMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN	60
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA NEM TRAUMÁS SUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉSBEN	62
ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	66
ÖSSZEFOGLALÁS	67
SUMMARY	68
TÁRGYSZAVAK -KEYWORDS	69
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	70
IRODALOMJEGYZÉK	71
PUBLIKÁCIÓS LISTA	99
FÜGGELÉK	101

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACA	arteria cerebri anterior
ACC	arteria carotis communis
ACE-I	angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotenzin-konvertáló enzim gátló
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
AcomA	arteria communicans anterior
AcomP	arteria communicans posterior
ACP	arteria cerebri posterior
ACS	acut coronaria szindróma
AMI	acut myocardiális infarctus
ARB	angiotenzin-receptor blokkoló
ASL	arterial spin labeling, artériás spin jelzett
AVM	arteriovenosus malformatio
β AR	β -adrenerg receptor
BK	bal kamra
BMI	body mass index, testtömegindex
Ca ²⁺	kalciumion
CBF	cerebral blood flow, agyi véráramlás
CCTA	coronaria computertomographiás angiographia
CK-MB	kretin-kináz MB
CO	cardiac output, keringési perctérfogat
CPP	cerebral perfusion pressure, cerebrális perfúziós nyomás
CRP	C-reaktív protein
CSD	cortical spreading depolarisation, kúszó depolarizáció
CT	computer tomographia
CTA	CT angiographia
cTnI	kardiális troponin I
cTnT	kardiális troponin T
CV	cerebrális vasospasmus
CVR	cerebrális vascularis rezisztencia
DCI	delayed cerebral ischemia, késői cerebrális ischaemia

DM	diabetes mellitus
DSA	digitális subtractio angiographia
EBI	early brain injury, korai agysérülés
EF	ejekciós frakció
EKG	electrocardiographia
GCS	Glasgow Coma Scale, Glasgow-skála
GOS	Glasgow Outcome Scale
HES	hydroxyethyl starch, hidroxil-etil keményítő
HH	Hunt-Hess
HPLC	High-performance liquid chromatography, nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia
IABP	intraaortikus ballonpumpa
ICP	intracranial pressure, intracraniális nyomás
IL	interleukin
kDa	kilodalton
LD	lumbalis drainage
LP	lumbal punctio
LVAD	left ventricular assist device, bal kamrai keringéstámogató eszköz
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction, balkamra kiáramlási obstrukció
MAP	mean arterial pressure, artériás középnyomás
MCP-1	monocytic chemoattractant protein-1
mFisher	módosított Fisher-skála
MLCK	myosin light-chain kinase, miozin könnyűlánc-kináz
MRI	magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás
MRA	MR angiographia
NIH	National Institutes of Health
NO	nitrogén-monoxid
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide, agyi natriuretikus peptid N terminális prohormonja
PaCO ₂	az artériás szén-dioxid parciális nyomása
PAI-1	plazminogénaktivator-inhibitor 1
PDE3	foszfodiészteráz 3
PI	pulzatilitási index

PKA	proteinkináz A
PF	pitvarfibrillatio
PW	pulzációs Doppler
RL	Ringer-laktát-Hartmann
RR	relative risk, relatív kockázat
SAV	subarachnoideális vérzés
SV	Stroke volumen
TCCD	transcranial color-coded Doppler, transcranialis színekódolt Doppler
TIA	transiens ischaemiás attack, átmeneti agyi keringészavar
Tamax	időben átlagolt maximális sebesség
TNF- α	tumor necrosis factor alfa
TTE	transthoracalis echocardiographia
TTS	Takotsubo cardiomyopathia
VA-ECMO	venoarterialis extracorporalis membránoxigenizáció
vWF	von Willebrand-faktor
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
WMS	wall motion score, falmozgás pontszám
WMSI	wall motion score index, falmozgás pontszám index

BEVEZETÉS

A subarachnoideális vérzés (SAV) magas mortalitással és morbiditással járó megbetegedés. Globálisan az összes stroke eset kb. 9,7%- ért felelős, ami arányait tekintve nem magas, mégis kiemelkedik jelentősége az agyi katasztrófák közül. (1) Az elmúlt időszakban nőtt azon betegek száma, akik túlélnek az ictust, de a túlélők közel 50%-ában az életminőségük nem éri el a vérzés előtti szintet. (2) A betegek leggyakrabban az aktívan dolgozó korosztályból kerülnek ki, átlag életkoruk 55 év, és jelentős százalékuk nem képes folytatni a korábbi munkáját a felépülést követően. (3) Károsodhat a funkcionális állapotuk, a kognitív funkciójuk, gyakori a depresszió, a szorongás, és a poszttraumás stressz. (4) A vérzést követő kedvezőtlen kimenetel hatalmas terhet ró az egészségügyre, de figyelembe kell venni a társadalmat, a gazdaságot és a családot érintő befolyását is.

A kedvezőtlen kimenetelt számos tényező befolyásolja. A legjelentősebb predictora a késői cerebralis ischaemia (DCI), amely végső soron azért alakul ki, mert az agyi perfúzió nem képes megfelelni a metabolikus igényeknek. Így minden olyan folyamat, mely csökkenti az agyi véráramlást (CBF), illetve emeli az agy metabolikus igényét, a DCI kialakulása felé sodorja a vérzett beteget, és megnö a kedvezőtlen kimenetel kialakulásának az esélye. A DCI meghatározása az elmúlt években egy paradigmaváltáson ment keresztül. Évtizedeken keresztül tartotta magát az az elképzelés, hogy a DCI oka a cerebralis vasospasmus (CV) kialakulása. Annak megállapítása, hogy az ischaemiás területek nem feltétlenül korrelálnak a vasospasmus eloszlásával, illetve az, hogy a DCI előfordulhat vasospasmus jelenléte nélkül is, vezetett ahhoz a felismeréshez, hogy a DCI egy multifaktoriális, idővel előrehaladó folyamat mely az agyi ischaemia klinikai megnyilvánulásában teljeseedik ki. Annak ellenére, hogy a vasospasmus kezelésére tett erőfeszítések nem javították a vérzés kimenetelét a várt mértékben, a vasospasmus preventioja, diagnózisa és terápiája továbbra is központi helyet foglal el a SAV betegek kezelésében. A vasospasmus kezelésének egyik fő indikációja, hogy a tünetes vasospasmus a CBF csökkentése révén szoros összefüggést mutat a DCI kialakulásával. A vasospasmus kezelésére máig az egyetlen I.a evidenciával adható gyógyszer az agyi erekre szelektíven ható Ca^{2+} csatorna blokkoló nimodipine. Évtizedeken keresztül a 3H terápiát (hypertonia, haemodilutio, hypervolaemia) tartották a kezelés egyetlen lehetőségének. Az indukált hypertonia feltételezett hatékonysága csak nem ellenőrzött esetsorozatokon alapul. Multicentrikus, retrospektív adatok azonban azt jelzik, hogy a szimptomás vasospasmusos betegek közel 80%-ánál a neurológiai tünetek javulása következett be a vérnyomás

megemelését követően. (5) Ezek az adatok együttesen azt sugallják, hogy az indukált hypertóniának még van létjogosultsága a vasospasmus kezelésében az euvolaemia fenntartása mellett. Azonban az továbbra is kérdés, hogy az euvolaemia fenntartása milyen infúziós oldatokkal érhető el. Az Európai Gyógyszerügynökség a kritikus állapotú, szeptikus betegek esetében a hidroxietil-keményítő (HES) használatának a korlátozását javasolta, mivel a használatuk során gyakrabban alakult ki veseelégtelenség, mint a krisztalloid oldatok alkalmazása mellett. Ismerve azonban a HES microcirculatora kifejtett előnyös tulajdonságait, valamint a keringési perctérfogatot (CO) emelő hatását, továbbra is vitatott, hogy ez a javaslat a SAV betegekre is vonatkozik-e.

A cerebrális vérátáramlás meghatározó elemei a CO, az artériás középnyomás (MAP), valamint a cerebrális vascularis rezisztencia (CVR), azonban a CO önmagában történő változásai is jelentősen befolyásolhatják a CBF-t. Emiatt fontos szerepe van a SAV-val összefüggő cardiovascularis szövődmények vizsgálatának, amelyek közül is kiemelendő a Takotsubo cardiomyopathia (TTS). Jelentőségét SAV miatt kezelt betegek kapcsán az adja, hogy a vérzett betegek akár 1,2-26%-ában előfordulhat. A TTS-ben kialakult balkamra dysfunctio, falmozgászavar (6) differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthet, mivel nehéz elkülöníteni az acut myocardialis infarctustól (AMI), emiatt késhet az aneurysma definitív ellátása. A SAV intracranialis nyomásfokozódást (ICP) okoz, mely csökkentheti a CBF-t. Ezt tovább súlyosbíthatja a kialakuló vasospasmus és a szívelégtelenség.

A Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikája regionális centrumként működik a SAV betegek kezelésében, így Intenzív Osztályunk közel 1,5 millió lakos ellátásáért felelős. Ismerve ennek a betegségnek a magas mortalitási és morbiditási adatait, célunkként tűztük ki, hogy a SAV kezelésével ne csak a túlélést, hanem a túlélő betegek életminőségét is javítsuk. A DCI okainak korai felismerése és kezelése hozzájárulhat a túlélők kimenetelének és életminőségének a javításához.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az agyi vérkeringés szabályozása

Az agy súlya a testtömegünk csupán kb. 2%-a, ezzel szemben a vérellátása meglehetősen nagy, 50 ml/100g szövet percenként, ami a normál szívteljesítmény közel 14%-a. A fokozott anyagcsere ellenére az agy mindössze 3-4 $\mu\text{mol/g}$ intracelluláris glikogént tartalmaz, valamint a glikogén forgalom sebessége is lassú, csak krónikus hypoglycaemia esetén biztosít glükózt. Figyelembe véve az agy magas oxigénigényét, a stabil agyi vérátáramlás kritikus fontosságú a normális agyműködéshez. A CBF szabályozása lokális és szisztémás mechanizmusok révén valósul meg. (7)

Az Ohm-törvény alapján az agyi véráramlás (CBF) kiszámítható a cerebrális perfúziós nyomás (CPP), és a cerebrális vasculáris rezisztencia (CVR) hányadosaként. A $\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$, azaz a cerebrális perfúziós nyomás az agy artériás és vénás rendszere közötti nyomásgradiensnek felel meg. Mivel kevés lehetőségünk van a duralis vénás sinusokban lévő nyomás mérésére, ezért hagyományosan az intracranialis nyomást használjuk a vénás vérnyomást helyettesítő értéknek. A fentieket figyelembe véve az agyi véráramlás a következő képlettel határozható meg: $\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR} = (\text{MAP} - \text{ICP}) / \text{CVR}$. Azaz a cerebrális véráramlást úgy számíthatjuk ki, ha az artériás középnyomás és intracranialis nyomás különbségét elosztjuk a cerebrális vasculáris rezisztenciával. (8)

Autoreguláció

Az agyi autoreguláció az agyi érrendszer azon képessége, hogy a vérnyomás, pontosabban a CPP változása ellenére a CBF széles határok között állandó maradjon. Az autoreguláció két formáját különböztetjük meg. A statikus autoreguláció a CVR lassú válaszát tükrözi a MAP változásra, egy beállt egyensúlyi állapotban, ezzel szemben a dinamikus autoreguláció a hirtelen bekövetkező nyomásváltozásokra adott másodperceken belüli reakció. (9)

Mivel az ICP jelentősen nem változik élettani körülmények között, a CPP-t elsődlegesen az artériás középnyomás határozza meg. A Hagen-Poiseuille-egyenletet követve az agyi érellenállást a következő módon határozhatjuk meg, $R = (8 l \eta) / \pi r^4$, ahol l az ér hossza, η a folyadék viszkozitása, r pedig az ér sugara. Mivel az agyi erek hosszát és a vér viszkozitását nem lehet gyorsan megváltoztatni, a dinamikus válasz, és így az agyi véráramlás

autoregulációja normális körülmények között az arteriolák átmérőjének változásán keresztül szabályozódik.

Amennyiben csökken a MAP, vasodilatatio és csökkent cerebrovascularis rezisztencia, míg a tensio emelkedésekor vasoconstrictio és a cerebrovascularis rezisztencia növekedése alakul ki. Így egészségesekben az autoregulációs tartományban, amely 60-150 Hgmm közötti MAP-nak felel meg, stabil agyi vérátáramlás tartható fenn. Az autoregulációs tartományon kívül a CPP és a CBF egyenes arányban áll egymással. Amennyiben a MAP 60 Hgmm-es érték alá csökken, agyi ischaemia, míg 150 Hgmm feletti MAP esetén hypertensiv encephalopathia alakulhat ki. (10)

Az agyi véráramlást myogén, neurogén, metabolikus és endothelialis folyamatok, és a vasomotor tónust befolyásoló artériás szén-dioxid parciális nyomása (PaCO_2) határozzák meg.

Myogén tónus

Az agyi véráramlás legfontosabb szabályozó mechanizmusa a myogén tónus változása, mely a Bayliss-effektuson keresztül valósul meg. A növekvő transmuralis nyomásra a simaizomsejtek kontrakcióval reagálnak, ezzel szemben csökkenő nyomás hatására vasodilatatio lép fel. A transmuralis nyomásváltozások ioncsatornákat és fehérjéket aktiválnak az érfalban, amely hatására kialakuló membrándepolarizáció feszültségfüggő kalciumcsatornákat nyit meg, ami Ca^{2+} beáramlásához vezet a simaizomsejtbe. A Ca^{2+} aktiválja a miozin-könnyűlánc-kinázt (MLCK), amely foszforiláció útján tovább aktiválja a miozint. A foszforilált MLCK növeli az aktin-miozin kölcsönhatást, ami az izomsejtek összehúzódását és érszűkületét okozza. (10, 11)

Neurogén válasz

A CBF neurogén szabályozása az agytörzsi vasomotor központban és a capillarisok szintjén történik. A capillarisok basalis membránját endothelsejtek alkotják, melynek külső felszínét astrocyták borítják be, melyek központi feladatot látnak el a neurovascularis válasz létrejöttében. Kulcsfontosságú lépés az aktivált perivascularis neuronok és astrocyták által vasoactív tulajdonsággal rendelkező neurotransmitterek felszabadulása. Jelentős szerepet tulajdonítanak a glutamátnak, mely az astrocyták intracellularis Ca^{2+} -szint változásán keresztül számos mediátor (többek között a nitrogén-monoxid (NO), a prostaglandin E2, az arachidonsav, és az epoxieikozatriénsav) felszabadulását okozza, megváltoztatva az érrendszeri

tónust, hogy a perfúziót lokálisan az agyi aktivitás térbeli és időbeli változásaihoz igazítsák.
(12)

Anyagcsere-mechanizmus

Az autoregulációt szolgáló anyagcsere-mechanizmus a kisebb, lokális homeosztázis változásainak kitett erekben játszódik le. Legjelentősebb triggere a vasomotoros válaszok kiváltásának az artériás szén-dioxid szint parciális nyomásának a változása. A PaCO₂ minden egyes Hgmm-rel történő emelkedése az agyi véráramlás nagyjából 4%-os növekedését okozza, ellenkezőleg a PaCO₂ csökkenés vasoconstrictiot eredményez. A PaCO₂ és a pH az endothelsejtekben termelődő NO és a prostanoidok révén az érfali simaizomsejt intracelluláris Ca²⁺ koncentrációjának megváltoztatásán keresztül hat a vascularis tónusra. Szintén fontos szerepet játszik a hypoxia az agyi vazoreaktivitásban. Az anaerob metabolizmus következtében kialakuló acidózis vasodilatatiót okoz. Hasonlóképpen, a súlyos hypoglycaemia (< 2 mmol/l) az agyi véráramlás növekedéséhez vezethet. (8,10)

Endothelialis mechanizmus

Az endothelsejtek parakrin módon vasodilatátor (NO), és vasoconstrictor ágenseket (tromboxan A₂ és az endotelin-1) választanak ki. A hírvivő molekulák nem kerülnek be a véráramba, hanem a szekréciós sejtek közelében maradva diffúzió útján érik el a célsejtet. Ezen vazoaktív mediátorok felszabadítása fontos szerepet játszik a vascularis tónus szabályozásában.
(7)

Cardiac output

A neuronális aktivitás metabolikus igényének kielégítésére az agy a cardiac output közel 15%-ban részesül. Bár a CO a teljes perifériás rezisztenciával párosulva az artériás vérnyomás egyik legfontosabb meghatározója, a CO önmagában történő változásai is befolyásolhatják a CBF-t. Egészséges felnőtteknél mind a CO csökkentése, mind a CO emelése lineáris korrelációt mutatott az agyi véráramlással, függetlenül az artériás vérnyomás vagy a PaCO₂ változásától.
(13)

A subarachnoideális vérzés

A subarachnoideális vérzés (SAV) incidenciája

A világszerte bekövetkezett összes stroke 62,4%-a ischaemiás stroke (7,63 millió [95% CI, 6,57-8,96 millió]), 27,9%-a (3,41 millió, [95% CI, 2,97-3,91 millió]) intracranialis vérzés, míg 9,7%-a (1,18 millió [95% CI, 1,01-1,39 millió]) subarachnoideális vérzés (SAV) volt a 2019-es GBD (Global Burden of Disease) Study szerint. (1)

A SAV incidenciája 1955 óta évi 1,7%-kal csökkent mind globálisan, mind Európában, 100.000 lakosra évente átlagosan 9 eset jut. A vérzés előfordulását számos tényező befolyásolja, mint a földrajzi elhelyezkedés, a betegek neme és kora. (14) Gyakoribb előfordulás miatt korábbi vizsgálatokban jelentős figyelmet kapott Finnország és Japán. Finnországban már szintén csökkenés figyelhető meg a SAV incidenciájában. 1990 előtt 100.000 lakosra évente 16,6 SAV jutott, 2010-ben pedig 9,1. A világszerte észlelhető javuló adatokkal ellentétben Japánban egyedülként a SAV növekvő incidenciája figyelhető meg, a becslések szerint 2010-ben 28,0 eset (95% CI, 25,3-31,0) volt 100 000 főre vetítve. (15)

A földrajzi heterogenitáson túl a betegek neme is jelentős szereppel bír a SAV kialakulásában. A nők relatív kockázata (RR) 1,3 a férfiakéhoz képest. (15,16) Európai adatokat vizsgálva a SAV előfordulása 12,5/100.000 lakos/év volt a nők körében, míg 10,7 a férfiaknál.

A SAV incidenciája az életkor előrehaladtával nő. A legjelentősebb emelkedés az előfordulást tekintve az 55 év feletti nők körében volt megfigyelhető, melyet a menopausában észlelhető kollagén csökkenésével hoztak összefüggésbe. (15)

Az elmúlt évtizedekben javultak a mortalitási adatok, de még így is a betegek közel 22-26%-a meghal, mielőtt kórházi ellátásra kerülne, valamint a kórházban elhalálozott betegek száma is magas, globálisan 19-20%. A vérzést követően az 5 éven belüli mortalitás közel 50 %. (17, 18) Magyarországon évi kb. 1100 beteg kerül kórházi felvételre acut SAV miatt. (19,20)

Rizikófaktorok

Az elmúlt 3 évtizedben a SAV incidenciája világszerte kb. 40%-kal csökkent. Ebben a változásban fontos szerepet játszik valószínűleg, hogy a dohányzás és a hipertónia, mint a két legfontosabb kockázati tényező prevalenciája jelentősen csökkent. (15)

A dohányzás és a SAV közötti kapcsolatban jelentős szerepet játszik az a tény, hogy a dohányzás csökkenti az α 1- antitripszin szintet. Az α 1- antitripszin gátolja a neutrophil elasztáz aktivitást, megvédi az ereket a proteolitikus károsodástól. Hiányában a szérum proteáz-antiproteáz egyensúly felborul és a fokozott elasztin lebomlás révén hajlamosíthat az intracranialis aneurysma kialakulására. A dohányzás gyakoriságának minden egyes százalékkal való csökkenésével a SAV teljes, életkorral és nemmel korrigált előfordulása 2,4%-kal (95% CI, 1,6-3,3) csökkent. (21)

A hypertonia szintén fontos rizikófaktora a SAV kialakulásának. A systoles vérnyomás csökkenése 7,1%-kal (95% CI, 5,8- 8,4), míg a dyastoles vérnyomás csökkenése 11,5%-kal (95% CI, 8,8-14,3) mérsékli a SAV életkorral és nemmel korrigált előfordulási valószínűségét. (15)

Szintén kockázati tényezők közé sorolható a túlzott alkoholfogyasztás és szimpatomimetikus kábítószer (pl. kokain) használata. (22) A terhesség, a szülés, valamint a gyermekágy nem emeli a SAV előfordulását. (23) Amennyiben megvizsgáljuk a különböző táplálkozási szokásokat, a rostgazdag táplálkozás egyértelműen csökkenti a subarachnoideális vérzés előfordulását. (24)

Családi halmozódás ritka, de fontos kockázati tényező. Abban az esetben, ha a kettő vagy több, mint két elsőfokú rokon esetében kimutattak agyi aneurysmát, az előfordulás valószínűsége 12 %. (25) Genetikai eltéréseket vizsgálva aneurysma kialakulására és SAV-ra hajlamosít az interleukin-6 (IL-6) gén G572C polimorfizmusa, az autosomalis domináns polycystás vesebetegség, CDKN2B antisense inhibitor gén, SOX17 transzkripciót szabályozó gén, EDNRA gén jelenléte, valamint a 4. típusú Ehlers-Danlos szindróma, bár az utóbbi betegeknél az érrendszeri elváltozások többsége nem aneurysma. (26,27)

A SAV etiológiája

A SAV etiológiáját tekintve megkülönböztetünk traumás és nem traumás vérzést, utóbbi csoportot további két alcsoportra oszthatjuk, mint aneurysmás (kb. 85%) és nem aneurysmás (15-20%) csoport. (28)

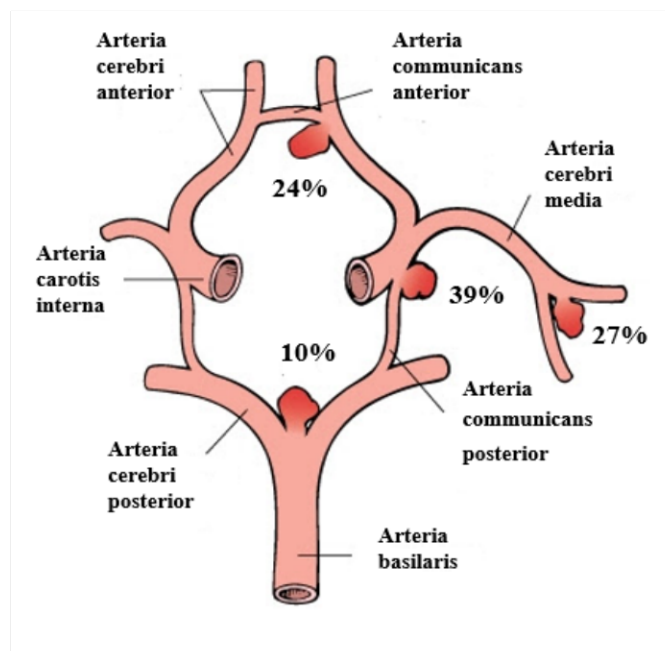
Az aneurysmák leggyakrabban a Willis-kör elülső részében, az erek elágazódásaiban alakulnak ki, beleértve az artéria communicans anterior (AcomA), és az artéria cerebri anterior (ACA), az artéria cerebri posterior (ACP) és az artéria carotis interna (ACI) találkozását, valamint az artéria cerebri media (ACM) elágazódását. A Willis-kör hátsó részén aneurysmák ritkábban

fordulnak elő, azonban jelentőségüket az adja, hogy rupturájuk esetén a vérzés kimenetele rosszabb. (29) (1. ábra)

Amennyiben SAV forrásaként aneurysma nem mutatható ki, az esetek nagy részében perimesencephalicus vérzés áll a háttérben. Az incidenciája 0,5/100.000 személyévre becsülhető, mely a spontán SAV-k 6,8%-a. (30)

1. ábra

Willis-körön elhelyezkedő aneurysmák lokalizációja és előfordulási gyakorisága
A kép forrása: sugarytooth.wordpress.com/2017/08/14/subarachnoid-hemorrhage



A subarachnoideális vérzés tünetei

A SAV legjellemzőbb és gyakran egyetlen tünete a váratlanul jelentkező, villámcsapásszerű fejfájás, mely azonnal maximális erősségű és a kezdetektől fogva intenzív. A betegek általában úgy írják le, hogy életük legrosszabb fejfájása. (31) Az esetek 10-43%-ban az anamnézisben előfordul 1 vagy több alkalommal sentinel, azaz figyelmeztető fejfájás, amely megelőzi az aneurysma rupturáját, és legtöbb esetben a vérzést megelőző 2 hétben jelentkezik. (32, 33)

A subarachnoideális vérzett beteg átvizsgálása és kezelése

Képalkotó vizsgálatok

Amennyiben az anamnézis és klinikai vizsgálatok alapján felmerül a SAV gyanúja, a koponya kontraszt nélküli computer tomographiás (CT) vizsgálata javasolt a vérzés kimutatására. A 6 órán belül elvégzett natív koponya CT 98,7%-os szenzitivitást mutat. (34) Amennyiben a CT vizsgálatot a tünetek megjelenését követően 6 órán túl készítik el, és az negatív, javasolt lumbal punctio (LP) elvégzése. (35)

A következő diagnosztikus lépés a vérzésforrás azonosítása. Elsődleges módja CT angiographia (CTA) vagy MR angiographia (MRA) elkészítése.

Az aneurysma ruptura diagnózisának gold standardja továbbra is a digitális subtractio angiographia (DSA), mely nagy segítséget jelent a diagnózis felállítása mellett az ellátás megtervezésében is. (29,36)

A SAV állapot súlyossági pontrendszerei

A vérzés súlyosságának a megítélésére, a betegek neurológiai állapotának felmérésében, valamint a betegség kimenetelének előrejelzésében számos pontrendszer áll a segítségünkre. Ezen skálák közel lineáris összefüggést mutatnak a vasospasmus és DCI kialakulásával. Minél magasabbak ezek a pontszámok, annál valószínűbb, hogy kialakul valamilyen korai vagy késői szövődmény. (37)

A módosított Fisher-skála (mFisher) az aneurysmás subarachnoideális vérzés radiológiai osztályozására szolgál, mely szoros összefüggést mutat a vasospasmus kialakulásának kockázatával. (38,39)

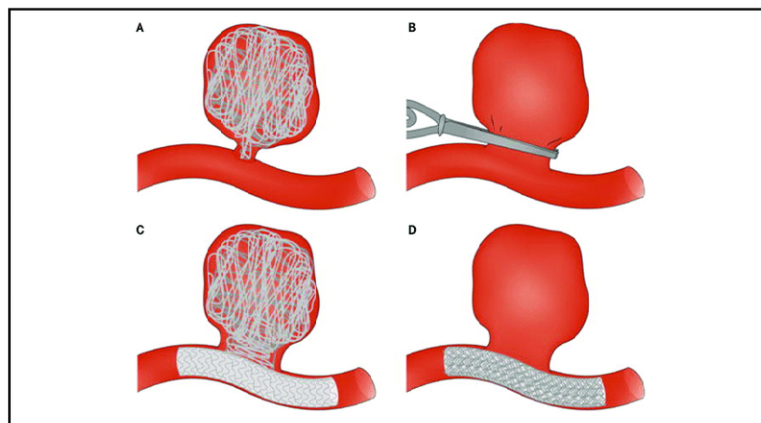
Leggyakrabban használt pontrendszerek SAV esetén a beteg tudatállapotának a felmérésére a Hunt-Hess (HH), a National Institutes of Health (NIH) stroke skála, a Glasgow-skála (GCS) valamint az utóbbin alapuló World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) score, mely a sérülés súlyosságának meghatározására és a betegség kimenetelének előrejelzésére szolgál SAV-ban. (40) A betegség kimenetelének a vizsgálatában segítségünkre van a Glasgow Outcome Scale (GOS), a módosított Rankin skála, a Karnofsky score, valamint a Barthel index. (Részletes leírásuk a Függelékben található.)

Az aneurysma kezelése

Aktuális irányelvek betartása és standardizált protokollok szerinti kezelés segítheti a SAV betegek ellátását, melynek elsődleges célja a rávérzés megelőzése. (41)

A rupturált aneurysma ellátása az egyetlen olyan módszer, mely bizonyítottan hatékonyan csökkenti a rávérzés esélyét, valamint megteremtheti a feltételeket a DCI kezelésére. (42) Az ellátás egy multidiszciplináris döntés alapján végezhető el, amelyben idegsebészek és intervenciós szakemberek vesznek részt. (43) **(2. ábra)**

2. ábra
Az agyi aneurysma sebészeti és endovascularis kezelési lehetőségei
A: coilozás, B: sebészi klippelés, C: stenttel kombinált coilozás, D: áramlásmódosító
A kép forrása: A Review Front. Physiol., 04 April 2018



Vérnyomás kontroll

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték a pontos célvérnyomásérték meghatározásához. Kerülnünk kell mind az extrém magas tensiót (180-200 Hgmm-es systoles érték), ami fokozza a rávérzés veszélyét, mind a hypotensiót, mivel az ronthatja az agyi perfusiót. Javasolt a fokozatos vérnyomáscsökkentés, és a vérnyomásingadozás kerülése. (44,45)

Antifibrinolyticus terápia

A rövid távú tranexámsav-kezelés nem jár előnyökkel a betegség kimenetelét tekintve, így az antifibrinolyticus terápia nem javallt a SAV betegek rutinszerű kezelésében. Azoknál a

betegknél merül fel az alkalmazása, akiknél nem jön szóba az aneurysma korai ellátása. (46, 47)

Az euvolaemia fenntartása

A SAV esetén a folyadékterápia alapvető célja a megfelelő agyi perfusio biztosítása, és a másodlagos agykárosodás minimalizálása. A folyadék státuszt és a haemodinamikai végpontok meghatározása kihívást jelent SAV-ban, különösen károsodott autoreguláció esetén. A folyadékszükséglet és a folyadékpótlásra adott válasz jelentősen változhat és nem áll rendelkezésre egyetlen olyan élettani vagy biokémiai paraméter sem, amely megfelelően tükrözné a folyadékvesztés komplexitását vagy a folyadékpótlásra adott választ. A SAV-at követően az euvolaemia fenntartása a cél, mely hatékony lehet a DCI megelőzésében és a funkcionális eredmények javításában. Gelder és munkatársai azt találták, hogy hypovolaemia esetén a betegek 58%-ánál alakul ki DCI, míg a hypervoleaemiát rosszabb kimenetellel és cardiopulmonalis komplikációk magasabb arányával hozzák összefüggésbe. A tüdőödéma kockázatának csökkentése, a DCI megelőzése és a funkcionális kimenetel javítása érdekében célzott folyadékbevitel javasolt az euvolaemia elérése érdekében, azonban az invazív haemodinamikai monitorozás előnyei még vitatottak. (57, 58, 59)

A subarachnoideális vérzés szövődményei

A SAV számos szövődménye ismert, és jelentős mértékben hozzájárulnak a kórképre jellemző magas mortalitáshoz és morbiditáshoz. Csoportosításuk történhet aszerint, hogy melyik szervet vagy szervrendszert érinti, vagy aszerint, hogy a vérzést követően mikor alakulnak ki. Ezek alapján megkülönböztethetünk neurológiai (például hydrocephalus, epilepsia), cardiopulmonalis (például neurogén pulmonalis oedema és Takotsubo cardiomyopathia) szövődményeket, valamint korai és késői károsodásokat.

Korai agysérülés

A vérzést követő első 72 órában jelentkező másodlagos agykárosodást nevezzük korai agysérülésnek (EBI). (48) A globalis cerebralis oedema kvantitatív biomarkerének számító

szelektív sulcus térfogat automatizált mérésével kimutatták, hogy az EBI sokkal gyakrabban, az esetek 61%-ban kialakul a korábban diagnosztizált 8%-hoz képest. (49)

Az EBI legfőbb oka a vér extravasatioját követő gyors ICP emelkedés. A folyamat CPP és CBF romláshoz és agyi ischaemia kialakulásához vezet. (50) A vér toxicitása, valamint CBF csökkenése együttesen indítja el azt a kaszkádot, mely gyulladási folyamatok, microcirculatio zavar kialakulása, vér-agy gát károsodás, valamint cerebralis oedema megjelenése révén a neuronok elhalásához vezetnek apoptosis, piroptosis, ferroptosis, necroptosis, valamint autophagia útján. (51, 52)

A korai agysérülésnek a legfontosabb szerepe az, hogy megteremti a vasospasmus és a DCI kialakulásának feltételeit. Az EBI korai kezelésének a másodlagos agykárosodás megelőzésére kell irányulnia. A megfelelő oxigenizáció, az agy anyagcsere igényének a kielégítése, a CPP megfelelő szinten tartása javítja a SAV kimenetelét.

Késői cerebralis ischaemia

A késői cerebralis ischaemia (DCI) a subarachnoideális vérzésen átesett betegek kedvezőtlen kimenetelének, morbiditásának legfőbb predictorai. A DCI a SAV-at követően a betegek közel 30%-ban alakul ki. Definíció szerint akkor beszélünk DCI-ről, ha új fokalisan neurológiai tünet (hemianopia, neglect, apraxia, aphasia, hemiparesis) alakul ki, ha a GCS 2 vagy több ponttal csökken, vagy ha legalább egy óra hosszúságú, feltételezhetően ischaemiához társuló tudatállapot romlást észlelünk, mely más okokkal nem magyarázható. (53)

Az 1940-es években már dokumentáltak a kutatók összefüggéseket a SAV, a cerebralis vasospasmus és a késleltetett agyi infarktusok között, ami ahhoz a meggyőződéshez vezetett, hogy a vasospasmus a DCI egyetlen oka. A paradigmaváltás akkor következett be, amikor felismerték, hogy az ischaemiás területek nem feltétlenül korrelálnak a vasospasmus eloszlásával, és a DCI előfordulhat vasospasmus jelenléte nélkül is. (54) A DCI egy multifaktoriális, idővel előrehaladó folyamat, melynek végső oka az, hogy az agyi perfúzió nem képes megfelelni a metabolikus igénynek, így minden olyan kóros eseménynek, melyek csökkentik az agyi perfúziót vagy növelik a metabolikus igényt, szerepe van a DCI kialakulásában. (55, 56)

A vasospasmus

A cerebralis vasospasmus egy radiológiai entitás, mely a koponyaalapi artériák focalis vagy kiterjedt szűkületét jelenti. Kialakulása 3-5 nappal az SAV után kezdődik, maximális szűkületét 5 és 14 nap között éri el, és 2 és 4 hét között fokozatosan oldódik. (60) Megkülönböztetünk szimptómás vagy aszimptómás vasospasmust. A szimptómás vagy más néven tüneteket is okozó vasospasmus az esetek 30-40%-ban alakul ki. Az aszimptómás vagy angiographiás vasospasmus az esetek akár 70%-ban is kialakulhat és a szűkültre csupán képalkotó vizsgálatokkal derül fény, neurológiai gócjeleket nem észlelünk ebben az esetben. (60,61) Szimptómás vasospasmussal összefüggően 20-30%-ban alakul ki DCI, de DCI kialakulhat angiographiás eltérés nélkül is. (62)

A vasospasmus pathophysiológiája

Annak ellenére, hogy 1951-ben már jelent meg tanulmány angiographiával igazolt vasospasmusról, az azóta eltelt több mint 70 év alatt sem sikerült a pathomechanismusát teljes mértékben tisztázni. A vasospasmust a vér extravasatioját követő pathologiai válaszok heterogenitása, az egyénekre jellemző eltérő reakciók és a folyamat összetettsége jellemzi. A fő szerepet a subarachnoideális térben lévő vér bomlástermékei játsszák, melyek az erek dysregulatiojához, elsődlegesen az artériák simaizmánának tartós összehúzódásához vezetnek, melynek következménye a CBF csökkenése és az ezzel járó neurológiai deficit. (62)

Az endothel kulcsfontosságú szereppel bír az érrendszer homeosztázisának a szabályozásában, az agyi véráramlás autoregulációjában, melyet számos vazóaktív kémiai anyag szintézisével és felszabadításával valósít meg. Az endothelium befolyásolja a thrombocyták kitapadását is, így hozzájárulnak a thrombusképződés fokozódásához és a CV súlyosbodásához. (63)

A SAV következtében kialakult mitochondriális károsodás és a lebomló haemoglobin, a felhalmozódó vas szabadgyökök túlzott termelődéséhez vezet, melyek károsíthatják a sejtfehérjéket és a lipideket. A keletkező lipidperoxidok foszfolipidek hidrolízisét aktiválják, ezáltal megnövelik a Ca^{2+} szintet, mely az artériák további érszűkületét okozza, valamint endothelsejtek degenerációját eredményezi. (64) A NO erőteljes vasodilatátor, melyet legnagyobb részben az endothelsejtek termelnek, így az endothel károsodása közvetlen hatással van a NO szint csökkenésére. A reaktív szabadgyökök az endothelialis nitrogén-oxid-szintáz gátlása révén csökkentik az NO képződését, valamint a csökkent mennyiség biohasznosulása is.

A NO szint csökkenése microthrombusok kialakulásához is vezet, mely az artériák szűkületével együtt további perfúzió csökkenést és végső soron sejthalált okoz. Az erythrocyták bomlástermékei, mint például a hem, a hemin és a methaemoglobin gyulladást okozó kaszkádot indítanak el. Az interleukin-1 (IL-1), az IL-6 és a tumor necrosis factor alfa (TNF- α) által kiváltott leukocita aktiváción keresztül emelkedik az endothelin-1 koncentrációja a liquorban, mely kifejezett vasoconstrictor hatással rendelkezik. (65, 66)

A SAV akut időszaka a szimpatikus idegrendszer jelentős aktivációjával, catecholaminok (adrenalin, noradrenalin) koncentrációjának a megemelkedésével jár. Az emelkedett noradrenalin szint az alfa-1 adrenerg receptorok aktiválódását okozza. A SAV által kiváltott endothel dysfunctio miatt csökken a vasodilatativ hatású faktor szintje, valamint károsodott myogén reaktivitást eredményez, aminek az lesz a következménye, hogy az endothelsejtek nem lesznek képesek szabályozni az értágasságot, így vasospasmus alakul ki. (67)

A vasospasmus diagnosztikája

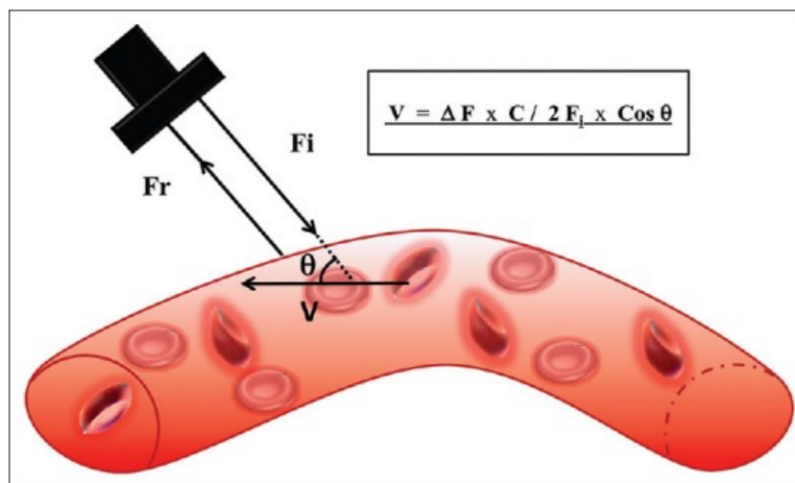
A vasospasmus diagnózisa klinika és képalkotó vizsgálatokon alapul. A képalkotó vizsgálatok közül a vasospasmus kimutatására továbbra is a DSA a gold standard vizsgálat, mely nemcsak a diagnózis felállítását, hanem a vasospasmus kezelését is lehetővé teszi. DSA korlátjai közé tartozik a tapasztalt szakemberek hiánya, a sugár és kontrasztanyag terhelés, illetve a beavatkozással összefüggő szövődmények, mint az átmeneti agyi keringészavar (TIA), embolia, mechanikus ingerre kialakuló spasmus, valamint az artériás punctio miatt kialakuló sérülések. (68)

CTA, perfúziós CT, MRA és az ASL (artériás spin jelzett) vizsgálatok alternatív megoldást jelenthetnek az érkaliberek, valamint a CBF noninvazív meghatározására, de ezek nem alkalmasak a vasospasmus szűrővizsgálatára. (62) A képalkotó vizsgálatok közül a transcranialis színekódolt Doppler (TCCD) az, mely leggyorsabban elvégezhető és korlátlanul ismételhető betegágy mellett a vasospasmus kimutatására. TCCD vizsgálat legfőbb limitációja, hogy a betegek 10-15%-ban a koponyacsont vastagsága miatt nincs megfelelő acusticus ablak, így vizsgálat nem végezhető el. (69)

Transcranialis színkódolt Doppler

A transcranialis színkódolt Doppler vizsgálat gyorsan elvégezhető, korlátlan számban ismételhető, nem invazív, és valós idejű méréseket biztosít az agyi érrendszerről. Használata a Doppler-effektuson alapszik, miszerint amikor egy adott frekvenciájú beeső hullám egy mozgó tárgyról, jelen esetben az intracerebrális erekben áramló vörösvértestekről visszaverődik, a visszavert hullám frekvenciája a mozgó tárgy sebességével (V) arányosan változik. A visszavert hullám és a beeső hullám frekvenciájának különbségét Doppler-eltolódásnak (ΔF) nevezzük. A kapott Doppler-jel az egyes vörösvértestek sebességének eloszlását spektrális formában jeleníti meg, melynek elemzésével megkapjuk a systoles csúcssebesség (V_s), a diastoles végsebesség (V_d), a gyorsulási időt, az időben átlagolt maximális sebességet (T_{max}) és a pulzatilitási indexet (PI). A Doppler-képlet segítségével az agyi véráramlási sebességet az alábbi egyenlettel számíthatjuk ki: $V = \Delta F \times C / 2 F_i \times \cos \theta$, ahol V = a mozgó célpont (vvt) sebessége, ΔF = Doppler-eltolódás, C = a hang frekvenciája a szövetekben, F_i = a transzducer frekvenciája és $\cos \theta$ = az ultrahanghullámok inszonációs szögének koszinusza. (70, 71) **(3. ábra)**

3. ábra
A TCCD alapjai
A kép forrása: J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2019 Jan-Mar;35(1):12-18



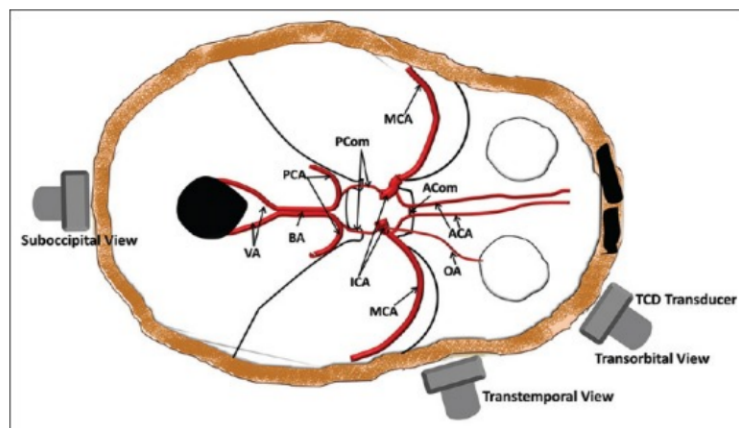
A TCD készüléket kifejezetten az intracranialis artériák áramlási sebességének vizsgálatára tervezték. Az extracranialis Doppler-vizsgálatokhoz használt magasabb frekvenciájú szondák nem alkalmazhatóak intracranialis mérésekhez, mert a nagyobb frekvenciájú 7-14 MHz szondák elsősorban a felszínes képletek vizsgálatára alkalmasak. Minél alacsonyabb egy transzducer frekvenciája, annál mélyebben képes behatolni az emberi szövetekben. Ezért a

kardiológiai vizsgálatokhoz is használt 2 MHz-es frekvenciájú ultrahangszondával az agyi artériák inszonációja a koponya vékonyabb régióin, az úgynevezett acusticus ablakokon keresztül lehetséges. Általánosságban négy fő acusticus ablak ismert: transtemporalis, a transorbitalis, a suboccipitalis és a submandibularis ablakok. **(4. ábra)** A TCCD duplex módú képalkotó eljárás, mely a B-módú (brightness mode) és a pulzációs Doppler (PW) kombinációja. Lényege, hogy az erekben PW segítségével mért frekvenciákhoz a készülék a sebesség függvényében élénkebb (magasabb sebességek), vagy mélyebb színeket (alacsonyabb sebességek) rendel hozzá, így lehetővé válik az artériák azonosítása. A színekódolt Doppler vizsgálat a véráramlási sebességek rögzítése közben az áramlás irányát is ábrázolja a transzducerhez viszonyítva, piros a szondához közeledő, kék a szondától távolodó áramlás. A TCCD további előnye, hogy az inszonációs szög korrigálható, és a készülék automatikusan felhasználja az áramlási sebességmérés számítására. A Willis-kör egyes artériáinak az azonosításában segít a szonda relatív iránya egy meghatározott akusztikai ablakon belül, a véráramlás iránya a szondához képest, valamint az inszonáció mélysége. (72, 73)

4. ábra

Az akusztikus ablakok a TCCD vizsgálatokhoz

A kép forrása: J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2019 Jan-Mar;35(1):12-18



A vasospasmus súlyosságát három csoportba sorolják az érátmérő alapján. Enyhe vasospasmusról beszélünk, ha az érátmérő $<25\%$ -kal csökkent, mérsékelt, ha 25% és 50% , súlyos vasospasmus, ha $>50\%$ -os csökkenés. A TCCD vizsgálat során az agyi erekben mérhető áramlási sebességet detektáljuk. Tamax az időben átlagolt maximális sebesség a szív ciklus alatt, mely a Doppler-spektrum görbe alatti területéből számítható ki. A Tamax jól korrelál az ér átmérőjének változásával. Amennyiben az átlagos áramlási sebesség <120 cm/s, akkor az

megbízhatóan jelzi az agyi vasospasmus hiányát (94% negatív prediktív érték). Mérsékelt vasospasmusról beszélünk amennyiben a Tamax 120-200 cm/s, míg >200 cm/s érték súlyos vasospasmusnak minősül (87% pozitív prediktív érték). (71)

A vasospasmus kezelése

A vasospasmus konvencionális kezelésében és a neurológiai állapot javításában évtizedeken keresztül központi szerepet kapott a 3H terápia, azaz a hipertonia, haemodilutio és hypervolaemia. (74) A hypervolaemia és a haemodilutio a CBF javítását célozta meg, azonban egyik sem javította a kimenetelt. A fokozott folyadékterhelés következtében megnőtt a tüdőoedema, AMI, hyponatraemia, pitvarfibrillatio (PF) előfordulása. A centrális véna biztosításával összefüggő nosocomiális fertőzések és pneumothorax is gyakrabban alakult ki. (75) Duangthongphon és munkatársai a SAV betegek ellátása során a rávérzés megelőzésére és a kimenetel javítására standardizált protokollt vezettek be, melynek része volt az euvolaemia fenntartása. Összehasonlították a protokoll bevezetése előtt és után kapott eredményeket, és azt találták, hogy az euvolaemiára való törekvés 44,2%-ról 7,7%-ra csökkentette a DCI-t (OR: 0,10 [95% CI 0,04- 0,23]; P<0.001) továbbá a mortalitás 16,3%-ról 8,8%-ra csökkent (RR: 0,80 [95% CI, 0,28- 2,28]). (76)

Folyadékterápia

Az Európai Gyógyszerügynökség a kritikus állapotú szeptikus betegek esetében a HES használatának a korlátozását javasolta, mivel a krisztalloid oldatokhoz képest gyakrabban alakult ki veseelégtelenség a használatuk során. Azonban továbbra is vitatott, hogy ez a javaslat a SAV-ban szenvedő betegekre is vonatkozik-e. Jelenlegi ajánlások alapján a folyadékpótlásban a krisztalloid oldatok előnyt élveznek a kolloidok oldatokkal szemben. Azonban hiányoznak nagy prospektív, randomizált vizsgálatok, kevés bizonyíték áll rendelkezésre ennek az ajánlásnak az alátámasztására. Ibrahim és Macdonald a CONSCIOUS-1 vizsgálat poszt-hoc elemzésében összehasonlította aneurysmás SAV betegekben a kolloid- és a krisztalloid-alapú folyadékterápiában részesülő csoportokat, nem találtak különbséget a két csoport között a kedvezőtlen kimenetelben. (77) Lennihan és munkatársai szintén nem tudták kimutatni SAV betegekben a kolloidterápia előnyeit. (78) Fontos leszögezünk, hogy a vizsgálatunk tervezésekor és kivelezésekor még nem állt korlátozás alatt a HES használata,

hanem a hypovolaemia kezelésére és megelőzésére javallt terápiaként ajánlott infúzió volt térfogatnövelő és a kedvező haemodinamikai hatása miatt, mivel a plazmatérfogat növekedését a stroke volumen (SV) egyidejű növekedése kíséri. A HES 130/0,4 molekulája kisebb, mint más, rendelkezésre álló hidroxietil-keményítő termékeké, kisebb plazmaakkumulációval jár, valamint az akkor ismert irodalom szerint biztonságosan volt alkalmazható vesekárosodásban szenvedő betegeknél is. (79, 80)

A HES cardiac outputra és haemostasisra gyakorolt hatása

Cardiac output a szív által 1 perc alatt pumpált vérmennyiség, amely függ a szívfrekvenciától, a kontraktilitástól, valamint befolyásolja még a preload és az afterload. A preload a myocardium rostok feszülése közvetlenül a kontrakció megindulása előtt (a dyastole végén), amit a végdiasztolés volumen reprezentál. A preload és az áramlási paraméterek (SV, CO) kapcsolatát a Frank-Starling görbe írja le A preload emelését elérhetjük krisztalloid vagy kolloid oldatok infundálásával. A leggyakrabban használt izotóniás balanszírozott krisztalloid oldat a Ringer-laktát-Hartmann (RL). A krisztalloid oldatokra jellemző, hogy a beadott térfogat csupán 30%-a marad az intravasalis térben. A kolloidok a makromolekula tartalmuk miatt a krisztalloidokkal összehasonlítva nagyobb mértékben maradnak érpályán belül. (81) A hidroxietil-keményítők a nemesített kukoricából előállított amilopektin módosított polimerei. Szerkezetük alapján jelentős vízkötő kapacitással rendelkeznek. A 6% HES 130/0,4 jelentése, hogy az infúzió 130kDa átlagos molekulatömegű keményítőt tartalmaz. Ennek a keményítőnek 40%-a szubsztituált hidroxietil gyökkel, és 6%-os koncentrációjú, azaz 1000 ml HES készítmény 60 g hidroxietil-keményítőt tartalmaz. Az infúzió beadása után elkezdődik a molekulák bontása, ezáltal kisebb (45-60 kDa) és nagyobb (80-100 kDa), ozmotikusan aktív fragmentumok maradnak a keringésben. A Voluven III. generációs HES (tetrastarch) készítmény, gyakorlatilag nem kumulálódik a plazmában, kisebb mértékben raktározódik a szövetekben, mint a II. generációs készítmények és 24 óra alatt kiürül a szervezetből. Az infundált Voluven mennyiség 100%-ával képes megemelni az intravasalis térfogatot molakulaszerkezetének köszönhetően. Ez a hatás 4 órán keresztül fennmarad és kisebb volumen terhelés mellett érhető el a CO és CBF emelése. (82)

A hidroxietil-keményítő molekulák (HES) csökkentik a VIII-as véralvadási faktor és a von Willebrand-faktor (vWF) plazmakoncentrációját. A vWF a FVIII hordozó molekulája. Egyik feladata, hogy megvédje a FVIII-t a proteolízissel szemben. Amennyiben csökken a vWF szint,

annak hatására rövidül a FVIII féléletideje. Másik feladata, hogy elősegítse az érfal és a thrombocyták közötti kapcsolat kialakítását a nagy nyíróerővel jellemezhető áramlási viszonyok között. A vWF biztosítja a kapcsolatot a subendothelialis kollagén és thrombocyták GPIb receptora között. Az így létrejött kapcsolat rövid féléletidejű, azonban képes lelassítani thrombocyták gördülő mozgását és elősegíteni aktivációjukat. (83) A HES-molekulák nem az intracellularis jelátvitel befolyásolásával fejtik ki gátló hatásukat a vérlemezkék működésére, hanem gátolhatják a vérlemezkék reaktivitását a ligandumok felszíni receptorokhoz való hozzáféréseinek blokkolásával, így HES jelenlétében csökken a GP Ib-IX, valamint az aktiválódás során a felszínre kerülő GPIIb-IIIa glikoprotein komplex elérhetősége. Utóbbi jelentőségét az adja, hogy a GP IIB-IIIa komplex alkalmas az oldható fibrinogén megkötésére, ami előfeltétele a thrombocyta aggregációnak és a subendotheliumhoz való irreverzibilis adhézióknak. A csökkent aktivált GP IIB-IIIa elérhetőség viszont csökkent thrombocyta adhézióhoz és aggregációhoz vezet, és csökkenti a microthrombusok kialakulásának a veszélyét. (84) A kolloidok fibrinolízisre gyakorolt hatása ellentmondásos. Egyes vizsgálatok fokozott fibrinolízist mutattak ki in vivo és in vitro a HES jelenlétében, míg mások nem találtak ilyen hatást. Bár a rendelkezésre álló adatokból nem lehet egyértelmű következtetést levonni, úgy tűnik, hogy a HES fibrinolízisre gyakorolt hatása nem bír klinikai jelentőséggel. (83) Az ideális folyadékterápia fő célja a szisztémás keringés fenntartása mellett a szöveti perfúziót és a szövetek oxigénellátását biztosító microcirculatio javítása. A hemorrheológiai paraméterekre gyakorolt pozitív hatásuk miatt előnyösnek bizonyult a HES infúzióval végzett folyadékpótlás a microkeringés javítása és a szöveti perfúzió elősegítése érdekében klinikai és in vitro vizsgálatok alapján. (84,85)

Indukált hypertonia

Az indukált hypertonia célja a CPP javítása. A SAV-ban indukált hypertonia hatását eddig egyetlen randomizált kontrollált vizsgálat kutatta (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage With Secondary Ischaemia -HIMALAIA) melyet idő előtt le kellett állítani, mivel a súlyos, nemkívánatos események kockázata 2.1 szeresre emelkedett. (86) Azonban többéves, multicentrikus retrospektív adatokat azt jelzik, hogy a szimptomás vasospasmus esetén a betegek közel 80%-ánál a neurológiai tünetek javulása következett be az indukált hypertonia után. Ezek az adatok együttesen azt sugallják, hogy az indukált hypertonia ésszerű lehet tünetes vasospasmus esetén. (5)

Az indukált hypertonia mellett fontos szerepe lehet a cardiac output optimalizációjának pozitív inotropok segítségével, mint a dobutamine és a milrinone. A dobutamine hatására megnő a CO, HR és a vérnyomás, ami javítja a CBF-t. (87) A milrinone foszfodiészteráz 3 (PDE3) gátló vegyület, melynek inotrop, értágító és kismértékű chronotrop hatása is van. Javítja a microcirculatiót és gátolja a gyulladási mediátorok felszabadulását, ezáltal hatással lehet a tüneti vasospasmus vagy a DCI megelőzésére. A milrinone szerepe, bár ígéretes, további vizsgálatokat igényel. (88)

A vasospasmus gyógyszeres és endovascularis terápiája

Az American Heart Association/American Stroke Association ajánlásával egyedüli terápia, mely 1A evidenciával bír, a nimodipine, mely az agyi erek szelektív Ca^{2+} csatorna antagonistája. Fő hatása, hogy a Ca^{2+} sejtbe történő beáramlásának a gátlásával fokozza az értágulatot. Randomizált vizsgálatok és metaanalízisek a vasospasmus előfordulásának a csökkenését nem bizonyították. (89) Alkalmazása a DCI megelőzésében és a funkcionális kimenetel javításában járhat előnnyel. (69) A nimodipine a plazminogénaktivator-inhibitor 1-t (PAI-1) szintjének mérséklése révén fokozott fibrinolyticus aktivitáshoz vezet, mely csökkenti microthrombusok számát, valamint NO donorként a vasodilatátor hatáson kívül gátolja a kúszó depolarizáció (CSD) terjedését is. (90).

A vasospasmus kialakulásában kulcsfontosságú szerepe van a vér extravasatiojának a liquorterekbe, valamint a haemoglobin bomlási termékeinek. A lumbalis drainage csökkenti a tüneti vasospasmus, a másodlagos agyi infarktus kialakulását és a kedvezőtlen kimenetel arányát 6 hónap után. (91, 92) Gyógyszeres terápia ellenére tartósan fennálló refracter vasospasmus esetén intraarteriális vasodilatátorok, mint a Ca^{2+} csatorna blokkolók családjába tartozó verapamil, nicardipine és nimodipine, a PDE3 gátló milrinone, valamint intraarteriális ballonos angioplasztika is rendelkezésünkre áll a vasospasmus kezelésére. (93, 94, 95)

A Takotsubo cardiomyopathia

A Takotsubo cardiomyopathia egy akut, reverzibilis szívelégtelenség, melynek hátterében általában érzelmi vagy fizikai megterhelés áll. Többféle névvel illetik az irodalomban, mint „stressz cardiomyopathia”, „apical ballooning syndrome” vagy „megtört szív

szindróma”. Legfőbb ismertetőjele az acut coronaria szindrómához (ACS) hasonló tünetek, azonban jelentős koszorúsér eltérés nem mutatható ki a vizsgálat során. ACS tüneteivel kezelt betegek mintegy 4%-ban diagnosztizáltak TTS-t. A TTS prevalenciája SAV-ban 1,2% és 26% között mozog. Az irodalmi adatok alapján az ACS-hez hasonló tünetek differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthetnek. A hamisan diagnosztizált ACS késleltetheti az aneurysma definitív ellátása. A klinikai gyakorlatban a TTS a szív működés jelentős romlását, systoles, dyastoles dysfunctiot okozhat. A TTS-ben a szívelégtelenség tüneteinek kívül gondot okozhat a szintén gyakran észlelt szívritmuszavar, mitrális regurgitatio és a balkamra kiáramlási pályájának obstrukciója (LVOTO) miatt kialakuló keringési elégtelenség. A MAP-csökkenés és az ebből következő romló agyi perfúziót tovább súlyosbítja ICP fokozódás vagy vasospasmus okozta csökkent CBF. (6, 96, 97)

A Takotsubo cardiomyopathia kockázati tényezői

A TTS több acut neurológiai kórképpel összefüggésbe hozható, mint pl. az ischaemiás stroke, status epilepticus, intracerebralis vérzés, de leggyakrabban SAV-hoz társul. (98) A SAV betegeknél megfigyelték, hogy a súlyosabb vérzés, a női nem, különösen postmenopausában fokozza a TTS kialakulásának valószínűségét. Cardiovascularis rizikófaktorok, közül a hypertonia, a diabetes mellitus (DM), a magas testtömegindex (BMI), a hyperlipidaemia és a dohányzás nem emelte a TTS kockázatát. Az előrehaladott DM védő hatását figyelték meg, melynek hátterében a kialakult autonóm neuropathiát valószínűsítik. (99, 100)

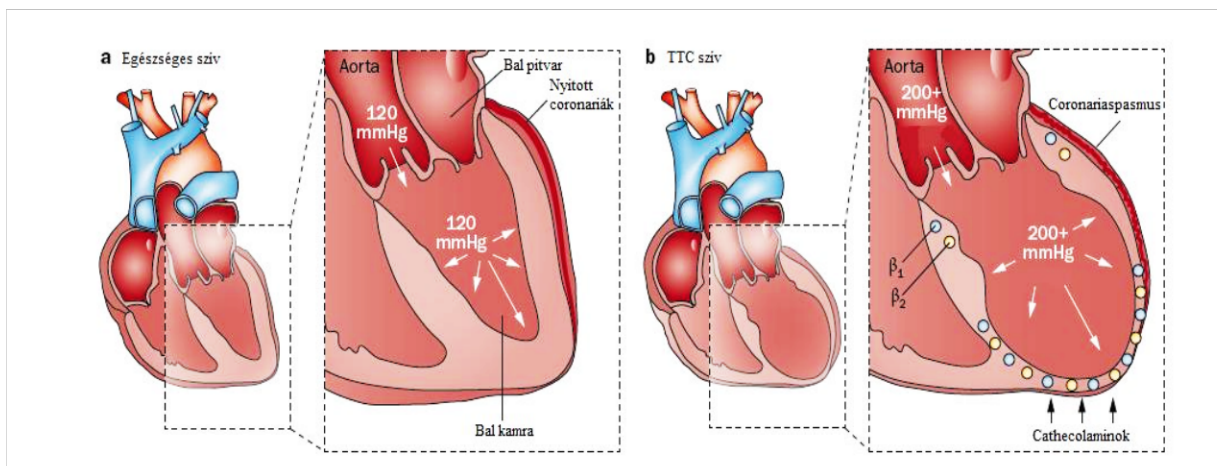
A Takotsubo cardiomyopathia pathophysiológiája

A TTS kialakulásának pontos mechanizmusa továbbra sem ismert, de számos állatkísérlet és human vizsgálat arra enged következtetni, hogy kialakulásában jelentős szerepe van a catecholamin szint emelkedésének és a catecholamin receptorok eloszlásának. (101)

Az ictust követően másodperceken belül jelentős fiziológiai változások következnek be. A SAV kialakulásakor szimpatikus idegrendszer túlműködése nagy mennyiségű catecholamin felszabaduláshoz vezet, valamint ICP emelkedés is kialakulhat. A vérzés miatt közvetlenül károsodhatnak az agyban található cardiovascularis központok. A SAV következtében kialakuló szövődmények, mint a hydrocephalus, epilepsiás rohamok endogén catecholaminok felszabadulásához vezethetnek és a megfelelő CPP fenttartása érdekében adott exogén

catecholamin szintén kiváltói lehetnek a TTS-nek. (102) A legvalószínűbb utak, amelyen keresztül a catecholaminszint a TTS kialakulásához vezet az epicardialis coronaria vasospasmus, microcirculatio zavar, a catecholaminok által kiváltott szívizomkárosodás, valamint egyre több bizonyíték szól szívizomgyulladás mellett az akut szakban. A betegség kialakulásában végül a túlzott catecholaminszint, és az azok iránti fokozott érzékenység játssza a fő szerepet. (96, 103)

5. ábra
A TTS pathophysiológiai modellje
A kép forrása: Nat.Rev. Cardiol. 2015 Jul;12(7):387-97



A legvalószínűbb pathophysiológiai út a β -adrenerg receptorok (β AR) által közvetített catecholamin hatás okozta szívizomkárosodás. Az adrenalin β 1AR-Gs jelátvitelen keresztül fejti ki pozitív inotróp hatását. A TTS-re jellemző túlzott catecholaminszint a β 1AR-Gs útvonal fokozott működéséhez és a proteinkináz A (PKA) aktiválásához vezet. A PKA foszforilálja többek között az L-típusú calcium csatornákat, a Ryanodine receptor 2-t, protein C-t, melyek fontos szerepet játszanak a szívizom calcium háztartásában és összehúzódásában. Ha fokozódik a calcium terhelés, csökken a myofilamentumok calcium affinitása, mitochondriális dysfunctio, oxidatív stressz, apoptosis és necrosis alakul ki. Azért, hogy csökkenjen-e káros hatás, a jelátvitel átvált az antiapoptotikus, ugyanakkor negatív inotróp hatású β 2AR-Gi útvonalra, ami szívizomkábulathoz és falmozgászavar kialakulásához vezet. (104, 105) (5. ábra) A nemek közti eltérésben szerepet játszhat az, hogy a nők stresszhelyzetekkel nehezebben küzdenek meg, de ezen kívül szerepe lehet a hormonális

eltérések is. Az ösztrogén képes gátolni a β -adrenerg receptorokon keresztül történő jelátvitelt. Menopausában az ösztrogénnek ez a védő hatása szűnik meg.

A fokozott szimpatikus aktiváció endothel dysfunctiot okoz, ami magyarázhatja a postmenopausában lévő nőknél gyakrabban előforduló TTS -t. (106)

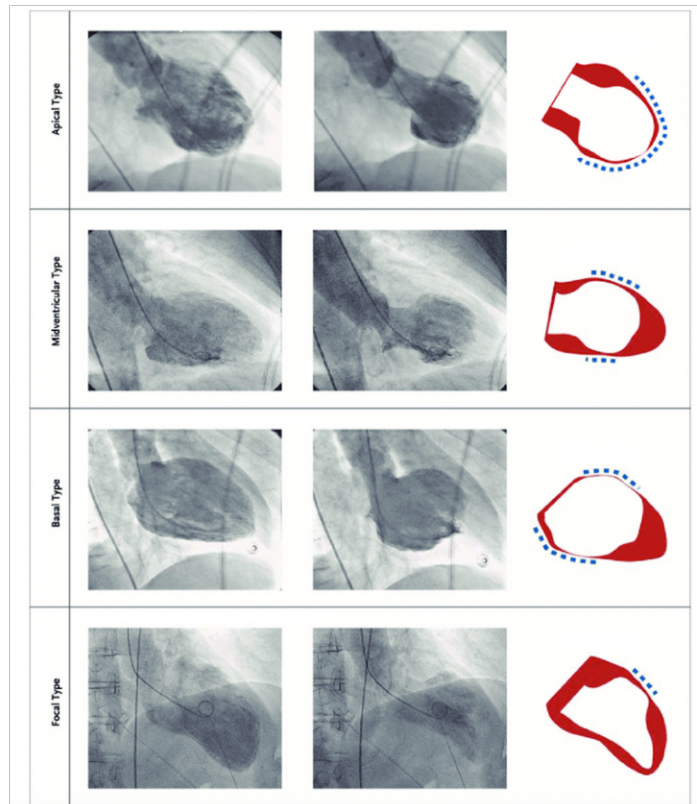
A kórkép lokalizációja és a β -adrenoreceptorok elhelyezkedése szoros összefüggést mutat. Mivel a β AR sűrűsége az apexben a legnagyobb, így alakul ki a TTS-re legjellemzőbb bal kamra csúcsi szegmentumaira lokalizálódó, apical ballooning kép. Ezen kívül a TTS variációi a midventricularis, basalis és focalis forma, melyben a β AR receptorok megváltozott eloszlása játsza a legfőbb szerepet. **(6. ábra)**

TTS során kialakuló falmozgászavar kiterjedésének a mértéke szoros összefüggést mutat az ejekciós frakcióval (EF). Korábbi vizsgálatok SAV betegek 13-17%-ánál igazoltak regionális falmozgás rendellenességet, megőrzött 50%-os EF mellett. Amennyiben regionális falmozgászavar elég kiterjedt ahhoz, hogy az EF is csökkenjen, szívelégtelenség tünetei alakulhatnak ki, csökken a MAP, ritmuszavarok alakulhatnak ki, melyek rontják a CBF-t. A folyamatot tovább súlyosbíthatja az emelkedett ICP, mely CPP csökkenése révén rontja a CBF-et, a vasospasmus pedig az agyi ér ellátásának a területén okozhat hypoperfuziót, ezáltal növelve a DCI kialakulásának a lehetőségét. (107, 108)

6. ábra

A TTS megjelenési formái

A kép forrása: European Heart Journal, Volume 39, Issue 22, 07 June 2018, Pages 2032–2046



A Takotsubo cardiomyopathia diagnózisa

A TTS diagnózisa gyakran kihívást jelent a klinikusok számára, ugyanis a tünetei, megjelenése hasonlít az AMI-hoz. 2003 óta több diagnosztikus kritérium született, melyek közül a legszélesebb körben a Mayo Klinika által kidolgozott kritériumok terjedtek el. A diagnosztikai pontosság javítása érdekében 2018-ban dolgozták ki az InterTAK pontrendszert, mely előre jelzi a Takotsubo-cardiomyopathia diagnózisának valószínűségét, és megkülönbözteti a betegséget az acut coronaria szindrómától. Az InterTAK Diagnosztikus kritériumok a Nemzetközi Takotsubo Regiszter adatain alapulnak, és olyan klinikai változókat tartalmaznak, amelyek könnyen alkalmazhatók invazív képalkotó eszközök használata nélkül. (109) (A Mayo Klinika TTS és az InterTAK Diagnosztikus Kritériumok a Függelékben találhatóak)

Electrocardiographia (EKG)

EKG eltérések a TTS betegek 82%-ánál fordulnak elő, melyek közül a leggyakoribbak a QTc megnyúlás, ST szegmentum eltérés, negatív T hullámok, új Q hullám, kóros U hullám, bradycardia és tachycardia. Az ST elevatio gyakoribb azokban a SAV betegekben, akiknél TTS is kialakult. Mellkasi elvezetésekben ST elevatio előfordulhat MI és TS esetén is, azonban TTS-ben nem lokalizálódik egy koszorúsér ellátási területre. QTc TTS-ben hosszabb, mint AMI-ban, és gyakrabban alakul ki torsades de pointes. Negatív T hullám a kialakult szívizomoedema miatt gyakoribb, ellenben atrio-ventricularis blokk, bal anterior hemiblokk, pitvarfibrillatio és kamrafibrillatio ritkábban alakulnak ki TTS-ben AMI-hoz viszonyítva. (110, 111)

Képalkotó vizsgálatok

A bal kamra (BK) funkciójának a megítélésére a leggyakrabban alkalmazott paraméter az EF, melynek vizsgálatára az echocardiographia a leggyorsabban elérhető, ágymelletti képalkotó módszer. A BK méretének és térfogatának kiszámítása leggyakrabban a módosított Simpson módszerrel történik. (112) További lehetőség a BK funkciójának a jellemzésére a regionális falmozgászavar vizuális becslése (WMS). Az echocardiographia során a szívizmot 16 szegmentumra osztják. A falmozgás-rendellenességet az alábbi kritériumok alapján pontozzák: 1 pont- normokinesis, 2 pont- hypokinesis, 3 pont- akinesis, 4 pont- dyskinesis, illetve 5 pont- aneurysma. A WMSI-t (wall motion score index) a 16 szegmentumra vonatkoztatott értékek összegének és a szegmentumok számának arányaként számolják és az értéke jól korrelál az EF-fel. A WMS meghatározásához használható a 17 szegmentumos felosztás is, azonban több irodalmi adat áll rendelkezésünkre a 16 szegmentumos felosztással kapcsolatban. (113) A TTS-re legjellemzőbb echocardiographiás eltérés, hogy a falmozgászavar általában nem lokalizálódik egy epicardialis ág ellátási területére (kivételt képez a focalis forma), valamint a rövid távon javulást mutató EF csökkenés. A TTS klasszikus megjelenése a szívcsúcsra lokalizálódó diffúz hypokinesis, basalis hyperkinesissel. Ezt a formát más néven apical ballooning-nak is nevezzük, mely balkamra-kiáramlási obstrukcióhoz (LVOTO) vezethet, stroke volumen csökkenést és mitrális regurgitáció eredményezve. A TTS betegek közel egyharmadában megfigyelhető az apicalis bimbó jel, ami a kamarai csúcs nem érintett régiójának az összehúzódását mutatja, és nagy szerepe van az AMI differenciáldiagnózisában. A TTS-ben a jobb kamra érintettsége ritkábban fordul elő, azonban, ha megjelenik, rosszabb kimenetellel is jár általában. (114)

Coronaria angiographia és ventriculographia a differenciáldiagnózis gold standardjának számít, azonban ellátatlan aneurysma, emelkedett ICP, haemodinamikai instabilitás esetén mérlegelendő az elvégzésük. Csak azokban az esetekben lehet indokolt az invazív coronarographia, amennyiben az echocardiographia egy coronaria területet érintő falmozgászavart igazol, a troponin szint nem csökken jelentősen a második napra, a beteg férfi, valamint nem súlyos a SAV. (115) Alternatív lehetőség a TTS vizsgálatára a coronaria computertomographiás angiographia (CCTA), amely a coronaria angiographiával 80 %-os korrelációt mutat, valamint az MRI vizsgálat, mely acut fázisban ajánlott ACS, myocarditis kizárására és a TTS-re jellemző szívizomoedema kimutatására. Azonban a korlátozott elérés és a betegek szállítása nem mindig teszi lehetővé az MRI-vel történő vizsgálatot. (107, 116)

Laboratóriumi paraméterek

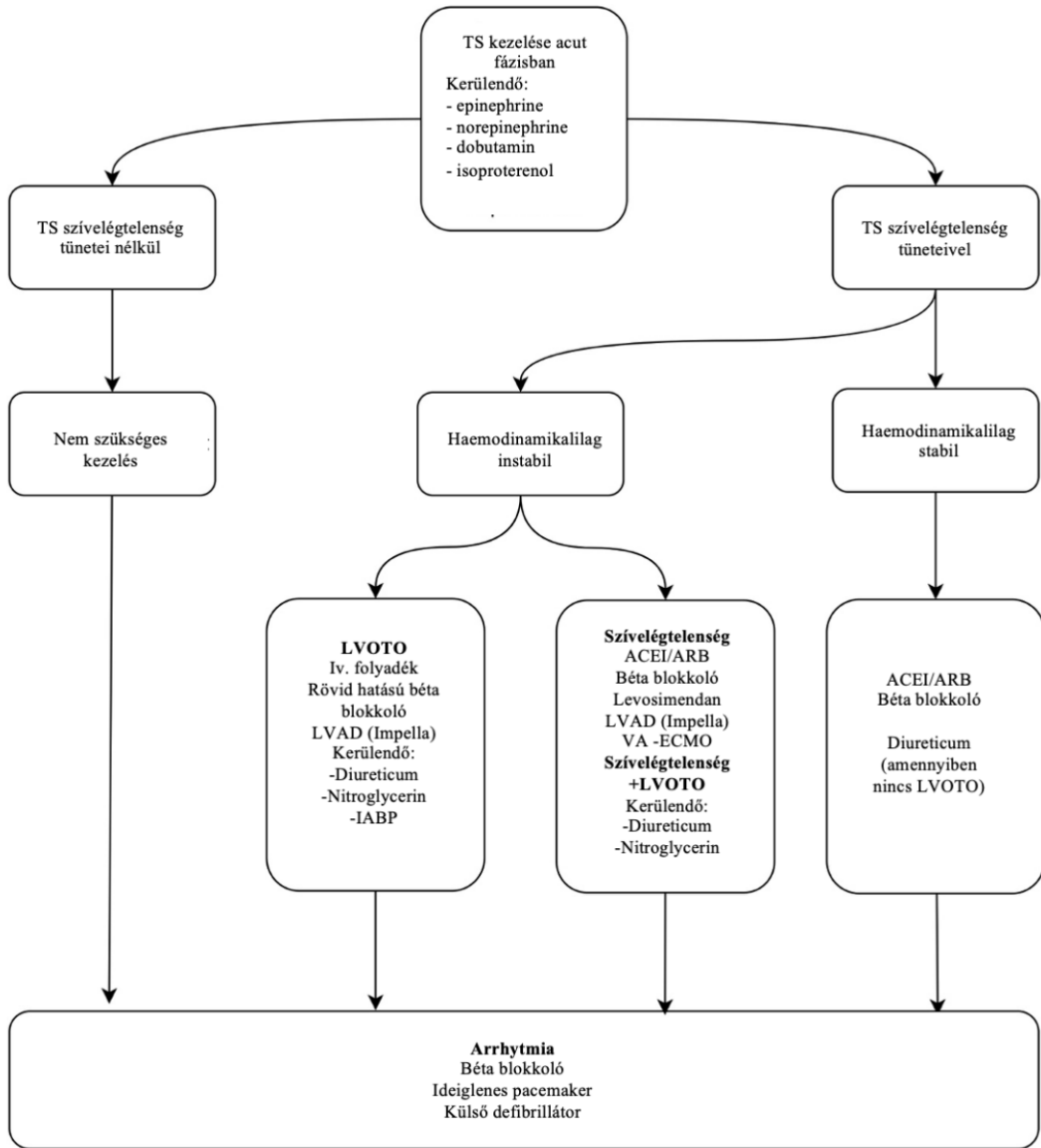
A kardiális biomarkerek közül a troponinszint (cTnT, cTnI) a SAV betegek 34%-ában emelkedett. A falmozgászavar kiterjedtségé alapján mind a troponin mind a kreatin-kináz MB (CK-MB) emelkedése diszkrétebb az AMI-hoz viszonyítva TS-ben. Az agyi natriuretikus peptid (BNP) szintje, mely a szívelégtelenség egyik biomarkere, szignifikánsabb magasabb TTS-ben, és pozitív korrelációt mutat a falmozgászavar kiterjedésével. Az N terminális prohormonja az NT-proBNP, melynek felezési ideje hosszabb, mint az aktív peptidé, alkalmasabb a rizikó meghatározására. Bár a catecholaminok szerepe kulcsfontosságú a TTS kialakulásában, rövid felezési idejük miatt plazma szérum koncentrációjuk mérése nem terjedt el. Egyre több tanulmány szól amellett, hogy gyulladási mechanizmusok is szerepet játszhatnak a TTS kialakulásában. További vizsgálatok szükségesek, hogy milyen szerepet töltenek be különböző gyulladási paraméterek, mint a C-reaktív protein (CRP), IL-6, IL-7, mikroRNS-ek (miR-1, miR-16, miR-26a és miR-133a) a TTS differenciáldiagnózisában. (117, 118)

A Takotsubo cardiomyopathia kezelése

Jelenleg még nem áll rendelkezésünkre evidenciákon alapuló kezelési javaslat. Előnyös lehet béta blokkolók használata, melyek több támadásponton is segíthetik a kezelést. Adrenerg blokkoló hatásuk mellett, csökkentik az agyi anyagcserét, így cerebroprotektív hatásuk van. Bal kamra elégtelenség esetén a standard terápia részét is képezik az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI)/angiotenzin receptor blokkolók (ARB) mellett. Amennyiben LVOTO is kialakul, akkor kardioszelektív béta-1 blokkolók használata javasolt. Kompetitíven gátolják a béta-1-receptorokat, nem mutatnak intrinsic szimpatomimetikus aktivitást, valamint a szívfrekvencia és a kontraktilitás csökkenése révén megnö a dyastoles idő, valamint csökkentik az LVOTO gradiensét. (119, 120) **(7. ábra)** Mivel a TTS kialakulásában a túlzott catecholamin felszabadulás játsza a legfőbb szerepet, minden excesszív catecholamin bevitelt kerülni kell, amely tovább súlyosbítja az alapbetegséget. Az emelkedett catecholamin szint okozhat még microvascularis dysfunctiot és vasospasmust is. Vasospasmus esetén elengedhetetlen a vérnyomás emelése, a szív pumpafunkciójának a javítása, hogy optimalizáljuk az agyi perfúziót. Szívelégtelenség esetén a nem catecholamin inotropok alkalmazása javasolt, ide tartozik a foszfodiészteráz gátló milrinone, ami inodilatátorként javítja a cardiac indexet, valamint az agyi perfúziót is. Hypotóniát okozó hatása miatt 90 Hgmm-es systoles vérnyomásérték felett javasolt használni. (121) A Levosimendan inotrop hatású calcium érzékenyítő szer, mely javítja a szív pumpafunkcióját, csökkenti a preloadot, javítja a coronaria perfúziót és a falmozgást. Fontos kiemelni, hogy LVOTO esetén kerülni kell a vasodilatátorokat, diuretikumokat és a pozitív inotrop szereket, mert súlyosbíthatják a LVOTO tüneteit. (122) Amennyiben a súlyos szívelégtelenség miatt refracter hypotensio alakul ki, abban az esetben mérlegelendő a mechanikus keringéstámogatás Impella, intraaortikus ballonpumpa (IABP) vagy a venoarterialis extracorporalis membránoxigenizáció (VA-ECMO) segítségével. Mivel TTS-ben gyakori a QT megnyúlás és a következményes életveszélyes ritmuszavar, mindenképpen ajánlott azon gyógyszerek kerülése, melyek QT megnyúlást okoznak. (123)

7. ábra

A TTS kezelési algoritmus a subarachnoideális vérzés akut fázisában
 A kép forrása: Rev. Cardiovasc. Med. 2023,24(6),177



CÉLKITŰZÉSEK

Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben

Első vizsgálatunkban a különböző folyadékterápiák hatékonyságát vizsgáltuk SAV betegekben. Célunk volt, hogy a cerebrális vasospasmus incidenciáját és a klinikai kimenetelt összehasonlítsuk Ringer-laktát, valamint HES alapú preventív folyadékpótlási stratégiák mellett.

Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

Második vizsgálatunkban a SAV betegeknél is észlelt átmeneti szívelégtelenség, a TTS kialakulását befolyásoló tényezőket és a TTS kimenetelt befolyásoló hatását vizsgáltuk. Célunk volt a TTS prevalenciájának, súlyosságának, befolyásoló tényezőinek és a hosszútávú kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata nem traumás eredetű SAV miatt kezelt betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

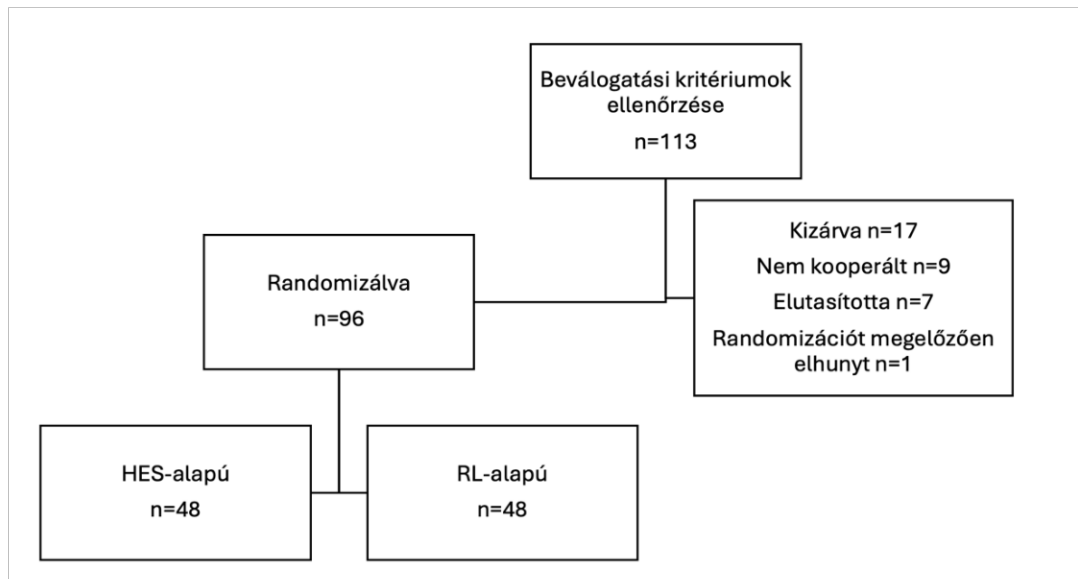
A „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben” és a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” című vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika 8 ágyas Idegsebészeti Intenzív Osztályos részlegén végeztük, mely az akut subarachnoideális vérzések kezelésének regionális központjaként szolgál. Az első vizsgálatunk kutatás-ethikai engedély száma: ETT TUKEB 6163-1/2013/EKU. A második vizsgálat kutatás-ethikai engedély száma: HBR/052/00436-2/2015. Az etikai engedélyeztetések birtokában a vizsgálatainkat a Clinicaltrials.gov oldalon regisztráltuk az alábbi számok alatt: NCT02064075 és NCT02659878. A betegek vagy hozzátartozóik írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben

2014 február és 2015 márciusa között prospektív, randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálatunkba azokat a 18 év feletti betegeket válogattuk be, akik aneurysmás subarachnoideális vérzés miatt kerültek felvételre az Idegsebészeti Intenzív osztályra. A SAV diagnózisa klinikai leleteken és képalkotó vizsgálatokon (CT, DSA) alapult. Felvételkor a SAV súlyosságát a Hunt-Hess és Fisher skála alapján értékeltük. Az aneurysma ellátási módjáról (endovascularis ellátás vagy sebészi klippelés) idegsebészekből és neurointervenciósszakemberekből álló multidiszciplináris team döntött. Alapellátásként minden beteg 6x60 mg per os Nimodipine kezelésben részesült. A MgSO₄ terápiában a laboratóriumi eredményeket vettünk alapul, célunk a normomagnesaemia fenntartása volt (plazma célkoncentráció: 0.6-1.1 mmol/l). Kizárási kritériumként szerepelt, ha a beteg vagy a hozzátartozó nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot vagy a beteg elhunyt a randomizációt megelőzően. **(8. ábra)**

8. ábra

A betegek szűrésének és beválogatásának a folyamatábrája a „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben” vizsgálat során



A betegek felvételekor mért MAP-ja alapján egyéni célvérnyomás értéket határoztunk meg az alábbiak szerint: felvételnél mért MAP + 30%, mely nem haladhatta meg a 200 Hgmm-es systoles értéket. A betegek bázis folyadékterápiaként 15 ml/ttkg/nap Ringer-laktát oldatot kaptak intravénásan. A MAP célérték eléréséhez randomizáció alapján 15-50 ml/kg/nap Ringer-laktát (B. Braun, Melsungen AG, Németország) vagy HES 130/0,4 oldat (Voluven, Fresenius- Kabi, Bad Hamburg, Németország) infúzióban részesültek, valamint szükség esetén intravénás noradrenalin és/vagy dobutaminnal egészítettük ki a terápiát. Az euvolaemia fenntartása érdekében furosemidet is kaptak a betegek, amennyiben szükséges volt. A profilaktikus folyadékpótlási stratégiát a 0.-7. nap között alkalmaztuk.

A betegeket az Intenzív Osztályra történő felvételt követően véletlenszerűen 2 csoportba (Ringer-laktát vagy HES csoport) osztottuk. Annak érdekében, hogy mind a két csoportba azonos számú beteg kerüljön, permutált blokkos randomizációt alkalmaztunk. Az infúziókat egy független személy készítette elő, aki nem vett részt a vizsgálatban. A neurológiai és a TCCD vizsgálatot neuroszonológiában jártas orvosok (FB, SP) végezték, akik nem tudták, hogy melyik csoportba randomizáltuk a betegeket. Ezt úgy értük el, hogy a vizsgálat ideje alatt letakartuk az infúzió címkéjét.

Minden beteget rutinszerűen monitoroztunk az intenzív osztályos kezelés során, beleértve a folyamatos electrocardiogramot (EKG), pulzoximetriát és intraarteriális vérnyomásmérést az artéria radialison keresztül. A neurológiai állapotot naponta kétszer rögzítettük. A TCCD vizsgálatot naponta végeztük a Siemens Acuson Antares (Siemens Healthcare GmbH,

Erlangen, Németország) ultrahangkészülék 2 MHz-es szondájával. Vasospasmusként értékeltük, ha a Tamax meghaladta a 120 cm/s-t az ACM-ben vagy a Willis-kör egyéb szegmensében. Súlyos vasospasmusnak azt tekintettük, ha a Tamax nagyobb volt, mint 200 cm/s.

Vizsgálatunkban elsődleges végpontként a felvételt követő 14 napon belül kialakuló vasospasmust tekintettük. Másodlagos végpontként a 30 napon belüli halálozást, 30. napos Barthel- indexet és a GOS-t állapítottuk meg.

Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

A prospektív követéses vizsgálatunkba 2017 márciusa és 2018 decembere között minden 18 év feletti subarachnoideális vérzett beteget beválogattunk, amennyiben a vérzés tüneteinek jelentkezésétől számítva 48 órán belül megtörtént a beteg felvétele az DEKK Idegsebészeti Klinikára. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél trauma, angioma vagy arteriovenosus malformatio (AVM) állt a subarachnoideális vérzés hátterében. Szintén kizártuk a vizsgálatból azokat a vérzetteket, akik anamnézisében ismert szívizombetegség szerepelt, beleértve a myocardialis infarktust, a szívelégtelenséget, ismert strukturális szívbetegséget (súlyos, klinikailag jelentős billentyűelégtelenség és/vagy szűkület), fennálló szívizomgyulladást, ismert coronaria szűkületet, mely ballon-angioplasztikát tett szükségessé, hypertrophiás cardiomyopathiát és pheochromocytomát.

Az aneurysma ellátási módja (coil vagy klipp) idegsebészettel és neurointervenciós szakorvossal folytatott konzultáción alapult. Az intenzív osztályos ellátást helyi protokoll szerint végeztük, melynek része volt a normovolaemia, normocapnia, normoxaemia, normomagnesaemia, normoglycaemia fenntartása. A nimodipine (6x60 mg) terápia és analgosedatio a nemzetközi irányelveknek megfelelően történt. Amennyiben a betegség lefolyása szükségessé tette, intraventricularis vagy lumbalis drain behelyezésre került sor.

A TTS diagnózisát a módosított Mayo kritériumok alapján állapítottuk meg. A kritériumok között szerepel, hogy az átmeneti bal vagy jobb kamrai falmozgászavar általában túlmutat egy epicardialis coronaria ellátási területen. A diagnózis felállításához kardiális biomarkerek (cTnI/cTnT, CK, BNP, NT-pro BNP) laboratóriumi vizsgálatát is elvégeztük a szívizom érintettségének a bizonyítására. A TTS-re legjellemzőbb EKG eltérések (ST depressio vagy elevatio, negatív T hullámok, valamint újonnan kialakult szárblokkok) rögzítéséhez a betegek felvételekor 12 elvezetéses EKG-t készítettünk. A Mayo kritériumok alapján a potenciális

coronaria betegség kizárja a TTS diagnózisát. A fentiek figyelembevételével a felvételt követő első 24 órán belül igazoltuk vagy kizártuk a TTS diagnózisát.

A felvételnél és az első 6 napon (1.-7.nap) naponta készítettünk 12 elvezetéses EKG vizsgálatot, ellenőriztük a kardiális biomarkerek szintjét (cTnT, CK, NT-pro BNP). Naponta legalább 1 alkalommal TCCD vizsgálat történt a vasospasmus kialakulásának észlelésére. Felvételnél meghatároztuk a Hunt-Hess és Fisher score értékeket, valamint naponta feljegyeztük a neurológiai vizsgálatok alapján a GCS és WFNS pontokat. 24 órás vizeletgyűjtést végeztünk a vizelet metanephrin és normetanephrin szintjének meghatározásához, valamint transthoracalis echocardiographiás vizsgálatot (TTE) végeztünk az első és hetedik napon. Újjonnan kialakuló EKG eltérés esetén további TTE vizsgálat történt. A betegek 30 és 180 napos utánkövetése során a következő vizsgálatokat végeztük: 12 elvezetéses EKG, TTE, NYHA (New York Heart Association) score értékelés, a betegek kimenetelét GOS, Barthel és Karnofsky-index pontrendszerek alapján osztályoztuk. A betegek a kontroll vizsgálat előtt 24 órán keresztül gyűjtötték a vizeletüket, melyből mintát hoztak a vizelet metanephrin és normetanephrin szintjének meghatározásához. Amennyiben a TTE falmozgászavart igazolt, szükség szerint terheléses EKG vagy terheléses echocardiographiás vizsgálatot, coronaria CTA-t vagy hagyományos coronaria angiographiát végeztünk. A TTE vizsgálatot két tapasztalt kardiológus (FL, SzA) végezte Mindray TE7 készülékkel (P4-2s 3,5 MHz-es harmonikus képalkotó transzducer) a kórházi kezelés és a követés során. A vizsgálok csak azt tudták, hogy a beteg SAV-val kezelt, egyéb TTS-re vonatkozó EKG vagy laborparaméterről nem volt információjuk. A 2D-módban végzett echocardiographia során a parasternalis rövid tengelyű és a csúcsi két-, és háromüregű metszetekkel ellenőrizték a bal kamra systoles és végdiasztolés átmérőjét, valamint a falmozgászavart. Az ejekciós frakciót a Simpson-egyenlet segítségével számították ki. **(9. ábra)**

A nemzetközi irányelvek szerint a TTS diagnózisa a TTE vizsgálat során kimutatott, a szív legalább egy vagy több szegmensének hypo- vagy akinesisén és az ezzel arányos ejekciós frakció csökkenésén alapul. A falmozgászavart 16 szegmenses modell segítségével határoztuk meg és a szokásos módszer szerint pontoztuk: 1- normokinesis, 2- hypokinesis, 3- akinesis, 4- dyskinesis, 5- aneurysma. Az érintett szívizomrégiók számának és súlyosságának a leírására a falmozgás pontszám indexet (wall motion score index - WMSI) úgy számítottuk ki, hogy az egyes szegmensek falmozgás pontszámának összegét elosztottuk 16-tal. A TTS súlyosságának a meghatározásához az EF-t is figyelembe vettük, és két csoportba soroltuk a betegeket, az enyhe (EF>40%) és a súlyos TTS (EF≤40%) csoportba. Az ejekciós frakció és a falmozgászavart a követés során, 30 és 180 nappal a kórházi felvétel után is vizsgáltuk.

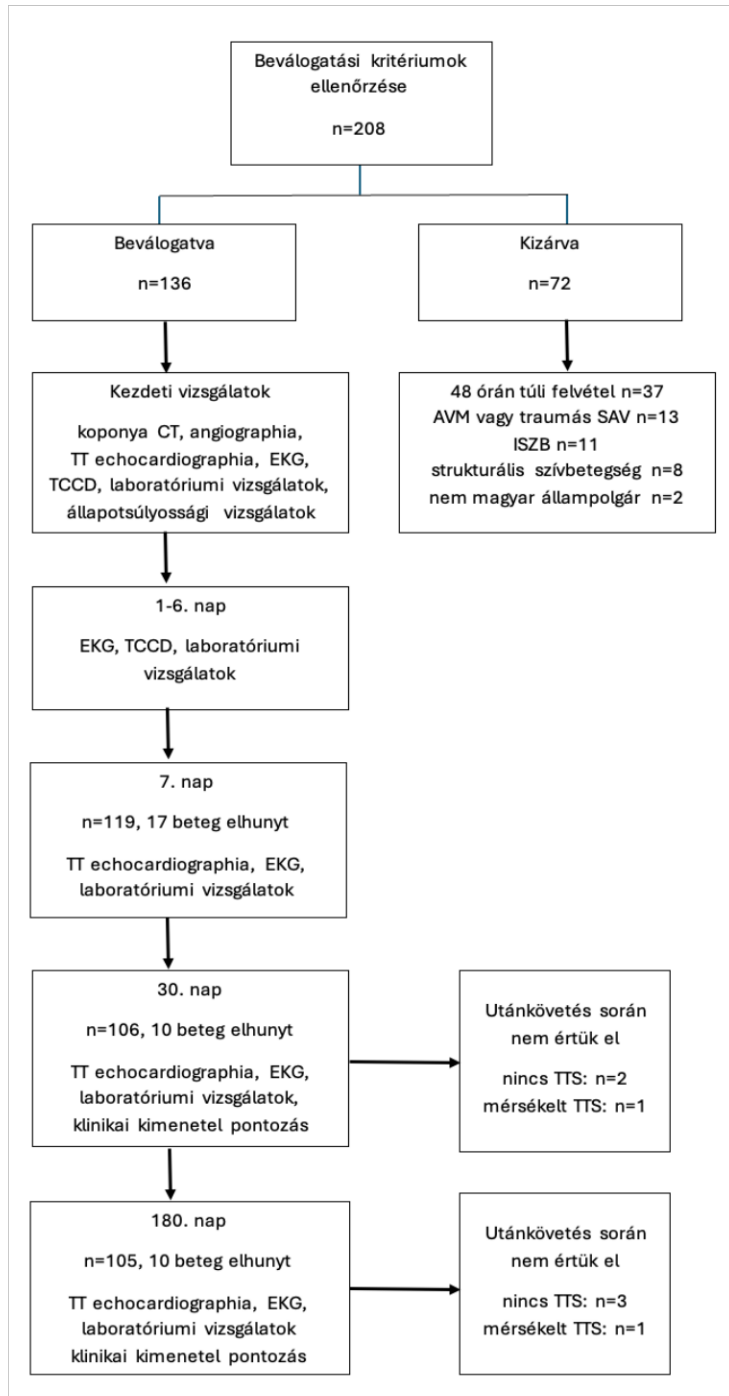
A TCCD vizsgálatokat 2, neuroszonológiában jártas intenzív osztályos orvos (BF, SP) végezte GE Venue Go (GE Healthcare 9900 Innovation Drive Wauwatosa, WI 53226 U.S.A.) ultrahangkészülék 2 MHz-es transzducerével. A vizsgálok annyit tudtak, hogy SAV miatt kezelt betegeket vizsgálnak, egyéb laboratóriumi és EKG vizsgálat nem volt számukra ismert. A TCCD vizsgálatot a transtemporalis csontablakon keresztül végezték, színekódolt Doppler üzemmódban. A Willis-kör struktúráinak az azonosítását követően mind az anterior, a media és posterior területek artériáit naponta vizsgálták mind a két oldalon. Ha TCCD vizsgálattal vasospasmusra utaló mérési eredményeket rögzítettünk, a vérzéstől számított 21 napig folytattuk az ultrahangos vizsgálatokat. Rögzítettük a TCCD során mért véráramlási sebességeket, pulzatilitási indexet, S/D arányt. Vasospasmusnak tekintettük, ha az átlagos áramlási sebesség meghaladta a 120 cm/s-t, illetve súlyos vasospasmusról akkor beszéltük, amennyiben ez az érték 200 cm/s felett volt.

A laboratóriumi vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében végezték. A kreatin-kináz aktivitás meghatározása UV kinetikus módszerrel történt. A CK-MB-t CK-MB-aktivitásként kifejezve, a CK-M alegység elleni antitestekkel történő gátlással határozták meg. A nagy érzékenységű Troponin T-tesztet electrochemiluminescence (ECLIA) immunvizsgálat segítségével végezték egy Cobas e411 analízátorral. Szintén ECLIA immunvizsgálatot használtak az NT-pro-BNP a mérésére, amelynek felezési ideje lényegesen hosszabb, mint az aktív peptidé, és így alkalmasabb a TTS kockázatának a meghatározására.

A metanephrinek általában glükuronát- vagy szulfát-konjugátok formájában vannak jelen a vizeletben, így első lépésként savas hidrolízist végeztek a vizsgálat során, majd ezt követően a vizeletmintákat semlegesítő pufferrel hígítottak, és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszert alkalmaztak. (ABL és E-Jasco rendszer).

9. ábra

A betegek beválogatásának és kizárásának a folyamatábrája a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálat során



STATISZTIKAI ELEMZÉS

Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben

A mintanagyság becslése korábbi irodalmi adatokon alapult, miszerint a vasospasmus gyakorisága SAV-ban 30%. Azt feltételeztük, hogy a vasospasmus előfordulása 20%-kal csökken a HES alkalmazása esetén a RL- csoporthoz képest. $\alpha=0,05$ és $1-\beta=0.8$ esetén 90 beteg (45 beteg mindkét csoportban) volt szükséges a vizsgálati kérdéseink megválaszolásához. A potenciális kiesőket is figyelembe véve, a vizsgálatba 96 beteget válogattunk be, azaz mindkét csoportba további három beteget. A normális eloszlást mutató folytonos változókat átlag és standard deviációként (SD), a nem normális eloszlást mutató folytonos változókat pedig medián és interquartilis tartomány (IQR), valamint minimum és maximum értékek megadásával mutattuk be. Az ACM-ben mért átlagos áramlási sebességeket a két csoport között ismételt mérés ANOVA-val hasonlítottuk össze. A kategorikus változók esetében a χ^2 tesztet alkalmaztunk. A $p<0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatelemzéshez a Dell Statistica 13.2 (Dell Inc., Aliso Viejo, CA, USA) programot használtuk.

Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

A kategorikus változók összehasonlításánál χ^2 -teszteket használtunk. A folytonos változók elemzésénél a varianciák homogenitását a Bartlett-tesztel, a változók normális eloszlását pedig a Shapiro-Wilks-tesztel ellenőriztük. A nem normális eloszlású és/vagy heterogén varianciájú változók elemzése során nem-parametrikus statisztikai teszteket alkalmaztunk, úgy, mint a Kruskal-Wallis-teszt. A folytonos független változóknak (pl. életkor) a bináris függő változókra (pl. a TTS előfordulása) gyakorolt hatásának elemzésénél bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk. A folytonos független változóknak az ordinális változókra (pl. a TTS súlyossága) gyakorolt hatását ordinális logisztikus regresszió segítségével elemeztük. A vizsgálati csoportoknak és a folyamatos független változóknak a folyamatos függő változókra gyakorolt hatásának elemzésére általánosított lineáris modelleket (GLM) alkalmaztunk. Minden statisztikai elemzéshez az R statisztikai környezet 3.6.3. verzióját (R Core Team 2020), míg a grafikonhoz az R "ggplot2" csomagját használtunk.

EREDMÉNYEK

Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben

Az előzetes power analízisünk alapján 90 beteg (csoportonként 45 beteg) volt szükséges a vizsgálati kérdéseink megválaszolásához. A potenciális kiesőket is figyelembe véve, biztonsági okokból 96 beteget válogattunk be a vizsgálatba, 48 beteget a RL csoportba, és 48 beteget a HES csoportba. A RL csoportban az átlagéletkor 49.64 ± 11.2 év volt, a betegek közül 15 férfi és 33 nő volt. A HES csoportban 51.23 ± 10.34 év volt az átlagéletkor, a nemek aránya pedig 20 férfi és 28 női beteg. Vizsgáltuk társbetegségek meglétét, mint a hypertonia, a diabetes mellitus, a stroke, volt-e fejfájása vagy epilepsziás rohama a felvétel előtt. Intenzív osztályunkra való felvételkor rögzítettük a NIH stroke, a Hunt-Hess, a Fisher score pontszámait, az aneurysma elhelyezkedését, azt, hogy volt-e a felvételkor készített CT-n cerebralis oedema, agyi infarctus, intracerebralis vagy intraventricularis vérzés, illetve hydrocephalus. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség egyik kiindulási paraméterben sem. **(1. táblázat)**

Elsődleges végpont: vasospasmus kialakulása

A vizsgálat során 42 betegben (43.7%) alakult ki vasospasmus, ebből 9 esetben volt súlyos ($T_{max} > 200$ cm/s). A vasospasmus megoszlása a két csoportba a következő volt: RL csoportban 48 betegből 25 esetében alakult ki vasospasmus, ebből 6 esetben volt súlyos, míg a HES csoportban 48 betegből 17 esetében alakult ki vasospasmus és ezek közül 3 esetben volt az súlyos. ($\chi^2 = 3.41$) A DSA vizsgálat 22 esetben nem igazolt aneurysmát, akik közül 9 beteg a RL csoportba, míg 13 beteg a HES csoportba tartozott. Azokban a betegekben, akiknél nem tudtak kimutatni aneurysmát 2 alkalommal alakult ki mérsékelt vasospasmus ($T_{max} > 120$ cm/s < 200 cm/s), mindkét beteg a HES csoportba tartozott.

1. táblázat

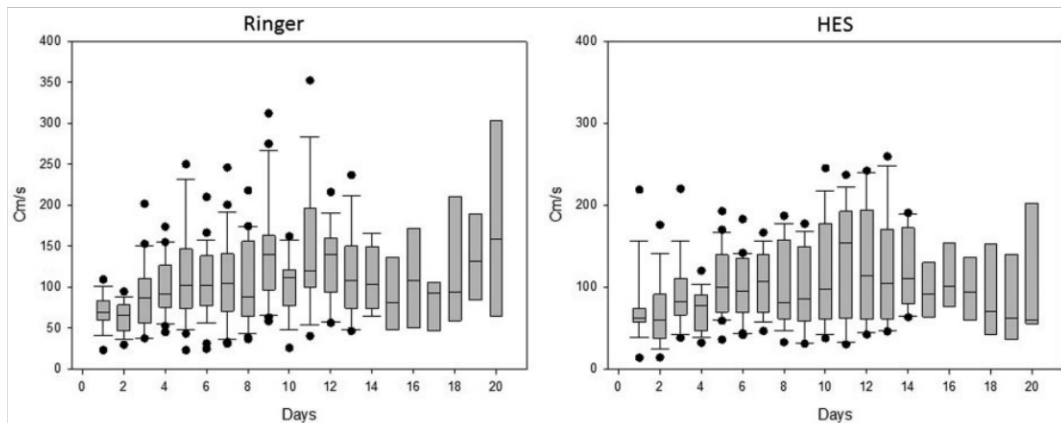
Felvételi paraméterek a RL és HES csoportban a „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban IQR: interquartilis tartomány; n.s.: nem szignifikáns

Felvételi paraméterek	RL csoport (n=48)	HES csoport (n=48)	p érték
Kor	49.64 ± 11.2	51.23 ± 10.34	n.s.
Nemek (Férfi/Nő)	15/33	20/28	n.s.
Hypertonia (Igen/Nem)	18/30	26/22	n.s.
Diabetes mellitus (Igen/Nem)	1/47	1/47	n.s.
Előző stroke (Igen/Nem)	2/46	6/42	n.s.
Fejfájás felvétel előtt (Igen/Nem)	30/18	25/23	n.s.
Epilepsia felvétel előtt (Igen/Nem)	4/44	6/42	n.s.
NIH Stroke pontszám felvételkor	0 (IQR: 0-3.5)	1 (IQR: 0-3.0)	n.s.
Hunt-Hess osztályozás felvételkor			
I.	22	16	n.s.
II.	14	15	
III.	7	8	
IV.	5	7	
V.	0	2	
mFisher - score felvételkor			
0	1	0	n.s.
1	1	0	
2	13	13	
3	13	7	
4	11	15	
Aneurysma lokalizációja			
ACI	10	7	n.s.
ACM	15	16	
ACA	10	15	
Pericallosa	2	2	
AComP	3	2	
ACP	4	0	
PICA	1	0	
Art. basilaris	3	6	
Negatív angiographia	9	13	
Oedema a felvételi CT-n (Igen/Nem)	5/43	6/42	n.s.
Agyi infarctus a felvételi CT-n (Igen/Nem)	2/46	0/48	n.s.
Állományvérzés a felvételi CT-n (Igen/Nem)	7/41	4/44	n.s.
Intraventricularis vérzés felvételkor (Igen/Nem)	9/39	11/37	n.s.
Hydrocephalus felvételkor (Igen/Nem)	3/45	4/44	n.s.

A TCCD vizsgálatokat naponta egyszer végeztük az első 14 napon. 2 hét elteltével akkor folytattuk az ultrahangos vizsgálatot, amennyiben TCCD-vel igazolt vasospasmusa volt a betegnél. A RL csoportba 19, míg a HES csoportban 14 beteg esetében kellett a 14-20. nap között folytatni a TCCD vizsgálatokat. Az ACM-ban mérhető átlagos áramlási sebesség hasonló mintázatot mutatott mindkét csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kezelési csoportok között. **(10. ábra)**

10. ábra

Az ACM átlagos véráramlási sebessége az RL és a HES alapú csoportokban a „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneuryszmás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban
 Medián érték, IQR, minimális és maximális értékek
 RL: Ringer-laktát; HES: hidroxietil-keményítő, IQR: interquartilis tartomány



Másodlagos végpontok: 30 napos mortalitás és kimenetel

A vizsgálat során 30 napon belül 4 beteg hunyt el (4.1%). Azoknál a betegeknél, akiknél DSA-val nem lehetett aneuryszmát kimutatni, nem volt halálos kimenetel sem a RL, sem a HES csoportban az első 30 napban. A négy elhunyt beteg mindegyikénél igazoltak aneuryszmát, 2 fő RL és 2 fő a HES csoportba tartozott. A folyadékpótlási stratégia nem befolyásolta a halálos kimenetelt.

Kedvezőtlen kimenetelre utaló GOS 1-3 értéket (halál, tartósan vegetatív állapot, súlyos fogyatékoság) a RL csoportban 9 betegnél figyeltünk meg, mind a 9 betegnek volt igazolt aneuryszmája. Rossz kimenetelről a HES csoportban 14 beteg esetében számoltunk be, ebből 13 betegnek volt igazolt aneuryszmája, 1 beteg esetében nem sikerült vérzésforrást azonosítani. A RL csoportban 39 betegnél (29 betegnek volt aneuryszmája és 10 esetben nem tudtuk kimutatni),

míg a HES csoportban 34 betegnél (21 esetben sikerült, 13 esetben nem sikerült aneurysmát kimutatni) figyeltünk meg kedvező kimenetelt, ezekben az esetekben a GOS érték 4-5 (független mindennapi életvitel) volt. A látott különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak ($\chi^2= 1,34$)

A Barthel-index egy 0-100 között terjedő pontozás, mely alapján meghatározhatjuk, hogy a betegek a mindennapi életvitelhez szükséges teendők elvégzéséhez milyen mértékben igényelnek segítséget. A HES és a RL csoport között nem volt különbség a betegek 30. napos Barthel pontszámainak megoszlásában. Nem volt különbség akkor sem a két csoport között, ha kihagytuk azokat a betegeket, akiknél nem tudtak aneurysmát igazolni és csak azokat a betegeket hasonlítottuk össze, akiknek volt aneurysmájuk. A Barthel skálán a 60-100 közötti pontszámok azt mutatják, hogy a betegek nem szorulnak segítségre, vagy kevés segítségre van szükségük a mindennapi ellátásuk során. Ringer-laktát csoportban 41 beteg (ebből 31 esetben igazoltak aneurysmát), míg HES csoportban 35 beteg (ebből 22 betegnek volt aneurysmája) független életvitelre képessé vált. Közepesen súlyos életminőség romlás (Barthel-index 40-60) összesen 1 esetben volt megfigyelhető, ő a RL csoportba tartozott és igazolódott aneurysma a betegnél. Súlyos rokkantság (Barthel index <40) alakult ki 6 esetben a RL csoportban, mind a 6 betegnek volt DSA-val kimutatható aneurysmája. A HES csoportban 13 beteg esetében alakult ki tartósan súlyos életminőség, közülük 1 betegnél nem igazolódott aneurysma. **(2. táblázat)**

A célvérnyomás eléréséhez a RL csoportban 10, míg a HES csoportban 9 betegnek kellett noradrenalinval kiegészíteni a terápiáját.

2. táblázat

A 30 napos Barthel-index a RL és HES csoportokban a „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

A zárójelben lévő adatok azokat az eseteket jelzik, ahol kimutattak aneurysmát

Barthel-index	RL csoport (n=48)	HES csoport (n=48)	χ^2, p
61-100	41(31)	35 (22)	$\chi^2=4,1, n.s. (\chi^2= 4.31, n.s.)$
41-60	1 (1)	0 (0)	
≤40	6 (6)	13 (12)	

Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

2017 márciusa és 2018 decembere között összesen 136 beteg felelt meg a beválogatási kritériumoknak. A betegek általános jellemzőit a **3. táblázat** foglalja össze.

3. táblázat
Felvételi paraméterek és kockázati tényezők a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Paraméter	Érték (kor, esetszám)
Életkor (év)	76,2 (48-72)
Nem (Nő/Férfi)	80/56
Hypertonia (Igen/Nem)	73/63
Arrhythmia vagy vezetési zavar (Igen/Nem)	4/132
Hypercholesterinaemia/trigliceridaemia (Igen/Nem)	15/121
Diabetes mellitus (Igen/Nem)	5/131
Hypothyreosis (Igen/Nem)	3/133
Hyperthyreosis (Igen/Nem)	1/132
Dohányzás (Igen/Nem)	66/70
Elhízás (Igen/Nem)	33/103

A vizsgálati csoportban 73 esetben végeztek endovascularis ellátást, 21 betegben pedig az aneurysmát műtéti úton klippelték le. Idegsebészek és endovascularis szakemberek multidiszciplináris konzíliumát követően az aneurysma definitív ellátása 42 betegnél nem történt meg. Hydrocephalus és kamrába törő vérzés miatt 40 alkalommal kamradrain, 5 esetben lumbalis drain behelyezésre volt szükség.

A subarachnoideális vérzés legfontosabb jellemzőit a **4. táblázat** foglalja össze.

4. táblázat

A subarachnoideális vérzés jellemzői a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Paraméter	Érték (esetszám)
Az aneurysma lokalizációja	
ACI	20
ACA, ACM	30
ACoM, ACoP	47
egyéb	17
nincs aneurysma	22
Intraventricularis vérzés (Igen/Nem)	69/83
Intraparenchymalis vérzés (Igen/Nem)	27/109
Vérzés kiterjedése (oldal)	
bal	11
jobb	14
kétoldali	2
nincs vérzés	109
Vérzés lokalizációja (lebeny)	
frontalis	10
frontotemporalis	3
temporalis	7
temporoparietalis	7
nincs	109
Felvételi mFisher score	
1	31
2	19
3	27
4	59
Felvételi Hunt-Hess osztályozás	
1	23
2	37
3	31
4	21
5	24
Felvételi WFNS pontszám	
1	62
2	18
3	7
4	26
5	23
Felvételi GCS	
3-4	11
5-6	12
7-8	16
9-12	10
13-14	25
15	62

A TTS előfordulása a vizsgálati csoportban

A 136 beteg közül 39-nél (28,7%) alakult ki Takotsubo cardiomyopathia. A TTS 28 (20,6%) betegnél volt enyhe ($EF > 40\%$), illetve 11 (8,1%) betegnél súlyos ($EF \leq 40\%$). A kialakult falmozgászavarok lokalizációja a következőképpen oszlott el: klasszikus: $n = 10$; midventricularis: $n = 1$; inverz: $n = 4$; focalis: $n = 21$; atípusos (globalis): $n = 3$. A TTS a felvételt követő 7 napon belül 4 esetben alakult ki, mindegyik esetben focalis típusú volt.

Az életkor és a nem hatása a TTS előfordulására és súlyosságára

A TTS előfordulása nem volt összefüggésben a betegek életkorával (bináris logisztikus regresszió, OR: 1,015, $z = 0,821$, $p = 0,412$). Hasonlóképpen, a TTS súlyossága sem függött össze a betegek életkorával (ordinális logisztikus regresszió, koefficiens= $0,013 \pm S.E. 0,018$, OR:1,013, $t=0,729$, $p=0.466$).

A 39 TTS esetből 30 beteg volt nő (30/39; 77%), és 9 férfi (9/39; 23%). A vizsgálatba összesen 80 női beteget válogattunk be, így a 30 TTS eset a női betegek 37,5%-át jelentette. Az 56 férfi beteg közül a kialakult 9 TTS az esetek 16%-nak felelt meg. A különbség statisztikailag szignifikáns volt (Khi négyzet Yates korrekcióval $\chi^2 = 6,385$, $df=1$, $p = 0.012$), tehát a nőkben gyakrabban fordult elő TTS. A falmozgászavar kiterjedtebb volt a női betegekben. A nőknél 23 esetben (29%) enyhe, 7 esetben (9%) súlyos TTS, míg a férfiakban 5 esetben (9%) enyhe és 4 esetben (7%) súlyos TTS alakult ki ($\chi^2 = 8,152$, $p = 0,015$), a különbség statisztikailag szignifikáns.

A rizikófaktorok hatása a TTS előfordulására

A TTS előfordulását a vizsgált rizikófaktorok egyike sem befolyásolta. (5. táblázat) Az általánosított lineáris modellben kiszámított bináris logisztikus regresszió, amely az egyes rizikófaktorok TTS előfordulására gyakorolt hatását vizsgálta (igen/nem), azt mutatta, hogy a nyolc rizikófaktor egyike sem befolyásolta a TTS előfordulását.

5. táblázat

A rizikófaktorok hatása a TTS előfordulására a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Rizikófaktorok	Nincs TTS (n=97)	TTS (n=39)	Yates χ^2
Hypertonia (Igen/Nem)	54/43	19/20	0.297 n.s.
Arrhythmia vagy vezetési zavar (Igen/Nem)	3/94	16/38	0.000 n.s.
Hypercholesterinaemia/trigliceridaemia (Igen/Nem)	11/86	4/35	0.000 n.s.
Diabetes mellitus (Igen/Nem)	4/93	1/38	0.000 n.s.
Hypothyreosis (Igen/Nem)	3/94	0/39	0.000 n.s.
Hyperthyreosis (Igen/Nem)	0/97	1/38	0.224 n.s.
Dohányzás (Igen/Nem)	47/50	19/20	0.000 n.s.
Elhízás (Igen/Nem)	26/71	7/32	0.754 n.s.

A rizikófaktorok és a TTS súlyossága közötti kapcsolat

A TTS súlyosságát a vizsgált rizikófaktorok egyike sem befolyásolta. (6. táblázat) Az általánosított lineáris modellben kiszámított ordinális logisztikus regresszió, amely az egyes rizikófaktorok hatását vizsgálta a TTS súlyosságára (nincs, enyhe, súlyos), azt mutatta, hogy a nyolc rizikófaktor egyike sem befolyásolta a TTS súlyosságát.

6. táblázat

A TTS súlyossága rizikófaktorok szerint a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Rizikófaktorok	Nincs TTS (n=97)	Mérsékelt TTS (n=28)	Súlyos TTS (n=11)	χ^2
Hypertonia (Igen/Nem)	54/43	14/14	5/6	0.606 n.s.
Arrhythmia vagy vezetési zavar (Igen/Nem)	3/94	1/27	0/11	0.380 n.s.
Hypercholesterinaemia/trigliceridaemia (Igen/Nem)	11/86	2/26	2/9	1.014 n.s.
Diabetes mellitus (Igen/Nem)	4/93	0/28	1/10	2.034 n.s.
Hypothyreosis (Igen/Nem)	3/94	0/28	0/11	1.233 n.s.
Hyperthyreosis (Igen/Nem)	0/97	1/27	0/11	3.886 n.s.
Dohányzás (Igen/Nem)	47/50	13/15	6/5	0.209 n.s.
Elhízás (Igen/Nem)	26/71	6/22	1/10	1.841 n.s.

A TTS előfordulása és a felvételtkor súlyossági pontszámok közötti kapcsolat

A magasabb módosított Fisher pontszámú, súlyosabb állapotú betegekben gyakrabban alakult ki TTS. A TTS kialakulásának a gyakorisága a különböző mFisher csoportokban a következő volt: 1-es pontszám esetén a betegek 13%-ában, 2-es pontszámnál 16%-ban, 3-as pontszámnál 30%-ban, míg 4-es pontszám esetén 41%-ban alakult ki TTS. (7. táblázat) A TTS a magasabb WFNS- pontszám esetén szintén gyakrabban alakult ki. Az 1-es pontszámú betegek 18%-ában volt megfigyelhető TTS, a 2-es pontszámú betegeknél 39%-ban, a 3-as pontszámú betegeknél 14%-ban, a 4-es pontszám esetén 35%-ban és az 5-ös pontszámú betegeknél 48%-ban alakult ki TTS. (7. táblázat). Az aneurysma és a vérzés lokalizációja, a felvételtkor rögzített HH és GCS értékek nem befolyásolták a TTS előfordulását (7. táblázat).

7. táblázat

A TTS előfordulása a SAV változó kategóriáiban a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Paraméterek	Nincs TTS	TTS	χ^2
Az aneurysma lokalizációja			
ACI	12	8	2.984 n.s.
ACA, ACM	24	6	
AcomA, AComP	32	15	
egyéb	12	5	
nincs aneurysma	17	5	
Intraventricularis vérzés (Igen/Nem)	46/51	23/16	1.059 n.s.
Intraparenchymalis vérzés (Igen/Nem)	21/76	6/33	0.349 n.s.
Vérzés kiterjedése (oldal)			
bal	8	3	2.060 n.s.
jobb	11	3	
kétoldali	2	0	
nincs vérzés	76	33	
nincs	76	33	
Vérzés lokalizációja (lebeny)			
frontalis	7	3	2.060 n.s.
frontotemporalis	3	0	
temporalis	5	2	
temporoparietalis	6	1	
nincs	76	33	
Felvételi mFisher score			
1	27	4	9.481* p=0.024
2	16	3	
3	19	8	
4	35	24	
Felvételi Hunt-Hess osztályozás			
1	18	5	6.856 n.s.
2	31	6	
3	19	12	
4	15	6	
5	14	10	
Felvételi WFNS pontszám			
1	51	11	9.823* p=0.041
2	11	7	
3	6	1	
4	17	9	
5	12	11	
Felvételi GCS			
3-4	6	5	13.509* p<0.05
5-6	6	6	
7-8	13	3	
9-12	4	6	
13-14	17	8	
15	51	11	

A TTS súlyossága és a felvételnél előforduló súlyossági pontszámok közötti kapcsolat

A TTS súlyossága összefüggést mutatott a módosított Fisher pontszámmal, a Hunt-Hess pontszámmal, a WFNS pontszámmal és a GCS-sel (**8. táblázat**). Az enyhe TTS előfordulása 13%, 11%, 26% és 25% volt az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es módosított Fisher pontszámú betegekénél, míg a súlyos TTS az 1-es pontszámú betegekben nem fordult elő, a 2-es pontszámú betegekénél 5%-ra, a 3-as pontszámú betegekénél 4%-ra és a 4-es pontszámú betegekénél 15%-ra nőtt. Ezek alapján megállapítható, hogy a súlyosabb vérzés esetén gyakrabban alakul ki TTS. (**8. táblázat**). A HH score segítségével a vérzés súlyosságát a beteg klinikai állapota alapján osztályozzák. A legsúlyosabb állapotban lévő betegekben volt a leggyakoribb a súlyos TTS előfordulása. Az enyhe TTS (EF>40%) előfordulása 13% (HH score 5) és 29% (HH score 3) között változott, azonban egyértelmű tendencia nem volt megfigyelhető. A súlyos TTS előfordulása a HH 1-2 betegekénél 0-ról a HH 3-ban 10%-ra, HH 4-ben 5%-ra, míg HH 5-ben 29%-ra nőtt (**8. táblázat**). Az enyhe TTS előfordulása 14% és 28% között változott az öt WFNS-csoportban (1-es pontszám: 17%, 2-es pontszám: 28%, 3-as pontszám: 14%, 4-es pontszám: 27%, 5-ös pontszám 17%). Súlyos TTS előfordulása az 1-es és 3-as pontszámú WFNS-csoportban nem fordult elő, 2-es pontszámú betegek 11%-ban, a 4-es pontszámúaknál 8%-ban, míg 5-ös pontszámúaknál 30%-ban alakult ki súlyos TTS. (**8. táblázat**). A súlyos TTS előfordulása a legsúlyosabb állapotú, GCS 3-6 ponttal rendelkező betegek között volt a legmagasabb (30%), a 7-12-es és a 13-14-es értékeknél alacsonyabb (egyenként 8%), a 15-ös értéknél nem fordult elő. Az enyhe TTS gyakorisága 17 és 27% között változott, itt nem volt egyértelmű összefüggés a GCS pontszámok és az előfordulás gyakorisága között. (**8. táblázat**)

Amikor az összes SAV-változó hatását egyszerre vizsgáltuk, azt találtuk, hogy csak a módosított Fisher pontszám befolyásolta a TTS előfordulását, és a pozitív együttható azt jelezte, hogy a TTS nagyobb valószínűséggel fordul elő a magasabb módosított Fisher pontszámmal rendelkező betegekénél (OR: 1,719, $z = 2,923$, $p = 0,003$). Hasonlóképpen, a TTS súlyossága is csak a módosított Fisher pontszámmal mutatott összefüggést (OR: 1,764, $z = 3,071$, $p = 0,036$).

8. táblázat

A TTS súlyossága a SAV változó kategóriáiban a „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatban

Paraméterek	Nincs TTS (n=97)	Mérsékelt TTS (n=28)	Súlyos TTS (n=11)	χ^2
Az aneurysma lokalizációja				
ACI	12	5	3	3.836 n.s.
ACA, ACM	24	4	2	
AcomA, AComP	32	11	4	
egyéb	12	4	1	
nincs aneurysma	17	4	1	
Intraventricularis vérzés (Igen/Nem)	46/51	14/14	9/2	4.684 n.s.
Intraparenchymalis vérzés (Igen/Nem)	21/76	4/24	2/9	0.761 n.s.
Vérzés kiterjedése (oldal)				
bal	8	2	1	1.392 n.s.
jobb	11	2	1	
kétoldali	2	0	0	
nincs vérzés	76	24	9	
Vérzés lokalizációja (lebeny)				
frontalis	7	2	1	2.779 n.s.
frontotemporalis	3	0	0	
temporalis	5	1	1	
temporoparietalis	6	1	0	
nincs	76	24	9	
Felvételi mFisher score				
1	27	4	0	12.668* p=0.047
2	16	2	1	
3	19	7	1	
4	35	15	9	
Felvételi Hunt-Hess osztályozás				
1	18	5	0	22.687** p=0.004
2	31	6	0	
3	19	9	3	
4	15	5	1	
5	14	3	7	
Felvételi WFNS pontszám				
1	51	11	0	24.258** p=0.003
2	11	5	2	
3	6	1	0	
4	17	7	2	
5	12	4	7	
Felvételi GCS				
3-6	12	4	7	22.616*** p=0.001
7-12	17	7	2	
13-14	17	6	2	
15	51	11	0	

A vasospasmus kialakulása és a TTS közötti kapcsolat

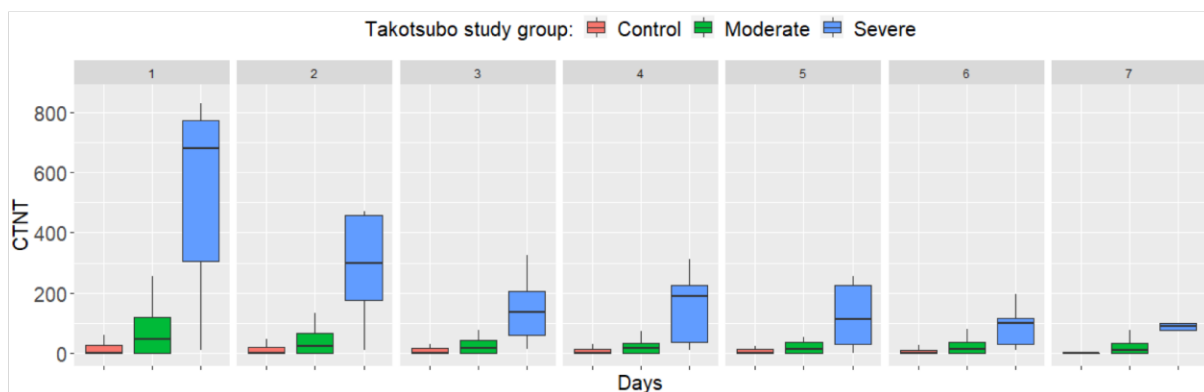
A beválogatott betegek közül 97 esetben nem diagnosztizáltunk TTS-t, ezek a betegek a kontroll csoportot alkották. Esetükben 23 alkalommal alakult ki vasospasmus, míg a TTS csoportban 39 betegből 13 esetben ($\chi^2 = 0,74$; $p = 0,36$), ami azt jelzi, hogy a TTS nem volt gyakoribb azoknál a SAV betegeknél, akiknél vasospasmus alakult ki. A kontroll csoportban 5 esetben, míg a TTS csoportban 6 esetben volt súlyos ($T_{max} > 200$ cm/s) a vasospasmus. ($\chi^2 = 2,87$; $p = 0,09$).

Laboratóriumi paraméterek

A mért laboratóriumi paraméterek közül a felvételt követő első 7 napon a CK értékek a három csoport között (kontroll, enyhe TTS, súlyos TTS) a következőképpen alakultak: az 1. napon ($\chi^2 = 11,642$, $df = 2$, $p = 0,003$), a 2. napon ($\chi^2 = 8,673$, $df = 2$, $p = 0,013$) és a 4. napon ($\chi^2 = 7,478$, $df = 2$, $p = 0,024$) a különbségek szignifikánsak voltak, de a többi napon nem. A CK-MB esetében a különbségek az 1. napon szignifikánsak voltak ($\chi^2 = 9,346$, $df = 2$, $p = 0,009$), de a többi napon nem. A cTnT esetében a különbségek minden egyes napon szignifikánsak voltak, főként a súlyos TTS-csoportban mért magas értékek miatt (**11. ábra**). Az NT-pro BNP esetében a különbségek minden nap szignifikánsak voltak, a súlyos TTS-csoportban mért magas értékek miatt. (**12. ábra**)

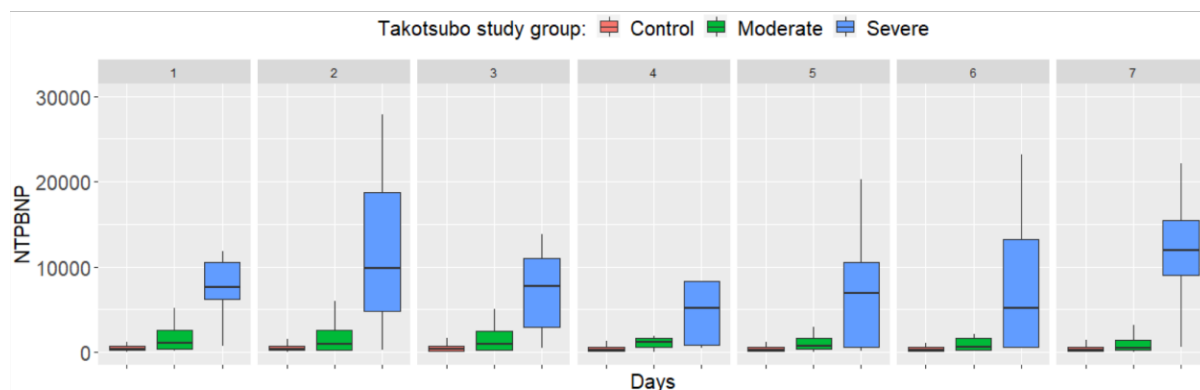
11. ábra

A kardiális troponin T (cTnT) eltérései a vizsgálati csoportok között az 1. és 7. nap között. A boxplotok a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják, a kiugró értékeket az egyértelműség érdekében kihagytuk. A különbségek minden vizsgálati napon szignifikánsak voltak ($p < 0,001$).



12. ábra

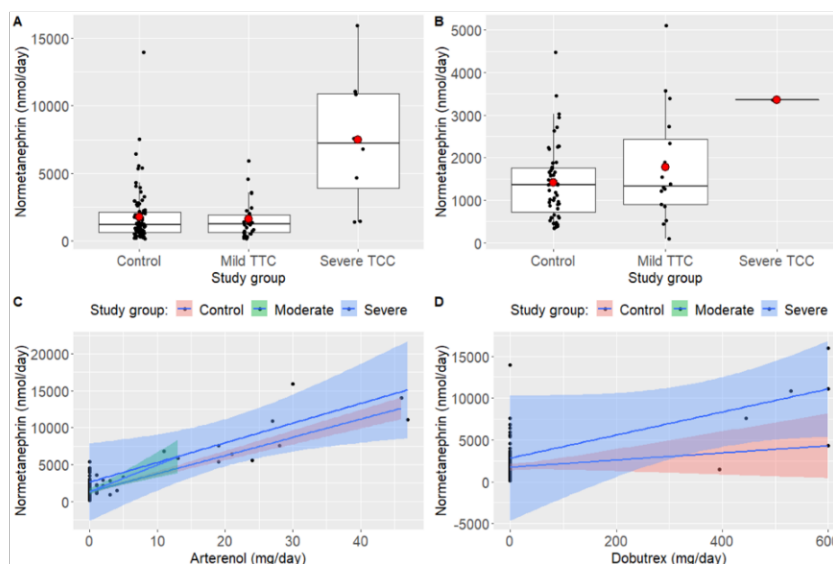
A B-típusú natriuretikus peptid N-terminális prohormonjának (NT-pro BNP) eltérései a vizsgálati csoportok között az 1. és 7. nap között. A boxplotok a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják, a kiugró értékeket az egyértelműség érdekében kihagytuk. A különbségek minden vizsgálati napon szignifikánsak voltak ($p < 0,001$).



Az általánosított lineáris modellek azt mutatták, hogy a 24 órás gyűjtött vizeletben a metanephrin szintje nem különbözött a három vizsgálati csoportban, és nem befolyásolta az alkalmazott noradrenalin (arterenol) vagy dobutamin dózisa. Ez igaz volt a felvétel napján, valamint a 30. és 180. napon is a követés során is. Ezzel szemben a normetanephrin szintje különbözött a TTS-csoportokban. **(13. ábra, 9. táblázat)** A csoportok és a noradrenalin (arterenol) vagy a dobutamin közötti kölcsönhatás nem volt szignifikáns, ami azt jelzi, hogy a gyógyszerek hatása hasonló volt az egyes csoportokban. Ezek alapján a noradrenalin (arterenol) és a dobutamin alkalmazása hasonló mértékben befolyásolta a vizelet normetanephrin szintjét, így a vizelet normetanephrin szintjében igazolt szignifikáns különbség nem az alkalmazott catecholaminok mennyiségétől függött. A vizsgálati csoportok közötti különbség 30 nappal a vérzés után jelentősen különbözött, azonban nem érték el a szignifikancia szintet, részben a kontroll és az enyhe TTS csoport közötti csekély különbség, részben pedig a súlyos TTS csoport kevés adata miatt **(13. ábra, 9. táblázat)**. Végül, nem volt különbség a normetanephrin koncentrációban a vizsgálati csoportok között 180 nappal a vérzés után (általánosított lineáris modell, $F_{2,54} = 0,209$, $p = 0,812$).

13. ábra

A vizelet normetanephrin szintje a felvétel napján (A) és 30 nappal később (B), valamint a noradrenalin (arterenol) (C) és a dobutamin (dobutrex) (D) hatása a normetanephrin koncentrációjára a felvétel napján. A boxplotok az adatpontokat, a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják; a piros pontok az átlagokat jelzik. A C és D ábrák árnyékolt területei 95%-os konfidenciaintervallumokat jelölnek.



9. táblázat

A normetanephrin-koncentrációnak a vizsgálati csoportok közötti különbségeit, valamint az arterenol és a dobutrex normetanephrin-koncentrációra gyakorolt hatását vizsgáló általános lineáris modellek eredményei az 1. és 30. napon.

	Hatás	Koefficiens±S.E.	F(df1, df2)	p
1. nap	kontroll csoport vs. mérsékelt TTS	-216.0 ± 256.32	85.475 (2,118)	p<0.001
	kontroll csoport vs. súlyos TTS	-95.5 ± 289.59		
	Arterenol	243.7 ± 16.56	256.888 (1,118)	p<0.001
	Dobutamin	3.4 ± 1.44	5.545 (1,118)	p<0.001
30. nap	kontroll csoport vs. mérsékelt TTS	-747.6 ± 352.80	2.576 (1,68)	p=0.084
	kontroll csoport vs. súlyos TTS	-444.1 ± 374.6		
	Arterenol	111.8 ± 113.8	0.965	0.329

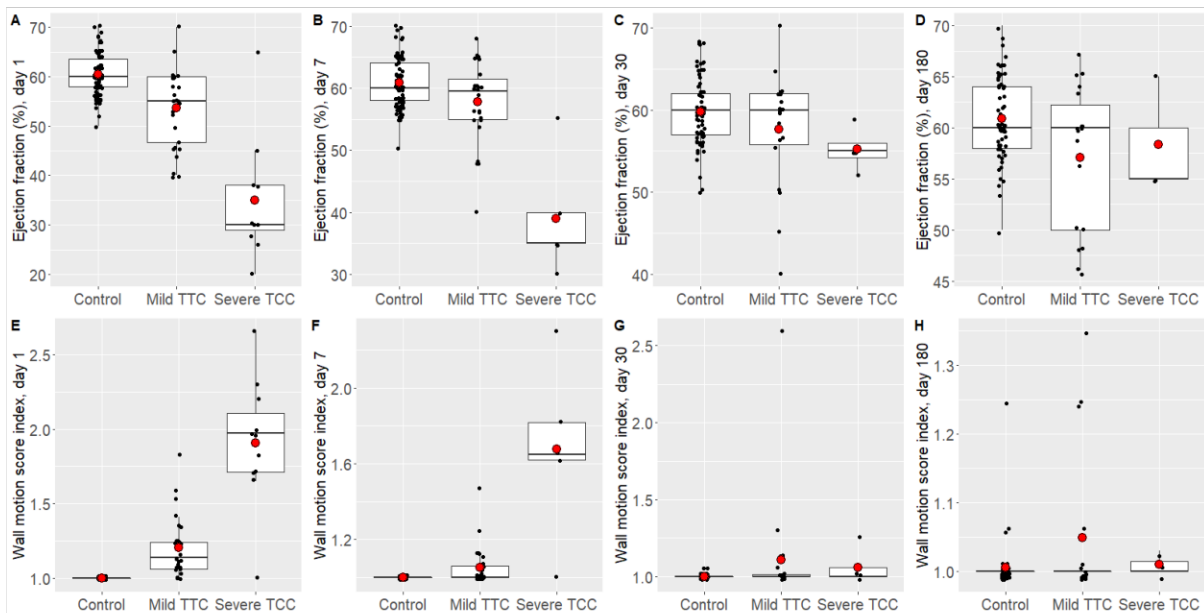
Az echocardiographiával mért paraméterek időbeli változása

Az ejekciós frakció szignifikánsan alacsonyabb volt a súlyos TTS betegeknél, mint a nem TTS kontroll csoportban, és köztes, de a kontrollok szintjéhez közelebb álló értéket mutatott az enyhe TTS betegeknél, mind az 1., mind a 7. napon (**14. ábra**). Ezek a különbségek számottevőek voltak a 30. napon, de nem érték el a szignifikancia szintet, és a 180. napon már nem lehetett kimutatni különbséget. A TTS betegeknél az ejekciós frakció a követési időszak alatt fokozatosan javult, azonban teljes javulás nem volt megfigyelhető, a kontraktilitás gyengült volt még a 180. napon is.

A falmozgászavart jellemző WMS index a súlyos TTS-csoportba tartozó betegeknél volt a legmagasabb, az enyhe TTS- és a kontrollcsoportban pedig alacsony (**14. ábra**). A különbségek minden vizsgálati napon szignifikánsak voltak, és a különbség még 180 nap után is kimutatható volt.

14. ábra

Az ejekciós frakció (%) (A-D) és a falmozgás pontszám index (E-H) különbségei a vizsgált csoportokban az 1., 7., 30. és 180. napon. A boxplotok az adatpontokat, a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják; a piros pontok az átlagokat jelzik.



A TTS súlyossága és a halálozás közötti kapcsolat

A 180 napos követési időszak végére a kontroll csoportban a 84 betegből 70 (74,5%), az enyhe TTS csoportban 27 esetből 22 (81,5%), míg a súlyos TTS csoportban 11 betegből pedig három (27%) beteg élt túl. A halálozási arányban mutatkozó különbség szignifikáns volt ($\chi^2 = 12,395$, $df = 2$, $p = 0,002$). Az elhunyt betegek száma a követés különböző szakaszaiban az alábbiak szerint alakult:

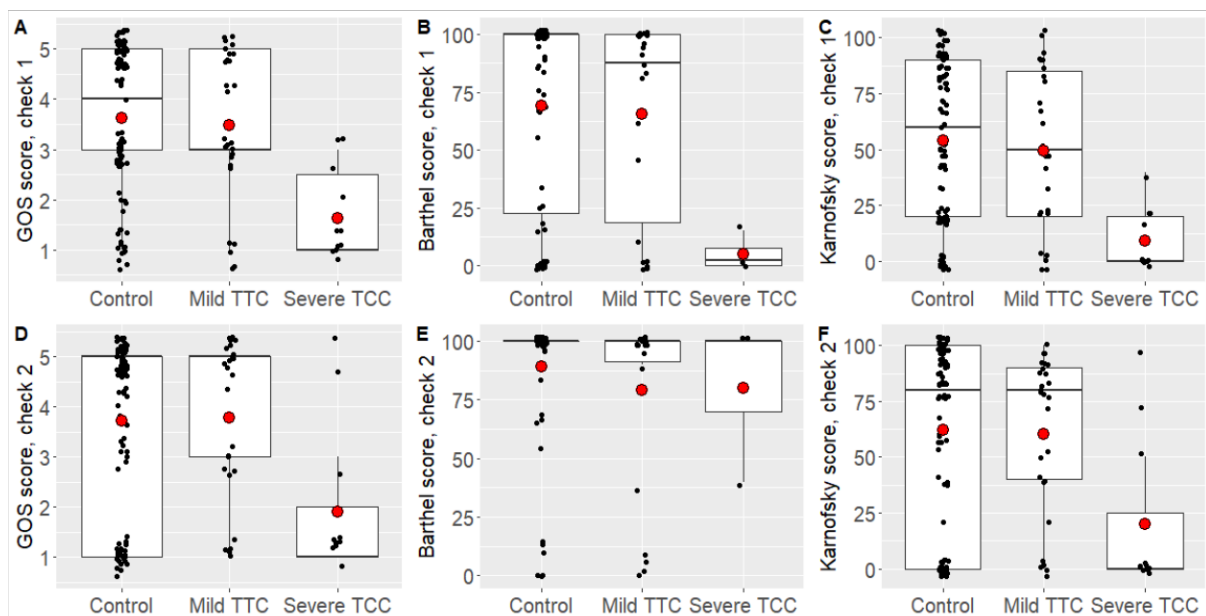
- 1-7. nap: nincs TTS csoport: $n = 9$; enyhe TTS: $n = 2$, súlyos TTS: $n = 6$
- 8-30. nap: nincs TTS: $n = 6$; enyhe TTS: $n = 3$; súlyos TTS: $n = 1$
- 31-180. nap: nincs TTS: $n = 9$; enyhe TTS: $n = 0$; súlyos TTS: $n = 1$

A TTS súlyossága és a betegek kimenetele közötti kapcsolat

A GOS-, Barthel- és Karnofsky értékek magasabbak voltak a kontroll (nem TTS) és az enyhe TTS-csoportba tartozó betegeknél, mint a súlyos TTS-csoportban (**15. ábra**). Minden különbség szignifikáns volt, kivéve a Barthel pontszámok különbségét a második kontroll során (**15. ábra**), ami azt jelzi, hogy a súlyos TTS a betegek rosszabb hosszútávú klinikai kimenetelével jár együtt.

15. ábra

A GOS-, Barthel- és Karnofsky-pontszámok különbségei a vizsgálati csoportok között a 30 napos első kontroll vizsgálatkor(A-) és a 180 napos második kontroll vizsgálatkor (D-F).



MEGBESZÉLÉS

Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben

A "Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben" című vizsgálatunkban két folyadékterápia hatékonyságát hasonlítottuk össze SAV miatt kezelt betegeinken. A folyadékterápiát úgy állítottuk be, hogy azzal biztosítható legyen a beteg személyre szabott cél vérnyomásértéke. Vizsgáltuk a két folyadékterápia, a krisztalloid Ringer-laktát és a kolloid HES 130/0,4 oldat hatékonysága közötti különbséget. Vizsgáltuk a folyadékterápiák hatását, hogy bármelyik folyadékterápia effektívebb-e a vasospasmus kialakulásának megelőzésében. Vizsgálatunk kiterjedt arra is, hogy eltér-e a 30 napos, rövid távú kimenetel a két csoport között. Nem mutattunk ki különbséget a vizsgálat egyik végpontjában sem (vasospasmus előfordulása, 30 napos kimenetel). Legjobb tudomásunk szerint ez az első prospektív, randomizált, kettős vak vizsgálat, amely összehasonlította a Ringer-laktát és a HES 130/0,4 profilaktikus hatékonyságát SAV betegeknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség kritikus állapotú, szeptikus betegekben a HES használatának a korlátozását javasolta, mivel a használatuk során gyakrabban alakult ki veseelégtelenség, mint a krisztalloid oldatok alkalmazása mellett. Továbbra is vitatott azonban, hogy ez a javaslat az aneurysmás SAV betegekre is vonatkozik-e. Ibrahim és Macdonald a CONSCIOUS-1 vizsgálat poszt-hoc elemzését végezte el, és összehasonlította a kolloid- és a krisztalloid- alapú csoportok kimenetelét aneurysmás SAV betegekben. Ez a vizsgálat a clazosentan hatékonyságára összpontosított, és a folyadékstratégiát a kezelőorvos választására bízták. Nem volt különbség a kolloid és a nem kolloid csoportok között a DCI előfordulása, a GOS és a Rankin pontszámok tekintetében. (77) Hasonló eredményt találtak Lennihan és munkatársai is, akik kolloidterápiaként 5%-os albumint adtak, és azt állapították meg, hogy a profilaktikus hypervolaemiás folyadékterápia nem emelte CBF-t az euvolaemiás terápiához képest. Eredményeik arra utaltak, hogy a hypervolaemiás folyadékterápia nem jelent előnyt a DCI megelőzésében. (78) Egge és munkatársai szintén nem találtak előnyt a hypervolaemiás, hipertóniás, haemodilutios terápiában (albumin és reomacrodex alkalmazásával) a normovolaemiás stratégiához képest a vasospasmus előfordulása és a klinikai kimenetel tekintetében. (124) A HES- és a krisztalloid-alapú profilaktikus folyadékpótlási stratégiák retrospektív elemzése során a két csoport között nem találtak különbséget a kórházi mortalitás

és a GOS tekintetében. A vasospasmus előfordulása gyakoribb és az intenzív osztályon való tartózkodás hosszabb volt a HES-csoportban a krisztalloid- alapú csoporthoz képest. (125) Eredményeinket nehéz összehasonlítani ezekkel a korábbi tanulmányokkal, mivel eltérő koncepcióval és más típusú kolloiddal dolgoztak. Vizsgálatunk során az általunk használt kolloid a Voluven volt, mely III. generációs HES (tetrastarch) készítmény. Gyakorlatilag nem kumulálódik a plazmában, kisebb mértékben raktározódik a szövetekben, mint a II. generációs készítmények és 24 óra alatt kiürül a szervezetből. Az infundált Voluven mennyiség 100%-ával képes megemelni az intravasalis térfogatot molakulaszerkezetének köszönhetően. Ez a hatás 4 órán keresztül fennmarad és kisebb volumen terhelés mellett érhető el a CO és CBF emelése. (82) Vizsgálatunkban a kolloidok profilaktikus célú alkalmazása azon az elképzelésen alapult, hogy előnyös haemorheológiai hatásuk miatt javítják szív teljesítményét, így CBF javulást eredményeznek, ezzel csökkentve a vasospasmus kialakulásának a valószínűségét. Későbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a hypervolaemia ugyanolyan káros lehet a SAV betegek számára, mint a hypovolaemia és a pozitív folyadék egyensúly rosszabb kimenetellel jár. (77) Ezzel összhangban, a legújabb ajánlások alapján a folyadékterápia célja az euvolaemia fenntartása, és a profilaktikus hypervolaemia kerülése. Diringer és munkatársai által kidolgozott konszenzuszdokumentum gyenge ajánlásával összhangban a jelen randomizált vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az euvolaemiás profilaktikus terápia során alkalmazott kolloidok alkalmazása nem jelent előnyt a krisztalloid terápiával szemben a vasospasmus előfordulása és a klinikai kimenetel szempontjából. (126) A vizsgálatunkban a cerebralis vasospasmus aránya 30%-kal alacsonyabb volt a HES-csoportban, mint az RL-csoportban, azonban nem tudtuk igazolni előnyös hatását a kimenetelre. Egy nagy klinikai vizsgálat adhatna végleges választ, azonban egy ilyen vizsgálat nem indokolt, mivel semmilyen jel nem utalt arra, hogy a HES alkalmazása előnyökkel járna. Ráadásul az Európai Gyógyszerügynökség Biztonsági Bizottsága azt javasolta, hogy az Európai Unió egész területén függesszék fel a HES oldatok forgalomba hozatali engedélyeit, mivel a kritikus állapotú septicus betegek esetében gyakrabban alakult ki veseelégtelenség a használatuk során a krisztalloid oldatokhoz képest. A tanulmányunknak voltak bizonyos korlátjai. Először is, a folyadékpótlási stratégiánk invazív vérnyomásméréseken és napi folyadék egyenleg adatokon alapult, nem használtunk egyéb invazív haemodinamikai monitorozást. Ez a nap bizonyos időszakaiban egyenlőtlenségeket eredményezhetett a folyadékstátuszban, de a folyadék egyenleg adatai alapján minden betegnél fenntartottuk az euvolaemiát. Másodszor, a profilaktikus folyadékpótlási stratégiát a felvételt követő első 7 napon követtük. Ez rövid időnek tűnhet a profilaxis szempontjából, de a döntést úgy hoztuk meg, hogy a vasospasmus kialakulásának legvalószínűbb időszakát fedjük le.

Szintén a vizsgálatunk korlátjai közé tartozik, hogy a vasospasmus meghatározása transcranialis color-coded Doppler méréseken alapult. A CT, DSA a fokozott sugárterhelés miatt nem alkalmazhatóak szűrővizsgálatként, így csak azokban az esetekben végeztük el, ha a véráramlási sebességek megnövekedtek, és a betegek neurológiai állapota a vérnyomás emelése ellenére romlott.

Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

A vizsgálatunk az első prospektív tanulmányok közé tartozik, amelyek párhuzamosan, komplex módon értékeli az aneurysmás subarachnoideális vérzést követő TTS előfordulását, hajlamosító tényezőit és hosszútávú klinikai kimenetelét. Eredményeink hozzájárulnak a SAV-at követő TTS természetes lefolyásának jobb megértéséhez. Vizsgálatunkban kapcsolatot kerestünk a pathophysiológiai tényezők, a TTS klinikai megjelenése és a kimeneti paraméterek között. Mivel az összes SAV beteget konszekutívan vontuk be, a vizsgálati csoportunkban jelentett incidencia a TTS valós előfordulását tükrözi. Fontos újdonság az echocardiographiás paraméterek szisztematikus, prospektív, hosszútávú (180 napos) nyomon követése párhuzamosan a kardiális biomarkerekkel és az azzal egyidőben gyűjtött vizelet catecholamin koncentrációval. Az EF alapján a TTS csoportot két részre bontottuk. Előre meghatározott 40%-os ejekciós frakció küszöbérték alapján a TTS enyhe és súlyos formáit különböztettük meg a subarachnoideális vérzés acut fázisában. Az EF ezen csoportosítása jó korrelációt mutatott a betegek hosszútávú kimenetelével. A vizsgálatunk volt az első, ahol kimutattuk, hogy a súlyos TTS esetekben a szív falmozgászavara akár 6 hónappal az SAV kialakulása után is fennmaradhat. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a szív falmozgászavara az esetek 28,7%-ában kimutatható volt. A súlyos TTS esetén magasabb volt a mortalitás, valamint rosszabb volt a hosszútávú kimenetel is. A TTS prevalenciája a korábbi irodalmi adatok alapján 1,2% és 26% közötti skálán mozgott. (98) Az eltérések, legalábbis részben a TTS definíciójának időbeli fejlődésével magyarázhatóak. Talahma tanulmányában a SAV betegek 2,2%-ánál találták a TTS tipikus klasszikus formáját, míg mások 8,8%-ról, 11%-ról, 22%-ról és 27%-ról számoltak be. (6, 127,128) Az előfordulási gyakoriságot befolyásolhatta a vizsgálat jellege (prospektív vagy retrospektív), valamint az echocardiographiás vizsgálatok időzítése és gyakorisága. A TTS prevalenciáját SAV-ban a tanulmányok többsége alábecsülheti, és a rendszeres echocardiographiás követést alkalmazó prospektív vizsgálatokat szorgalmazzák. Jelen vizsgálatba csak olyan betegeket vontunk be, akik 48 órán belül a vérzést követően felvételt

nyertek és a felvételt követő 24 órán belül TTE-t végeztünk. Napi rendszerességgel készítettünk EKG-t és kontrolláltuk a kardiális biomarkereket. Az 1. és 7. napra tervezett vizsgálatokon kívül, amennyiben jelentős EKG változást találtunk, azonnal echocardiographiát végeztünk. Ezért úgy véljük, hogy a TTS 28,7%-os előfordulási aránya vizsgálati csoportunkban tükrözi ennek az állapotnak a valódi előfordulását. Az offline elemzés során a TTS-betegek egy enyhe és egy súlyos csoportját önkényesen határoztuk meg. Az ejekciós frakció előre meghatározott 40%-os küszöbérték a klinikai tapasztalatok és irodalmi adatok alapján állapítottuk meg, E csoportosítás alapján a súlyos TTS előfordulási arányát 8,1%-nak találtuk SAV-ban, ami megfelel a korábban publikált prevalencia arányoknak. Vizsgálatunk igazolta, hogy a TTS gyakrabban alakul ki nőkben, mint férfiakban. Ezen eredményünk összhangban van a korábbi tanulmányok adataival. A nők körében 77%-ban fordult elő TTS, valamint a nőknél több súlyos esetet találtunk. Két retrospektív tanulmányban a nők aránya 100%, illetve 78% volt. (6, 107) Kothavale és munkatársai prospektív vizsgálatában a nők aránya 68% volt. (129) A különbségek magyarázata az lehet, hogy a postmenopausában lévő nők ösztrogénhiánya fokozott szimpatikus hatást és endothel dysfunctiot eredményez, ami a szív microcirculációját sérülékenyebbé teszi súlyos betegségek során. A korábbi eredményekkel ellentétben nem találtunk összefüggést a TTS előfordulása és a cardiovascularis kockázati tényezők és társbetegségek között. Ez a magyar lakosság körében a cardiovascularis rizikófaktorok viszonylag magas prevalenciájával magyarázható. Megállapítottuk, hogy a TTS előfordulása és a TTS súlyossága összefügg a vérzés súlyosságával, melyet módosított Fisher-, HH-, WFNS- és GCS- pontszámokkal lehet mérni Ez azt jelzi, hogy minél súlyosabb a SAV a felvételkor, annál súlyosabb TTS alakul ki a betegség lefolyása során. Hasonló megfigyeléseket tettek közzé Talahma és munkatársai is. (6) Malik és munkatársai szintén pozitív összefüggést találtak a vérzés súlyossága, a betegek klinikai állapota (magasabb Hunt-Hess pontszám) és a bal kamra ejekciós frakciója között. (130) Kothavalet és munkatársai, valamint Kilbourn és munkatársai azt találták, hogy a súlyos neurológia tüneteknek (HH 3-5) prediktív értéke van a regionális falmozgás eltérések előjelzésére. (129, 131) Meg kell jegyezni, hogy a jelen vizsgálatunkban a bináris regressziós tesztek azt mutatták, hogy az állapotsúlyossági pontszámok közül csak a felvételkor mért módosított Fisher pontszám volt szignifikáns összefüggésben a TTS súlyosságával. A kardiális biomarkerek utóvizsgálatai azt mutatták, hogy mind az enyhe, mind a súlyos TTS csoportban mind a cTnT, mind az NT-pro BNP értékei emelkedtek a felvétel napjától kezdve. Az enyhe csoportban a cTnT és az NT-pro BNP szintje a 3. naptól kezdve normalizálódott, a súlyos csoportban e biomarkerek magasabb szintje a 7. napig fennállt. A kardiális troponin emelkedésének időbeli mintázata összhangban

van a korábbi megfigyelésekkel, amelyek megerősítik, hogy a troponin nagy érzékenységgel képes kimutatni a bal kamrai dysfunctiot SAV-ban és az emelkedett szérumban BNP szignifikánsan összefüggésbe hozható volt a regionális falmozgászavarral. Széles körben elfogadott, hogy a catecholaminok kulcsszerepet játszanak a TTS kialakulásában. A plazma catecholamin (adrenalin és noradrenalin) koncentrációjának emelkedése gyakori lelet a TTS betegekénél. (101) Nyugalmi állapotban a szív receptoraira ható noradrenalin forrása 2-8%-ban az mellékvese medulla, a többi a szimpatikus idegvégződésekből szabadul fel. A TTS acut fázisában a keringő catecholaminok megnövekedett koncentrációját figyelték meg a szívizom szintjén. (103) Továbbá a β_2 receptorok sűrűsége nagyobb a kamra apicalis, mint a basalis részén, míg a β_1 -adrenerg receptorok túlnyomórészt a bázison expresszálódnak. Az adrenalin szintjének fiziológias emelkedése a β_2 -adrenerg receptor Gs-ről Gi-re történő átkapcsolását eredményezi a β_1 -adrenerg receptor intenzív stimulációjának proapoptotikus hatásának megelőzése érdekében. Ez az átkapcsolás negatív inotrop hatáshoz vezet a bal kamra csúcsi részében, továbbá a fokozott szimpatikus aktivitás endothel dysfunctiot és ebből következően a coronariák microvascularis szűkületét okozhatja, ami hozzájárulhat a myocardialis ischaemiához. (104,105) Ezekkel összhangban jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a vizelet metanephrin koncentrációja nem különbözött a TTS és a nem TTS betegek között, míg a normetanephrin a TTS betegekénél a felvételkor emelkedett volt. Ez a különbség a követés során a 30. és a 180. napon már nem volt megfigyelhető. A normetanephrin koncentrációt nem befolyásolta a dobutamin- vagy noradrenalin kezelés. Ezekkel a megfigyeléseinkkel összhangban Akashi és munkatársai is a szív szimpatikus hyperaktivitásának javulását mutatták ki TTS betegekénél a szívizom scintigraphia segítségével (132) Felmerül, hogy a súlyos TTS maga is hozzájárulhat a normetanephrin-termelés emelkedéséhez és a TTS súlyosbodásához a szívizom működési zavarának szisztémás hatásain keresztül, egy ördögi kör részeként, adataink azonban nem elegendőek ennek megerősítésére. Definíció szerint a falmozgászavar a TTS betegekénél átmeneti jellegű, és idővel a szív ejekciós frakciójával együtt javulnak. Kim és munkatársai kimutatták, hogy az ejekciós frakció átlagosan 38%-ról 61%-ra javult a 6 hetes követés alatt. (133) Templin és munkatársai vizsgálatában a TTS-ben szenvedő betegek 86,5%-ánál csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (átlagérték: 40,7) találtak, amely a 60 napos követés során idővel helyreállt. (134) Hasonlóképpen Dias a bal kamrai ejekciós frakció javulásáról számolt be, a kezdeti átlagos 32,1%-os értékről 54%-ra emelkedett egy 6 hónapos követéses vizsgálat során. (135) Vizsgálatunkban az EF az enyhe esetekben normalizálódott a 7. napra. míg a súlyos TTS-csoportban a csökkent EF az első 7 napon megmaradt. Bár 30 nap múlva a

TTS-csoportok és a nem TTS-csoportok között statisztikailag szignifikáns különbség nem volt kimutatható, meg kell jegyezni, hogy a súlyos esetekben az EF még mindig alacsonyabb volt, és az, hogy a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, a viszonylag kis mintával magyarázható. Fontos, hogy a WMSI különbségek 180 nap után is fennmaradtak a súlyos TTS csoportban, ami azt jelzi, hogy a szív kontraktilitása 6 hónap alatt sem állt helyre teljesen, annak ellenére, hogy a globális bal kamrai ejekciós frakció normalizálódott. Vizsgálati csoportunkban a TTS súlyossága jelentősen befolyásolta a betegek kimenetelét és a halálozást a 180 napos követés során. A 6 hónapos mortalitás szignifikánsan magasabb volt a súlyos TTS betegek körében, míg az enyhe TTS betegek mortalitása hasonló volt azokkal a SAV betegekkel összehasonlítva, akikben nem alakult ki TTS. A jelen tanulmányban mért halálozás (33,3%) alacsonyabb, mint Kilbourn tanulmányában (47%) (131), de valamivel magasabb, mint amit Talahma (28%) (6) és Abd (26%) talált. (136) Azoknál, akik a 180. napon még életben voltak, mind a GOS pontszámok, mind a Karnofsky pontszámok szignifikánsan alacsonyabbak voltak a súlyos TTS-csoportban, mint az enyhe TTS-csoportban. A Barthel-index a súlyos TTS-csoportban csak a 30. napon tükrözte a betegség rosszabb kimenetelét a jelen vizsgálatban. Csak kevés olyan vizsgálat van, amely a TTS hosszú távú kimenetelét vizsgálta SAV-ban. A mi eredményeinkhez hasonlóan Crago és munkatársai a 30 napos Barthel-indexben mutattak ki különbséget SAV-at követően, de 60. napon már nem. (137) Mutoh és munkatársai a módosított Rankin-skála alapján rosszabb 3 hónapos funkcionális kimenetelről számoltak be a <40%-os EF-fel rendelkező TTS betegeknél. (138) Meg kell említenünk tanulmányunk néhány korlátját. Ez egy egyközpontú követéses vizsgálat volt, 22 hónapos beválogatási időszakkal, és ennek következtében a bevont betegek száma korlátozott volt. A vasospasmus TCCD-vel történő követése is a vizsgálat korlátja közé tartozik. A vasospasmus angiographiával diagnosztizálható pontosan, azonban a vizsgálat invazív és jelentős a sugárterhelése, ezért úgy döntöttünk, hogy a véráramlási sebesség követésére TCCD vizsgálatot végzünk napi rendszerességgel. Ha a vasospasmus klinikai és/vagy ultrahangos jeleit találtuk, cerebrális angiographiát végeztünk. Nem mértük az adrenalin és a noradrenalin szérumszintjét, mert úgy véljük, hogy a vérből történő mintavétel e paraméterek tekintetében gyorsan változó pillanatfelvételt jelentene, míg a 24 órán át gyűjtött vizeletből vett mintából mért metanephrin és normetanephrin szint reprezentatívabb lehet ezen hormonoknak szöveti expozícióját tekintve. Végül az eredmények elemzése során az ejekciós frakció alapján önkényesen definiáltuk a TTS enyhe és súlyos formáit, mely azon alapult, hogy korábbi vizsgálatok szerint 40-45% között van az a kritikus ejekciós frakciós küszöbérték, amely meghatározza a cardiovascularis szövődeményeket és a hosszú távú kimenetelt.

Új megállapítások

A „Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatunk eredményei alapján:

- Nem találtunk különbséget felvételt követő 14 napon belül kialakuló vasospasmus gyakoriságában a krisztalloid és a HES-alapú profilaktikus euvolaemiás folyadékstratégiák között aneurysmás SAV betegeknél.
- Megállapítottuk, hogy nincs különbség a krisztalloid és a HES-alapú profilaktikus euvolaemiás folyadékstratégiák között a másodlagos végpontok (30 napon belüli halálozást, Barthel- indexet és a GOS) tekintetében.
- A jelen vizsgálat eredményei nem támasztják alá a HES alkalmazását a SAV betegek profilaktikus kezelési stratégiájában.

A „Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben” vizsgálatunk eredményei alapján:

- Megállapítottuk, hogy a TTS az aneurysmás subarachnoideális vérzésben szenvedő betegek 28,7%-ában kialakul, és a súlyos TTS a SAV-esetek 8%-ában fordul elő.
- Igazoltuk, hogy a TTS előfordulása összefügg a vérzés súlyosságával, melyet felvételnél mért módosított Fisher és WFNS pontszámokkal jellemezhetünk.
- Megállapítottuk, hogy a TTS súlyossága független előrejelzője lehet a halálozásnak és a kimenetelnek a betegség kialakulását követő 6 hónapban.
- Megállapítottuk, hogy az EKG és az echocardiographiás eltérések szisztematikus és rendszeres követése indokolt a subarachnoideális vérzésben szenvedő betegeknél a TTS korai felismerése érdekében.

ÖSSZEFOGLALÁS

A SAV kedvezőtlen kimenetelének legjelentősebb predictorai a késői cerebrális ischaemia (DCI), amely azért alakul ki, mert az agyi perfúzió nem képes megfelelni a metabolikus igényeknek. Mind a szimptomás vasospasmus, mind a Takotsubo cardiomyopathia (TTS) miatt kialakult szívelégtelenség ronthatja az agyi véráramlást (CBF) ezzel emelve a DCI kialakulásának az esélyét.

Első vizsgálatunkban RL és HES 130/0,4 alapú folyadékpótlási stratégiák mellett vizsgáltuk a SAV-at követően kialakuló vasospasmus előfordulását, valamint a Barthel- index és a GOS segítségével a betegség kimenetelét. Nem mutattunk ki különbséget a vizsgálat egyik végpontjában sem (vasospasmus előfordulása, 30 napos kimenetel). Legjobb tudomásunk szerint ez az első prospektív, randomizált, kettős vak vizsgálat, amely összehasonlította a Ringer-laktát és a HES 130/0,4 profilaktikus hatékonyságát SAV betegeknél.

Második vizsgálatunkban TTS előfordulását, hajlamosító tényezőit és hosszútávú klinikai kimenetelét vizsgáltuk nem traumás eredetű SAV miatt kezelt betegeknél. A vizsgálatunk az első prospektív tanulmányok közé tartozik, amelyek párhuzamosan, komplex módon mérik fel az aneurysmális subarachnoideális vérzés és TTS közötti kapcsolatot.

Mivel az összes SAV beteget konzekutívan vontuk be, a vizsgálati csoportunkban jelentett 28,7%-os incidenciát a TTS valószínű előfordulását tükrözi. A TTS előfordulása összefügg a vérzés súlyosságával, melyet a felvételnél mért módosított Fisher és WFNS pontszámokkal jellemezhetünk. A súlyosabb SAV esetén gyakrabban alakult ki TTS.

Vizsgálatunk nem támasztja alá a HES alkalmazását a SAV betegek profilaktikus kezelési stratégiájában. A TTS súlyossága független előrejelzője lehet a halálozásnak és a kimenetelnek a betegség kialakulását követő 6 hónapban. Az EKG és az echocardiographiás eltérések szisztematikus és rendszeres követése indokolt a SAV betegeknél a TTS korai felismerése érdekében.

SUMMARY

The most significant predictor of an adverse outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is late cerebral ischaemia (DCI), which develops because of cerebral perfusion is unable to meet the metabolic demands. Heart failure due to both symptomatic vasospasm and Takotsubo cardiomyopathy (TTS) can impair cerebral blood flow (CBF), increasing the risk of DCI.

In our first study, we investigated the prevalence of vasospasm following SAH and the outcome using the Barthel index and GOS under RL and HES 130/0.4-based fluid replacement strategies. We did not detect any differences in any of the study's endpoints (incidence of vasospasm, 30-day outcome). To the best of our knowledge, this is the first prospective, randomized, double-blind study comparing the prophylactic efficacy of Ringer's lactate and HES 130/0.4 in SAH patients.

In our second study, we investigated the incidence, predisposing factors and long-term clinical outcomes of TTS in patients treated for SAH of non-traumatic origins. Our study is one of the first prospective studies to assess the association between aneurysmal subarachnoid hemorrhage and TTS in a parallel, complex manner.

As all SAH patients were consecutively included, the 28.7% incidence reported in our study group reflects the true incidence of TTS. The incidence of TTS is associated with the severity of bleeding, as characterised by the adjusted Fisher and WFNS scores at admission. More severe SAH developed TTS more frequently.

Our study does not support the use of HES as a prophylactic management strategy for SAV patients. TTS severity may be an independent predictor of mortality and outcome in the 6 months after disease onset. Systematic and regular follow-up of ECG and echocardiographic abnormalities is warranted for early detection of TTS in SAH patients.

TÁRGYSZAVAK -KEYWORDS

Subarachnoideális vérzés, vasospasmus, Ringer-Laktát, HES, késői cerebralis ischaemia,
Takotsubo cardiomyopathia, transcranialis színekódolt Doppler, echocardiographia, kimenetel
Subarachnoid haemorrhage, vasospasm, Ringer's lactate, HES, delayed cerebral ischaemia,
Takotsubo cardiomyopathy, transcranial color coded Doppler, echocardiography, outcome

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Molnár Csilla Professzornőnek a vizsgálatok megtervezésében és kivitelezésében nyújtott segítségével, a töretlen optimizmusáért, valamint az irányomban tanúsított mérhetetlen türelméért.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Fülesdi Béla Professor Úrnak a tudományos munkámban, a vizsgálatok adatainak interpretálásában és a TCCD vizsgálatok elvégzésében nyújtott páratlan segítségével.

Külön meg szeretném köszönni kollegámnak, Dr. Szántó Dorottyanak a vizsgálatok kivitelezésében és az adatgyűjtés során nyújtott kivételesen precíz munkáját és támogatását.

Szeretném megköszönni, Dr. Szegedi Andreának, Dr. Hertelendi Zitának és Dr. Fülöp Lászlónak a betegek kardiológiai és echocardiographiás vizsgálatait, valamint után követésük során végzett munkájukat.

Köszönettel tartozom Dr. Siró Péternek a TCCD vizsgálatokban nyújtott segítségével.

Köszönöm Dr. Fodor Babettnak, Dr. Varga Eszternek, Dr. Varga Dávidnak, valamint Dr. Kovács Verának és Dr. Erdős Rékának, a vizsgálatok kivitelezésében TDK hallgatóként nyújtott aktív részvételüket.

Köszönöm Dr. Nagy Endre Professor Úrnak a vizsgálat endokrinológiai részének a megtervezésében és kivitelezésében nyújtott segítségét, tanácsait.

Szintén köszönettel tartozom Dr. Kappelmayer János Professor Úrnak a tanácsaiért és a vizsgálat laboratóriumi háttérének a biztosításáért.

Szeretném megköszönni az Idegsebészeti Intenzív Osztályon dolgozó minden kollegámnak és ápolónak, valamint a subarachnoideális vérzett betegek ellátásában résztvevő minden dolgozónak a vizsgálatunkhoz nyújtott segítségüket és türelmüket.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak, hogy töretlenül bíztak bennem, és a szeretetükkel, valamint a rájuk jellemző „Gál” humorral segítették a munkámat.

IRODALOMJEGYZÉK

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
2. Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, Conesa G, Rodríguez-Campello A, Capellades J, García-Arnillas MP, Fernández-Candil JL, Avellaneda-Gómez C, Giralt-Steinhauer E, Jiménez-Conde J, Soriano-Tárraga C, Villalba-Martínez G, Vivanco-Hidalgo RM, Vivas E, Ois A. Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2020 Sep 29;95(13):e1819-e1829. doi: 10.1212/WNL.0000000000010618. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32796129; PMCID: PMC7682825.
3. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke.* 2023 Dec;54(12):e516. PMID: 37212182.
4. Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ, Lindeman E, Post MW. Determinants of health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Qual Life Res.* 2013 Jun;22(5):1027-43. doi: 10.1007/s11136-012-0236-1. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22956388.

5. Haegens NM, Gathier CS, Horn J, Coert BA, Verbaan D, van den Bergh WM. Induced Hypertension in Preventing Cerebral Infarction in Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2018 Nov;49(11):2630-2636. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022310. PMID: 30355184.
6. Talahma M, Alkhashroum AM, Alyahya M, Manjila S, Xiong W. Takotsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Institutional experience and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Feb;141:65-70. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.12.005. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26741878.
7. Silverman A, Petersen NH. Physiology, Cerebral Autoregulation. 2023 Mar 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31985976.
8. Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):595-608. doi: 10.1111/jnc.14234. Epub 2017 Nov 7. PMID: 28986925; PMCID: PMC5874160.
9. Kallioinen M, Posti JP, Rahi M, Sharma D, Katila A, Grönlund J, Vahlberg T, Frantzen J, Olkkola KT, Saari TI, Takala R. Cerebral autoregulation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A preliminary study comparing dexmedetomidine to propofol and/or midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Oct;64(9):1278-1286. doi: 10.1111/aas.13663. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32609878.
10. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021 Oct 1;101(4):1487-1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33769101; PMCID: PMC8576366.

11. Sándor P. Az agyi vérellátás szabályozása. A mikrokeringés regulációjának fő tényezői. In: Nagy Z (Szerk.). *Vascularis neurológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2015, 15-30.
12. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Jan;100(1):328-35. doi: 10.1152/jappphysiol.00966.2005. PMID: 16357086.
13. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1198-208. doi: 10.1097/ALN.0000000000000872. PMID: 26402848.
14. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Epub 2023 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e622. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4):e4. PMID: 36695182.
15. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
16. Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2022 Feb;53(2):624-633. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037147. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34983239.
17. Wahood W, Rizvi AA, Alexander AY, Yolcu YU, Lanzino G, Brinjikji W, Rabinstein AA. Trends in Admissions and Outcomes for Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the United States. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):209-218. doi: 10.1007/s12028-022-01476-5. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35304707.
18. Rehman S, Phan HT, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, Breslin M, Callisaya ML, Vemmos K, Parmar P, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Feigin V, Chausson N, Olindo S, Cabral NL, Carolei A, Marini C, Degan D, Sacco S, Correia M, Appelros P, Kõrv J, Vibo R, Minelli C, Sposato L, Pandian JD, Kaur P, Azarpazhooh MR, Morovatdar N, Gall S. Case-Fatality and Functional Outcome after Subarachnoid Hemorrhage (SAH) in International STROKE oUtcomes sTudy (INSTRUCT). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jan;31(1):106201. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106201. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34794031.
19. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112. doi: 10.1159/000346087. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23406828.

20. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):866-9. doi: 10.1001/jama.291.7.866. PMID: 14970066.
21. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1118-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000003091. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27521438; PMCID: PMC5027805.
22. Rendon LF, Malta S, Leung J, Badenes R, Nozari A, Bilotta F. Cocaine and Ischemic or Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence. *J Clin Med*. 2023 Aug 10;12(16):5207. doi: 10.3390/jcm12165207. PMID: 37629248; PMCID: PMC10455873.
23. Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, Ziai WC. Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):339-43. doi: 10.1007/s12028-009-9189-9. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19184552.
24. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Aug;63(8):1016-24. doi: 10.1038/ejcn.2009.16. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19319150; PMCID: PMC3505606.
25. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1671-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e04297. PMID: 20498435.

26. Wilkinson DA, Heung M, Deol A, Chaudhary N, Gemmete JJ, Thompson BG, Pandey AS. Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comparison of Management Approaches. *Neurosurgery*. 2019 Jun 1;84(6):E352-E361. doi: 10.1093/neuros/nyy336. PMID: 30060240; PMCID: PMC6520099.
27. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jul 19;2:32. doi: 10.1186/1750-1172-2-32. PMID: 17640391; PMCID: PMC1971255.
28. Pritz MB. Cerebral aneurysm classification based on angioarchitecture. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Mar-Apr;20(2):162-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.11.018. Epub 2010 Jul 10. PMID: 20621522.
29. Tawk RG, Hasan TF, D'Souza CE, Peel JB, Freeman WD. Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1970-2000. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.005. Epub 2021 May 13. PMID: 33992453.
30. Hou K, Yu J. Current status of perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2022 Sep 1;13:960702. doi: 10.3389/fneur.2022.960702. PMID: 36119687; PMCID: PMC9475169.
31. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, Émond M, Worster A, Lee JS, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Symington C, Wells GA. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1248-55. doi:10.1001/jama.2013.278018. PMID: 24065011.

32. Viarasilpa T, Ghosh P, Gidwani S, Lantigua H, De Marchis GM, Panyavachiraporn N, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, Claassen J, Mayer SA. Prognostic Significance of Sentinel Headache Preceding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2020 Jul;139:e672-e676. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.097. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339738.
33. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):846-862. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00938-2. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35985353; PMCID: PMC9987649.
34. Perry JJ, Sivilotti MLA, Émond M, Hohl CM, Khan M, Lesiuk H, Abdulaziz K, Wells GA, Stiell IG. Prospective Implementation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule and 6-Hour Computed Tomography Rule. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):424-430. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026969. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31805846.
35. Walton M, Hodgson R, Eastwood A, Harden M, Storey J, Hassan T, Randall MS, Hassan A, Williams J, Wade R. Management of patients presenting to the emergency department with sudden onset severe headache: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Emerg Med J*. 2022 Nov;39(11):818-825. doi: 10.1136/emered-2021-211900. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361627; PMCID: PMC9613855.
36. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):594-602. doi: 10.3174/ajnr.A0848. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18065510; PMCID: PMC8118862.

37. Zheng K, Zhong M, Zhao B, Chen SY, Tan XX, Li ZQ, Xiong Y, Duan CZ. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Risk Factors Affecting Clinical Outcomes in Intracranial Aneurysm Patients in a Multi-Center Study. *Front Neurol*. 2019 Feb 27;10:123. doi: 10.3389/fneur.2019.00123. PMID: 30873104; PMCID: PMC6400833.
38. Fang Y, Lu J, Zheng J, Wu H, Araujo C, Reis C, Lenahan C, Zhu S, Chen S, Zhang J. Comparison of aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scores in patients with aneurysm clipping and coiling. *Sci Rep*. 2020 Jun 8;10(1):9199. doi: 10.1038/s41598-020-66160-0. PMID: 32513925; PMCID: PMC7280262.
39. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, Steyerberg EW, Molyneux A, Manoel ALO, Schatlo B, Hanggi D, Hasan D, Wong GKC, Etminan N, Fukuda H, Torner J, Schaller KL, Suarez JI, Stienen MN, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Spears J, Cusimano MD, Todd M, Le Roux P, Kirkpatrick P, Pickard J, van den Bergh WM, Murray G, Johnston SC, Yamagata S, Mayer S, Schweizer TA, Macdonald RL; SAHIT collaboration. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018 Jan 18;360:j5745. doi: 10.1136/bmj.j5745. Erratum in: *BMJ*. 2018 Sep 26;362:k4079. PMID: 29348138.
40. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004 Mar;54(3):566-75; discussion 575-6. PMID: 15028129

41. Kurogi R, Kada A, Ogasawara K, Kitazono T, Sakai N, Hashimoto Y, Shiokawa Y, Miyachi S, Matsumaru Y, Iwama T, Tominaga T, Onozuka D, Nishimura A, Arimura K, Kurogi A, Ren N, Hagihara A, Nakaoku Y, Arai H, Miyamoto S, Nishimura K, Iihara K. Effects of case volume and comprehensive stroke center capabilities on patient outcomes of clipping and coiling for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2020 Mar 13;134(3):929-939. doi: 10.3171/2019.12.JNS192584. PMID: 32168489.
42. Vergouwen MD, Jong-Tjien-Fa AV, Algra A, Rinkel GJ. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study. *Neurology.* 2016 Jan 5;86(1):59-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000002239. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590269.
43. Oudshoorn SC, Rinkel GJ, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, Algra A, Vergouwen MD. Aneurysm treatment <24 versus 24-72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014 Aug;21(1):4-13. doi: 10.1007/s12028-014-9969-8. PMID: 24639201.
44. Calviere L, Gathier CS, Rafiq M, Koopman I, Rousseau V, Raposo N, Albucher JF, Viguier A, Geeraerts T, Cognard C, Rinkel GJE, Vergouwen MDI, Olivot JM. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Two Centers Using Different Blood Pressure Management Strategies. *Front Neurol.* 2022 Feb 21;13:836268. doi: 10.3389/fneur.2022.836268. PMID: 35280266; PMCID: PMC8905619.
45. Ascanio LC, Enriquez-Marulanda A, Maragkos GA, Salem MM, Alturki AY, Ravindran K, Fehnel CR, Hanafy K, Ogilvy CS, Thomas AJ, Moore JM. Effect of Blood Pressure Variability During the Acute Period of Subarachnoid Hemorrhage on

- Functional Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Sep 15;87(4):779-787. doi: 10.1093/neuros/nyaa019. PMID: 32078677.
46. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002 Oct;97(4):771-8. doi: 10.3171/jns.2002.97.4.0771. PMID: 12405362.
 47. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, Kruijt ND, Willems PWA, Wolfs JFC, de Beer FC, Kieft H, Nanda D, van der Pol B, Roks G, de Beer F, Halkes PHA, Reichman LJA, Brouwers PJAM, van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van der Ree TC, Bronner I, van de Vlekkert J, Bienfait HP, Boogaarts HD, Klijn CJM, van den Berg R, Coert BA, Horn J, Majoie CBLM, Rinkel GJE, Roos YBWEM, Vandertop WP, Verbaan D; ULTRA Investigators. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):112-118. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32518-6. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33357465.
 48. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, Diwan D, Vellimana AK, Osbun JW, Chatterjee AR, Athiraman U, Dhar R, Zipfel GJ. Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke*. 2023 May;54(5):1426-1440. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040072. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36866673; PMCID: PMC10243167.
 49. Yuan JY, Chen Y, Kumar A, Zlepper Z, Jayaraman K, Aung WY, Clarke JV, Allen M, Athiraman U, Osbun J, Zipfel GJ, Dhar R. Automated Quantification of Reduced Sulcal Volume Identifies Early Brain Injury After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1380-1389. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032001. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33588595; PMCID: PMC7987771.

50. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):655-666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637674.
51. Wang Q, Luo Q, Zhao YH, Chen X. Toll-like receptor-4 pathway as a possible molecular mechanism for brain injuries after subarachnoid hemorrhage. *Int J Neurosci*. 2020 Sep;130(9):953-964. doi: 10.1080/00207454.2019.1709845. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31903827.
52. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007 Jun;35(4):495-516. doi: 10.1080/01926230701320337. PMID: 17562483; PMCID: PMC2117903.
53. Rass V, Helbok R. How to diagnose delayed cerebral ischaemia and symptomatic vasospasm and prevent cerebral infarction in patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Apr 1;27(2):103-114. doi: 10.1097/MCC.0000000000000798. PMID: 33405414
54. Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, Selim M, Kelangi S, Anwar SMH, Torbey MT, Divani AA. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Nov;30(11):106064. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106064. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34464924.
55. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, Hosaka K, Polifka AJ, Hoh BL, Chalouhi N. Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e021845. doi: 10.1161/JAHA.121.021845. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34325514; PMCID: PMC8475656.

56. Labeyrie MA, Simonato D, Gargalas S, Morisson L, Cortese J, Ganau M, Fuschi M, Patel J, Froelich S, Gaugain S, Chousterman B, Houdart E. Intensive therapies of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a propensity-matched comparison of different center-driven strategies. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Oct;163(10):2723-2731. doi: 10.1007/s00701-021-04935-8. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34302553.
57. Gelder CL, Bautista M, Awan SA, Anderson IA. Unaccounted for enteral volume loss linked to delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2022 Mar;52(3):E5. doi: 10.3171/2021.12.FOCUS21603. PMID: 35231895.
58. Rossi S, Picetti E, Zoerle T, Carbonara M, Zanier ER, Stocchetti N. Fluid Management in Acute Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Sep 11;18(11):74. doi: 10.1007/s11910-018-0885-8. PMID: 30206730.
59. Treggiari MM, Rabinstein AA, Busl KM, Caylor MM, Citerio G, Deem S, Diringier M, Fox E, Livesay S, Sheth KN, Suarez JI, Tjoumakaris S. Guidelines for the Neurocritical Care Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023 Aug;39(1):1-28. doi: 10.1007/s12028-023-01713-5. Epub 2023 May 18. PMID: 37202712.
60. Durrant JC, Hinson HE. Rescue therapy for refractory vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):521. doi: 10.1007/s11910-014-0521-1. PMID: 25501582; PMCID: PMC4282184.

61. Bauer AM, Rasmussen PA. Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.* 2014 May 20;5:72. doi: 10.3389/fneur.2014.00072. PMID: 24904517; PMCID: PMC4032992.
62. Li K, Barras CD, Chandra RV, Kok HK, Maingard JT, Carter NS, Russell JH, Lai L, Brooks M, Asadi H. A Review of the Management of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019 Jun;126:513-527. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.083. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898740.
63. Viderman D, Tapinova K, Abdildin YG. Mechanisms of cerebral vasospasm and cerebral ischaemia in subarachnoid haemorrhage. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2023 Jan;43(1):1-9. doi: 10.1111/cpf.12787. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36082805.
64. Won SM, Lee JH, Park UJ, Gwag J, Gwag BJ, Lee YB. Iron mediates endothelial cell damage and blood-brain barrier opening in the hippocampus after transient forebrain ischemia in rats. *Exp Mol Med.* 2011 Feb 28;43(2):121-8. doi: 10.3858/emm.2011.43.2.020. PMID: 21278483; PMCID: PMC3047193.
65. Sabri M, Ai J, Knight B, Tariq A, Jeon H, Shang X, Marsden PA, Loch Macdonald R. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 Jan;31(1):190-9. doi: 10.1038/jcbfm.2010.76. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20517322; PMCID: PMC3049483.
66. Peeyush Kumar T, McBride DW, Dash PK, Matsumura K, Rubi A, Blackburn SL. Endothelial Cell Dysfunction and Injury in Subarachnoid Hemorrhage. *Mol Neurobiol.* 2019 Mar;56(3):1992-2006. doi: 10.1007/s12035-018-1213-7. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29982982.

67. Guo ZN, Shao A, Tong LS, Sun W, Liu J, Yang Y. The Role of Nitric Oxide and Sympathetic Control in Cerebral Autoregulation in the Setting of Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2016 Aug;53(6):3606-3615. doi: 10.1007/s12035-015-9308-x. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26108186.
68. Romenskaya T, Longhitano Y, Piccolella F, Berger JM, Artico M, Taurone S, Maconi A, Saviano A, Caramuta M, Savioli G, Zanza C. Cerebral Vasospasm: Practical Review of Diagnosis and Management. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(1):12-18. doi: 10.2174/1574887117666220810121048. PMID: 35950252.
69. Venkatakrisnan S, Khanna M, Gupta A. Transcranial Color Coded Duplex Sonography Findings in Stroke Patients Undergoing Rehabilitation: An Observational Study. *J Neurosci Rural Pract*. 2022 Jan 12;13(1):129-133. doi: 10.1055/s-0041-1742158. PMID: 35110933; PMCID: PMC8803520.
70. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):411-20. doi: 10.1055/s-0032-1331812. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23361485; PMCID: PMC3902805.
71. Topcuoglu MA. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurochem*. 2012 Nov;123 Suppl 2:39-51. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07942.x. PMID: 23050641.

72. Samagh N, Bhagat H, Jangra K. Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Jan-Mar;35(1):12-18. doi: 10.4103/joacp.JOACP_192_17. PMID: 31057233; PMCID: PMC6495622.
73. Meola M, Ibeas J, Lasalle G, Petrucci I. Basics for performing a high-quality color Doppler sonography of the vascular access. *J Vasc Access*. 2021 Nov;22(1_suppl):18-31. doi: 10.1177/11297298211018060. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34320855; PMCID: PMC8607315.
74. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 May;98(5):978-84. doi: 10.3171/jns.2003.98.5.0978. Erratum in: *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):1119. PMID: 12744357.
75. Vergouw LJM, Egal M, Bergmans B, Dippel DWJ, Lingsma HF, Vergouwen MDI, Willems PWA, Oldenbeuving AW, Bakker J, van der Jagt M. High Early Fluid Input After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Combined Report of Association With Delayed Cerebral Ischemia and Feasibility of Cardiac Output-Guided Fluid Restriction. *J Intensive Care Med*. 2020 Feb;35(2):161-169. doi: 10.1177/0885066617732747. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28934895; PMCID: PMC6927070.
76. Duangthongphon P, Souwong B, Munkong W, Kitkhuandee A. Results of a Preventive Rebleeding Protocol in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysm: A Retrospective Cohort Study. *Asian J Neurosurg*. 2019 Jul-Sep;14(3):748-753. doi: 10.4103/ajns.AJNS_32_19. PMID: 31497096; PMCID: PMC6703019.

77. Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care*. 2013 Oct;19(2):140-9. doi: 10.1007/s12028-013-9860-z. PMID: 23715669.
78. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):383-91. doi: 10.1161/01.str.31.2.383. PMID: 10657410.
79. European Medicines Agency: Hydroxyethyl- starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf. Accessed 24 February 2018.
80. Mizzi A, Tran T, Karlinski R, Anderson A, Mangar D, Camporesi EM. Voluven, a new colloid solution. *Anesthesiol Clin*. 2011 Sep;29(3):547-55. doi: 10.1016/j.anclin.2011.05.012. PMID: 21871410.
81. Xie R, Wang L, Bao H. Crystalloid and colloid preload for maintaining cardiac output in elderly patients undergoing total hip replacement under spinal anesthesia. *J Biomed Res*. 2011 May;25(3):185-90. doi: 10.1016/S1674-8301(11)60024-9. PMID: 23554688; PMCID: PMC3597059.
82. Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):681-99. doi: 10.2165/00003088-200544070-00002. PMID: 15966753.

83. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology*. 2005 Sep;103(3):654-60. doi: 10.1097/00000542-200509000-00031. PMID: 16129993
84. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011 Nov;37(11):1725-37. doi: 10.1007/s00134-011-2385-z. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21989733.
85. He H, Liu D, Ince C. Colloids and the Microcirculation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1747-1754. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620. PMID: 29099424.
86. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, Slooter AJC; HIMALAIA Study Group. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):76-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017956. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29158449.
87. Zhang T, Niu H, Liu Y, Cai L, Liu D, Zhao E, Li M, Liu W, Li J, Qiao P, Zheng W, Ren P, Wang Z. Dobutamine-induced alternations in cerebral blood flow of healthy adults: a 3D pseudocontinuous arterial spin labeling study. *BMC Med*. 2023 Jul 3;21(1):238. doi: 10.1186/s12916-023-02928-1. PMID: 37400817; PMCID: PMC10318682.

88. Bernier TD, Schontz MJ, Izzy S, Chung DY, Nelson SE, Leslie-Mazwi TM, Henderson GV, Dasenbrock H, Patel N, Aziz-Sultan MA, Feske S, Du R, Abulhasan YB, Angle MR. Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-associated Delayed Cerebral Ischemia With Milrinone: A Review and Proposal. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021 Jul 1;33(3):195-202. doi: 10.1097/ANA.0000000000000755. PMID: 33480639; PMCID: PMC8192346.
89. Hao G, Chu G, Pan P, Han Y, Ai Y, Shi Z, Liang G. Clinical effectiveness of nimodipine for the prevention of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022 Sep 21;13:982498. doi: 10.3389/fneur.2022.982498. PMID: 36212656; PMCID: PMC9533126.
90. Geraldini F, De Cassai A, Diana P, Correale C, Boscolo A, Zampirolo S, Disarò L, Carere A, Cacco N, Navalesi P, Munari M. A Comparison Between Enteral and Intravenous Nimodipine in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Jun;36(3):1071-1079. doi: 10.1007/s12028-022-01493-4. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35419702.
91. Lee CY, Jang KM, Wui SH, Park SW. The Benefits and Feasibility of External Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage for Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg.* 2022 Nov;167:e549-e560. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.044. Epub 2022 Aug 14. PMID: 35977676.
92. Wolf S, Mielke D, Barner C, Malinova V, Kerz T, Wostrack M, Czorlich P, Salih F, Engel DC, Ehlert A, Staykov D, Alturki AY, Sure U, Bardutzky J, Schroeder HWS, Schürer L, Beck J, Juratli TA, Fritsch M, Lemcke J, Pohrt A, Meyer B, Schwab S,

- Rohde V, Vajkoczy P; EARLYDRAIN Study Group. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Aug 1;80(8):833-842. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1792. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2023 Aug 1;80(8):873. PMID: 37330974; PMCID: PMC10277935.
93. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, Ben Hassen W, Trystram D, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Aug;27(8):3333-3342. doi: 10.1007/s00330-016-4702-y. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28004163.
94. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S, Hardas S, Deveikis JP, Harrigan MR, Kumar G. Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018 Apr;10(4):380-387. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013128. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28663521.
95. Bhogal P, Loh Y, Brouwer P, Andersson T, Söderman M. Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. *J Neurointerv Surg.* 2017 Jan;9(1):52-59. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012546. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27417185.
96. Kenigsberg BB, Barnett CF, Mai JC, Chang JJ. Neurogenic Stunned Myocardium in Severe Neurological Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Nov 13;19(11):90. doi: 10.1007/s11910-019-0999-7. PMID: 31720870.

97. Du Y, Demillard LJ, Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci.* 2021 Dec 15;287:120106. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120106. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34756930.
98. Morris NA, Chatterjee A, Adejumo OL, Chen M, Merkler AE, Murthy SB, Kamel H. The Risk of Takotsubo Cardiomyopathy in Acute Neurological Disease. *Neurocrit Care.* 2019 Feb;30(1):171-176. doi: 10.1007/s12028-018-0591-z. PMID: 30094686.
99. Falola M, Fonbah W, McGwin G Jr. Takotsubo cardiomyopathy versus ST-elevation myocardial infarction in a large case-control study: proposing a new mechanism. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 10;167(3):1079-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.059. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23164596.
100. Madias JE. Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. *J Clin Med.* 2021 Aug 2;10(15):3440. doi: 10.3390/jcm10153440. PMID: 34362223; PMCID: PMC8347171.
101. Gopalakrishnan P, Zaidi R, Sardar MR. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology and role of cardiac biomarkers in differential diagnosis. *World J Cardiol.* 2017 Sep 26;9(9):723-730. doi: 10.4330/wjc.v9.i9.723. PMID: 29081904; PMCID: PMC5633535.
102. Desai R, Singh S, Patel U, Fong HK, Kaur VP, Varma Y, Madan D, Patel S, Mahuwala Z, Sachdeva R, Kumar G. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in epilepsy-related hospitalizations among adults and its impact on in-hospital outcomes: A national standpoint. *Int J Cardiol.* 2020 Jan 15;299:67-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.034. Epub 2019 Jul 13. Erratum in: *Int J Cardiol.* 2020 Jun 1;308:12. PMID: 31327513.

103. da Silva Costa IBS, Figueiredo CS, Fonseca SMR, Bittar CS, de Carvalho Silva CMD, Rizk SI, Filho RK, Hajjar LA. Takotsubo syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and treatment with emphasis on cancer patients. *Heart Fail Rev.* 2019 Nov;24(6):833-846. doi: 10.1007/s10741-019-09813-1. PMID: 31197563.
104. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Jan;5(1):22-9. doi: 10.1038/npcardio1066. PMID: 18094670.
105. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1;182:297-303. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.116. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25585367.
106. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, Omerovic E. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 23;77(7):902-921. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.060. PMID: 33602474.
107. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care.* 2017 Apr;38:27-34. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.010. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27837689.
108. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation.* 2022 Mar

29;145(13):1002-1019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854. Epub 2022 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 17;145(20):e1053. PMID: 35344411; PMCID: PMC7612566.

109. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076. PMID: 29850871; PMCID: PMC5991216.
110. Kadooka K, Hadeishi H, Kadooka K. Delayed Normalization of Electrocardiograms in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017 Apr;100:467-473. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.051. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28137545.
111. Lee JH, Uhm JS, Shin DG, Joung B, Pak HN, Ko YG, Hong GR, Lee MH. Clinical significance of changes in the corrected QT interval in stress-induced cardiomyopathy. *Korean J Intern Med*. 2016 May;31(3):507-16. doi: 10.3904/kjim.2015.330. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27052264; PMCID: PMC4855106.
112. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. 2023 Apr 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083812.

113. Savage ML, Hay K, Anderson B, Scalia G, Burstow D, Murdoch D, Ranasinghe I, Raffel OC. The Prognostic Value of Echocardiographic Wall Motion Score Index in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Crit Care Res Pract.* 2022 Nov 10;2022:8343785. doi: 10.1155/2022/8343785. PMID: 36405398; PMCID: PMC9671736.
114. Cammann VL, Würdinger M, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo Syndrome: Uncovering Myths and Misconceptions. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Jul 16;23(9):53. doi: 10.1007/s11883-021-00946-z. PMID: 34268666; PMCID: PMC8282560.
115. Murthy SB, Shah S, Rao CP, Bershada EM, Suarez JI. Neurogenic Stunned Myocardium Following Acute Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Practical Considerations. *J Intensive Care Med.* 2015 Sep;30(6):318-25. doi: 10.1177/0885066613511054. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24212600.
116. Citro R, Okura H, Ghadri JR, Izumi C, Meimoun P, Izumo M, Dawson D, Kaji S, Eitel I, Kagiya N, Kobayashi Y, Templin C, Delgado V, Nakatani S, Popescu BA. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr.* 2020 Dec;18(4):199-224. doi: 10.1007/s12574-020-00480-y. Epub 2020 Sep 4. Erratum in: *J Echocardiogr.* 2020 Nov 10;; PMID: 32886290; PMCID: PMC7471594.
117. Nasr DM, Tomasini S, Prasad A, Rabinstein AA. Acute Brain Diseases as Triggers for Stress Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and Outcomes. *Neurocrit Care.* 2017 Dec;27(3):356-361. doi: 10.1007/s12028-017-0412-9. PMID: 28612130.

118. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2047-2062. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077. PMID: 29850820; PMCID: PMC5991205.
119. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Heart*. 2016 Jul 1;102(13):1029-35. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308712. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26879240.
120. Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Gaglione A, Di Biase M, Madias JE. Combined therapy with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrence of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: A meta-regression study. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:281-283. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.124. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28040283.
121. Mrozek S, Srairi M, Marhar F, Delmas C, Gaussiat F, Abaziou T, Larcher C, Atthar V, Menut R, Fourcade O, Geeraerts T. Successful treatment of inverted Takotsubo cardiomyopathy after severe traumatic brain injury with milrinone after dobutamine failure. *Heart Lung*. 2016 Sep-Oct;45(5):406-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.06.007. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27402629.
122. Wanderer S, Anderegg L, Mrosek J, Kashefiolasl S, Schubert GA, Marbacher S, Konczalla J. Levosimendan as a therapeutic strategy to prevent neuroinflammation after

- aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *J Neurointerv Surg.* 2022 Apr;14(4):408-412. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017504. Epub 2021 May 26. PMID: 34039684; PMCID: PMC8938656.
123. Rahal JP, Malek AM, Heilman CB. Intra-aortic balloon pump counterpulsation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2013 Dec;80(6):e203-7. doi: 10.1016/j.wneu.2012.11.017. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23159647.
124. Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery.* 2001 Sep;49(3):593-605; discussion 605-6. doi: 10.1097/00006123-200109000-00012. PMID: 11523669.
125. Bercker S, Winkelmann T, Busch T, Laudi S, Lindner D, Meixensberger J. Hydroxyethyl starch for volume expansion after subarachnoid haemorrhage and renal function: Results of a retrospective analysis. *PLoS One.* 2018 Feb 15;13(2):e0192832. doi: 10.1371/journal.pone.0192832. PMID: 29447255; PMCID: PMC5813956.
126. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Connolly ES Jr, Citerio G, Gress D, Hänggi D, Hoh BL, Lanzino G, Le Roux P, Rabinstein A, Schmutzhard E, Stocchetti N, Suarez JJ, Treggiari M, Tseng MY, Vergouwen MD, Wolf S, Zipfel G; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):211-40. doi: 10.1007/s12028-011-9605-9. PMID: 21773873.

127. Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, Frontera JA, Wartenberg KE, Di Tullio MR, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA, Parra A. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Dec;13(3):359-65. doi: [10.1007/s12028-010-9447-x](https://doi.org/10.1007/s12028-010-9447-x). PMID: 20945116.
128. Khush K, Kopelnik A, Tung P, Banki N, Dae M, Lawton M, Smith W, Drew B, Foster E, Zaroff J. Age and aneurysm position predict patterns of left ventricular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Feb;18(2):168-74. doi: [10.1016/j.echo.2004.08.045](https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.08.045). PMID: 15682055.
129. Kothavale A, Banki NM, Kopelnik A, Yarlagadda S, Lawton MT, Ko N, Smith WS, Drew B, Foster E, Zaroff JG. Predictors of left ventricular regional wall motion abnormalities after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(3):199-205. doi: [10.1385/NCC:4:3:199](https://doi.org/10.1385/NCC:4:3:199). PMID: 16757824.
130. Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015 Jun;83(6):880-5. doi: [10.1016/j.wneu.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.013). Epub 2015 Feb 3. PMID: 25655685; PMCID: PMC4466211.
131. Kilbourn KJ, Levy S, Staff I, Kureshi I, McCullough L. Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Jul;115(7):909-14. doi: [10.1016/j.clineuro.2012.09.006](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.09.006). Epub 2012 Sep 26. PMID: 23021080.

132. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2004 Jul;45(7):1121-7. PMID: 15235057.
133. Kim H, Senecal C, Lewis B, Prasad A, Rajiv G, Lerman LO, Lerman A. Natural history and predictors of mortality of patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15;267:22-27. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.139. PMID: 29957259.
134. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015 Sep 3;373(10):929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761. PMID: 26332547.
135. Dias A, Franco E, Rubio M, Bhalla V, Pressman GS, Amanullah S, Hebert K, Figueredo VM. Usefulness of left ventricular strain analysis in patients with takotsubo syndrome during acute phase. *Echocardiography.* 2018 Feb;35(2):179-183. doi: 10.1111/echo.13762. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171097.
136. Abd TT, Hayek S, Cheng JW, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S. Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid

hemorrhage. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):1362-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.279. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25125015.

137. Crago EA, Kerr ME, Kong Y, Baldisseri M, Horowitz M, Yonas H, Kassam A. The impact of cardiac complications on outcome in the SAH population. *Acta Neurol Scand.* 2004 Oct;110(4):248-53. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00311.x. PMID: 15355489.

138. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, Taki Y, Suzuki A, Ishikawa T. Impact of transpulmonary thermodilution-based cardiac contractility and extravascular lung water measurements on clinical outcome of patients with Takotsubo cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2014 Aug 12;18(4):482. doi: 10.1186/s13054-014-0482-4. PMID: 25113260; PMCID: PMC4243958.



Nyilvántartási szám: DEENK/44/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gál Judit
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10037411

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Molnár, C., **Gál, J.**, Szántó, D., Fülöp, L., Szegedi, A., Siró, P., Nagy, E. V., Lengyel, S., Kappelmayer, J., Fülesdi, B.: Takotsubo cardiomyopathy in patients suffering from acute non-traumatic subarachnoid hemorrhage: A single center follow-up study.
PLoS One. 17 (5), 1-20, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268525>
IF: 3.7
2. **Gál, J.**, Fülesdi, B., Varga, D., Fodor, B., Varga, E., Siró, P., Bereczki, D., Szabó, S., Molnár, C.: Assessment of two prophylactic fluid strategies in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized trial.
J. Int. Med. Res. 48 (7), 1-10, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520927526>
IF: 1.671

További közlemények

3. Szántó, D., Luterán, P., **Gál, J.**, Nagy, E. V., Fülesdi, B., Molnár, C.: Diagnosis and Management of Takotsubo Syndrome in Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Comprehensive Review.
Rev. Cardiovasc. Med. 24 (6), 177-189, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm2406177>
IF: 2.7 (2022)
4. Szántó, D., **Gál, J.**, Tankó, B., Siró, P., Jakab, Z., Luterán, P., Fülesdi, B., Molnár, C.: Pediatric Neuroanesthesia: a Review of the Recent Literature.
Curr. Anesthesiol Rep. 12, 467-475, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40140-022-00540-2>
IF: 1.3





5. Sárkány, P., Tankó, B., Simon, É., **Gál, J.**, Fülesdi, B., Molnár, C.: Does standing or sitting position of the anesthesiologist in the operating theatre influence sevoflurane exposure during craniotomies?

BMC Anesthesiol. 16 (1), 120-125, 2016.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-016-0284-0>

IF: 1.525

6. Molnár, C., Simon, É., Kazup, Á., **Gál, J.**, Molnár, L., Novák, L., Bereczki, D., Sessler, D. I., Fülesdi, B.: A single preoperative dose of diclofenac reduces the intensity of acute postcraniotomy headache and decreases analgesic requirements over five postoperative days in adults: A single center, randomized, blinded trial.

J. Neurol. Sci. 353 (1-2), 70-73, 2015.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.005>

IF: 2.126

7. Simon, É., **Gál, J.**: A neuroanesztézia gyógyszerterana.

In: Neuroanesztézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 39-44, 2014.

8. Simon, É., Bánk, J., **Gál, J.**, Siró, P., Novák, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Administration of preemptive analgesia by diclofenac to prevent acute postcraniotomy headache.

Ideggyogy. Sz. 65 (9-10), 302-306, 2012.

IF: 0.348

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,37

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,371**

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

Debrecen, 2024.02.08.



FÜGGELÉK

GCS

A Glasgow-skála (Glasgow Coma Scale – GCS) a tudatállapot megállapítására szolgáló pontrendszer, melyet 1974-ben publikált először Graham Teasdale és Bryan J. Jennett, elnevezését pedig arról az egyetemről kapta (Glasgow-i), ahol a szerzők dolgoztak.

Vizsgált válasz		Pontszám
Legjobb szemnyitási reakció	Spontán	4
	Felszólításra	3
	Fájdalomra	2
	Nincs szemnyitás	1
Legjobb motoros reakció	Utasítást teljesít	6
	Lokalizálja a fájdalmat	5
	Fájdalmas ingert elhárít (flexio)	4
	Fájdalomingerre abnormális flexio	3
	Fájdalomingerre extensio	2
	Nincs motoros válasz	1
Legjobb verbális reakció	Tájékozott	5
	Zavart	4
	Oda nem illő szavak	3
	Érthetetlen hangok	2
	Nincs verbális válasz	1
		Összesen: 3-15

NIH Stroke Skála (National Institutes of Health Stroke Scale)

Az NIHSS objektíven számszerűsíti a stroke által okozott neurológiai károsodásokat. Dr. Patrick Lyden neurológus és munkatársai publikálták 2001-ben. A maximálisan elérhető pontszám 42, a minimális pontszám pedig 0.

1A. Éberségi állapot	0 – Éber	1 – Aluszékony
	2 – Nehezen ébreszthető	3 – Comatosus / nem ébreszthető
1B. Tájékozottság (2 kérdés)	0 – Mindkét kérdésre helyesen válaszol	1 – Egy kérdésre válaszol helyesen
	2 – Egyik kérdésre sem ad helyes választ	
1C. Utasítások végrehajtása (2 utasítás)	0 – Mindkét feladatot elvégzi	1 – Egy feladatot végez csak el
	2 – Egyik feladatot sem végzi el	
2. Horizontális tekintés	0 – Normális horizontális tekintés	1 – Részleges tekintésbénulás
	2 – Teljes tekintésbénulás, konjugált deviáció	
3. Látótér	0 – Nincs látótérzavar	1 – Részleges hemianopia
	2 – Teljes hemianopia	3 – Kétoldali vakság
5. Motoros funkció (kar) a. bal kar b. jobb kar (mindkét oldal pontozandó!)	0 – Nem süllyed	1 – 10 mp-en belül süllyed
	2 – 10 mp-en belül leesik	3 – Mozgás van, de emelni gravitációval szemben nem tudja
	4 – Nincs mozgás a felső végtagban	
5. Motoros funkció (alsó végtag) a. bal alsó végtag b. jobb alsó végtag (mindkét oldal pontozandó!)	0 – Nem süllyed	1 – 5 mp-en belül süllyed
	2 – 5 mp-en belül leesik	3 – Mozgás van, de emelni gravitációval szemben nem tudja
	4 – Nincs mozgás az alsó végtagban	
7. Végtagataxia	0 – Nincs ataxia	1 – Ataxia egy végtagon
	2 – Ataxia két végtagon	2 – Ataxia két végtagon
8. Érzészavar	0 – Nincs érzészavar	1 – Enyhe-közepes fokú érzéscsökkenés
	2 – Súlyos fokú érzéscsökkenés/ézőskiesés	
9. Beszéd	0 – Rendben van	1 – Enyhe-mérsékelt aphasia
	2 – Súlyos aphasia	3 – Beszédképtelenség vagy globális aphasia
10. Artikuláció	0 – Rendben van	1 – Enyhe-közepes fokú dysarthria
	2 – Súlyos fokú dysarthria/anarthria	
11. Extinctio/neglect	0 – Nincs	1 – Enyhe fokú (egy szenzoros modalitást érint)
	2 – Súlyos fokú (egynél több szenzoros modalitást érint)	

Hunt-Hess

Az 1968-ban bevezetett Hunt-Hess skála (Dr. William E. Hunt és Dr. Robert McDonald Hess) a subarachnoideális vérzést követő kimenetel előrejelzőjeként használják, a vérzés súlyosságát a beteg klinikai állapota alapján osztályozzák. Magasabb pontszám alacsonyabb túlélési aránnyal korrelál.

súlyossági fok	kritérium
I	tünetmentes vagy enyhe fejfájás
II	középsúlyos/súlyos fejfájás, tarkókööttség agyidegeltéréssel vagy anélkül
III	zavartság, letargia vagy enyhe focalis tünetek
IV	stupor és/vagy hemiparesis
V	kóma és/vagy extenziós tartás

WFNS score

World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) subarachnoideális vérzés (SAV) osztályozási skálája a GCS és a focalis motoros deficit megállapításán alapul

Grade	GCS	Motoros deficit
1	15	-
2	13-14	-
3	13-14	+
4	7-12	+/-
5	3-6	+/-

mFisher

A módosított Fisher-skála az aneurysmás subarachnoideális vérzés radiológiai osztályozására szolgál, mely szoros korrelációt mutat a vasospasmus kialakulásának kockázatával.

súlyossági fok	kritérium
0	nincs vérzés nincs IVH vasospasmus incidencia: 0%
1	focalis vagy diffúz keskeny (<1mm) SAV nincs IVH vasospasmus incidencia: 24%
2	focalis vagy diffúz keskeny (<1mm) SAV IVH vasospasmus incidencia: 33%
3	vastag (>1 mm) SAV nincs IVH vasospasmus incidencia: 33%
4	vastag (>1 mm) SAV IVH vasospasmus incidencia: 40%

GOS

A Glasgow Outcome Scale (GOS) az egyik legrégebbi kimenetelt vizsgáló pontrendszer, melyet eredetileg traumás fejsérülés kapcsán alkalmaztak, de használják stroke és a subarachnoideális vérzés utáni kimenetel vizsgálatában is.

súlyossági fok	kritérium
I	halott
II	vegetatív állapot
III	súlyos fogyatékoság
IV	enyhe fogyatékoság
V	teljes gyógyulás

mRankin score

A módosított Rankin-skála (mRS) stroke-on átesett betegek kimenetelének vizsgálatára, illetve a fogyatékoság vagy függőség mértékének mérésére használják. A skálát eredetileg 1957-ben vezette be Dr. John Rankin, majd több alkalommal módosították. A jelenleg használt változatot a 2000-es évek végén alakították ki, amelyet a beteg és/vagy a gondozó segítségével is ki lehet tölteni.

súlyossági fok	kritérium
0	Nincsenek tünetek
1	Nincs jelentős fogyatékoság. Néhány tünet ellenére képes minden szokásos tevékenység elvégzésére
2	Enyhe fogyatékoság. Segítség nélkül képes saját ügyeit intézni, de nem képes minden korábbi tevékenységet elvégezni
3	Mérsékelt fogyatékoság. Segítségre van szüksége, de segítség nélkül tud járni
4	Közepesen súlyos fogyatékoság. Segítség nélkül nem tudja kielégíteni saját testi szükségleteit, és nem tud segítség nélkül járni
5	Súlyos fogyatékoság. Állandó ápolást és odafigyelést igényel, ágyhoz kötött, incontinens
6	Halott

Karnofsky score

A Karnofsky score a funkcionális károsodás és a betegség prognózisának az értékelésére használatos eszköz, a beteg általános állapotának kifejezésére szolgál. A Karnofsky-indexet a pontozási rendszert kidolgozó amerikai klinikai onkológusról, David A. Karnofsky-ról nevezték el. A legtöbb súlyos betegségben minél alacsonyabb a Karnofsky-pontszám, annál rosszabb a túlélés valószínűsége.

súlyossági fok	kritérium
100%	normális, nincs panasz, nincsenek betegségre utaló jelek
90%	képes normális tevékenységre, kevés tünet vagy betegség jele van
80%	normál tevékenység bizonyos nehézségekkel, bizonyos tünetekkel vagy jelekkel
70%	gondoskodik önmagáról, nem képes normális tevékenységre vagy munkára
60%	némi segítségre szorul, a legtöbb személyes igényt kielégíti
50%	gyakran igényel segítséget, gyakori orvosi ellátást igényel
40%	fogyatékos, különleges ellátást és segítséget igényel
30%	súlyosan fogyatékos, kórházi felvétel javasolt, de nincs halálveszély
20%	nagyon beteg, sürgős felvételt igényel, támogató intézkedéseket vagy kezelést igényel

Barthel index

A Barthel-skála egy ordinális skála, 1965-ben vezették be. Pontozás 0-100 között terjed, melyet a mindennapi életvitelhez szükséges tevékenységek teljesítményének mérésére használnak.

Tételek	Pontok	
Étkezés	10	Önállóan. Használhat segédeszközt, képesnek kell lennie felválni, megkenni, megsózni az ételt
	5	Segítséget igényel, pl. az étel felvágásához
	0	Etetni kell
Átszállás a kerekesszékből az ágyba és vissza	15	Teljesen önállóan
	10	Felügyeletet vagy segítséget igényel
	5	Fel tud ülni, de ki kell emelni az ágyból
	0	Fel sem tud ülni
Személyes toalett	5	Önállóan: kézmosás, arcmosás, fésülködés, fogmosás, borotválkozás
	0	Nem képes a fentiek valamelyikére
WC használata	10	Önállóan képes kimenni, ruháját le- és felhúzza, WC papírt használ (segédeszközt használhat a kapaszkodáshoz)
	5	Kis segítséget igényel egyensúlyzavar miatt pl. papír használatához
	0	Több segítséget igényel, vagy ágytálat használ a nővér
Fürdés	5	Önállóan képes kádat vagy zuhanyzót használni
	0	Mosdatás
Járás sík talajon	15	50 m járás segítség, felügyelet nélkül. Segédeszköz használható
	10	Felügyeletet igényel, vagy csak kis segítséggel képes 50 m-t járni
	5	kerekesszékes páciens 50 m hajtás, manőverezés
	0	Immobilis vagy kevesebb, mint 50m-t képes megtenni
Lépcsőn fel-, lemenetel	10	Önállóan, felügyelet nélkül (segédeszköz használható)
	5	Felügyeletet vagy segítséget igényel
	0	Nem képes rá
Öltözködés	10	Önállóan végrehajtja, cipőt is képes felvenni
	5	Kis segítséget igényel, de legalább a felét elvégzi
	0	Teljes segítséget igényel
Széklettartás	10	Baleset nélkül, lehet kúp segítségével is
	5	Időnként baleset előfordul, vagy a kúpot más helyezi fel
	0	Incontinens
Vizelettartás	10	Éjjel-nappal tudja tartani
	5	Időnként előfordul baleset, szól a nővérnek, de nem tudja megvárni
	0	Mindennapos baleset, állandó katéter

NYHA score

A fizikai terhelhetőség a New York Heart Association, NYHA alábbi besorolási rendszere szerint jellemezhető

NYHA I.osztály	A fizikai aktivitás nem korlátozott, a szokásos fizikai aktivitás nem okoz fáradtságot, nehézlégzést vagy palpitiót
NYHA II. osztály	A fizikai aktivitás enyhén korlátozott, a beteg nyugalomban panaszmentes. A szokásos fizikai aktivitás azonban fáradtságot, nehézlégzést vagy palpitiót okoz
NYHA III. osztály	A fizikai aktivitás kifejezetten korlátozott. Bár a beteg nyugalomban panaszmentes, a szokásosnál kisebb fizikai aktivitás már tüneteket okoz
NYHA IV. osztály	Bármilyen fizikai aktivitás panaszokat okoz. A betegnek nyugalomban is vannak a szívelégtelenségre jellemző panaszai.

A Mayo Klinika TTS diagnosztikus kritériumai
A bal kamra középső szegmenseinek átmeneti hypokinesise, akinesise vagy dyskinesise apicalis érintettséggel, vagy anélkül; a regionális falmozgás-rendellenességek túlmutatnak egyetlen epicardialis ág ellátási területén; gyakran, de nem mindig, stresszhatás okozta trigger van jelen
Obstruktív koszorúér-betegség vagy akut plakkruptura angiographiás bizonyítékának hiánya
Új EKG eltérések (ST-segmenetum elevatio és/vagy T-hullám inverzió) vagy a kardiális troponin enyhe emelkedése.
Pheochromocytoma, myocarditis kizárható

InterTAK diagnosztikus kritériumok
Átmeneti bal kamra diszfunkció, a jobb kamra is érintett lehet. A falmozgászavar általában nem lokalizálódik egy epicardialis ág ellátási területére (ritka kivételt képez a focalis forma)
Érzelmi, fizikai trigger vagy ezek kombinációja megelőzheti a TTS megjelenését
Egyes neurológiai kórképek és a pheochromocytoma triggerek lehetnek
Új EKG eltérések (ST elevatio/depresszió, T-hullám inverzió, QTc megnyúlás); az EKG eltérések ritkán hiányozhatnak is
A troponin és CK mérsékelt emelkedést mutatnak a legtöbb esetben, a jelentős BNP emelkedés gyakori.
A szignifikáns coronaria szűkület nem kizáró tényező
Infektív myocarditis kizárható
Leginkább postmenopausában fordul elő

1. Gál J, Fülesdi B, Varga D, Fodor B, Varga E, Siró P, Bereczki D, Szabó S, Molnár C. Assessment of two prophylactic fluid strategies in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized trial. *J Int Med Res.* 2020 Jul;48(7):300060520927526. doi: 10.1177/0300060520927526. PMID: 32689849; PMCID: PMC7375726.
2. Molnár C, Gál J, Szántó D, Fülöp L, Szegedi A, Siró P, Nagy EV, Lengyel S, Kappelmayer J, Fülesdi B. Takotsubo cardiomyopathy in patients suffering from acute non-traumatic subarachnoid hemorrhage-A single center follow-up study. *PLoS One.* 2022 May 26;17(5):e0268525. doi: 10.1371/journal.pone.0268525. PMID: 35617162; PMCID: PMC9135260.