

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Az aneurysmás subarachnoideális vérzés egyes szövődményeinek  
klinikai vizsgálata**

Dr. Gál Judit

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Csilla



DEBRECENI EGYETEM  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2024

# **Az aneurysmás subarachnoideális vérzés egyes szövődményeinek klinikai vizsgálata**

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

Írta: Dr.Gál Judit okleveles aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája  
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Csilla, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora  
tagok: Dr. Klekner Álmos, az MTA doktora  
Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív  
Terápiás Tanszék Könyvtára  
2024. november 12., 11 órától

Az értekezés bírálói:

Dr. Fekete Klára Edit, PhD  
Dr. Márton Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora  
tagok: Dr. Fekete Klára Edit, PhD  
Dr. Márton Sándor, PhD  
Dr. Klekner Álmos, az MTA doktora  
Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Sürgősségi Orvostani Tanszék  
Tanterme  
2024. november 12., 13 órától

## 1. 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. Az elmúlt időszakban nőtt azon betegek száma, akik túléltek az ictust, de a túlélők közel 50%-ában az életminőségük nem éri el a vérzés előtti szintet. 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. Károsodhat a funkcionális állapotuk, a kognitív funkciójuk, gyakori a depresszió, a szorongás, és a poszttraumás stressz. 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 predictor a késői cerebrális 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 cerebrális 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 teljesedik 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. Ezek az adatok együttesen azt sugallják, hogy az indukált

hypertoniának 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, septicus 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 microcirculatoria 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 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.

## **2. Célkitűzések**

### **2.1. 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.

## **2.2. 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 betegeknél.

## **3. Betegek és módszerek**

### **3.1. 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 neurointervenció szakemberekből álló multidiszciplináris team döntött. Alapellátásként minden beteg 6x60 mg per os Nimodipine kezelésben részesült. A MgSO<sub>4</sub> terápiában a laboratóriumi eredményeket vettük 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 bejegyző nyilatkozatot vagy a beteg elhunyt a randomizációt megelőzően.

A betegek felvételekor mért MAP-ja alapján egyéni célvérnyomás értéket határoztunk meg az alábbiak szerint: felvételkor 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 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), pulzoxymetriát 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.

### **3.1.1. Statisztikai elemzés**

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 mérések ANOVA-val hasonlítottuk össze. A kategorikus változók esetében a  $\chi^2$  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.

### **3.2. 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-angioplastikát 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 felvételkor 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. Felvételkor 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. Újonnan 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 végezte Mindray TE7 készülékkel (P4-2s 3,5 MHz-es harmonikus képalkotó transzducer) a kórházi kezelés és a követés során. A vizsgálók 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.

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 végezte GE Venue Go (GE Healthcare 9900 Innovation Drive Wauwatosa, WI 53226 U.S.A.) ultrahangkészülék 2 MHz-es transzducerével. A vizsgálók 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, szinkódolt 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 vizsgálatot 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 analizátorral. 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 hígították, és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszert alkalmaztak. (ABL és E-Jasco rendszer).

### **3.2.1. Statisztikai elemzés**

A kategorikus változók összehasonlításánál  $\chi^2$ -teszteket használtunk. A folytonos változók elemzésénél a varianciák homogenitását a Bartlett-teszttel, a változók normális eloszlását pedig a Shapiro-Wilks-teszttel 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.

## **4. Eredmények**

### **4.1. Profilaktikus folyadékpótlási stratégiák vizsgálata aneurysmás subarachnoideális vérzésben**

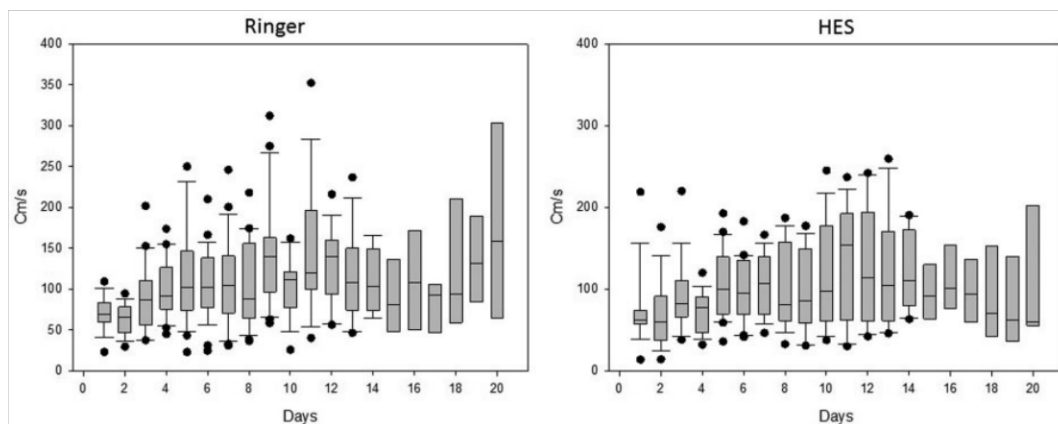
Az előzetes power analízisünk alapján 90 beteg (csoportonként 45 beteg) volt szükséges a vizsgálati kérdéseink megválaszolásához. A potenciális kiesőket is figyelembe véve, biztonsági okokból 96 beteget válogattunk be a vizsgálatba, 48 beteget a RL csoportba, és 48 beteget a HES csoportba. A RL csoportban az átlagéletkor  $49.64 \pm 11.2$  év volt, a betegek közül 15 férfi és 33 nő volt. A HES csoportban  $51.23 \pm 10.34$  év volt az átlagéletkor, a nemek aránya pedig 20 férfi és 28 női beteg. Vizsgáltuk társbetegségek meglétét, mint a hipertónia, 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.

#### **4.1.1. 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. A TCCD vizsgálatokat naponta egyszer végeztük az első 14 napon. 2 hét elteltével akkor folytattuk az ultrahangos vizsgálatot, amennyiben TCCD-vel igazolt vasospasmus volt a betegnek. 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. (1. ábra)

1. 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



#### 4.1.2. 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 tudtak kimutatni), míg a HES csoportban 34 betegnél (21 esetben sikerült, 13 esetben nem sikerült aneuryszmát 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 teendőik 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.

(1. táblázat)

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

1. 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)	$\chi^2, p$
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)	

#### 4.2. Takotsubo cardiomyopathia nem traumás subarachnoideális vérzésben

2017 márciusa és 2018 decembere között összesen 136 beteg felelt meg a beválogatási kritériumoknak. 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.

#### **4.2.1. 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.

#### **4.2.2. 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,  $\text{koefficiens} = 0,013 \pm \text{S.E.} 0,018$ , 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.

#### **4.2.3. A rizikófaktorok hatása a TTS előfordulására**

A TTS előfordulását az általunk vizsgált rizikófaktorok egyike sem befolyásolta. 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. (2. táblázat)

2. táblázat

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

Rizikófaktorok	Nincs TTS (n=97)	TTS (n=39)	Yates X <sup>2</sup>
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.

#### 4.2.4. A rizikófaktorok és a TTS súlyossága közötti kapcsolat

A TTS súlyosságát a vizsgált rizikófaktorok egyike sem befolyásolta. 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.

#### 4.2.5. A TTS előfordulása és a felvételtől 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. 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.

Az aneurysma és a vérzés lokalizációja, a felvételnél rögzített HH és GCS értékek nem befolyásolták a TTS előfordulását.

#### **4.2.6. A TTS súlyossága és a felvételnél rögzített pontszámok közötti kapcsolat**

A TTS súlyossága összefüggést mutatott a módosított Fisher pontszámmal, a Hunt-Hess pontszámmal, a WFNS pontszámmal és a GCS-sel. Az enyhe TTS előfordulása 13%, 11%, 26% és 25% volt az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es módosított Fisher pontszámú betegeknél, míg a súlyos TTS az 1-es pontszámú betegekben nem fordult elő, a 2-es pontszámú betegeknél 5%-ra, a 3-as pontszámú betegeknél 4%-ra és a 4-es pontszámú betegeknél 15%-ra nőtt. Ezek alapján megállapítható, hogy a súlyosabb vérzés esetén gyakrabban alakul ki TTS. 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 betegeknél 0-ról a HH 3-ban 10%-ra, HH 4-ben 5%-ra, míg HH 5-ben 29%-ra nőtt. 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. 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.

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 betegeknél (OR: 1,719,  $z = 2,923$ ,  $p = 0,003$ ). Hasonlóképpen, a TTS súlyossága is csak a módosított Fisher pontszámmal mutatott összefüggést (OR: 1,764,  $z = 3,071$ ,  $p = 0,036$ ).

#### 4.2.7. A vasospasmus kialakulása és a TTS közötti kapcsolat

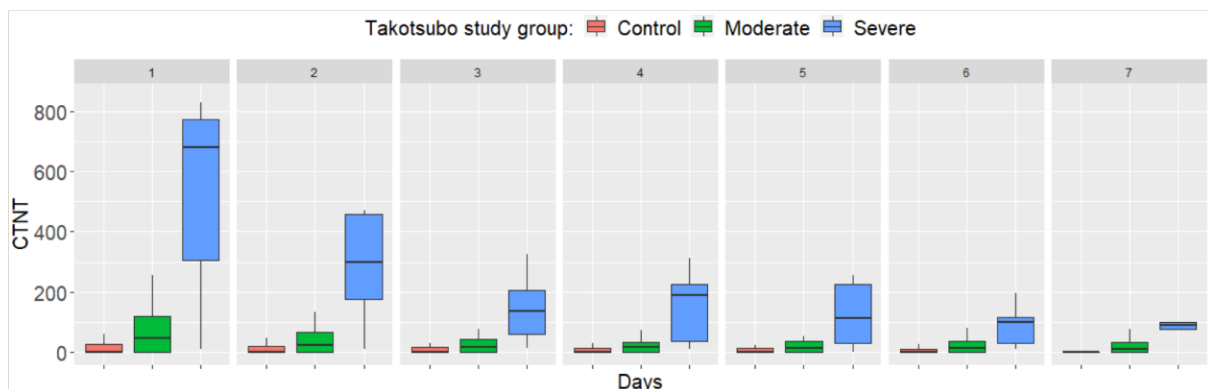
A beválogatott betegek közül 97 esetben nem diagnosztizáltunk TTS-t, ezek a betegek a kontroll csoportot alkották. Esetükben 23 alkalommal alakult ki vasospasmus, míg a TTS csoportban 39 betegből 13 esetben ( $\chi^2 = 0,74$ ;  $p = 0,36$ ), ami azt jelzi, hogy a TTS nem volt gyakoribb azoknál a SAV 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. ( $\chi^2 = 2,87$ ;  $p = 0,09$ ).

#### 4.2.8. 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. (2. ábra)

2. ábra

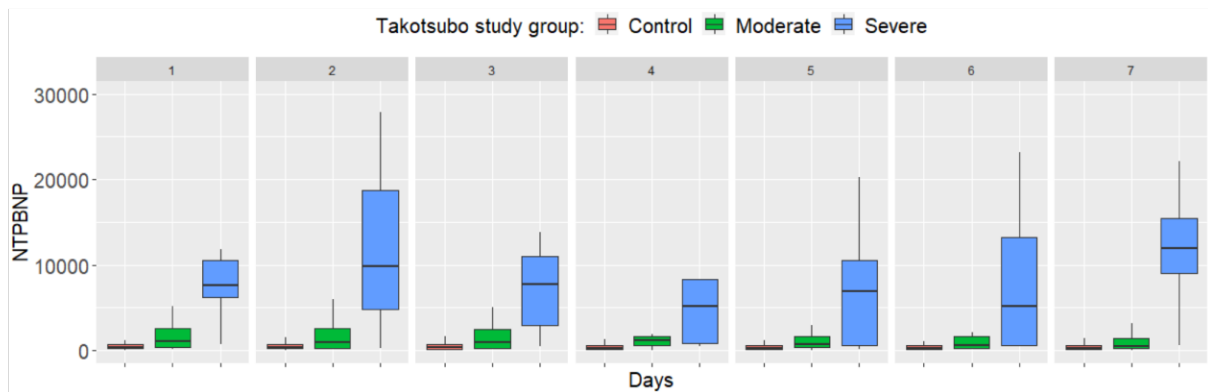
A kardiális troponin T (cTnT) eltérései a vizsgálati csoportok között az 1. és 7. nap között. A boxplotok a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják, a kiugró értékeket az egyértelműség érdekében kihagytuk. A különbségek minden vizsgálati napon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



Az NT-pro BNP esetében a különbségek minden nap szignifikánsak voltak, a súlyos TTS-csoportban mért magas értékek miatt. (3. ábra)

3. ábra

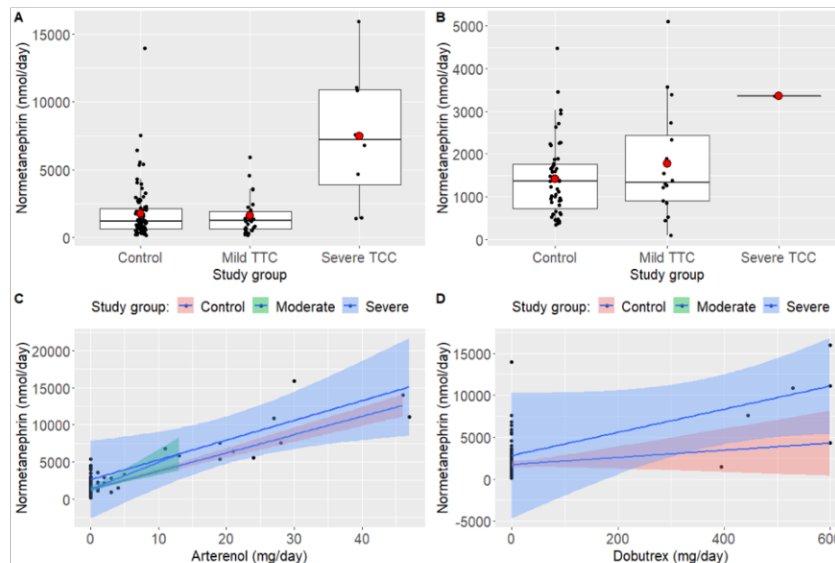
A B-típusú natriuretikus peptid N-terminális prohormonjának (NT-pro BNP) eltérései a vizsgálati csoportok között az 1. és 7. nap között. A boxplotok a medián értéket, a felső és alsó quartiliseket, valamint a minimális és maximális értékeket mutatják, a kiugró értékeket az egyértelműség érdekében kihagytuk. 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. 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. Végül, nem volt különbség a normetanephrin koncentrációban a vizsgálati csoportok között 180 nappal a vérzés után (általánosított lineáris modell,  $F_{2,54} = 0,209$ ,  $p = 0,812$ ). (4. ábra)

#### 4. 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.



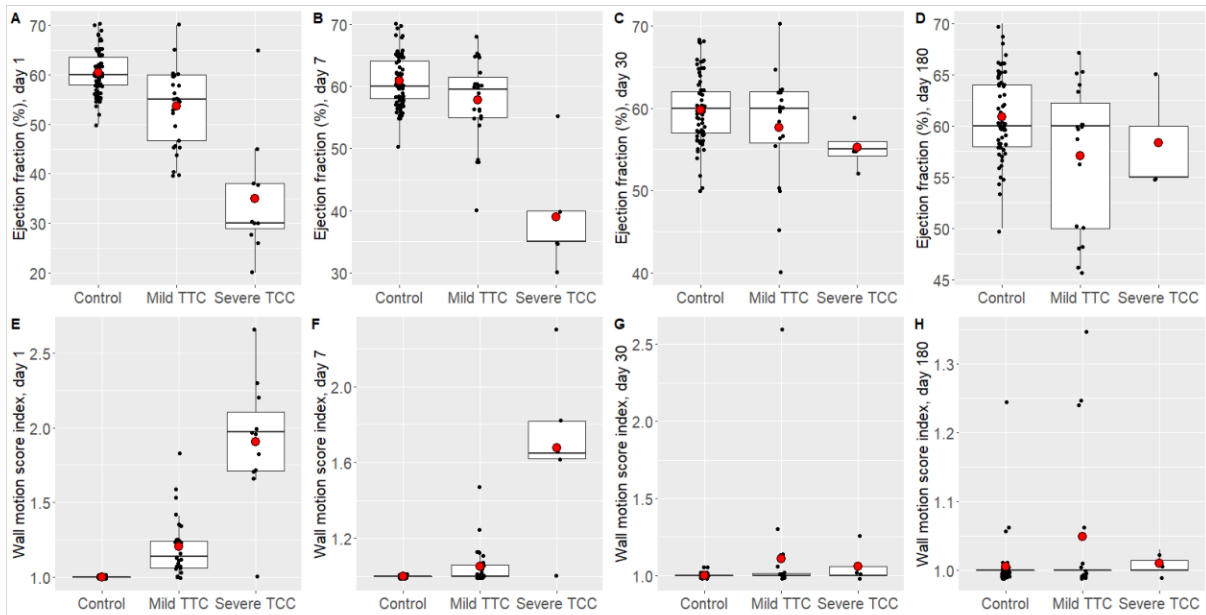
#### 4.2.9. Az echocardiographiával mért paraméterek időbeli változása

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. 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. A különbségek minden vizsgálati napon szignifikánsak voltak, és a különbség még 180 nap után is kimutatható volt. (5. ábra)

5. 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.



#### 4.2.10. 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:  $n = 1$

#### 4.2.11. 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. Minden különbség szignifikáns volt, kivéve a Barthel pontszámok különbségét a második kontroll során, ami azt jelzi, hogy a súlyos TTS a betegek rosszabb hosszútávú klinikai kimenetelével jár együtt.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. 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 betegeknél 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 betegeknél. 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. 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. Egge és munkatársai szintén nem találtak előnyt a hypervolaemiás, hypertoniás, haemodilutios terápiában (albumin és reomacrodex alkalmazásával) a normovolaemiás stratégiához képest a vasospasmus előfordulása és a klinikai kimenetel tekintetében. 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. 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. 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 folyadékgyensúly rosszabb kimenetellel jár. Ezzel összhangban, a legújabb ajánlások alapján a folyadékterápia célja az euvolaemia fenntartása, és a profilaktikus hypervolaemia kerülése. Diringer és munkatársai által kidolgozott konszenzusedokumentum 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. 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 szeptikus 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 folyadékgyenleg adatokon alapult, nem használtunk egyéb invazív haemodinamikai monitorozást. Ez a nap bizonyos időszakaiban egyenlőtlenségeket eredményezhetett a folyadékstátuszban, de a folyadékgyenleg 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.

## **5.2. 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 konzekutívan 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. 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. 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-betegeket 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. Kothavalet és munkatársai prospektív vizsgálatában a nők aránya 100%, illetve 78% volt. Kothavalet és munkatársai prospektív vizsgálatában a nők aránya 68% volt. A különbségek magyarázata az lehet, hogy a postmenopausában lévő nők ösztrogénhiánya fokozott szimpatikus hatást és endothel dysfunctiót 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. 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. 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. 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

mege erősítik, hogy a troponin nagy érzékenységgel képes kimutatni a bal kamrai dysfunctiot SAV-ban és az emelkedett szér um 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 betegek nál. Nyugalmi állapotban a szív receptoraira ható noradrenalin forrása 2-8%-ban az mellékvese medulla, a többi a szimpatikus idegvégződések ből szabadul fel. A TTS acut fázisában a keringő catecholaminok megnövekedett koncentrációját figyelték meg a szívizom szintjén. Továbbá a  $\beta$ 2 receptorok sűrűsége nagyobb a kamra apicalis, mint a basalis részén, míg a  $\beta$ 1-adrenerg receptorok túlnyomórészt a bázison expresszálódnak. Az adrenalin szintjének fiziológias emelkedése a  $\beta$ 2-adrenerg receptor Gs-ről Gi-re történő átkapcsolását eredményezi a  $\beta$ 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. 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 betegek nál a felvételtkor 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 betegek nál a szívizom scintigraphia segítségével. 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 betegek nál 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. 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 helyreállít. 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. 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%), de valamivel magasabb, mint amit Talahma (28%) és Abd (26%) talált. 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. Mutoh és munkatársai a módosított Rankin-skála alapján rosszabb 3 hónapos funkcionális kimenetelről számoltak be a <40%-os EF-fel rendelkező TTS betegeknél. 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.

## 6. Új megállapítások

- 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.
- 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 felvételtkor 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.

## 7. 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 méri fel az aneurysmás subarachnoideális vérzés és TTS közötti kapcsolatot.

Mivel az összes SAV beteget konzekutívan vontuk be, a vizsgálati csoportunkban jelentett 28,7%-os incidencia a TTS valós 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.

## 8. Publikációs lista



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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 neuroanestézia gyógyszerterana.  
In: Neuroanestézia 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**

## 9. 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 Dorottyának 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 Babettnek, 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.